



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

FARKLI ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİNİN  
PERİODONTOPATOJENLER ÜZERİNE  
ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

FEYZA TÖLÜ

Periodontoloji Ana Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE

TOKAT – 2017



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

FARKLI ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİNİN  
PERİODONTOPATOJENLER ÜZERİNE  
ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan  
FEYZA TÜLÜ

Periodontoloji Ana Bilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE

TOKAT – 2017

T.C  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

Farklı Esansiyel Yağ Asitlerinin Periodontopatojenler Üzerine  
Antimikrobiyal Etkisinin Değerlendirilmesi

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 25.04.2017

Jüri Üyeleri(Unvanı, Adı Soyadı)

Başkan: Prof. Dr. Hülya TOKER

Üye: Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

İmzası

*Hülya Toker*  
*Hatice Balcı Yüce*  
*Mehmet Murat Taşkan*

Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı Yönetim Kurulu'nun  
12.04.2017 tarih ve 11/08 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

*Mustafa Sahin*  
Dekan: Prof. Dr. Mustafa SAHİN



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(25/04/2017)

Arş. Gör. Dt. Feyza TÜLÜ



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda anlayış gösteren hem klinik hem de akademik çalışmalarda bilgilerini, tecrübesini ve önerilerini paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Hatice Balcı YÜCE' ye;

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN' a, Yrd. Doç. Dr. Özge GÖKTÜRK' e, Yrd. Doç. Dr. Hümera Aydemir TURKAL' a,

Çalışma arkadaşlarım Özkan KARATAŞ ve Fatma UÇAN YARKAÇ' a, bölümümüz personeline,

Tezimin mikrobiyolojik laboratuvar çalışmaları boyunca yardımlarını, değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen Prof. Dr. İsa KARAMAN' a, asistanları Hatice, Rabia ve Şule' ye

Projemizi desteklediği için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;

Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyip bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Nurhan TÜLÜ' ye, babam Selim TÜLÜ' ye,

Canım kardeşlerim Furkan ve Mithat' a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

Periodontal hastalıklar kronik, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklardır. Bu sebeple periodontal tedavinin amacı hastalığa neden olan bu bakterilerin eliminasyonudur. Antibiyotikler ve antiseptikler periodontal tedavide gerekli hallerde kullanılmasına rağmen çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Bitki kökenli esansiyel yağlar, doğal kökenli olup antimikrobiyal özellikleri ile bu kemoterapötiklere alternatif olabilecek bileşiklerdir.

Bu nedenle bu araştırmada, *Mentha pulegium* (filiskin), *Ziziphora tenuior* (uzun başlıklı kekik), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Szygium aromaticum* (karanfil), *Vitex agnus castus* (hayıt), *Echinophora tenuifolia* (tarhana otu), *Chenopodium botrys* (sirken otu), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Cymbopogon Citratus* (limonotu), *Peganum Harmala* (üzerlik) bitkilerine ait esansiyel yağların *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ATCC 33384<sup>TM</sup>), *Eikenella corrodens* (ATCC<sup>®</sup> 23834<sup>TM</sup>), *Streptococcus gordonii* (NCTC 7870) periodontopatojenleri üzerine antimikrobiyal etkileri disk difüzyon, minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) testleri ile araştırılmıştır.

Araştırma bulguları, karanfil ve tarçından elde edilen esansiyel yağların pozitif kontrol olan penisilin ve klorheksidinin etkisinden daha yüksek, siprofloksasin ve tetrasiklinden daha düşük antibakteriyel etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Pozitif kontrol ajanı olan metronidazol ise antibakteriyel etki göstermemiştir. Benzer şekilde, kullanılan bitkisel yağlardan sirken otu ve üzerlik esansiyel yağları hiç antibakteriyel etki göstermezken; diğer altı esansiyel yağ test edilen bakterilere karşı orta/zayıf düzeyde etkinlik göstermiştir.

Esansiyel yağlar, hidrofobik karakterleri sayesinde dental plağı ve plak bakterilerini uzaklaştırabilir ve diş hekimliğinde diş macunu, ağız gargarası, gingival jel ve/veya irrigasyon ajanı olarak kullanılabilir. Bu yağların klinik kullanımına yönelik in-vitro hücre kültürü, in-vivo hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Antibakteriyel etki, esansiyel yağ, periodontopatojen bakteriler

## ABSTRACT

Periodontal diseases are chronic, inflammatory and infectious diseases. Therefore, periodontal treatment aims to eliminate periodontopathogenic bacteria causing periodontal diseases. Antibiotics and antiseptics are usually used as adjunctive agents however; they have serious adverse effects. Herbal essential oils are natural products which have antibacterial efficacy against bacteria and could be alternative to the chemotherapeutic drugs.

In this research, antibacterial efficacy of certain essential oils (*Mentha pulegium* (filigree), *Ziziphora tenuior* (thyme), *Salvia officinalis* (sage), *Syzygium aromaticum* (clove), *Vitex agnus castus*, *Echinophora tenuifolia*, *Chenopodium botrys*, *Cinnamomum zeylanicum* (cinnamon), *Cymbopogon citratus* (lemongrass), and *Peganum harmala* (harmal) against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ATCC 33384<sup>TM</sup>), *Eikenella corrodens* (ATCC<sup>®</sup> 23834<sup>TM</sup>) and *Streptococcus gordonii* (NCTC 7870) via disc-diffusion, minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentration.

The results showed that clove and cinnamon essential oils had superior antibacterial efficacy than penicillin and chlorhexidine and inferior efficacy than ciprofloxacin and tetracycline. Metronidazole as a positive control agent had no inhibitory effect on test bacteria. Likewise, chenopodium and harmal had no antibacterial effect. Other six essential oils had moderate to weak efficacy against bacteria.

Essential oils can be helpful in eliminating microbial dental plaque and bacteria and also be beneficial in periodontal practice as dentifrice, mouthwash, gingival gel and/or irrigation agents. Future in-vitro, in-vivo and clinical studies regarding the use of these essential oils in clinical practice are necessary.

Keywords: Antibacterial effect, essential oil, periodontopathogenic bacteria

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL VE METOD.....	42
4.BULGULAR.....	51
5.TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	101



<b>Tablolar Listesi</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 3. 1: Araştırmada kullanılan pozitif ve negatif kontroller .....	45
Tablo 3. 2: Disklere emdirilen maddeler, konsantrasyonları, miktar ve disk numaraları .....	47
Tablo 4. 1: Test mikroorganizmalarına ait disk difüzyon zon çapları (mm) .....	52
Tablo 4. 2: <i>E. corrodens</i> üzerinde etkili test materyallerine ait MİK/MBK değerleri .....	55
Tablo 4. 3: <i>A.actinomycetemcomitans</i> üzerinde etkili test materyallerine ait MİK/MBK değerleri .....	55
Tablo 4. 4: <i>S.gordonii</i> üzerinde etkili test materyallerine ait MİK/MBK değerleri .....	56

<b>Şekiller Listesi</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2. 1: Socransky Bakteri Kompleksleri.....	11
Şekil 2. 2: <i>Mentha pulegium</i> bitkisi.....	33
Şekil 2. 3: Pülegon bileşiğinin kimyasal yapısı.....	33
Şekil 2. 4: <i>Ziziphora tenuior</i> bitkisi .....	34
Şekil 2. 5: <i>Salvia officinalis</i> bitkisi.....	35
Şekil 2. 6: 1,8-sineol(ökaliptol) bileşiğinin kimyasal yapısı.....	35
Şekil 2. 7: <i>Szygium aromaticum</i> bitkisi.....	36
Şekil 2. 8: Öjenol bileşiğinin kimyasal yapısı.....	36
Şekil 2. 9: <i>Vitex-agnus-castus</i> bitkisi.....	36
Şekil 2. 10 : Vitexsin bileşiğinin kimyasal yapısı.....	36
Şekil 2. 11: <i>Echinophora tenuifolia</i> bitkisi.....	37
Şekil 2. 12: Metil-öjenol bileşiğinin kimyasal yapısı.....	37
Şekil 2. 13: <i>Chenopodium botrys</i> bitkisi.....	38
Şekil 2. 14: <i>Cinnamomum zeylanicum</i> bitkisi ve kabuğu.....	39
Şekil 2. 15: Trans-sinamaldehit bileşiğinin kimyasal yapısı.....	39
Şekil 2. 16: <i>Cymbopogon citratus</i> bitkisi.....	40
Şekil 2. 17: Sital bileşiğinin kimyasal yapısı.....	40
Şekil 2. 18: <i>Peganum Harmala</i> bitkisi.....	41
Şekil 2. 19: Harman bileşiğinin kimyasal yapısı.....	41
Şekil 3. 1: Firmalardan temin edilen bakteriler.....	43
Şekil 3. 2: Çalışmaların yapıldığı steril kabin.....	46
Şekil 3. 3: Esansiyel yağların seyreltilmesi ve seyreltme değerleri.....	48
Şekil 3. 4: Pozitif kontrollerin seyreltilmesi ve seyreltme değerleri .....	49

Şekil 4. 1: Esansiyel yağların bakteriler üzerine antimikrobiyal etkisini gösteren disk difüzyon zon örnekleri.....	53
Şekil 4. 2: <i>E.corrodens</i> 'e antimikrobiyal etki gösteren test materyalleri ve oluşturdukları inhibisyon zonlar (mm).....	55
Şekil 4. 3: <i>A. actinomycetemcomitans</i> 'a antimikrobiyal etki gösteren test materyalleri ve oluşturdukları inhibisyon zonları (mm).....	55
Şekil 4. 4: <i>S.gordonii</i> 'ye antimikrobiyal etki gösteren test materyalleri ve oluşturdukları inhibisyon zonları (mm).....	56



## Kısaltmalar ve Simgeler Listesi

ATCC: American Type Culture Collection (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu)

Cdt: Citholethal Distonksiyon Toksini

CHX: Klorheksidin

CPC: Setilpiridinyum klorür

DKD: Diş Taşı Temizliği ve Kök Yüzey Düzeltmesi

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EY: Esansiyel Yağlar

FDT: Fotodinamik Terapi

g: Gram

GTF: Glukosiltransferaz

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksit

H<sub>2</sub>S: Hidrojen Sülfür

Ig A: İmmünglobulin A

Ig G: İmmünglobulin G

ISO: Uluslararası Standardizasyon Örgütü

L: Litre

LAgP: Lokalize Agresif Periodontitis

LDL: Low Density Lipid

LPS: Lipopolisakkarit

luxS: S-Ribosylhomocysteine Lyase

MBK: Minimal Bakterisidal Konsantrasyon

MDP: Mikrobiyal Dental Plak

MHA: Mueller Hinton Agar

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

µg: Mikrogram

$\mu$ L: Mikrolitre

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

MUC5B: Müsin 5B

MUC7: Müsin 7

NaClO: Sodyum hipoklorit

NB: Nutrient Broth

NCTC: National Collection of Type Cultures (Ulusal Kültür Türleri Koleksiyonu)

NH<sub>4</sub>: Amonyum

nm: Nanometre

NUG: Nekrotizan ülseratif gingivitis

NUP: Nekrotizan ülseratif periodontitis

O<sub>3</sub>: Ozon

pO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı

QS: Quorum Sensing

Rh: Redoks potansiyeli

SnF<sub>2</sub>: Stannöz florür

TSB: Tryptic Soy Broth

## GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, kronik karakterli enfeksiyöz hastalıklardır. Patojen bakteriler ve konak immün sisteminin karşılıklı etkileşimi sonucunda dişetlerinde kanama ile başlar ve periodontal ataşman kaybı, bağ dokusu ve alveoler kemik yıkımına bağlı olarak diş kaybına sebep olurlar. Periodontal hastalıktan etkilenmiş dokuların sağlığına kavuşabilmesi için, hastalığın ilerlemesi durdurulmalı ve kaybedilen dokuların tamiri sağlanmalıdır. Rutin olarak uygulanan diş yüzeyi temizliği ve subgingival küretajı içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi çoğu zaman yeterli olmaktadır. Ancak spesifik bakterilerin rol oynadığı bazı klinik durum ve hastalıklarda antimikrobiyal ajan kullanımı klinik başarı şansını arttıracaktır (Eltas & Yavuzer, 2012).

Dünyada en yaygın görülen enfeksiyöz hastalık plağa bağlı gingivittir. Oral hijyenin bozulması ile diş çevresinde plak birikimi başlar. Bu plak içerisinde çok farklı türde mikroorganizma bulunmaktadır ve bu mikroorganizmaların varlığı dişeti dokusunda lokal ve etkene spesifik olmayan bir yanıt oluşturur. Bu sebeple periodontal hastalıklarla başa çıkmanın en kolay yolu; neden olan patojen bakterileri etkisiz hale getirmektir (L. J. Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Periodontal hastalıklar, plak içeriğindeki bakteriler ve konağın bu bakterilere karşı savunması arasındaki dengenin periodontal patojenler lehine değişmesi ile oluşur. Tedavi başarısı iki unsura bağlıdır. Bunlardan ilki; periodontopatojen miktarını azaltmak, ikincisi ise konak savunmasını arttırmaktır. Geleneksel el aletleri ve ultrasonik aletler kullanılarak yapılan faz 1 tedavi her iki amaca da hizmet etmektedir.

Diş taşı temizliği ve kök yüzey düzeltmesi (DKD) ile küretaj uygulamaları, diş çevresindeki supragingival ve subgingival eklentileri uzaklaştırmak ve sağlıklı yumuşak dokuların tutunabileceği temiz, düz kök yüzeyi sağlamak amacıyla gerçekleştirilir (Tunkel, Heinecke, & Flemmig, 2002). Ancak etken olan bakterilerin patojenitelerinin ve virülans faktörlerinin fazla olduğu durumlarda antibiyotik uygulamaları tedaviye yardımcı olarak kullanılmalıdır. Sistemik enfeksiyon hastalıklarından farklı olarak periodontal hastalıklarda bakteriyemi bulguları genellikle görülmez. Hastalık tüm konakta düşük şiddetli ancak sürekli bir enflamatuvar yanıtı yol açar. Ayrıca, patojen bakterilerin çok çeşitli türlerde olması ve homojen bir enfeksiyon durumunun bulunmaması nedeniyle sistemik antibiyotik uygulamalarında çeşitli zorluklar vardır. Tek başına bütün şüpheli mikroorganizmalar üzerine etkili olan herhangi bir antibiyotik bulunmadığından, sistemik olarak etkileri bulunan fakat lokal bir hastalık olan periodontitis tedavisinde antibiyotik kullanımına dair mesleki bir fikir birliği yoktur. Ayrıca sistemik antibiyotik uygulaması; bakterilerin antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilmesi, vücudun normal florasının bozulması ve vücutta çeşitli yan etkilerin oluşması gibi dezavantajlar meydana getirebilir. Bu dezavantajları önlemek için lokal antibiyotik uygulamaları geliştirilmiştir. Ancak, lokal uygulamaların yüksek maliyeti, uygulamanın zaman alması, hastada aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişebilmesi, tat bozukluğu, dişeti çekilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (Leszczyńska, Buczko, Buczko, & Pietruska, 2011).

Son yıllarda bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiği ve yan etkilerinin hızla arttığı bilinmektedir. Bu nedenle yan etkileri çok az olan veya yan etkisi bulunmayan doğal kökenli ajanların kullanımına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır.

Bitkisel esansiyel yağlar (EY); farklı farmakokinetik özellikleri sayesinde ilaç kullanımına en iyi alternatif olabilecek ajanlardır. EY'ler ağırlıklı olarak sağlık, tarım, kozmetik ve gıda endüstrisinde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. EY'lerin kullanımı antik medeniyetlere kadar dayanmaktadır. Ortaçağdan beri bakterisidal, virusidal, fungusidal, antiparazitik, insektisidal etkileri nedeniyle tıbbi ve kozmetik amaçlı olarak kullanılmıştır. Bu yağlar, antibakteriyel özellikleri sebebiyle çeşitli enfeksiyonların tedavisinde oldukça başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Essawi & Srour, 2000).

Günümüzde en sık kullanılan oral antiseptik; klorheksidin (CHX) içeren ticari preparatlardır. Gram pozitif, gram negatif bakteriler, bazı virüs ve mantarlar üzerine antimikrobiyal etkisi vardır. Ancak CHX; hücreler üzerine seçici değildir, mikroorganizmaların yanında insan hücrelerine de zarar vermektedir. Ayrıca uzun süreli kullanımı tat bozukluğu ve dişlerde renklenmeye neden olur (Y.-C. Chang, Huang, Tai, & Chou, 2001; Giannelli, Chellini, Margheri, Tonelli, & Tani, 2008). Bu nedenlerden dolayı sitotoksik etkileri olmayan veya minimal olan doğal ajanlara gereksinim vardır.

Dolayısıyla bu 'Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi' çalışmasında; belirli esansiyel yağların periodontopatojen bakteriler üzerinde herhangi bir antimikrobiyal etkinliğinin olup olmadığının belirlenmesi, pozitif etki tespit edildiği takdirde hangi konsantrasyonlarda bu etkiyi sağladığının araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum dişi çevreleyen ve destekleyen ünedir ve dişeti, periodontal ligament, alveoler kemik ve sementten oluşmaktadır. Fonksiyonel gereksinimleri karşılayarak dişleri ağızda tutmak periodontal dokuların temel görevidir (Schroeder, 2012). Periodonsiyumda görülen hastalıklar başlıca gingivitis ve periodontitis olarak sınıflandırılmaktadır. Enflamasyonun dişetinde sınırlı olduğu, herhangi bir ataşman kaybının görülmediği durum gingivitis olarak tanımlanmıştır. Gingivitis periodontal hastalıkların en yaygın formudur. Dişetinde renk, kontur ve yüzey değişiklikleri, ödem, sondlamada kanama başlıca klinik bulgularıdır.

Periodontitis ise gingivitisten farklı olarak gingival sulkusta mikrobiyal plağın başlattığı enflamatuvar cevabın kemik dokusuna ilerlemesidir. Kronik ve agresif olmak üzere iki farklı klinik formu vardır (Al Habashneh, Alsalman, & Khader, 2015). Her ikisinin de ana etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak (MDP)'tır. Her iki hastalık formunda da dişetinde enflamasyon, cep oluşumu, periodontal ataşman ve kemik kaybı, dişetinde ödem ve renk değişikliği, dişeti kanaması klinik bulgular arasında gösterilmiştir (Yücel & Eltas, 2013). Ancak agresif periodontitiste bu patolojik değişiklikler daha hızlı ilerler ve dental plak içeriği daha spesifiktir. Ek olarak ailesel geçiş özelliği göstermesi, herhangi bir sistemik hastalık ile ilişkili olmaması ve subgingival florada *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*)'ın baskın patojen olması gibi özellikler yönünden kronik periodontitisten farklılıklar göstermektedir (Tonetti & Mombelli, 1999).

## **Periodontal Hastalığın Etiyolojisi**

Anaerobik bakterilerle birlikte mikrobiyal dental plak varlığı, periodontal hastalığın ana etiyolojik faktörü olarak kabul edilmektedir (Haake, Nisengard, Newman, & Miyasaki, 2002; Tezal, Scannapieco, Wactawski-Wende, Grossi, & Genco, 2006). Dental plağın içeriği, içerdiği bakterilerin virülansı ve konak immün yanıtı periodontal hastalığın ilerleyişini etkilemektedir. Konak immün yanıtı ile mikrobiyal dental plak arasındaki denge periodontopatojenler lehine bozulduğunda periodontal hastalık ortaya çıkar (Lindhe, Karring, & Lang, 2003). Ancak bazı sistemik durumlar ve hastalıklar plak içeriğini ve/veya konağın plağa verdiği yanıtı değiştirebilir.

Sigara, puberte, hamilelik ve tip 2 diyabet kronik periodontitis şiddet ve prevalansını etkileyen önemli faktörlerdendir. Bu faktörler içerisinde sigara ve diyabet kronik periodontitis için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Diyabetin periodontitis gibi bakteriyel enfeksiyonlar için yüksek risk oluşturduğu bilinmektedir. Hatta periodontal hastalıklar diyabetin altıncı komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (Löe, 1993). Yapılan çalışmalarda diyabetik bireylerde yara iyileşmesinin geciktiği ve dental plak antijenlerine karşı aşırı monosit cevabı görüldüğü için bu bireylerde periodontal hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir (Lalla, 2007). Sigara kullanımını da plağa karşı verilen konak yanıtını azaltır ve doku yıkımını şiddetlendirir (Genco, 1992)

### **Primer etiyolojik faktör; mikrobiyal dental plak**

Dental plak; diş, dolgu ve protezler dahil olmak üzere intra-oral sert yüzeylerde mikroorganizmaların kolonize olmasıyla oluşan grimsi-sarı renkte eklenti-birikintidir. Yaklaşık 1 mg ağırlığındaki 1 mm<sup>3</sup> diş plağında 10<sup>8</sup>'den fazla bakteri mevcuttur. Diş plağında 300'den fazla tür izole edilip karakterize edildiği halde, mevcut tüm türlerin

tespit edilmesi hala mümkün değildir (S. Socransky, Haffajee, Lindhe, Karring, & Lang, 2008). Plağın bakteriler dışında inorganik olarak kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, flor ve organik olarak glikoproteinler, polisakkaritler (dekstran), proteinler, lipitler gibi bileşenleri de içerdiği bilinmektedir (Rølla, Øsard, & Almeida Cruz, 1993).

Dental plak içeriği plağın bulunduğu konuma göre değişmektedir (Godoroja, 2004). Supragingival plak dişlerin klinik kronları üzerinde bulunur ve belli bir kalınlığa ulaştığında gözle ayırt edilebildiği gibi sond ile veya plak boyayıcı ajanlar ile tespit edilebilir. Subgingival plak ise dişeti oluğunda bulunması sebebiyle alet yardımıyla çıkarılmadıkça net görülemez.

### ***Dental plak formasyonu ve biyofilm***

İnsan ağızında bakteri kolonizasyonu bebeğin doğumdan sonra ilk nefesini aldığı andan itibaren oluşur. Daha sonra, dişler sürmeye başladığında ise oluşan ilk flora değişir ve sert doku yüzeylerine farklı bakteriler kolonize olur (Chetruş & Ion, 2013). Bu bakterilerin ekzopolimer matriks aracılığıyla diş yüzeyine ve birbirlerine yapışmalarını sağlayan organize yapısal birlikteliğine biyofilm adı verilir. Biyofilm; mikroorganizma topluluğunun enerji, boyutsal düzenlemeler, iletişim ve devamlılığını en üst düzeye çıkarmak için oluşturdukları sağkalım mekanizmasıdır (Donlan & Costerton, 2002). Biyofilmler, yapıları içinde yaşayan bakterileri korurlar ve böylece serbest dolaşan (planktonik) bakterilere karşı bir avantaj sağlarlar. Biyofilm bakterileri tarafından üretilen yapışkan ekstrasellüler matriks, mikrobiyal topluluğu çevreler ve onu kemoterapötik ajanların saldırıları da dahil olmak üzere fiziko-kimyasal çevresel tehditlerden korur (S. S. Socransky & Haffajee, 2002).

Biyofilmlerin dış yüzeyindeki mikroorganizmalar matriksteki kadar güçlü değildir ve biyofilm içinde daha derin olan bakterilerden daha hızlı büyürler. Yüzey mikroorganizmaları, yakındaki ağız yapıları ve dokuları üzerinde yeni biyofilm kolonileri oluşturmak için seyahat etmeyi kolaylaştıran bir özellik olan ayrılmaya daha yatkındır. Biyofilm bakterileri arasında iletişimi ve koordinasyonu sağlayan çeşitli sistemler geliştirilmiştir. Yalnızca biyofilm ile ilişkili bakterilerde görülen önemli bir özellik olan quorum sensing(QS); hücre yoğunluğunun aracılık ettiği gen ifadesidir. Bu dinamik sofistike iletişim sistemi, bakterilerin birbirlerinin varlığını izlemelerini ve biyofilmin belli bir alanındaki bakteri sayısına yanıt olarak gen ifadelerini modüle etmelerini sağlar (Thomas & Nakaishi, 2006). Bu süreç, otoindüktör-1 ve otoindüktör-2 olarak bilinen yayılabilen sinyal molekülleri aracılığıyla işler. Gram(+) ve Gram(-) bakteriler; luxS ( S-ribosylhomocysteine lyase) geni tarafından kodlanan otoindüktör-2 olarak bilinen molekülleri salgırlar (Kolenbrander ve ark., 2002). *Streptococcus gordonii* (*S.gordonii* )'de luxS; *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*)'in ana fimbriyası için bağlanma yeri sağlayan proteini kodlayan sspA ve sspB genlerinin ekspresyonunu başlatır. Bu nedenle ikincil bir koloni düzenleyicisi olan *P. gingivalis*'in; erken kolonizer olan *S. gordonii* varlığında plağa bağlanma yeteneğine sahip olduğu söylenebilir (Chung ve ark., 2001; Lamont ve ark., 2002; McNab ve ark., 2003).

### **Biyofilm oluşum aşamaları**

Biyofilmin büyümesi ve gelişimi dört aşamalı olarak gerçekleşir: başlangıç adezyonu, gecikme evresi, hızlı büyüme ve sabit durum. Biyofilm oluşumu bakterilerin bir dış yüzeyine tutunmasıyla başlar, bunu genetik ekspresyonda (fenotipik kaymalar) meydana gelen gecikme evresi izler. Daha sonra hızlı büyüme dönemi oluşur ve bir

ekzopolisakkarit matriks üretilir. Kararlı durumda biyofilm büyüme dengesine ulaşır. Yüzeyden kopmalar ve yüzeyde yer değişimleri meydana gelir ve yeni bakteriler mevcut bakteri topluluğunun üzerine eklenir (Gurenlian, 2007).

