



Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte** **sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak

Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**BİTKİSEL İÇERİKLİ DİŞ MACUNLARININ
ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİKLERİNİN İN VİTRO
STREPTOCOCCUS MUTANS BİYOFİLM MODELİNDE
İNCELENMESİ**

SÜMEYRA ACAR ÖZLÜ

**DANIŞMAN
PROF. DR. ELİF BA HAR TUNA İNCE**

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ UZMANLIĞI PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

BEYAN

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

Dt. Sümeyra Acar Özlü

İTHAF

Bu tez çalışmasını yaşama sevincim *canım annem **Dilber ACAR***'a ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan ve yol gösteren, daima desteğini hissettiğim çok değerli danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Elif Bahar Tuna İnce'** ye,

Tez çalışmam boyunca bilimsel ve mesleki tecrübeleri ile yol gösteren, tezimin mikrobiyoloji laboratuvar çalışmalarını özveriyle yapan değerli hocam Sayın **Prof. Dr. E. Nursen Topcuoğlu'** na,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Gamze Aren** olmak üzere, Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki diğer sevgili hocalarım, **Prof. Dr. Oya Aktören, Prof. Dr. Koray Gençay, Prof. Dr. Figen Seymen, Doç. Dr. Arzu Pınar Erdem, Doç. Dr. Yeliz Güven, Doç. Dr. Mine Koruyucu, Arş. Gör. Yelda Kasımoğlu'** na,

Uzmanlık tezimin mikrobiyoloji laboratuvar çalışmalarını gerçekleştirmemde bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen **Emine Mutlu'** ya,

Fakültede geçirdiğim süre boyunca birlikte çalıştığımız İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı'ndaki **asistan arkadaşlarıma,**

Tüm yaşamım boyunca bana destek olup sevgisi ve emekleri ile beni bu günlere getiren, teşekkürlerin yetersiz kalacağı güzel annem **Dilber Acar'a,** bana benden daha fazla güvenen başarılı olmam için her türlü desteği sağlayan **canım kardeşlerime,**

Sevgisini, desteğini ve sabrını her zaman hissettiğim canım eşim **Bahadır Özlü'** ye

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **33728**

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	Xİİİ
ÖZET	XVI
ABSTRACT.....	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Plak ve Diş Çürüğü İlişkisi	4
2.2. Diş Çürüğü	5
2.2.1. Çürükle İlişkili Mikroorganizmalar	9
2.2.1.1. Oral Streptokoklar.....	9
2.2.1.2. Laktobasiller	10
2.3. Çürükle Mücadele Yöntemleri	11
2.3.1. Mekanik Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü.....	11
2.3.1.1. Diş Fırçaları	11
2.3.1.2. Arayüz Temizleyicileri.....	12
2.3.1.3. İrrigasyon Araçları	12
2.3.2. Kimyasal Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü	12
2.3.2.1. Ağız Gargaraları	13
2.3.2.2. Diş Macunları	13
2.4. Diş Macunlarının Yapısı	14
2.4.1. Aşındırıcılar.....	15
2.4.2. Nemlendiriciler	16
2.4.3. Bağlayıcılar.....	16
2.3.4. Tatlandırıcılar	16

2.5. Diş Macunu Türleri.....	18
2.5.1. Çürük Önlemeye Yönelik Olan Diş Macunları	18
2.5.1.1. Amin Fluorid (AmF).....	18
2.5.1.2. Asitlendirilmiş Fosfat Fluorid (APF).....	18
2.5.1.3. Sodyum Monofluorofosfat (SMFP).....	18
2.5.1.4. Sodyum Fluorid (NaF)	19
2.5.1.5. Stannöz Fluorid (SnF ₂).....	19
2.5.2. Diş taşı Oluşumunu Önlemeye Yönelik Olan Diş Macunları	19
2.5.3. Dişleri Beyazlatmaya Yönelik Olan Diş Macunları	19
2.5.4. Ağız Kokusunu Gidermeye Yönelik Olan Diş Macunları	19
2.5.5. Erozyonu Önlemeye Yardımcı Diş Macunları	20
2.5.6. Dentin Hassasiyetini Gidermeye Yönelik Olan Diş Macunları	20
2.5.7. Bakteri Çoğalmasını ve Plak Oluşumunu Önlemeye Yönelik Olan Diş Macunları	21
2.6. Dişhekimliğinde Kullanılan Antibakteriyel Özelliğe Sahip Bitkisel Terapötik Ajanlar	22
2.6.1. <i>Apis Mellifera</i> (Propolis).....	23
2.6.2. <i>Camellia sinensis</i> (Yeşil çay)	24
2.6.3. <i>Salvadora Persica</i> (Misvak).....	25
2.6.4. <i>Punica Granatum</i> (Nar)	26
2.6.5. <i>Melaleuca alternifolia</i> (Çay Ağacı Yağı).....	26
2.6.6. <i>Cornus mas</i> (Kızılcık).....	27
2.6.7. <i>Aloe Barbadensis</i> (Aloe Vera).....	27
2.6.8. Diğer Antibakteriyel Terapötik Bitkiler.....	27
2.7. Bitkilerde Bulunan Antimikrobiyal Etkili Bileşenler ve Etki Mekanizmaları	30
2.7.1. Organik Asitler	30
2.7.2. Fenolik Bileşikler.....	33
2.7.3. Uçucu Yağlar.....	35
2.8. Bitkisel Ürünlerin Antimikrobiyal Özelliklerini Belirlemede Kullanılan Yöntemler	37
2.8.1. Dilüsyon Testleri.....	37
2.8.2. Difüzyon Testleri	38

2.9.Antibakteriyel Etkinliğin Konfokal Görüntüleme Yöntemiyle Değerlendirilmesi	39
2.10.Taramalı Elektron Mikroskobu ile Biyofilm Yüzey Değişikliklerinin İncelenmesi (SEM).....	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. GEREÇ.....	40
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Materyaller	40
3.1.2.Deneyler Sırasında Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasal ve Sarf Malzemeler.....	49
3.1.2.1. Cihaz ve Aletler	49
3.1.2.2. Kimyasal Malzemeler	49
3.1.2.3. Sarf Malzemeler.....	50
3.1.3.Biyofilm Kalınlığı ve Canlılığının Değerlendirilmesinde Kullanılan Cihazlar, Kimyasal ve Sarf Malzemeler	50
3.1.3.1. Cihazlar	50
3.1.3.2. Kimyasal Malzemeler	50
3.1.3.3. Sarf Malzemeler.....	50
3.1.4. Biyofilm Morfolojisi İncelenmesinde Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler.....	50
3.1.4.1. Cihazlar	50
3.1.4.2. Sarf Malzemeler.....	50
3.2. YÖNTEM.....	51
3.2.1. Piyasadaki Çocuk Diş Macunlarının <i>S. mutans</i> 'a Karşı Antibakteriyel Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	51
3.2.1.1. Diş Macunlarının Seçilmesi	51
3.2.1.2. Bakteri Süspansiyonunun Hazırlanması.....	51
3.2.1.3. Macunların Antimikrobiyal Etkinliklerinin Belirlenmesi	51
3.2.2.Antibakteriyel Etkinliği Belirlenmiş Diş Macunlarının <i>S. mutans</i> Biyofilmi Üzerine Etkilerinin Araştırılması	52
3.2.2.1. Antibakteriyel Etkinliği Belirlenmiş Diş Macunlarının Hazırlanması ..	52
3.2.2.2. Tükürük Örneklerinin Alınması ve Sterilizasyonu	53
3.2.2.3. Biyofilm Oluşturulması.....	53
3.2.2.4. Macunların Biyofilm Oluşturulan Diskler Üzerine Uygulanması	54

3.2.3.Diş Macunlarının <i>S. mutans</i> Biyofilmi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi	55
3.2.3.1. Biyofilmde Kalan Canlı Bakterilerin Sayılması (cfu/ml)	55
3.2.3.2. Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop ile Değerlendirilmesi (CLSM) ...	56
3.2.3.3. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Görüntülemesi ve Değerlendirmesi	57
3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak İncelenmesi	58
4.BULGULAR	59
4.1.Antimikrobiyal Etkinliği Belirlenen Diş Macunlarının Biyofilm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	62
4.1.1. Bakteri Sayısının Değerlendirilmesi	62
4.1.2.Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop (CLSM, Leica, Heidelberg, Analiz Değerlendirmesi	65
4.1.3.Taramalı Elektron Mikroskop (SEM, FEI Versa 3D, USA) Analiz Değerlendirmesi	67
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR	91
KAYNAKLAR	93
FORMLAR	122
GÖNÜLLÜ ONAY FORMU	125
ETİK KURUL KARARI	126
ÖZGEÇMİŞ	127

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Diş macunu yapısındaki bileşenler.....	15
Tablo 2-2: Farklı sebze ve meyvelerin içeriğindeki organik asitler.....	31
Tablo 2-3: Farklı bitkisel kaynaklı ürünler ve meyveler içerisinde belirlenen fenolik bileşikler.....	34
Tablo 2-4: Bitkilerden edile edilen uçucu yağlar ve bileşenleri.....	35
Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan deney materyallerinin içerik ve üretici firma bilgileri.....	42
Tablo 4-1: Diş macunlarının <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175'e karşı oluşturdukları inhibisyon zon değerleri (mm) (n=3).....	61
Tablo 4-2: Diş macunlarının uygulanması sonucu biyofilm üzerinde kalan bakteri sayıları (cfu/ml) (n=6).....	62
Tablo 4-3: Macunların canlı bakteri sayıları açısından değerlendirilmesi.....	63
Tablo 4-4: Grupların post hoc değerlendirilme sonuçları.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Biyofilmin oluşum aşamaları.....	5
Şekil 2-2: Çürük oluşumu risk faktörleri ve koruyucu faktörleri gösteren Venn diyagramı.....	6
Şekil2-3:Demineralizasyon ve remineralizasyon sırasında iyon hareketi.....	7
Şekil 2-4: Başlangıç çürük lezyonu gelişimi.....	8
Şekil 2-5: Arayüz temizleyicileri.....	12
Şekil 2-6: Dentin tübüllerinde sıvı hareketine bağlı sinir uyarımı.....	21
Şekil 3-1: Çalışmada kullanılan materyaller.....	41
Şekil 3-2: Çalışmada kullanılan hidroksiapatit diskleri.....	41
Şekil 3-3: Besiyerinde açılan kuyucuklara yerleştirilen macunlar.....	52
Şekil 3-4: Tuzlu fosfat çözeltisi ile karıştırılmış diş macunları.....	52
Şekil 3-5: Tükürük örneklerinin steril filtreden geçirilmesi.....	53
Şekil 3-6: 24 kuyucuklu doku kültürü petrisi içine yerleştirilmiş diskler üzerine tükürük eklenmesi.....	54
Şekil 3-7: Diskler üzerine sakkarozlu BHI ve bakteri süspansiyonu eklenmesi.....	54
Şekil 3-8: Biyofilm oluşturulmuş diskler üzerine macun bulamacı eklenmesi.....	55
Şekil 3-9: Diş macununa bulanmış disklerin çalkalanması.....	55
Şekil 3-10: Disk bulunan tüpler CO ₂ 'li etüvde inkübasyona bırakılması.....	56
Şekil 3-11: Lazer taramalı konfokal mikroskop (Leica, Heidelberg, Germany).....	57
Şekil 3-12: Taramalı elektron mikroskobu(SEM, FEI Versa, 3D, USA).....	58
Şekil 4-1: İnhibisyon zonları oluşan macunlar.....	60

Şekil 4-2: Macunların canlı bakteri sayıları ilişki grafiği.....	65
Şekil 4-3: Diş macunlarının uygulanmasının HA diskler üzerinde oluşturulmuş biyofilme etkisinin lazer taramalı konfokal mikroskop (CLSM) ile incelemesi görüntüleri (4X büyütme).....	65
Şekil 4-4: Disklerin taramalı elektron mikroskop (SEM, FEI Versa 3D, USA) görüntüleri.....	67



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

µl: Mikrolitre

AmF: Aminfluorid

APF: Asidülofosfatfluorid

BHİ: Brain Heart İnfüzyon (Beyin Kalp İnfüzyonu)

Ca: Kalsiyum iyonu

CFU/ml: Coloni Forming Unit/ Mililitre (koloni/mililitre)

CHX: Klorheksidin

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute (Klinik Laboratuvarlar Standartları Enstitüsü)

CLSM: Lazer Taramalı Konfokal Mikroskobu

cm²: Santimetrekare

CO₂: Karbondioksit

DE: Almanya

dk: Dakika

DMSO: Dimetil Sülfoksit

g: Gram

H: Hidrojen iyonu

HA: Hidroksiapatit

ISO: International Organization for Standardization (Uluslararası Standardizasyon Birliği)

KNO₃: Potasyum nitrat

MBK: Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu

MDP: Mikrobiyal Dental Plak

MF: Microfiltration

MFK: Minimum Fungisidal Konsantrasyonu

MİK: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MS: Mutans Streptokoklar

MSW: Rusya

NaF: Sodyum florid

nm: Nanometre

°C: Celcius (Derece)

PBS: Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tampon Solüsyonu)

pH: Power of Hydrogen

PO₄: Fosfat

ppm: Parts per million(miligram/kilogram)

rpm: Dakikadaki devir sayısı

sa: Saat

SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

SLS: Sodyum Lauril Sülfat

SMFP: Sodyum monofluorofosfat

sn: Saniye

Sn: Stannöz

SnF₂: Stannöz florid

SPE: Salvadora Persica Ekstraktı

SS: Standart Sapma

TR: Türkiye

ul: Mikrolitre

um: Mikrometre

USA: Amerika

x g: g Force, Relative Centrifugal Force (Göreceli Santrifüj Kuvveti)



ÖZET

Acar Özlü S. Bitkisel İçerikli Diş Macunlarının Antibakteriyel Etkinliklerinin İn Vitro Streptococcus Mutans Biyofilm Modelinde İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2020.

Bu çalışmada, ticari olarak temin edilebilen yirmi adet diş macununun antibakteriyel etkilerini in vitro olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bitkisel diş macunlarının yan etkilerinin olmaması ve kimyasal diş macunlarına göre güvenli bulunması gibi nedenler ile son dönemde kullanımı artmıştır. Çalışmada on dokuz adet bitkisel ve bir adet floridli diş macununun agar-well difüzyon yöntemi ile Streptococcus mutans'a karşı olan antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Antibakteriyel etkisi tespit edilen diş macunlarının (Oral B, Agarta, Bioplante, Urtekram, Ersag, R.O.C.S. Baby) biyofilm üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla seyreltilen diş macunları, hidroksiapatit diskler üzerinde in vitro oluşturulan S. mutans biyofilm tabakası üzerine uygulanmıştır. Deney sonrası canlı kalan bakteri sayısı cfu/ml cinsinden hesaplanmıştır. Diskler üzerinden görüntüler konfokal mikroskop ve taramalı elektron mikroskobu ile elde edilmiştir. Veriler istatistik olarak IBM SPSS V22 programı ile analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda canlı bakteri sayıları açısından diş macunu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Agarta ve Bioplante diş macunlarının diğer bitkisel diş macunlarına göre daha yüksek antibakteriyel etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Kalan canlı bakteri sayıları açısından Agarta ve Bioplante, Oral B ile benzer sonuçlar vermiştir. Bitkisel içerikli diş macunların çürük oluşumundan sorumlu bakteriler üzerinde göstermiş olduğu olumlu etkisi ile diş çürüğünden korunma çalışmalarında güvenli kullanımı önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Antibakteriyel etkinlik, Streptococcus mutans, bitkisel diş macunu, hidroksiapatit disk

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33728

ABSTRACT

Acar Ozlu S. Investigation of antibacterial activities of herbal toothpastes in vitro on Streptococcus mutans biofilm model. Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics. Thesis. İstanbul. 2020.

In this study, it was aimed to evaluate the antibacterial effects of twenty commercially available toothpastes in vitro. In recent years, the use of herbal toothpastes has increased due to the fact that they found safe and have no side effects when compared to chemical toothpastes. In this study, the antimicrobial effects of nineteen herbal and a fluoride toothpaste were investigated against Streptococcus mutans by using agar-well diffusion method. The effects of antibacterial toothpastes (Oral B, Agarta, Bioplante, Urtekram, Ersag, R.O.C.S. Baby) were investigated on biofilm. For this purpose, diluted toothpastes were applied on the S. mutans biofilm layer formed in vitro on hydroxyapatite discs. After the experiment, the number of survival bacteria was calculated in cfu/ml. Images on discs were obtained by confocal microscope and scanning electron microscope. The data were analyzed statistically by IBM SPSS V22 program. In the study, a statistically significant difference was found between toothpaste groups in terms of viable bacteria numbers ($p < 0.05$). It has been determined that Agarta and Bioplante toothpastes show better antibacterial activity than other herbal toothpastes. Agarta and Bioplante gave similar results to Oral B in terms of the number of viable bacteria remaining after the experiment. It is recommended that herbal toothpastes can be used safely in the prevention of tooth decay due to their positive effect on the responsible bacterias for caries formation.

Key Words: Antibacterial activity, Streptococcus mutans, herbal toothpaste, hydroxyapatite disc

The present study was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 33728

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyadaki en yaygın sağlık sorunlarından biri olan diş çürüğü, diş dokusunu tahrip eden, çiğneme ve estetik görünümü olumsuz yönde etkileyebilen kronik, yıkıcı, bulaşıcı, enfeksiyöz bir hastalıktır. Son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde çürük insidansında azalma görülmesine rağmen ülkemizde hala çocuk ve genç erişkinlerde büyük bir sağlık sorunu olarak güncelliğini korumaya devam etmektedir (147, 213, 266). Özellikle genç erişkinlerde ve tedavisi güç olan çocuk hastalarda çürüğün ilerlemeden durdurulması, çürüğün ileri dönemlerde açacağı ekonomik, sosyal problemleri en aza indirecektir. Bunun için koruyucu ve durdurucu tedavilerin uygulanabilirliği, kolaylığı ve etkinliği çok önemlidir (186).

Karyojenik mikrobiyata, fermente edilebilir karbonhidratlar, plak ve süre gibi birçok faktör çürüğün gelişmesi için gerekli kaynaklar olarak kabul edilmektedir. Bu dört faktörün en az 30 dakika beraber bulunması mine üzerinde yıkıcı etkiyi başlatmaktadır (29, 92,135).

Diş çürüğü, bu faktörlerin etkileşimi ve konakçı duyarlılığının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Asidojenik bakteriler ortamda bulunan sü krozu substrat olarak kullanarak zayıf organik asit açığa çıkarırlar. Diş çürüğünün epidemiyolojisi hakkındaki kanıtların çoğunluğu, *Streptococcus mutans*'ın çürük oluşumundaki en etkili karyojenik bakterilerden biri olduğunu göstermektedir (95, 135, 158).

Ağız florası, mikroorganizma çeşitliliği açısından oldukça zengin bir ortam olarak kabul edilmektedir. Bu zengin flora, diş yüzeyinde biriken gıda artıkları, ağız ortamının aerobik ve anaerobik bölgeleri, ısı ve pH azalması gibi etkenler ağız ve diş hastalıklarıyla mücadele edebilmeyi zorlaştırırlar. Hastalıkla mücadelede zorlaştıran tüm ortam şartlarını en aza indirmek gerekmektedir. Bu nedenle macunlar içerisine çeşitli maddeler katılmaktadır. Diş macunlarının içine konulan kimyasal maddelerin; ayrı ayrı incelenmeleri sonucu elde edilen sonuçlar başarılı gibi görünse de ağızda kalma ve temas süreleri sınırlı olduğundan, ağız florasının korunmasında yetersiz kalabildiği bildirilmiştir (155). Diş macunlarını antibakteriyel açıdan daha etkin hale getirebilmek için çeşitli kimyasalların yanında son dönemlerde antimikrobiyal bitkisel içerikler de ilave edilmeye başlanmıştır. Bitkilerin gıda sektörüne girmesiyle beraber

birçok alanda kullanımları söz konusu olmuştur. Diş macunları içerisinde bitkisel antimikrobiyallerin eklenmesi ile de istenen etkileri sağladıkları son dönemde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.

Mekanik plak temizliği, ağız hijyen kontrolü için oldukça önemlidir. Mekanik plak temizliğini desteklemek ve farklı etkilerinden faydalanmak amacıyla diş fırçaları, diş ipleri, dil kazıyıcıları, arayüz temizleyicileri, irrigatörler, ultrasonik cihazlar kullanılmaktadır. Diş macunları da bu uygulamaya yardımcı olarak önerilmektedir. Mekanik plak temizliği sonucunda beklenen etkiler; diş ve diş eti sağlığının korunması, çürükle mücadele, dişte kaviteasyonların önlenmesi, ağız kokusunun giderilmesi, fırsatçı mikroorganizmaların ortaya çıkmasının önlenmesi, dentin hassasiyetinin engellenmesi ve dişlerin beyazlatılması yönünde olabilmektedir. Tüm bu etkileri sağlayabilmek için diş macunları içerisinde çeşitli ilaveler yapılmıştır. İlave edilen farklı içeriklerden birisi de antibakteriyel ajanlardır. Diş macunlarının içine ilave edilen antibakteriyel ajanlar, bakteri plağındaki patojen oluşumunu kontrol altında tutarak periodontal hastalıkları ve diş üzerinde kaviteasyonları engellemeyi hedeflemektedir (216).

Bireylerin kullanabileceği en güçlü ağız hijyeni yöntemlerinden biri, yüksek klinik etkinliği olan florid içeren diş macunlarıdır. Öte yandan, ağız hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan klorheksidin, amin floridler, setilpiridinyum klorür ve benzer kimyasalları içeren tüm antimikrobiyal maddelerin bir takım toksik etkilere ve diş üzerinde lekelerine neden olabildiği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (135).

Üretici firmalar yeni ürünleri kullanıma sunarken hem kimyasal içerik oranını azaltmayı hem de çoklu etki ile başarı hedeflerini yükseltmeyi amaçlamaktadırlar. Son dönemde, yüksek oranda antibakteriyel etki elde etmek için üretilen bitkisel içerikli ürünler de bu amaçla çokça kullanılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda karyojenik bakterilere karşı etkili koruyucu ve terapötik doğal bitkisel ürünlerin diş macunlarına katılarak kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Bu ürünlerin, sentetik maddelerin kullanıldığı diş macunlarıyla karşılaştırıldıklarında çok daha güvenilir ve daha iyi antimikrobiyal aktivite sergileyebildiği bildirilmektedir (145).

Üretici firmalar, devam eden sorunların önüne geçebilmek için diş macunlarının içine eklenen bileşiklerin ve ajanların etki şeklini, içeriğini ve türlerini geliştirerek ağızda kalma süresini ve etkinliğini artırmayı hedeflemektedirler. Diş macunu

pazarındaki bu ürün çeşitliliği durumu, ağız sağlığı için doğru diş macununu seçmek açısından hem kullanıcıda hem de diş hekiminde bazı bilinmezlikler oluşturabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, piyasada mevcut olan çeşitli bitkisel içerikli çocuk diş macunlarının *in vitro* ortamda antibakteriyel etkinliğinin incelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

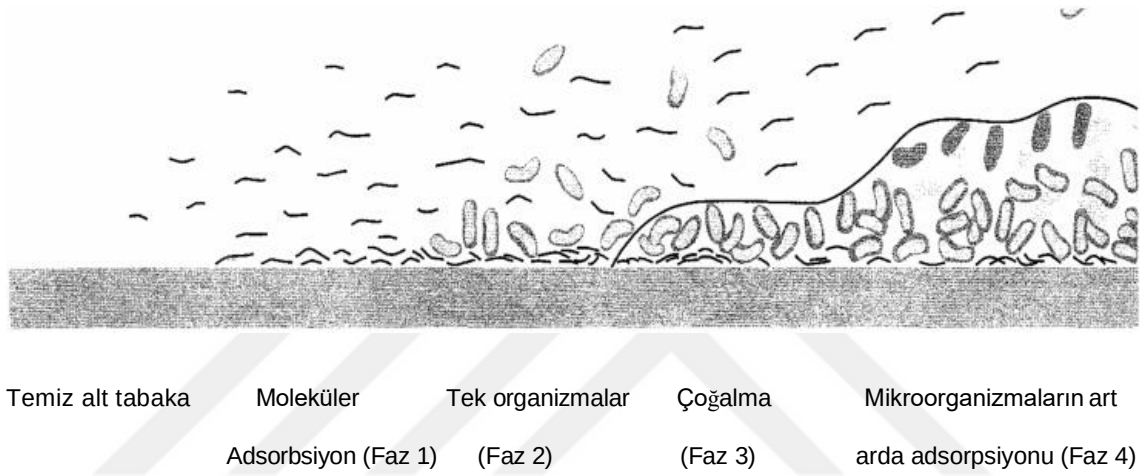
2.1. Diş Plak Biyofilmi ve Diş Çürüğü İlişkisi

Diş çürüğü ve periodontal hastalıkların başlangıç ve ilerleyişinde primer etyolojik ajan diş plak biyofilmidir. Biyofilm, konak ve mikroorganizma tarafından salgılanan polimerler tarafından oluşturulur. Çok sayıda bakteri, virüs, protozoa ve mikoplazma türleri içerebilmektedir (46). Dişler bakteri kolonizasyonu için eşsiz özellikte yüzeye sahiptir. Bu özellik sayesinde glikokaliks bakımından yoğun karmaşık biyofilm tabakaları gelişir. Dişlerle ilgili biyofilmler supragingival diş plağı ve subgingival plak olarak iki şekilde oluşabilir. Supragingival plak dişin bulunduğu anatomik yapılarına göre aproksimal plak ve düz yüzey plağı olarak isimlendirilir (151).

Plak, *materia alba* ve diş taşı gibi diş yüzeyinde bulunabilen diğer birikintilerden ayırt edilebilmektedir. *Materia alba* organize yapının bulunmadığı, doku hücreleri ve bakterilerin yumuşak bir eklenti şeklinde toplanması durumudur ve kolayca su spreyi ile uzaklaştırılabilmektedir. Diş taşı, plağın mineralize olmuş şeklidir, sert bir tabaka halindedir ve mineralize olmamış bir plakla çevrilidir (103).

Biyofilm oluşumu, pelikül ile birlikte başlar. Diş yüzeyi temizlendikten sonra saliseler içerisinde ince, tükürük kaynaklı, kazanılmış pelikül denilen bir katman diş yüzeyini kaplamaktadır. Pelikül ise biyofilmin alt kısmında ve diş yüzeylerinde veya ona yakın yerlerde ortaya çıkan ince, düz, şeffaf bir film katmanıdır (229). Ağız temizliği yapıldıktan sonra glikoprotein içerikli bu yapı tüm diş yüzeylerine yapışmaya başlar. Bukkal mukoza, dil, damak, yanak gibi yumuşak dokular sürekli olarak yenilenme halinde oldukları ve döküldükleri için, bakteriler burada yoğun bir kolonizasyon oluşturamazlar. Ancak diş yüzeylerinde bu tarz bir yenilenme söz konusu olmadığı için, pelikül bakterilerin tutunabileceği ve biyofilmi oluşturmak üzere sayıca çoğalacağı bir yapı görevi görür. İkinci aşamada bakterilerin diş yüzeyinde kolonize olmaya başladıklarını gösteren başlangıç kolonizasyonu gerçekleşir (46) (Şekil 2-1). Saatler içinde genellikle *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus sanguinis* gibi gram-pozitif, fakültatif bakteriler pelikül içerisine yerleşmeye başlar. Gittikçe bakteri sayısı ve çeşitliliği artar ve bir biyofilm tabakasını oluştururlar. Biyofilm farklı türde bakterilerin bir arada

bulunduğu polisakkarit yapılı bir matriks olarak da tarif edilebilir. Başlangıç aşamada gram-pozitif aerob flora baskınken sonrasında flora özellikleri gram-negatif anaerob yöne doğru değişmeye başlar. Plak gelişiminde son aşamada sekonder kolonizasyon ve olgunlaşma meydana gelir. Sekonder birikimde türler pelikül yüzeyine tutunamayan ancak biyofilmi oluşturan bakterilere atışman sağlayan *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* gibi bakteri türleridir. Bakterilerin bu şekilde birbirine tutunarak bir arada bulunması koagregasyon olarak tanımlanır (13, 46, 282).



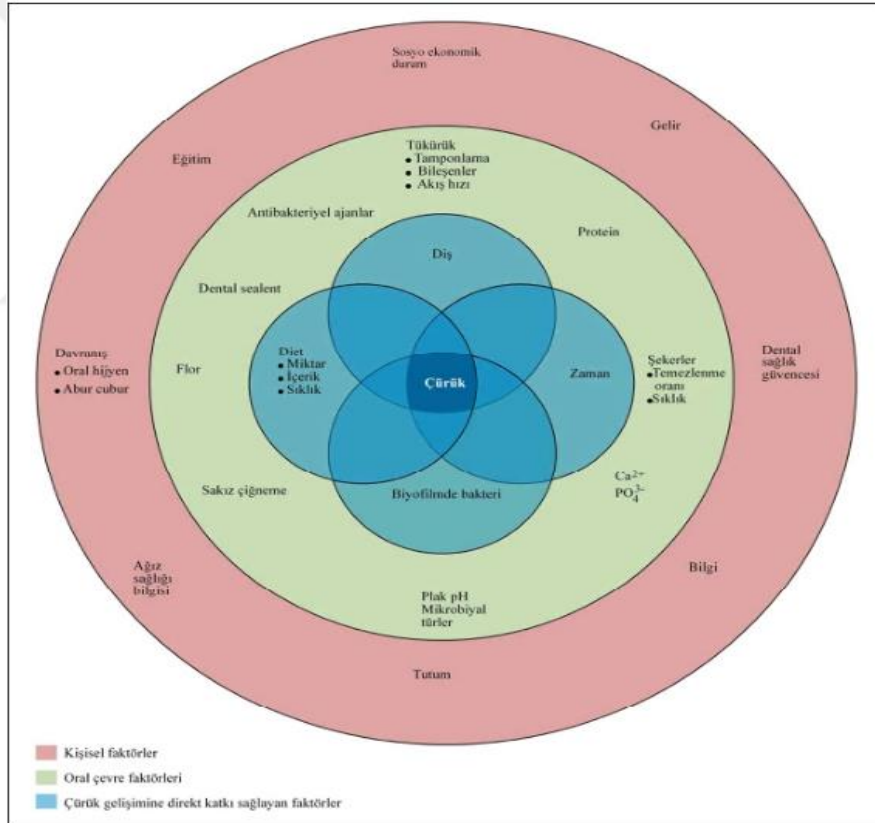
Şekil 2-1: Biyofilmin oluşum aşamaları

Supragingival plak belli bir kalınlığa erişmedikçe gözle görülemez. Kalınlığı az iken bile plak, eritrosin gibi bakterilerin görünmesini sağlayan boyalarla ağız çalkalandığında gözle görülebilir. Diş yüzeyinden küret yardımıyla sıyrılarak elde edilen birikinti de plağı gösterme şekillerinden birisidir. Plağın plak boyalarla gösterilmesi özellikle diş fırçalamanın öğretilmesinde ve doğru yapıp yapılmadığının kontrol edilmesinde çok faydalıdır (151).

2.2. Diş Çürüğü

Diş çürüğü; dental plak içerisindeki mikroorganizmaların diyetle alınan karbonhidratları fermentasyonu ile asit oluşturmaları sonucu, dişin sert dokularında demineralizasyon meydana getiren, enfeksiyöz, bulaşıcı, çok faktörlü, estetik görünümü etkileyen konak-konakçı ilişkisine bağlı bir hastalıktır (49, 168). Çürük toplumlarında en fazla görülen ve çoğunlukla kişinin yaşam tarzına ve diyet alışkanlıklarına bağlı ilerleyen dinamik bir süreçtir. Eğitim seviyesi düşüklüğü, sosyoekonomik düzeyin

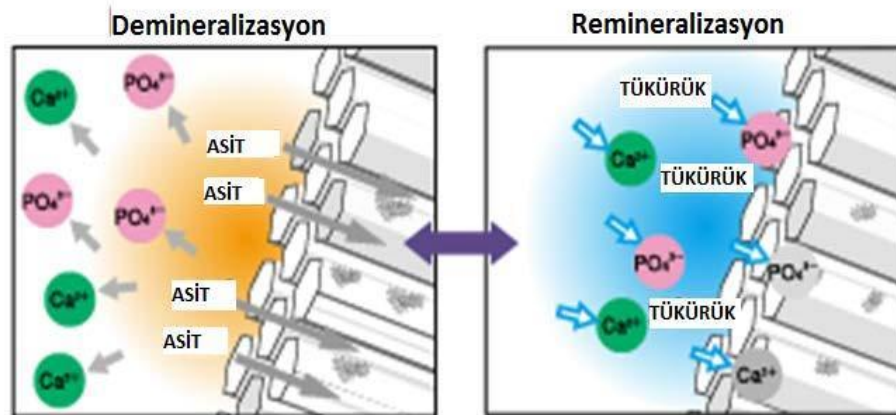
aşağıda olması çürük riskini arttıran sebeplerden birkaçıdır. Düşük sosyoekonomik düzeyin görüldüğü ülkelerde diş çürüğü görülme oranı daha yüksek iken, ekonomik durumu daha iyi olan ülkelerde bu oran daha düşüktür (235). Çok faktörlü etiyojolojiye sahip olan diş çürüğü 19. yüzyılın sonlarında Miller tarafından şimikoparaziter teori ile açıklanmıştır. Teoriye göre çürük ağızdaki mikroorganizmaların oluşturduğu asitlerle meydana gelir. Diş çürüğü oluşumu ile ilgili çokça teori de ortaya atılmıştır. Vital teori, kimyasal teori, parazitik ve septik teori, proteolitik teori, proteoliz-şelasyon teorisi bunlardan bir kısmıdır (33). Çürük oluşumunda 4 önemli ana faktör rol oynar. Bunlar çürüğe yatkın diş yüzeyi, karyojenik mikroflora, fermente edilebilen besin kaynağı ve zamandır. Bu etkenlerden birisinin yokluğu durumunda çürük oluşumu gerçekleşmez (165).