### **Başlangıç yapışması ve gecikme fazı**

Supragingival biyofilm oluşumunun ilk aşaması, diş yüzeylerinde pelikül olarak bilinen tükrük bileşenlerin birikmesidir. Pelikül, yüzeyi spesifik bakterilerin kolonizasyon oluşturabilmeleri için duyarlı hale getirir. Tükrük bezleri, biyofilm oluşumuna katkıda bulunan çeşitli protein ve peptidleri sentezler. Örneğin, MUC5B ve MUC7 gibi tükrük müsinleri (Levine ve ark., 1987; Tabak, Levine, Mandel, & Ellison, 1982) staterin ve prolinden zengin proteinler (Gibbons, 1984) diş yüzeylerine bakteri adezyonunu sağlayarak pelikül formasyonu oluşumuna katkıda bulunurlar. Pelikül oluşumu ağız ve diş bakımından birkaç dakika sonra başlar; bir saat içinde mikroorganizmalar peliküle bağlanır. Genellikle Gram(+) koklar dişleri kolonize eden ilk mikroorganizmadır. Planktonik dönemden başlayarak yaşam süresince bakterilerde fenotipik bir değişiklik meydana gelir ve bunun için önemli genetik düzenleme olarak fenotipik kaymayı teşvik eden gen sinyali gerekir. Genetik ifadesi değiştikçe, bakteri gelişiminde gecikme oluşur (Gurenlian, 2007).

### **Hızlı büyüme**

Hızlı büyüme aşamasında yapışık bakteriler biyofilm matriksini oluşturmak için büyük miktarlarda suda çözünmeyen hücre dışı polisakkaritleri salgırlar. Mikrokoloni oluşumu matrikste gerçekleşir. Zaman geçtikçe, çeşitli bakteriler katılır ve koagregasyon olarak bilinen süreç gerçekleşir. Bu durum biyofilmin bakteriyel

karmaşıklığını arttırır. Koagregasyon ve hücre bölünmeleri ile biyofilm kalınlığı artar (Costerton ve ark., 1987; Gibbons, 1984; Whittaker, Klier, & Kolenbrander, 1996).

### **Sabit durum/ ayrılma**

Sabit durum safhasında, biyofilm tabakalarının içindeki bakteri büyümesi yavaşlar veya statik hale gelir. Biyofilmin derinliklerinde bulunan bozulmuş bakteri hücreleri ve sitoplazmadan yoksun diğer hücrelerde ölüm meydana gelir. Yüzeye yakın bakteriler bozulmadan kalır. Bu evrede, başlangıçta yumuşak olan bakteri topluluğunda kristallenme ve mineralizasyon gözlemlenir (Wirthlin Jr & Armitage, 2004).

### **Periodontopatojen tanımı ve Socransky kompleksleri**

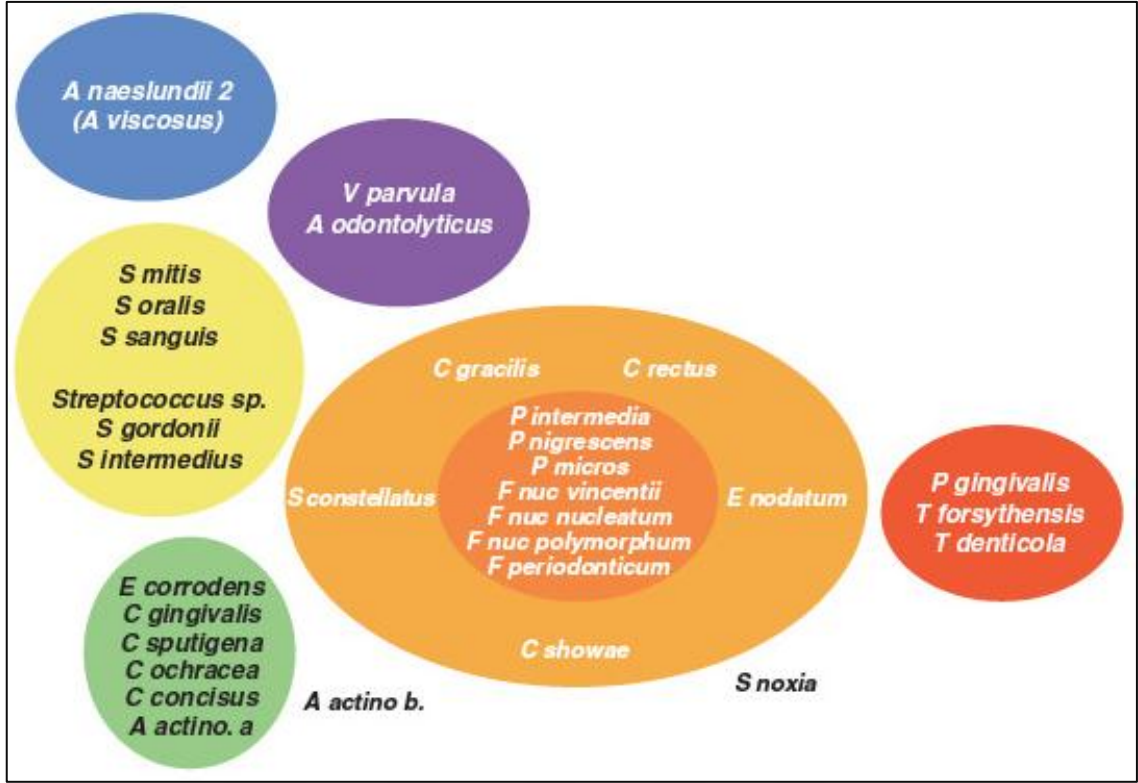
Bir bakterinin periodontopatojen olarak tanımlanabilmesi için belirli kriterleri taşıması gerekmektedir. Bu kriterler Socransky tarafından klasik Koch postülatlarının modifiye edilmesi ile aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur (Haffajee & Socransky, 1994) :

- Hastalarda ve hastalıktan etkilenmiş bölgelerde artan sayılarda bulunmak
- Tedaviden sonra ve sağlıklı durumda azalmak veya tamamen elimine edilebilir olmak
- Konak yanıtını provoke etme kabiliyetine sahip olmak
- Hayvan deneyi modellerinde hastalığa neden olma kapasitesine sahip olmak
- Periodontal tahribata neden olduğu bilinen virülans faktörleri üretebilmek

Bakterilerin patojenik özellikleri virülans faktörleri aracılığı ile oluşur. Konakta enflamatuvar reaksiyon, doğrudan bakteriyel enzimler ve toksinler ile veya dolaylı olarak antijenler ve aktivatörler ile başlar. Bakterilerin virülans kapasiteleri ayrıca lektinler, fimbrialar ve veziküller gibi adezyonla ilgili belirli faktörlerin üretimine de bağlıdır (Armitage, 2004; Brochut, Marin, Baehni, & Mombelli, 2005).

Periodontopatojen bakterilerin en önemli virülans özellikleri; proteazlar, asit fosfatazlar, lipopolisakkaritler, organik asitler, IgG ve IgA proteazları, kondroitinsülfataz, H<sub>2</sub>S, NH<sub>4</sub>, indol gibi metabolik son ürünler, endotoksin, lökotoxin, bakteriyel duvar mukopeptidlerdir (Antipa ve ark., 2015; Holt, Kesavalu, Walker, & Genco, 1999)

Socransky ve arkadaşları erken dönem plakta ağırlıklı olarak Gram(+) bakterilerin bulunduğunu ve zamanla plağın daha kompleks ve ağırlıklı olarak Gram(-) bakterilerin artışı ile sonuçlanan bir olgunlaşma sürecine girdiğini belirtmişlerdir. Subgingival mikrobiyotadaki organizmaları, sağlık ve çeşitli hastalık şiddetleri ile olan ilişkilerine dayanarak gruplara ayırmışlardır (Şekil 2. 1).



Şekil 2. 1: Socransky Bakteri Kompleksleri

Belirli bir bakteri kompleksinin periodontal enfeksiyonlarla ilişkisini açıklamak için farklı renkleri kullanmışlardır. Mavi, sarı, yeşil ve mor kompleksler, subgingival floranın erken kolonize olan üyelerini belirtmektedir. Turuncu ve kırmızı kompleksler, olgun subgingival plak ile ilişkili geç kolonize olan bakterileri içermektedir. Bazı bakteri kompleksleri sağlık ya da hastalık durumuyla doğrudan ilişkilendirilebilir. Örneğin, kırmızı kompleks bakteriler periodontal cep derinliği artışı ve klinik ataşman kaybı gibi periodontal hastalığın klinik göstergeleriyle doğru orantılı bir korelasyon gösterirler. Patojen bakteriler periodontal hastalık ile olan ilişkilerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (S. S. Socransky & Haffajee, 2002, 2005):



Çok güçlü - *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*;

Güçlü - *T. forsythia*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *Treponema sp*;

Orta - *E. corrodens*, *S. intermedius*, *P. micros*, *P. nigrescens*, *E. nucleatum*, ,  
*Eubacterium sp*.

***Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.actinomyecetemcomitans)***

*A.actinomyecetemcomitans*, *Actinobacillus/Aggregatibacter* cinsini de içeren taksonomik aile *Pasteurellaceae*'ye üye olup (Nørskov-Lauritsen, 2014), periodontal hastalığa sebep olabilen, Gram(-), mikroaerofilik koşullarda yaşayan hareketsiz patojen bir kokobasil oral bakteridir (Kaplan, Rangunath, Ramasubbu, & Fine, 2003). Lokalize agresif periodontitis (LAgP) tanısı konan hastaların %90'ında ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde ise %10-20 oranında *A.actinomyecetemcomitans* bulunduğu bilinmektedir (Hamlet ve ark., 2001; Haubek ve ark., 2008; Suda ve ark., 2003). Güncel olarak bu bakterinin yedi serotipi (a-g), lipopolisakkaridin (LPS) O-polisakariti olan immünodominant antijene dayanarak sınıflandırılmıştır. B serotipi sıklıkla lokalize agresif periodontitis (LAgP) ile ilişkilendirilmektedir (Åberg, Kelk, & Johansson, 2015).

*A.actinomyecetemcomitans*, vücutta farklı bölgelerde kolonize olabilmesine rağmen ilk kolonizasyon yeri ağızdır (Rudney, Chen, & Sedgewick, 2005). *A.actinomyecetemcomitans*'ın bilinen virülans faktörleri; lökotoxin, sitolethal distonksiyon toksini (Cdt) (Matangkasombut ve ark., 2010; Shenker ve ark., 2004), lipopolisakkarit (LPS), kemik rezorpsiyonunu tetikleyen toksinler ( Jørgen Slots, 1984) ve epitelotoksindir (Wang, Azuma, Shinohara, & Ohura, 2001). Bunlardan lökotoxin ve citolethal distonksiyon toksin (Cdt); *A.actinomyecetemcomitans* tarafından eksprese

edilen en önemli virülans faktörleridir. Lökotoksin; membranolitik aktivite ile hedef hücrenin membranında porlar oluşturup hücre içine hızlıca  $Ca^{+2}$  iyon girişine neden olarak nekroza ve apoptoza yol açar. Lökositlerin yok olması, *A.actinomycescomitans*'in konaktaki kolonizasyonunu ve sebep olduğu yıkımı artırır (Makesh Raj, Jude, Kannan, Sai Krishna, & Shankar, 2014). Cdt, kaspaz vasıtasıyla lenfositlerin apoptozunu indükler ve aynı zamanda fibroblast ve periodontal bağ doku hücre proliferasyonunu inhibe eder (DiRienzo, 2014). Bu şekilde konağın savunma mekanizmasını ve rejeneratif kapasitesini azaltır. *A.actinomycescomitans*'in epitel ve makrofaj gibi hücrelere invaze olduğu gösterilmiştir (Okinaga, Ariyoshi, & Nishihara, 2015) ve bu özelliği *A.actinomycescomitans*'a konak savunmasına karşı korunma sağlar. Ayrıca, konak hücreleri içerisinde yaşamaya devam edebilmesi, *A.actinomycescomitans*'in standart periodontal tedavi yöntemi olan diş taşı temizliği ve kök yüzey düzeltilmesi ile elimine edilmesini zorlaştırır. Bu nedenle agresif periodontitis tedavisinde standart tedavi prosedürlerine ilave olarak antimikrobiyal ajan kullanımı gereklidir.

### ***Eikenella corrodens* (*E. corrodens*)**

*Eikenella corrodens*, insanların ağız boşluğunda ve üst solunum yollarında sıkça bulunan Gram(-), yavaş büyüyen fakültatif bir anaerobtur (Apolonio ve ark., 2007). *E. corrodens* yerli oral floraya aittir, fakat fırsatçı bir patojen de olabilir. *E. corrodens* dişe tutunmuş plakta tespit edildiği için bu bakterinin insan periodontal ceplerinde bulunan bazı Gram(+) ve Gram(-) bakterilerle spesifik koagregasyon yoluyla biyofilm oluşumunun ilk evrelerine katıldığını gösteren bulgular vardır. Germ-free sıçanların *E. corrodens* ile monoenfekte edilmesi sonucunda ciddi alveolar kemik kaybı ile birlikte

periodontal hastalık gelişmiştir bu sebeple periodontopatojen olduğu düşünülmektedir (Noiri, Li, & Ebisu, 2001).

Hastalığın seyrinde, bu bakteri çoğunlukla ileri periodontitisli hastaların subgingival plağında bulunmaktadır (Chen & Wilson, 1992), ancak artirit (C.-C. Chang & Huang, 2004) ve beyin apsisi (Karunakaran, Marret, Hassan, & Puthuchery, 2004) gibi çeşitli ağız dışı insan enfeksiyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir. *E.corrodens*; lipopolisakkarit, dış membran proteinleri, adezinler ve ekzopolisakkarit gibi çeşitli virülans faktörlerine sahiptir (Chen & Wilson, 1992). *E.corrodens*; periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan klindamisin, tetrasiklin ve metronidazol gibi bazı antibiyotiklere karşı da dirençlidir (Clay Walker & Karpinia, 2002).

#### ***Streptococcus gordonii* (*S. gordonii*)**

Gram pozitif, hareketsiz, fakültatif anaerob olan *Streptococcus gordonii*, insan oral florasının kommensal bir türüdür. *S. gordonii*; diş yüzeylerinde erken kolonize olurken, *Streptococcus sobrinus* ve *Streptococcus mutans* gibi mutans streptokoklar geç koloni düzenleyicileri olarak kabul edilir. *S. gordonii*; sialik asit adezyonu vasıtasıyla spesifik etkileşimlerle (M. Cowan, Taylor, & Doyle, 1987) ya da tükürük K amilazına bağlanma yerleri vasıtasıyla pelikula bağlanabilir (Scannapieco, Torres, & Levine, 1995). *S. gordonii*, sakkarozdan ekstrasellüler glukanlar sentezleyen glikoziltransferaz (GTF) üretir (Sutherland, 1999).

*S. gordonii*; biyofilm oluşumunu başlatmada ve *P. gingivalis* gibi daha sonraki kolonizerler için bağlayıcı bölgeler sağlayarak biyofilmin olgunlaşmasında merkezi bir rol oynar (De La Fuente, Flores, & Moraga, 2013). *S. gordonii* ve *P. gingivalis* arasındaki karşılıklı etkileşiminin, şiddetli periodontal hastalık formlarının başlaması ve

ilerlemesiyle ilgili bakteri topluluklarının gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Forsgren, Lamont, & Persson, 2010). *P. gingivalis* uzun fimbriası (FimA), streptokok yüzeyinde bulunan gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaza bağlanır (Maeda ve ark., 2004). Buna ek olarak, *P. gingivalis* kısa fimbriası (Mfa), yaklaşık 80 amino asit bağlama epitopu (Demuth, Irvine, Costerton, Cook, & Lamont, 2001) vasıtasıyla streptokokkal SspA / B (antijen I / II) adezinlerini angaje eder (Y. Park ve ark., 2005).

*S. gordonii* ağız dışı alanlarda da patojenik potansiyele sahiptir ve enfektif endokarditte etiyolojik bir mikroorganizma olduğu düşünülmektedir (Douglas, Heath, Hampton, & Preston, 1993). *S. gordonii*'nin yüksek miktarda bulunması periodontal enflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (S. Socransky, Haffajee, Smith, & Duff, 2000). Geleneksel olarak kommensal kabul edilen *S. gordonii* de dahil olmak üzere oral streptokokların bir alt kümesi, yakın zamanda "Periodontal hastalık oluşumunu kolaylaştıran yardımcı patojenler" olarak önerilmiştir (Whitmore & Lamont, 2011). Periodontal yıkıma katkıda bulunan biyofilm topluluklarından *A.actinomyecetemcomitans* (Liu & Burne, 2011), *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* ile metabolik uyumluluk göstermesi sebebiyle son zamanlarda *S.gordonii*'nin diğer türlerle metabolik işbirliğine olan ilgi artmaktadır (Kuboniwa ve ark., 2009; Periasamy & Kolenbrander, 2009).

### **Periodontitiste Tedavi Yaklaşımları**

Periodontitis, spesifik mikroorganizmaların veya mikroorganizma gruplarının neden olduğu, periodontal ligament yıkımı, alveoler kemikte ve dişi çevreleyen epitelyum ve bağ dokusunda kayıp ile birlikte dişi eti çekilmelerine neden olan, dişi

destekleyen dokuların enflamatuvar hastalığıdır. İdeal olarak periodontal tedavi; enflamasyonu ortadan kaldırmalı, periodontal hastalığın ilerlemesini durdurmalı, estetiği geliştirmeli ve sağlığın korunması için sürekli bir ortam yaratmalıdır (Tanwar, Hungund, & Dodani, 2016). Geleneksel periodontal tedavi; diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi veya cerrahi prosedürler ile mekanik debridmanla subgingival mikrobiyal plağın eliminasyonu veya patojenik bakterilerin baskılanmasını içerir (Saglie, Carranza, Newman, Cheng, & Lewin, 1982). Günümüzde en çok kullanılan tedavi modeli Carranza ve ark.'nın literatüre kazandırdığı modeldir (Newman, Takei, Klokkevoold, & Carranza, 2011).

Periodontal tedavi planlamasında Carranza modeli (Newman ve ark., 2011):

1. Ön hazırlık dönemi (Başlangıç Fazı); dental veya periapikal, periodontal acil müdahale gerektiren durumlara müdahale edilmesini ve umutsuz dişlerin çekilmesini kapsamaktadır. Gerekliyse geçici restorasyonlar yapılabilir.
2. Cerrahi olmayan faz (Faz I Tedavi) da ise; hasta eğitimi ile birlikte plak kontrolü amaçlanmaktadır. Bu faz bünyesinde yapılabilen tedaviler şunlardır;
  - Diyet kontrolü (yaygın çürük bulunan hastalarda)
  - Diş taşlarının uzaklaştırılması, kök yüzey düzeltilmesi
  - Protetik ve restoratif irritasyon faktörlerin düzeltilmesi
  - Antimikrobiyal tedavi (lokal veya sistemik)
  - Oklüzal düzenleme
  - Küçük ortodontik hareketler
  - Geçici splint ve protezler

3. Cerrahi faz ( Faz II Tedavi) de ise endodontik tedaviler ve implant yerleştirilmesi de dâhil olmak üzere rezeksiyon ve rejenerasyon amaçlı tüm periodontal cerrahi işlemler yapılmaktadır.
4. Restoratif faz( Faz III Tedavi); final restorasyonların yapılması, sabit ve hareketli protezlerin yapılması ve yapılan bu tedavilerin değerlendirilmesini kapsamaktadır.
5. İdame fazı ( Faz IV Tedavi) ; plak ve diş taşı, dişetin durumu, cep derinliği, oklüzyon, mobilite ve diğer patolojik değişiklikler gibi parametrelerin ve yapılan tedavi yanıtının değerlendirildiği, periyodik olarak kontrol edildiği fazdır.

### **Cerrahi olmayan periodontal tedavi**

Cerrahi olmayan periodontal tedavide, primer etiyolojik faktör olarak kabul gören mikrobiyal dental plak (MDP) ve içerisindeki patojen mikroorganizmaların eliminasyonu hedeflenmektedir. Bu sebeple ilk adım olarak hastaya oral hijyen eğitimi verilir, evde kişisel ağız bakımı için de klorheksidin (CHX), setilpiridinyum klorür (CPC), esansiyel yağlar (EY), stannöz florür (SnF<sub>2</sub>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) , heksitidin, delmopinol içerikli antimikrobiyal ağız gargaraları tedavi ile desteklenmektedir (Gunsolley, 2006).

Klinik uygulamalarda ise periodontal tedavinin ana hedefleri; sondlamada cep derinlikleri ve kanama miktarını azaltmanın yanı sıra klinik ataşman kazancı sağlamak ve gelecekte olması muhtemel ataşman kaybını önlemektir. Tedavi ile birlikte gözlenen klinik düzelmelere subgingival mikrobiyal floranın hastalıkla ilişkili bir mikrobiyal profilden sağlıkla uyumlu bir profile geçişi eşlik eder (Feres ve ark., 2014; S. S.

Socransky & Haffajee, 2002). Bu hedefe ulaşmak için antimikrobiyal tedaviler, yalnızca derin periodontal cebe değil aynı zamanda periodontal patojenler barındıran sığ cepler ve diğer oral yüzeylere de ulaşmalıdır (Faveri ve ark., 2006).

Periodontal tedavide altın standart olarak kabul edilen diş taşı temizliği ve kök yüzey düzeltilmesi işleminin orta ve derin ceplerle sınırlandırılması, hem sert hem de yumuşak doku travmalarını önlemek için sığ yerlerin enstrümantasyonundan kaçınılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği vardır (L. Heitz-Mayfield, Trombelli, Heitz, Needleman, & Moles, 2002). Bu mekanik tedavi sadece diş yüzeylerini hedefler, dil ve ağız mukozası gibi ağızdaki diğer alanları etkilemez. Buna ek olarak DKD; derin ceplere, diş furkasyonlarına, epitel hücrelerine ve bağ dokusuna invaze olan bakterilere erişemeyebilir. Sonuç olarak DKD, özellikle de derin periodontal ceplerin bulunduğu ileri hastalık vakalarında istenen klinik gelişmeleri elde etmek ve periodontal sağlığı sürdürmek için gereken subgingival mikrobiyal kompozisyon değişikliklerini sağlamaz (Loesche & Grossman, 2001; Sampaio ve ark., 2011). Bu nedenle, periodontal tedavinin başarısını arttırmak için başlangıç periodontal tedaviye ilave olarak farklı lokal ve sistemik antimikrobiyal ajan kullanımı, lazer ve fotodinamik tedavilerin kullanımı gibi tedaviye yardımcı alternatif yaklaşımlar önerilmiştir.

### ***Periodontal tedavide antimikrobiyal tedavinin önemi***

Periodontal tedavi; konak ve bakteri arasındaki dengenin yeniden sağlanmasını, kaybedilen dokuların kazanılmasını ve elde edilen sağlık durumunun idamesini amaçlar. Periodontal tedavi ile sadece patojenik mikrobiyotanın yok edilmesi veya en azından önemli ölçüde azaltılması değil, aynı zamanda periodontal olarak hastalıklı bölgelerde

anaerobik mikrobiyota yerine sağlıkla ilişkilendirilebilecek bir mikrobiyota oluşturacak şekilde çevrenin modifikasyonu da sağlanır. Bu da, parsiyel oksijen basıncının ( $pO_2$ ), yüksek redoks potansiyelinin ( $R_h$ ) ve nötr veya düşük pH'lı fiziko-kimyasal koşulların terapötik uygulamalar ile yükseltilmesi anlamına gelir (N. P. Lang, 2015). Mikroorganizmaların tamamı elimine edilemese bile, konak geride kalan düşük miktarlarda bakteriyi tolere edebilir. Ama mikroorganizmaların eliminasyonunda yetersizlik, tedavide başarısızlığa ve nükse yol açabilecek biyolojik bir etken olarak dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, antimikrobiyal ajanların periodontal tedaviye destek olarak kullanımı, mekanik işlemlerin etkilerini arttırabilir ve cerrahi tedavi gereksinimini azaltabilir.

"Yardımcı tedavi" terimi, anti-enfektif ajanlar (lokal veya sistemik) ve / veya konak bağışıklığını düzenleyen ajanlar kullanılarak enflamatuvar yükü azaltmak için ilave veya yardımcı uygulamaların tümünü kapsamaktadır. Buna, supragingival ve subgingival irrigasyon gibi yaklaşımlar da dahildir (Bader, 2010).

### **Periodontolojide yardımcı tedavi olarak kullanılan antimikrobiyal ajan ve uygulamalar**

Lazer ve fotodinamik terapi (FDT)

Lazerler, periodontal tedaviye yardımcı olarak bakterisidal etki ve kanama kontrolü açısından avantajlıdırlar (Aoki, Sasaki, Watanabe, & Ishikawa, 2004; Folwaczny, George, Thiele, Mehl, & Hickel, 2002). Lazer uygulamalarında antibakteriyel etki, ışın uygulayan ucun doğrudan teması ile ortamda oluşan ısıdan kaynaklanır. Ancak günümüzde düşük doz lazer cihazları ile kimyasal bir ajanın dokuya uygulanmasının önemli düzeyde antibakteriyel etki sağladığı bilinmektedir. Bu uygulama fotodinamik terapi (FDT) olarak adlandırılmıştır.



FDT; fotoaktif bir maddenin, fotosensitizerin, uygun dalga boyunda ışık ile aktive edilerek hedef hücreye bağlanması ilkesine dayanmaktadır. Süreç esnasında, bakteriler ve ürünleri ile reaksiyona giren ve onlar için toksik olan serbest oksijen radikalleri üretilir. Gram(+) bakteriler FDT'ye karşı en duyarlı olan bakterilerdir, ancak uygun fotosensitizer ve dalga boyu seçilerek Gram(-) bakteriler de imha edilebilir (Campanile, Giannopoulou, Campanile, Cancela, & Mombelli, 2015). FDT, enfeksiyon kontrolü için non-invaziv bir yaklaşımdır ve mekanik tedaviye ek olarak kullanılmaktadır (Annaji ve ark., 2016). FDT her ne kadar ümit vaat eden bir yaklaşım olsa da; DKD' ye ek olarak fayda sağlamadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (Sgolastra, Petrucci, Gatto, & Monaco, 2012; Sgolastra, Severino, Gatto, & Monaco, 2013).

DKD ile birlikte FDT; sadece DKD uygulamasına oranla *Treponema denticola*, *E. corrodens*, *Capnocytophaga spp.* (Chondros ve ark., 2009) ve *P. gingivalis* (Polansky, Haas, Heschl, & Wimmer, 2009) düzeylerinde daha fazla azalma sağlamaktadır.

### Ozon (O<sub>3</sub>)

Ozon; güçlü antimikrobiyal özelliklere sahip olması ve bakterilerde direnç oluşumuna neden olmaması açısından önemli antiseptik bir ajan olarak dikkate alınmaktadır (Fukui ve ark., 2014). Antimikrobiyal etkisi, primer olarak hücrelerin sitoplazmik membranında meydana getirdiği yıkımın ve sekonder olarak proteinlerin oksidasyonu ile organel fonksiyon kaybı ile hücrelerarası içeriği modifiye etmesinin bir sonucudur (Seidler ve ark., 2008). Ozonun bu etkileri sadece antioksidan savunması ve enzimleri olmayan mikrobiyal hücrelere spesifiktir. Vücut hücrelerinin güçlü bir

antioksidan sistemi olduğu için bu hücrelere zarar veremez. Ozon, antibiyotiklere dirençli bakteriler üzerinde çok etkilidir. Antimikrobiyal aktivitesi, asidik pH'a sahip sıvı ortamlarda artar. Araştırmalar ozonun birkaç saniyelik uygulamasının bakterilerin tüm hayati fonksiyonlarını durdurduğunu göstermektedir. Gram(+) bakteriler; Gram(-) bakterilere göre ozonun etkisine karşı daha duyarlıdır (Srikanth, Sathish, & Harsha, 2013). Periodontal tedaviye yardımcı olarak ozon, direkt gaz halinde, suda ve/veya zeytinyağında çözünmüş olarak sıvı ve jel formları ile uygulanabilir. Biyofilm tabakasının uzaklaştırılması, bakteriyel patojenlerin ortadan kaldırılması, periodontal cep içi dezenfeksiyon ve enfeksiyon kontrolü açısından oldukça başarılı bulunmuştur (Saini, 2011).

#### Povidone iyot

Povidon iyot; cilt enfeksiyonları, yanık ve yara tedavisinde sıkça kullanılan güçlü bir antiseptiktir. Periodontitis patogenezinde rol oynayan bakteriler ile birlikte bir herpesvirüs olan sitomegalovirüse karşı da belirgin antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Suda çözünebilir, sağlıklı ya da hastalıklı oral mukozayı tahriş etmez ve klorheksidinde görülen dişlerde ve dilde renk değişikliği ve tat hissi değişikliği gibi olumsuz yan etkilere neden olmaz (Jørgen Slots, 2002). Tek başına antiseptik olarak kullanımına ilaveten, ultrasonik kavitrone ile % 10'luk povidon iyot çözeltileri (1 kısım povidon iyot 9 kısım veya daha az su) detarraj sırasında antibakteriyel etki sağlamaktadır. Subgingival irrigasyon için %10'luk povidon iyot, art arda uygulamalarla en az 5 dakikalık bir temas süresi sağlanarak uygulanır. Ayrıca subgingival uygulama için geliştirilen kontrollü salınım sistemleri de bulunmaktadır (Sahrman, Puh, Attin, & Schmidlin, 2010).

### Sodyum hipoklorit (NaClO)

Sodyum hipoklorit; geniş antimikrobiyal aktivite ve hızlı bakterisidal etki ile güçlü bir antimikrobiyal ajandır. Ancak dokuda toksik ve kostik etkilere neden olması nedeniyle periodontal tedavilerde canlı dokuda uygulama alanı yoktur.

### Klorheksidin (CHX)

Klorheksidin esasen bakterilere karşı, düşük seviyelerde de virüslere karşı etkili olan bir difenil bileşimidir. Katyoniktir ve bu nedenle bazı diş macunu içerik maddeleri de dahil olmak üzere anyonik bileşikler etkisini nötralize etmektedir. Etkinliği alkali ortamda artarken organik madde varlığında azalır (Jørgen Slots, 2002). Antibakteriyel etkinliği kimyasal yapısından kaynaklanmaktadır. CHX fizyolojik pH'da ortama pozitif yüklü iyon salınımı yapar. Bu katyonlar negatif yüklü bakteri hücre duvarına bağlanarak(iç zardaki fosfolipitlere) hücre duvar fonksiyonlarını engeller (Goldstep, 2014). CHX'in etkisi, protein sentezi inhibisyonu (Pucher & Daniel, 1992), DNA sentezi inhibisyonu (Hidalgo & Dominguez, 2001), apoptozisi indüklemesi gibi biyolojik aktivitelerinden kaynaklanır (Faria ve ark., 2007).

İlk olarak CHX, % 0,2'lik konsantrasyonda antiplak ajan ve ağız gargarası olarak kullanılmaya başlanmış ve daha sonra % 0,12'lik daha düşük bir konsantrasyonun ağız gargarası olarak yeterli etkiyi sağladığı bulunmuş ve bu doz rutin kullanıma sunulmuştur (Rath & Singh, 2013). Ancak %0,12 ve %0,2'lik dozları subgingival irrigasyon için yeterli bulunmamış ve bu nedenle çok daha yüksek bir konsantrasyon olan %2'lik konsantrasyon önerilmiştir (Jørgen Slots, 2002).

CHX, ağız garagarası ve subgingival ajan olarak başarılı bir şekilde kullanılsa da uzun süre kullanımında normal ağız florası bakterilerini baskıladığı için mantar süperenfeksiyonuna yol açmakta, dişlerde tat bozukluğu ve lekelenmelere sebep olmaktadır (Y.-C. Chang ve ark., 2001; Giannelli ve ark., 2008). Ayrıca osteoblast (Cabral & Fernandes, 2007; Patel, Ide, Coward, & Di Silvio, 2006) ve fibroblast gibi hücrelere karşı toksik etki gösterdiği için potansiyel olarak periodontal iyileşmeyi engelleyen kollajen ve kollajen olmayan proteinlerin üretimini azaltabilir (Jørgen Slots, 2002). Klinik olarak en sık kullanılan antimikrobiyal ajan olan CHX'in bu dezavantajlarını giderebilmek için lokal etki gösteren preparatlar geliştirilmiştir (PerioChip®). Ek olarak, bu preparatların klinik etkinliği araştırmalarca gösterilmiş olsa da lokal uygulamalar, gargara ve irrigasyon ajanı olarak rutin kullanımına gerçek bir alternatif olamamıştır (Daneshmand, Jorgensen, Nowzari, Morrison, & Slots, 2002).

#### Sistemik antibiyotik uygulaması

Antibiyotikler, düşük konsantrasyonlarda seçici mikroorganizmaları inhibe eden veya öldüren, doğal veya sentetik organik maddeler olarak tanımlanır (JØRGEN SLOTS & Ting, 2002). Sistemik antibiyotiklerin periodontal tedaviye etkileri üzerine ilk klinik çalışmalar 1970'lerin sonunda ve 1980'lerde lokalize agresif periodontitis tedavisinde tetrasiklin kullanımı ile başlamıştır (Slots ve ark., 1979; Lindhe, 1981; Lindhe ve Liljenberg, 1984). Agresif periodontitis tedavisinde antibiyotiklerin sağladığı klinik düzelme 1980 ve 1990'larda, hemen hemen tüm mevcut antibiyotiklerin kronik ya da agresif periodontitis tedavisinde kullanımına yol açmıştır. Periodontal tedavi ile birlikte sistemik periodontal antibiyotik uygulaması; mekanik periodontal tedaviyi güçlendirmeyi ve tedaviden sonra kalan subgingival patojenlerin eliminasyonu ile

enfeksiyonun üstesinden gelmede konak savunma sistemini desteklemeyi amaçlamaktadır (Winkelhoff, Rams, & Slots, 1996). Ancak periodontal hastalıklar monoenfeksiyonlardan farklı olarak tek bir patojenden kaynaklanmaz. Tedaviye yardımcı olarak uygulanan antibiyotiklerin farklı mikroorganizmalara karşı etki göstermesi beklenir. Periodontal tedaviye yardımcı olarak antibiyotikler aşağıdaki durumlarda kullanılır:

Kronik periodontitis genellikle konvansiyonel tedaviye iyi yanıt verir. Ancak tedaviden sonra hızla remisyon durumuna gelen veya tedaviye yanıt vermeyen kronik periodontitis lezyonları için konvansiyonel tedavi ile birlikte antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu tarz kronik periodontitis vakaları için literatürde kullanımı önerilen antibiyotikler şunlardır (Jolkovsky & Ciancio, 2006; Jorgen Slots, 2004):

Tetrasiklin, Doksisisiklin, Metronidazol, Klindamisin, Amoksisilin + Klavulanik asit (Augmentin), Azitromisin, Metronidazol + Amoksisilin, Spiramisin.

LAgP, çoğunlukla *A.actinomycescomitans* bakteri kolonizasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli LAgP lezyonlarının tedavisi için sistemik metronidazol+amoksisilin kombinasyon tedavisinin klinik olarak en başarılı antibiyotik uygulaması olduğu gösterilmiştir (Jørgen Slots & Ting, 2002). Ayrıca literatürde siprofloksasin antibiyotiğinin *A. actinomycescomitans*'ın tüm suşlarına etki ettiği bildirilmiştir (Abdelfattah, Nasry, & Mostafa, 2016; Esfahanizadeh, Khalilinejad, & Zonubi, 2014; Suci & Young, 2011). Ancak bu bakterinin tüm alt türleri hastalıkla ilişkili olmadığından bu antibiyotiğe çok fazla gereksinim yoktur. Literatürde hem lokalize hem de generalize agresif periodontitis için kullanımı önerilen diğer antibiyotikler şunlardır (Jolkovsky & Ciancio, 2006): Tetrasiklin, Doksisisiklin,

Minosiklin, Metronidazol, Amoksisilin + Klavulinek asit (Augmentin), Metronidazol + Amoksisilin.

Kronik ve agresif periodontitis haricinde tanımlanmış olan bir periodontitis türü olarak nekrotizan periodontal hastalıklar, spesifik antibiyotik kullanımı gerektirmektedir. Nekrotizan hastalıkların iki formu; nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG) ve nekrotizan ülseratif periodontitistir (NUP). Her iki hastalık formu da sistemik bakteriyemiye neden olarak lenfadenopati, halsizlik, ateş, ağızda tat değişikliği ve tükürük salgısında artışa neden olur. Hastaların çoğunda sistemik tutulum olması nedeniyle antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulur. Lezyonlardan sorumlu olan bakteriler morfolojik olarak spiroket formunda olan, dokuya hızlı bir şekilde invazyon gösteren bakterilerdir. Önerilen antibiyotikler ise; amoksisilin, metronidazol ve amoksisilin + metronidazol kombinasyonudur (Jolkovsky & Ciancio, 2006; Jørgen Slots & Ting, 2002).

Bakteriyemiye neden olan bir diğer periodontal lezyon grubu ise apselerdir. Sistemik bakteriyemi bulgularına (ateş, halsizlik, lenfadenopati) neden olan periodontal apseler genellikle akut apselerdir ve bu durumlarda antibiyotik tedavisi endikedir. Kronikleşmiş ve bakteriyemi bulgusu göstermeyen apseler için antibiyotik kullanımı endike değildir. Apse tedavisinde kullanılan antibiyotikler apse drenajı yapılmadan verilmemelidir (Jørgen Slots & Ting, 2002).

2000'li yılların başında, periodontitis tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımına ilişkin iki sistematik derleme yayınlanmıştır. Bu meta analizlere 10'dan fazla farklı antibiyotik ve/veya ilaç kombinasyonu dahil edilmiştir. Her iki çalışmada da DKD'ye sistemik olarak uygulanan yardımcı antibiyotiklerin tek başına DKD'ye göre ataşman kazanımı ve cep derinliği azalması açısından bir miktar ilave fayda sağladığı

belirtilmiştir (Haffajee, Socransky, & Gunsolley, 2003; Herrera, Sanz, Jepsen, Needleman, & Roldán, 2002).

Sistemik antibiyotiklerin yukarıda belirtilen durumlarda kullanımı önerilse de antibiyotiklerin kısa süreli ve uygun olmayan dozlarda kullanımı ile sürekli ve yüksek dozlarda kullanımı antibiyotik direncine neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda sistemik etki göstermeyen, sadece hastalık bölgesinde lokal ve yüksek etki gösteren lokal antibiyotik uygulamaları geliştirilmiştir.

#### Lokal antibiyotik uygulaması

Periodontitis lezyonlarının tedavisinde DKD'ye ek olarak, standart tedaviye direnç gösteren rezidüel cep varlığında lokal antibiyotik uygulaması önerilmektedir (Bonito, Lux, & Lohr, 2005). Antibiyotiklerin lokal olarak salınması normalde lifler, jeller, çipler veya mikroküreler vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir. Bu tip lokal terapinin en büyük avantajı, sistemik olarak kullanılan ilaçların yan etkilerinden kaçınmak ve ilaçlara karşı bakteriyel direnç geliştirilmesi olasılığını azaltmaktır (Rams & Slots, 1996).

Periodontal cebe yerleştirilen lokal antibiyotik preparatının mevcut patojen mikrobiyotaya karşı etkili olabilmesi için, biyofilm içindeki bakterileri öldürmek için gerekli, minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) en az 100 katı kadar yüksek bir konsantrasyonda, yeterince uzun bir süre boyunca (en az 7-10 gün) biyofilm bakterilerine karşı aktivite sergilemesi gerekmektedir. Bu koşulları sağlayan çok az sayıda ticari ürün bulunmaktadır (N. Lang, 2015).

Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen ilk lokal antibiyotik; Actisite <sup>TM</sup> (şu an piyasada bulunmayan) fiber sistemiydi. Actisite <sup>TM</sup>;

abzorbe olmayan tetrasiklin (12,7 mg / 9 inç fiber) lifleri olarak üretilmiştir. Actisite™ (Tetrasiklin hidroklorür fiberleri) sistemi başarılı sonuçlar sağlamıştır ancak ikinci bir cerrahi ile çıkarılma gereksinimi bu ürünün kullanımını sınırlandırmıştır. Bu nedenle abzorbe olan lokal antibiyotik sistemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Abzorbe olan ilk sistem ise Atridox™ (Doksisiklin hyclate jel) sistemi olmuştur. Bu sistemde tetrasikline göre daha uzun ömürlü olan doksisiklin; ünite dozu başına 42,5 mg konsantrasyonda kullanılmıştır. Sonrasında ise mikroküre konfigürasyonunda minosiklin hidroklorür yüklenmiş Arestin™ (OraPharma) sistemi kullanıma girmiştir. Arestin™ tekrar kullanılabilir ve sterilize edilebilir bir enjektör ile cebe uygulanan tek dozluk üniteler halinde verilir. Her birim dozu 1 mg minosiklin içerir. Diğer materyal; Elyzol™ (Colgate) metronidazol jel sistemidir. Bu materyal içeriğinde gliseril monooleat ve susam yağı bazında % 25 metronidazol bulundurmaktadır. Bu sistemdeki metronidazol konsantrasyonu 250 mg/g olup jel olarak enjektör ile uygulanır. Yine enjektör ile jel şeklinde uygulanabilen diğer bir lokal antibiyotik salınım sistemi de % 0,5 konsantrasyonda Azitromisin'dir (Kraye, Leite, & Kirkwood, 2010).

### **Tıbbi Aromatik Bitkiler**

Doğrudan veya dolaylı olarak bitkisel ilaç hammaddesi olarak kullanılan bitkilere "Tıbbi Bitki" denir. Tıbbi bitkilerin ilaç olarak kullanılmalarını sağlayan, biyoaktif madde taşıyan kısmına ise "Drog" denir. Tıbbi bitkilerin büyük bir çoğunluğunu aromatik bitkiler oluşturmaktadır. Günümüzde "tıbbi" ve "aromatik" bitkiler terimi genellikle birlikte kullanılmaktadır (Hasan Baydar, 2005) ve bu bitkiler antik çağlardan beri tıbbi tedaviler, gıda koruyucuları ve yiyeceklere lezzet verici olarak çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Aromatik bitkiler, " uçucu yağ " (eterik yağ) taşıyan



bitkilerdir. Aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağlar açıkta bırakılınca, oda sıcaklığında bile buharlaşabildiklerinden ve güzel kokulu olduklarından “ esans ” ismiyle de anılırlar.

Eski Mısır'da aromatik bitkilerden elde edilen esansiyel yağlar hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için kullanılmıştır. Daha sonraki dönemlere ait bulgular Yunanlar ve Romalıların da aromatik yağları tıbbi amaçla kullandığını göstermektedir. Örneğin, zihinsel rahatlamayı teşvik etmek için yasemin, lavanta veya ylang-ylang yağlarını masaj terapilerinde ve rahatlatıcı banyolarda kullanmışlardır (Shaaban, El-Ghorab, & Shibamoto, 2012). İslam tıbbında da bu bitkilerin kullanımına dair veriler bulunmaktadır. Bu konuda en geniş kaynak, İbn-i Sina'nın yazmış olduğu, 17. yüzyıla kadar tüm batılı üniversitelerde tıp alanında temel eser olarak okutulmuş olan “Tıbbın Kanunu” (El-Kanun Fi't- Tıb) kitabıdır. Bu eserde İbn-i Sina, 760 tıbbi bitki ve onlardan üretilen ilaçları listelemiştir (Buckle, 2014).

Günümüzde ise tıbbi amaçla kullanım için tanımlanan bitki sayısı artmış olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, World Health Organisation, WHO) verilerine göre yaklaşık 20,000 bitki türünün tıbbi amaçla kullanıma uygun olabileceği bildirilmiştir (Lange, 2006). DSÖ; hekime ve ilaca ulaşmanın güç olduğu gelişmekte olan ülkelerde insanların %80'den fazlasının halen geleneksel tıp ve bitkisel ilaçları kullandığını bildirmiştir (H Baydar, 2009).

### **Esansiyel (Uçucu) Yağlar**

Uçucu yağlar olarak da adlandırılan esansiyel yağlar; Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO 9235: 2013) ve Avrupa Farmakopesi (Avrupa Konseyi 2004)'nin tanımlarına göre; distilasyon, ekstraksiyon veya mekanik soğuk presleme

yöntemiyle, aromatik bitkilerden elde edilen kompleks karışımlardır (Berger, 2007). Bu yağlar oda sıcaklığında genellikle sıvıdır, kolaylıkla kristalleşebilirler. Kendilerine has kuvvetli kokuları vardır ve çoğunlukla renksiz veya açık sarı renklidirler. (Evren & Tekgüler, 2011).

Esansiyel yağlar, bitki savunması ve sinyalizasyon süreçlerinde önemli rol oynarlar. Mikroorganizmalara, böceklere ve otoburlara karşı bitki savunmasında yer alırlar, ayrıca su düzenlenmesi ve alelopatik etkileşimlerde etkin rol oynarlar. Esansiyel yağlar; farmasötik, agronomik, gıda, sağlık, kozmetik ve parfüm endüstrisi gibi birçok alanda hammadde olarak kullanılan değerli doğal ürünlerdir (Zuzarte & Salgueiro, 2015).

20. yüzyılın ortalarında sentetik ilaç geliştirmede organik kimyanın ilerlemesiyle birlikte, tıbbi tedavide esansiyel yağların kullanımı, kozmetik ve gıdalardaki kullanımlarına oranla azalmıştır. Bununla birlikte, güvenli ve doğal alternatif ilaçlara olan talepte de bir artış gözlenmektedir (Gaysinsky & Weiss, 2007). Esansiyel yağların antioksidan (Teixeira ve ark., 2012), antiinflamatuvar (de Sousa, 2014), antimikrobiyal (Lang & Buchbauer, 2012), antiviral (Shaaban ve ark., 2012) ve antikarsinojenik (Bhalla, Gupta, & Jaitak, 2013) gibi çeşitli tıbbi etkinliklere sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle esansiyel yağlar, güvenli ve doğal olmaları sayesinde alternatif tıpta ilgi görmeye başlamışlardır.

Esansiyel yağlar; çeşitli bitki organlarında (çiçek, meyve, tohum, yaprak, gövde, kök) üretilir ve morfoloji, yapı, işlev ve dağıtım açısından bitkilerin farklı organlarında depolanırlar (Handa, Khanuja, Longo, & Rakesh, 2008). Bitkide cinsiyet, mevsimlik bitki olup olmaması, ontogenetik ve genetik varyasyonlar, ekolojik ve çevresel

faktörler, hasat zamanı gibi durumlar esansiyel yağın bileşimini ve kalitesini etkiler (Napoli, Curcuruto, & Ruberto, 2010; Zuzarte & Salgueiro, 2015).

### **Esansiyel Yağların Kimyasal yapısı**

Canlılarda birincil ve ikincil metabolitler olmak üzere iki ana metabolit grubu bulunur. Birincil metabolitler; proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve nükleik asitler olup evrensel bileşiklerdir ve tüm canlı organizmalarda bulunur. İkincil metabolitler ise yalnızca bazı türlerde bulunur ve terpenoidler, fenilpropanoidler, poliketidler ve alkaloidler olarak sınıflandırılır (K. H. C. Baser & Buchbauer, 2015). Esansiyel yağların bileşiminde terpenoidler ve fenilpropanoidler daha fazla bulunmaktadır (Sangwan, Farooqi, Shabih, & Sangwan, 2001). Bu iki temel bileşen dışında lakton, azot ve kükürt içeren bileşikler de bulunmaktadır (Wallace, 2004).

Terpenler; alkol, ester, aldehit, keton, eter, peroksit ve fenol gibi farklı karbon iskeletlere ve kimyasal yapılaraya sahip oldukları için son derece çeşitlilik gösterirler. Sınıflandırılmaları, yapısal ve işlevsel farklılıklarına dayanır. Yapılarındaki izopren birimlerinin sayısına göre hemiterpenler (1 ünite), monoterpenler (2 ünite), seskiiterpenler (3 ünite), diterpenler (4 ünite) olarak sınıflandırılır. Esansiyel yağlarda en çok bulunan terpenler; monoterpen ( $C_{10}H_{16}$ ) ve seskiterpen ( $C_{15}H_{24}$ )'lerdir. Bu bileşikler, birçok izomerik siklik veya doğrusal yapılaraya, çeşitli derecelerde doymamış hidrojen bağlarına, süstitüsyon ve oksitlenmiş türevlere sahiptir ve genel olarak terpenoidler olarak adlandırılır (Zuzarte & Salgueiro, 2015).

Fenilpropanoidler yapılarında bir veya daha fazla  $C_6-C_3$  (fenolik metabolit) parçacığı içerir. Esansiyel yağlarda bulunan fenilpropanoidlerin birçoğu fenoller veya fenol eterlerdir. Bu bileşikler için yaygın olarak kabul gören bir sınıflandırma yoktur

(Hüsnü, Başer, & Demirci, 2007). Fenilpropanoidlerin başlıca bitki kaynakları *Apiaceae* (Maydanozgiller), *Lamiaceae* (Ballıbabagiller), *Myrtaceae* (Mersingiller) ve *Rutaceae* (Sedef otugiller) familyalarına ait türlerdir (Bakkali, Averbeck, Averbeck, & Idaomar, 2008).

### **Esansiyel Yağların Etki Mekanizması**

Esansiyel yağların yapısındaki hidroksil grup içeren fenolik bileşikler, antimikrobiyal etki göstermelerini sağlamaktadır (Van de Braak & Leijten, 1999). Timol, karvakrol, öjenol vb. fenolik bileşiklerin yanı sıra terpenoid bileşenler, aldehitler ve organik asitler de antimikrobiyal etkiye kaynaklık eder (K. Baser, Özek, Kirimer, & Tümen, 2004; Naidu & Davidson, 2000).

Esansiyel yağ bileşenlerinin bakteri hücresi üzerine muhtemel etki mekanizmaları aşağıda belirtilmiştir (Burt, 2004; Moreira, Ponce, Del Valle, & Roura, 2005; Oussalah, Caillet, Saucier, & Lacroix, 2007):

- Hücre duvarının degradasyonu,
- Hücre zarının ve membran proteinlerinin zarar görmesi,
- Hücre membranının bozulması nedeniyle ortamdaki besin maddelerinin alınamaması
- Hücre bileşenlerinin sızıntısı ( $K^+$  iyonu),
- Sitoplazmanın koagülasyonu,
- Proton hareket gücünün azalması
- Enzim sistemlerinin bozulması (çekirdek ve ribozomal seviyede enzim sentezi engellenmesi)

### **Esansiyel Yağ Elde Etme Yöntemleri**

Esansiyel yağlar, bitkinin cinsine, bitkide bulunduğu yere ve bitkinin içerdiği yağ miktarına göre, klasik (distilasyon, ekstraksiyon ve mekanik yöntemler) ve gelişmiş ekstraksiyon yöntemleri uygulanarak elde edilmektedir (Yaman & Kuleaşan, 2016).

Distilasyon yöntemi; sıvıların kaynama noktaları arasındaki farklardan yararlanılarak gerçekleştirilen bir ayırma işlemidir. Ekstraksiyon yöntemi; yüksek buhar sıcaklığından zarar gören aromatik bitkilerden uçucu yağ eldesinde kullanılır. Genel anlamda bir çözücü içerisine uçucu yağ ekstrakte edilmesi işlemidir. Mekanik yöntem; limon ve portakal gibi meyvelerin kabuklarının bez bir torbaya konularak soğuk hidrolik preslerde sıkılarak uçucu yağ elde edilmesinde kullanılan bir işlemdir (Evren & Tekgüler, 2011).