Şekil 2-2: Çürük oluşumu risk faktörlerini ve koruyucu faktörleri gösteren Venn diyagramı

Diş çürüğü biyofilm içerisinde fırsatçı mikroorganizmaların değişiklik göstermesiyle başlamakta ve tükürük akış hızı, kalitesi ve tamponlama kapasitesi, floridli maruziyeti, rafineriye uğramış karbonhidratların fazla ve sık tüketimi, şeker

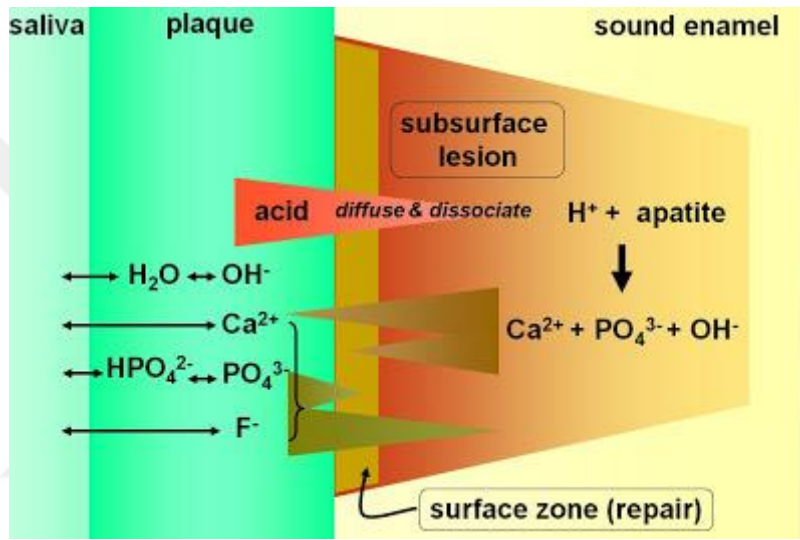
içeren ilaçların ağız yoluyla sık kullanımı, hareketli aperey varlığı ve diş temizliğini içeren önleyici davranışlar gibi etkenler çürük derecesini etkilemektedir (Şekil 2-2). Diş minesini ya da dentin dokusunda kavite oluşumu başlamamış ise, çürük başlangıç aşamada geri döndürülebilir ve herhangi bir aşamada durdurulabilir durumdadır (87, 137, 235). Diş mineralleri ve bakteriyel biyofilm arasındaki fizyolojik remineralizasyon-demineralizasyon dengesinin kaybedilmesi ile süreç demineralizasyon yönüne kaymaktadır (86). Biyofilmin karyojenik bakterileri olan *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* ve *Lactobacillus* karbonhidratları fermente ederek zayıf organik asit oluştururlar (264). Bu asitler pH seviyesinin, kritik pH değeri olan 5,5'in altına düşmesine neden olursa mine sert dokularında mineral yapıda çözünme ve demineralizasyon gerçekleşir (49). Demineralizasyon olayı, hidrojen (H^+) iyonlarının mikrobiyal dental plaktan lezyon içerisine geçişi, diş yüzeyinden çözünen kalsiyum, fosfat ve karbonat iyonlarının ise plağa doğru geçmesiyle meydana gelir (235) (Şekil 2-3). Erken aşamalarda kalsiyum, fosfat ve florid alınmasıyla durum tersine çevrilebilir. Remineralizasyon sürecinde, demineralizasyon ile kaybedilen mineraller farklı kaynaklar aracılığıyla diş yüzeyine çökebilir (Şekil 2-3). Fluorhidroksiapatit ve fluorapatit ile yenilenen kristal yapısı sayesinde minenin asit ataklarına karşı geçirgenliği azalır ve çürüğe karşı direnci artar (235).



Şekil 2-3: Demineralizasyon ve remineralizasyon sırasında iyon hareketi

Demineralizasyonun önlenmesinde tükürük önemli bir yere sahiptir. Karyojenik mikrofloranın oluşturduğu asitleri nötralize edip sulandırarak ağız ortamından uzaklaştırır ve dişlerin devamlı olarak temizlenmesini sağlar. Bileşimindeki bikarbonat ve fosfat iyonları nedeniyle tampon görevi görür ve pH'nı dengelenmesinde rol oynar

(144). Demineralizasyon hızı ve mineral kayıp miktarı; tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi gibi değişkenlerden etkilenir. Tükürük antibakteriyel özelliğiyle de diş sert dokusunu korur (189). Tüm dengeler bozulmaya başlayıp, denge demineralizasyon yönüne doğru kaymaya başladığında çürük oluşumu kaçınılmaz olur (Şekil 2-4). Demineralizasyon alanları erken dönemde beyaz nokta lezyonu (white spot) şeklinde görülmeye başlar. Bu alanlar, sağlam yüzeyle karakterize ancak kurutulduğunda tebeşirimsi mat beyaz görünümü olan, mine ile sınırlı başlangıç çürüğü olarak adlandırılır (253).



Şekil 2-4: Başlangıç çürük lezyonu gelişimi

Şeker tüketim miktarı ve sıklığı arttıkça mine dokusu asit temasına daha uzun süreyle maruz kalmış olur. Karbonhidratlar, fırsatçı mikroorganizmalar tarafından fermente edilerek asit oluşturmaları yönüyle çürük oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Ancak karbonhidratların hepsi aynı çürük yapma potansiyeline sahip değildir. Ağızda tamamı sindirilemeyen nişasta gibi karbonhidratlar daha az zararlıyken, düşük molekül ağırlıklı mono ve dihidrat yapıları karbonhidratlar plak içerisine kolayca yerleşip ve bakteriler tarafından hızla metabolize edilebilmeleri yönüyle daha karyojeniktirler. Sükrozda ekstrasellüler polisakkarit sentezi glikoz, fruktoz ve laktoza göre oldukça hızlıdır. Sükroz aynı zamanda en çok tüketilen şeker olan çay şekeri olduğundan en karyojenik özelliğe sahip karbonhidrattır (138).

2.2.1. Çürükle İlişkili Mikroorganizmalar

Diş çürüğüne sebep olan birçok mikroorganizma bulunmaktadır. *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*), *Streptococcus mitis* (*S. mitis*), *Lactobacillus casei* (*L. casei*), *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Actinomyces viscosus* (*A. viscosus*) çürükten sorumlu mikroorganizmalardandır (112). Çürük oluşumu bakımından en çok araştırılan mikroorganizma grupları streptokoklar, laktobasiller ve aktinomiçeslerdir. Asit üretme (asidojen) ve tolere etme, düşük pH ortamında yaşayabilme ve çoğalabilme (asidüri), ekstrasellüler ve intrasellüler polisakkarit sentezi fırsatçı mikroorganizmaların diş çürüğünde etkili olabilmeleri için sahip olması gereken özelliklerdendir (138). Ağız ortamında 200-300 türde bakteri bulunmakla beraber Mutans Streptokoklar (MS) ve laktobasiller diş çürüğüne neden olan en önemli dental patojenler olarak yer alır (165, 273).

Bakteriler, erken çocukluk çağında, ebeveyn ve bakıcılardan bebeklere geçmekte, diş sürmeden önce bile ağız içi dil, damak, mukoza gibi yumuşak dokularda sayıca artış gösterebilmektedirler (85). Dişsiz bebeklerin ağızında dahi MS'lerin kolonize olabileceği, bu kaynaklar hem dikey (anneden) hem de yatay (çevreden) geçiş yapabileceği gösterilmiştir (235). Çürük ancak karyojenik bakteriler tarafından oluşturulabilir. Özellikle MS ve laktobasiller olarak adlandırılan iki önemli bakteri grubu, karbonhidratları fermente ederek zayıf organik asit üretebilmektedirler. Bu zayıf organik asitlerin (laktik, asetik, formik ve propionik asitler) mine ve dentin minerallerini hızlı bir şekilde çözerek uzaklaştırdığı görülmüştür. Metabolizmalarının bir son ürünü olarak asit üreten bakteriler asidojenik olarak bilinmekte ve asidik bir ortamda (asidürite) yaşayabilmektedirler (85). Zayıf organik asitler dental plaktaki bakteriler tarafından üretildikleri zaman hızlı bir şekilde her yöne ve hatta mine ve dentin porlarına doğru yayılabilmektedir. Asit, mine içerisine diffüze olmaya başladığında, çözünebilen minerali bulup, onu çözerek demineralizasyon sürecini başlatmaktadır (85).

2.2.1.1. Streptokoklar

Streptokoklar gram pozitif, küresel, hareketsiz, fakültatif anaerob-aerob bakteri grubudur. Hidrojen peroksit bakteri çıkış ürünü ile diğer bakterileri inhibe ederler (62). Ağızda bulunan streptokoklar *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*,

Streptococcus milleri ve *Streptococcus oralis* olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır (172).

MS'lerin; *S. mutans*, *S. sobrinus*, *Streptococcus cricetus* (*S. cricetus*), *Streptococcus rattus* (*S. rattus*), *Streptococcus ferus* (*S. ferus*), *Streptococcus macacae* (*S. macacae*) ve *Streptococcus downei* (*S. downei*) serotipleri bulunmaktadır (172). MS'ler asidojen ve asidüri özelliktedirler. Çokça çürük lezyonu bulunan bireylerde, plak florasında oldukça baskın bir halde bulunurlar. MS sıklığı ve oranı çürük aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterir. MS'ler başlangıç çürük lezyonlarıyla (white spot) ilişkilendirilir (62, 273). MS'ler ortamdaki mono ve dihidrat yapılı karbonhidratları (özellikle sükroz) fermente ederek zayıf asit üretir. Sükroz kullanım için hücrelere girmeden önce, yüzde olarak küçük bir kısmı ekstrasellüler polisakkarit olan (<%10) glukoz ya da fruktana dönüştürülür. MS'ler tarafından oluşturulan polimer yapıdaki bileşikler; suda çözünebilir fruktan, suda çözünmeyen glukoz ve intrasellüler polisakkaritlerdir.

Glukozlar; plağın matriksini oluşturarak bakterilerin diş daha sıkı yapışmasına ve yapıştıktan sonra bakteri adezyonunu sağlarken, fruktanlar ise; karbonhidrat olmayan ortamda metabolize edilir. İntrasellüler polisakkarit ise glikojene benzer yapıda bir polisakkarittir, ortamda şekerin azlığı veya yokluğunda enerji üretimi için kullanılabilir ve aside dönüştürülebilir durumdadır (138). *S. mutans* ve ondan çok daha az *S. sobrinus* diş çürüğünden en yaygın saptanan MS'lerdir (110, 165). *S. mutans* çürük lezyonuna kolonize olan ilk mikroorganizmalar arasında yer almaktadır. Yüksek yapışma özellikleri ve asit üretimleri nedeniyle MS türleri arasında en karyojenik mikroorganizmadır (10, 134).

2.2.1.2. Laktobasiller

Gram pozitif, sporsuz, fakültatif anaerob rodlardır (62). Fazlaca serotipi bulunan laktobasillerden, *L. acidophilus* ve *L. casei* diş çürüğü ile ilişkilendirilen türleridir. Laktobasiller; en çok dişler üzerinde bulunan çatlaklarda, interproksimal alanlarda ve gingiva çevresinde yerleşim gösterirler. Çok sayıda çürük lezyonuna sahip bireylerde fazlaca geniş alana yayılırlar. Laktobasiller asidürik özelliğinden dolayı ağızda ancak pH'nın uzun süre düşük kalabileceği yerlerde yerleşim gösterebilirler ve üreyebilmeleri için ortam pH'sının 5,5 ya da daha altında olması gerekmektedir. Bu sadece en az tükürük akışı ve miktarının olduğu dişler bölgesinde gerçekleşebilmektedir (144).

Laktobasiller asidofilik ve asidojenik özellikte olup ortamda bulunan şekeri fermente ederek zayıf asit olan laktik asit üretirler (108). Çürük lezyonunun olmadığı ağızda bulunmazlar. Çürüğün başlamasından çok ilerlemesinden sorumludurlar (62, 139). Birçok araştırmacı tükürükteki laktobasil seviyesi ile çürük prevalansı arasında pozitif korelasyon olabileceğini bildirmiştir (15, 227).

2.3. Çürükle Mücadele Yöntemleri

Diş plak biyofilmi kontrolünün önemli bir parçası olan ve hasta tarafından yapılan günlük mekanik diş temizliğinin düzenli ve etkili şekilde yapılması ve tüm diş yüzeylerinden görünür plağın en fazla düzeyde uzaklaştırılması diş eti sağlığının korunmasında en etkili yöntemlerden biridir (212).

2.3.1. Mekanik Diş Plak Biyofilminin Kontrolü

Sıklıkla profesyonel plak temizliğinin dışında bireylerin kendilerinin evde uygulayabileceği diş fırçaları, arayüz temizleyicileri, irrigasyon araçları kullanılmaktadır (212).

2.3.1.1. Diş Fırçaları

Diş fırçaları boyut, şekil, fırça kıllarının dizilimi ve sertliğine göre farklılık gösterirler. İyi bir diş fırçası ağzın tüm her yerine ulaşip temizleyebilmelidir. Fırça seçiminde iki önemli faktör; birey tarafından kullanım rahatlığı ve fonksiyonudur. Fırça başı küçük, düz saplı, 0,3 mm çaplı ve 10,3 mm uzunluğunda naylon kıllı, uçları yuvarlatılmış, 2-4 sıra demetli, her sırada eşit aralıklarla dizilmiş 5-12 kıl demeti olan ve her demette 80-86 kıl olan bir fırça ideal özellikte olduğu kabul edilmektedir. Kılların çapı; yumuşak olanlar için ortalama 0,2 mm, orta sertlikteki kıllar için 0,3 mm ve sert kıllar için 0,4 mm'dir. Çocuklar için olması gereken fırça, daha küçük başlı, kıl çapı daha ince (0,1 mm) ve kıl uzunluğu daha kısa (8,7 mm) olmalıdır (212). Yumuşak kıllar daha esnektir kullanımı kolaydır; diş-diş eti birleşimini, diş eti oluşunu daha iyi temizler ve aproksimal bölgelere rahat ulaşım sağlar. Sert kılların yanlış şekilde ve endikasyonda kullanımına bağlı olarak daha fazla diş eti çekilmeleri ortaya çıkmaktadır. Diş eti çekilmelerinde diş fırçasının kullanım şekli ve macunun aşındırıcı özelliği, kıl sertliğinden daha ön plana çıkmaktadır. Yanlış diş fırçalama alışkanlığı diş eti çekilmelerine, kole bölgesinde kama şeklinde defektlere ve ağırlı ülserlere neden

olabilir (297). Günlük kullanım için titreşimli-dönme teknolojisine sahip şarj edilebilir elektrikli diş fırçaları da hastalara tavsiye edilebilmektedir.

2.3.1.2. Arayüz Temizleyicileri

Diş fırçası ile dişlerin ulaşılan sadece dört yüzeyinin (oklüzal, vestibül, lingual ve palatinal) temizlenmesi, iyi bir ağız hijyenini açısından yeterli değildir. Dişlerin kontaktlarının sıkı temasta olduğu veya interdental mesafe genişliğinin yetersiz olduğu durumlarda bu bölgelerden plak etkin bir şekilde uzaklaştırılamamaktadır (96, 102, 122). Bu nedenle interdental bölgelerin temizliğinde diş ipi, plastik veya tahta kürdanlar, arayüz fırçalarının kullanımı tavsiye edilmektedir (212) (Şekil 2-5).



Şekil 2-5: Arayüz temizleyicileri

2.3.1.3. İrrigasyon Araçları

Yüksek basınçlı su püskürten elektrikle çalışan aletlerdir. Yapışık plağı temizleyemez ancak yapışık olmayan plağı ve gıda artıklarını temizler. Sabit aparey veya protezlerde etkili temizlik sağlar. Tedavi edilmemiş derin ceplerin varlığı durumunda kullanımı kontraendikedir (212).

2.3.2. Kimyasal Diş Plak Biyofilminin Kontrolü

Bireylerin günlük ağız bakım rutininde mekanik plak kontrolüne ek olarak antimikrobiyal kemoteröpatiklerin eklenmesi plak kontrolünün sağlanmasında ve gingivitise karşı korunmada etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (260).

Kullanılan antimikrobiyal etkili kimyasal ajanlar, mikroorganizmaların çoğaldığı faz (logaritmik) üzerinde rol oynar. Kimyasal ajanlar kullanımı farklı taşıyıcılar ile gerçekleştirilebilir. Diş macunları, gargaralar, spreyler, sakızlar ve vernikler taşıyıcıların belli başlıcalarıdır. Gargaralar ve diş macunlar bunlardan en sık kullanılanlardır (55, 212, 241).

2.3.2.1. Ağız Gargaraları

Ağız gargaraları su bazlı solüsyonlardır (212). Genellikle hastanın rahat bir şekilde kullanabilmesi için içine tatlandırıcı, renklendirici, koruyucu ve anyonik deterjanlar ve/veya etil alkol eklenirler. Piyasada bireylerin kullanımına sunulan çok çeşitli gargaralar bulunmaktadır. Gargaralar başlıca iki gruba ayrılabilir. Birinci grup esansiyel yağ esaslı ağız gargaralarının, plak oluşumunu ve gingivitisini azalttığı kanıtlanmıştır (55, 167, 241). Bu gruba dahil olan setilpiridinyum klorür içeren gargaralar bakteri hücre duvarını bozarak etki etmektedir (220). Yapılan çalışmalarda, plak ve gingivitisini azalttığı gösterilmiştir (146, 220).

İkinci grup içerisinde yer alan klorheksidin (CHX) katyonik özelliği ile bakteri hücre duvarı üzerinde etkilidir. Bakteriyostatik ve bakterisit etki konsantrasyona bağlı olarak değişiklik gösterir. Anyonik özelliği ile de pelikula bağlandığı için etkinlik süresi uzar, plak oluşumunu ve gingivitisini azaltır. En güvenilir kabul edilen antiseptiktir fakat uzun süreli kullanımı dişleri ve mukozayı boyamakta, tat alma duyusunda bozukluklara yol açmakta ve diş etinde soyulmalara sebep olmaktadır (212).

2.3.2.2. Diş Macunları

Ağız diş sağlığındaki büyük gelişmelere rağmen diş ve diş eti hastalıkları en önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir.

Diş macunu ağız hijyeninde ve ağız sağlığında önemli bir role sahiptir. Diş macunları antik çağlardan bu yana kullanıla gelmektedir. Son yıllarda geliştirilen çok çeşitli formüllerle ağız içi hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavi edilmesi, remineralizasyon sağlanması amaçlanmaktadır (68).

Gelişmiş ülkelerde kullanımı en popüler ağız hijyen ürünü diş macunlarıdır. Son 30 yılda diş macunu bileşiminde çok çeşitli değişiklikler olmuştur. Ana değişikliklerden biri de terapötik maddelerin diş macunlarına ilavesiyle olmuştur (68, 89).

Diş macunları kozmetik veya tedavi edici ürünler olarak pazarlanmakta ve piyasada toz, macun ve jel formlarında bulunmaktadır. Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan diş macunları genellikle çürük önleme, gingivitisini azaltma, remineralizasyon sağlama, diş beyazlatma, ağız kokusu giderme ve dentin hassasiyetini azaltma üzerine çok çeşitli amaç ve şekillerde üretilmektedir (89). Her diş hekimi diş macunlarının içerdiği maddeler ve her bir maddenin etkisi hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Diş

hekimleri hasta için doğru diş macunu reçete etmeleri oldukça önemlidir, günümüzde piyasada çok çeşitli diş macunları bulunmakta ve doğru ürünün seçilmesi gittikçe zorlaşmaktadır.

Ürünler arasındaki rekabet sunabilecekleri ek faydalar antitartar ve beyazlatma gibi ek faydalar ile artmaktadır. Özel popülasyonlara yönelik diş macunları da üretilmeye başlanmıştır. Kserostomili hastalar için, sigara içenler için, hassasiyet giderici, doğal içerikli diş macunları tasarlanmaya başlamıştır.

2.4. Diş Macunlarının Yapısı

Diş çürüğü ve diş eti hastalıklarının önlenmesinde dental plağın kaldırılarak ağız hijyenin sağlanmasında en sık kullanılan ağız bakım ürünlerinden biri diş macunlarıdır (7). Diş macunları aynı zamanda bakteri kaynaklı son ürünlerin sebep olduğu yeşil ve sarıdan siyaha kadar olan renkleşmelerin dışında, yiyecek ve içeceklerin sebep olduğu renkleşmelerin de kaldırılmasında da etkili olmaktadır (113). Diş macunu ağız dokularına zarar vermeden en yüksek oranda hijyen sağlamalıdır. Ancak bazı diş macunları bileşenlerinin ağız dokularında irritasyon oluşturabileceği bildirilmiştir (181). Diş macunlarının yapısında her birinin etkisi ve görevi farklı olan birçok bileşen bulunmaktadır (252). En sık kullanılan bileşenler aşındırıcılar, nemlendiriciler, deterjanlar, bağlayıcı ajanlar, tatlandırıcılar, terapötik ajanlar, renklendiriciler ve koruyucular olarak sıralandırılabilir (Tablo 2-1) (68). Bu maddelerin bazılarının varlığı ya da diş macunları içerisindeki konsantrasyonlarının istenmeyen yan etkilere sebep olabileceği bildirilmektedir (30).

İdeal bir diş macununda aranan özellikler şöyle sıralanabilmektedir:

- İyi bir temizleme yapmalıdır.
- Yumuşak partiküllü bir aşındırıcıya sahip olmalıdır.
- Diş yüzeyindeki pelikül ve bakteri plağını gidermelidir.
- Ağız mukozasına iritan etki göstermemelidir.
- Tüm bileşenleri zararsız olmalıdır.
- Çürük önleyici etkisi olmalıdır.

- Stabil olmalıdır.
- Higroskopik olmalıdır.
- Ağıza serinlik vermeli ve ferahlatan tat ve kokuya sahip olmalıdır.
- Homojen, akıcı ve parlak olmalıdır.
- Uygun fiyatta olmalıdır.
- Ağız ve dişlerden kolay temizlenebilmelidir (6, 39, 98, 247).

Tablo 2-1: Diş macunu yapısındaki bileşenler

Diş Macunu Yapısındaki Bileşenler	Bulunma Yüzdeleri (%)
Su	20-40
Nemlendiriciler	20-40
Aşındırıcılar	20-40
Terapötik Ajanlar	5
Bağlayıcı Ajanlar	2
Tatlandırıcılar	2
Deterjanlar	1-2
Renklendirici ve Koruyucular	1

2.4.1. Aşındırıcılar

Diş lekelerini çıkarmak için fiziksel yolla fonksiyon gören bileşenlerdir. Diş kaynaklı diş renklemelerinin kontrolünde kullanılmaktadır. Diş macunu yapısında sıklıkla kullanılan aşındırıcılar kalsiyum karbonat, dikalsiyum fosfat dihidrat, alümina, silika, sodyum bikarbonattır (222).

Beyazlatmak amaçlı kullanılan diş macunlarının leke çıkarıcı etkisi genelde içeriklerindeki aşındırıcının miktarına bağlı olarak değişmekle beraber her zaman direkt ilişkili değildir (162). Partikül sertliği, şekli ve büyüklüğünün yanında pH değeri de diş macununun aşındırma gücünü belirler (120).

2.4.2. Nemlendiriciler

Diş macunu yapısında oluşabilecek nem kaybını önlemektedirler. Böylece macunun sertleşmesi engellenmiş olmakta ve ağızda daha iyi hissedilmesini sağlamaktadır. Tatlandırıcı etkileri de bulunabilir. Gliserin, sorbitol, propilen glikol ve mannitol en yaygın kullanılan nemlendiriciler olarak bilinmektedir. Nemlendiriciler varlığında küf ve bakterilerin üremesi söz konusu olabileceğinden yapıya koruyucu bileşenlerin eklenmesi gerekmektedir (93).

2.4.3. Bağlayıcılar

Diş macunu stabilitesini ve kıvamını kontrol etmeyi, diş macununun ağız ortamında kolay bir şekilde dağılmasını sağlamaktadırlar. Sıklıkla kullanılan bağlayıcılar aljinat, sodyum karboksimetilselüloz, karragenan, magnezyum alüminyum silikat, sodyum magnezyum silikat, koloidal silikalar olarak bildirilmektedir (64).

2.3.4. Tatlandırıcılar

Diş macunu yapısına kullanım sırasında ağızda ferahlık, tazelik hissi bırakması için tatlandırıcılar ilave edilmektedir. Sakkarin, diş macunu yapısına en sık ilave edilen tatlandırıcı olmakla birlikte nane, anason, limon, okaliptüs gibi tatlandırıcılar da diş macunu yapısına katılmaktadır (252).

Sakkarinin uzun bir kullanım geçmişi vardır ve kanserojen etkileri üzerinde yoğun tartışmalar yaşanmaya devam etmektedir (296). Ciltte alerjik tepkilere, toksik reaksiyonlara ve özellikle en çok da kalp ve gastrointestinal sistem problemlerine neden olabilmektedir (287).

Birçok diş macununda ferahlatıcı olarak mentol ürünü kullanılmaktadır. Mentolün diş macunlarındaki kullanılan konsantrasyonu %0,1-0,5 olup antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (133). Aynı zamanda mentolün astım ve ürtikere de sebep olabileceği bildirilmiştir (258).

2.4.5. Sabunlar ve Deterjanlar

Diş macunları dişleri temizlemek için kullanıldığından sabunlar da temizleme ajanı olarak diş macunlarına ilave edilmiştir. Diş fırçası ile diş fırçalama sırasında sabunların köpürtücü etkisi yardımı ile debris ve plağın diş yüzeyinden uzaklaştırılması sağlanmıştır. Ancak sabunların bazı dezavantajları olduğu bildirilmiştir. Bu dezavantajlar; müköz membranı irrite etmeleri, tatlarının maskelenmesinin zor olması

nedeniyle sıklıkla mide bulantısına sebep olmaları ve diş macunu içerisinde bulunan kalsiyum gibi maddelerle uyumsuz olmaları şeklinde bildirilmektedir (113).

Sabunlar dezavantajlarından dolayı diş macunlarının yapısından çıkarılmış ve yerini deterjanlar almıştır. Deterjanlar köpürtücü etkilerinden, antibakteriyel ve plak önleyici etkilerinden dolayı diş macunlarında kullanılmaktadır (40).

Sodyum lauril sülfat (SLS) diş macunlarında genellikle en sık kullanılan deterjan ürünüdür. SLS, anyonik sürfaktandır. Emülgatör etkisi, deterjan etkisi ve köpüğü artırması için kişisel bakım ürünlerine eklenir. Düşük yüzey gerilimi ile diş macununun diş yüzeylerinden kolayca akmasını sağlar. SLS, nötral pH'de aktif olan bir maddedir ve içerikteki diğer maddelerle uyumludur (113).

SLS, diş macunlarında %1-2 konsantrasyonda bulunmaktadır. Antimikrobiyal etkiye sahip olan SLS, köpürtücü ajan olarak işlev görmektedir. SLS; mikroorganizmaları öldürür, yüzey enerjisini düşürür ve proteinleri denatüre eder (133).

SLS içeren ağız gargaralarının insanlarda ağız epitel deskuamasyonuna ve yanma hissine sebep olduğu ayrıca fibroblastlarda vakuolizasyona yol açtığı rapor edilmiştir (21). SLS'nin aynı zamanda ağız mukozasındaki denatürasyon etkisi ve irritasyonlar nedeniyle ağızda aftöz ülserlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (118).

2.4.6. Kimyasal Terapötik Ajanlar

Diş macunlarının yapısına pek çok farklı terapötik ajan eklenebilmektedir. Bu ajanlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Çürük önleyici ajanlar,
- Plak oluşumunu önleyen, antibakteriyel özelliğe sahip ajanlar,
- Diş taşı oluşumunu azaltıcı ajanlar,
- Hassasiyet giderici ajanlar,
- Beyazlatıcı ajanlar (93).

2.5. Diş Macunu Türleri

2.5.1. Çürük Önlemeye Yönelik Olan Diş Macunları

Mine dokusu, remineralizasyon ve demineralizasyon döngüsünün dengede kalmasıyla sağlığını korur. Dengenin bozulup, demineralizasyon yönüne kaydığı durumlarda mineral kaybının başlamasıyla diş çürüğü meydana gelir (190).

Diş macunlarına ilave edilen çürüğü önlemek için terapötik ajanlardan en sık kullanılanı floriddir (89). Diş macunları aracılığıyla topikal florlama diş fırçalama gerektirdiğinden, bu şekilde plak kontrolünü de sağlamaktadır. Dental plak tamamıyla uzaklaştırılamamış olsa bile plak içindeki fırsatçı patojen bakterilerin gelişmesi önlenmiş olup ve diş eti hastalığı riski de azalacaktır (203). Diş macunlarının içeriğindeki abraziv bileşikler floridin salınımını etkileyebilmektedir. Diş macunlarında mutlaka florid ile birlikte kullanılan aşındırıcı maddelerin miktarının da belirtilmesi gereklidir. Kalsiyum karbonat veya dikalsiyum fosfat florid diş macunlarında abraziv amaçlı kullanıldığında çözünürlüğü çok az olan kalsiyum florid oluşmasına sebep olur, oluşan madde çözünmez ve bu durumda macunun çürük önleyici aktivitesi kaybolur ya da büyük oranda azalır (57, 197, 203). Floridler çok farklı bileşikler halinde diş macunları içerisinde yer alabilmektedir:

2.5.1.1. Amin Florid (AmF)

Organik bir florid olan amin florid antibakteriyel özelliği inorganiklerden daha üstündür. Cilalarda %2,2 konsantrasyon kullanımı ile profesyonel uygulama yöntemleri arasında olduğu bilinmektedir. Ancak toksik olabilmesi ve tadının hoş olmaması kullanımını sınırlandırmaktadır (203).

2.5.1.2. Asitlendirilmiş Fosfat Florid (APF)

pH'ın düşük olmasından dolayı tadının iyi olmaması ve asitlendirilmiş fosfat floridin uzun süre macun içinde stabil kalamaması kullanımını sonlandırmıştır (203).

2.5.1.3. Sodyum Monofluorofosfat (SMFP)

Tüm diğer bileşiklerden farkı floridin iyonik bağlı değil, SMFP'ye kovalent bağlı olmasıdır. Bu özelliği sayesinde kalsiyumlu bileşikler dahil tüm aşındırıcılarla kullanımına olanak sağlar (203).

2.5.1.4. Sodyum Fluorid (NaF)

İlk florid birleşği çürük önleyici olarak 1945’li yıllarda ortaya çıkmıştır. Kullanılan ilk formülasyonlar kalsiyum katkıli aşındırıcılarla olmuştur. Kalsiyumun floridi etkisiz hale getirdiği görülünce de 1970’li yıllarda silika teknolojisinin floridlerle son derece uyumlu olduğu kanıtlanmış ve 1982’de NaF ile uyumlu silika aşındırıcılı diş macunları üretilmeye başlanmıştır (73).

2.5.1.5. Stannöz Fluorid (SnF₂)

Kalsiyumlu aşındırıcılar ile birlikte kullanılabilen SnF₂, çürük, patojen bakteri, plak, gingivitis ve hassasiyet oluşumuna karşı koruma sağlamak amacıyla kullanılmıştır fakat tadının kötü ve görülebilen renkleşme problemleri sebebiyle kullanımı sınırlandırılmıştır (237). SnF₂’nin stabilize edilmesiyle problem çözülmüştür (171).

2.5.2. Diş taşı Oluşumunu Önlemeye Yönelik Olan Diş Macunları

Diş taşı oluşumunu önlemeye yönelik diş macunlarının yararları sadece supragingival diş taşının oluşumu üzerinedir. Var olan diş taşını uzaklaştırmaz ancak yeni birikimi önlemeye yardımcıdır. Yapılan çok sayıda çalışmada pirofosfat bulunan diş macunları değerlendirilmiş ve diş taşı oluşumunun azaldığı bildirilmiştir (163).

2.5.3. Dişleri Beyazlatmaya Yönelik Olan Diş Macunları

Diş renkleşmeleri iç veya dış kaynaklı olabilmektedir. Dış kaynaklı renkleşmeler çoğunlukla mekanik temizleme işleminin yeterli yapılamamasından kaynaklanmakta ve mine dokusu üzerinde meydana gelmektedir. İç kaynaklı renkleşmeler ise diş matriksi ile ilgilidir ve sadece dentin ya da mineyi veya her ikisini de etkileyebilir ancak beyazlatma ile giderilebilir (294).

Beyazlatıcı ajan olarak diş macunları; enzimler (sitroksain gibi), peroksit, sürfaktan, sitrat, pirofosfat, polifosfat ihtiva edebilirler. Pirofosfatların, diş yüzeyindeki minerallere karşı yüksek afinitesi sayesinde, beyazlatıcı etkisini artırması yanında renkleşmeyi de azalttıkları gözlenmiştir (42).

2.5.4. Ağız Kokusunu Gidermeye Yönelik Olan Diş Macunları

Normal ağız mikroflorası tarafından kullanılan yemek artıklarının hoş olmayan kokulara neden olduğu bilinmektedir. Dil üzerinde yerleşen bakteriler amino asitleri yıkıp, uçucu kükürt bileşiklerini oluşturarak kötü koku oluşumuna neden olur. Ağız kokusunun nedenlerinden biri de ağız kuruluğudur. İlaçlardan bazıları ile karaciğer ve

böbrek yetmezliği, diyabet gibi hastalıklar tipik bir ağız kokusuna sebep olabilirler (123, 191). Triklosan kopolimer, SnF_2 içeren diş macunlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda, triklosan kopolimerin ve SnF_2 'nin halitozisi azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (100).

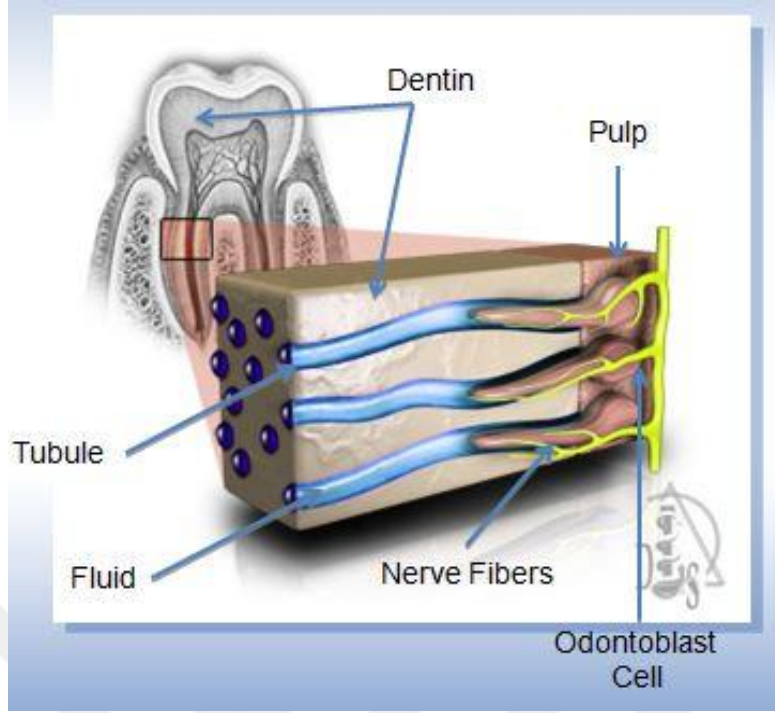
2.5.5. Erozyonu Önlemeye Yardımcı Diş Macunları

Erozyon, diş sert dokularının, geri dönüşümü olmayan patolojik kaybıdır. pH kritik değerin altına düştüğü durumlarda, asit ataklarının süresi ve sıklığına bağlı olarak dental erozyon oluşmaktadır. Fluoridli diş macunlarının kullanımının anlamlı şekilde asit erozyonuna bağlı risk faktörlerini azalttığı belirtilmiştir (32).

2.5.6. Dentin Hassasiyetini Gidermeye Yönelik Olan Diş Macunları

Termal, fiziksel, ozmotik veya kimyasal uyarılara karşı kısa süreli, keskin bir ağrı ile karakterize duyarlılık durumudur (7). Bazen uyarı ortadan kalksa dahi hafif bir his olarak devam edebilir. Çoğunlukla iki ana durum dentin hassasiyetine sebep olmaktadır; diş eti çekilmesine bağlı sement tabakasının kaybı ve mine erozyonu (51). Hassasiyeti ortadan kaldırmak için mekanizmalardan biri dentin tübüllerinin tıkanarak dentin tübülleri içerisindeki sıvı hareketinin bloklanması, diğer mekanizma ise duyu sinirlerinin duyarlılığının azaltılarak, uyarana karşı gelişen cevabın değiştirilmesi veya azaltılmasıdır. Tübüllerdeki sinir iletimini bloke etmek amacıyla potasyum sitrat, potasyum nitrat (KNO_3), potasyum klorit gibi kimyasal ajanlar diş macunu içeriğine katılır. Dentin tübüllerinin tıkanarak, tübüllerdeki sıvı hareketini (Şekil 2-6) bloklamak amacıyla diş macunları içerisinde kullanılan kimyasal ajanlar stronsiyum tuzları, sodyum nitrat, NaF, SnF_2 'dir (202).

Tübüllerin tıkanmasını sağlayarak dentin hassasiyetini gidermeye yönelik yeni diş macunu içerikleri de geliştirilmiştir. Bu içerikler arginin-kalsiyum karbonat, kalsiyum sodyum fosfosilikat ve stabilize Sn ve florid bileşenleridir (20).



Şekil 2-6: Dentin tübüllerinde sıvı hareketine bağlı sinir uyarımı

2.5.7. Bakteri Çoğalmasını ve Plak Oluşumunu Önlemeye Yönelik Olan Diş Macunları

Diş fırçalamanın esas amacı plağı uzaklaştırmak olsa da plağın yeniden oluşumunu önleyebilecek ajanları içerebilir. Plak önleyici ajanlar; bakteriyel tutunmayı engelleyenler, bakteri çoğalmasını engelleyenler, plağı uzaklaştıranlar ve plak florasını değiştirenler olmak üzere aktivitelerine göre alt gruplara ayrılabilirler (5). Plak önleyici ajanlar ağızda tutunabilmelerine ve yavaş salınabilmelerine göre değerlendirilir. İstenilen bu özellikler katyonik moleküller, stannöz florid, triklosan gibi yüklenmemiş fenolik ajanlar ve çinko gibi metal tuzları ajanlarında bulunmaktadır (237).

Birçok bakteri, mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve antiviraller gibi kimyasallara direnç geliştirir. Bu nedenle araştırmacılar, sentetik kimyasallara alternatif ürünler aramaya devam etmektedirler. Geleneksel tıpta kullanılan bitkilerden izole edilen fitokimyasallar günümüzde iyi bir alternatif olarak görülmektedir (216).

Bitkiler tıpta tarih boyunca geleneksel ilaçların en önemli kaynağı olarak görülmüş ve bitkisel kökenli antimikrobiyal maddeler yüzyıllar boyunca koruyucu amaçlı birçok ürünün içerisinde yer almıştır. Uçucu yağlar ve baharatların ilk olarak

Mısırlılar tarafından kullanıldığı, bitkilerden elde edilen özütlerin ilaç kullanımının ise M.Ö. 2700 yıllarına kadar uzandığı bilinmektedir. 1880 yılında baharatların etkinliği ile ilgili ilk bilimsel çalışma tarçın yağının şarbon hastalığına karşı etkili olduğuyla ilgiliydi. Hızla artan gelişmeler sayesinde bitkisel ürünler her alanda kullanılmaya başlanmıştır.

2.6. Dış hekimliğinde Kullanılan Antibakteriyel Özelliğe Sahip Bitkisel Terapötik Ajanlar

Dış hekimliğinde kullanılan antibakteriyel özelliğe sahip bitkisel terapötik ajanlardan başlıcaları aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir:

- *Azadirachta indica* (Neem Ağacı)
- *Salvadora persica* (Misvak)
- *Mammea americana* (Mamey Ağacı)
- *Melaleuca alternifolia* (Çay Ağacı Yağı)
- *Camellia sinensis* (Yeşil Çay)
- *Apis Mellifera* (Propolis)
- *Aloe barbadensis* (Aloe Vera)
- *Mentha piperita* (Nane)
- *Commiphora myrrha* (Mür)
- *Fragaria vesca* (Çilek)
- *Foeniculum vulgare* (Rezene)
- *Salvia officinalis* L. (Ada çayı)
- *Thymus vulgaris* L. (Kekik)
- *Syzygium aromaticum* (Karanfil)
- *Capsicum Frutescens* (Biber)
- *Ocimum basilicum* (Fesleğen)
- *Cocos nucifera* (Hindistan cevizi yağı)

- *Eucalyptus globulus* (Ökalyptus)
- *Matricaria chamomilla* (Papatya)
- *Echinacea purpurea* (Ekinezya) (23, 150, 234, 256).

Son zamanlarda gerçekleştirilen birçok bilimsel araştırma, bitkisel içerikli ürünlerin çürük önleyici etkisi üzerine odaklanmaktadır (132, 256). Yapılan çalışmalarla birçok bitkisel ekstraktın çürük önleyici etkileri kanıtlanmıştır (295). Günümüzde birçok araştırmacı, ilaçların istenmeyen etkilerinin ortaya çıkması ve maliyeti düşük ürünlerin tercih edilmesi gibi sebeplerle diş çürüklerinin önlenmesinde ve ağız hastalıkları tedavisinde bitkisel kaynaklı, doğal ürünlerin kullanımına yönelmiştir.

Bu amaçla kullanılan bitkisel ürünlerden bazıları şu şekildedir:

2.6.1. *Apis Mellifera* (Propolis)

Apis mellifera (propolis), çeşitli ağaçların, tomurcuk, yaprak ve gövde kısımlarından arılar tarafından toplanan, bal mumundan farklı, reçineye benzer bir maddedir. Arılar bunu bal mumu ve bazı enzimleri karıştırarak oluştururlar ve bu maddeyi bulundukları kovanın dezenfeksiyonu, giriş kısmının daraltılması, sağlamlaştırılması amaçlarıyla kullanırlar. Arılar bu madde sayesinde bakteri ve diğer mikroorganizmaların üremesini ve hastalıkların yayılmasını da önleme avantajını kullanmış olurlar (271).

Apis mellifera (propolis) tıp ve diş hekimliği dünyasında yaygın kullanım alanı bulmuştur. İmmünomodülatör özellikleri, HIV-1 replikasyonunun baskılanması ve immünoregülatör etki, sitotoksiste, serbest radikal süpürücü aktivite özelliklerinden antienflamatuar, antibakteriyel, antifungal ve antiviral özellikleri bildirilmiştir (277).

Gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda *Apis mellifera* (propolis)'in *S. mutans*'ların büyümesini inhibe ettiği ve glukoziltransferaz enzim inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir (114, 142). *Apis mellifera* (propolis) içeriğindeki biyoaktif bir molekülün antibiyofilm-antikaryojenik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, bu ajanın kemoterapötik tedaviler için de yardımcı bir materyal olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (132). İçeriğindeki çeşitli bileşenlerin (apigenin ve trans-trans farnesol) çürük önleyici özellikleri olduğu da kanıtlanmıştır (140, 141).

Yapılan diğer araştırmalarda; *Apis mellifera* (propolis)'in gram pozitif bakteriler ve mantarlar üzerinde kuvvetli antibakteriyel etkinliği saptanmıştır (271). *In vivo* yapılan bir çalışmada içme sularına katıldığında veya topikal olarak kullanıldığında ratlar üzerinde antikaryojenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (75).

Yapılan araştırmalarda tip 6 *Apis mellifera* (propolis)'in etanolik ztnn *S. mutans*'ları da içeren çeşitli fırsatçı ağız patojenlerine karşı antimikrobiyal özellik sergilediği gösterilmiştir (75, 76). *Apis mellifera* (propolis) profilaktik amaçlı diş macunlarına, ağız gargaralarına, diş ipi yüzeyine ve sakızlara katılarak çürük ve periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. *Apis mellifera* (propolis)'li diş macunlarının iyi bir plak temizleyici, antiplak ve antienflamatuvar etkili olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur (37, 79).

Yapılan bir çalışmada *Apis mellifera* (propolis)'in *S. sobrinus* zerine etkisi inhibitör etkisi saptanmış, sıçan modeli üzerinde diş çürüğü oluşumu üzerine etkileri değerlendirilmiş ve koruyucu diş hekimliğinde etkin ve alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (81).

Güçlü antimikrobiyal etkinliğinden ötürü *Apis mellifera* (propolis) 'doğal antibiyotik' olarak adlandırılmaktadır. *Apis mellifera* (propolis) lke piyasalarında kapsül, tentürdiyot, pastil, spre, jel, krem, merhem, tablet, diş macunu, şampuan ve sakız formlarında bulunabilmektedir (37, 75, 79).

2.6.2. *Camellia Sinensis* (Yeşil ay)

ayların ağız-diş sağlığına yararı olduğu kanıtlanmış, içeriğindeki tannik asitin *S. mutans* büyümesini önlediği (288) ve spesifik flavanoidlerin, özellikle kateşinlerin, karyojenik bakterilerin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (199).

Rasheed ve Haider (217) araştırmalarında *Camellia sinensis* (yeşil çay) içeriğindeki kateşinlerinin *S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkisi olduğunu ve çürük görülme insidansının azalmasında etkili olduğunu açıklamışlardır. Tsuchiya ve ark. (267) *Camellia sinensis* (yeşil çay) ztnn çürüğe karşı koruyucu özellik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Lee ve ark. (156) kateşinlerin antibakteriyel ve antiplak özelliklerinin olduğunu, *Camellia sinensis* (yeşil çay) kateşinlerinin diş eti sağlığını korumada ve çürüğün önlenmesinde etkili olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Camellia sinensis (yeşil çay)'ın antibakteriyel etkisinin kimyasal içeriğindeki polifenol, kateşin, gallik asit ve flavinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Diyetteki şeker tüketimine bağlı oluşabilecek diş çürüklerini azaltmaktadır. *Camellia sinensis* (yeşil çay)'da bulunan kateşinlerden olan EGCG (Epigallocatechin-3 gallate)'in halitozisin temel sebeplerinden olan merkaptanın kokusunu gidermekte etkili olduğu ve *Camellia sinensis* (yeşil çay)'ın içeriğinde bulunan polifenollerin *C. albicans*'da metabolik dengesizliğe neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (80).

Camellia sinensis (yeşil çay) tüketiminin ağız sağlığındaki rolünü inceleyen bir pilot çalışmada hastalardan gingival kanama indeksi, tükürük ve plaktaki *S. mutans* sayısı, tükürük ve plak pH değerleri elde edilmiş, *Camellia sinensis* (yeşil çay)'ın bu sayısal veriler üzerinde önemli derecede olumlu etkili olduğu ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde çürükten korunmada kullanılabileceği belirtilmiştir (19). Ayrıca *Camellia sinensis* (yeşil çay)'ın tükürükteki *Streptococcus mutans* ve *Laktobasil* miktarını azalttığı, *S. mutans* adezyonu ve glukoziltransferaz enzim aktivitesini inhibe ettiği, dental plakta asit üretiminde inhibe edici etkisi olduğu ve sıçanlarda çürük gelişimini önlediği bildirilmiştir (88).

Çay ve antikaryojenik aktivitesinin belirlendiği çalışmaları değerlendiren bir araştırmada; klinik çalışmalarda düzenli olarak çay tüketiminin çürük prevalansını ve şiddetini azaltabileceğini bildirdiği belirtilmiştir (111, 198).

Çin'de üretilip tüketilen Oolong çayının *S. mutans*'a karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği, *S. mutans* adezyonu ve glukoziltransferaz enzim inhibisyonunu sağladığı, sıçanlarda plak birikimini ve çürük gelişimini azalttığı, plak birikimi üzerinde inhibe edici etkisi olduğu, *S. mutans* kümelenmesini ve hücrelerin hidrofobik özelliğini azalttığı farklı araştırmalarda gösterilmiştir (132, 174). Barley çayı içeriğindeki maddelerin *S. mutans* biyofilmi üzerinde inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir (249).

2.6.3. *Salvadora Persica* (Misvak)

Salvadora persica, misvak yapımında kullanılan bir ağaç türüdür. *Salvadora persica* ekstraktının (SPE), kimyasal içerik kısmında antiseptik olarak bilinen timol ve isotimol, lignin, polisakkaritler, fenol türevleri, öjenol ve ökaliptolün mevcut olduğu gösterilmiştir (2).

SPE'nin *Candida albicans* (*C. Albicans*), *S. mutans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *L. acidophilus*, *Actinomyces naeslundii* ve *P. gingivalis* gibi bazı ağız patojenlerine karşı antibakteriyel, antifungal etkinlikleri kanıtlanmıştır (1).

Salvadora persica (misvak)'ın antiplak özelliği ve florid, kalsiyum, C vitamini ve tannin gibi terapötik kimyasal maddeler salınımı da dahil birçok farmakolojik özellikleri olduğu belirtilmektedir (97).

2.6.4. *Punica Granatum* (Nar)

Punica granatum (nar) kabuğu, *Acacia nilotica* (akasya ağacı) kabuğu, *Cuminum cyminum* (kimyon) ve *Foeniculum vulgare* (rezene)'nin toz haline getirilmiş ekstraktlarının antimikrobiyal özellikleri olduğu kaydedilmiştir (154).

Punica granatum (nar) kabuğu ekstraktının, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Lactobacillus acidophilus* bakterilerine karşı antibakteriyel etkinliği olduğu, ancak *Actinomyces viscosus* ve *Candida albicans* mikroorganizmalarına karşı etkili olmadığı bildirilmiştir (3). Başka bir *in vitro* çalışmada ise *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *C. albicans* mikroorganizmalarının adezyonu üzerinde bu ekstraktın inhibisyon etkisi gözlenmiştir (276).

2.6.5. *Melaleuca Alternifolia* (Çay Ağacı Yağı)

Melaleuca alternifolia (çay ağacı yağı) bitkisinin yapraklarından elde edilir. Bu maddenin plağı azaltıcı olduğu, tükürükteki *S. mutans* miktarında azalma sağladığı, gargara olarak kullanıldığında diş eti enfeksiyonu ile mücadele ettiği ve *S. mutans* dahil olmak üzere ağızdaki birçok bakteri üzerine antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (47, 257).

Melaleuca alternifolia (çay ağacı yağı) içerikli bir diş macunu ve farklı iki markanın diş macunlarıyla yapılan bir çalışmada *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *C. albicans* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etkinlikleri açısından karşılaştırılmış ve ancak araştırma sonuçlarına göre *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı) içeren diş macununun en düşük antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (248).

2.6.6. *Cornus Mas* (Kızılcık)

Cornus mas (kızılcık)'ın polifenollerden zengin ve *S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkinliği mevcut olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda *Cornus mas* (kızılcık)'tan elde edilen ekstraktların ve düşük molekül ağırlıklı polifenollerin *S. mutans*'ın biyofilm oluşturma üzerindeki etkileri incelenmiş ve *S. mutans*'a karşı inhibisyon gösteren aktif bileşenler oldukları rapor edilmiştir. *Cornus mas* (kızılcık) bileşenlerinden proantosiyadinin, *in vitro* olarak *S. mutans* biyofilm formasyonunun *in vivo* olarak ise sıçanlarda çürük gelişimini azalttığı gösterilmiştir (75).

2.6.7. *Aloe Barbadensis* (Aloe Vera)

Aloe barbadensis (aloe vera) bitkisi Liliaceae familyasının bir üyesidir. En faydalı aloe vera cinsinin türüdür. “Parlayan acı madde” anlamına gelen “Alloeh” sert yeşil renktedir, her biri iki parçadan oluşan mızrak şeklinde yaprakları tamamen farklı kompozisyonlara sahip maddeler üretir ve terapötik özelliktedir. *Aloe barbadensis* (aloe vera) jeli (veya müsilaaj) olarak adlandırılan jöle benzeri bir malzeme içerir. Jel yaklaşık %98,5 su, geriye kalan %0,5–1 katı maddeler vitaminler de dahil olmak üzere çok çeşitli bileşiklerden oluşan materyal A, C, E, B1 vitamini (tiamin), niasin, B2 vitamini (riboflavin), kolin, folik asit, B12 vitamini ve fosfataz, alkalın fosfataz, amilaz, laktik dehidrojenaz ve lipaz gibi asidik enzimler içerdiği belirtilmiştir (149).

2.6.8. Diğer Antibakteriyel Terapötik Bitkiler

Azadirachta indica (neem) ağacı alkaloid, glikozid, saponin, flavonoid, steroid, antrakinon ve tannik asit ihtiva etmektedir. Bu zengin içerik antifungal etkide oldukça önemlidir. İçeriğindeki gallotannin, bakterinin glukoz üretilmesini ve kümelenmesini engellemektedir. *Azadirachta indica* (neem) ekstraktı, periodontal ligamentte bulunan fibroblastlar ile biyoyum göstermesi sebebi ile periodontal hastalıkların tedavisinde oldukça etkili bir biçimde kullanılmaktadır. *S. mutans*'a karşı %50'lik konsantrasyonda antibakteriyel etkinlik gösterdiği çalışmalarda belirlenmiştir (80, 230, 239).

Citrus medica (mamey Ağacı), bu ağaç yapraklarını dökmeyen güney Amerika'da yetişen ve yaprağı, çiçeği, meyvesi tedavi edici amaçlı kullanılan bir bitkidir. Antikonvülzan, antipiretik, antimalaryal ve deri parazitleri için tonik olarak kullanılmaktadır. *S. mutans* ve *P. gingivalis* üzerinde antibakteriyel etkinliği çalışmalarla gösterilmiştir (80).

Quercus infectoria (mazi meşesi) ekstraktlarının ağız bakterilerine (*S. mutans*, *S. salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *L. acidophilus*, *S. sanguinis*) karşı antibakteriyel aktivitesi incelenmiş ve bu mikroorganizmalara karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği bulunmuştur (280).

Cocos nucifera (hindistan cevizi) içeriğinde bulunan *macelignan* bileşiğinin, *S. mutans*'in biyofilm formasyonunu azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (291). *S. mutans* dışında diğer ağız patojenleri (*S. sobrinus*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *L. acidophilus* ve *L. casei*) üzerinde de inhibisyon etkisi olduğu gösterilmiştir (56).

"*Alecrim pimenta*" olarak bilinen *Lippia sidoides Cham*, bir çalı türüdür. Bu tür, mantar ve bakterilere karşı güçlü bir antimikrobiyal etkinliğe sahip olan timol ve karvakrolden zengin bir yağ üretmektedir. Bu yağın *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis* ve *C. albicans* mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini incelemek üzere yapılmış bir araştırmada, zengin içerikli bu yağ ve bu yağın major bileşenleri olan timol ve karvakrolün ağız mikroorganizmalarına karşı umut verici antimikrobiyal etkileri olduğu ve bakteriyel büyümeyi önleyerek ağız hijyenini sağlamada faydalı olabilecekleri bildirilmiştir (153).

Polygonum cuspidatum (*Polygonaceae*) Doğu Asya'da var olan inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için geleneksel olarak kullanılan bir bitkidir (207). Yapılmış *in vitro* bir çalışmada bu bitkinin, *S. mutans*'ın çeşitli hastalık yapıcı özellikleri olan bakteriyel yapışma, suda çözünmeyen glukon formasyonu, asidojenite ve asit toleransı gibi özelliklerini inhibe ettiği açıklanmıştır. *P. cuspidatum* içeriğindeki maddelerin *S. mutans*'in asidojenitesine karşı inhibisyon etkileri araştırılmış, resveratrol ve emodin içeren kimyasal bileşenin en güçlü inhibitör özelliği gösterdiği kaydedilmiştir (152). Başka bir araştırmada da bu bitki kökünün, *S. mutans* ve *S. sobrinus* bakterilerinin glikolitik asit üretimi ve glukoziltransferaz aktiviteleri üzerine inhibitör etkileri olduğu bulunmuştur (28).

Mentha piperita (nane) bitkisi ailesinden *Hyptis pectinata* yağının *S. mutans*'a karşı aktivitesini inceleyen Nascimento ve ark. bu yağın önemli inhibitör etkisinin bulunduğunu, ağız hastalıkları ve ağız hijyeni için umut verici bir ajan olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca *Rosmarinus officinalis* (biberiye) ve bahçe nanesi olarak bilinen *Mentha piperita* yağının *S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkisi olduğu ve plak oluşumunda inhibe edici etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (186).

Çikolatanın ana bileşeni olan *Theobramine* (kakao) ekstraktının çürük durdurucu etkinliğini inceleyen bir çalışmada, *Streptococcus mutans* ve *S. sobrinus*'un glukoziltransferaz aktivitesini azalttığı ayrıca sıçanlarda çürük gelişimi ve plak birikimini azalttığı kaydedilmiş ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde *Theobramine* (kakao) ekstraktının çürük önleyici aktiviteye sahip olduğu fakat bu etkinin sükrozun çürük yapıcı özelliğini baskılamak için yeterince güçlü olmadığı bildirilmiştir (175). Farklı bir çalışmada ise, *Theobramine* (kakao) tanesi ekstraktının *S. mutans* ve *S. sobrinus*'un glukoziltransferaz aktivitesini inhibe ettiği ve sıçanlarda çürük gelişimi ve plak akümüasyonunu belirgin şekilde azalttığı gözlenmiştir. *Theobramine* (kakao)'nın güçlü bir çürük önleyici potansiyele sahip olduğu, plak birikimi ve tükürükteki *S. mutans* sayısında azalma sağladığı bildirilmiştir (175).

Matricaria recutita (papatya) bitki ailesinden olan *Mikania* cinsi bitkinin *S. mutans* üreme ve adezyonu üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, bunların *S. mutans*'a karşı güçlü inhibitör özelliğe sahip oldukları açıklanmış ve ağız patojenlerine karşı üretilen yeni antimikrobiyal ajanlar için umut vaat eden bir ekstrakt olabileceği rapor edilmiştir (292).

Allium sativum (sarımsak) ekstraktının *S. mutans* dahil olmak üzere birçok ağızdaki mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve tükürükteki *S. mutans* miktarında azalma sağladığı kaydedilmiştir (27).

Humulus lupulus (şerbetçiotu) bitkisinin *S. mutans*'ın gluklan sentezi üzerinde inhibe edici etkinliği ve dental plak formasyonunda azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (242).

Triphala, Hindistan'da yetişen şifalı üç bitkinin (*Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* ve *Phyllanthus embelica*) kuru toz haline getirilmiş karışımıdır. *In vitro* bir çalışmada, Triphala ve piyasada bulunan iki diş macunu antimikrobiyal aktiviteleri açısından karşılaştırılmış, çalışma sonunda Triphalanın yüksek antimikrobiyal etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır. Araştırmacılar bu bitkilerden oluşan karışımın diş çürüğünün önlenmesinde etkin bir plak önleyici ajan olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (263).

Foeniculum vulgare (rezene); transetol, fenşon, östrojel, kumatin, tannin, fenolik asitlerin esansiyel yağlarını içerir. Antifungal ve antibakteriyel özellikleri gözlenmiştir.

Salvia officinalis (ada çayı), *Thymus vulgaris* (kekik), *Caryophylli aetheroleum* (karanfil), *Capsicum annuum* (biber), *Ocimum basilicum* (fesleğen), *Cocos nucifera* (hindistan cevizi yağı), *Eucalyptus globus* (ökaliptus), *Echinacea purpurea* (ekinezya) ve *Commiphora myrrha* (mür) sık kullanılan diğer içeriklerden bazılarıdır. Yapılan çalışmalarda antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve immün cevabı stimüle etme etkileri gösterilmiştir (63, 210, 285).

2.7. Bitkilerde Bulunan Antimikrobiyal Etkili Bileşenler ve Etki Mekanizmaları

Bitkilerde organik asitler, fenolik bileşikler ve uçucu yağlar gibi antimikrobiyal etkiye sahip çeşitli bileşikler bulunmaktadır. Bu bileşiklerin yapısında meydana gelecek değişiklikler, antimikrobiyal etkilerinde de farklılıklar oluşturmaktadır (107).

2.7.1. Organik Asitler

Organik asitler, gıdaların hidrojen iyon konsantrasyonunu değiştirerek mikrobiyal gelişimi kontrol etmekte ve bu nedenle de gıda endüstrisinde koruyucu ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (221). Farklı mikroorganizmalara karşı etkili olan organik asitlerin antimikrobiyal aktiviteleri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir (223). Çeşitli meyve ve sebze sularının antimikrobiyal etkisinin incelendiği çalışmalarda, bu ürünlerin antimikrobiyal etkisinin çoğunlukla yapılarında bulunan organik asitlerden kaynaklandığı belirlenmiştir (221). Meyve ve sebzelerin yapısında doğal olarak sitrik, süksinik, malik ve tartarik asit gibi pek çok organik asit bulunmaktadır (Tablo 2-2).

Organik asitlerin antimikrobiyal etkisi, asidin türü ve konsantrasyonu, kullanım koşulları, pH, sıcaklık ve hedef mikroorganizmanın yapısı gibi değişkenlere bağlı olarak değişmektedir (221).

Hücre membranından rahatlıkla geçen organik asitler, hücre dışı ortamı sitoplazma ortamına göre daha düşük pH değerine sahip olduğundan, iyonlarına ayrılmakta ve böylelikle sitoplazmik pH değerini düşürmektedirler. pH'ın düşmesi ile birlikte enzim ve proteinler denatüre olmakta ve hücre geçirgenliği artmaktadır. Böylelikle hücrenin proton itici gücü bozulmakta, membrandan besin elementlerinin aktif transportu engellenmekte ve sonuç olarak mikroorganizma canlılığını yitirmektedir (221).

Tablo 2-2: Farklı sebze ve meyvelerin içeriğindeki organik asitler

BİTKİ	LATİNCE İSMİ	ORGANİK ASİTLER (g/kg)	KAYNAK
Beyaz dut	<i>Morus alba L.</i>	Malik asit (30,95) Sitrik asit (3.93) Tartarik asit (2.23) Süksinik asit (1.68)	(105)
Çilek	<i>Fragaria ananassa L.</i>	Sitrik asit (5.524) Malik asit (1.045) Askorbik asit (0.203)	(105)
Dolanbaç	<i>Dioscorea bulbifera L.</i>	Süksinik asit (25.10) Sitrik asit (2.82) Malik asit (2.66) Okzalik asit (0.67)	(34)
Domates	<i>Solanum lycopersicum L.</i>	Sitrik asit (10.64) Malik asit (0.81) Kuınik asit (0.027)	(91)
Kara dut	<i>Morus nigra L.</i>	Malik asit (13.23) Sitrik asit (10.84) Süksinik asit (3.42) Tartarik asit (1.23)	(105)
Kivi	<i>Actinidia deliciosa L</i>	Sitrik asit (12.17) Kuınik asit (5.38) L-malik asit (1.43) Askorbik asit (1.067) D-izositrikasit (0.081)	(78)

Kuşburnu	<i>Rosa canina L.</i>	Malik asit (40.76) Sitrik asit (25.12) Süksinik asit (24.65) Okzalik asit (3.45) Tartarik asit (1.47)	(204)
Limon	<i>Citrus limon L.</i>	Sitrik asit (51.49) Malik asit (2.28) Kuınik asit (0.44)	(91)
Malta eriği	<i>Eriobotrya japonica L.</i>	Malik asit (5.7377) Tartarik asit (0.7215) Süksinik asit (0.2074) Okzalik asit (0.1968) Sitrik asit (0.1048)	(265)
Muz	<i>Musa acuminata L.</i>	Sitrik asit (3.59) Malik asit (2.894) Süksinik asit (1.139) Kuınik asit (0.973) Okzalik asit (0.067)	(105)
Nar	<i>Punica granatum L.</i>	Sitrik asit (13.274) Malik asit (12.698) Süksinik asit (1.417) Okzalik asit (1.319)	(105)
Şeftali	<i>Prunus persica L.</i>	Sitrik asit ((3.07-5.45) Malik asit (2.45-4.49)	(25)
Yeşil biber	<i>Capsicum annuum L.</i>	Malik asit (1.90) Sitrik asit (0.77) Kuınik asit (0.26)	(91)

2.7.2. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler bitkilerde bulunan sekonder metabolitlerdir. Farklı bitkisel kaynaklar, kendilerine özgü lezzet ve renklerinin oluşmasında etkili olan fenolik bileşikler açısından oldukça zengindir (Tablo 2-3). Bu bileşikler bitkilerde meyve, sebze, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövde bölümlerinde bulunabilmektedir (50). Bitkisel materyallerde bulunan fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidler olarak iki gruba ayrılırlar. Fenolik asitler; hidroksi benzoik ve hidroksi sinamik asitler olarak iki gruba ayrılırken flavonoidler ise; antosiyanidinler, flavonlar ve flavonoller, flavanonlar, kateşinler ve lökoantosiyanidinler, proantosiyanidinler olarak beş gruba ayrılmaktadır (50).

Sıcaklık ve pH değerleri ile ortamda bulunan protein, yağ ve tuz, fenolik maddelerin antimikrobiyal aktivitelerini etkileyen faktörlerdir. Fenolik bileşiklerde bulunan hidroksil grupları bakteriler üzerinde inhibe edici etki göstermektedir. Bu gruplar, bakterilerin hücre zarı ile etkileşime girerek hücrelerin membran yapısını bozmakta ve hücresel bileşenlerin hücre dışına sızmasına neden olmaktadır (290). Fenolik bileşiklerde bulunan hidroksil grupları, proton değiştirici olarak hareket eden elektronların delokalizasyonuna ve bakteri hücrelerinin sitoplazmik zar üzerindeki eğilimini azaltmaya yardımcı olarak hücre ölümüne neden olmaktadır (107). Farag ve ark. (83), hidroksil gruplarının, mikroorganizmaların hücre metabolizmalarını değiştirerek enzimlerin aktif bölümünü kolayca bağlayabileceğini bildirmiştir. Bu durum, hidroksil gruplarının antimikrobiyal aktivitede önemini ortaya koymaktadır. Fenolik bileşiklerde bulunan hidroksil grupları aynı zamanda antioksidan etki de göstermektedir. Antioksidanlar, serbest radikallerin temizlenmesini sağlamakta, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemekte ve böylece gelişme ortamının redoks potansiyelini düşürmektedirler (58). Redoks potansiyelinin düşmesi, başta aerobikler olmak üzere birçok mikroorganizmanın gelişimini sınırlamaktadır.