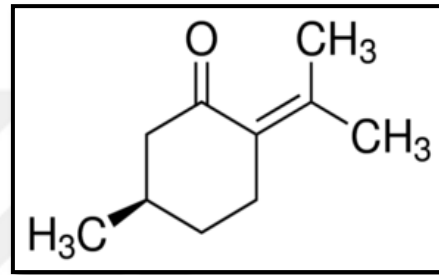
#### ***Mentha pulegium* L. (filiskin):**

*Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyasının bir üyesi olan *M. pulegium*; keskin kokulu, çok yıllık bir bitki olup esansiyel yağlar açısından zengindir. İçeriğindeki esansiyel yağların çoğunluğunu pülegon adlı madde oluşturur, bu maddeden başka piperiton, mentol, menton gibi maddeleri de içerir (Aghel, Yamini, Hadjiakhoondi, & Pourmortazavi, 2004). Bu monoterpen keton (pülegon), uçucu yağların yaygın bir bileşeni olup; kozmetik, parfüm, ilaç ve gıda endüstrisinde koku ve lezzet verici olarak kullanılır (Abdollah Ghasemi Pirbalouti, Amirkhosravi, Bordbar, & Hamed, 2013). Antimikrobiyal (M. Mahboubi & Haghi, 2008), antioksidan (Alpsoy, Şahin, & Karaman, 2011) antihelmintik (Maggiore ve ark., 2012) ve antifungal (Hmiri, Amrani, & Rahouti, 2011) özelliklere sahiptir. Grip, sinüzit, kolera, bronşit, tüberküloz ve gıda zehirlenmeleri tedavisinde kullanılmaktadır (Çöteli, Erden, & Karataş, 2013). Tıp

alanında ve gıda endüstrisinde patojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinliği birçok çalışma (Ghazghazi ve ark., 2013; Morteza-Semnani, Saeedi, & Akbarzadeh, 2011; Teixeira ve ark., 2012) ile kanıtlanmış olsa da literatürde antimikrobiyal etkisi üzerine diş hekimliği alanında yapılan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.



Şekil 2. 2: *Mentha Pulegium* bitkisi



Şekil 2. 3: Pülegon bileşiğinin kimyasal yapısı

### ***Ziziphora tenuior* L. (uzun başlıklı kekik)**

*Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyasının bir üyesi olan *Z. tenuior*; halk arasında ‘‘anık, fareotu, nane ruhu, mor kız çayı’’ gibi isimlerle bilinmektedir. *Ziziphora* cinsi, ülkemizde beş tür ve iki alt tür ile temsil edilen bir bitki olup, Türkiye'nin birçok bölgesinde yetişmektedir (Kaya, Satil, Dirmenci, & Selvi, 2013). Fitokimyasal analizler, *Z.tenuoir*'un ana bileşeninin pülegon olduğunu ve ilaveten izomenton, timol, menton ve piperiton bulunduğunu göstermektedir (Azadmehr, Mosalla, Hajiaghaee, & Shahnazi, 2014). Ekstraktları antifungal ve antibakteriyel etkinliğe sahiptir (M. Mahboubi, Bokae, Dehdashti, & Feizabadi, 2012; A Ghasemi Pirbalouti, Malekpoor, & Hamedi, 2012). Buna ek olarak *Z.tenuior*; ateş, dizanteri (Talebi, Rezakhanlou, & Isfahani, 2012), ishal, bağırsak iltihabı, öksürük (Safa ve ark., 2012), mesane taşları ve ağrılı

menstruasyonu tedavi etmek için kullanılmıştır (Naghbi, Mosaddegh, Mohammadi Motamed, & Ghorbani, 2010).



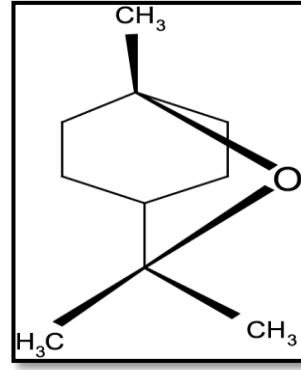
Şekil 2. 4: *Ziziphora tenuior* bitkisi

***Salvia officinalis* (adaçayı):**

*Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyasına ait olan *S. officinalis*, yaygın olarak adaçayı olarak da bilinir (Martins ve ark., 2015). Ülkemizde İzmir ve çevresinde yoğun olarak yetişen adaçayı; halk arasında “meryemiye veya dişotu” olarak anılmaktadır. Adaçayının esansiyel yağı; ağırlıklı olarak sineol, borneol ve tujon bileşenlerinden oluşmaktadır (Akhondzadeh ve ark., 2003). Adaçayı esansiyel yağının antimikrobiyal özelliğinin 1,8-sineol (ökaliptol) başta olmak üzere, tujon ve kafur varlığından kaynaklandığı bildirilmiştir. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve mukolitik ajan olarak tıbbi preparatlarda yaygın olarak kullanılır. Adaçayı ekstraktı; ağız ve boğaz bölgesinde stomatit, gingivitis ve farenjit gibi müköz membran enfeksiyon ve enflamasyonunda gargara olarak kullanılmaktadır (Miguel ve ark., 2011).



Şekil 2. 5: *Salvia officinalis* bitkisi



Şekil 2. 6: 1,8-sineol (ökaliptol) kimyasal yapısı

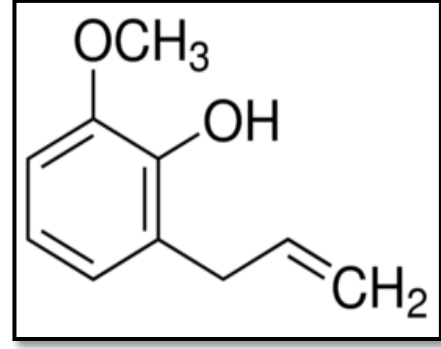
### ***Syzygium aromaticum* (karanfil):**

*Mrytaceae* (Mersingiller) familyasının bir üyesidir. Yaklaşık %14-20 oranında esansiyel yağ içeren karanfilin ana bileşeni öjenoldür (Pulikottil & Nath, 2015). Karanfil yağı güçlü bir antibakteriyel ajandır ve geçmişten bu yana yanık ve kesik gibi yumuşak doku yaralanmalarında antiseptik, halitoziste koku giderici (Arung ve ark., 2011) ve diş ağrısı için analjezik olarak kullanılmıştır. Ek olarak, çalışmalar antifungal, antikanserojen, antiallerjik ve antimutajenik aktivitesi olduğunu da bildirmiştir (Chaieb ve ark., 2007; Kamatou, Vermaak, & Viljoen, 2012) . Karanfilin, diş çürüğü ve periodontal hastalık ile ilişkili bakterilere karşı ve diğer çok sayıda bakteriye karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Cai & Wu, 1996; Chaieb ve ark., 2007). Ayrıca öjenol, diş hekimliğinde siman, ölçü malzemesi ve periodontal pat gibi klinikte kullanılan malzemelerde de bulunmaktadır.





Şekil 2. 7: *Szygium aromaticum* bitkisi



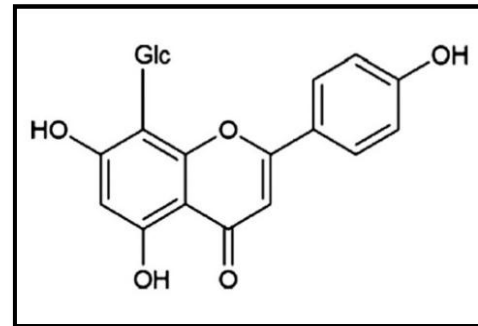
Şekil 2. 8: Öjenol kimyasal yapısı

### ***Vitex agnus-castus* L. (hayıt):**

*Vitex agnus-castus* L.; *Verbenaceae* (mineçiçeğigiller) familyasına ait olup, ülkemizde "hayıt, beşparmak otu" olarak da bilinir (Küçükboyacı & Şener, 2010). *Vitex agnus castus* 'un yaprakları ve meyveleri, önemli düzeyde viteksin bileşiği içermektedir. Viteksin; antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, hepatoprotektif, spazmolitik, antiviral, antitiroid ve antiglikasyon özellikleri sayesinde, bu bitkinini biyolojik aktivitesinden sorumludur (Gökbulut, Özhan, Karacaoğlu, & Şarer, 2010; Peng ve ark., 2008; Zielińska & Zieliński, 2011). Geleneksel tıpta *Vitex agnus castus*; menstrüel bozukluklar (amenore, dismenore), bozulmuş laktasyon ve menapoz gibi birçok kadın rahatsızlığının tedavisinde kullanılmaktadır (Prilepskaya, Ledina, Tagiyeva, & Revazova, 2006; Stojković ve ark., 2011).



Şekil 2. 9: *Vitex-agnus-castus* bitkisi



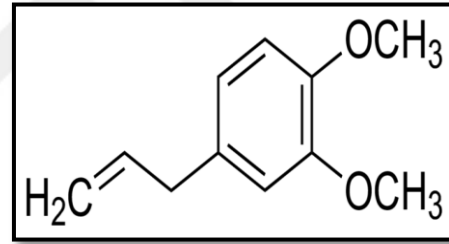
Şekil 2.10 : Viteksin bileşiğinin kimyasal yapısı

***Echinophora tenuifolia* (tarhana otu):**

*Umbellifereae* (Maydonozgiller) familyasına ait bir türdür. Tıbbi kullanımına ek olarak baharat olarak da kullanılmaktadır (Çelik, Ersanlı, Akkurt, Akşit, & Erenler, 2016). *E. tenuifolia* esansiyel yağı, ağırlıklı olarak bir fenilpropanoid türevi olan metil-öjenol içerir (Georgiou, Koutsaviti, Bazos, & Tzakou, 2010). *Echinophora* türleri; antimikrobiyal ve antioksidan etki gösterirler (Gokbulut, Bilenler, & Karabulut, 2013). Buna ek olarak sindirim düzenleyici etkisi ile gastrik ülseri tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır (Telci & Hisil, 2008).



Şekil 2. 11: *Echinophora tenuifolia* bitkisi



Şekil 2. 12: Metil-öjenol bileşiğinin kimyasal yapısı

***Chenopodium botrys* (sirken otu):**

*Chenopodium botrys*, *Chenopodiaceae* (Ispanakgiller) familyasına ait olup ülkemizde ‘sirken otu, yapışkan kazayağı, Kudüs meşesi ’ olarak çeşitli isimlerle bilinmektedir. Bu bitki; pülegon, tujon, linalol gibi çok sayıda monoterpen içermektedir (Amjad, 2009). *C.botrys* uçucu yağlardan zengindir. İçerdiği bileşenlerin antimikrobiyal (Amjad, 2009) ve antifungal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Maksimović, Dorđević,

& Mraović, 2005). Ayrıca, geleneksel tıpta nezle ve astım tedavisinin yanı sıra anthelmintik olarak da kullanılır (Quattrocchi, 2012).



Şekil 2. 13: *Chenopodium botrys* bitkisi

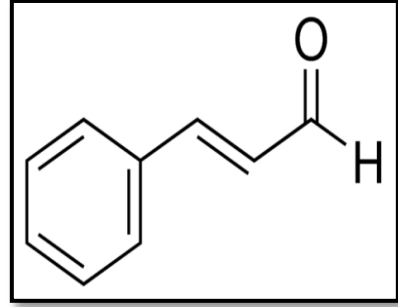
### ***Cinnamomum zeylanicum* (Tarçın)**

*Cinnamomum zeylanicum*, *Lauraceae* (defnegiller) familyasının bir üyesidir ve aktif bileşen olarak trans-sinamaldehit, öjenol ve linalool içerir (Paranagama ve ark., 2010) Trans-sinamaldehit, bu üç bileşik arasında en yüksek oranda bulunandır (Simić ve ark., 2004; G. Singh, Maurya, & Catalan, 2007).

in-vitro ve in-vivo çalışmalar; *Cinnamomum zeylanicum*'un antimikrobiyal (Carmo, Lima, Souza, & Sousa, 2008; Dušan, Marián, Katarína, & Dobroslava, 2006), antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu, kardiyovasküler hastalık ve kolon kanseri riskini azalttığını göstermiştir (Jayaprakasha & Rao, 2011) .



Şekil 2. 14: *Cinnamomum zeylanicum* bitkisi



Şekil 2. 15: Trans-sinnemaldehit  
bileşiğinin kimyasal yapısı

### ***Cymbopogon citratus (limonotu)***

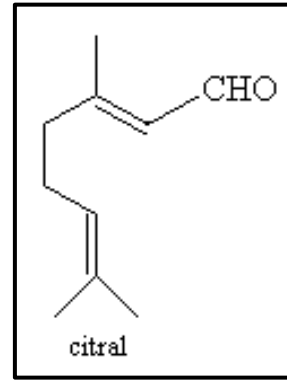
*Poaceae* (Buğdaygiller) familyasının bir üyesi olan limonotu; hemen hemen tüm tropik ve subtropikal ülkelerde yetişen uzun boylu, uzun ömürlü bir çimdir. Bitkinin taze yapraklarından elde edilen uçucu yağ; gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde kullanılan en önemli uçucu yağlardan biridir. Limonotu yağı; topikal olarak uygulandığında geniş spektrumlu antibakteriyel, antifungal ve insektisid etkinlik göstermektedir (Campos ve ark., 2014; Cheel, Theoduloz, Rodríguez, & Schmeda-Hirschmann, 2005). Buna ek olarak oral yoldan verildiğinde sedatif (Blanco, Costa, Freire, Santos, & Costa, 2009), antioksidan (Thangam, Suresh, & Kannan, 2014) ve antienflamatuvar (Francisco ve ark., 2013) etkileri de vardır. Antimikrobiyal etkisi, yağın temel bileşeni olan sitral içeriğine (ağırlıkça% 75'den fazla) bağlıdır (Weisheimer, Miron, Silva, Guterres, & Schapoval, 2010). Sitral; neral ve geranial izomerlerinin bir kombinasyonu olup, iyonon, A vitamini ve beta-karoten üretiminde hammadde olarak kullanılır (Carlson, Machado, Spricigo, Pereira, & Bolzan, 2001).

Geniş spektrumlu bir antimikrobiyal olan limonotu esansiyel yağı; % 2'den daha düşük konsantrasyonlarda, çeşitli mikroorganizmaların gelişimini inhibe edebilir (Hammer, Carson, & Riley, 1999). Khongkhunthian ve arkadaşları in-vitro

çalışmalarında tetrasikline direnç gösteren *Actinomyces naeslundii* ve *Porphyromonas gingivalis* suşları üzerinde limonotu esansiyel yağının antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Khongkhunthian, Sookkhee, & Okonogi, 2009). Ayrıca limonotu esansiyel yağı içeren ağız çalkalama suyunun gingivitis tedavisinde cerrahi olmayan tedavinin bir parçası olarak DKD'ye etkili bir yardımcı olduğu da gösterilmiştir (Goyal ve ark., 2011; Susanto, Oktavianti, Wijaya, Wira, & Paramitta, 2010).



Şekil 2. 16: *Cymbopogon citratus* bitkisi



Şekil 2. 17: Sitral bileşiğinin kimyasal yapısı

### ***Peganum Harmala* (üzerlik otu)**

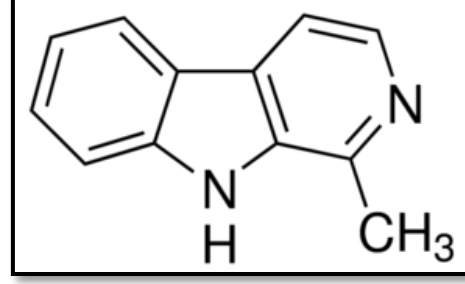
*Zygophyllaceae* (Yabani kimyongiller) familyasının bir üyesidir ve ülkemizde nazar otu olarak da bilinir. *P. harmala*, geleneksel tıpta ağrı kesici ve antiseptik bir ajan olarak kullanılmıştır. Ayrıca antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan, antidiyabetik, antitümör ve insektisid etkilere sahiptir (Asgarpanah & Ramezanloo, 2012).

*P. harmala*'nın tohum ve köklerinden elde edilen özütlerin Gram(+) bakteri türlerine karşı güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Darabpour, Motamedi, Poshtkouhian Bavi, Nejad, & Mansour, 2011). Ek olarak alkaloid bir

bileşeni olan harman, interkalasyon ile bakteriyel DNA'nın yapısını bozarak antibakteriyel etki göstermektedir (M. M. Cowan, 1999).



Şekil 2. 18: *Peganum Harmala* bitkisi



Şekil 2. 19: Harman bileşiğinin kimyasal yapısı

## MATERYAL VE METOD

Araştırmada kullanılan bakteriler, kimyasal maddeler ve diğer sarf malzemeler; Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Projeler biriminin 2016-40 no'lu proje desteği ile satın alınmıştır.

### **Bitkilerin Hazırlanması**

Çalışmada kullanılan hayıt otu, filiskin ve uzun başlıklı kekik Manisa Gördes yöresinden, tarhana otu, sirken otu, adaçayı Tokat ve çevresinden toplanmıştır. Bitkiler çapa ve makas yardımıyla toplanmış, köklerinden ayrılarak Gaziosmanpaşa Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Bölümü Mikrobiyoloji laboratuvarına getirilmiştir. Karanfil bitkisine ait tohum-tomurcuklar aktardan temin edilmiş ve gölgede kurutulmuştur.

Farklı bölgelerden toplanan bitkiler öncelikle oda sıcaklığında güneş ışığına maruz kalmayacak şekilde gölgede kurutulmuştur. Kurutulan bitkiler, blender cihazında öğütülerek toz haline getirilmiştir. Bitki örneğinden 100 g tartılarak Clevenger cihazında 1,5 L suda, 100° C'de 4 saat kaynatılarak esansiyel yağ elde edilmiştir. Bu bitki örneklerinin her biri ayrı ayrı çalışılarak her bir bitki için aynı işlemler sırasıyla uygulanmıştır. Bu sürenin sonunda cihaz oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra esansiyel yağlar cam tüplere aktararak karanlık ortamda ve 4° C 'de saklanmıştır.

### **Araştırmada Kullanılan Bitkisel Esansiyel Yağlar**

Çalışmada kullanılan karanfil, filiskin, uzun başlıklı kekik, adaçayı, hayıt otu, tarhana otu, sirken otu bitkilerine ait esansiyel yağlar; Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Anabilim dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İsa KARAMAN'dan temin edilmiştir. Clevenger distilasyon cihazı kullanılarak elde edilmiş olan bu yağlar cam tüplere aktararak karanlık ortamda ve +4°C 'de saklanmıştır. Tarçın kabuğu, üzerlik tohumu(soğuk presleme) ve limonotu bitkilerine ait esansiyel yağlar ise piyasadan hazır olarak temin edilmiştir. Bu ürünler de ambalajları açılmayarak güneş ışığına maruz kalmayacak şekilde +4°C de saklanmıştır.

### **Araştırmada Kullanılan Bakteriler**

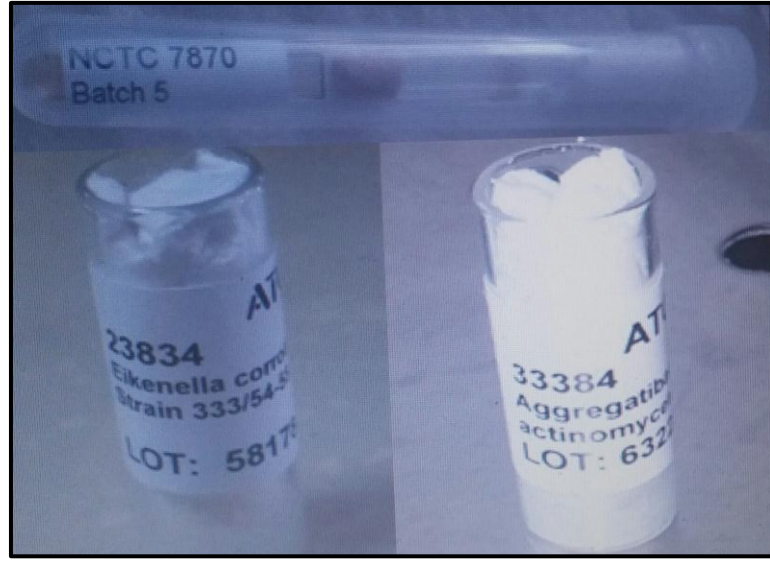
*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ( ATCC 33384™)

*Eikenella corrodens* (ATCC® 23834™)

*Streptococcus gordonii* (NCTC 7870)

Bakterilerden *A. actinomycetemcomitans*, *E. corrodens*; Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection, ATCC) firmasından, *S. gordonii* ise Ulusal Kültür Türleri Koleksiyonu (National Collection of Type Cultures, NCTC) firmasından satın alınmıştır. Soğuk zincir taşıma ile gelen bakteriler firmanın direktifleri doğrultusunda +4 °C'de saklanmıştır.





Şekil 3. 1:Firmalardan temin edilen bakteriler

### **Araştırmada Kullanılan Besi Yerleri**

Nutrient Broth (NB), bakteriler ve mayalar için genel sıvı besiyeridir. Stok kültürden alınan bakterilerin üretilmesi aşamasında transfer besiyeri olarak ve MİK tespitinde kullanılmıştır.

Mueller-Hinton Agar (MHA), inhibitör ve indikatör içermeyen, çok amaçlı kullanımı olan genel besi yeridir. MHA ya %5'lik fibrinsiz koyun kanı ilave edilerek zenginleştirilmiş bir besiyeri olarak kanlı agar oluşturulmuştur. Çalışmamızda stok kültürlerden alınan bakterilerin üretilmesi, disk difüzyon testi ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) belirlenmesi aşamasında kullanılmıştır.

Tryptic Soy Broth (TSB);  $5,0 \mu\text{g/ml}^{-1}$  hemin ve  $0,5 \mu\text{g/ml}^{-1}$  Vitamin K<sub>1</sub> ile zenginleştirilerek minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) belirlenmesi aşamasında

bakteriler için besiyeri olarak kullanılmıştır (Haraszthy ve ark., 2006; Sreenivasan, Haraszthy, & Zambon, 2013).

### **Araştırmada Kullanılan Pozitif Ve Negatif Kontroller**

Araştırmada pozitif kontrol ajanı olarak kullanılan antibiyotik ve kimyasallar ile negatif kontrol olarak kullanılan dilüsyon ajanı Tablo 3. 1’de gösterilmiştir.

Tablo 3. 1: Araştırmada kullanılan pozitif ve negatif kontroller

<b>Pozitif kontroller</b>	<b>Negatif kontroller</b>
Penisilin Tetrasiklin Metronidazol Siprofloksasin % 0,12 CHX	Dimetil sülfoksit(DMSO) ( Esansiyel yağ solventi)

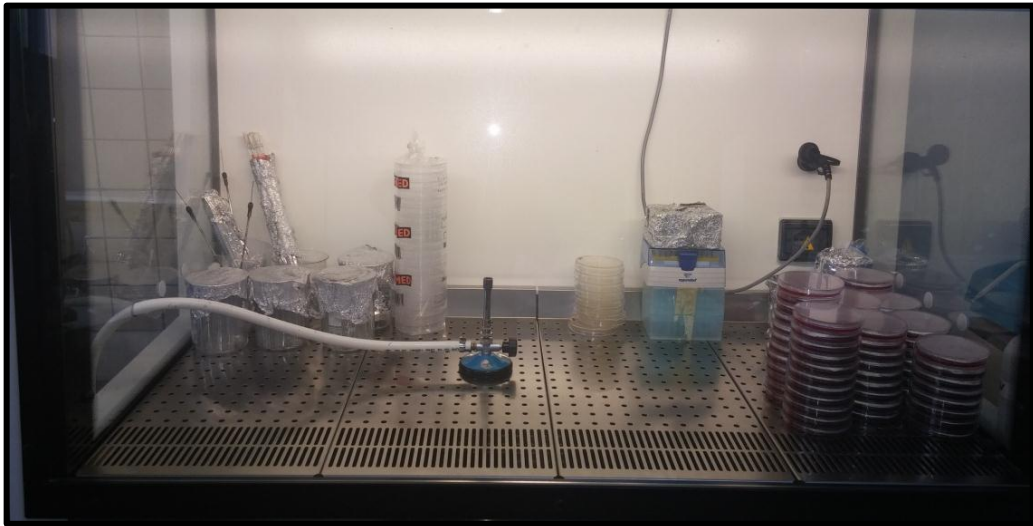
### **Besiyerlerinin hazırlanması ve bakterilerin üretilmesi**

Nutrient Broth (NB)(Merck 1.05443) üretici firmanın önerileri dikkate alınarak, distile su içerisinde 8 g/L olacak şekilde eritildikten sonra 121<sup>0</sup>C’de 15 dakika otoklavlanmıştır. Hazırlanmış olan besiyerinin pH’ ı 25<sup>0</sup> C’ de 7±0,2’dir. Her bir bakteri için 500 mikrolitre (µL) NB olacak şekilde steril cam tüplere aktarılmıştır. Sonra steril metal spatül aracılığıyla stok kültürden alınan bakterilerin inokülasyonu gerçekleştirilmiştir.

Mueller-Hinton Agar (MHA) (Oxoid CM0337) besiyeri, firmanın direktifleri doğrultusunda 38,0 g/L olacak şekilde distile su içinde ısıtılarak eritilip, otoklavda 121<sup>0</sup>C ’de 15 dakika sterilize edilmiştir. Daha sonra 45-50<sup>0</sup> C’ye soğutulup, %5’lik fibrinsiz koyun kanı ilave edilip kanlı agar oluşturulmuş, steril petri kaplarına 20’şer ml

olacak şekilde dökülmüştür. Hazırlanmış besiyeri berrak ve açık kırmızı renkte olup, 25 °C 'da pH'sı  $7,3 \pm 0,1$ 'dir. Stok kültürden alınarak inokule edilmiş bakterileri içeren NB'tan 10 µL alınarak kanlı agar plak üzerine cam baget aracılığıyla yayma tekniği kullanılarak ekim yapılmıştır. *A.actinomycesetemcomitans* %5'lik CO<sub>2</sub>'li ortamda, *E.corrodens* ve *S.gordonii* ise aerobik ortamda 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Çalışma esnasında mikroorganizmaların saf kültür olarak üreyip üremediği her mikroorganizma için ayrı ayrı kontrol edilmiştir.

TSB, ATCC firmasının bu bakteriler için besiyeri önerileri dikkate alınarak hazırlanmıştır. TSB; 30 g/L olacak şekilde 20 g tryptone, 5 g soytone, 5 g NaCl, 950 ml distile su karıştırılarak 121° C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Daha sonra 47° C'ye soğutulup  $5,0 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  hemin ve  $0,5 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  vitamin K<sub>1</sub> ilave edilerek nazikçe karıştırılıp homojen bir karışım elde edildi. TSB besiyerleri dilüsyon yöntemiyle minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) belirlenmesi aşamasında kullanılmıştır.



Şekil 3. 2: Çalışmaların yapıldığı steril kabin (Laminar Air Flow)

### Disk Difüzyon Metodu (Kirby-Bauer Metodu) ile antimikrobiyal etki tayini

Esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek için Kirby-Bauer yöntemi olarak da bilinen disk difüzyon duyarlılık testi kullanılmıştır (P. Singh, Misra, & Prasad, 2016). 500 µL %50'lik DMSO çözeltisinde 125 µL esansiyel yağ çözülerek hazırlanan %20'lik konsantrasyondaki yağlardan 6 mm çapındaki boş antibiyotik disklerle (OXOID susceptibility Blank disk) 20 µL emdirilmiştir. Daha sonra pozitif ve negatif kontroller Tablo 3. 2' de belirtilen konsantrasyon ve miktarlarda boş antibiyotik disklerle emdirilmiştir.

Bakteriler üzerinde disk difüzyon tekniği uygulanırken öncelikli olarak OD(600nm)= Mc Farland 0,4 standardına göre spektrofotometre de ayarlanan bakteri kültüründen 100 µL alınarak kanlı MHA ortamına cam baget kullanılarak yayma ekim tekniği ile ekilmiştir. Daha sonra diskler petrilere uygun şekilde yerleştirilmiştir. 37°C'de 24 saatlik inkübasyon sonunda oluşan inhibisyon zonlarının çapları milimetrik cetvelle ölçülmüştür. Çalışma üç paralel olarak yürütülmüş ve sonuçların aritmetik ortalaması alınmıştır.

Tablo 3. 2: Disklere emdirilen maddeler, konsantrasyonları, miktar ve disk numaraları

Disklere emdirilen maddeler	Konsantrasyon (%)	Miktar	Disk No
<i>Mentha pulegium</i> EY	20	20 µL	1
<i>Ziziphora tenuior</i> EY	20	20 µL	2
<i>Salvia officinalis</i> EY	20	20 µL	3
<i>Szygium aromaticum</i> EY	20	20 µL	4
<i>Vitex agnus- castus</i> EY	20	20 µL	5
<i>Echinophora tenuifolia</i> EY	20	20 µL	6
<i>Chenopodium botrys</i> EY	20	20 µL	7

<i>Cinnamomum zeylanicum</i> EY	20	20 µL	8
<i>Cymbopogon citratus</i> EY	20	20 µL	9
<i>Peganum harmala</i> EY	20	20 µL	10
Penisilin	10 µg/ml	20 µL	11
Tetrasiklin	30 µg/ml	20 µL	12
Metronidazol	30 µg/ml	20 µL	13
Siprofloksasin	105 µg/ml	20 µL	14
CHX	%0,012	20 µL	15
Dimetil sülfoksit(DMSO)	%50	20 µL	16

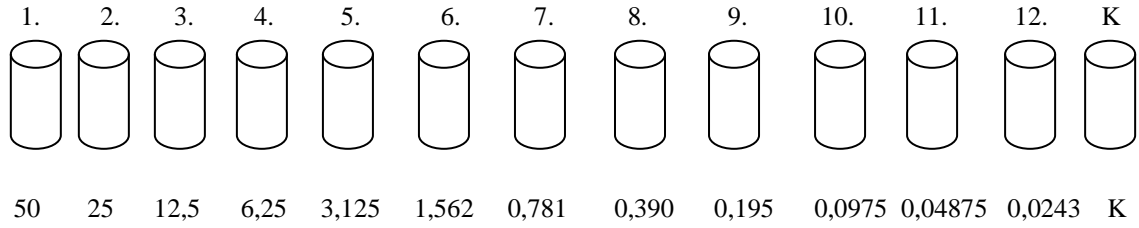
### **Makrodilüsyon (Tüp dilüsyon) tekniği ile MİK ve MBK değerlerinin tespit edilmesi**

Antibakteriyel maddelerin in vitro etkinliğinin belirlenmesinde MİK ve MBK değerlerinden yararlanılmıştır. MİK mikroorganizmanın gelişmesine engel olan en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonudur. MBK ise mikroorganizmayı öldüren en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonudur (Arda, 2000).

Disk difüzyon yöntemi ile elde edilen zon çapları doğrultusunda *A.actinomycetemcomitans*, *S.gordonii*, *E.corrodens* bakterilerine karşı pozitif kontroller (özellikle CHX) baz alınarak yapılan değerlendirme sonucunda 10 mm ve üzeri inhibisyon zonu oluşturan esansiyel yağlar seçilmiş, bu yağların MİK ve MBK değerleri belirlenmiştir.

Bakteriler öncelikli olarak stok kültürden öze ile alınarak TSB'ye ekildi. OD(600nm) = Mc Farland 0,4 olacak şekilde spektrofotometre de okutuldu ve bu standarda göre bakteri kültürleri hazırlandı. Esansiyel yağlar için MİK protokolü:

- 50 µL EO
- 950 µL DMSO( %50 lik)
- 1000 µL TSB

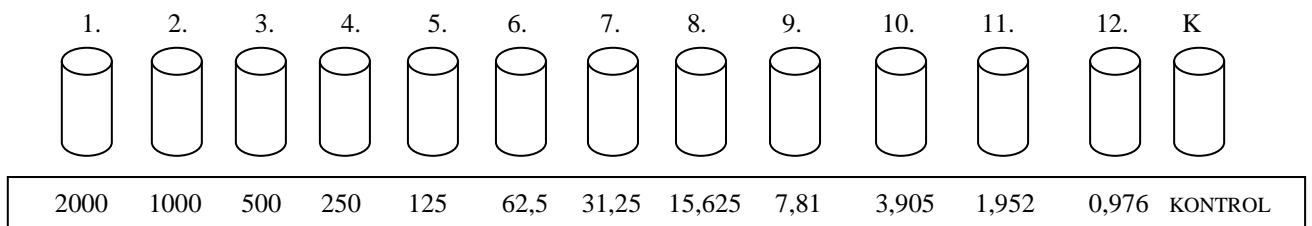


Şekil 3. 3: Esansiyel yağların seyreltilmesi ve seyreltme değerleri

MİK yönteminde, bitkiden elde edilen esansiyel yağ, %50 DMSO'da yukarıda belirtilen miktarlarda çözülerek stok çözelti oluşturuldu. Daha sonra steril tüplerde 2 ml TSB pipetlemlenerek hazırlanan 12 ayrı tüpe stoktan başlayarak her bir yağın ayrı ayrı seri dilüsyonu yapılarak ikişer kat azalan 0,0243-50 µL/ml aralığında yağ konsantrasyonları elde edildi. Önceden hazırlanmış olan OD(600nm) = Mc Farland 0,4 yoğunluktaki bakteri içeren TSB'den 100 µL alınarak seyreltmenin yapıldığı her bir tüpe inokulum gerçekleştirildi.

Pozitif kontroller ve negatif kontrol DMSO için MİK protokolü:

- 2 mg antibiyotik etken maddesi ( her bir antibiyotik için ayrı ayrı değerler hesaplanmıştır) + 2 ml distile su,
- 2 ml CHX + 2 ml distile su ile stok çözeltiler hazırlanmıştır.
- 2 ml DMSO(%50) + 2 ml TSB ile negatif kontrol(K) çözeltisi hazırlanmıştır.



Şekil 3. 4: Pozitif kontrollerin seyreltilmesi ve seyreltme değerleri ( $\mu\text{L}$ ,  $\mu\text{g}$ )

Steril tüplerde 2 ml TSB pipetlenerek hazırlanan 12 ayrı tüpe stoktan başlayarak her bir antibiyotiğin ve CHX'in ayrı ayrı seri dilüsyonu yapılarak ikişer kat azalan 0,976-2000  $\mu\text{g}$ -  $\mu\text{l/ml}$  aralığında konsantrasyonlar elde edilmiştir. Önceden hazırlanmış olan OD(600nm) = Mc Farland 0,4 yoğunluktaki bakteri içeren TSB'den 100  $\mu\text{L}$  alınarak seyreltmenin yapıldığı her bir tüpe inokulum gerçekleştirildi.

Seyreltilmiş tüplere bakteri inokulumu gerçekleştirildikten sonra *A.actinomycesetemcomitans* %5'lik CO<sub>2</sub>'li ortamda, *E.corrodens* ve *S.gordonii* ise aerobik ortamda 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Çalışma her mikroorganizma ve her yağ konsantrasyonu için iki paralel halinde gerçekleştirilmiştir. Bakteri gelişimi, bulanıklık tayini ile değerlendirilmiştir. 37°C'de 24 saat inkübasyon sonunda görsel olarak negatif kontrol ile aynı bulanıklığın belirlendiği tüpteki esansiyel yağ konsantrasyonu MİK değeri olarak belirlenmiştir. MİK tespit edilen konsantrasyon ve üst konsantrasyonlardan katı besiyerlerine ekim yapılarak üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MBK olarak belirlenmiştir.

## 4.BULGULAR

Yapılan çalışmada 10 farklı esansiyel yağın (filiskin, uzun başlıklı kekik, adaçayı, karanfil, hayıt, tarhana otu, sirken otu, tarçın, limonotu, üzerlik) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ATCC 33384<sup>TM</sup>), *Eikenella corrodens* (ATCC<sup>®</sup> 23834<sup>TM</sup>), *Streptococcus gordonii* (NCTC 7870) üzerine antimikrobiyal etkileri disk difüzyon ve makrodilüsyon yöntemleri(MİK, MBK) ile araştırılmıştır.

### **Farklı esansiyel yağların *E. corrodens*, *A.actinomycetemcomitans*, *S. gordonii* üzerine inhibisyon etkisinin disk difüzyon sonuçları**

Disk difüzyon yöntemi; boş disklere ayrı ayrı olmak üzere birçok madde emdirilerek aynı anda antimikrobiyal aktivite tayini belirleme olanağı sunmaktadır. Aynı zamanda etkisi daha önceden belirlenmiş pozitif ve negatif kontroller ile etki tayini yaptığımız maddeleri karşılaştırma imkânı da sağlamaktadır. Böylece belirlenen miktarda kullanılan esansiyel yağların etki dereceleri hakkında fikir sahibi olunabilir. Negatif kontrolün kullanım amacı ise biraz daha farklıdır. Çalışmamızda negatif kontrol olarak kullandığımız DMSO, aslında aynı zamanda yağ çözücüdür. Disklere emdirdiğimiz esansiyel yağların içerisinde tamamen uçmamış çözücü kalması ihtimaline karşı negatif kontroller kullanılmaktadır. Çünkü yağ çözücüler de bakteriler üzerine toksik etki gösterip antimikrobiyal aktivite sergileyebilmektedir. Karşılaştırma yapıldıktan sonra saf çözücünün etkisi ile esansiyel yağın etkisi daha net yorumlanabilmektedir. Bu çalışmada sadece DMSO(%50) emdirilmesiyle hazırlanan negatif kontrollerin, test mikroorganizmalarının hiçbiri üzerinde inhibisyon zonu oluşturmadığı görülmüştür.



Disk difüzyon zonlarına ait görsellerin örnekleri Şekil 4. 1’de gösterilmiştir. Disk difüzyon yöntemine göre elde edilen sonuçlar Tablo 4. 1 ve Şekil 4. 2, Şekil 4. 3 ve Şekil 4. 4’te sunulmuştur.

Tablo 4. 1: Test mikroorganizmalarına ait disk difüzyon zon çapları (mm)

Test Materyalleri	Test mikroorganizmalarına ait disk difüzyon zon çapları (mm)		
	<i>E.corrodens</i>	<i>A.actinomyecetemcomitans</i>	<i>S.gordonii</i>
1. <i>Mentha pulegium</i>	9	7	7
2. <i>Ziziphora tenuior</i>	8	9	-
3. <i>Salvia officinalis</i>	9	7	8
4. <i>Szygium aromaticum</i>	14	15	14
5. <i>Vitex agnus- castus</i>	11	9	-
6. <i>Echinophora tenuifolia</i>	10	10	7
7. <i>Chenopodium botrys</i>	8	-	-
8. <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	14	13	15
9. <i>Cymbopogon Citratus</i>	7	12	-
10. <i>Peganum Harmala</i>	-	-	-
11.Penisilin	14	10	16
12. Tetrasiklin	21	17	16
13.Metronidazol	-	-	-
14.Siprofloksasin	32	48	37
15.Klorheksidin %0.12	13	11	17
16. DMSO %50	-	-	-

- : Etki görülmedi

İnhibisyon zon çaplarına 6 mm’ lik disk çapı dâhildir ve paralel yürütülmüş üç farklı çalışma sonuçlarının aritmetik ortalaması alınmıştır.



Şekil 4. 1: Esansiyel yağların bakteriler üzerine antimikrobiyal etkisini gösteren disk difüzyon zon örnekleri

Esansiyel yağların %20'lik konsantrasyon denemelerinde Tablo 4. 1'de gösterildiği gibi tüm test bakterilerine karşı en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi *Syzygium aromaticum* (karanfil) ve *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın) esansiyel yağları göstermiştir.

Metronidazol dışındaki tüm pozitif kontroller test bakterileri üzerine değişen miktarlarda inhibisyon etkisi göstermiştir. Negatif kontrol DMSO (%50) ise beklenildiği üzere inhibisyon zonu oluşturmamıştır, test bakterileri üzerine antimikrobiyal etki göstermemiştir.

Pozitif kontrol olarak antibiyotiklerden siprofloksasin tüm test bakterilerine karşı diğer antibiyotiklere göre çok daha fazla etki etmiş ve en yüksek değerdeki inhibisyon zonlarını oluşturmuştur. Antibiyotiklerden farklı olarak kullanılmış olan diğer pozitif kontrol CHX; penisiline yakın değerlerde antimikrobiyal aktivite sergilemiştir.

Pozitif kontrollerden elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurularak 10 mm ve üzeri inhibisyon zonu oluşturan esansiyel yağlar etkili kabul edilip makrodilüsyon yöntemiyle MİK ve MBK değerleri tayin edilmiştir.

Buna göre *E.corrodens* üzerine antimikrobiyal etkinlik gösteren esansiyel yağlar sırasıyla; *S. aromaticum* = *C. zeylanicum* > *V. agnus castus* > *E. tenuifolia*

Denenen test materyallerinden *Peganum harmala*, metronidazol ve DMSO'nun *E.corrodens*'e herhangi bir etkisi tespit edilememiştir.

*A.actinomycesetemcomitans* üzerine antimikrobiyal etkinlik gösteren esansiyel yağlar sırasıyla;

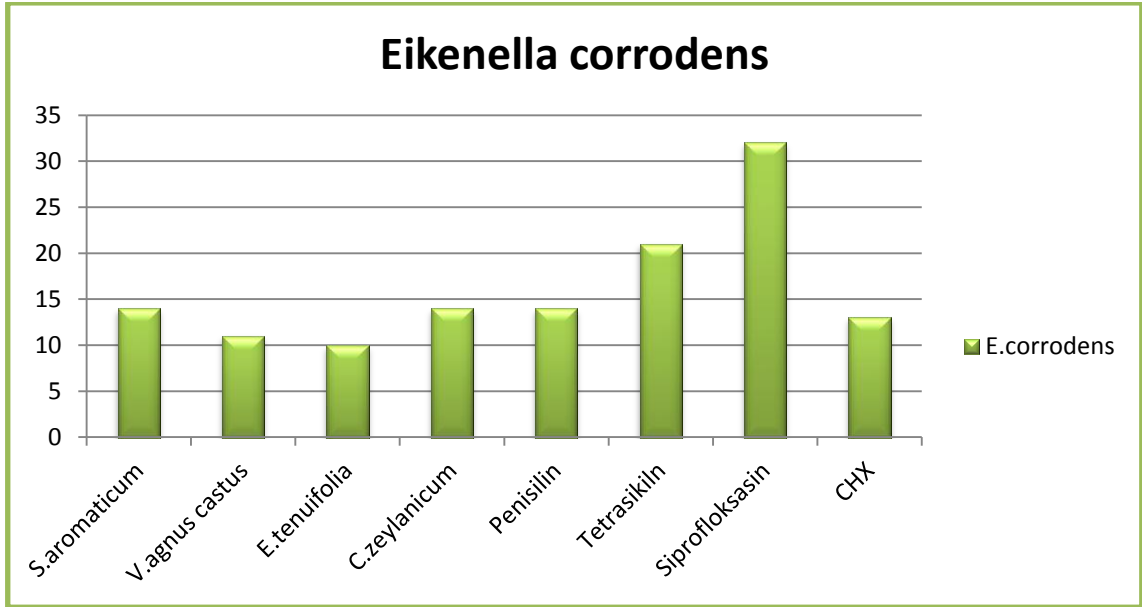
*S. aromaticum* > *C. zeylanicum* > *C. citratus* > *E. tenuifolia*

Denenen test materyallerinden *Peganum harmala*, *Chenopodium botrys* metronidazol ve DMSO'nun *A.actinomycesetemcomitans*'a herhangi bir etkisi tespit edilememiştir.

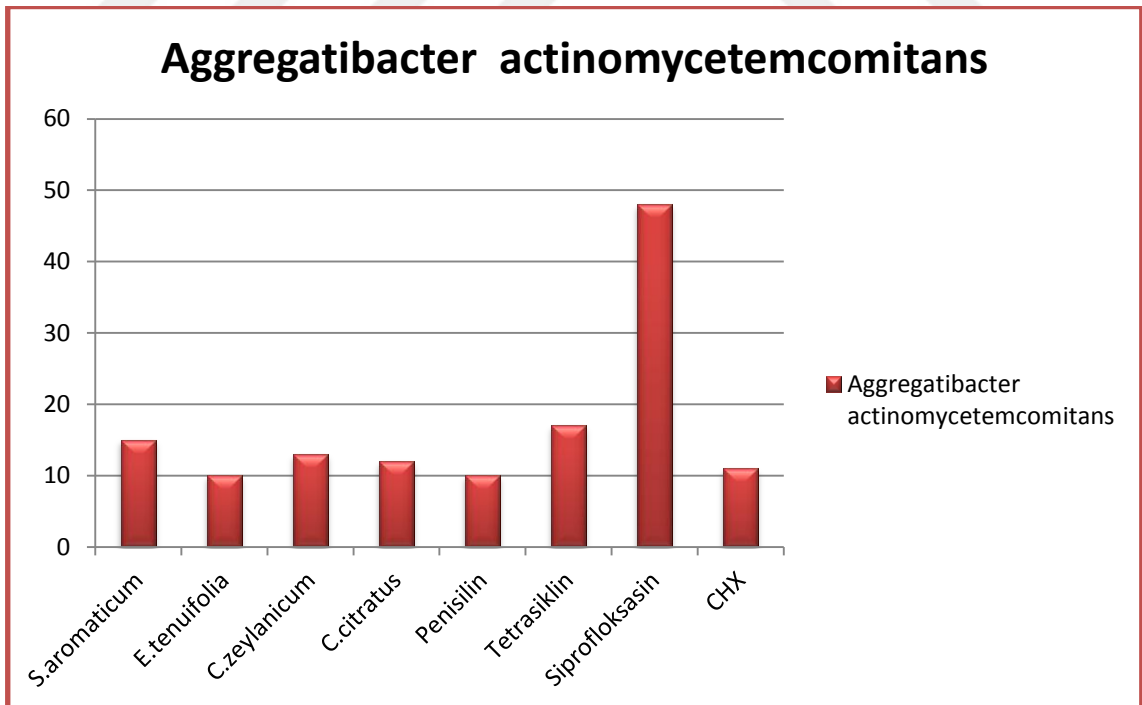
*S.gordonii* üzerine antimikrobiyal etkinlik gösteren esansiyel yağlar sırasıyla;

*C. zeylanicum* > *S. aromaticum*

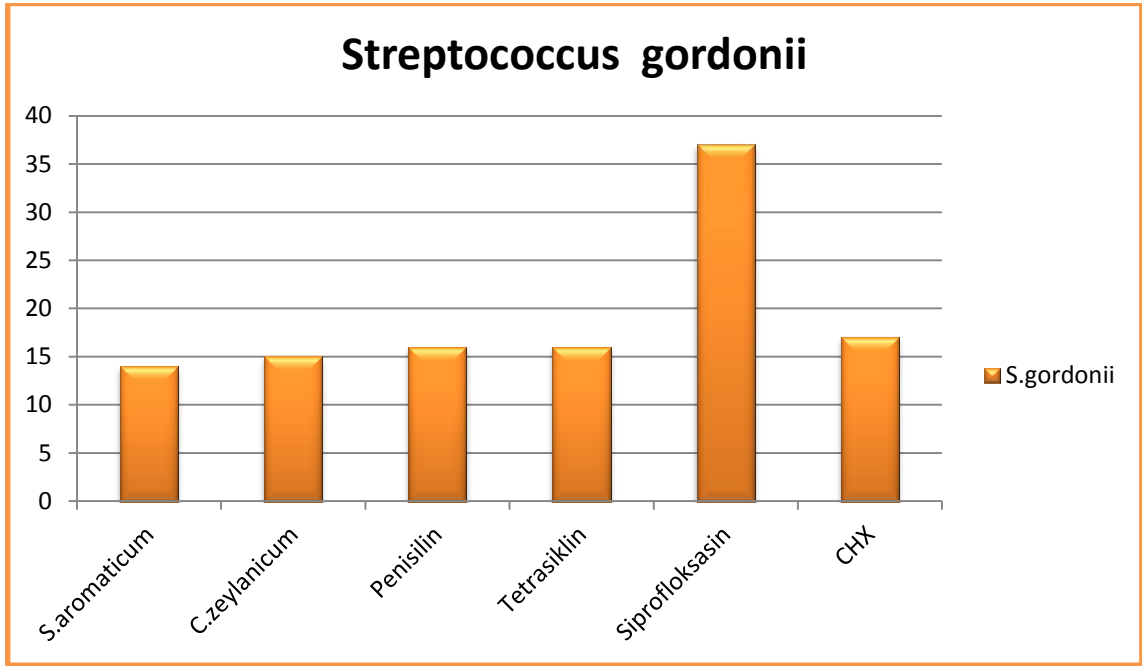
Denenen test materyallerinden *Ziziphora tenuior*, *Vitex agnus castus*, *Cymbopogon citratus*, *Peganum harmala*, *Chenopodium botrys*, metronidazol ve DMSO'nun *S.gordonii*'ye herhangi bir etkisi tespit edilememiştir.



Şekil 4. 2: *E.corrodens*'e antimikrobiyal etki gösteren test materyalleri ve oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)



Şekil 4. 3: *A. actinomycetemcomitans*'a antimikrobiyal etki gösteren test materyalleri ve oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)



Şekil 4. 4: *S.gordonii*'ye antimikrobiyal etki gösteren test materyalleri ve oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)

***E. corrodens*, *A.actinomyecetemcomitans*, *S. gordonii* üzerine antimikrobiyal etkisi olan test materyallerinin MİK ve MBK sonuçları**

Disk difüzyon testi sonrasında 10 mm ve üzeri inhibisyon zonu oluşturan test materyallerinin makrodilüsyon(tüp dilüsyon) yöntemiyle MİK ve MBK değerleri tayin edilmiştir. Esansiyel yağlar için 50-0,0243 µL/ml, antibiyotikler için 2000-0,976 µg/ml, CHX için 2000-0,976 µL/ml değer aralığında 12 seyreltme yapılmıştır. Her bir bakteri üzerine antimikrobiyal etki gösteren test materyallerinin MİK ve MBK değerlerine ait sonuçlar Tablo 4. 2, Tablo 4. 3 ve Tablo 4. 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. 2: *E. corrodens* üzerinde etkili test materyallerine ait MİK/MBK değerleri

Bakteri	Test Materyalleri	MİK	MBK
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Syzygium aromaticum</i>	0,390 µl/ml	25 µl/ml
	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	6,25 µl/ml	MBK tespit edilemedi
	<i>Vitex agnus castus</i>	0,0975 µl/ml	3,125 µl/ml
	<i>Echinophora tenuifolia</i>	0,781 µl/ml	0,781 µl/ml
	Penisilin	-	X
	Tetrasiklin	0,390 µg/ml	0,390 µg/ml
	Siprofloksasin	-	X
	CHX	0,9762 µl/ml	0,97625 µl/ml

-: Seyreltme değerleri aralığında MİK tespit edilememiştir.

X: Test yapılmamıştır

Tablo 4. 2’de gösterildiği üzere *E.corrodens* en yüksek sensitiviteyi esansiyel yağlardan *Vitex agnus castus*’a (MİK: 0,0975 µl/ml) göstermiştir. *C.zeylanicum*; 6,25 µl/ml seyreltmede *E.corrodens*’in çoğalmasını inhibe etmesine rağmen çalışmadaki en yüksek konsantrasyon olan 50 µL/ml’de bakterisidal etki gösterememiştir. Penisilin ve siprofloksasine ait MİK değerleri 0,0243-50 µL/ml aralığındaki seyreltmede tespit edilememiştir, dolayısıyla *E.corrodens*’in bu antibiyotiklere çok duyarlı olduğu söylenebilir. CHX ise çok düşük bir konsantrasyonda (0,9762 µl/ml) MİK değeri MBK değerine eşit olacak şekilde *E.corrodens* ‘e etki göstermiştir.