Tablo 2-3: Farklı bitkisel kaynaklı ürünler ve meyveler içerisinde belirlenen fenolik bileşikler

Bitkisel ürün	Belirlenen fenolik bileşikler	Kaynak
Aronya	<i>p</i> -hidroksibenzoik asit, kafeik asit, klorojenik asit, siringik asit, <i>p</i> -kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit, rutin, luteolin-glikozit, kersetin, luteolin, naringenin, kaempferol, apigenin	(59)
Elma	Protokateşik asit, kateşin, proantosiyenin, klorojenik asit, kafeik asit, epikateşin, kersetin, hiperin, florizin	(289)
Pembe biber	<i>p</i> -kumarik asit, gallik asit, ferulik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, protokateşik asit, siringik asit, vanilik asit	(226)
Nar suyu	Gallik asit, kateşin, epikateşin, ellajik asit, florizin, klorojenik asit, kafeik asit, ferulik asit, rutin, kersetin	(121)
Papatya	Neoklorojenik asit, klorojenik asit, kafeik asit, <i>p</i> -kumarik asit, ferulik asit-7- <i>o</i> -glikozit, kersetin- <i>o</i> -glikozit, ferulik asit, hesperidin, kersetin, apigenin	(224)
Portakal suyu	Gallik asit, protokateşik asit, kafeik asit, klorojenik asit, <i>p</i> -kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit, narirutin, naringin, hesperidin, neohesperidin, didymin, apigenin	(59)

Rezene	Neoklorojenik asit, klorojenik asit, gallik asit, kafeik asit, <i>p</i> -kumarik asit, ferulik asit-7- <i>o</i> -glikozit, kersetin- <i>o</i> -glikozit, ferulik asit, 1,5 dikafeolkuinik asit, hesperidin, sinnamik asit, rosmarinik asit, kersetin, apigenin	(224)
--------	--	-------

2.7.3. Uçucu Yağlar

Bitkilerde bulunan uçucu yağlar, mikroorganizmalara karşı savunma amaçlı üretilmektedirler. Antimikrobiyal ve antioksidan etkili bu ajanlar bitkinin çiçek, tomurcuk, yaprak, meyve, kabuk, tohum gibi farklı bölümlerinden su distilasyonu ile elde edilen aromatik yağlardır (43). Gıda ve diğer endüstrilerde bilinen 300'den fazla, ticari amaçlı 3000'den fazla uçucu yağ türü olduğu bilinmektedir (26). Uçucu yağlar gıda endüstrisinde bozulmayı önlemek ve ürünlerin raf ömrünü uzatmak amacıyla koruyucu olarak kullanım potansiyeline sahiptir (43). Uçucu yağların biyolojik özelliklerini temel olarak yağın %85'ini içeren büyük bileşiklerin oluşturduğu, az miktarda bulunan küçük bileşiklerin ise diğer bileşiklerle sinerjistik etkileşime girdiği bildirilmektedir (41). Uçucu yağlar terpenler, terpenoitler, fenilpropanoitler gibi düşük molekül ağırlıklı organik bileşiklerden oluşmaktadır (26). Timol, karvakrol ve öjenol gibi bileşikler uçucu yağların koruyucu etkilerinden sorumlu olan ana bileşiklerdir (41) (Tablo 2-4).

Tablo 2-4: Bitkilerden elde edilen uçucu yağlar ve bileşenleri

Bitki	Latince ismi	Aktif bileşenler %	Kaynak
Bergamot kabuğu	<i>Citrus bergamia</i> Risso	Limonen 59.2	(38)
Biberiye	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	1,8-Sineol 26	(193)
Havuç suyu	<i>Daucus carota</i> L.	Karatol 20.2	(193)
Karabiber	<i>Piper nigrum</i> L.	Piperin 33.5	(244)

Karanfil	<i>Syzygium aromaticum L.</i>	1,8-Sineol 4.6 Ojenol 0.73	(188)
Kekik	<i>Thymus vulgaris L.</i>	Timol 53.57	(26)
Kişniş meyvesi	<i>Coriandrum sativum L.</i>	Δ^3 -Karen 60.3	(261)
Kekik	<i>Origanum vulgare L.</i>	Karvakrol 67	(26)
Rezene	<i>Foeniculum vulgare L.</i>	<i>Trans</i> -Anetol 56.4	(224)

Uçucu yağların antimikrobiyal veya diğer biyolojik aktiviteleri biyoaktif uçucu bileşenlerin varlığı ile doğrudan ilişkilidir (170). Uçucu yağların antimikrobiyal etkileri yıllar içerisinde geniş bir yelpazede farklı mikroorganizmalara karşı incelenmiş, ancak etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Uçucu yağlar çeşitli bileşenlerden oluşmakta olup antimikrobiyal aktiviteleri tek bir bileşiğin etkisine bağlı değildir. Uçucu yağların etki mekanizması fenolik yapıdaki monoterpenlerin mikrobiyal hücre geçirgenliğini değiştirme, sitoplazmik zarar verme, hücresel enerji sistemine müdahale etme ve proton hareket gücünü bozma yetenekleri ile ilişkilendirilmiştir. Sitoplazmik zarın zarar görmesi hücre ölümüne yol açmaktadır (24). Bununla birlikte uçucu yağların ve bileşenlerinin önemli bir özelliği de hidrofobik etkiye sahip olmalarıdır ki bu özellikleri sayesinde hücrenin daha geçirgen hale gelmesini sağlarlar. Hücrenin daha geçirgen hale gelmesi, moleküllerin ve iyonların hücre dışına sızmasına ve dolayısıyla hücre ölümüne neden olmaktadır (268). Gram (+) bakterilerin hücre zarında bulunan lipoteikoik asitler, uçucu yağların hidrofobik bileşiklerinin penetrasyonunu kolaylaştırmakta, bunun yanı sıra Gram (-) bakterilerin dış zarında bulunan lipopolisakkarit tabakası hidrofobik bileşiklerin difüzyon hızını sınırlamaktadır (225). Bu nedenle Gram (+) bakteriler, Gram (-) bakterilere göre uçucu yağlara karşı daha duyarlıdır. Aynı zamanda doğal antioksidan etkiye sahip uçucu yağlar gıdalarda lipid oksidasyonunun durdurulması veya geciktirilmesini ve gıda ürünlerinin raf ömrünün uzamasını sağlamaktadırlar (11).

2.8. Bitkisel Ürünlerin Antimikrobiyal Özelliklerini Belirlemede Kullanılan Yöntemler

Bazı bitkilerin etken maddelerinin farklı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesini belirlemede birçok farklı yöntem kullanılmaktadır (90).

Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulanmasında ve sonuçların değerlendirilmesinde yaygın şekilde “Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)” standartları kullanılmaktadır. Bu standarda göre antimikrobiyal duyarlılık testleri, bir antimikrobiyal ajanın belli bir bakteri türüne karşı *in vitro* etkinliğini saptamak amacıyla uygulanan testlerdir. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinde dilüsyon ve difüzyon olmak üzere iki yöntemden yararlanılmaktadır.

2.8.1. Dilüsyon Testleri

Antimikrobiyal ajanın, bir mikroorganizmanın üremesini inhibe etmek veya öldürmek için gerekli olan minimum konsantrasyonunu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu testler tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Tüp dilüsyon yöntemi makro ve mikro olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Her iki yöntemin de prensibi aynı olup makrodilüsyon yönteminde test tüpleri, mikrodilüsyon yönteminde ise "U" ya da "V" tabanlı mikropleytler kullanılmaktadır. Tüp dilüsyon yönteminde besiyeri olarak katyon (kalsiyum ve magnezyum) ilaveli Mueller-Hinton Agar kullanılmaktadır (43). Test edilecek olan antimikrobiyal ajanlar önce çözücüleri içinde hazırlanmakta, ardından sıvı besiyerinde seyreltilmekte, daha sonra test edilecek mikroorganizma (10^6 kob/mL) antimikrobiyal ajanın çeşitli seyreltmelerini içeren her bir tüpe ve antimikrobiyal ajan içermeyen kontrol tüpüne eklenmekte, mikroorganizma inoküle edilmemiş, sadece besiyeri bulunan tüp ise negatif kontrol olarak değerlendirilmektedir (26). Bu şekilde hazırlanan tüpler 35°C de 24 saat inkübe edildikten sonra mikroorganizma gelişimi yönünden incelenmekte ve üremenin olmadığı, diğer bir deyişle gözle görünür bir bulanıklığın olmadığı en düşük konsantrasyon, “Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK)” değeri olarak ifade edilmektedir. Etken maddelerin “Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK)” değerleri ise başlangıçta inoküle edilen test kültürünün %99,9 veya daha çoğunu öldüren konsantrasyon ya da yeni sıvı besiyerine alındıktan sonra gelişmenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmaktadır (41).

Agar dilüsyon yönteminin prensibi tüp dilüsyon yöntemiyle benzerlik göstermesine karşın tek fark, bu yöntemde dilüsyonları hazırlanan antimikrobiyal ajanın Mueller-Hinton Agar içine eklenmesi ve iyice karıştırılan besiyerinin petrilere dökülmesidir. Böylece her petride antimikrobiyal ajanın farklı konsantrasyonları bulunmakta ve test edilecek mikroorganizma bu petrilere ekilmektedir.

2.8.2. Difüzyon Testleri

Agar yüzeyinde farklı yöntemlerle uygulanmaktadır. Bu uygulamalar içerisinde yer alan ve yaygın şekilde kullanılan disk difüzyon testleri, kâğıt disklere emdirilen antimikrobiyal ajanın, test edilen mikroorganizmanın inoküle edildiği besiyerine difüzyonu prensibine dayanmaktadır. Belirli miktarlarda antimikrobiyal ajan emdirilmiş kâğıt diskler, test mikroorganizmasının inoküle edildiği katı besiyerlerine yerleştirilmektedir. Petrilerin inkübasyonu sonucunda disk çevresinde oluşan inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülmekte, sonuçlar standart zon tablolarına göre değerlendirildikten sonra mikroorganizmanın kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık durumu belirlenmektedir (135, 232). Agar difüzyon yöntemi kapsamında kullanılan diğer uygulamada, kültür içeren besiyeri üzerine belirli çapta kuyucuklar açılmakta ve bu kuyucukların içine homojen olarak çözülmüş uçucu yağ karışımı ilave edildikten sonra petrilere inkübe edilmektedir. Inkübasyon süresi sonunda kullanılan maddenin etkinliği, kuyucuk etrafında oluşan inhibisyon zonları ile tespit edilmektedir. Kullanılan maddenin antimikrobiyal etkisi, disk difüzyon testine benzer şekilde değerlendirilmekte, antimikrobiyal etki, oluşan inhibisyon zonunun çapı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (41).

E-test yönteminde ise test edilecek mikroorganizma Mueller Hinton Agar yüzeyine yayılmakta ve daha sonra agar yüzeyine belli bir antimikrobiyal ajan içeren E-test şeritleri yerleştirilmektedir. Bu şekilde hazırlanan petrilere 35 °C de 18-24 saat inkübe edildikten sonra MİK değerleri, şerit etrafında oluşan inhibisyon elipsinin şerit üzerindeki ölçekle kesiştiği noktaya bakılarak belirlenmektedir. Uçucu yağın bakteri hücre duvarına verdiği zarar ve hücre içeriğinde meydana gelen kayıp, elektron mikroskopuyla da belirlenebilmektedir (41, 135).

2.9. Antibakteriyel Etkinliğin Konfokal Görüntüleme Yöntemiyle Değerlendirilmesi

Marvin Minsky tarafından 1957 yılında geliştirilen konfokal mikroskop, bir mikroskopik görüntünün optik çözünürlüğünü ve görünürlüğünü arttırmak amacı ile noktasal ışıklandırma ve odak düzleminden daha kalın örneklerde, odaklanmamış ışığı yok etmek için pinhole denilen küçük bir düzlemsel delikçiğin kullanıldığı bir görüntüleme tekniğidir. 670 nanometre dalgaboyundaki lazer ışınları ile yüksek kaliteli görüntü elde edilmektedir. Lazer taramalı konfokal mikroskop araştırmacılara floresan veya yansıtıcı problemler ile işaretlenmiş kemik, beyin ve diğer benzeri dokuların oldukça kalın kesitleri, gelişmekte olan embriyolar gibi küçük organizmalar ve bütün haldeki hücre örnekleri ile çalışma imkanı sağlamaktadır. Bu teknoloji araştırmacılara ulaşılacak en yüksek ışık mikroskobu çözünürlüğü ile hücre altı yapılar, fonksiyonları ve hücre/organizma yapısının temiz bir şekilde görüntülenmesini kolaylaştırmaktadır. Bu işlem tek veya çoklu işaretlenmiş örneklerle uygulanmaktadır. Yöntemin esas avantajı seri görüntü üretme yeteneğidir (159).

2.10. Taramalı Elektron Mikroskobu ile Biyofilm Yüzey Değişikliklerinin İncelenmesi (SEM)

Mine yüzeyinin topografik yapısının ve meydana gelen değişikliklerin detaylıca incelenmesine olanak tanıyan taramalı elektron mikroskobu (SEM) ilk kez 1965 yılında kullanılmıştır (176). Yüksek voltajlı elektronların dış yüzeyine gönderilmesi ve yüzeyin taranması sırasında, elektronla yüzey arasındaki etkileşimin algılayıcılarda toplanarak sinyal güçlendiricilerden geçtikten sonra ekrana yansıtılması prensibiyle çalışmaktadır. SEM görüntüleri, başlangıç mine lezyonlarının yüzey morfolojilerinin incelendiği birçok *in vitro* çalışmada “altın standart” olarak kullanılmaktadır (124, 185, 208).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma *in vitro* koşullarda İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda ve Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Dosya No: 2019/30). Çalışmaya katılan gönüllüler için hazırlanmış olan ve çalışmanın amacını, kapsamını, risk ve yararlarını belirten 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutuldu ve imzalı onayları alındı (Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu).

Bu tez çalışmasında antibakteriyel etkinlik incelemeleri için 18 yaşından büyük, akut ya da herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, son üç aydır ilaç kullanmayan ve sigara kullanmayan bireyden alınan tükürük örneği kullanıldı. Çalışmada kullanılan deney materyallerinin örnek gruplar halinde hazırlanması ve sterilizasyon işlemleri İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Antibakteriyel inceleme aşamaları ve biyofilm oluşumu işlemleri İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma sonunda disk üzerindeki biyofilm canlılığı incelemeleri için Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop (Leica CLSM, Heidelberg, Germany) kullanıldı. Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop görüntülemeleri İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde gerçekleştirildi. Çalışmada antibakteriyel durumun morfolojik olarak Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile görüntülenmesi İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Nano ve Optoelektronik Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. GEREÇ

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Materyaller

Çalışmada kullanılan çocuk diş macunları (Şekil 3-1), hidroksiapatit diskleri (Şekil 3-2), içerik bilgileri ve üretici firmalara ait bilgiler (Tablo 3-1)'de gösterilmektedir.



Şekil 3-1: Çalışmada kullanılan çocuk diş macunları



Şekil 3-2: Çalışmada kullanılan hidroksiapatit diskleri

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan deney materyallerinin içerik ve üretici firma bilgileri

Deney Materyali	İçerik	Üretici Firma
Hidroksiapatit disk	%100 sentetik hidroksiapatit	3D Biotek, USA
1. Jack N’Jill	Xylitol, Purified Water, Vegetable Glycerin (Coconut derived), Silica, Xanthan Gum, Potassium Sorbate (Naturally derived), Citric Acid	Jack and Jill Operations, Australia
2. Urtekram	Calcium Carbonate, Aqua, Glycerin, Xylitol, <i>Aloe Barbadensis</i> Leaf Extract, Hydrated Silica, Xanthan Gum, <i>Foeniculum Vulgare</i> Oil (Aroma), <i>Commiphora Myrrha</i> Oil, <i>Magnolia Officinalis</i> Bark Extract, Limonene	Urtekram Int. A/S, Denmark
3. Radius	Glycerin, <i>Aloe Barbadensis</i> (Aloe vera) Leaf Juice, <i>Cocos Nucifera</i> (Coconut) Milk Powder, <i>Agave Tequilana</i> (Agave) Leaf Extract, <i>Cocos Nucifera</i> (Coconut oil), <i>Chamomilla Recutita</i> Flower Extract, <i>Tapioca Starch</i> , Calcium Carbonate, <i>Cyamopsis Tetragonoloba</i> (Guar) Gum, <i>Eucalyptus Radiata</i> Oil, Coconut Fruit Powder, <i>Equisetum Arvense</i> (Horsetail) Leaf Powder, Sodium Bicarbonate, <i>Sapindus</i>	Radius Corporation, USA

	<i>Mukorossi</i> Fruit Extract, Sodium Chloride, Xanthan Gum	
4. Azeta Bio	Aqua, Glycerin, Sorbitol, Xanthan Gum, Hydrated Silica, Sodium Saccharin, Xylitol, <i>Aloe Barbadensis</i> Leaf Extract, Phenethyl Alcohol, Caprylyl Wheat Bran Glycosides, Fusel Wheat Bran Glycosides, Aroma, Ethylhexylglycerin, Sodium Cocoyl Glutamate, Glyceryl Caprylate, Polyglyceryl-5 Oleate, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate	ZAVA.GLI S.R.L. Italy
5. Biosmile 0-3	Glycerin, Aqua, Hydrated Silica, <i>Aloe Barbadensis</i> Leaf Juice, Xylitol, Xanthan Gum, Maris Sal, Parfum, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, <i>Musa Sapientum</i> Fruit Extract, Citric Acid	Natural Cosmetics, Austria
6. Biosmile 3+	Glycerin, Aqua, Hydrated Silica, <i>Aloe Barbadensis</i> Leaf Juice, Xylitol, Xanthan Gum, Maris Sal, Parfum, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, <i>Rubus Idaeus</i> Fruit Extract, <i>Fragaria Ananassa</i> Fruit Extract, Citric Acid	Natural Cosmetics, Austria

7. R.O.C.S. Junior	Glycerin, Aqua, Silica, Xylitol, Cocamidopropyl Betaine, Sodium Lauroyl Sarcosinate, <i>Populus Tremuloides</i> Bark Extract, Xanthan Gum, Calcium Glycerophosphate, Aroma, Hydroxyacetophenone, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, Sodium Saccharin, Magnesium Chloride, O-cymen-5-ol, Potassium Hydroxide	R.O.C.S. Trading GmbH, Russia
8. R.O.C.S. Baby	Glycerin, Aqua, Dicalcium Phosphate Dihydrate, Xylitol, Silica, Xanthan Gum, <i>Tillia Cordata</i> Flower Extract, PVP, <i>Lonicera Caprifolium</i> , Extract, <i>Lonicera Japonica</i> Extract, Sodium Benzoate	R.O.C.S. Trading GmbH, Russia
9. Splat Baby	Aqua, Hydrogenated Starch Hydrolysate, Dicalcium Phosphate Dihydrate, Hydrated Silica, Glycerin, Calcium Hydroxiapatite, Xanthan Gum, Potassium Thiocyanate, Lactoferrin, Lactoperoxidase, Glucose Oxidase, Glucose Pentaacetate, <i>Aloe Barbadensis</i> Leaf Extract, Aroma, <i>Lonicera Caprifolium</i> Flower Extract, <i>Lonicera Japonica</i> Extract, Dipotassium	SPLAT COSMETICA, Russia

	Glycyrrhizate, Cocamidopropyl Betaine, o-Cymen-5-ol, <i>Glycyrrhiza Glabra</i> Root Extract, <i>Vaccinium Macrocarpon</i> Fruit Extract, <i>Achillea Millefolium</i> Extract, Arginine, Maltitol, Sodium Benzoate, Citric Acid, Pentyleneglycol	
10. Splat Kids	Aqua, Hydrogenated Starch Hydrolysate, Glycerin, Hydrated Silica, Calcium Hydroxide, Cellulose Gum, Potassium Thiocyanate, Lactoferrin, Lactoperoxidase, Glucose Oxidase, Glucose Pentaacetate, <i>Aloe Barbadensis</i> Leaf Extract, Aroma, <i>Lonicera Caprifolium</i> Flower Extract, <i>Lonicera Japonica</i> Extract, Dipotassium Glycyrrhizate, Cocamidopropyl Betaine, <i>Glycyrrhiza Glabra</i> Root Extract, <i>Vitis Vinifera</i> Seed Extract, Sodium Benzoate, Citric Acid, Potassium Sorbate, Arginine, Xanthophylls, Tocopherol, Ascorbyl Palmitate, <i>Zea Mays</i> Starch, Maltitol, Pentyleneglycol	SPLAT COSMETICA, Russia

11. Agarta	Calcium Carbonate, Sorbitol, Lauriyl Glucoside, Cocoamide DEA, Titanium Dioxide, Glycerine, Carboxy Methyl Celulose, Polysorbate, <i>Salvadora Persica</i> Extract, <i>Mentha Piperita</i> Oil, Menthol, Citrus Limon Oil, Malic Acid, Aroma, <i>Caryophylli Aetheroleum</i> Oil, <i>Ganoderma Lucidum</i> Extract, <i>Eucalyptus Globus</i> Oil, <i>Melaleuca Alternifolia</i> Leaf Oil, <i>Salvia Officinalis</i> Oil, Preservative, Delonised Water	Güneyce Paz. San. Tic. Ltd. Şti., Turkey
12. Ersag	Calcium Carbonate, Sorbitol, Aqua, Glycerin, Sodium Silicate, <i>Salvadora Persica</i> Powder, Carrageenan, <i>Aloe barbadensis</i> , <i>Propolis</i> , Decyl Glucoside, Aroma, Xylitol, <i>Melaleuca alternifolia</i> Extract, Potassium Sorbate	Ersag Ltd. Şti., Turkey
13. Naturalive	Calcium Carbonate, Aqua, Glycerin, Sorbitol, Cellulose Gum, Xylitol, Decyl Glucoside, Aroma, <i>Melaleuca alternifolia</i> Leaf Oil, <i>Salvadora Persica</i> Stem Extract, <i>Propolis</i> Wax	Naturalive Kozmetik, Turkey

14. Afye Kids	Kitre, <i>Karanfil</i> Ekstraktı, <i>Propolis</i> , L-Glucoside, Gliserin, Stearik Asit, Sodyum Bikarbonat, Su, Askorbik asit, Alfa Tokoferol, Benzoik asit, Silika, Doğala Özdeş çilek aroması, <i>Pancar</i> Ekstraktı	Afye Türkiye Deva Destek. Kim. Sağ. Gıd., Turkey
15. Spumy	Deionize su, Kalsiyum Karbonat, Sorbitol, Gliserin (Bitkisel), Karboksimetil Seluloz, Mentol, Potasyum Sorbat, Lauryl Glucoside, Nane Aroması, <i>Eucalyptus globus</i> (Ökalyptus), <i>Salvadora persica</i> (Misvak), Limonene	7K Dağıtım İSTOÇ, Turkey
16. Eurofresh	Sorbitol, Aqua, Hydrated Silica, Glycerin, Cocamidopropyl Betaine, Xanthan Gum, Aroma, Sodium Saccharin, Sodium Benzoate, <i>Melaleuca Alternifolia</i> (Tea Tree) Extract	Tan-Alize Kozmetik ve Temizlik Ür., Turkey
17. Weleda	Glycerin, Water, Silica, Algin, <i>Calendula Officinalis</i> Flower Extract, <i>Prunus Amygdalus Dulcis</i> (Sweet Almond) Oil, Esculin, Aroma, Limonene	Natural Beauty& Holistic Wellness, Germany
18. Logodent	Aqua, Sorbitol, Hydrated Silica, Xylitol, Sodium Bicarbonate, Disodium Cocoyl Glutamate, Sodium Cocoyl Glutamate, <i>Mentha Piperita</i> Oil, <i>Citrus Aurantium Dulcis</i>	LOGOCOS Naturakosmetik AG, Germany

	Oil, <i>Commiphora Abyssinica</i> Resin Extract, <i>Hamamelis Virginiana</i> Leaf Extract, <i>Chamomilla Recutita</i> Flower Extract, <i>Echinacea Purpurea</i> Root Extract, Betaine, Glycerin, Xanthan Gum, Algin, Phytic Acid, Aroma, Limonene	
19. Bioplante	Sorbitol, Aqua (water), Hydrated Silica, Glycerin, Maris Salt (Sea Salt), Xylitol, Xanthan Gum, <i>Rubus Ideaeus</i> (Raspberry) Seed Extract, <i>Fragaria Ananassa</i> (Strawberry) Fruit Extract, <i>Malus Domestica</i> Fruit Extract, <i>Mangifera Indica</i> (Mango) Fruit Extract, <i>Prunus Cerasus</i> (Bitter Cherry) Fruit Extract, <i>Salvia Officinalis</i> (Sage) Leaf Extract, Sodium Cocoyl Glutamate, Disoduim Cocoyl Glutamate, Algin, <i>Helianthus Annuus</i> Hybrid Oil, <i>Rasmarinus Officinalis</i> (Rosemary) Leaf Extract, Alcohol Denat., Aroma (Flower Limonene), CI 77891 (Titanium Dioxide)	ETKO COSMOS ORGANIC, Germany
20. Oral B	Sorbitol, Aqua, Hydrated Silica, Sodium Lauryl Sulfate, Trisodium Phosphate, Aroma, Cellulose Gum, Sodium	Procter &Gamble GmbH, Germany

	Phosphate, Sodium Saccharin, Carbomer, Sodium Fluoride, Limonene, Polysorbate 80, Sodium Hydroxide, 500 ppm NaF	
--	---	--

3.1.2. Deneyler Sırasında Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasal ve Sarf Malzemeler

3.1.2.1. Cihaz ve Aletler

- CO₂'li inkübatör (Heraeus, Germany)
- Santrifüj Cihazı (Nüve, Ankara, Türkiye)
- Buzdolabı (Bosch, Germany)
- Derin Dondurucu (Bosch, Germany)
- Otomatik pipet (10, 100, 1000'lik) (Axygen, Corning, NY, USA)
- Hassas terazi (Scaltek, Sweden)
- Kumpas
- Mini Karıştırıcı Çalkalayıcı (BioSan, Latvia)
- Otoklav (Nüve OT 90L, Ankara, Türkiye)

3.1.2.2. Kimyasal Malzemeler

- Mitis Salivarius Agar (Thermo Fisher Scientific 25030024, MA, USA)
- Brain Heart Infusion Broth Merck (MilliporeSigma 290, MA, USA)
- Tryptic Soy Agar (Sigma-Aldrich Chemie GmbH 82024, Taufkirchen, Germany)
- Tryptic Soy Broth (Sigma-Aldrich Chemie GmbH 82024, Taufkirchen, Germany)
- DMSO (Sigma-Aldrich D8418, St. Louis, MO, USA)

3.1.2.3. Sarf Malzemeler

- Steril plastik deney tüpü
- Cam deney tüpü
- 24 kuyucuklu steril doku kültürü petrisi
- Tek kullanımlık, 0.45 mikrometre steril şırınga filtre ucu
- Tek kullanımlık, steril eküvyon çubuğu
- Mikropipet ucu 100 µl filtreli
- Petri kutusu
- Steril presel
- Bunzen Beki

3.1.3. Biyofilm Kalınlığı ve Canlılığının Değerlendirilmesinde Kullanılan Cihazlar, Kimyasal ve Sarf Malzemeler

3.1.3.1. Cihazlar

- Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop (Leica, Heidelberg, Germany)

3.1.3.2. Kimyasal Malzemeler

- Live/Dead Viability/Cytotoxicity Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, USA)

3.1.3.3. Sarf Malzemeler

- Steril presel

3.1.4. Biyofilm Morfolojisi İncelenmesinde Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

3.1.4.1. Cihazlar

- Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, FEI Versa 3D, USA)

3.1.4.2. Sarf Malzemeler

- Steril presel

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Piyasadaki Çocuk Diş Macunlarının *S. mutans*'a Karşı Antibakteriyel Etkinliğinin Değerlendirilmesi

3.2.1.1. Diş Macunlarının Seçilmesi

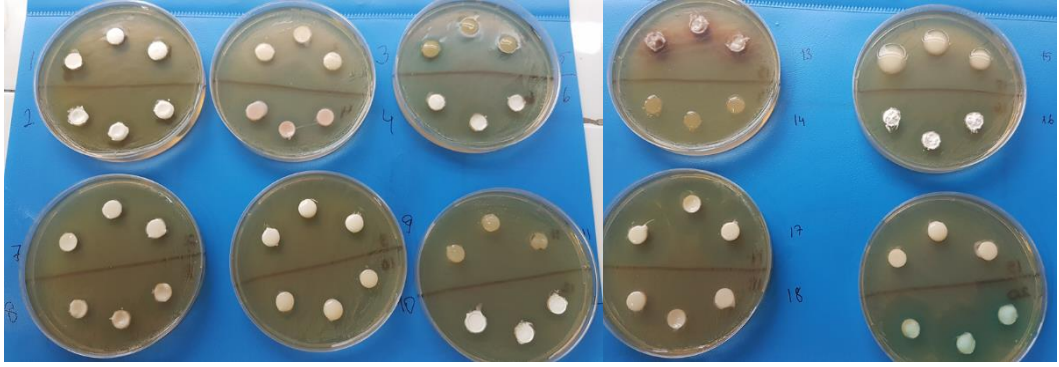
Çalışmada piyasaya sunulan farklı içeriklere sahip 19 adet bitkisel içerikli çocuk diş macunu ve bir adet 500 ppm florid içeren çocuk diş macunu kullanıldı.

3.2.1.2. Bakteri Süspansiyonunun Hazırlanması

24 saatlik *Streptococcus mutans* ATCC 25175 kültüründen 10 ml BHI buyyonda, 0,5 MF bulanıklık tüpüne göre (10^8 CFU/ml) hazırlanarak 100 katlı sulandırıldı (Son konsantrasyon; 10^6 CFU/ml). Kontrol amaçlı olarak süspansiyon 10 katlı sulandırılarak katı besiyerine 0,1 ml ekimi yapıldı.

3.2.1.3. Macunların Antimikrobiyal Etkinliklerinin Belirlenmesi

Macunların *S. mutans*' a karşı antimikrobiyal etkinlikleri agar-well difüzyon tekniği ile incelenmiştir. Hazırlanmış olan bakteri süspansiyonundan 100 µl alınarak Müller- Hinton agar besiyerlerine steril eküvyonlar ile sürüldü. Bakteri inokülasyonu sonrası, agar besiyerinde 6'şar mm çapında kuyucuklar açıldı. Açılan kuyucuklara otomatik pipet yardımı ile 50 µl test edilecek macunlar yerleştirildi (Şekil 3-3). Petri kutuları, %5'lik CO₂'li ortamda 37°C etüvde 48 saat bekletildi. İnkübasyon sonrası macunların çevresinde oluşan mikrobiyal inhibisyon zon çapları kumpas ile milimetrik olarak ölçülmesi şeklinde değerlendirildi. Macun etrafındaki belirli bir alanda bakterinin ürememesi o macunun antibakteriyel etkinliği olduğunu gösterdi.



Şekil 3-3: Besiyerinde açılan kuyucuklara yerleştirilen macunlar

3.2.2. Antibakteriyel Etkinliği Belirlenmiş Diş Macunlarının *S. mutans* Biyofilmi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

İlk aşamada antibakteriyel etkinliği saptanmış bitkisel diş macunları (Bioplante, USA), (Urtekram, Hollanda), (Ersag, Türkiye), (Agarta, Türkiye), (R.O.C.S. Baby, Rusya) ile beraber 500 ppm floridli (Oral B, Almanya) ve pozitif kontrol (uygulama yapılmayan grup) olmak üzere toplam 7 farklı çalışma grubu oluşturuldu. Her grupta 9'ar hidroksiapatit disk olmak üzere toplam 63 disk kullanıldı. Çalışma sonunda her gruptan 6'şar disk kalan koloni sayımı için kullanıldı, 2'şer disk üzerinde kalan bakteri canlılığını ve biyofilm kalınlığını ölçmek için lazer taramalı mikroskop incelemesi için ayrıldı. Yine çalışma sonunda her gruptan 1'er disk taramalı elektron mikroskobu ile morfolojik görüntüler elde etmek amacı ile ayrıldı.

3.2.2.1. Antibakteriyel Etkinliği Belirlenmiş Diş Macunlarının Hazırlanması

Çalışma için kullanılacak macun bulamaçları, 5 g diş macununun 10 ml PBS ile 15 sn karıştırılması ile elde edilmiştir (Şekil 3-4).



Şekil 3- 4: Tuzlu fosfat çözeltisi ile karıştırılmış diş macunları

3.2.2.2. Tükürük Örneklerinin Alınması ve Sterilizasyonu

Çalışmada 18 yaşından büyük, akut ya da herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, son üç aydır ilaç kullanmayan, sigara kullanmayan bireyden alınan tükürük örneği kullanıldı.