Tablo 4. 3: *A.actinomyecetemcomitans* üzerinde etkili test materyallerine ait MİK/MBK değerleri

Bakteri	Test Materyalleri	MİK	MBK
<i>Aggregatibacter actinomyecetemcomitans</i>	<i>Syzygium aromaticum</i>	0,195 µl/ml	1,25 µl/ml
	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	0,390 µl/ml	6,25 µl/ml
	<i>Cymbopogon citratus</i>	0,781 µl/ml	MBK tespit edilemedi
	<i>Echinophora tenuifolia</i>	0.195 µl/ml	0.781 µl/ml
	Penisilin	-	X
	Tetrasiklin	-	X
	Siprofloksasin	3,905 µl/ml	3,905 µl/ml
	CHX	3,905 µl/ml	7,81 µl/ml

-: Seyreltme değerleri aralığında MİK tespit edilememiştir.

X: Test yapılmamıştır

Tablo 4. 3'te gösterildiği üzere *A.actinomyecetemcomitans* en yüksek sensitiviteyi esansiyel yağlardan *S.aromaticum* ve *E.tenuifolia*'a (MİK: 0,195 µl/ml) göstermiştir. *C.citratus*; 0,390 µl/ml gibi düşük bir seyreltmede *A.actinomyecetemcomitans*'ın çoğalmasını inhibe etmesine rağmen çalışmadaki en yüksek konsantrasyon olan 50 µL/ml'de bakterisidal etki gösterememiştir. Penisilin ve tetrasikline ait MİK değerleri 0,0243-50 µL/ml aralığındaki seyreltmede tespit edilememiştir. *A.actinomyecetemcomitans*'ın tüm suşları üzerine etkili olduğu birçok çalışma ile ispatlanmış olan siprofloksasin; (3,905 µl/ml) MİK değeri MBK değerine eşit olacak şekilde etki göstermiştir. CHX ise MBK, MİK değerinin iki katı olacak şekilde etki göstermiştir.

Tablo 4. 4: *S. gordonii* üzerinde etkili test materyallerine ait MİK/MBK değerleri

Bakteri	Test Materyalleri	MİK	MBK
<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Syzygium aromaticum</i>	0,195 µl/ml	12,5 µl/ml
	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	0,04875 µl/ml	25 µl/ml
	Penisilin	-	X
	Tetrasiklin	-	X
	Siprofloksasin	-	X
	CHX	7,81 µl/ml	31,25µl/ml

-: Seyreltme değerleri aralığında MİK tespit edilememiştir.

X: Test yapılmamıştır

Tablo 4. 4'te gösterildiği üzere *S. gordonii*; *S. aromaticum* esansiyel yağına göre *C. zeylanicum* esansiyel yağına daha fazla duyarlılık göstermiştir. Tarçın yağı karanfil yağına göre daha düşük konsantrasyonda *S. gordonii*'nin büyümesini inhibe etse de MBK değeri karanfil yağının iki katıdır. *S. gordonii* üzerinde test edilen penisilin, tetrasiklin ve siprofloksasine ait MİK değerleri 0,0243-50 µL/ml aralığındaki seyreltmede tespit edilememiştir. *S. gordonii* üzerinde test edilen CHX ise 7,81 µl/ml MİK ve 31,25µl/ml MBK değerine sahiptir.



## 5.TARTIŞMA

Epidemiyolojik alışmalar, periodontal hastalıkların özelikle de kronik periodontitisin antik çağlardan bu yana görüldüğünü bildirmiştir (Praveen ve ark., 2014). Diş plağındaki patojen mikroorganizmalar, mikroorganizmalara karşı oluşturulan normal bir konak yanıtı durdurulmadığında ilerleyerek periodontal hastalıklara neden olur. Enflamasyon ilk olarak plakla temas eden gingival dokularda başlar ve sonrasında periodontal ligament ve alveol kemiği de etkileyerek daha şiddetli bir doku yıkımına yol açar (Pihlstrom, 2001). Dokuda başlayan gingival enflamasyonun periodontal hastalığa dönüşebilmesi çeşitli etiyolojik faktörlere bağlıdır ancak primer etyolojik faktör mikrobiyal dental plak içeriğindeki periodontopatojenlerdir (P. D. Marsh, 1994; S. Socransky & Haffajee, 1991). Bu bakteriler, kendi aralarında organize olarak biyofilm yapısını oluştururlar. Dolayısıyla dental plak; "birden fazla oral bakterinin ardışık ve düzenli olarak kolonizasyon yoluyla biriken bir biyofilm topluluğu" olarak tanımlanmaktadır (Hojo, Nagaoka, Ohshima, & Maeda, 2009).

Biyofilm; bakterilerin sentezledikleri ekzopolisakkaritlerle bir arada tutulur, sıvı kanalları ve karmaşık iletişim sistemleri biyofilmin canlı kalmasını sağlar (P. Marsh, 2004). Biyofilm aynı zamanda bakteriyi fiziksel ve kimyasal çevresel tehditlere karşı daha korunaklı hale getirir (Sbordone & Bortolaia, 2003). 1998'de Socransky ve arkadaşları diş plağındaki bakteri türlerini biyofilm durumunu belirleyen altı renk kodlu bakteri komplekslerine gruplandırıdılar (sağlıklı ve hastalıklı) (S. Socransky, Haffajee, Cugini, Smith, & Kent, 1998). Subgingival plakta turuncu kompleks (*Fusobacterium nucleatum*, *P. intermedia*, *Prevotella nigrescens*), kırmızı kompleks (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* ve *Treponema denticola*), yeşil kompleks bakterileri ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın varlığı periodontitis ile

ilişkilendirilmiştir (C Walker & Sedlacek, 2007). Bu nedenle periodontal hastalıkların enfeksiyöz karakteri periodontal tedavide antimikrobiyal ajanların kullanımını gerekli kılmaktadır (Palmer Jr, Darveau, Lamont, Nyvad, & Teles, 2011).

Periodontal tedavinin birincil amacı MDP'ın uzaklaştırılmasıdır. Patojen bakterilerin eliminasyonu veya baskılanması, periodontal tedavi sonrası iyileşmenin gerçekleşmesi için gereklidir. Periodontal tedavi; diş ve kök yüzeylerinin mekanik debridmanı ve ağız hijyeninin sağlanması ile gerçekleştirilir. Ancak bu tedaviye yanıt vermeyen, farklı bakteriyel etiyolojik faktörlere sahip olan ve/veya başarılı bir tedaviye rağmen tekrarlayan periodontal hastalıkların tedavisi için lokal ve/veya sistemik antimikrobiyal kemoterapi/ajan uygulamaları gereklidir.

Periodontolojide kemateröpötik olarak en sık kullanılan ajanlar antibiyotiklerdir. Antibiyotikler lokal veya sistemik olarak uygulanabilir. Sistemik olarak kullanılan antibiyotikler belirli bir süre sabit konsantrasyonlarda vücut sıvılarında bulunduğu yumuşak dokuya invazyon gösteren periodontopatojenlere karşı antimikrobiyal etkinlik gösterirler. Ancak tüm vücudu etkiler ve antibiyotik direnci gelişmesi ve normal floranın baskılanması gibi yan etkileri vardır (Meşeli, Çiftlikli, Pelit, Karaduman, & Meriç, 2014). Bu yan etkileri ortadan kaldırmak için lokal antibiyotik uygulamaları geliştirilmiştir ancak lokal uygulamaların tüm ağız etkileyen bir enfeksiyonun tedavisinde yetersiz kaldığı gösterilmiştir (Kaner, Bernimoulin, Hopfenmüller, Kleber, & Friedmann, 2007; Sakellari, Ioannidis, Antoniadou, Slini, & Konstantinidis, 2010). Antibiyotikler dışında antibakteriyel ajan olarak antiseptikler de kullanılmaktadır.

Periodontolojide yaygın olarak kullanılan antiseptik ajanların başında CHX gelmektedir. CHX, plak gelişimini inhibe ederek subgingival irrigasyon ajanı veya ağız gargarası olarak etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Charles, Mostler, Bartels, &

Mankodi, 2004). Antibakteriyel etkinliği kimyasal yapısından kaynaklanmaktadır. CHX fizyolojik pH'da ortama pozitif yüklü katyon salınımı yapar. Bu katyonlar negatif yüklü bakteri hücre duvarına bağlanarak hücre duvar fonksiyonlarını engeller. Düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda ise bakterisid etki gösterir. Antibakteriyel etkinliğini sağlayan bu özellikler aynı zamanda sitotoksik olmasına yol açmaktadır (Mariotti & Rumpf, 1999). Sitotoksisite haricinde dişlerde renklenme ve mantar süperenfeksiyonu gibi farklı yan etkileri de bulunmaktadır (Gürkan, Zaim, Bakirsoy, & Soykan, 2006). Antibiyotikler ve CHX'in bu olumsuz özellikleri antibiyotik direncine yol açmayan, sitotoksik olmayan, gastrointetinal sisteme yan etkileri bulunmayan doğal kökenli ajan arayışına sebep olmuştur.

Bundan yola çıkarak bu çalışmada; karanfil, filiskin, uzun başlıklı kekik, adaçayı, hayıt otu, tarhana otu, sirken otu, tarçın, üzerlik ve limonotu bitkilerine ait esansiyel yağların *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ( ATCC 33384<sup>TM</sup>), *Eikenella corrodens* (ATCC<sup>®</sup> 23834<sup>TM</sup>), *Streptococcus gordonii* (NCTC 7870) üzerindeki antimikrobiyal etkileri disk difüzyon yöntemi ve makrobroth dilüsyon yöntemi aracılığıyla MİK/MBK tayini ile araştırılmıştır.

Çalışmanın antibakteriyel test sonuçlarına göre her üç bakteriye karşı en yüksek antibakteriyel etkinlik gösteren test materyali siprofloksasindir. İkinci olarak tetrasiklin *E.corodens*'e karşı güçlü, *A.actinomycetemcomitans* ve *S.gordonii*'ye karşı orta seviyede antibakteriyel etkinlik göstermiştir. Penisilin ile %0,012'lik CHX ise her üç bakteriye de benzer şekilde orta seviyede etkinlik gösterilmiştir.

Metranidazol ise disk difüzyon testlerinde hiçbir bakteri üzerinde inhibisyon zonu oluşturmamıştır. Literatürde metronidazolün bir kısım periodontopatojen üzerine tek başına antibakteriyel etkinliğinin olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır

(Poulet, Duffaut, Barthet, & Brumpt, 2005; C. B. Walker, Gordon, & Socransky, 1983). Metronidazol; nitroimidazol sınıfı bir ilaçtır ve mikrobiyal hücrelerde DNA yapısını bozarak nükleik asit sentezini inhibe eder. Ancak bu fonksiyonu sadece metronidazolün kısmen indirgenmesiyle ortaya çıkar. Bu indirgenme reaksiyonu sadece anaerobik hücrelerde gerçekleşir. Dolayısıyla metronidazol insan hücrelerine ya da aerobik hücrelere karşı çok düşük etkinliğe sahiptir (Schaechter, Engleberg, DiRita, & Dermody, 2007). Bu araştırmada kullanılan bakteriler aerob ya da fakültatif anaerob olduklarından metronidazolün etki göstermemesi beklenen bir sonuçtur.

Araştırmamızda siprofloksasin *A.actinomyecetemcomitans* üzerinde 47 mm inhibisyon zonu oluşturarak en yüksek etkiyi göstermiştir. Siprofloksasin florokinolon grubu bir ilaçtır. Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı etkinlik gösterir. Antibakteriyel özelliği bakteriyel DNA'nın ayrılması için gerekli olan DNA-giraz enzimini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır. Bakterilerde hücre bölünmesini engeller. Literatürde *A.actinomyecetemcomitans* üzerine etki ettiği bilinen en güçlü antibiyotik siprofloksasindir. Araştırmalarda siprofloksasinin *A.actinomyecetemcomitans*'ın tüm tür ve alt türlerine karşı antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. (Abdelfattah ve ark., 2016; Esfahanizadeh ve ark., 2014; Suci & Young, 2011).

Penisilin bakteriyel hücre duvarında peptidoglikan yapısını bozan bir antibiyotiktir. Peptidoglikan sentezini bozmasından dolayı daha çok Gram(+) bakterilere karşı etkinlik gösterir. Gram(-) bakterilerde peptidoglikan tabaka bakteri duvarının dış zarının içinde bulunduğundan dolayı penisilinden çok etkilenmezler. Ancak Gram(-) bakterilerde periplazmik aralıkta penisilin bağlanma proteinleri bulunmaktadır. Dolayısıyla penisilin geniş spektrumlu sayılabilecek bir antibiyotik olarak dikkate alınsa da periodontal tedavilerde tek başına kullanımı çok güçlü bir

antibakteriyel etkinlik göstermez (Español, 2011). Araştırmamızda da penisilin en güçlü etkiyi Gram(+) bir bakteri olan *S.gordonii*'ye karşı göstermiştir. Gram(-) bakteriler olan *E.corrodens* ve *A.actinomyecetemcomitans*'a karşı daha zayıf bir etki oluşturmuştur.

Klorheksidin; diş hekimliğinde ve periodontolojide en sık kullanılan antiseptiktir. Bakterilerin hücre duvarına bağlanarak doza bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal etki gösterir.(Leikin & Paloucek, 2008). Cerrahi olmayan periodontal tedaviler veya postoperatif bakım fazında olmak üzere periodontal tedavinin her aşamasında kullanılmaktadır. Bakterilerin biyofilm oluşturmasını önleyerek periodontal hastalık riskini azaltmaktadır (Baffone ve ark., 2011; Erriu ve ark., 2013). Jong Hwa Park ve arkadaşlarının son zamanlarda gerçekleştirdiği bir araştırma CHX'in *A.actinomyecetemcomitans*'a karşı zayıf ve *S.gordonii*'ye karşı orta antibakteriyel etkinlik gösterdiğini bulmuşlardır (J. H. Park, Lee, Um, Chang, & Lee, 2014; Solmaz & Korachi, 2012). Bir diğer çalışmada ise Rutger Persson ve arkadaşları, subgingival CHX irrigasyonunun *Eikenella corrodens* miktarını önemli düzeyde azalttığını göstermiştir (Persson ve ark., 2007). Araştırmamızda ise CHX; en yüksek etkiyi *S.gordonii*'ye karşı biraz daha kuvvetli olmakla birlikte her üç bakteriye karşı orta seviyede antibakteriyel etkinlik göstermiştir. Test edilen bitkisel ajanların antibakteriyel etkinliği CHX referans alınarak değerlendirilmiştir.

Son zamanlarda yapılan bir araştırma yüksek oranda flavanoid içeren *Mentha pulegium* bitkisinin Gram(+) *S.pyogenes*, *S.pneumonia*, *C.diphtheria* ve Gram(-) *H. İnfluenza* ve *N.gonorrhoeae* bakterilerine karşı yüksek oranda antibakteriyel etkinlik gösterdiğini bildirmiştir. *Mentha pulegium* aynı zamanda düşük densiteli lipiprotein (LDL-Low Density Lipid) oksidasyonunu önleyerek antioksidan etkinlik göstermiştir (Ahmed, Ozbak, & Hemeg, 2015). Bir diğer çalışmada ise çoklu ilaç direncine sahip

Gram(-) *Klebsiella* alt türlerine karşı antibakteriyel etkinlik göstermiştir (Jazani, Ghasemnejad-Berenji, & Sadegpoor, 2009) . Bu araştırmada ise *Mentha pulegium* her üç bakteriye de zayıf antibakteriyel etkinlik göstermiştir.

*Ziziphora tenuior*; literatürde *S. aureus* ve *Bacillus subtilis* gibi patojenlere karşı antibakteriyel etkinliği gösterilen bir diğer bitkidir. Mahboubi ve ark. yaptıkları araştırmalarında *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*(MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı *Z.tenuior*'un etkinliğini araştırmışlardır. Bulgularına göre *Z.tenuior* bu bakterilere karşı orta derecede antibakteriyel etkinlik sağlamıştır (A. Mahboubi, Kamalinejad, Ayatollahi, & Babaeian, 2014). Bu çalışmanın aksine bulgularımız *Z.tenuior*'un *E.corrodens* ve *A.actinomycescomitans*'a karşı zayıf etki gösterdiğini, *S.gordonii*'ye karşı etkili olmadığını göstermiştir.

2015 yılında yapılan klinik bir çalışma; ağız gargarası olarak *Salvia officinalis*'in *S.mutans* bakteri sayılarını anlamlı düzeyde azaltarak güçlü bir antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmiştir (Beheshti-Rouy ve ark., 2015). 2016 yılında gerçekleştirilen bir in-vitro çalışmada ise *S.officinalis* irrigasyon ajanı olarak kullanılmıştır. *Enterococcus faecalis*'e karşı sodyum hipoklorit ve CHX kadar etkili olduğu bulunmuştur (Guneser, Akbulut, & Eldeniz, 2016). Bu bulguların aksine araştırmamızda *Salvia officinalis* her üç bakteriye de zayıf etki göstermiştir.

*Szygium aromaticum*; üzerinde en çok çalışılmış aromatik bitkilerden biridir. Antibakteriyel ve analjezik etkinliği vardır. Cai ve Wu araştırmalarında *Szygium*

*aromaticum*'un mirisitin, biflorin, kaempferol, gallik asit gibi bileşenleri içerdiği ve bu sayede *S.mutans*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia*'ya karşı antibakteriyel özellik gösterdiğini bildirmişlerdir (Cai & Wu, 1996). Ek olarak Khan ve arkadaşları *Szygium aromaticum* esansiyel yağının *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı bakteriler arası iletişim mekanizması olan Quorum sensing'i ve bakteri büyümesini engellediğini çalışmalarında göstermişlerdir (Khan, Zahin, Hasan, Husain, & Ahmad, 2009). Khan bir diğer çalışmada ise *Candida albicans* üzerinde *Szygium aromaticum*'un güçlü bir antibiyofilm aktivitesi gösterdiğini bildirmiştir (Khan & Ahmad, 2012). Literatürdeki araştırmaları destekleyecek şekilde çalışmamızda da en yüksek antibakteriyel etkinlik *S.aromaticum*'da gözlenmiştir. *S.aromaticum*; *A.actinomycescomitans* ve *E.corrodens*'e karşı CHX ve penisilinde daha fazla, *S.gordonii*'ye ise penisilinden biraz daha düşük olmak üzere orta seviyede antibakteriyel etki göstermiştir.

*Vitex agnus castus*; literatürde çok fazla çalışılmış bir bitki değildir. Ancak 2016 yılında yapılan bir çalışmada; MRSA üzerindeki antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Bu bakteriye karşı bakterisid etkisi tespit edilmiştir (Ahmad ve ark., 2016). 2012 de yapılan başka bir çalışmada ise *Vitex agnus castus*'un *Listeria monocytogenes* (PTCC 1297), *Salmonella enteritidis* (PTCC 1091), *Pseudomonas aeruginosa* (PTCC 1074), *Escherichia coli* (PTCC 1330), *Staphylococcus aureus* (PTCC 1112) ve *Bacillus subtilis* (PTCC 1023) bakterileri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Test edilen bakteriler içerisinde *Listeria monocytogenes* dışındaki tüm bakterilere karşı kuvvetli antibakteriyel etki gözlenmiştir. Araştırmanın bulguları bu bitkiye karşı en duyarlı bakterinin *S.aereus* olduğunu bildirmiştir (Ghannadi ve ark., 2012). Bu araştırmaların aksine bulgularımız *Vitex agnus castus*'un *S.gordonii* üzerinde inhibisyon zonu oluşturmadığı,

*A.actinomycesetemcomitans*'a karşı zayıf, *E.corrodens*'e karşı ise orta düzeyde etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

*Echinophora tenuifolia*; Anadolu coğrafyasına ait endemik bir bitkidir. Esansiyel yağının bileşiminde karene, metilöjenol ve alfa-fellandren bulunmaktadır. *Escherichia coli* (ATTC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATTC 27853) bakterileri üzerinde *Echinophora tenuifolia*'nın antibakteriyel etkinliği olup olmadığı araştırılmıştır. Test edilen bakteriler üzerinde bitki esansiyel yağının herhangi bir antibakteriyel etkisi tespit edilmemiştir (Andoğan ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda ise *Echinophora tenuifolia*; *A.actinomycesetemcomitans*'a karşı penisiline benzer, *E.corrodens*'e karşı penisilinden daha zayıf ama orta seviyede, *S.gordonii*'ye karşı ise zayıf etki göstermiştir. Her üç bakteriye karşı da CHX'den daha zayıf etki göstermiştir.

*Chenopodium botrys*'un koyun ve geyik mide florası bakterileri üzerinde antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. Flora bakterilerine karşı çok az inhibitör etki göstermiştir (Oh, Jones, & Longhurst, 1968). Ayrıca *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Sarcina lutea*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enteridis*, *Shigella flexneri*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* mikroorganizmaları üzerindeki inhibitör etkisi bir başka çalışmada araştırılmıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan amikasin ve 3. kuşak sefalosporin sefotaksinle benzer etki göstermiştir. Ancak *Candida albicans* üzerine nistatin ve amfoterisin-B'den daha güçlü antifungal etki göstermiştir (Maksimović ve ark., 2005).



Bizim çalışmamızda ise *Chenopodium botrys*; *E.corrodens*'e düşük antimikrobiyal etki gösterirken, *A.actinomycescomitans* ve *S.gordonii*'ye karşı etkisiz kalmıştır.

*Cinnamomum zeylanicum*; son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan esansiyel yağlardan biridir. Çalışılan bitkiler içinde günlük kullanımı yaygın olan ve en çok tüketilen bitkidir. Antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra antidiyabetik ve metabolizmayı düzenleyici etkileri de vardır (Jayaprakasha & Rao, 2011). 2015 yılında Kalia ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, *Cinnamomum zeylanicum*'un *P.aeruginosa*'nın quorum sensing mekanizmasını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca bakterilerin biyofilm oluşumunu ve virülans faktörlerinin sentezlenmesini engellemiştir (Kalia ve ark., 2015). 2016 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise *Cinnamomum zeylanicum*'un MRSA ve bu bakterinin biyofilm oluşturma özelliği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu araştırmada *Cinnamomum zeylanicum* esansiyel yağı, lipozomlarda kapsüllenmiş ve kimyasal stabilitesi artırılmıştır. Lipozomlarda uygulanan esansiyel yağ, MRSA üzerinde güçlü antibiyofilm ve antibakteriyel etki göstermiştir (Cui, Li, Li, Vittayapadung, & Lin, 2016). Abbaszadegan ve arkadaşları araştırmalarında *Cinnamomum zeylanicum* esansiyel yağının *Enterococcus faecalis* üzerindeki antibakteriyel etkisi ve fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Araştırma bulguları; esansiyel yağın planktonik ve biyofilm içerisindeki *E.faecalis* üzerine kuvvetli antibakteriyel etki gösterdiğini ve fibroblast hücrelerine sitotoksik olmadığını göstermiştir (Abbaszadegan ve ark., 2015). Tarçın ekstraktının ağız gargarası olarak % 0,2'lik CHX ile karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada tarçın gargarasının CHX'e benzer şekilde plak ve gingival indeksi düşürdüğü tespit edilmiştir (Gupta & Jain, 2015). Araştırmamızda ise literatürdeki bu çalışmalara benzer

şekilde *E. corrodens*'e karşı CHX' den fazla, penisilin ile eş değer bir antibakteriyel etki göstermiştir. *A.actinomyecetemcomitans*'a karşı CHX ve penisilinden daha güçlü bir antibakteriyel etki gözlenmiştir. *S.gordonii*'ye karşı ise CHX ve penisilinden daha düşük ancak orta seviyede antibakteriyel etki bulunmuştur.

*Cymbopogon citratus* literatürde antibakteriyel etkinliği üzerine çok sayıda araştırma bulunan bir bitkidir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Ocheng ve arkadaşları; periodontopatojen olan *P.gingivalis* ve *A.actinomyecetemcomitans* üzerindeki inhibitör etkisini araştırmıştır. Çalışmalarında %1'lik ve %0,1'lik konsantrasyondaki limonotu esansiyel yağının antibakteriyel etkinliğini göstermişlerdir. Bu bakterilere karşı antibakteriyel etkinlik gösteren *C.citratus* bileşeninin oksijenlenmiş seskiterpen olduğunu bildirmişlerdir (Ocheng ve ark., 2015). Warad ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri bir klinik araştırmada, limonotu esansiyel yağı DKD işleminden sonra %2 konsantrasyonda lokal olarak periodontal cebe uygulanmıştır. Lokal jel uygulaması; *Actinomyces naeslundii* ve *P.gingivalis*'e karşı antibakteriyel etki göstererek ve cep derinliğini azaltarak periodontal tedavinin başarısını arttırmıştır (Warad, Kolar, Kalburgi, & Kalburgi, 2013). Bu bulguların aksine araştırmamızda *Cymbopogon citratus* esansiyel yağı; *S.gordonii*'ye hiç etki etmemiştir, *E.corrdens* üzerinde ise zayıf antibakteriyel etki göstermiştir. *A.actinomyecetemcomitans* üzerinde ise sonuçlarla benzer olacak şekilde penisilinden biraz daha kuvvetli, CHX'den biraz daha zayıf olmak üzere orta seviyede antibakteriyel etki tespit edilmiştir.

*Peganum harmala* bakteri ve protozoolara karşı antimikrobiyal etkisi gösterilen bir bitkidir. Arshad ve arkadaşları *P.harmala*'nın antimikrobiyal etkinliğinin içeriğindeki alkaloid bileşenlere bağlı olduğunu göstermişlerdir. Araştırmalarında bitki esansiyel yağının streptokok ve stafilokok türleri dahil olmak üzere bakteri ve üç farklı

protozoa üzerinde antimikrobiyal etkisi olduğunu bulmuşlardır (Arshad, Zitterl-Eglseer, Hasnain, & Hess, 2008). Jeppesen ve arkadaşlarının 2012 yılında gerçekleştirdikleri araştırmada ise streptomisin pozitif kontrolüne oranla *S.aereus*, *Bacillius subtilis* ve *E.coli* üzerinde zayıf bir antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (Jeppesen, Soelberg, & Jäger, 2012). Araştırmamızda ise *Peganum harmala*'nın hiçbir bakteri üzerinde inhibitör etkisi tespit edilmemiştir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu diş hekimliğinde uzmanlık tez çalışmasında; 10 farklı esansiyel yağın *E.corrodens*, *A.actinomyecetemcomitans* ve *S.gordonii* bakterileri üzerinde antibakteriyel etkisinin olup olmadığı disk difüzyon, MİK ve MBK testleri ile araştırılmıştır. Sonuç olarak test edilen bakteriler üzerinde, referans olarak dikkate alınan CHX ile karşılaştırıldığında, güçlü antibakteriyel etki iki bitkinin esansiyel yağında tespit edilmiştir. Bu bitkiler *Szygium aromaticum* (karanfil) ve *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın)'dur. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, benzer bilimsel araştırmaların gerçekleştirilebilmesi açısından aşağıdaki öneriler sunulmuştur:

1. Bitki esansiyel yağları doğal ajanlar olmaları sebebiyle kimyasal ve sentetik ilaçlara alternatif olarak başta periodontal hastalıklar olmak üzere farklı hastalıkların tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılabilir.
2. Bu araştırma in-vitro bakteri deneylerinden oluşmaktadır. Test edilen bitkisel ajanların antibakteriyel etkinliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için in- vivo ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.
3. Bu bitkisel ajanların klinikte güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için sitotoksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.
4. Bu esansiyel yağlar periodontoloji alanında diş macunu, gingival jel, ağız gargarası ve lokal uygulama ajanı olarak kullanılmaya uygun materyallerdir. Bu amaca yönelik bilimsel çalışmalar gerçekleştirilebilir.

## KAYNAKLAR

- Abbaszadegan, A., Dadolahi, S., Gholami, A., Moein, M., Hamedani, S., Ghasemi, Y., & Abbott, P. (2015). Antimicrobial and Cytotoxic Activity of Cinnamomum zeylanicum, Calcium Hydroxide, and Triple Antibiotic Paste as Root Canal Dressing Materials. *The journal of contemporary dental practice*, 17(2), 105-113.
- Abdelfattah, M. I., Nasry, S. A., & Mostafa, A. A. (2016). Characterization and Cytotoxicity Analysis of a Ciprofloxacin Loaded Chitosan/Bioglass Scaffold on Cultured Human Periodontal Ligament Stem Cells: a Preliminary Report. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(3), 461.
- Åberg, C. H., Kelk, P., & Johansson, A. (2015). Aggregatibacter actinomycetemcomitans: virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *Virulence*, 6(3), 188-195.
- Aghel, N., Yamini, Y., Hadjiakhoondi, A., & Pourmortazavi, S. M. (2004). Supercritical carbon dioxide extraction of Mentha pulegium L. essential oil. *Talanta*, 62(2), 407-411.
- Ahmad, B., Hafeez, N., Ara, G., Azam, S., Bashir, S., & Khan, I. (2016). Antibacterial activity of crude methanolic extract and various fractions of Vitex agnus castus and Myrsine africana against clinical isolates of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(6).
- Ahmed, A. M., Ozbak, H. A., & Hemeg, H. A. (2015). Effect of essential oil of traditional two Saudi mint types and its possible role in cardiovascular and throat health. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(5), 8060.
- Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A., & Khani, M. (2003). Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate

- Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 28(1), 53-59.
- Al Habashneh, R., Alsaman, W., & Khader, Y. (2015). Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal research*, 50(1), 37-43.
- Alpsoy, L., Şahin, H., & Karaman, Ş. (2011). Anti-oxidative and anti-genotoxic effects of methanolic extract of *Mentha pulegium* on human lymphocyte culture. *Toxicology and industrial health*, 27(7), 647-654.
- Amjad, L. (2009). Comparative study of pollen extracts allergenicity of *Chenopodium album* L. and *Chenopodium botrys* L. an in vivo study. *International Proceedings of Chemical, Biological and Environmental Engineering. [ISI Proceedings]*, 5, 338-341.
- Andoğan, B. C., Baydar, H., Kaya, S., Demirci, M., Özbaşar, D., & Mumcu, E. (2002). Antimicrobial activity and chemical composition of some essential oils. *Archives of pharmacal research*, 25(6), 860-864.
- Annaji, S., Sarkar, I., Rajan, P., Pai, J., Malagi, S., Bharmappa, R., & Kamath, V. (2016). Efficacy of Photodynamic Therapy and Lasers as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Aggressive Periodontitis—A Clinical and Microbiologic Short Term Study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(2), ZC08.
- Antipa, C., Popa, M., Marutescu, L., Bleotu, C., Veronica, L., Bertesteanu, S., . . . Ruta, S. M. (2015). Virulence Profiles of Bacterial Strains Isolated From Periodontal Lesions. *Romanian Biotechnological Letters*, 20(4), 10662-10669.
- Aoki, A., Sasaki, K. M., Watanabe, H., & Ishikawa, I. (2004). Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 36(1), 59-97.
- Apolonio, A., Carvalho, M., Ribas, R., Sousa-Gaia, L., Santos, K., Lana, M., . . . Farias, L. (2007). Production of antagonistic substance by *Eikenella corrodens* isolated from the oral

cavity of human beings with and without periodontal disease. *Journal of applied microbiology*, 103(1), 245-251.

Armitage, G. C. (2004). The complete periodontal examination. *Periodontology 2000*, 34(1), 22-33.

Arshad, N., Zitterl-Eglseer, K., Hasnain, S., & Hess, M. (2008). Effect of Peganum harmala or its  $\beta$ -carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. *Phytotherapy Research*, 22(11), 1533-1538.

Arung, E. T., Matsubara, E., Kusuma, I. W., Sukaton, E., Shimizu, K., & Kondo, R. (2011).

Inhibitory components from the buds of clove (*Syzygium aromaticum*) on melanin formation in B16 melanoma cells. *Fitoterapia*, 82(2), 198-202.

Asgarpanah, J., & Ramezanloo, F. (2012). Chemistry, pharmacology and medicinal properties of Peganum harmala L. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 6(22), 1573-1580.

Azadmehr, A., Mosalla, S., Hajiaghaee, R., & Shahnazi, M. (2014). Immunomodulatory effects of Ziziphora tenuior L. extract on the dendritic cells. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 63.

Bader, H. (2010). Adjunctive periodontal therapy: a review of current techniques. *Dentistry today*, 29(7), 94-96, 98; quiz 98, 103.

Baffone, W., Sorgente, G., Campana, R., Patrone, V., Sisti, D., & Falcioni, T. (2011). Comparative effect of chlorhexidine and some mouthrinses on bacterial biofilm formation on titanium surface. *Current microbiology*, 62(2), 445-451.

Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils— a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.

Baser, K., Özek, T., Kirimer, N., & Tümen, G. (2004). A Comparative Study of the Essential Oils of Wild and Cultivated *Satureja hortensis* L. *Journal of essential oil Research*, 16(5), 422-424.

- Baser, K. H. C., & Buchbauer, G. (2015). *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*: CRC Press.
- Baydar, H. (2005). *Tıbbi, aromatik ve keyf bitkileri: bilimi ve teknolojisi*: Süleyman Demirel Üniversitesi.
- Baydar, H. (2009). *Tıbbi ve aromatik bitkiler bilimi ve teknolojisi* (Genişletilmiş 3. Baskı). *Süleyman Demirel Üniversitesi Yayın*(51).
- Beheshti-Rouy, M., Azarsina, M., Rezaie-Soufi, L., Alikhani, M. Y., Roshanaie, G., & Komaki, S. (2015). The antibacterial effect of sage extract (*Salvia officinalis*) mouthwash against *Streptococcus mutans* in dental plaque: a randomized clinical trial. *Iranian journal of microbiology*, 7(3), 173.
- Berger, R. G. (2007). *Flavours and fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability*: Springer Science & Business Media.
- Bhalla, Y., Gupta, V. K., & Jaitak, V. (2013). Anticancer activity of essential oils: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(15), 3643-3653.
- Blanco, M., Costa, C., Freire, A., Santos, J., & Costa, M. (2009). Neurobehavioral effect of essential oil of *Cymbopogon citratus* in mice. *Phytomedicine*, 16(2), 265-270.
- Bonito, A. J., Lux, L., & Lohr, K. N. (2005). Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *Journal of periodontology*, 76(8), 1227-1236.
- Brochut, P., Marin, I., Baehni, P., & Mombelli, A. (2005). Predictive value of clinical and microbiological parameters for the treatment outcome of scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology*, 32(7), 695-701.
- Buckle, J. (2014). *Clinical aromatherapy: Essential oils in practice*: Elsevier Health Sciences.
- Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International journal of food microbiology*, 94(3), 223-253.



- Cabral, C. T., & Fernandes, M. H. (2007). In vitro comparison of chlorhexidine and povidone-iodine on the long-term proliferation and functional activity of human alveolar bone cells. *Clinical oral investigations*, *11*(2), 155-164.
- Cai, L., & Wu, C. D. (1996). Compounds from *Syzygium aromaticum* possessing growth inhibitory activity against oral pathogens. *Journal of Natural Products*, *59*(10), 987-990.
- Campanile, V. S. M., Giannopoulou, C., Campanile, G., Cancela, J. A., & Mombelli, A. (2015). Single or repeated antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to ultrasonic debridement in residual periodontal pockets: clinical, microbiological, and local biological effects. *Lasers in medical science*, *30*(1), 27-34.
- Campos, J., Schmeda-Hirschmann, G., Leiva, E., Guzman, L., Orrego, R., Fernandez, P., . . . Lamperti, L. (2014). Lemon grass (*Cymbopogon citratus* (DC) Stapf) polyphenols protect human umbilical vein endothelial cell (HUVECs) from oxidative damage induced by high glucose, hydrogen peroxide and oxidised low-density lipoprotein. *Food chemistry*, *151*, 175-181.
- Carlson, L. H. C., Machado, R. A. F., Spricigo, C. B., Pereira, L. K., & Bolzan, A. (2001). Extraction of lemongrass essential oil with dense carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, *21*(1), 33-39.
- Carmo, E. S., Lima, E. d. O., Souza, E. L. d., & Sousa, F. B. d. (2008). Effect of cinnamomum zeylanicum blume essential oil on the rowth and morphogenesis of some potentially pathogenic *Aspergillus* species. *Brazilian Journal of Microbiology*, *39*(1), 91-97.
- Chaieb, K., Hajlaoui, H., Zmantar, T., Kahla-Nakbi, A. B., Rouabhia, M., Mahdouani, K., & Bakhrouf, A. (2007). The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *Phytotherapy research*, *21*(6), 501-506.

- Chang, C.-C., & Huang, S.-Y. (2004). *Eikenella corrodens* arthritis of the knee after a toothpick injury: report of one case. *Acta paediatrica Taiwanica= Taiwan er ke yi xue hui za zhi*, 46(5), 318-320.
- Chang, Y.-C., Huang, F.-M., Tai, K.-W., & Chou, M.-Y. (2001). The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine on cultured human periodontal ligament cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 92(4), 446-450.
- Charles, C., Mostler, K., Bartels, L., & Mankodi, S. (2004). Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 31(10), 878-884.
- Cheel, J., Theoduloz, C., Rodríguez, J., & Schmeda-Hirschmann, G. (2005). Free radical scavengers and antioxidants from Lemongrass (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(7), 2511-2517.
- Chen, C. C., & Wilson, M. E. (1992). *Eikenella corrodens* in human oral and non-oral infections: a review. *Journal of periodontology*, 63(12), 941-953.
- Chetruş, V., & Ion, I. (2013). Dental plaque—classification, formation and identification. *International Journal of Medical Dentistry*, 3(2), 139-143.
- Chondros, P., Nikolidakis, D., Christodoulides, N., Rössler, R., Gutknecht, N., & Sculean, A. (2009). Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers in medical science*, 24(5), 681-688.
- Chung, W. O., Park, Y., Lamont, R. J., McNab, R., Barbieri, B., & Demuth, D. R. (2001). Signaling system in *Porphyromonas gingivalis* based on a LuxS protein. *Journal of bacteriology*, 183(13), 3903-3909.

- Costerton, J. W., Cheng, K., Geesey, G. G., Ladd, T. I., Nickel, J. C., Dasgupta, M., & Marrie, T. J. (1987). Bacterial biofilms in nature and disease. *Annual Reviews in Microbiology*, 41(1), 435-464.
- Cowan, M., Taylor, K., & Doyle, R. (1987). Role of sialic acid in the kinetics of *Streptococcus sanguis* adhesion to artificial pellicle. *Infection and immunity*, 55(7), 1552-1557.
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
- Cui, H., Li, W., Li, C., Vittayapadung, S., & Lin, L. (2016). Liposome containing cinnamon oil with antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm. *Biofouling*, 32(2), 215-225.
- Çelik, İ., Ersanlı, C. C., Akkurt, M., Akşit, H., & Erenler, R. (2016). Synthesis, Crystal Structure and Theoretical Characterization of (3R, 4R, 6S)-3, 6-Dihydroxy-1-Menthene Isolated from *Echinophora Tenuifolia*. *Gazi University Journal Of Science*, 29(4), 953-957.
- Çöteli, E., Erden, Y., & Karataş, F. (2013). Yarpuz (*Mentha pulegium* L.) Bitkisindeki Malondialdehit, Glutasyon ve Vitamin Miktarları ile Total Antioksidan Kapasitesinin Araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 17(2).
- Daneshmand, N., Jorgensen, M. G., Nowzari, H., Morrison, J. L., & Slots, J. (2002). Initial effect of controlled release chlorhexidine on subgingival microorganisms. *Journal of periodontal research*, 37(5), 375-379.
- Darabpour, E., Motamedi, H., Poshtkouhian Bavi, A., Nejad, S., & Mansour, S. (2011). Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria. *Excli-Experimental and Clinical Sciences*, volume 10 .
- De La Fuente, C., Flores, S., & Moraga, M. (2013). DNA from human ancient bacteria: a novel source of genetic evidence from archaeological dental calculus. *Archaeometry*, 55(4), 767-778.

- de Sousa, D. P. (2014). A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils. *Molecules*, *19*, 1459-1480.
- Demuth, D. R., Irvine, D. C., Costerton, J., Cook, G. S., & Lamont, R. J. (2001). Discrete protein determinant directs the species-specific adherence of *Porphyromonas gingivalis* to oral streptococci. *Infection and immunity*, *69*(9), 5736-5741.
- DiRienzo, J. M. (2014). Breaking the gingival epithelial barrier: Role of the *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin in oral infectious disease. *Cells*, *3*(2), 476-499.
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical microbiology reviews*, *15*(2), 167-193.
- Douglas, C., Heath, J., Hampton, K., & Preston, F. (1993). Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *Journal of medical microbiology*, *39*(3), 179-182.
- Dušan, F., Marián, S., Katarína, D., & Dobroslava, B. (2006). Essential oils—their antimicrobial activity against *Escherichia coli* and effect on intestinal cell viability. *Toxicology in vitro*, *20*(8), 1435-1445.
- Eltas, A., & Yavuzer, D. (2012). Dişeti enflamasyonun tedavisinde gaz ozonun klinik etkilerinin değerlendirilmesi.
- Erriu, M., Pili, F. M. G., Tuveri, E., Pigliacampo, D., Scano, A., Montaldo, C., . . . Garau, V. (2013). Oil essential mouthwashes antibacterial activity against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: a comparison between antibiofilm and antiplanktonic effects. *International journal of dentistry*, *2013*.
- Esfahanizadeh, N., Khalilnejad, S., & Zonubi, L. (2014). Clinical and microbiological effects of systemic ciprofloxacin and metronidazole in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-

- associated periodontitis. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8(16), 433-437.
- Español, E. I. M. (2011). Antibacterial susceptibility patterns of *Porphyromonas gingivalis* isolated from chronic periodontitis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1;16 (7):e1031-5.
- Essawi, T., & Srour, M. (2000). Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 70(3), 343-349.
- Evren, M., & Tekgüler, B. (2011). Uçucu yağların antimikrobiyel özellikleri. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*, 9(3), 28-40.
- Faria, G., Celes, M. R., De Rossi, A., Silva, L. A. B., Silva, J. S., & Rossi, M. A. (2007). Evaluation of chlorhexidine toxicity injected in the paw of mice and added to cultured I929 fibroblasts. *Journal of Endodontics*, 33(6), 715-722.
- Faveri, M., Feres, M., Shibli, J. A., Hayacibara, R. F., Hayacibara, M. M., & de Figueiredo, L. C. (2006). Microbiota of the dorsum of the tongue after plaque accumulation: an experimental study in humans. *Journal of periodontology*, 77(9), 1539-1546.
- Feres, M., Faveri, M., Figueiredo, L. C., Teles, R., Flemmig, T., Williams, R., & Lang, N. P. (2014). Group B. Initiator paper. Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 11(1 Supplement), 21-30.
- Folwaczny, M., George, G., Thiele, L., Mehl, A., & Hickel, R. (2002). Root surface roughness following Er: YAG laser irradiation at different radiation energies and working tip angulations. *Journal of clinical periodontology*, 29(7), 598-603.
- Forsgren, N., Lamont, R. J., & Persson, K. (2010). Two intramolecular isopeptide bonds are identified in the crystal structure of the *Streptococcus gordonii* SspB C-terminal domain. *Journal of molecular biology*, 397(3), 740-751.

- Francisco, V., Costa, G., Figueirinha, A., Marques, C., Pereira, P., Neves, B. M., . . . Batista, M. T. (2013). Anti-inflammatory activity of *Cymbopogon citratus* leaves infusion via proteasome and nuclear factor- $\kappa$ B pathway inhibition: contribution of chlorogenic acid. *Journal of ethnopharmacology*, *148*(1), 126-134.
- Fukui, T., Masuno, K., Makita, Y., Fujiwara, S.-i., Shiota, G., Imamura, Y., . . . Wang, P.-L. (2014). Antimicrobial effects of ozone gel against periodontal bacteria. *Journal of Hard Tissue Biology*, *23*(4), 445-448.
- Gaysinsky, S., & Weiss, J. (2007). Aromatic and spice plants: Uses in food safety. *Stewart Postharvest Review*, *3*(4), 1-9.
- Genco, R. J. (1992). Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts\*. *Journal of periodontology*, *63*(4s), 338-355.
- Georgiou, C., Koutsaviti, A., Bazos, I., & Tzakou, O. (2010). Chemical composition of *Echinophora tenuifolia* subsp. *sibthorpiana* essential oil from Greece. *Records of Natural Products*, *4*(3), 167.
- Ghannadi, A., Bagherinejad, M., Abedi, D., Jalali, M., Absalan, B., & Sadeghi, N. (2012). Antibacterial activity and composition of essential oils from *Pelargonium graveolens* L'Her and *Vitex agnus-castus* L. *Iranian journal of microbiology*, *4*(4), 171-176.
- Ghazghazi, H., Chedia, A., Weslati, M., Trakhna, F., Houssine, S., Abderrazak, M., & Brahim, H. (2013). Chemical composition and in vitro antimicrobial activities of *Mentha pulegium* leaves extracts against foodborne pathogens. *Journal of Food Safety*, *33*(3), 239-246.
- Giannelli, M., Chellini, F., Margheri, M., Tonelli, P., & Tani, A. (2008). Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: a molecular and ultrastructural investigation. *Toxicology in vitro*, *22*(2), 308-317.
- Gibbons, R. (1984). Microbial ecology adherent interactions which may affect microbial ecology in the mouth. *Journal of Dental Research*, *63*(3), 378-385.

- Godoroja P, Dulghieru O.(2004) [Propedeutics and Preventive Dentistry.] Chisinau: CEP Medicina; p. 217. Moldovan.
- Gokbulut, I., Bilenler, T., & Karabulut, I. (2013). Determination of chemical composition, total phenolic, antimicrobial, and antioxidant activities of *Echinophora tenuifolia* essential oil. *International Journal of Food Properties*, 16(7), 1442-1451.
- Goldstep, F. (2014). Oral rinses for a proactive intervention approach to periodontal health. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 35(8), 546-553.
- Goyal, R., Bhat, S. G., Kamath, S., Aggarwal, M., Bhandarkar, M. A., Mahima, B., & Sukreeth, S. (2011). A novel anti-oxidant lemon grass oil mouthwash-a clinical trial. *Asian Journal of Experimental Biological Sciences*, 2(3).
- Gökbulut, A., Özhan, O., Karacaoğlu, M., & Şarar, E. (2010). Radical Scavenging Activity and Vitexin Content of *Vitex agnus-castus* Leaves and Fruits. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35, 85-91.
- Guneser, M. B., Akbulut, M. B., & Eldeniz, A. U. (2016). Antibacterial effect of chlorhexidine-cetrimide combination, *Salvia officinalis* plant extract and octenidine in comparison with conventional endodontic irrigants. *Dental Materials Journal*, 35(5), 736-741.
- Gunsolley, J. C. (2006). A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *The Journal of the American Dental Association*, 137(12), 1649-1657.
- Gupta, D., & Jain, A. (2015). Effect of Cinnamon Extract and Chlorhexidine Gluconate (0.2%) on the Clinical Level of Dental Plaque and Gingival Health: A 4-Week, Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 17(3), 91-98.
- Gurenlian, J. R. (2007). The role of dental plaque biofilm in oral health. *American Dental Hygienists Association*, 81(suppl 1), 116-116.

- Gürgan, C. A., Zaim, E., Bakirsoy, I., & Soykan, E. (2006). Short-term side effects of 0.2% alcohol-free chlorhexidine mouthrinse used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study. *Journal of periodontology*, 77(3), 370-384.
- Haake, S. K., Nisengard, R., Newman, M., & Miyasaki, K. (2002). Microbial interactions with the host in periodontal diseases. *Carranza's clinical periodontology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 132-152.
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5(1), 78-111.
- Haffajee, A. D., Socransky, S. S., & Gunsolley, J. C. (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 115-181.
- Hamlet, S., Cullinan, M., Westerman, B., Lindeman, M., Bird, P., Palmer, J., & Seymour, G. (2001). Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in an Australian population. *Journal of clinical periodontology*, 28(12), 1163-1171.
- Hammer, K. A., Carson, C., & Riley, T. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of applied microbiology*, 86(6), 985-990.
- Handa, S. S., Khanuja, S. P. S., Longo, G., & Rakesh, D. D. (2008). Extraction technologies for medicinal and aromatic plants (United Nations Industrial Development Organisation and the International Centre for Science and High Technology). *ICS-UNIDO, AREA Science Park Padriciano*, 99, 34012.
- Haraszthy, V., Reynolds, H., Sreenivasan, P., Subramanyam, R., Cummins, D., & Zambon, J. (2006). Media-and method-dependent variations in minimal inhibitory concentrations of antiplaque agents on oral bacteria. *Letters in applied microbiology*, 43(3), 256-261.
- Haubek, D., Ennibi, O.-K., Poulsen, K., Væth, M., Poulsen, S., & Kilian, M. (2008). Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter*



- (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *The Lancet*, 371(9608), 237-242.
- Heitz-Mayfield, L., Trombelli, L., Heitz, F., Needleman, I., & Moles, D. (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 29(s3), 92-102.
- Heitz-Mayfield, L. J., & Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 218-231.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I., & Roldán, S. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 29(s3), 136-159.
- Hidalgo, E., & Dominguez, C. (2001). Mechanisms underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity. *Toxicology in vitro*, 15(4), 271-276.
- Hmiri, S., Amrani, N., & Rahouti, M. (2011). In vitro determination of antifungal activity of eugenol and essential oils of *Mentha pulegium* L. and *Tanacetum annuum* L. against three fungi causing postharvest rot of apples. *Acta Botanica Gallica*, 158(4), 609-616.
- Hojo, K., Nagaoka, S., Ohshima, T., & Maeda, N. (2009). Bacterial interactions in dental biofilm development. *Journal of dental research*, 88(11), 982-990.
- Holt, S. C., Kesavalu, L., Walker, S., & Genco, C. A. (1999). Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology 2000*, 20(1), 168-238.
- Hüsni, K., Başer, C., & Demirci, F. (2007). Chemistry of essential oils *Flavours and Fragrances* (pp. 43-86): Springer.
- Jayaprakasha, G., & Rao, L. J. M. (2011). Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum*. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51(6), 547-562.

- Jazani, N., Ghasemnejad-Berenji, H., & Sadegpoor, S. (2009). Antibacterial effects of Iranian *Mentha pulegium* essential oil on isolates of *Klebsiella* sp. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, *12*(2), 183.
- Jeppesen, A. S., Soelberg, J., & Jäger, A. K. (2012). Antibacterial and COX-1 inhibitory effect of medicinal plants from the Pamir Mountains, Afghanistan. *Plants*, *1*(2), 74-81.
- Jolkovsky, D., & Ciancio, S. (2006). Chemotherapeutic agents. *Carranza's clinical periodontology*. 10th ed. Missouri: Saunders Company, 798-812.
- Kalia, M., Yadav, V. K., Singh, P. K., Sharma, D., Pandey, H., Narvi, S. S., & Agarwal, V. (2015). Effect of cinnamon oil on quorum sensing-controlled virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. Public Library of Science (*PLoS ONE*), *10*(8), e0135495.
- Kamatou, G. P., Vermaak, I., & Viljoen, A. M. (2012). Eugenol—from the remote Maluku Islands to the international market place: a review of a remarkable and versatile molecule. *Molecules*, *17*(6), 6953-6981.
- Kaner, D., Bernimoulin, J. P., Hopfenmüller, W., Kleber, B. M., & Friedmann, A. (2007). Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, *34*(10), 880-891.
- Kaplan, J. B., Ragunath, C., Ramasubbu, N., & Fine, D. H. (2003). Detachment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* biofilm cells by an endogenous  $\beta$ -hexosaminidase activity. *Journal of bacteriology*, *185*(16), 4693-4698.
- Karunakaran, R., Marret, M. J., Hassan, H., & Puthucheary, S. D. (2004). *Eikenella corrodens* from a brain abscess. *Malaysian Journal of Pathology*, *26*(1), 49-52.
- Kaya, A., Satil, F., Dirmenci, T., & Selvi, S. (2013). Trichome micromorphology in Turkish species of *Ziziphora* (Lamiaceae). *Nordic Journal of Botany*, *31*(3), 270-277.