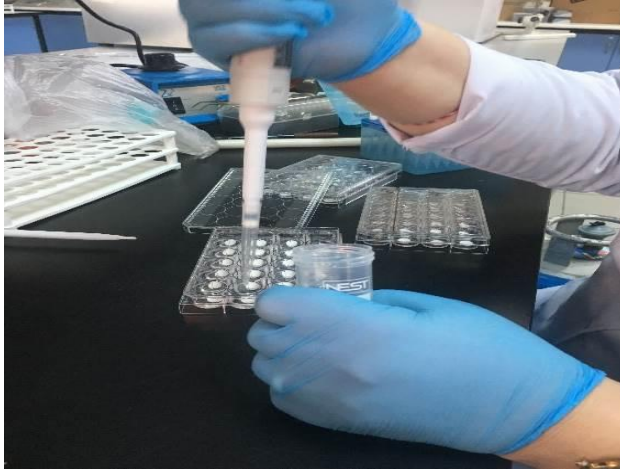
Sağlıklı gönüllüden yeme içme ve diş fırçalama işlemlerinden en az 1,5 saat sonra toplanan 200 ml uyarımsız tükürük örnekleri 15 dakika, 4 °C’ de 15,000 x g santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatant 0,45 µm filtrasyonla steril edildi (Şekil 3-5). Kontrol için kanlı agara ekim yapılarak çalışma başlayana kadar -20 °C’de saklandı.



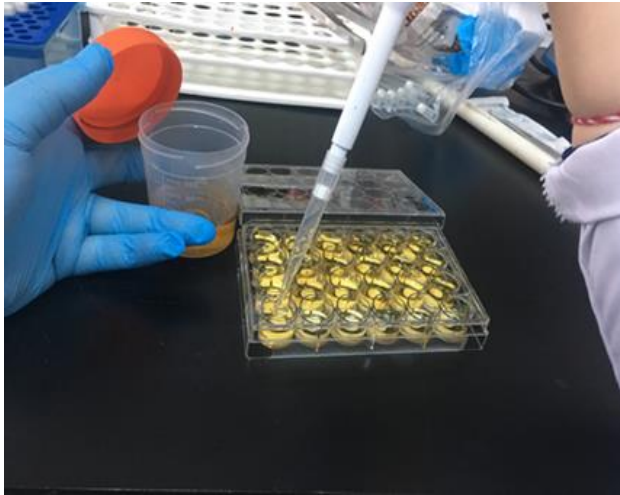
Şekil 3-5: Tükürük örneklerinin steril filtreden geçirilmesi

3.2.2.3. Biyofilm Oluşturulması

In vitro biyofilm deneyinde 24 kuyucuklu steril doku kültürü petrileri kullanıldı. Her kuyucuğa hazır olarak temin edilen steril hidroksiapatit diskleri (HA48-3, 3D Biotek, USA) birer adet olmak üzere yerleştirildi. Tükürük pelikül kaplaması için test diskleri üzerine 500 µl tükürük eklenerek çalkalayıcıda (Şekil 3-6) 37°C ‘de bir saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tükürük içindeki diskler PBS tampon solüsyonu ile yıkandı. Tekrar yeni kuyucuğa yerleştirilen diskler üzerine 1,6 ml sakkarozlu BHI ve 200 µl bakteri süspansiyonu eklendi (Şekil 3-7). 24 kuyucuklu doku kültürü petrileri %5 CO₂’li ortama alınarak 24 saat 37°C ‘de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, diskler 2 ml PBS ile yıkanarak yeni kuyucuklara yerleştirildi.



Şekil 3-6: 24 kuyucuklu doku kültürü petrisi içine yerleştirilmiş diskler üzerine tükürük eklenmesi



Şekil 3-7: Diskler üzerine sakkarozlu BHI ve bakteri süspansiyonu eklenmesi

3.2.2.4. Macunların Biyofilm Oluşturulan Diskler Üzerine Uygulanması

Kuyucuklar içerisindeki biyofilm oluşturulmuş diskler üzerine 750'şer μ l macun bulamacı eklenerek (Şekil 3-8) 37°C 'lık etüvde 90 rpm'de iki dakika bekletildi (Şekil 3-9). Temas sonrası diskler 10'ar sn steril tuzlu su ile üç kez yıkandı.



Şekil 3-8: Biyofilm oluşturulmuş diskler üzerine macun bulamacı eklenmesi



Şekil 3-9: Diş macununa bulanmış disklerin çalkalanması

3.2.3. Diş Macunlarının *S. mutans* Biyofilmi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

3.2.3.1. Biyofilmde Kalan Canlı Bakterilerin Sayılması (cfu/ml)

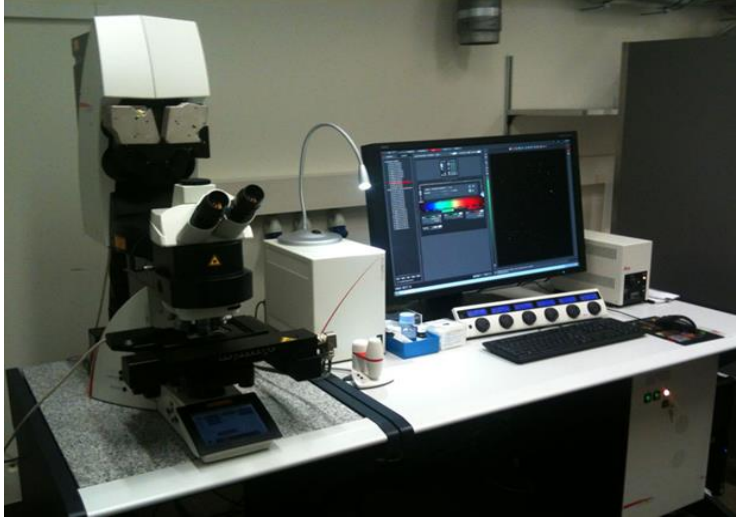
Her gruptan 6'şar disk, içerisinde 1 ml steril tuzlu su bulunan plastik steril tüplere aktarıldı. Disk bulunan tüpler, 30 sn vortekslendikten sonra 10'ar katlı sulandırım yapılarak Mitis salivarius agara 0,1 ml ekim yapılarak %5 CO₂'li ortamda 37°C 'de 48 saat inkübe edildi (Şekil 3-10). Oluşan koloniler sayılarak, cfu/ml olarak değerlendirildi (Belirlenme limiti = <10 cfu/ml).



Şekil 3-10: Disk bulunan tüplerin CO₂ 'li etüvde inkübasyona bırakılması

3.2.3.2. Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop ile Değerlendirilmesi (CLSM)

Her gruptan ikişer örnek olacak şekilde toplam yedi gruptan 14 disk konfokal mikroskopunda değerlendirilmek üzere ayrıldı. Diskler 24 kuyucuklu steril doku kültürü petrilere alındı ve üzerine 20 µl hazırlanan Live/dead Backlight Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, USA) boya solüsyonu ilave edildi. Ayrılan örnekler boya ile boyanıp karanlık olacak şekilde alüminyum folyo ile kaplanıp 4°C'de buzdolabında incelemeye gönderilene kadar saklandı. Işık almayan laboratuvarında lazer taramalı konfokal mikroskopu (Leica CLSM, Heidelberg, Germany) (Şekil 3-11) ile 488 ve 532 nm dalga boyu kullanılarak optik lensler yardımıyla her bir hidroksiapatit diskin üç farklı noktasından görüntüler elde edildi. Her örneğin üç farklı noktası ayrı ayrı görüntülenmiş olup, her bir noktaya ait bir seri fotoğraf kırmızı ve yeşil olarak iki ayrı şekilde bakteri durumunu göstermektedir.



Şekil 3-11: Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop (Leica, Heidelberg, Germany)

3.2.3.3. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM) Görüntülemesi ve Değerlendirmesi

Yedi gruba ait birer hidroksiapatit disk macun işlemi uygulandıktan sonra 24 kuyucuklu doku kültürü petrilere yerleştirildi. Üzerine %4'lük formolden 1 ml eklendi ve etrafı parafilm ile kaplanarak taramalı elektron mikroskobu (SEM) (Şekil 3-12) ile görüntülenmek üzere hazırlandı. Bu şekilde dört saat muamele gördükten sonra alkolle dehidratasyon işlemi uygulandı. Örnekler ayrı kasetler içerisine yerleştirilip %100, %96, %70, %50 ve %25'lik alkol konsantrasyonlarında her bir solüsyonda 30 dakika olacak şekilde bekletildikten sonra, 24 saat boyunca açık havada kalacak şekilde kurumaya bırakıldı.

Kurutulan örnekler ile SEM görüntülemesi yapıldı. SEM analizleri ile incelenecek olan numunelerin yapısında oluşan fazların morfolojileri sırası ile x5000, x10000, x15000, x30000 ve x50000 büyütme ile elde edilerek değerlendirildi.



Şekil 3-12: Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, FEI Versa 3D, USA)

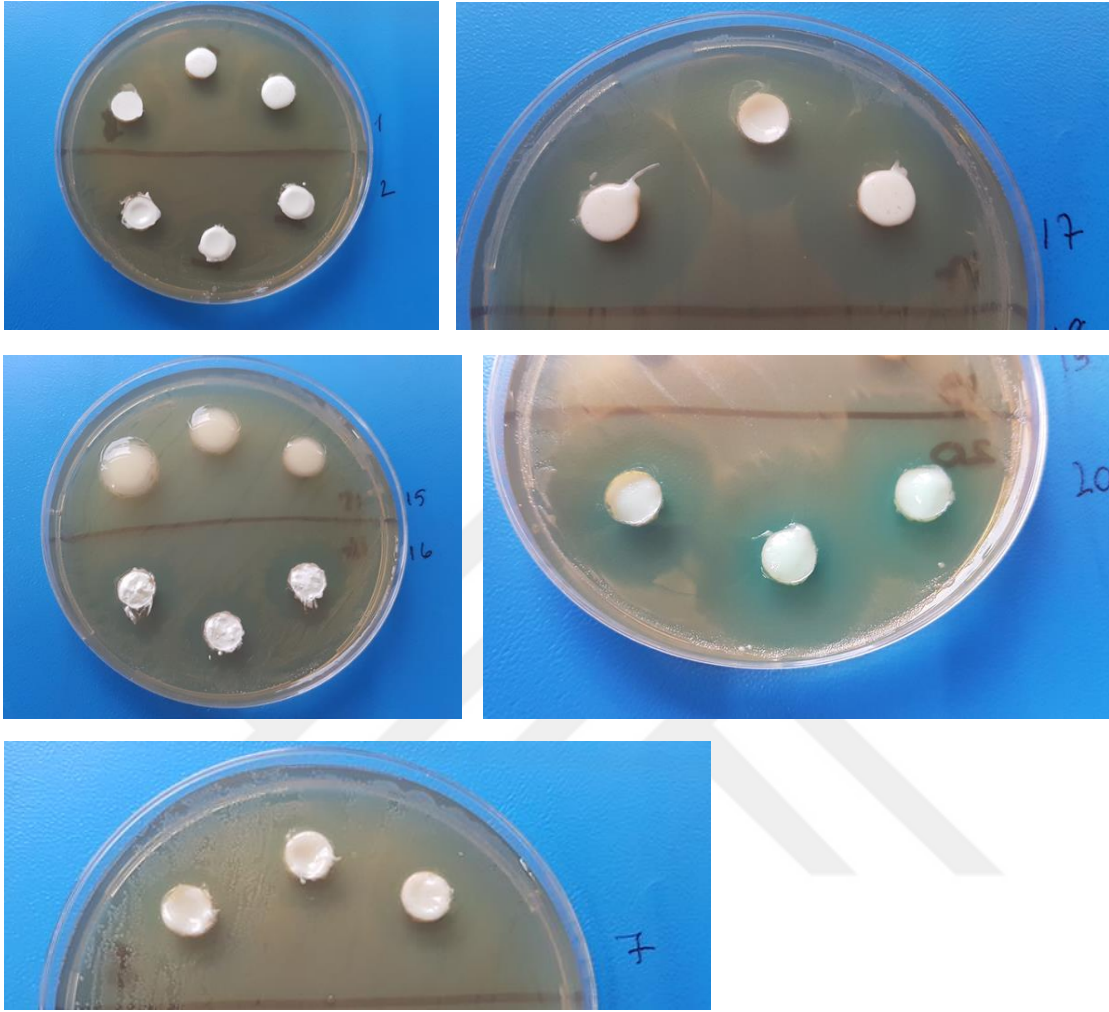
3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak İncelenmesi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan) yanısıra niceliksel verilerin Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmada, hazır preparat olarak seçilen Bioplante (Germany), Urtekram (Denmark), Radius (USA), Eurofresh (Turkey), Logodent (Germany), Spumy (Turkey), R.O.C.S. Baby (Russia), R.O.C.S. Junior (Russia), Splat Baby (Russia), Splat Kids (Russia), Jack N'Jill (Australia), Naturalive (Turkey), Afye Kids (Turkey), Azetabio (Italy), Weleda (Germany), Ersag (Turkey), Agarta (Turkey), Biosmile 0-3 (Austria), Biosmile 3+ (Austria) bitkisel içerikli diş macunlarının *S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkileri agar-well difüzyon tekniği kullanılarak belirlenmiştir. 20 adet diş macunun antibakteriyel etkinliklerini değerlendirmek için inhibisyon zonları ölçülmüştür ve inhibisyon zonu oluşan macunlar antibakteriyel etkili olarak kabul edilmiştir (Şekil 4-1). Antibakteriyel etkili macunların (Oral B, Agarta, Bioplante, Urtekram, Ersag, R.O.C.S. Baby) biyofilm üzerine etkisini incelemek için macunlar, hidroksiapatit diskleri (HA48-3, 3D Biotek, USA) üzerinde *in vitro* şartlarda oluşturulmuş 24 saatlik *Streptococcus mutans* biyofilmi üzerine uygulanmıştır. Biyofilm üzerinde canlı kalan bakteri sayısı cfu/ml üzerinden hesaplanmış ve ölü-canlı bakteri oranı konfokal lazer taramalı mikroskop (CLSM, Leica, Heidelberg, Germany) ile ve yüzey görüntüsü SEM (FEI Versa 3D, USA) ile incelenmiştir.

Antibakteriyel etkinlikleri için bakılan inhibisyon zon değerleri Tablo 4-1'de gösterilmektedir. Macunların inhibisyon zon değerlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri şu şekilde izlenmiştir. Bioplante: $13,3 \pm 0,57$; Urtekram: $17,6 \pm 0,57$; R.O.C.S. Baby: $15,6 \pm 1,54$; Ersag: $13,6 \pm 1,54$; Agarta: $24,3 \pm 1,54$; Oral B: $29,3 \pm 3,05$. Buna göre, sadece Oral B, Ersag, Agarta, Urtekram, R.O.C.S. Baby, Bioplante'de inhibisyon zonu oluştuğu görülmüştür. Bitkisel macunlar arasından en geniş inhibisyon zonu Agarta'da izlenmiştir. Sonrasında sırasıyla Urtekram, R.O.C.S. Baby, Ersag ve Bioplante diş macunları sıralanmıştır.



Şekil 4-1: İnhibisyon zonları oluşan macunlar (Örneğin, 15 nolu besiyerinde inhibisyon zonu oluşmamıştır.)

Tablo 4-1: Diş macunlarının *Streptococcus mutans* ATCC 25175' e karşı oluşturdıkları inhibisyon zon değerleri (mm) (n=3)

Diş macunu	1. inhibisyon zonu (mm)	2. inhibisyon zonu (mm)	3. inhibisyon zonu (mm)
Bioplante	13	13	14
Urtekram	17	18	18
Radius	0	0	0
Eurofresh	0	0	0
Logodent	0	0	0
Spumy	0	0	0
R.O.C.S. Baby	15	17	15
R.O.C.S. Junior	0	0	0
Splat Baby	0	0	0
Splat Kids	0	0	0
Jack N'Jill	0	0	0
Naturalive	0	0	0
Afye Kids	0	0	0
Azetabio	0	0	0
Weleda	0	0	0
Ersağ	13	13	15
Agarta	23	25	25
Biosmile 0-3	0	0	0
Biosmile 3+	0	0	0
Oral B	26	32	30

4.1. Antimikrobiyal Etkinliği Belirlenen Diş Macunlarının Biyofilm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

4.1.1. Bakteri Sayısının Değerlendirilmesi

Seyreltilen diş macunları, hidroksiapatit diskler üzerinde *in vitro* oluşturulan *S. mutans* biyofilm tabakası üzerine uygulandı. Canlı kalan bakteri sayıları cfu/ml cinsinden hesaplandı. Her bir macun grubuna ait 6'şar hidroksiapatit diski (n=6) üzerinde canlı kalan *Streptococcus mutans* miktarları Tablo 4-2'de görülmektedir. Canlı kalan *Streptococcus mutans*'ların ortalama ve standart sapma değerleri şu şekilde izlendi. Oral B: 0 ± 0 ; Bioplante: 0 ± 0 ; Urtekram: $3233,33 \pm 3735,06$; R.O.C.S. Baby: $531666,67 \pm 192501,08$; Ersağ: $9016,67 \pm 9427,92$; Agarta: 0 ± 0 ve kontrol grubu: $2280000 \pm 1618245,96$.

Tablo 4-2: Diş macunlarının uygulanması sonucu biyofilm üzerinde kalan bakteri sayıları (cfu/ml) (n= 6)

Macunlar	1	2	3	4	5	6
Oral B	0	0	0	0	0	0
Bioplante	0	0	0	0	0	0
Urtekram	300	100	7700	8000	3000	300
R.O.C.S.	530000	640000	840000	280000	480000	420000
Ersağ	19600	2500	22500	3000	4900	1600
Agarta	0	0	0	0	0	0
Kontrol	1240000	580000	4340000	1200000	4200000	2120000

Belirlenme limiti < 10 cfu/ml

Tablo 4-2'ye göre Oral B, Bioplante ve Agarta'da canlı bakteri kalmamıştır. Bakteri üremesinin en fazla olduğu grup R.O.C.S. Baby olarak gözlemlendi. En fazla bakterinin kaldığı gruplar sırasıyla R.O.C.S. Baby, Ersağ ve Urtekram diş macunları olarak belirlendi.

Macun grupları arasında canlı bakteri sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,000$; $p<0,05$) (Tablo 4-3). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun canlı bakteri sayısı Oral B, Bioplante ve Agarta gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). R.O.C.S. Baby grubunun canlı bakteri sayısı Oral B, Bioplante ve Agarta gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer macun grupları arasında canlı bakteri sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4-4).

Tablo 4-3: Macunların canlı bakteri sayıları açısından değerlendirilmesi

Macun	Canlı Bakteri Sayısı		
	Min-Maks	Ort±SS	Medyan
Oral B	0-0	0±0	0
Bioplante	0-0	0±0	0
Urtekram	100-8000	3233,33±3735,06	1650
R.O.C.S.	280000-840000	531666,67±192501,08	505000
Ersağ	1600-22500	9016,67±9427,92	3950
Agarta	0-0	0±0	0
Kontrol	580000-4340000	2280000±1618245,96	1680000
p		0,000*	

Kruskal Wallis Test

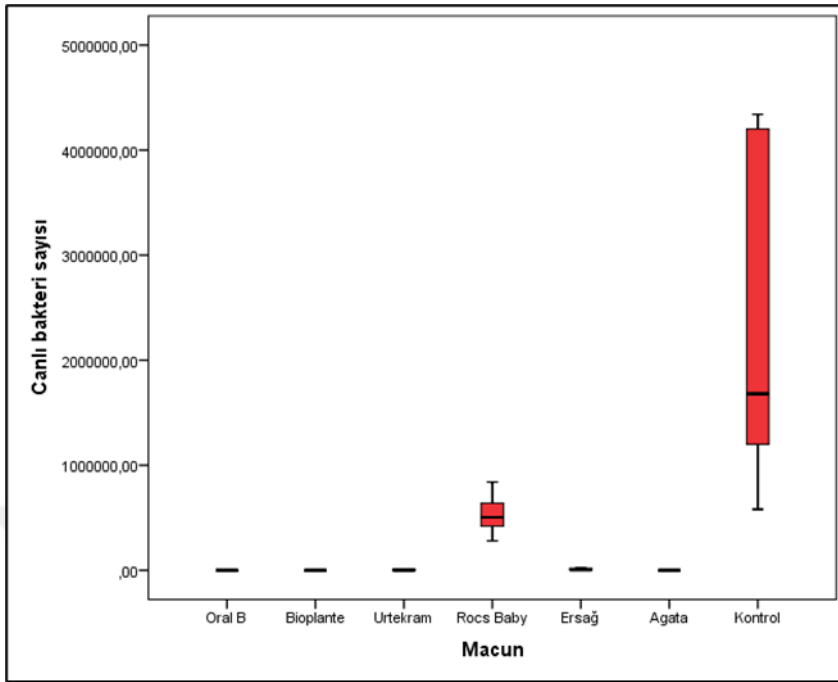
* $p<0,05$

Belirlenme limiti <10 cfu/ml

Tablo 4-4: Grupların post hoc değerlendirilme sonuçları

		p
Oral B	Bioplante	1,000
	Urtekram	0,906
	R.O.C.S.	0,007*
	Ersağ	0,354
	Agarta	1,000
	Kontrol	0,000*
Bioplante	Urtekram	0,906
	R.O.C.S.	0,007*
	Ersağ	0,354
	Agarta	1,000
	Kontrol	0,000*
Urtekram	R.O.C.S.	1,000
	Ersağ	1,000
	Agarta	0,906
	Kontrol	0,404
R.O.C.S.	Ersağ	1,000
	Agarta	0,007*
	Kontrol	1,000
Ersağ	Agarta	0,354
	Kontrol	1,000
Agarta	Kontrol	0,000*

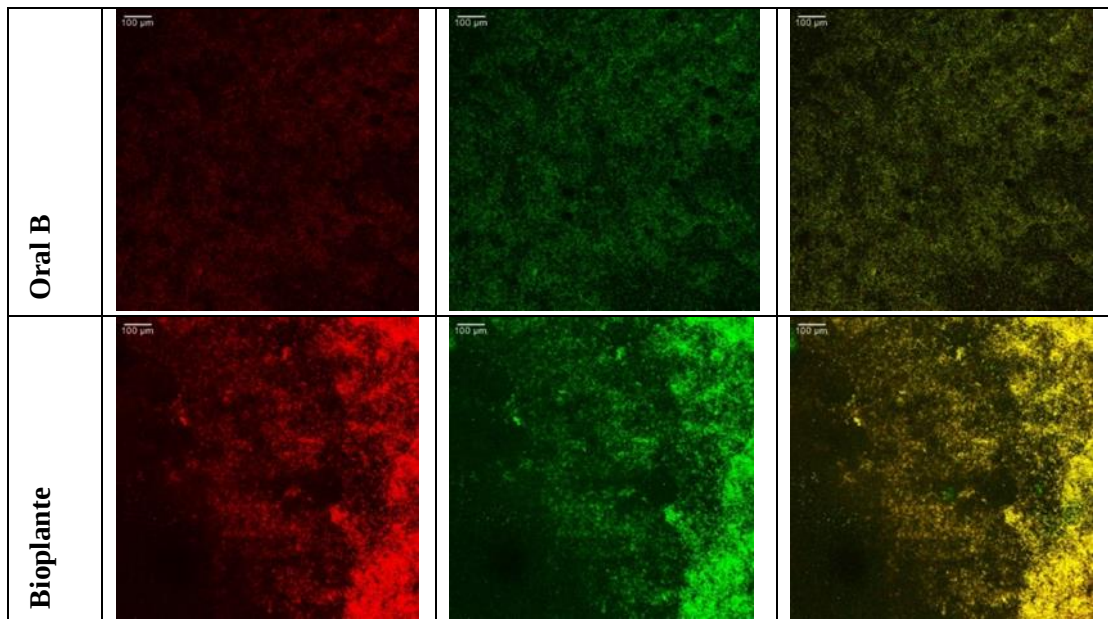
*Dunns's testi***p<0,05*

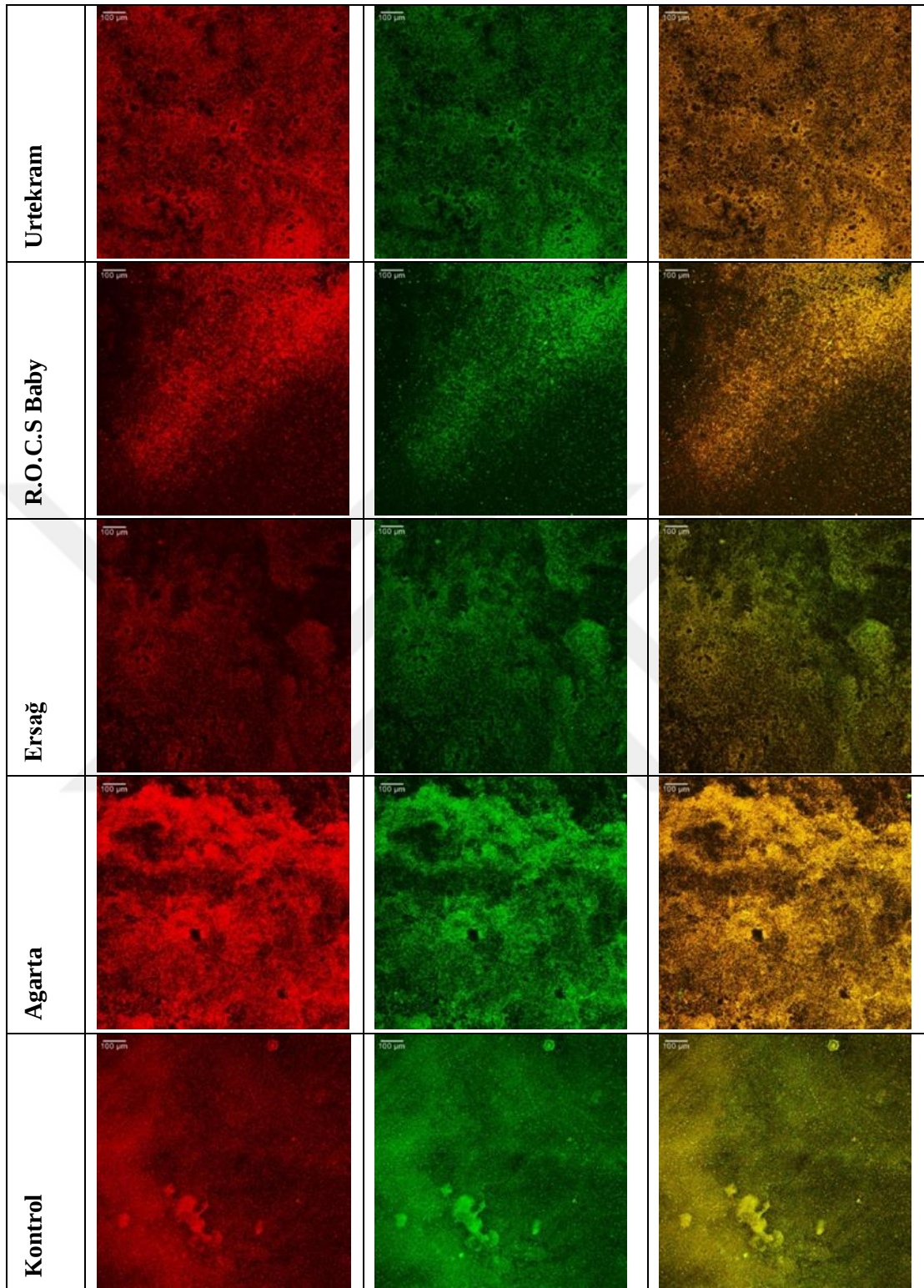


Şekil 4-2: Macunların canlı bakteri sayıları ilişki grafiği

4.1.2. Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop (CLSM, Leica, Heidelberg, Germany) Analiz Değerlendirmesi

Diskler üzerinden konfokal mikroskop (CLSM) ile elde edilen görüntüler Şekil 4-3'te gösterilmektedir.



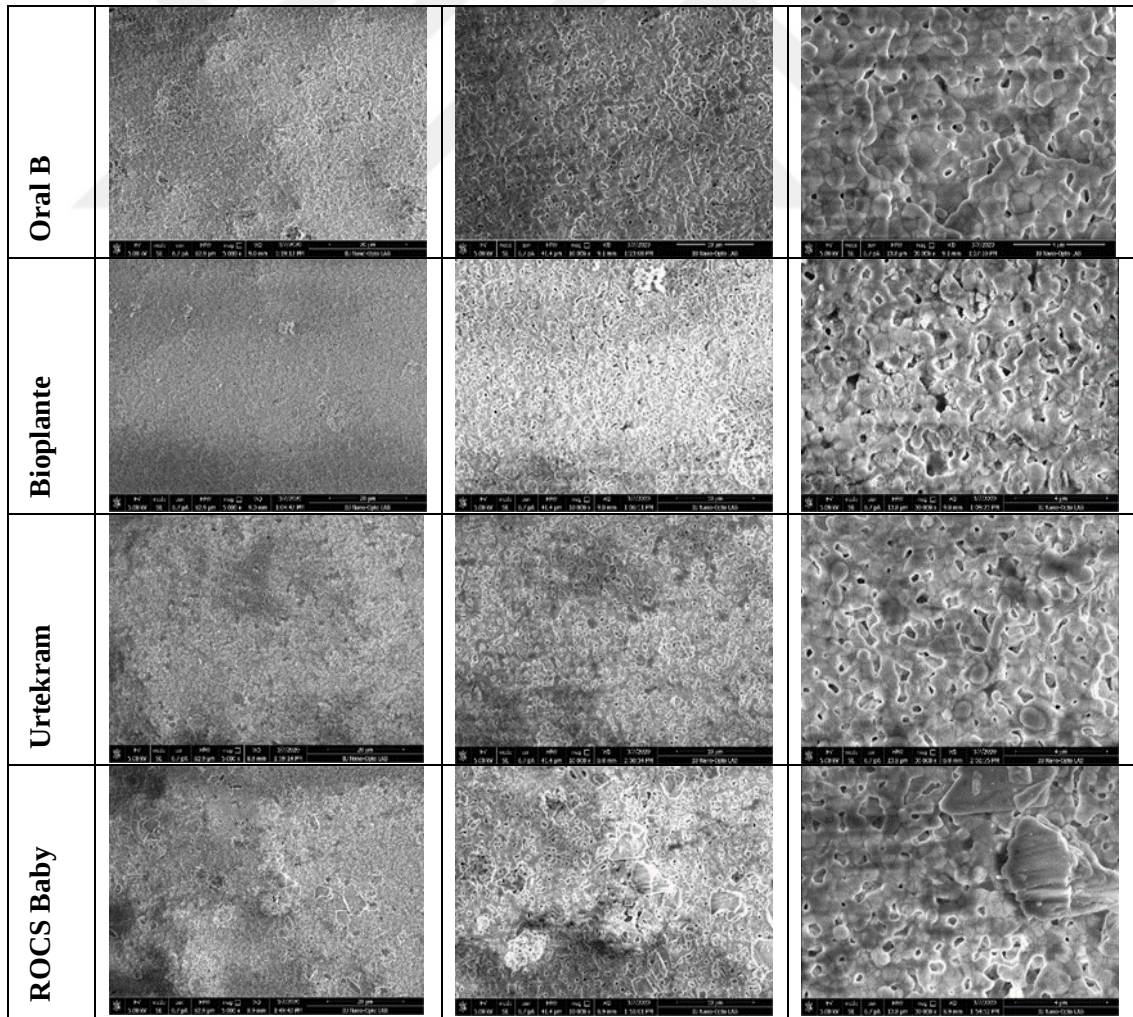


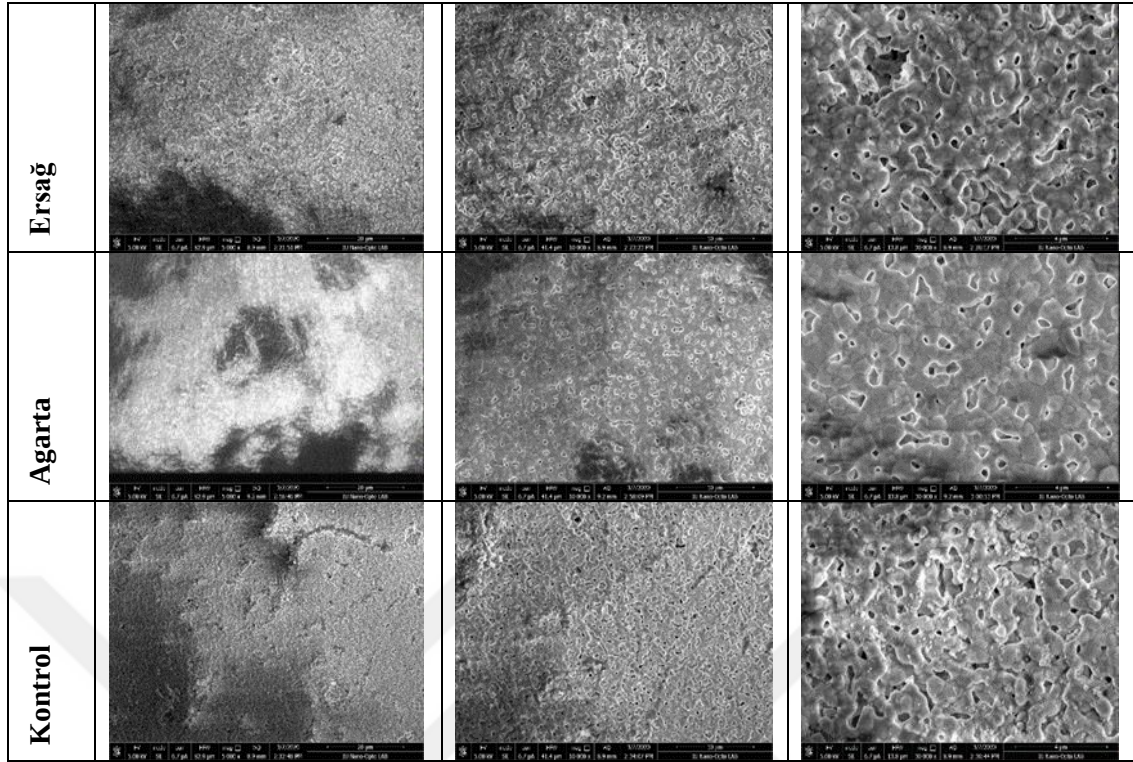
Şekil 4-3: Diş macunlarının uygulanmasının HA diskler üzerinde oluşturulmuş biyofilme etkisinin lazer taramalı konfokal mikroskop (CLSM) ile incelemesi görüntüleri (4x büyütme). (İlk sütündaki kırmızı hücreler ölü, yeşil hücreler canlı ve son sütunda ölü ve canlı *S. mutans* hücrelerini göstermektedir.)

Görüntülerdeki yeşil renk canlı bakterileri ve kırmızı renk cansız bakterileri olarak ifade edilmiştir. Son sütunda üst üste çakıştırılmış görüntüler kullanılmıştır. Tüm gruplarda canlı ve ölü *Streptococcus mutans* bakterileri arasında bir denge olduğu görüldü. Kontrol grubu baz alındığında; kontrol grubuna en yakın görüntü R.O.C.S. Baby grubuna ait olarak bulundu. Oral B ve Bioplante grubunda nispeten daha az bakteri yoğunluğu gözlemlendi.

4.1.3. Taramalı Elektron Mikroskop (SEM, FEI Versa 3D, USA) Analiz Değerlendirmesi

Antibakteriyel etkinliği değerlendirme kapsamında biyofilm oluşturulmuş diskler üzerine macunların uygulanmasından 48 saat sonra, hidroksiapatit disklerden taramalı elektron mikroskobu yardımıyla x5000, x10000, x15000 ve x30000 büyütme yapılarak elde edilen görüntüler değerlendirildi (Şekil 4-4).





Şekil 4-4: Disklerin taramalı elektron mikroskop (SEM, FEI Versa 3D, USA) görüntüleri (Büyütmeler soldan sağa sırası ile x5000, x10000, x30000 büyütme şeklindedir.)

x5000 büyütmadaki görüntülerde ekstrasellüler matriks gözlemlendi. Biyofilm oluşumu, kontrol grubunda belirgin şekilde görüldü. R.O.C.S. Baby, Urtekram ve Ersag macun uygulanmış disklerde, diğer macunların uygulandığı disklerle göre belirgin olarak biyofilm gözlemlendi. Bioplante, Agarta ve Oral B macunlarının uygulandığı disklerde ise, diğer macunların uygulandığı diskler ve kontrol grubuna oranla biyofilm miktarının belirgin şekilde az bulunduğu belirlendi.

5. TARTIŞMA

Diş çürüğü, diş yüzeyi, tükürük, karyojenik mikroorganizmalar ve diyetin karşılıklı etkileşimi sonucu meydana gelen, etyolojisi birçok faktöre bağlı olan enfeksiyöz bir hastalıktır (46, 123). *Streptococcus mutans* diş çürüğünde en önemli karyojenik bakteridir. Çoğu insanda ağız boşluğunda bulunmaktadır. *S. mutans*'ın diş çürüğüne sebep olabilmesi için diş yüzeyine yapışmasına, ortamda sükröz ve diğer şekerlerin fermentasyonu sonucu oluşan asitlerin varlığına bağlıdır. Diş çürüğüne sebep olan başlıca mikroorganizmalar arasında *S. mutans*, *S. sobrinus* ve *L. casei* bakterileri yer almaktadır, ancak asit üretimine esas katkıda bulunan bakteri *S. mutans* türüdür (274).

S. mutans çürük lezyonuna kolonize olan ilk mikroorganizmalar arasında yer almaktadır. *S. mutans* ve *S. sobrinus* türlerinin yer aldığı mutans streptokokları, yüksek yapışma özellikleri ve asit üretimleri nedeniyle insanlarda en karyojenik mikroorganizmalardır (10, 134). Ağız mikroflora dengesi bozulduğunda fırsatçı mikroorganizmalar ön plana çıkarak hastalık prosesini başlatmaktadırlar. *S. mutans*'ın dental plak ve çürük formasyonunda önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (131).

Diş çürüğünün enfeksiyöz bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, çürüğe sebep olan bakterilere karşı antimikrobiyal tedavilerin diş çürüğünü önlemede ya da kontrol altına almada etkili olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle araştırmalar çürüğün başlamasından esas sorumlu mikroorganizma olduğu bilinen *S. mutans*'ın elimine edilmesi üzerine yoğunlaşmıştır (8, 16, 44, 61, 94, 119, 169).

Periodontal dokuların ve ağız sağlığının korunmasında dental plağın kaldırılması son derece önemlidir. Mekanik dental plak kontrolünde diş fırçaları, arayüz temizleyicileri, irrigatörler kullanılmaktadır ancak, Janakiram ve ark., Fraga ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda mekanik dental plak kontrolünün plağın kaldırılmasında etkili olduğu ancak yeterli olmadığı belirtilmiştir. Kimyasal dental plak kontrolü mekanik plak kontrolüne yardımcıdır. Kimyasal dental plak kontrolü en sık diş macunu, gargaralarla sağlanmaktadır. Bu nedenle, ağız hijyeninin sağlanmasında mekanik ve kimyasal plak kontrolünün beraber yapılması önerilmektedir (94, 128). *S. mutans*'ı

elimine edebilmek için ağız hijyeni uygulamalarına ve beslenmeye önem verilmiştir ve öncelikli hedef diş yüzeyinde dental plağın oluşumunu engellemek olmuştur. Diş temizliğinde en sık kullanılan araç diş fırçası olup yardımcı olarak diş macunları kullanılmaktadır. Diş macunun başlıca işlevi diş yüzeylerinin erişilebilir kısımlarındaki eklentilerin uzaklaştırılmasında fırçanın etkisini kuvvetlendirmek olmuştur (183).

Dental plağın kaldırılmasında diş macunları içerisinde kimyasal ajanlar 30 yıldan fazla süredir kullanım alanı bulmuştur. Bu ajanların başında ise fluor gelmektedir (45, 130, 197). Diş macunları içerisine katılan kimyasal ajanlardan olan fluor, diş minesini remineralizasyonunu sağlamanın yanı sıra çürüğe karşı diş dokularını korumaktadır. Macunlar içerisine katılan diğer kimyasal ajanlardan bazıları ise klorheksidin, triklosan, sanguinarin, setilpiridinyum klorid olmuştur. Beyazlatıcı, aşındırıcı olarak macunlar içerisine katılan bazı kimyasal ajanların bir kısmı ise ayrıca antibakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir. Örneğin; SLS'in yüzey enerjisini düşürerek ve protein denatürasyonu yaparak gösterdiği deterjan özelliğinin yanı sıra mikroorganizmaları da elimine ettiği bildirilmiştir (278). Ancak, antibakteriyel özelliği olan fluor, triklosan, SLS gibi bu kimyasal ajanların uzun süreli kullanımı olumsuz sonuçları da beraberinde getirmiştir. Fluorun genç yetişkinlerde fazla kullanımı fluoroze sebep olabildiğinden, floridli ürünlerin zararlı olabileceği düşünceleri artmıştır (68). Triklosan, diş macunu, kozmetikler, sabunlar, deodorantlar, plastik şişeler gibi birçok ev eşyası içinde yaygın olarak bulunan antibakteriyel bir bileşiktir. Triklosanın endokrin hasarına sebep olduğu, hepatik katabolizmayı bozduğu, meme kanserine neden olduğu ile ilgili literatürde kanıta dayalı çalışmalar bulunmaktadır (21, 293). SLS'ler anyonik sürfaktan özelliği taşıyan kimyasallar olmaları nedeniyle şampuan, deterjan, diş macunu ve sabunlara nemlendirici, köpürtücü özellik kazandırır ve bu nedenle de bu ürünlerin içeriğinde yer almaktadır. SLS'nin dil üzerindeki fosfolipit tabakayı kırarak aftöz lezyonlara sebep olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (116, 118, 281). Kimyasal ürünlerin kullanımından kaynaklanan bu problemler bitkisel ürün kullanımına yönelik yeni bir döneme kapı aralamıştır. Negatif bir etkisi ortaya çıkan herhangi bir kimyasal ajanın kullanımının tamamen bırakılması veya kullanım sıklığının azaltılması 'bitkisel içerikli-doğal' olduğu düşünülen ürünlerin kullanımına fırsat olmuştur. Meydana gelen olumsuz sonuç ve düşüncelerden sonra bitkisel ajanlara yönelim olmuştur (238).

Tüketiciler bitkilerden kaynaklanan alerji ve aşırı duyarlılık reaksiyonları olmasına rağmen bu ürünleri genellikle kimyasal madde içeren ürünlerden daha güvenilir olarak görmüşlerdir. Bu ajanlarda yan etkilerinin daha az veya bulunması, hayvanlar üzerinde test edilmemesi, vegan dostu olması, yapay renklendirici ve tatlandırıcıları içermemesi ve kültürel sebeplerden dolayı doğal ürünlere eğilim artmıştır. Tüketicinin bu yönde gelen talepleri, üreticileri bu konuda çeşitli bitkisel kaynaklı içerikleri oluşturmaya yönlendirmiştir (128).

Bitkisel kaynakların yapısında yer alan fenolik bileşikler, organik asitler ve uçucu yağların mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki gösterdiği birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir. Bu nedenle bitkisel kaynaklar gıda güvenliğinin sağlanmasında önemli bir potansiyel sunmaktadır. Son yıllarda tüketicilerin de doğal ürünleri tüketmeye yönelik eğilimlerinin artması ile birlikte bitkisel ürünler gıda endüstrisinde alternatif antimikrobiyal ajanlar olarak daha önemli bir konuma gelmiştir (109, 128, 148, 233, 275).

Tıp ve diş hekimliğinde bitkisel esaslı ürünlerin kullanımıyla beraber yeni bir alan doğmuştur. Fitoterapi, farmakolojinin bir dalı olup bitkisel ilaçların tıpta kullanılmasıdır. “Bitkilerle tedavi” anlamına gelen fitoterapi tamamlayıcı bir tedavi ve bir alternatif tıp yöntemidir. Fitoterapide kullanılan bitkinin orijinal kompozisyonu korunmak suretiyle bu bitkilerin tümü ya da istenilen oranda bir miktarı karıştırılarak, tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır (82). Örneğin *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı)’nın İkinci Dünya Savaşı sırasında askerlerin yanık ve yaralarını iyileştirmek için kullanıldığı bilgisi kaynaklarda mevcut olup (215, 218), ağız kanserlerinde, periodontal sağlığın korunmasında, *Herpes simplex 1* ve 2 ‘ye karşı etkili olduğu sonuçları da çalışmalarda gösterilmiştir (148, 233). Fitoterapi, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, analjezik, sedatif özelliklere sahip bitkiler aracılığıyla diş hekimliğinde de kullanım alanı bulmuştur (104). Son yıllarda özellikle bitkisel esaslı ürünlerin diş çürüğünü önlemede kullanılabilecek ümit vaadeden ajanlar arasında yer aldıkları ve bu ürünlerin ağız patojenlerine karşı antimikrobiyal etkinlikleri olduğu bildirilmiştir (132, 256).

Ağız hijyenini sağlamaya yönelik uygulamaların antimikrobiyal aktivite göstermesi istenen ilk özelliğidir. Antimikrobiyal özellik diş macunu ve gargaraların içine eklenen çeşitli bitkisel ve kimyasal ajanlarla sağlanmaktadır. Bilimsel gelişmelerin

yaygınlaşması ile geliştirilen bu ajanların antimikrobiyal etkilerinin değerlendirilmesi için bazı testlere ihtiyaç duyulmaktadır (12). Buna göre geliştirilmiş bir materyalin veya içeriğin klinik kullanıma geçmeden önce başlangıç testleri (antimikrobiyal, antibakteriyel, sitotoksik, mutajen) ve ikincil testlerin (duyarlılık, mukoza irritasyonu) uygulanması gerekmektedir (117). *In vitro* testler korunması istenen durumlar için başlangıç test modellerini barındırmaktadır. Uygun testler ile *in vivo* ortamda gerçekleştirilebilecek olayları *in vitro* ortamda taklit etmek mümkündür. Bu testlerin basit olması, hızlı gerçekleşmesi, ucuz olması sıklıkla tercih edilmelerini sağlamıştır (161).

Farklı etken maddelerin antimikrobiyal aktivitesini belirlemede birçok yöntem kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulanmasında ve sonuçların değerlendirilmesinde yaygın şekilde Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) Standartları kullanılmaktadır. Bu standarda göre antimikrobiyal duyarlılık testleri, bir antimikrobiyal ajanın belli bir mikroorganizma türüne karşı etkinliğini belirlemek amacıyla uygulanan testler olarak kabul edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinde dilüsyon ve difüzyon olmak üzere iki yöntemden yararlanılmıştır (269, 270).

“Dilüsyon testleri”, antimikrobiyal ajanın, bir mikroorganizmanın üremesini inhibe etmek veya öldürmek için gerekli olan minimum konsantrasyonunu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu testler tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki şekilde uygulanmıştır. Test edilecek olan antimikrobiyal ajanlar önce çözücüleri içinde hazırlanmakta, ardından sıvı besiyerinde seyreltilmekte, daha sonra test edilecek mikroorganizma antimikrobiyal ajanın çeşitli seyreltmelerini içeren her bir tüpe ve antimikrobiyal ajan içermeyen kontrol tüpüne eklenmekte, mikroorganizma inoküle edilmemiş, sadece besiyeri bulunan tüp ise negatif kontrol olarak değerlendirilmektedir. Bu şekilde hazırlanan tüpler 35°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra mikroorganizma gelişimi yönünden incelenmekte ve üremenin olmadığı, diğer bir deyişle gözle görünür bir bulanıklığın olmadığı en düşük konsantrasyon, Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değeri olarak ifade edilmektedir (269, 270). Etken maddelerin Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) değerleri ise başlangıçta inoküle edilen test kültürünün %99,9 veya daha çoğunu öldüren konsantrasyon ya da yeni sıvı besiyerine

alındıktan sonra gelişmenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmıştır (41).

“Agar dilüsyon” yönteminin prensibi tüp dilüsyon yöntemiyle benzerlik göstermesine karşın tek fark, bu yöntemde dilüsyonları hazırlanan antimikrobiyal ajanın Mueller-Hinton Agar içine eklenmesi ve iyice karıştırılan besiyerinin petrilere dökülmesi olarak belirtilmiştir. Böylece her petride antimikrobiyal ajanın farklı konsantrasyonları bulunmakta ve test edilecek mikroorganizma bu petrilere ekilerek test gerçekleştirilmektedir (270).

“Difüzyon testleri” ise, agar yüzeyinde farklı yöntemlerle uygulanmaktadır. Bu uygulamalar içerisinde yer alan ve yaygın şekilde kullanılan disk difüzyon testleri, kâğıt disklerle emdirilen antimikrobiyal ajanın, test edilen mikroorganizmanın inoküle edildiği besiyerine difüzyonu prensibine dayanmaktadır. Belirli miktarlarda antimikrobiyal ajan emdirilmiş kâğıt diskler, test mikroorganizmasının inoküle edildiği katı besiyerlerine yerleştirilmektedir. Petrilerin inkübasyonu sonucunda disk çevresinde oluşan inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülmekte, sonuçlar standart zon tablolarına göre değerlendirildikten sonra mikroorganizmanın kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık durumu belirlenmektedir (269).

“Agar difüzyon yöntemi” kapsamında kullanılan diğer uygulamada, kültür içeren besiyeri üzerine belirli çapta kuyucuklar açılmakta ve bu kuyucukların içine homojen olarak çözülmüş uçucu yağ karışımı ilave edildikten sonra petrilere inkübe edilmektedir. İnkübasyon süresi sonunda kullanılan maddenin etkinliği, kuyucuk etrafında oluşan inhibisyon zonları ile tespit edilmektedir. Kullanılan maddenin antimikrobiyal etkisi, disk difüzyon testine benzer şekilde değerlendirilmekte, antimikrobiyal etki, oluşan inhibisyon zonunun çapı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (17, 41, 232). Bu çalışmada, test edilen dış macunlarının yoğunluk ve kıvamı farklılık gösterebildiğinden disk difüzyon yöntemi kullanılmamıştır. Çeşitli bitkisel içerikli dış macunlarının antimikrobiyal etkileri birbirleri ile karşılaştırılması amacı ile, her biri aynı koşullar altında, aynı mikroorganizma ile test edilmiş ve bu amaca uygun olarak karşılaştırma çalışmalarında kolay ve hızlı skorlanabilir olma özellikleri ile en iyi sonucu veren yöntem olarak “agar difüzyon yöntemi” tercih edilmiştir.

İki aşamalı olarak gerçekleştirilen bu çalışmada birinci aşamada macunların antimikrobiyal etkinlikleri agar difüzyon metodu ile belirlenmiş, ikinci aşamada ise

gönüllü bireyden alınan tükürük ile hidroksiapatit diskleri üzerinde biyofilm oluşturulmuştur. Oluşan biyofilmlere antimikrobiyal etkili diş macunları uygulanarak disk üzerinde kalan canlı bakteri sayımları (cfu/ml) ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda disk üzerindeki biyofilmlere ait yüzey özellikleri ise taramalı elektron mikroskobu altında incelenmiştir.

Günümüze kadar birçok bitkisel içerik çalışmalarda kullanılmış, çeşitli araştırmalar yapılmış ve oldukça fazla sayıda çalışma sonuçları literatürde değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, bitkisel içerikli diş macunlarının antibakteriyel etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda ağız patojenlerine karşı etkinliklerini ölçme üzerine yoğunlaşmışlardır. Etkinliğine bakılan bazı bitkisel ekstraktların çürük önleyici etkileri ve aktif bileşenlerinin ağız ve diş hastalıklarındaki etkilerini de konu alan birçok çalışma yapılmıştır (126, 177, 240, 254, 275).

Janakiram ve ark.'nın yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde 1597 katılımcısı olan 24 randomize kontrollü çalışma incelenmiş, bitkisel madde içeren ve içermeyen macunlar (15 çalışma, 899 katılımcı) ve gargaralar (9 çalışma, 698 katılımcı) değerlendirilmiştir. İncelenen 24 çalışmada kullanılan gargara ve macun içeriğinde yer alan ekstraktların *Azadirachta indica* (neem), *Aloe barbadensis* (aloe vera), *Camomile recutita* (papatya), *Calendula officinalis* (aynısefa), *Punica granatum* (nar), *Salvadora persica* (misvak), *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı), *Mangifera indica* (mango) olduğu belirtilmiştir. Sistematik derleme sonucunda, uzun süreli kullanımda bitkisel içerikli olmayan gargaraların bitkisel içerikli olanlara göre dental plağı kaldırmada daha üstün olduğu, kısa süreli kullanımda ise bitkisel içerikli diş macunlarının bitkisel içerikli olmayan macunlara göre dental plağı azaltmada daha etkili olduğu ancak kanıt derecesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda yapılan alt grup analizlerde dental plak oluşumunu önlemede bitkisel içerikli diş macunlarının floridli diş macunlarından daha etkili olmadığı belirlenmiş ancak alerjik ve hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olabilmelerine rağmen bitkisel içerikli macunların daha çok tercih edildiği bildirilmiş, tercih sebebinin ise 'sentetik olmaması ve kimyasal içeriklilere göre daha güvenli' düşüncesi olduğu belirtilmiştir (128).

"Doğal içerikli ürün" terimi içerisinde yapay tatlandırıcı, renklendirici, koruyucu, ek aroma ve koku vericilerin kullanılmayan materyaller için kullanılmaktadır. Bitkisel içerikli ürünlerde ise aktif bitkisel bazlı ürünler kullanılıp içeriğine yapay koku

ve aroma vericiler eklenebilmektedir. “Bitkisel” terimi ile botanik veya ekstrakt olan tüm içeriklere atıfta bulunmaktadır. Bitkisel ekstrakt içeren her ürünün terapötik etkili olduğunun düşünülmemesi gerektiği belirtilmiştir. Örneğin; *Aloe barbadensis* (aloe vera) bitkisinin karyojenik mikrofloraya karşı etkili bileşenin içeriği kesin olarak bildirilememiştir. İnsan vücuduna dışarıdan alınan her maddenin olduğu gibi bitkisel esaslı ürünlerin de çeşitli riskleri olabileceği bilinmektedir. Bu konudaki klinik çalışmaların oldukça kısıtlı olduğu bildirilmiş, *in vitro* çalışmalara daha öncelik verilmiştir. Bitkisel ürünlerin antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışmada yöntemin kolay, tekrarlanabilir, ucuz olmasından dolayı *in vitro* testler oldukça sık kullanılmıştır ancak *in vitro* çalışma sonuçları ağız ortamına taşındığında laboratuvar ortamındaki kadar başarılı sonuçlar veremeyebileceği belirtilmiş, beklenmedik olumsuz etkilerin de gözlenebileceği bildirilmiştir. Yapılacak *in vitro* çalışmaların ağız ortamını en benzer şekilde taklit etmesi gerektiği, örneğin diş macunları içerisine katılan aktif antimikrobiyal ajanların ağız içerisinde bulunduğu kısıtlı süre göz önünde bulundurularak dağılımının hızlı ve etkin olmasının gerekliliği vurgulanmıştır (128, 166, 205).

Varma ve ark., iki farklı bitkisel diş macununun plağı önleme üzerine etkinliklerini değerlendirme kapsamında 25 diş hekimliği öğrencisini muayene ederek *Salvadora persica* (misvak) ve *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı) içerikli diş macunlarını rastgele deneklere dağıtmışlardır. 24 saat sonra kontrole gelmeleri istenmiş ve oral hijyen indeks (OHI) dişlerinin (16, 11, 26, 36, 31, 46) ‘0= dental plak yok, 1= diş yüzeyinde 1/3 oranında plak mevcut, 2= diş yüzeyinin 1/3’ünden fazla 2/3’ünden daha az plak mevcut, 3= diş yüzeyinin 2/3’ünden fazla plak birikimi mevcut’ skalasına göre başlangıç plak skorları kaydedilmiştir. İki haftalık düzenli kullanımlarından sonra tekrar plak skorları ölçülmüş ve kullanılan macun kullanılmayan diğer macun ile değiştirilmiştir. Bu değişimden 24 saat sonra plak skorları tekrar kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda, plak skorlarını azaltmada *Salvadora persica* (misvak) içeren diş macunun daha etkili olduğu, başlangıç plak skorlarını %67,3 oranında azalttığı belirtilmiştir. *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı) içerikli diş macunu kullanımından sonra ise plak skoru %35 oranında azaldığı, *Salvadora persica* (misvak) içerikli macun kullananlarda dental plak birikiminin %90-100’e kadar azaldığı bildirilmiştir (275). Araştırmacılar sonuçta *Salvadora persica* (misvak) içerikli diş macunlarının plağı

azaltmada etkili olduğunu, ancak *Salvadora persica* (misvak)'ın her bir bileşenin uzun vadeli etkilerini aydınlatmak ve etki mekanizmasının ne olduğunu anlamak için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Halawany'nin *Salvadora persica*'nın (misvak) ağız sağlığına etkilerini değerlendirdiği çalışmasında *Salvadora persica* (misvak)'ın içeriğinde B-sitosterol, m-anisik asit klorid, pirolidon, pirol, piperidin, glikozid, flavonoid, kamferol, quersetin, alkaloid, silika, florid, sülfür, C vitamini, tannin, saponin, sterol, sodyum klorid, potasyum klorid, kalsiyum, fosfor, benzilizotiyosiyanat (BIT) olduğunu belirtmiştir. Sülfürün antibakteriyel, silikanın abrazyon etkisi, esansiyel yağların tükürüğü stimule edici etkisini, tanninin glukoziltransferaz aktivitesini önleyerek plak birikimi ve gingivitis önlediğini, kloridin diş taşı oluşumunu azalttığını, kalsiyumun remineralizasyonu sağladığını, BIT'in *Herpes simplex 1*'e karşı etkili olduğunu bildirmiştir (109). *Salvadora persica* (misvak)'ın çürük, plak, gingiva inflamasyon üzerine etkilerinin fazla olduğunu belirtmiş olup (196), yapılmış diğer çalışmalar da bunu desteklemiştir (65, 184). Ancak dişlerin dil yüzeylerini ve ara yüzleri tam temizleyemediği, ön dişlerde kullanımı kolay iken, arka dişlerde kullanımının zor olması nedeniyle arka dişlerde plak seviyesini tam azaltamadığı, yanlış kullanımdan kaynaklı diş etinde yırtılmalar olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (77, 97, 192). Yüksek etanolik dozda toksik olduğu, erkek ve kadın infertilitesini etkilediği, taze ve beklemiş *Salvadora persica* (misvak)'ların farklı olduğu, üzerinden zaman geçtikçe zararlı bileşenler salgıladığı literatürde bildirilmiştir (66, 179).

Bu çalışmada kullanılan 19 farklı diş macunundan sadece beşi *S. mutans*'a karşı antimikrobiyal etkili olup inhibisyon zonu oluşturmuşlardır. Bunlar bitkisel ekstrakt olarak *Salvia officinalis* (adaçayı), *Mangifera indica* (mango), *Rosmarinus officinalis* (biberiye) içerikli Bioplante diş macunu; *Aloe barbadensis* (aloe vera), *Foeniculum vulgare* (rezene), *Commiphora myrrha* (mür) içerikli Urtekram diş macunu; *Salvadora persica* (misvak), *Aloe barbadensis* (aloe vera), *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı) içerikli Ersag diş macunu; *Tillia cordata* (ıhlamur), *Lonicera caprifolium* (hanımeli) içerikli R.O.C.S. Baby macunu; *Salvadora persica* (misvak), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı), *Eucalyptus globus oil* (ökaliptus yağı), *Mentha piperita oil* (nane yağı), *Cocos nucifera* (hindistan cevizi yağı) ve *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı) içeren Agarta bitkisel diş macunları

olmuştur. Biyofilm üzerine etkinlikleri incelenen çalışmanın ikinci aşamasında Bioplante ve Agarta diş macunlarının uygulandığı hidroksiapatit diskleri üzerindeki biyofilmde belirlenme limiti olan 10 cfu/ml'nin altında *S. mutans* kolonisi kalmıştır. Bu durumun sadece iki diş macunu içerisinde ortak olarak yer alan *Salvia officinalis* (adaçayı)'ndan ve her iki macun içerisinde antibakteriyel etkinliği kabul görmüş fazla sayıda bitkisel ekstraktın bir arada kullanımından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Caryophylli aetheroleum oil (karanfil yağı)'nın antibakteriyel ve antiinflamatuvar etki gösterdiği, çürük yapıcı ve periodontopatojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkili olduğu literatürde yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (52, 180). *Cocos nucifera* (hindistan cevizi yağı)'nın *S. mutans* ve *Lactobacilli* üzerine antibakteriyel etkileri olduğu rapor edilmiştir (245). Sharmugapriya ve ark. 18-25 yaş arası 30 sağlıklı bireyde ev yapımı bitkisel bir diş macununun antiplak etkisini karşılaştırmak için plak ve gingivitis skorlarını ölçen bir çalışma yapmışlardır. Gruplardan biri ev yapımı ve biri ticari macun kullanacak şekilde iki gruba ayrılan bireylerin tümüne Modifiye Bass Tekniği öğretilerek, bu yöntem ile dişlerini bir hafta düzenli olarak 3-5 dk fırçalamaları gerektiği belirtilmiştir. Ev yapımı macun içerisinde *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı), *Cocos nucifera* (hindistan cevizi), *Mentha piperita oil* (nane yağı), su, sodyum bikarbonat kullanılırken, içeriğinde SLS, triklosan, kalay florid, *Mentha piperita* (nane) ve alüminyum oksit yer alan ticari bir macun kullanılmıştır. Plak örnekleri alınmadan önce, benzer ve karşılaştırılabilir başlangıç plak seviyelerine getirmek için bireylerin 72 saat hiçbir şekilde dişlerini fırçalamamaları istenmiştir. Plak ve gingivitis skorları Quigley-Hein Plaque indeksine göre kaydedilmiştir. Macunlar rastgele olarak dağıtılmış, bir hafta kullanım süresi sonunda plak skorları belirlenmiş, yeni macun kullanılmadan önce bir hafta süre ile macunsuz fırçatılmış, daha sonra 72 saat fırçalama işleminin yapılmaması gerektiği bildirilmiştir. Değiştirilen macunlarla bir hafta boyunca düzenli fırçalamaları sağlanmıştır. Çalışma süresi sonunda son plak skorları kaydedilmiş ve her iki macun da plak skorlarında azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ticari macuna ait ortalama plak skoru $1,93 \pm 1,52$ iken; ev yapımı macuna ait ortalama plak skoru $2,35 \pm 1,39$ olarak kaydedilmiştir. Araştırmacılar tarafından ev yapımı hazırlanan *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı), *Cocos nucifera* (hindistan cevizi yağı), *Mentha piperita*

oil (nane yağı) bitkisel macunun etkili plak önleyici olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (240).

Son yıllarda bitkisel diş macunlarının içerikleri çeşitlendirilmiştir. Bitkisel diş macunlarında kullanılan içeriklerden *Matricaria recutita* (papatya) bitki ailesinden olan *Mikania* cinsi bitkinin *S. mutans* üreme ve adezyonu üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, *S. mutans*'a karşı güçlü inhibitör özelliğe sahip oldukları açıklanmış ve ağız patojenlerine karşı üretilen yeni antimikrobiyal ajanlar için umut vaadeden bir ekstrakt olabileceği rapor edilmiştir (292). Sunitha ve ark. bitkisel macunların antimikrobiyal etkinliklerini *in vitro* değerlendirdiği bir çalışmada altı adet bitkisel diş macunu 1:1 oranında dilüe edilmiş ve *S. mutans* ve *L. acidophilus*'a karşı pozitif kontrol grubu olarak florid içerikli Colgate Total ve negatif kontrol grubu olarak distilize su kullanılmıştır. İnhibisyon zonları değerlendirilen çalışmada kullanılan macunlar arasından Colgate Total 24. ve 48. saat sonunda *S. mutans*'a karşı en fazla inhibisyon zonu gösteren macun olduğu bildirilmiştir. İnhibisyon zonları ölçülen altı bitkisel macun ve pozitif kontrol grubunun *L. acidophilus*'a karşı etkilerinin benzer olduğu belirtilmiş ve bitkisel diş macunları arasından *S. mutans*'a karşı antimikrobiyal aktivitenin en fazla *Caryophylli aetheroleum* (karanfil) ve *Robinia pseudoacacia* (akasya) içeren Babool'da, *Matricaria recutita* (papatya), *Eucalyptus globus* (ökaliptus), *Commiphora myrrha* (mür), *Salvia officinalis* (adaçayı) içeren Colgate Herbal'ın antimikrobiyal etkiyi gösteren ikinci en iyi bitkisel macun olduğu kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda bitkisel diş macunları, bitkisel olmayanlara göre *laktobasillere* karşı daha etkili bulunmuş ancak bitkisel macunlarının *S. mutans*'a karşı daha az etkili oldukları bildirilmiştir (254).

Literatür incelendiğinde, floridli diş macunları ile bitkisel diş macunlarının etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar bulunmakla birlikte (216, 279), çalışmamızda kullanılan bitkisel diş macunlarından Weleda, R.O.C.S. Baby, Jack N'Jill dışında Bioplante, Urtekram, Radius, Eurofresh, Logodent, Spumy, R.O.C.S. Junior, Splat Baby, Splat Kids, Naturalive, Afye Kids, Azetabio, Biosmile 0-3, Biosmile 3+, Ersağ, Agarta macunları ile yapılmış antibakteriyel etkinliğe yönelik bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

Carvalho ve ark. yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, florid içermeyen beş adet çocuk diş macunu ve florid içeren bir adet diş macununu *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L.*

acidophilus, *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal etkinliklerini agar difüzyon yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Çalışmada floridsiz olarak *Anacardium occidentale* (kaju) bazlı bitkisel bir macun, *Mangifera indica* (mango) bazlı bitkisel bir macun, florid-bitkisel ekstrakt içermeyen bir macun, kalsiyum ve koruyucu süt enzimleri içeren First Teeth isimli ticari macun, *Calendula officinalis* (aynısefa) içeren Weleda isimli ticari macun ve tek florid içerikli Tandy isimli ticari macunu kullanılmıştır. *Anacardium occidentale* (kaju) bazlı diş macunu *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L. acidophilus*'a antibakteriyel etki gösterdiği ancak *C. albicans*'a etki gösteremediği bildirilmiştir. Tandy macunu ve *Anacardium occidentale* (kaju) bazlı macunu arasında *S. mutans* ve *L. acidophilus*'a karşı inhibisyon zonları bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. First Teeth'in, Weleda'nın, *Mangifera indica* (mango) bazlı macunun ve florid-bitkisel ekstrakt içermeyen macunun antimikrobiyal aktivite gösteremediği bildirilmiştir (48). Bu çalışmada ise tek *Mangifera indica* (mango) içerikli, florid içermeyen Bioplante agar-well difüzyon metodu ile değerlendirildiğinde geniş inhibisyon zonu oluşturduğu gözlenmiştir. *Mangifera indica* (mango) içeren macunlar açısından sonuç farklılığının, bu çalışma ile örtüşmemesinde kullanılan Bioplante diş macunun içerdiği ekstra diğer bitkisel ekstraktlar olan *Salvia officinalis* (adaçayı), *Rosmarinus officinalis* (biberiye)'den veya ksilitol içermesinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada *Calendula officinalis* (aynısefa) içeren Weleda markalı ticari diş macunu inhibisyon zonu gösterememiş olması yönüyle Carvalho ve ark.'nın yaptıkları çalışmadaki sonuçlar ile örtüşmektedir.