- Khan, M. S. A., & Ahmad, I. (2012). Biofilm inhibition by *Cymbopogon citratus* and *Syzygium aromaticum* essential oils in the strains of *Candida albicans*. *Journal of Ethnopharmacology*, *140*(2), 416-423.
- Khan, M. S. A., Zahin, M., Hasan, S., Husain, F. M., & Ahmad, I. (2009). Inhibition of quorum sensing regulated bacterial functions by plant essential oils with special reference to clove oil. *Letters in applied microbiology*, *49*(3), 354-360.
- Khongkhunthian, S., Sookkhee, S., & Okonogi, S. (2009). Antimicrobial Activities against Periodontopathogens of essential oil from lemon grass (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.). *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*, *8*, 11-22.
- Kolenbrander, P. E., Andersen, R. N., Blehert, D. S., Eglund, P. G., Foster, J. S., & Palmer, R. J. (2002). Communication among oral bacteria. *Microbiology and molecular biology reviews*, *66*(3), 486-505.
- Krayer, J. W., Leite, R. S., & Kirkwood, K. L. (2010). Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal diseases. *Dental Clinics of North America*, *54*(1), 13-33.
- Kuboniwa, M., Hendrickson, E. L., Xia, Q., Wang, T., Xie, H., Hackett, M., & Lamont, R. J. (2009). Proteomics of *Porphyromonas gingivalis* within a model oral microbial community. *BMC microbiology*, *9*(1), 1.
- Küçükboyacı, N., & ŞENER, B. (2010). TWO MAJOR FLAVONOIDS FROM THE FRUITS OF *VITEX AGNUS-CASTUS* L. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, *7*(2).
- Lalla, E. (2007). Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete? *Journal of clinical periodontology*, *34*(11), 913-916.
- Lamont, R. J., El-Sabaeny, A., Park, Y., Cook, G. S., Costerton, J. W., & Demuth, D. R. (2002). Role of the *Streptococcus gordonii* SspB protein in the development of *Porphyromonas gingivalis* biofilms on streptococcal substrates. *Microbiology*, *148*(6), 1627-1636.

- Lang, G., & Buchbauer, G. (2012). A review on recent research results (2008–2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. A review. *Flavour and Fragrance Journal*, 27(1), 13-39.
- Lang, N. (2015). Group B. Reactor report. Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 17(1 Suppl), 31-33.
- Lang, N. P. (2015). Group B. Initiator paper. Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 17(1 Supplement), 31-33.
- Lange, D. (2006). International trade in medicinal and aromatic plants: actors, volumes and commodities. *Frontis*, 17, 155-170.
- Leikin, J. B., & Paloucek, F. P. (2008). Chlorhexidine gluconate. *Poisoning and Toxicology Handbook (4th ed.)*, Informa, p:183-184.
- Leszczyńska, A., Buczko, P., Buczko, W., & Pietruska, M. (2011). Periodontal pharmacotherapy— an updated review. *Advances in medical sciences*, 56(2), 123-131.
- Levine, M., Reddy, M., Tabak, L., Loomis, R., Bergey, E., Jones, P., . . . Al-Hashimi, I. (1987). Structural aspects of salivary glycoproteins. *Journal of dental research*, 66(2), 436-441.
- Lindhe, J., Karring, T., & Lang, N. P. (2003). *Clinical periodontology and implant dentistry* (Vol. 4): Blackwell Munksgaard Copenhagen.
- Liu, Y., & Burne, R. A. (2011). The major autolysin of *Streptococcus gordonii* is subject to complex regulation and modulates stress tolerance, biofilm formation, and extracellular-DNA release. *Journal of bacteriology*, 193(11), 2826-2837.
- Loesche, W. J., & Grossman, N. S. (2001). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clinical microbiology reviews*, 14(4), 727-752.

- Löe, H. (1993). Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*, *16*(1), 329-334.
- Maeda, K., Nagata, H., Yamamoto, Y., Tanaka, M., Tanaka, J., Minamino, N., & Shizukuishi, S. (2004). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Streptococcus oralis* functions as a coadhesin for *Porphyromonas gingivalis* major fimbriae. *Infection and immunity*, *72*(3), 1341-1348.
- Maggiore, M. A., Albanese, A. A., Gende, L. B., Eguaras, M. J., Denegri, G. M., & Elissondo, M. C. (2012). Anthelmintic effect of *Mentha* spp. essential oils on *Echinococcus granulosus* protoscoleces and metacestodes. *Parasitology research*, *110*(3), 1103-1112.
- Mahboubi, A., Kamalinejad, M., Ayatollahi, A. M., & Babaeian, M. (2014). Total phenolic content and antibacterial activity of five plants of Labiatae against four foodborne and some other bacteria. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, *13*(2), 559-566.
- Mahboubi, M., Bokaei, S., Dehdashti, H., & Feizabadi, M. M. (2012). Antimicrobial activity of *Mentha piperitae*, *Zhumeria majdae*, *Ziziphora tenuior* oils on ESBLs producing isolates of *Klebsiella pneumonia*. *Biharean Biologist*, *6*, 5-9.
- Mahboubi, M., & Haghi, G. (2008). Antimicrobial activity and chemical composition of *Mentha pulegium* L. essential oil. *Journal of ethnopharmacology*, *119*(2), 325-327.
- Makesh Raj, L., Jude, J., Kannan, I., Sai Krishna, P., & Shankar, K. (2014). Molecular docking study for inhibitors of aggregatibacter actinomycetamcomitans toxins in treatment of aggressive periodontitis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *8*(11), ZC48.
- Maksimović, Z. A., Đorđević, S., & Mraović, M. (2005). Antimicrobial activity of *Chenopodium botrys* essential oil. *Fitoterapia*, *76*(1), 112-114.

- Mariotti, A. J., & Rumpf, D. A. (1999). Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *Journal of periodontology*, *70*(12), 1443-1448.
- Marsh, P. (2004). Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries research*, *38*(3), 204-211.
- Marsh, P. D. (1994). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*, *8*(2), 263-271.
- Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Henriques, M., Silva, S., & Ferreira, I. C. (2015). Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from *Salvia officinalis* L. *Food chemistry*, *170*, 378-385.
- Matangkasombut, O., Wattanawaraporn, R., Tsuruda, K., Ohara, M., Sugai, M., & Mongkolsuk, S. (2010). Cytolethal distending toxin from *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces DNA damage, S/G2 cell cycle arrest, and caspase-independent death in a *Saccharomyces cerevisiae* model. *Infection and immunity*, *78*(2), 783-792.
- McNab, R., Ford, S. K., El-Sabaeny, A., Barbieri, B., Cook, G. S., & Lamont, R. J. (2003). LuxS-based signaling in *Streptococcus gordonii*: autoinducer 2 controls carbohydrate metabolism and biofilm formation with *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Bacteriology*, *185*(1), 274-284.
- Meşeli, S. E., Çiftlikli, S. Y., Pelit, S., Karaduman, B., & Meriç, S. H. (2014). Başlangıç Periodontal Tedavide Sistemik Antibiyotiklerin Kullanımı. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, *15*(2).
- Miguel, G., Cruz, C., Faleiro, M., Simoes, M., Figueiredo, A., Barroso, J., & Pedro, L. (2011). *Salvia officinalis* L. essential oils: effect of hydrodistillation time on the chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities. *Natural product research*, *25*(5), 526-541.

- Moreira, M., Ponce, A., Del Valle, C., & Roura, S. (2005). Inhibitory parameters of essential oils to reduce a foodborne pathogen. *LWT-Food Science and Technology*, *38*(5), 565-570.
- Morteza-Semnani, K., Saeedi, M., & Akbarzadeh, M. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of mentha pulegium L. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, *14*(2), 208-213.
- Naghibi, F., Mosaddegh, M., Mohammadi Motamed, M., & Ghorbani, A. (2010). Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 63-79.
- Naidu, A., & Davidson, P. (2000). Phyto-phenols *Natural food antimicrobial systems*: CRC Press.
- Napoli, E. M., Curcuruto, G., & Ruberto, G. (2010). Screening of the essential oil composition of wild Sicilian rosemary. *Biochemical Systematics and Ecology*, *38*(4), 659-670.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2011). *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences.
- Noiri, Y., Li, L., & Ebisu, S. (2001). The localization of periodontal-disease-associated bacteria in human periodontal pockets. *Journal of dental research*, *80*(10), 1930-1934.
- Nørskov-Lauritsen, N. (2014). Classification, identification, and clinical significance of Haemophilus and Aggregatibacter species with host specificity for humans. *Clinical microbiology reviews*, *27*(2), 214-240.
- Ocheng, F., Bwanga, F., Joloba, M., Softrata, A., Azeem, M., Pütsep, K., . . . Gustafsson, A. (2015). Essential oils from Ugandan aromatic medicinal plants: chemical composition and growth inhibitory effects on oral pathogens. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Oh, H. K., Jones, M., & Longhurst, W. (1968). Comparison of rumen microbial inhibition resulting from various essential oils isolated from relatively unpalatable plant species. *Applied microbiology*, *16*(1), 39-44.

- Okinaga, T., Ariyoshi, W., & Nishihara, T. (2015). Aggregatibacter actinomycetemcomitans Invasion Induces Interleukin-1 $\beta$  Production Through Reactive Oxygen Species and Cathepsin B. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 35(6), 431-440.
- Oussalah, M., Caillet, S., Saucier, L., & Lacroix, M. (2007). Inhibitory effects of selected plant essential oils on the growth of four pathogenic bacteria: E. coli O157: H7, Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus and Listeria monocytogenes. *Food control*, 18(5), 414-420.
- Palmer Jr, R. J., Darveau, R., Lamont, R. J., Nyvad, B., & Teles, R. P. (2011). Human oral bacterial biofilms: composition, dynamics, and pathogenesis *Biofilm Infections* (pp. 35-68): Springer.
- Paranagama, P., Wimalasena, S., Jayatilake, G., Jayawardena, A., Senanayake, U., & Mubarak, A. (2010). A comparison of essential oil constituents of bark, leaf, root and fruit of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blum) grown in Sri Lanka. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, 29(3-4).
- Park, J. H., Lee, J.-K., Um, H.-S., Chang, B.-S., & Lee, S.-Y. (2014). A periodontitis-associated multispecies model of an oral biofilm. *Journal of periodontal & implant science*, 44(2), 79-84.
- Park, Y., Simionato, M. R., Sekiya, K., Murakami, Y., James, D., Chen, W., . . . Lamont, R. J. (2005). Short fimbriae of Porphyromonas gingivalis and their role in coadhesion with Streptococcus gordonii. *Infection and immunity*, 73(7), 3983-3989.
- Patel, P., Ide, M., Coward, P., & Di Silvio, L. (2006). The effect of a commercially available chlorhexidine mouthwash product on human osteoblast cells. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*, 14(2), 67-72.



- Peng, X., Zheng, Z., Cheng, K.-W., Shan, F., Ren, G.-X., Chen, F., & Wang, M. (2008). Inhibitory effect of mung bean extract and its constituents vitexin and isovitexin on the formation of advanced glycation endproducts. *Food Chemistry*, *106*(2), 475-481.
- Periasamy, S., & Kolenbrander, P. E. (2009). Mutualistic biofilm communities develop with *Porphyromonas gingivalis* and initial, early, and late colonizers of enamel. *Journal of bacteriology*, *191*(22), 6804-6811.
- Persson, G. R., Yeates, J., Persson, R. E., Hirschi-Imfeld, R., Weibel, M., & Kiyak, H. A. (2007). The impact of a low-frequency chlorhexidine rinsing schedule on the subgingival microbiota (the TEETH clinical trial). *Journal of periodontology*, *78*(9), 1751-1758.
- Pihlstrom, B. L. (2001). Periodontology for the general practitioner: introduction. *Periodontology 2000*, *25*(1), 7-7.
- Pirbalouti, A. G., Amirkhosravi, A., Bordbar, F., & Hamed, B. (2013). Diversity in the chemical composition of essential oils of *Ziziphora tenuior* as a potential source of pulegone. *Chemija*, *24*(3), 234-239.
- Pirbalouti, A. G., Malekpoor, F., & Hamed, B. (2012). Ethnobotany and antimicrobial activity of medicinal plants of Bakhtiari Zagross mountains, Iran. *Journal of Medicinal Plants Research*, *6*(5), 675-679.
- Polansky, R., Haas, M., Heschl, A., & Wimmer, G. (2009). Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, *36*(7), 575-580.
- Poulet, P.-P., Duffaut, D., Barthet, P., & Brumpt, I. (2005). Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *55*(3), 347-351.

- Praveen, N., Rajesh, A., Madan, M., Chaurasia, V. R., Hiremath, N. V., & Sharma, A. M. (2014). In vitro evaluation of antibacterial efficacy of pineapple extract (bromelain) on periodontal pathogens. *Journal of international oral health: JIOH*, 6(5), 96.
- Prilepskaya, V., Ledina, A., Tagiyeva, A., & Revazova, F. (2006). Vitex agnus castus: successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*, 55, S55-S63.
- Pucher, J. J., & Daniel, C. (1992). The effects of chlorhexidine digluconate on human fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 63(6), 526-532.
- Pulikottil, S., & Nath, S. (2015). Potential of clove of *Syzygium aromaticum* in development of a therapeutic agent for periodontal disease: A review. *South African Dental Journal*, 70(3), 108-115.
- Quattrocchi, U. (2012). *CRC world dictionary of medicinal and poisonous plants: common names, scientific names, eponyms, synonyms, and etymology (5 Volume Set)*: CRC Press.
- Rams, T. E., & Slots, J. (1996). Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontology 2000*, 10(1), 139-159.
- Rath, S., & Singh, M. (2013). Comparative clinical and microbiological efficacy of mouthwashes containing 0.2% and 0.12% chlorhexidine. *Dental research journal*, 10(3).
- Rølla, G., Øsard, B., & Almeida Cruz, R. (1993). Topical application of fluorides on teeth. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(2), 105-108.
- Rudney, J., Chen, R., & Sedgewick, G. (2005). *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells. *Journal of Dental Research*, 84(1), 59-63.

- Safa, O., Soltanipoor, M. A., Rastegar, S., Kazemi, M., Nourbakhsh Dehkordi, K., & Ghannadi, A. (2012). An ethnobotanical survey on hormozgan province, Iran. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(1), 64-81.
- Saglie, F., Carranza, F., Newman, M., Cheng, L., & Lewin, K. (1982). Identification of tissue-invading bacteria in human periodontal disease. *Journal of periodontal research*, 17(5), 452-455.
- Sahrman, P., Puhon, M. A., Attin, T., & Schmidlin, P. (2010). Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *Journal of periodontal research*, 45(2), 153-164.
- Saini, R. (2011). Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of natural Science, biology and medicine*, 2(2), 151.
- Sakellari, D., Ioannidis, I., Antoniadou, M., Slini, T., & Konstantinidis, A. (2010). Clinical and microbiological effects of adjunctive, locally delivered chlorhexidine on patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 12(1), 20-26.
- Sampaio, E., Rocha, M., Figueiredo, L. C., Faveri, M., Duarte, P. M., Lira, G., . . . Feres, M. (2011). Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 38(9), 838-846.
- Sangwan, N., Farooqi, A., Shabih, F., & Sangwan, R. (2001). Regulation of essential oil production in plants. *Plant growth regulation*, 34(1), 3-21.
- Sbordone, L., & Bortolaia, C. (2003). Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clinical oral investigations*, 7(4), 181-188.

- Scannapieco, F., Torres, G., & Levine, M. (1995). Salivary amylase promotes adhesion of oral streptococci to hydroxyapatite. *Journal of dental research*, 74(7), 1360-1366.
- Schaechter, M., Engleberg, N. C., DiRita, V. J., & Dermody, T. (2007). *Schaechter's mechanisms of microbial disease*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Schroeder, H. E. (2012). *The periodontium* (Vol. 5): Springer Science & Business Media.
- Seidler, V., Linetskiy, I., Hubálková, H., Stankova, H., Smucler, R., & Mazánek, J. (2008). Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague medical report*, 109(1), 5-13.
- Sgolastra, F., Petrucci, A., Gatto, R., & Monaco, A. (2012). Efficacy of Er: YAG laser in the treatment of chronic periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Lasers in medical science*, 27(3), 661-673.
- Sgolastra, F., Severino, M., Gatto, R., & Monaco, A. (2013). Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planning in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers in medical science*, 28(5), 1393-1402.
- Shaaban, H. A., El-Ghorab, A. H., & Shibamoto, T. (2012). Bioactivity of essential oils and their volatile aroma components: Review. *Journal of Essential Oil Research*, 24(2), 203-212.
- Shenker, B. J., Besack, D., McKay, T., Pankoski, L., Zekavat, A., & Demuth, D. R. (2004). Actinobacillus actinomycetemcomitans cytolethal distending toxin (Cdt): evidence that the holotoxin is composed of three subunits: CdtA, CdtB, and CdtC. *The Journal of Immunology*, 172(1), 410-417.
- Simić, A., Soković, M., Ristić, M., Grujić-Jovanović, S., Vukojević, J., & Marin, P. (2004). The chemical composition of some Lauraceae essential oils and their antifungal activities. *Phytotherapy Research*, 18(9), 713-717.

- Singh, G., Maurya, S., & Catalan, C. A. (2007). A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food and chemical toxicology*, 45(9), 1650-1661.
- Singh, P., Misra, R., & Prasad, K. (2016). Reliability of Kirby-Bauer Disk Diffusion Method for Detecting Doripenem Susceptibility in Oxidase Positive Non-Fermenting Gram Negative Bacilli. *International Journal of Health Sciences and Research (IJHSR)*, 6(9), 395-397.
- Slots, J. (1984). Black-pigmented Bacteroides species, Capnocytophaga species, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. *J Dent Res*, 63, 412-421.
- Slots, J. (2002). Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *Journal of periodontal research*, 37(5), 389-398.
- Slots, J. (2004). Systemic antibiotics in periodontics. *Journal of periodontology*, 75(11), 1553-1565.
- SLOTS, J., & Ting, M. (2002). Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 28(1), 106-176.
- Socransky, S., & Haffajee, A. (1991). Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *Journal of periodontal research*, 26(3), 195-212.
- Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C., & Kent, R. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134-144.
- Socransky, S., Haffajee, A., Lindhe, J., Karring, T., & Lang, N. (2008). Clinical periodontology and implant dentistry.

- Socransky, S., Haffajee, A., Smith, C., & Duff, G. (2000). Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(11), 810-818.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, 28(1), 12-55.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38(1), 135-187.
- Solmaz, G., & Korachi, M. (2012). Inhibition and disruption properties of chlorhexidine gluconate on single and multispecies oral biofilms. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 6(1), 61-66.
- Sreenivasan, P., Haraszthy, V., & Zambon, J. (2013). Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Letters in applied microbiology*, 56(1), 14-20.
- Srikanth, A., Sathish, M., & Harsha, A. V. S. (2013). Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 5(Suppl 1), S89.
- Stojković, D., Soković, M., Glamočlija, J., Džamić, A., Ćirić, A., Ristić, M., & Grubišić, D. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of *Vitex agnus-castus* L. fruits and leaves essential oils. *Food Chemistry*, 128(4), 1017-1022.
- Suci, P., & Young, M. (2011). Selective killing of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* by ciprofloxacin during development of a dual species biofilm with *Streptococcus sanguinis*. *Archives of oral biology*, 56(10), 1055-1063.
- Suda, R., Kurihara, C., Kurihara, M., Sato, T., Lai, C. H., & Hasegawa, K. (2003). Determination of eight selected periodontal pathogens in the subgingival plaque of maxillary first molars in Japanese school children aged 8–11 years. *Journal of periodontal research*, 38(1), 28-35.

Susanto, S., Oktavianti, T., Wijaya, Y., Wira, V., & Paramitta, V. (2010). Increased glutathione level in saliva of moderate gingivitis patients after lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil gargling. *Asia Pac Dent Stud J*, 1, 45-52.

Sutherland, I. (1999). Biofilm matrix polymers—role in adhesion. Newman, HN, Wilson, M.: *Dental plaque revisited—oral biofilms in health and disease*. Bioline, University College London, 49-62.

Tabak, L. A., Levine, M. J., Mandel, I. D., & Ellison, S. A. (1982). Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 11(1), 1-17.

Talebi, S., Rezakhanlou, A., & Isfahani, G. S. (2012). Trichomes plasticity in *Ziziphora tenuior* L.(Labiatae) in Iran: an ecological review. *Annals of Biological Research*, 3(1), 668-672.

Tanwar, J., Hungund, S. A., & Dodani, K. (2016). Nonsurgical periodontal therapy: A review. *Journal of Oral Research and Review*, 8(1), 39.

Teixeira, B., Marques, A., Ramos, C., Batista, I., Serrano, C., Matos, O., . . . Nunes, M. L. (2012). European pennyroyal (*Mentha pulegium*) from Portugal: Chemical composition of essential oil and antioxidant and antimicrobial properties of extracts and essential oil. *Industrial Crops and Products*, 36(1), 81-87.

Telci, I., & Hisil, Y. (2008). Essential Oil Composition of the spice plant *Echinophora tenuifolia* L. subsp. *sibthorpiana* Tutin from Turkey. *Chemistry of natural compounds*, 44(4), 534-536.

Tezal, M., Scannapieco, F. A., Wactawski-Wende, J., Grossi, S. G., & Genco, R. J. (2006). Supragingival plaque may modify the effects of subgingival bacteria on attachment loss. *Journal of periodontology*, 77(5), 808-813.

Thangam, R., Suresh, V., & Kannan, S. (2014). Optimized extraction of polysaccharides from *Cymbopogon citratus* and its biological activities. *International journal of biological macromolecules*, 65, 415-423.

- Thomas, J. G., & Nakaishi, L. A. (2006). Managing the complexity of a dynamic biofilm. *The Journal of the American Dental Association*, 137, S10-S15.
- Tonetti, M. S., & Mombelli, A. (1999). Early-onset periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 39-52.
- Tunkel, J., Heinecke, A., & Flemmig, T. F. (2002). A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(s3), 72-81.
- Van de Braak, S., & Leijten, G. (1999). Essential oils and oleoresins: a survey in the Netherlands and other major markets in the European Union. *CBI, Centre for the Promotion of Imports from Developing Countries, Rotterdam*, 116.
- Walker, C., & Karpinia, K. (2002). Rationale for use of antibiotics in periodontics. *Journal of periodontology*, 73(10), 1188-1196.
- Walker, C., & Sedlacek, M. (2007). An in vitro biofilm model of subgingival plaque. *Oral microbiology and immunology*, 22(3), 152-161.
- Walker, C. B., Gordon, J. M., & Socransky, S. S. (1983). Antibiotic susceptibility testing of subgingival plaque samples. *Journal of Clinical Periodontology*, 10(4), 422-432.
- Wallace, R. J. (2004). Antimicrobial properties of plant secondary metabolites. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63(04), 621-629.
- Wang, P. L., Azuma, Y., Shinohara, M., & Ohura, K. (2001). Effect of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* protease on the proliferation of gingival epithelial cells. *Oral diseases*, 7(4), 233-237.
- Warad, S. B., Kolar, S. S., Kalburgi, V., & Kalburgi, N. B. (2013). Lemongrass essential oil gel as a local drug delivery agent for the treatment of periodontitis. *Ancient science of life*, 32(4), 205.



- Weisheimer, V., Miron, D., Silva, C., Guterres, S., & Schapoval, E. (2010). Microparticles containing lemongrass volatile oil: preparation, characterization and thermal stability. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65(12), 885-890.
- Whitmore, S. E., & Lamont, R. J. (2011). The pathogenic persona of community-associated oral streptococci. *Molecular microbiology*, 81(2), 305-314.
- Whittaker, C. J., Klier, C. M., & Kolenbrander, P. E. (1996). Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annual Reviews in Microbiology*, 50(1), 513-552.
- Winkelhoff, A. J. V., Rams, T. E., & Slots, J. (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology 2000*, 10(1), 45-78.
- Wirthlin Jr, M., & Armitage, G. (2004). Dental plaque and calculus: microbial biofilms and periodontal diseases. *Periodontics: Medicine, Surgery and Implants*. St. Louis, MO: Elsevier Mosby.
- YAMAN, T., & KULEAŞAN, Ş. (2016). Uçucu Yağ Elde Etmede Gelişmiş Ekstraksiyon Yöntemleri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*(1), 78-83.
- Yücel, S. E., & Eltas, A. (2013). Kronik periodontitisin tedavisinde gaz ozon kullanımının halitosise etkisi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 1: 1-4.
- Zielińska, D., & Zieliński, H. (2011). Antioxidant activity of flavone C-glucosides determined by updated analytical strategies. *Food chemistry*, 124(2), 672-678.
- Zuzarte, M., & Salgueiro, L. (2015). Essential Oils Chemistry *Bioactive essential oils and cancer* (pp. 19-61): Springer.

## ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Samsun'da doğdu. İlkokul ve ortaokul eğitimini Samsun Tekkeköy Kerimbey İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimini ise Samsun Atatürk Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2007 yılında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başladı. 2012 yılında diş tabibi olarak mezun oldu. 2013 yılında özel sektörde mesleki faaliyetlerini devam ettirdi. 2014 yılı bahar dönemi Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda Uzmanlık eğitimine başladı.