Modesto ve ark. *in vitro* ortamda üç farklı çocuk diş macununun biyofilm mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Biyofilm için diş tedavisine yeni başlayacak 20 çocuktan uyarılmamış tükürük örnekleri toplamışlardır. Luctatol (laktoperoksidaz, glukoz oksidaz ve laktoferrin) içeren A diş macunu, 1100 ppm NaF ve SLS içeren B diş macunu, *Calendula officinalis* (aynısefa) ekstraktı içeren C diş macunu *S. mutans*, *S. mitis*, *A. viscosus*, *C. albicans*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *L. casei*'den oluşan biyofilm üzerine 1-3 dk süre ile uygulamış, uygulama sonunda kalan canlı bakteri sayılarını cfu/ml olarak karşılaştırmışlardır. Sadece B macununda 1/2 dilüe edilmiş konsantrasyonda mikroorganizma sayısında azalma olduğunu belirtmişler, 1/4-1/8-1/16-1/128 konsantrasyonlarda B macunu ile A ve C macununun tam ve 1/2-1/128 arasındaki tüm konsantrasyonlarda hiçbir etkinin

olmadığını bildirmişlerdir (178). Sağlıklı gönüllülerden elde edilen uyarılmamış tükürük kullanılarak hidroksiapatit diskleri üzerinde biyofilm oluşturulan bu çalışma ile ikinci aşama yöntemleri benzerdir. Çalışmamız tek Luctatol içeriğine sahip Splat Baby ile Splat Kids'in ve *Calendula officinalis* (aynısefa) içeriğine sahip Weleda diş macununun antibakteriyel aktivite gösterememiş olması yönüyle Modesto ve ark.'nın çalışması ile örtüşmektedir.

Güven ve ark. tek bir firmaya ait (Biota) altı diş macunu ile bir gargaranın ve çeşitli firmalara ait beş diş macunu (*Salvadora persica* (misvak) içerikli Colgate diş macunu, beyazlatıcı etkili Sensodyne diş macunu, koruma ve tamir etkili Sensodyne diş macunu, Ipana pro-expert, R.O.C.S. Kids, R.O.C.S. Baby) ile üç gargaranın (Listerine, Sensodyne, Eludril), ağızda sıklıkla yer alan *S. mutans* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal etkinliklerini agar-well difüzyon metodunu kullanarak değerlendirmişlerdir. Araştırmada, macunlar 1:1 olacak şekilde dilüe edilmiş, pozitif kontrol grubu olarak %0,2 CHX ve negatif kontrol grubu olarak sterilize deiyonize su kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan tüm macunların *S. mutans*'a karşı inhibisyon zonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. En düşük inhibisyon zonunun adenamatöz lezyonlara yönelik geliştirilen Biota diş macununda gözlendiğini, *S. mutans* ve *C. albicans*'a karşı en geniş inhibisyon zonun ise Biota'nın beyazlatıcı etkili diş macununda olduğunu belirtmişlerdir. Çocuk diş macunları arasında en geniş inhibisyon zonu çocuklar için geliştirilen sodyum lauril sarkosinat, preprobiyotik, kazein ve *Salvadora persica* (misvak) tozu içeren Biota diş macunu ve R.O.C.S. diş macununda gözlendiğini ve test edilen çocuk diş macunlarının *C. albicans*'a etki gösteremediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar çalışmada kullandıkları tüm macun ve gargaraların *S. mutans* ve *C. albicans*'a karşı etkili olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında *Salvadora persica* (misvak) içeren Biota diş macununun *S. mutans*'a karşı en kötü antibakteriyel aktiviteyi göstermesinin sebebini SLS yerine kokoamidopropil betain ve sodyum lauril sarkosinat içermesinden kaynaklanmış olabileceğini belirtmişlerdir (106). Bu çalışmada kullanılan R.O.C.S. Baby diş macununun antibakteriyel inhibisyon zonu göstermesi Güven ve ark.'nın çalışması ile örtüşmektedir. Çalışmamızda *Salvadora persica* (misvak) içeren Ersag ve Agarta diş macunları antimikrobiyal etki göstererek inhibisyon zonu oluşturur iken, *Salvadora persica* (misvak), *Apis mellifera* (propolis) ve *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı) içeriğine sahip Naturalive çocuk diş macununda herhangi bir

antimikrobiyal etki gözlenmemiştir.

Tatikonda ve ark. bitkisel ekstrakt içeren ve içermeyen iki diş macununun plak ve gingivitis üzerine antimikrobiyal etkinliklerini klinik olarak karşılaştırdığı bir çalışmaya 35-43 yaş arası 30 kişi dahil etmişlerdir. En az 20 doğal dişi olan ve sondalama derinliği 3 mm'den az olan bu hastalar iki gruba ayrılmış ve plak ve gingival indeks skorlarını ölçülmüştür. Gruplardan biri mentol, metil asetat, öjenol içeren Dabur Red isimli bitkisel diş macunu, diğeri ise florid ve triklosan içeren Pepsodent diş macununu kullanmışlardır. 30 günlük kullanım sonrası plak ve gingival indeks skorlarını çalışmanın ilk günüyle karşılaştırmışlar, her iki grubun da plak ve gingival indeks skorlarının birbirine yakın olduğunu, plak birikimini önleyebildiklerini ve gingivitis oluşumuna engel olduklarını belirtmişlerdir. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farkın bulunmamasına rağmen, Dabur Red'in dental plağı kaldırmada triklosan ve florid içeren Pepsodent'e göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (259).

Bitkisel içerikli diş macunlarının plak ve gingivitis üzerine klinik ve biyokimyasal etkinliğini araştıran George ve ark., 18-65 yaş aralığında 30 kişinin katıldığı çalışmada florid içerikli Colgate ve *Matricaria recutita* (papatya), *Salvia officinalis* (adaçayı), *Commiphora myrrha* (mür), *Eucalyptus globus* (ökaliptus), sesquiterpene içeren Colgate Herbal diş macunlarını karşılaştırmışlar, çalışma başlangıcında gingival ve plak indekslerini ölçmüşler ve katılımcıların uyarılmamış tükürüklerini toplayarak pH değerlerini kaydetmişlerdir. 30 gün boyunca devam eden çalışmada günde iki kez diş fırçalama sürecini kontrol ve test gruplarında takip etmişlerdir. Colgate Herbal diş macununun içeriğinde antiinflamatuvar etkisi olan *Matricaria recutita* (papatya); antibakteriyel, antifungal, antiviral etkileri olduğu bilinen *Salvia officinalis* (adaçayı); antiseptik ve yara yeri iyileşmesinde etkili *Commiphora myrrha* (mür); aroma verici ve antiseptik etkili *Eucalyptus globus* (ökaliptus) bulunduğunu belirtmişlerdir. Colgate Herbal macun grubu içinde plak ve gingival indeks skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark bulunduğunu, pH değerlerinde ise anlamlı farkın bulunmadığını belirtmişlerdir. Colgate grubunda ise plak ve gingival indeks skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamış, ancak asiditesinin değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Colgate ve Colgate Herbal macun grupları karşılaştırıldığında plak ve gingival indeks skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığını belirtmişlerdir (99). Bu çalışmada Bioplante ve Agarta'nın

kullanılan diğer bitkisel içerikli macunlara göre daha etkili çıkmasında her iki macunun içeriğinde ortak olarak yer alan *Salvia officinalis* (adaçayı)'nın bu antibakteriyel etkiden sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Bhat ve ark.'nın yaptıkları çalışmada diş macunlarının antimikrobiyal etkinlikleri incelenmiştir. Yedi grup farklı bitkisel diş macunu, pozitif kontrol grubu olarak florid içeren Colgate Total diş macunu ve negatif kontrol grubu olarak *Eucalyptus globus* (ökaliptus), *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı) içeren Colgate Cibace diş macunu seçilmiş ve dört çeşit mikroorganizma (*S. mutans*, *C. albicans*, *S. sanguinis*, *A. viscosus*)'ya karşı etkinlikleri değerlendirilmiştir. Tam konsantrasyonda difüzyon testi uygulanarak yapılan çalışmada seçilen diş macunlarının inhibisyon zonları 24- 48 saat aralığında ölçülmüştür. 24. saatte ölçülen inhibisyon zon değeri, en geniş zon olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda bitkisel diş macunları arasında farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Negatif kontrol grubunun dört mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etkisi olmaz iken pozitif kontrol grubunun *S. mutans* ve *S. sanguinis*'e karşı antimikrobiyal etkili olduğu ve inhibisyon zon oluşturduğu bildirilmiştir. Yedi farklı bitkisel macununun *S. sanguinis*'e karşı hiçbir etkisi görülmez iken, sadece *S. mutans* ve *A. viscosus*'a karşı en düşük inhibisyon zonu oluşturabildiği belirtilmiştir. *C. albicans*'a karşı olan etkinin Vicco (*Glycyrrhiza glabra* (meyan kökü), *Cinnamomum verum* (tarçın)), Himalaya (*Salvadora persica* (misvak), mentol) ve Dabur Red (*Zingiber officinale* (zencefil), *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı), *Mentha piperita oil* (nane yağı), tomar beej) içeren bitkisel diş macunlarında 48. saatte kaydedilmiştir. En yüksek antifungal aktivitenin Vicco diş macununda olduğu bildirilmiştir. *S. mutans*'a karşı en etkili macunun Colgate Herbal (*Salvia officinalis* (adaçayı), *Eucalyptus globus* (ökaliptus), *Commiphora myrrha* (mür), *Matricaria recutita* (papatya)) olduğu daha sonra K.P Namboodiri (*Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı), *Zingiber officinale* (zencefil), *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil), *Cocos nucifera* (hindistan cevizi)) olduğu belirtilmiştir. *A. viscosus*'a karşı en etkili bulunan ise K.P Namboodiri (*Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı), *Cocos nucifera* (hindistan cevizi), *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı), *Zingiber officinale* (zencefil)) diş macunu olmuştur (35). Antibakteriyel etkinliğin agar-well difüzyon yöntemi ile incelendiği çalışmamızda tek *Glycyrrhiza glabra* (meyan kökü) içeren bitkisel içerikli çocuk diş macunu Splat Baby ve Splat Kids'te inhibisyon zonu

gözlenmemiştir.

Aloe barbadensis (aloe vera)'nın ve *Salvadora persica* (misvak)'ın antimikrobiyal özellikleri olduğunu, gingivitisi tedavisinde etkili olduğunu, dental plak formasyonunu önlediğini kanıtlayan çalışmalar (69) literatürde mevcut olup Bhati ve ark. *Salvadora persica* (misvak), *Aloe barbadensis* (aloe vera) içeren diş macunlarının *S. mutans*, *S. sanguinis*, *A. viscosus* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal etkinliklerini *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. 6-12 yaş arası dmft skoru 0 olan 60 öğrenci dört gruba ayrılarak bir grup macunsuz şekilde fırçalarken, bir grup floridli diş macunu (Colgate) ile, bir grup *Aloe barbadensis* (aloe vera) içerikli macunla (Bright Aloe vera Toothgel) ve bir grup da *Salvadora persica* (misvak) özlü diş macunu (Dabur Meswak) ile fırçalamıştır. Çalışma öncesinde iki gün macunsuz şekilde dişleri fırçatılan öğrenciler 30 gün boyunca günde iki kez düzenli fırçalama yapmış, uyarılmış tükürük örnekleri 2., 15. ve 30. günlerde toplanmış ve çalışmanın başı ile sonunda *S. mutans* sayımı (cfu/ml) yapmışlardır. Macunsuz fırçalama yapılan grupta bakteri sayısında ilk güne göre artış olduğunu belirtmişlerdir. Florid içeren macun olarak Colgate'in kullanıldığı grupta %83,7; *Salvadora persica* (misvak) özlü Dabur Meswak macununda %83,5; *Aloe barbadensis* (aloe vera) içeren Bright Aloe vera Toothgel macunda ise %80,94 oranında cfu/ml'nin azaldığını tespit etmişlerdir. *Aloe barbadensis* (aloe vera)'nın *S. mutans*, *S. sanguinis*, *A. viscosus* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivitesinin olduğunu ve protein sentezini önlediğini bildirmişlerdir. Gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde *S. mutans* miktarındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Üç diş macunun eşit antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar floridli diş macunları yerine iki bitkisel macunun (Dabur Meswak, Bright Toothgel) da güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir (36). Bu çalışmada da kullanılan 500 ppm floridli Oral B diş macunu ile bitkisel ekstrakt içeren Agarta ve Bioplante diş macunları hidroksiapatit diskleri üzerinde oluşturulan biyofilm üzerindeki *S. mutans*'lara karşı en etkili macun oldukları gözlenmiştir.

Bu çalışmada farklı ekstrakt kombinasyonlarına sahip 19 adet bitkisel diş macunu içeriklerden bağımsız olarak farklı sonuçlar sergilemiştir. Örneğin *Aloe barbadensis* (aloe vera) içeren macunların bazıları inhibisyon zonu oluşturmamıştır. Çalışmada *Aloe barbadensis* (aloe vera) içeren Urtekram, Radius, Splat Baby, Splat Kids, Azetabio, Ersag, Biosmile 0-3, Biosmile 3+ macunlarından inhibisyon zonu

gösterebilenler sadece Urtekram ve Ersag olmuştur. İçeriğinde bitkisel ekstrakt olarak sadece *Aloe barbadensis* (aloe vera) bulunduran Azetabio macunu inhibisyon zon gösterememiştir. *Salvadora persica* (misvak) içeren Agarta, Ersag macunları antimikrobiyal etki gösterir iken aynı içeriğe sahip Naturalive macunu antimikrobiyal etki gösterememiştir. *Mangifera indica* (mango), *Salvia officinalis* (adaçayı) içeren Bioplante diş macunu antimikrobiyal etki gösterip inhibisyon zonu oluşturmuştur. Bu sonuçlardan hareketle aynı içeriğe sahip macunların farklı antimikrobiyal özellik göstermelerinde bu durumu etkileyen çok fazla faktör bulunmaktadır. Konu ile ilgili benzer çalışmalar değerlendirildiğinde, kullanılan maddenin yoğunluğu, macun içeriğinde bulunan diğer maddelerle etkileşimi, bitkisel ekstraktın coğrafi bölgeye bağlı farklılığı, hasat edilme zamanlarındaki farklılık, bitkinin özütünün elde edilme biçimi, metanolik, etanolik veya sulu çözeltisi gibi durumların çalışmaların başarısını etkilediği sonucuna varılmıştır (128).

Diş macunlarına eklenen bitkisel ekstraktların *S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkinliklerinin değerlendirildiği diğer bir çalışma olan Ravi ve ark.'nın çalışmasında *Allium sativum* (sarımsak), *Mangifera indica* (mango), *Mentha piperita* (nane), *Eucalyptus globus* (ökaliptus)'un *S. mutans* üzerindeki inhibisyon zonları ve MİK'leri ölçülmüştür. Sarımsağın içeriğindeki allicin, allin, sülfür bileşiklerinin antibakteriyel etkiden sorumlu olduğu, *Mentha piperita* (nane) içeriğindeki menthone, menthol, methyl estes, terpenoidlerden kaynaklanan antibakteriyel etkisi olduğu, *Mangifera indica* (mango) ise içeriğindeki tannin ve resin sayesinde mukoz membranı delici özellikte olduğu bildirilmiştir. *Mentha piperita* (nane) ve *Allium sativum* (sarımsak)'ın aynı konsantrasyonlarda önemli bir etkide bulunamadığı ve *Mangifera indica* (mango)'nun *Eucalyptus globus* (ökaliptus)'tan *S. mutans* üzerinde daha etkili olduğu belirtilmiştir. *Mangifera indica* (mango) ve *Eucalyptus globus* (ökaliptus)'un metanolik ekstraktında en düşük konsantrasyonda bile antibakteriyel etkinliklerinin olduğu, gargara, diş macunu, kavite linerleri, vernik gibi ağız hijyenini geliştirmek için kullanılan ürünler içerisinde *Mangifera indica* (mango) ve *Eucalyptus globus* (ökaliptus)'un kullanılabileceği bildirilmiştir (219). Bu çalışmada tek *Mangifera indica* (mango) içerikli Bioplante macunu inhibisyon zonu oluşturup ilk aşamada başarılı olmuş, biyofilm üzerine etki ederek ikinci aşamada da antibakteriyel etkinliğini göstermiştir. *Eucalyptus globus* (ökaliptus) içeren Radius diş macununda inhibisyon

zonu oluşmaz iken, bir diğer *Eucalyptus globus* (ökaliptus) içerikli Agarta diş macununda en geniş inhibisyon zonu oluşmuştur. Aynı içeriğin farklı ürünlerde farklı etkiler ortaya çıkarmasının nedeninin antimikrobiyal etkinliğin *Eucalyptus globus* (ökaliptus) dışında macunların içeriğindeki diğer maddelerden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Andiara ve ark. bitkisel içerikli ve kimyasal içerikli diş macunların 23 farklı bakteri suşuna karşı antimikrobiyal etkinliğini araştırdıkları çalışmada antimikrobiyal hiçbir madde içermeyen Sorriso, triklosan içerikli Sanogyl, klorheksidin içerikli Cariax, *Echinacea purpurea* (ekinezya), *Commiphora myrrha* (mür), *Mentha piperita* (nane), *Matricaria recutita* (papatya), *Salvia officinalis* (adaçayı) içerikli Parodontax, kontrol grubu olarak su kullanmış ve disk difüzyon metodu ile değerlendirmişlerdir. Suyun ve antimikrobiyal ajan içermeyen konvensiyonel diş macununun 23 bakteri zincirine karşı hiçbir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Sanogyl, Cariax, Parodontax grubu diş macunları *S. mutans*'a karşı etkili olmuştur, ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). En fazla antimikrobiyal etkiyi triklosan içerikli Sanogyl'in gösterdiğini, *P. aeruginosa*'ya karşı sadece Parodontax'ın etkili olduğunu, *E. faecalis*'e hiçbir macunun etki etmediğini bildirmişlerdir (13). Çalışmamızda tek *Echinacea purpurea* (ekinezya) içeren Logodent bitkisel diş macununda inhibisyon zonu oluşmaması yönüyle Andiara ve ark.'nın çalışması ile örtüşmemektedir.

Kooshki ve ark. *Calendula officinalis* (aynısefa) ve *Salvia officinalis* (adaçayı) içerikli İran diş macunu ile kimyasal içerikli İran diş macunun *S. mutans*, *Laktobacillus*, *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal etkilerini değerlendirmişlerdir. Pozitif kontrol grubu olarak İran dışından florid içerikli bir macun, negatif kontrol grubu olarak su kullandıkları çalışmada macunları tam, 1:1, 1:3 konsantrasyonlarında agar disk difüzyon yöntemiyle incelemişlerdir. *Laktobacillus* ve *Candida*'ya karşı en geniş inhibisyon zonu kimyasal ve bitkisel içerikli İran diş macunlarının tam konsantrasyonunda oluşur iken; *S. mutans*'a karşı ise en geniş inhibisyon zonu bitkisel macunun tam konsantrasyonunda, kimyasal macunun 1:3 konsantrasyonunda oluştuğunu kaydetmişlerdir. İran kimyasal diş macunu *S. mutans* ve *C. albicans*'a karşı tüm konsantrasyonlarda etkili iken, *Laktobacillus*'a karşı sadece tam konsantrasyonda etkili olduğunu belirtmişlerdir. Pozitif kontrol grubu ise her üç mikroorganizmaya karşı tüm konsantrasyonlarda etkili iken, bitkisel içerikli diş macunu tam konsantrasyonda pozitif

kontrol grubundan daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bitkisel ve kimyasal içerikli İran macunlarının tam konsantrasyonda üç mikroorganizma üzerine benzer etkiler gösterdiğini rapor etmişlerdir (143).

Anushree ve ark.'nın çalışmasında, triklosan içerikli bitkisel diş macunlarının benzer içerikli macunlarla antimikrobiyal etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Dokuz farklı diş macunun agar difüzyon yöntemiyle dört farklı mikroorganizmaya (*S. aureus*, *E. coli*, *S. mutans*, *C. albicans*) karşı inhibisyon zon çapları değerlendirilmiştir. Triklosan-fluorid içerik kombinasyonlu iki diş macunu, tamamen bitkisel içeriğe sahip bir diş macunu, bitkisel ekstrakt- SLS içeren iki diş macunu, bitkisel ekstrakt- fluorid içeren iki diş macunu, fitokimyasal içeren bir diş macunu ve bitkisel ekstrakt-fluorid içermeyen bir diş macunu da negatif kontrol grubu olarak seçilmiştir. İçeriğinde *Azadirachta indica* (neem), *Mentha piperita* (nane), *Robinia pseudoacacia* (akasya), *Curcuma longa* (zerdeçal) ve *Echinacea purpurea* (ekinezya) olan bitkisel diş macunun dört mikroorganizma türüne karşı önemli antimikrobiyal aktivitesi olduğu belirtilmiştir. *S. mutans*'a karşı bitkisel içerikli üç diş macununda da antimikrobiyal etkinin görüldüğü ancak formülasyonunda kresotum (fitokimyasal), *Calendula officinalis* (aynısefa) ve *Plantago lanceolata* (sinir otu) içeren fitokimyasal içerikli diş macunun yalnızca *S. mutans*'a etki gösterdiği bildirilmiştir. Fitokimyasal içerikli macun, triklosan- fluorid içerikli konvensiyonel macunlarla karşılaştırıldığında antimikrobiyal etkileri benzer olup, konvensiyonel macunların yerine alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (14).

Bitkilerle ilgili araştırmaların fazla yapıldığı ülkelerden biri Hindistan'da Saxena ve ark. ülkelerinde yaygın kullanılan sekiz bitkisel diş macunun %100 ve %50 konsantrasyonlarındaki antimikrobiyal etkinliklerini ağız hastalıklarının en sık etkeni olan yedi farklı mikroorganizmaya (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *A. viscosus*, *C. albicans*, *L. acidophilus*) karşı disk difüzyon metodu ile değerlendirmişlerdir. Konvensiyonel olarak üç farklı fluorid içeren diş macunu kontrol grubu olarak değerlendirilmeye alınmış ve 48. saatin sonunda tüm grupların inhibisyon zonları ölçülmüştür. Her iki konsantrasyonda da *Azadirachta indica* (neem), *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı) içeren Smyle Herbal'ın en geniş inhibisyon zonu gösteren bitkisel içerikli macun olduğu, *Salvadora persica* (misvak), mentol içeren Himalaya Herbal'ın ise ikinci en iyi değerleri gösteren bitkisel içerikli macun olduğu

belirtilmiştir. Bitkisel içerikli Smyle, Himalaya, Dabur Meswak macunlarının florid içeren Colgate, Pepsodent, Close-Up diş macunlarından her iki konsantrasyonda da daha etkili sonuçlar verdiği bildirilmiştir (230). Bu çalışmada içeriğinde *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı) içeren tek bitkisel içerikli diş macunu olan Agarta'nın oluşturduğu inhibisyon zonu, bitkisel içerikli macunlar arasındaki en geniş inhibisyon zonu olarak gözlenmiş ve bu yönüyle Saxena ve ark.'nın çalışması ile örtüşmektedir. Uçucu yağ içeren macunların geniş inhibisyon zonu gösterme sebebi bu yağların çeşitli bileşenlerden oluşması ve fenolik yapıdaki monoterpenlerin mikrobiyal hücre geçirgenliğini değiştirme, sitoplazmik zarar verme, hücresel enerji sistemine müdahale etme ve proton hareket gücünü bozma yetenekleri ile ilişkilendirilmiştir.

Çoğu *in vitro* çalışmada yalnızca tek bir bitkisel ekstrakt incelenmiş ve antimikrobiyal özellik gösterdiği savunulmuştur. Ancak bu ürünlerin macun içerisinde kullanımında diğer deterjan ve abrazyivlerle bir araya gelmesi ile aktif özelliklerini yitirebilecekleri, antimikrobiyal etkinliklerini kaybedebilecekleri ve bitkisel içerikli ürünlerin konsantrasyon miktarı ile antimikrobiyal aktivite arasında doğru orantılı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Bitkisel ekstraktın macun içeriğindeki diğer maddelerle etkileşiminin antimikrobiyal etkinliği değiştirebildiği bildirilmiştir (156, 230).

Jain ve ark., *Aloe barbadensis* (aloe vera) jelin dört ağız patojenine (*S. mutans*, *Clostridium bacilli*, *A. actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus aureus*)'a karşı antibakteriyel etkisini inceledikleri *in vitro* çalışmada 20 hastadan subgingival diş taşları ve periodontal, periapikal apseleri aspire ederek örnek almışlardır. *Aloe barbadensis* (aloe vera) yaprakları yıkadıktan sonra kalın epidermis tabakası kaldırılıp katı mukilagenöz jeli steril bir kapta toplamışlardır. 10 ml jeli 100 ml %2'lik Dimetil sülfoksitle (DMSO) karıştırıp 4°C'de saklamış, hazırlanan jeli disk difüzyon ve mikro dilüsyon yöntemleri ile MİK değerlerini ve inhibisyon zonlarını ölçmüşlerdir. Kontrol grubu olarak Oflaksasin ve Siprofloksasin'in kullanıldığı çalışmada *Aloe barbadensis* (aloe vera) jelin %100 ve %50' lik konsantrasyonlarda antibiyotiklere yakın inhibisyon zon değeri oluşturduğunu, %25 ve %12,5 konsantrasyonlarında ise inhibisyon zonu oluşmadığını belirtmişlerdir. MİK'i en düşük *S. mutans* ve *Staph. aureus*'ta ölçmüşlerdir. Yüksek konsantrasyonlarda (>%50) alternatif antibakteriyel ajan olarak *Aloe barbadensis* (aloe vera)'nın ağız patojenlerine karşı kullanılabileceğini bildirmişlerdir (127).

Vlachojannis ve ark. dört farklı bitkisel ürünün 16 farklı ağız patojenine karşı antibakteriyel etkisini araştırmışlardır. *Spilanthus oleracea* (diş otu) %30, *Apis mellifera* (propolis) %28, *Allium sativum* (siyah sarımsak) %30 ve *Nigella sativa* (çörek otu) %20 ekstraktları ile etanol, tween 80, su çözeltilerini kullanarak MİK, MBK değerlerini inceledikleri çalışmada *Allium sativum* (siyah sarımsak) ve *Nigella sativa* (çörek otu) sulu çözeltilerinde bulanık görüntü oluştuğundan MİK, MBK/MFK'yı değerlendirememişlerdir. Çalışma sonucunda en yüksek antimikrobiyal etkinin %99 ile *Apis mellifera* (propolis)'e ait olduğunu, daha sonra *Spilanthus oleracea* (diş otu) ile *Allium sativum* (siyah sarımsak) (%90) ve *Nigella sativa* (çörek otu) ekstraktı (%60)'na ait olduğunu bildirmişlerdir. Kullanılan dört bitkisel ekstraktın da antimikrobiyal etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (283).

Cinnamomum verum (tarçın kabuğu), *Foeniculum vulgare* (rezene), *Ocimum basilicum* (fesleğen), *Mentha piperita* (bahçe nanesi), *Mentha spicata* (mızraklı nane), *Capsicum annuum* (siyah biber), *Citrus histriks* (kaffir limonu) ekstraktlarının kullanıldığı Wiwatanarattanabut ve ark.'nın çalışmasında bitkisel içerikler *S. mutans* ve *L. casei*'ye karşı antikaryojenik ve antiplak aktiviteleri agar difüzyon metoduyla değerlendirilmiştir. Bitkilerin yaprak, çekirdek veya kabuklarından elde edilen ekstraktlar hazır elde edilmiş, yapay tükürük inkubasyonu ve bakteri suşları eklenmiş, 1., 2., 4., 24. saatlerde ölçümler yapılmıştır. Pozitif kontrol grubu %2'lik klorheksidin gargarası, negatif kontrol grubu %10'luk Dimetil sülfoksit olarak kullanılmıştır. MİK ve MBK değerleri kaydedilmiş, *Capsicum annuum* (siyah biber) dışında tüm bitkisel ekstraktların antikaryojenik özelliğe sahip olduğu, en yüksek antimikrobiyal etkinin ise *Cinnamomum verum* (tarçın kabuğu)'na ait olduğu bildirilmiştir. Çalışmada kullanılan ekstraktlar *S. mutans*'a, *L. casei*'den daha etkin olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarının literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık göstermesinin sebebinin coğrafik bölge, hasat zamanı, ekstrakt prosedürleri, zaman, doz farklılığı olabileceği bildirilmiştir (285).

Shaheen ve ark. Hindistan'da yaygın kullanılan 10 bitkisel diş macununun altı mikroorganizmaya (*S. mutans*, *S. sanguinis*, *A. viscosus*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. albicans*) karşı antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Difüzyon ve full strength yöntemlerini kullandıkları çalışmada *Streptococcus pyogenes*'in bitkisel diş macunlarına en duyarlı mikroorganizma olduğunu belirlemişlerdir. *Azadirachta indica*

(neem), *Acacia arabica* (arabik akasya), *Mentha spicata* (mızraklı nane) bitkisel ekstraktlarını içeren Danthi Kanthi'nin *A. viscosus* dışında 1:1 konsantrasyonda ve full strengthte en etkili bitkisel macun olduğunu bildirmişlerdir. *Glycyrrhiza glabra* (meyan kökü), *Caryophylli aetheroleum oil* (karanfil yağı), *Mentha piperita* (nane), *Curcuma longa* (zerdeçal) bitkisel ekstraktlarını içeren Amar Premium *S. aureus* dışında beş mikroorganizmaya karşı geniş inhibisyon zonu oluşturduğunu, *Candida albicans* 'a karşı Amar Premium'un önemli etki gösterdiğini ve *Salvia officinalis* (adaçayı), *Commiphora myrrha* (mür), *Eucalyptus globus* (ökaliptus), *Melaleuca alternifolia* (çay ağacı yağı), *Matricaria recutita* (papatya) bitkisel ekstraktlarını içeren Colgate Herbal'in *S. aureus* dışında diğer beş mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etkisi olduğunu belirtmişlerdir (239).

Randall ve ark. bitkisel içerikli ve floridli diş macunlarının *in vitro S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkilerini inceledikleri çalışmada, Avustralya'da popüler olarak kullanılan 16 adet diş macununu değerlendirmişlerdir. Agar difüzyon metodu kullanılan çalışmada macunların altısı bitkisel içerikli diş macunu olup ayrıca floridli içerikleri de incelemişlerdir. Negatif kontrol grubu PBS (phosphate buffer salin) ve pozitif kontrol grubu olarak da %0,25'lik klorheksidini kullanmışlardır. Floridli diş macunları içerisinde en yüksek antibakteriyel etki Colgate Total' de saptanmış olup, bu değerlerin florid konsantrasyonu ile doğru orantılı olmadığını, kullanılan bitkisel diş macunlarından *Eucalyptus globus* (ökaliptus), *Cinnamon Cinnamomum verum* (tarçın), *Mentha piperita* (nane) içeren Herbal Fresh ve *Carum petroselinum* (maydanoz), *Seed oil* (tohum yağı) içeren Macro'nun antibakteriyel etkinliğinin olduğunu belirtmişlerdir. NaF, SLS, triklosan, stannöz florid, sodyum monofluorofosfatı ayrı ayrı değerlendirmişler ve en geniş inhibisyon zonun stannöz florid içerikli macunda olduğunu (24,3 mm), macun içerisindeki SLS'nin triklosan ve klorheksidinden daha fazla antimikrobiyal özelliğe sahip olduğunu ve floridli diş macunların, florid içermeyenlere göre *S. mutans* 'a karşı daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (216).

Vahid Dastjerdi ve ark. *Punica granatum* (nar) çiçeği sulu ekstraktının ortodontik tel üzerinde biyofilm oluşumunu ve yaygın beş ağız bakterisi üzerine antibakteriyel etkinliklerini makrodilüsyon yöntemiyle araştırmışlardır. *Punica granatum* (nar) çiçeklerini kaynatılan suya atıp, buharlaştırmış, kurutmuş ve buzdolabında saklamışlardır. Pozitif ve negatif kontrol grupları ile karşılaştırma yapmış

ve MİK, MBK değerlerini incelemişlerdir. Ortodontik telden bir parça kesip, beş bakteriyi (*S. mutans*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *S. salivarius* ve *E. faecalis*) içeren biyofilmle kaplamışlardır. En yüksek antimikrobiyal etkinin %6,25, %12,5, %25, %50'lik kullanılan konsantrasyonlarda *S. sanguinis*'e karşı olduğunu, *S. mutans*'a karşı ise %25'lik sulu çözeltide inhibisyon zonu oluştuğunu bildirmişlerdir (272).

Ledder ve ark. üçü bitkisel, biri floridli, biri triklosan içerikli olmak üzere beş adet diş macunun ağız patojenlerine karşı antibakteriyel etkinliklerini hidroksiapatit disk kullanarak MİK, MBK ölçümleri ile incelemişlerdir. Negatif kontrol grubu olarak steril broth, pozitif kontrol grubu olarak ise bir gece önceden bekletilmiş diş macunu eklenmemiş kültür kullanmışlardır. Çalışmada kullanılan tüm macunların *Candida albicans*'a karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir. *Mentha piperita oil* (nane yağı), *Foeniculum vulgare* (rezene), *Citrus limonum* (limon) ve sodyum monofluorofosfatı içeren Kingfisher Mint'in özellikle streptokoklara etkili olduğunu, triklosan içerikli Colgate Total'in çalışmada kullanılan beş macun içerisinde en fazla antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu ve bitkisel içerikli diş macunların üçünün de antibakteriyel etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda antimikrobiyal etkinlik sıralamasını Colgate Total> Kingfisher Mint>Colgate Cavity Protection >Parodontax Fluoride>Corsodyl Daily olarak kaydetmişlerdir. Dental plağı uzaklaştırma etkisinin en iyi Kingfisher Mint'e ait olduğunu, Colgate Total 'in ise en yüksek redüksiyon potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir (155).

Yapılan çalışmalarda, metodolojik değerlendirmedeki heterojenliğin ürün etkinliğini belirlemede engel teşkil ettiği, deneylerde bitkisel ürün kullanımında tek tip raporlama eksikliği olduğu belirtilmiştir. Bitkisel moleküllerin ürün çalışmaları için kılavuz ilkelerin bildirilmesine ihtiyaç duyulduğu ve sentezlenmiş kanıtların kalitesinin düşüklüğü, ağız hijyen ürünleri kullanımında bitkisel macunları floridli macunlara alternatif olarak tavsiye etmek için henüz erken olduğu bildirilmiştir (128).

6. SONUÇLAR

Bitkisel içerikli diş macunlarının antibakteriyel etkinliklerinin *in vitro* *S. mutans* biyofilm modelinde karşılaştırılmalı olarak incelendiği bu çalışma dahilinde şu sonuçlar elde edilmiştir:

- İnhibisyon zon değerlerinin karşılaştırıldığı ilk aşamada en geniş inhibisyon zonuna sahip diş macunu 500 ppm florid içeren Oral B bulunmuştur.
- Çalışmamızda kullanılan 19 bitkisel içerikli diş macunundan inhibisyon zonu gösterenlerin Urtekram, Bioplante, Ersag, R.O.C.S. Baby, Agarta olduğu bulunmuştur.
- Bitkisel içerikli macunlar içerisinde en geniş inhibisyon zonu gösteren macunun Agarta ve en düşük inhibisyon zonu gösteren diş macunu Bioplante olarak bulunmuştur.
- Oluşturulan biyofilm üzerinde kalan *S. mutans* miktarlarının cfu/ml ile değerlendirildiği çalışmanın ikinci aşamasında Oral B, Bioplante ve Agarta diş macunlarında *S. mutans* kolonileri belirlenme limitinin altında kalmıştır.
- Biyofilm üzerinde en fazla bakteri miktarı sırasıyla R.O.C.S. Baby, Ersag ve Urtekram diş macunlarında olduğu belirlenmiştir.
- En yüksek antibakteriyel etkinliğin floridli Oral B; *Salvia officinalis* (adaçayı), *Rosmarinus officinalis* (biberiye), *Mangifera indica* (mango) içeren Bioplante ve *Salvia officinalis* (adaçayı), *Salvadora persica* (misvak), *Melaluca alternifolia* (çay ağacı yağı), *Eucalyptus globus oil* (ökaliptus yağı), *Mentha piperita oil* (nane yağı), *Citrus limon oil* (limon yağı) içeren Agarta diş macunlarında olduğu bulunmuştur.
- İçeriğinde ortak olarak *Salvia officinalis* (adaçayı) içeren iki bitkisel diş macunun antibakteriyel özelliğe sahip olduğu bulunmuştur.
- Farklı içerik ve aktif bileşenlere sahip diş macunlarının incelenen *S. mutans*'a karşı farklı derecelerde antibakteriyel etkilerinin olduğu belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda, ağız ve diş sağlığı açısından bitkisel içerikli diş macunların hem planktonik, hem de biyofilm halindeki *S. mutans* üzerinde etkili olduğu desteklenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Abd el Rahman H, Skaug N, Francis G. *In vitro* antimicrobial effects of crude miswak extracts on oral pathogens. *The Saudi Dental Journal* 2002; 14: 26-32.
2. Abd el Rahman H, Skaug N, Whyatt AM, Francis GW. Volatile compounds in crude *Salvadora persica* extracts. *Pharmaceutical Biology* 2003; 41 (6): 399-404.
3. Abdollahzadeh S, Mashouf R, Mortazavi H, Moghaddam M, Roozbahani N, Vahedi M. Antibacterial and antifungal activities of punica granatum peel extracts against oral pathogens. *J Dent (Tehran)* 2011; 8(1): 1-6.
4. Addy M, Hunter ML. Can tooth brushing damage your health? Effects on oral and dental tissues. *Int Dent J* 2003; 53: Suppl 3: 177- 86.
5. Addy M, Urquhart E. Dentine hypersensitivity: its prevalance, aetiology and clinical management. *Dent Update* 1992; 19 (10): 407-8.
6. Addy M, West NX. The role of toothpaste in the aetiology and treatment of dentine hypersensitivity. *Monogr Oral Sci* 2013; 23: 75-87.
7. Addy M. Dentin hypersensitivity: new perspectives on an old problem. *Int Dent J* 2002; 52 (5) (Suppl 1): 367-375.
8. Agarwal P, Nagesh L. Comparative evaluation of efficacy of 0.2% Chlorhexidine, Listerine and Tulsi extract mouth rinses on salivary Streptococcus mutans count of high school children-RCT. *Contemporary clinical trials* 2011; 32 (6): 802-8.
9. Ahmad H, Ahamed N. Therapeutic properties of Meswak chewing sticks: A review. *Afr J Biotechnol* 2012; 11: 14850–7
10. Ahn SJ, Lim BS, Yang HC, Chang YI. Quantitative analyses of the adhesion of cariogenic streptococci to orthodontic metal brackets. *Angle Orthod* 2005; 75(4): 666-71.
11. Amorati R, Foti MC, Valgimigli L. Antioxidant activity of essential oils. *J Agric Food Chem* 2013; 61(46): 10835-10847

12. Anderson JM. Future challenges in the *in vitro* and *in vivo* evaluation of biomaterial biocompatibility. *Regen Biomater* 2016; 3 (2): 73–77.
13. Andiará DR, Ferreiro DC, Silva RAB, Queiroz AM, Silva LAB. Antimicrobial activity of toothpaste containing natural extracts, chlorhexidine or triclosan. *Brazilian Dental Journal* 2014; 25(3): 186-190.
14. Anushree B, Fawaz MA, Naraharı R, Shahela T, Syed A. Comparison of antimicrobial efficacy of triclosan-containing herbal and homeopathy toothpastes- An *in vitro* study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015; 9 (10): 05-08.
15. Aren G. Fissür örtücü uygulamalarının tükürük mutans streptokokları ve laktobasil oranlarına etkisi. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 1995; 29: 80-83.
16. Asokan S, Rathan J, Muthu MS, Rathna PV, Emmadi P, Chamundeswari R. Effect of oil pulling on *Streptococcus mutans* count in plaque and saliva using Dentocult SM Strip mutans test: A randomized, controlled, triple-blind study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2008; 26 (1): 12-17.
17. Atalayın Ç, Ateş M, Tezeh H. Farklı diş macunlarının antimikrobiyal etkinliğinin incelenmesi. *Journal of BSHR* 2018;2 (3): 156-164.
18. Auschill TM, Deimling D, Hellwig E, Arweiler NB. Antibacterial effect of two toothpastes following a single brushing. *Oral Health Prev Dent* 2007; 5: 25–32.
19. Awadalla HI, Ragab MH, Bassuoni mw, Fayed MT, Abbas MO. A pilot study of the role of green tea use on oral health. *International journal of dental hygiene* 2011; 9(2): 110- 116.
20. Ayad F, Ayad N, Delgado E, Zhang YP, DeVizio Y, Cummins D, Mateo LR. Comparing the efficacy in providing instant relief of dentin hypersensitivity of a new toothpaste containing %8 arginine, calcium carbonate and 1450 ppm fluoride to a benchmark desensitizing toothpaste containing 2% potassium ion and 1450 ppm fluoride, and to a control toothpaste with 1450 ppm fluoride: A three-day clinical study in Mississauga, Canada. *J Clin Dent* 2009; 20 (Spec Iss): 115-122.

21. Babich H, Babich JP. Sodium lauryl sulfate and triclosan: *in vitro* cytotoxicity studies with gingival cells. *Toxicol Lett* 1997; 91 (3): 189-96.
22. Baig AA, Kozak KM, Cox ER, et al. Laboratory studies on the chemical whitening effects of a sodium hexametaphosphate dentifrice. *J Clin Dent* 2002; 13: 19-24.
23. Bairwa R, Gupta P, Gupta VK, Srivastava B. Traditional medicinal plants: Use in oral hygiene. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences* 2012; Vol. 1(4): 1873-1882.
24. Bajpai VK, Baek KH, Kang SC. Control of *Salmonella* in foods by using essential oils: A review. *Food Res Int* 2012; 45(2): 722-734.
25. Bakir E, Turker N, Istanbulu O. Chemical composition of peaches used for commercial juice production in Turkey sugars, organic acids and amino acids. *Gida* 2007; 32(1): 15-23.
26. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils- A review. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(2): 446-475.
27. Bakri IM, Douglas CW. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *Archives of oral biology* 2005; 50(7): 645-651.
28. Ban SH, Kwon YR, Pandit s, Lee YS, Yi HK, Jeon JG. Effects of a bio-assay guided fraction from *Polygonum cuspidatum* root on the viability, acid production and glucosyltransferase of *mutans streptococci*. *Fitoterapia* 2010; 81(1): 30-34.
29. Bao XD, Yue L, Gao XJ. Characterization of *Streptococcus oligofermentans* sucrose metabolism demonstrates reduced pyruvic and lactic acid production. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(21):499-503.
30. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact* 2010; 188(2):319-33.
31. Barnes VM, Richter R, DeVizio W. Comparison of the short-term antiplaque/antibacterial efficacy of two commercial dentifrices. *J Clin Dent* 2010; 21: 101-4.

32. Bartlett D. Etiology and prevention of acid erosion. *Compend Contin Educ Dent* 2009; 30 (9): 616-20.
33. Bayırlı G, Şirin Ş. Konservatif Diş Tedavisi. İstanbul.1982.
34. Bhandari MR, Kawabata J. Organic acid, phenolic content and antioxidant activity of wild yam (*Dioscorea Spp.*) tubers of Nepal. *Food Chem* 2004; (2): 163-168.9
35. Bhat SS, Hegde K, Ratheesh MS. Comparison of antimicrobial potential of various herbal dentifrices. *Int. Journal of Dental and Medical Research* 2014; 1 (3):41-45.
36. Bhati N, Jaidka S, Somoni R. Evaluation of antimicrobial efficacy of aloe vera and meswak containing with fluoridated dentifrice: An *in vivo* study. *J Int Soc Prev Community Dent* 2015; 5 (5): 394-399.
37. Botushanov PI, Grigorov GI, Aleksandrov GA. A clinical study of a silicate toothpaste with extract from propolis. *Folia medica* 2001; 43(1-2): 28-30.
38. Bouzouita N, Omri AE, Kachouri F, Moncef CM. Chemical composition of bergamot essential oil obtained by hydrodistillation. *J Chem Chem Eng* 2010; 4(4): 60-62.
39. Bruno M, Taddeo F, Medeiros IS, Cristina L, Boara C, Martins M. Relationship between toothpastes properties and patient-reported discomfort: Crossover study. *Clin Oral Investig* 2016; 20(3): 485-94.
40. Buma R, Maeda T, Kamei M, Kourai H. Pathogenic bacteria carried by companion animals and their susceptibility to antibacterial agents. *Biocontrol Sci* 2006; 11:1-9.
41. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in food-a review. *Food Microbiol* 2004; 94: 223-253.
42. Busscher HJ, White DJ, van der Mei HC, et al. Hexametaphosphate effects on tooth surface conditioning film chemistry- *in vitro* and *in vivo* studies. *J Clin Dent* 2002; 13: 38-43.
43. Calo JR, Crandall PG, O'Bryan CA, Ricke SC. Essential oils as antimicrobials in food systems- A review. *Food Control* 2015; 54: 111-119.

44. Campus G, Cagetti MG, Sacco G, Solinas G, Mastroberardino S, Lingström P. Six months of daily high-dose xylitol in high-risk schoolchildren: a randomized clinical trial on plaque pH and salivary mutans streptococci. *Caries Res* 2009; 43 (6): 455-61.
45. Carey CM. Focus on fluoridates: Updates on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *J Eurd Based Dent Pract* 2014; 14: 95-102.
46. Carranza FA. Clinical diagnosis. Clinical periodontology 1996.
47. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (1): 50-62.
48. Carvalho F, Negrini T, Sacramento L, Hebling J, Spolidario D, Duque C. The *in vitro* antimicrobial activity of natural infant fluoride-free toothpaste on oral microorganisms. *J Dent Child* 2011; 78 (1): 3-8.
49. Caufield PW, Griffen AL. Dental Caries: An Infection And Transmissible Disease. *Pediatr Clin North Am* 2000 Oct;47(5):1001–1019.
50. Cemeroğlu B, Yemenicioğlu A, Özkan M. Meyve ve Sebzelerin Bileşimi. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi 1, In: Cemeroğlu B, editör. Başkent Klişe Matbaacılık, Ankara, 2004. pp. 1-188.
51. Chabanski MB, Gillam DG. Aetiology, prevalence and clinical features of cervical dentine sensitivity. *J Oral Rehabil* 1997; 24 (1): 15-19.
52. Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T, Kahla-Nakbi AB, Rouabhia M, Mahdouani K, *et al.* The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzigium aromaticum* L. *Myrtaceae*): A short review. *Phytother Res* 2007; 21: 501-6
53. Chaieb K, Zmantar T, Ksouri R, Hajlaoui H, Mahdouani K, Abdelly C, *et al.* Antioxidant properties of the essential oil of *Eugenia caryophyllata* and its antifungal activity against a large number of clinical *Candida* species. *Mycoses* 2007; 50: 403-6.

54. Charle C, Lostler KM. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: a clinical trial. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 428–33.
55. Charles CH, Mostler KM, Bartels LL, Mankodi SM. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-months clinical trial. *J Clin Periodontol* 2004; 31(10): 878-84.
56. Chung J, Ha ES, Park HR, Kim S. Isolation and characterization of *Lactobacillus* species inhibiting the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Oral microbiology and immunology* 2004; 19(3): 214-216.
57. Clifton CM. Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *Journal of Evidence Based Dental Practice* 2014; 14: 95-102.
58. Cueva C, Moreno-Arribas MV, Martín-Álvarez PJ, Bills G, Vicenta MF, Basilio A, Rivas CL, Requena T, Rodriguez JM, Bartolomé B. Antimicrobial activity of phenolic acids against commensal, probiotic and pathogenic bacteria. *Res Microbiol* 2010; 161(5): 372-382.
59. Cvetanović A, Švarc-Gajić J, Zeković Z, Mašković P, Đurović S, Zengin G, Delerue-Matos C, Lozano-Sánchez J, Jakišić A. Chemical and biological insights on aronia stems extracts obtained by different extraction techniques: From wastes to functional products. *J Supercrit Fluids* 2017; 128: 173-181.
60. Cvikl B, Lussi A, Gruber R. The *in vitro* impact of toothpaste extracts on cell viability. *Eur J Oral Sci* 2015; 123(3): 179-85.
61. Çağlar E, Kavaloğlu SC, Kuşçu OO, Sandallı N, Holgerson PL. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clinical Oral Investigation* 2007; 11: 425-9.
62. Çakır F, Gürkan S, Attar N. Çürük mikrobiyolojisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2010; 34(3-4) 78-91.
63. Dagli N, Dagli R, Baroudi K. Essential oils, their therapeutic properties and implication in dentistry: A review. *Journal of International Society of Preventive Community Dentistry* 2015; 5(5): 335-340.
64. Dağ C., Özalp N. Ağız- diş sağlığının vazgeçilmezi: Diş macunları. *Acta Odontol*

Turc 2013; 30(3):149-56.

65. Danielson B, Baelum V, Manji F, Fejerskov O. Chewing stick, toothpaste and plaque removal. *Acta odontologica Scandinavica* 1989; 47:121-125
66. Darmani H, Al-Hiyasat A, Elbetieha A, Alkofahi. The effect of an extract of *Salvadora persica* (Meswak, chewing stick) on fertility of male and female mice. *Phytomedicine* 2003; 10 (1): 63–65.
67. Darmani H, Nusay T, Al-Hiyasa S. Effects of extracts of miswak and derum on proliferation of Balb/C 3T3 fibroblasts and viability of cariogenic bacteria. *Int J Dent Hyg.* 2006; 4 (2): 62–66.
68. Davies R, Scully C, Preston AJ. Dentifrices an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(6): 976-82.
69. De Oliveira SM, Torres TC, Pereira SL, Mota OM, Carlos MX. Effect of dentifrice containing Aloe vera on plaque and gingivitis control. A double-blind clinical study in humans. *J Appl Oral Sci* 2008; 16: 293–6.
70. De Rossi A, Ferrero DCA, de Silva RAB, de Queiroz AM, de Silva LAB, Nelson-Filho P. Antimicrobial activity of toothpastes containing natural extracts, chlorhexidine or triclosan. *Brazilian Dental Journal* 2014; 25 (3): 186-190.
71. De Sousa Guedes JP, da Costa Medeiros JA, de Souza e Silva RS, de Sousa JMB, da Conceição ML, de Souza EL. The efficacy of *Mentha arvensis* L. and *M. piperita* L. essential oils in reducing pathogenic bacteria and maintaining quality characteristics in cashew, guava, mango, and pineapple juices. *Int J Food Microbiol* 2016; 238: 183-192.
72. Delamare L, Paula A, Moschen-Pistorello IT, Artico L, Atti-Serafini L, Echeverrigaray S. Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil. *Food Chem* 2007; 100(2): 603-608.
73. Dentifrices and Mouthwashes Accepted Dental Therapeutics by Council on American Dental Associations. Chicago: American Dental Association 1975; p. 306- 309.

74. Diao WR, Hu QP, Zhang H, Xu JG. Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action of essential oil from seeds of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). *Food Control* 2014; 35(1): 109-116.
75. Duarte S, Gregoire S, Singh AP, Vorsa N, Schaich K, Bowen WH. Inhibitory effects of cranberry polyphenols on formation and acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms. *FEMS microbiology letters* 2006; 257(1): 50-56.
76. Duarte S, Koo H, Bowen WH, Hayacibara MF, Cury JA, Ikegaki MA, Rosalen PL. Effect of a novel type of propolis and its chemical fractions on glucosyltransferases and on growth and adherence of mutans streptococci. *Biol Pharm Bull* 2003; 26 (4): 527-31.
77. Eid M, Selim H, al-Shammery A. Relationship between chewing sticks (Miswak) and periodontal health. Part 1. Review of the literature and profile of the subjects. *Quintessence Int* 1990; 21 (11): 913–917.
78. Ekşi A, Özen İT. Kivi meyvesinin kimyasal bileşenleri ve fonksiyonel özellikleri. *Ordu Üniv Bil Tek Derg* 2012; 2(2): 54-67.
79. Eley BM. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque a review. *British dental journal* 1999; 186(6): 286-296.
80. Ercan G, Gülal E, Diş hekimliğinde kullanılan bazı bitkilerin antibakteriyel ve antifungal etkileri, *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2015; 92-97
81. Erdem G. Propolisin diş çürüğü oluşumuna etkisinin sıçan dişlerinde incelenmesi. (Doktora tezi) 2002, Ankara Üniversitesi.
82. Falzon CC, Balabanova, A. Phytotherapy: An introduction to herbal medicine. *Prim Care* 2017; 44: 217-227.
83. Farag RS, Daw ZY, Hewedi FM, El-Baroty GSA. Antimicrobial activity of some Egyptian spice essential oils. *J Food Prot* 1989; 52(9): 665-667.
84. Fatima S, Farooqi AH, Kumar R, Khanuja SP. Antibacterial activity possessed by medicinal plants used in tooth powder. *J Med Arom Pl Sci* 2000; 22: 187-9.
85. Featherstone JDB. Dental caries: a dynamic disease process. *Aust Dent J* 2008; 53: 286-291.
86. Fejerskov O. Changing paradigms in concept on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res* 2004; 38 (3): 182-91.

87. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25(1): 5-12.
88. Ferrazzano GF, Roberto L, Amato I, Cantile T, Sangianantoni G, Ingenito A. Antimicrobial properties of green tea extract against cariogenic microflora: an in vivo study. *Journal of medicinal food* 2011; 14(9): 907-911.
89. Fischman SL, Yankell SL. Dentifrices, Mouthrinses and Chewing Gums. In: Harris NO, Garcia-Godoy F, editors. *Primary Preventive Dentistry*. New Jersey: *Prentice Hall* 2004 pp 119-136.
90. Fisher K, Philips C. Potential antimicrobial uses of essential oils in food: is citrus the answer? *Trends Food Sci Technol* 2008; 19 (3): 156-164.
91. Flores P, Hellín P, Fenoll J. Determination of organic acids in fruits and vegetables by liquid chromatography with tandem-mass spectrometry. *Food Chem* 2012; 132: 1049-1054.
92. Forssten SD, Björklund M, Ouwehand AC. *Streptococcus mutans*, caries and simulation models. *Nutrients* 2010; 2(3): 2-8.
93. Forward G.C., James A.H., Barnett P., Jackson R.J. Gum health product formulations: what is in them and why? *Periodontol* 2000;15: 32- 9.
94. Fraga CPT, Mayer MPA, Delgado Rodrigues CRM. Use of chewing gum containig %15 of xylitol and reduction in mutans streptococcci salivary levels. *Braz Oral Res* 2010; 24 (2): 142-6.
95. Gamboa F, Plazas L, García DA, Aristizabal F, Sarraalde AL, Lamby CP, Abba M. *Acta Odontol Latinoam* 2018; 31(3): 156-163.
96. Ganss C, Schlueter N, Preiss S, Klimek J. Tooth brushing habits in uninstructed adults-frequency, technique, duration and force. *Clin Oral Investig* 2009; 13: 203-208.
97. Gazi MI, Davies TJ, Al-Bagieh N, Cox SW. The immediate- and medium-term effects of Meswak on the composition of mixed saliva. *Journal of clinical periodontology* 1992; 19(2): 113- 117.

98. Geidel A, Schrödl W, Jentsch H. Control of plaque and gingivitis by an herbal toothpaste- A randomized controlled study. *Oral Health Prev Dent* 2017; 15(5): 407-413.
99. George J, Hegde S, Rajesh KS, Kumar A. The efficacy of a herbal-based toothpaste in the control of plaque and gingivitis: a clinico-biochemical study. *Indian J Dent Res* 2009; 20(4): 480-2.
100. Gerlach RW, Hyde JD, Poore CL, Stevens DP, Witt JJ.: Breath effects of three marketed dentifrices: a comparative study evaluating single and cumulative use. *J Clin Dent* 1998; 9(4): 83-8.
101. Gibraiel F, Rajput M, Rajput MS, Singh M, Saxena N, Vishal A, Kumar A. *In vitro* study to investigate the antimicrobial efficacy of different toothpastes and mouthrinses. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2014; 5: 245–57.
102. Glavind L, Zeuner E, Attström R. Oral hygiene instruction of adults by means of a self-instructional manual. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 165–176.
103. Grace CK, Cleveland O. The relationship of materia alba and dental plaque to periodontal disease. *The Journal of Periodontology* 1952; 164.
104. Groppo FC, Bergamaschi Cde C, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RH, de Andrade ED. Use of phytotherapy in dentistry. *Phytother Res* 2008; 22: 993-998.
105. Gundogdu M, Yilmaz H. Organic acid, phenolic profile and antioxidant capacities of pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars and selected genotypes. *Sci Hortic (Amsterdam)* 2012; 143: 38-42.
106. Güven Y, Üstün N, Tuna-İnce EB, Aktören O. Antimicrobial effect of newly formulated toothpastes and a mouthrinse on spesific microorganisms: An *in vitro* study. *Eur J Dent* 2019; 13 (2): 172-177.
107. Gyawali R, Ibrahim SA. Natural products as antimicrobial agents. *Food Control* 2014; 46: 412-429.
108. Hakgüdener Y, Mısırlıgil A, Demirtola N, Alaçam T. Diş çürüklerinin tedavisinden önce ve tedavi sonrasında Laktobasil'lerin asit oluşturma göstergesi olarak kullanılan Synder deneyi ile alınan sonuçlar. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry* 1980; 14(2): 167-72.

109. Halawany HS. A review on meswak (*Salvadora persica*) and its effect on various aspects of oral health. *The Saudi Dental Journal* 2012; 24: 63-69.
110. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev* 1980; 44 (2): 331-384.
111. Hamilton-Miller JM. Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*). *Journal of medical microbiology* 2001; 50(4):299-302.
112. Hardie J. Concerns regarding infection control recommendations for dental practice. *J Can Dent Assoc* 1992; 58 (5): 377-8.
113. Harris NO, Garcia-Godoy F. Primary preventive dentistry. 6th edn. Upper Saddle River. NJ: Pearson Education 2004.
114. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH. *In vitro* and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *Journal of ethnopharmacology* 2005; 501(1-3):110-115.
115. He T, Britt M, Biesbrock A R&B. Innoviations in global dentifrice technology: An advanced stannous-containing sodium fluoride dentifrice. *Am J Dent* 2010; 23 (Sp Is B): 3B-10B.
116. Healy CM, Cruchley AT, Thornhill MH, Williams DM. The effect of sodium lauryl sulphate, triclosan and zinc on the permeability of normal oral mucosa. *Oral Dis* 2000; 6 (2): 118-23.
117. Heddle JA, Hite M, Kirkhart B, Mavournin K, MacGregor JT, Newell GW. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene- Tox Program. *Mutat Res* 1983; 123 (1): 61-118.
118. Herlofson BB, Barkwoll P. Sodi u lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers: a preliminary study. *Acta Odontologica Scandinavica* 1994; 52 (5): 257-259.
119. Hildebrant G, Lee I, Hodges J. Oral mutans streptococci levels following use of a xylitol mouth rinse: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Spec Care Dentist* 2010; 30 (2): 53-8.

120. Hilgenberg SP, Pinto SC, Farago PV, Santos FA, Wambier DS. Physical-chemical characteristic of whitening toothpaste and evaluation of its effects on enamel roughness. *Braz Oral Res* 2011; 25 (4): 288-94.
121. Hmid I, Elothmani D, Hanine H, Oukabli A, Mehinagic E. Comparative study of phenolic compounds and their antioxidant attributes of eighteen pomegranate (*Punica granatum L.*) cultivars grown in Morocco. *Arab J Chem* 2017; 10: 2675-2684.
122. Hodges NJ, Franks IM. Modelling coaching practice: The role of instruction and demonstration. *J Sports Sci* 2002; 793-811.
123. Hu D, Zhang Y P, Petrone M, Volpe A R, DeVizio W, Giniger M. Clinical effectiveness of a triclosan/copolymer/sodium fluoride dentifrice in controlling oral malodour: a 3-week clinical trial. *Oral Dis* 2005; 11: 51-3.
124. Huang Z, Zhang K, Deng M, Exterkate RAM, Liu C, Zhou X, Cheng L. Effect on arginine on the growth and biofilm formation of oral bacteria. *Arch Oral Biol* 2017; 82: 256-262.
125. International Organization for Standardization. Dentistry- Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry. Test methods for dental materials. ISO 7405: 1996.
126. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of licorice root (*Glycyrrhiza sp.*), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 46 (3): 167-92.
127. Jain S, Rathod N, Nagi R, Sur J, Laheji A, Gupta N, Agarwal P, Prasad S., Antibacterial effect of aloe vera gel against oral pathogens: an *in vitro* study, *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016 Nov, Vol-10(11): ZC41-ZC44.
128. Janakiram C, Venkitachalam R, Fontelo P, Dye B. Effectiveness of herbal oral care products in reducing dental plaque& gingivitis- a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther* 2020; 20(1): 43.
129. Jauhari D, Srivastava N, Rana V, Chandra P., Comparative evaluation of the effects of fluoride mouthrinse, herbal mouthrinse and oil pulling on the caries

- activity and streptococcus mutans count using oratest and dentocult sm strip mutans kit, *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2015; 8(2): 114-118.
130. Jeevarathan J, Muthu M, Prabhu VR Chamundeswari. Effect of Fluoride Varnish on Streptococcus mutans Count in Saliva of Caries Free Children Using Dentocult SM Strip Mutans Test: A Randomized Controlled Triple Blind Study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2008; 1(1): 1-9.
 131. Jenner F, Jaleel VA, Kulshrestha R, Kranthi J. Evaluating the Antimicrobial Activity of Commercially Available Herbal Toothpastes on Microorganisms Associated with Diabetes Mellitus. *The journal of contemporary dental practice* 2013; 14(5): 924-9
 132. Jeon JG, Rosalen PL, Falsetta ML, Koo H. Natural products in caries research: current (limited) knowledge, challenges and future perspective. *Caries research* 2011; 45(3): 243- 263.
 133. Joiner A, Philpotts CJ, Ashcroft AT, Laucello M, Salvaderi A. *In vitro* cleaning, abrasion and fluoride efficacy of a new silica based whitening toothpaste containing blue covarine. *J Dent* 2008;36 Suppl 1: S32-7
 134. Jose JE, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Systemic consumption of probiotic curd and use of probiotic toothpaste to reduce *Streptococcus mutans* in plaque around orthodontic brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013; 144 (1); 67-72.
 135. Karadaglioglu O, Ulusoy N, Baser K, Hanoglu A. Antibacterial activities of herbal toothpastes combined with essential oils against streptococcus mutans. *Human Pathogens* 2019; 8: 20.
 136. Kivanc M, Kunduhoğlu B. Antimicrobial activity of fresh plant juice on the growth of bacteria and yeasts. *J Qafqaz Univ* 1997; 1(1): 27-35.
 137. Kidd E, Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *J Dent Res* 2004; 83: 35-8.
 138. Kidd EA. The treatment of deep dentine caries lesions. *Dent Update* 2005; 32(7): 402-4.

139. Kneist S, Schmidt F, Callaway A, Willershausen B, Rupf S, Wicht M. Diversity of *Lactobacillus* species in deep carious lesions of primary molars. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2010; 11(4): 181-186.
140. Koo H, Pearson SK, Scott-Anne K, Abranches J, Cury JA, Rosalen PL, Park YK. Effects of apigenin and tt-farnesol on glucosyltransferase activity, biofilm viability and caries development in rats. *Oral Microbiol Immunol* 2002a; 17(6): 337-43.
141. Koo H, Rosalen PL, Cury JA, Park YK, Bowen WH. Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002b; 46 (5): 1302-9.
142. Koo H, Rosalen PL, Cury JA, Park YK, Ikegaki M, Sattler A. Effect of *Apis mellifera* propolis from two Brazilian regions on caries development in desalivated rats. *Caries research* 1999; 33(5): 393-400.
143. Kooshki F, Tabatobacci FS, Tajk S, Aayan A. The comparison of antimicrobial effects of herbal and chemical agents on toothpaste: An experimental study. *Dental Research Journal* 2018; 15 (4): 289-294.
144. Koray F. Diş Çürükleri. İstanbul; Dünya Tıp Kitap- evi; 1981: 41-43.
145. Korkmaz FM, Ozel MB, Tuzuner T, Korkmaz B, Yayli N. Antimicrobial activity and volatile constituent analysis of three commercial herbal toothpastes containing *Aloe vera* L. and *Fragaria vesca* L. extracts. *Niger J Clin Pract* 2019; 22(5): 718-726.
146. Kozak KM, Gibb R, Dunavent J, White DJ. Efficacy of a high bioavailable cetylpyridinium chloride mouthrinse over a 24-hour period: a plaque imaging study. *Am J Dent* 2005; 18 Spec Issue:18A-23A.
147. Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(4): 499-515.
148. Kulik E, Lenkeit K, Meyer J. Antimicrobial effects of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on oral microorganisms. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2000; 110 (11): 125-30.

149. Kumar A, Sunkara M, Pantareddy I, Sudhakar S. Comparison of Plaque Inhibiting Efficacies of Aloe Vera and Propolis Tooth Gels: A Randomized PCR Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015; 9(9): ZC01-ZC03.
150. Kumar G, Dileep CL, Jalaluddi MD. Emerging trends of herbal care in dentistry. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(8): 1827-1829.
151. Külekçi G. MRSA ve Diş Hekimliği Enfeksiyon Kontrolü. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2010;14: 56-61.
152. Kwon YR, Son KJ, Pandit S, Kim JE, Chang KW, Jeon JG. Bioactivity-guided separation of anti-acidogenic substances against *Streptococcus mutans* UA 159 from *Polygonum cuspidatum*. *Oral diseases* 2010; 16(2): 204-209.
153. Lacoste E, Chaumont JP, Mandin D, Plumel MM, Matos FJ. Antiseptic properties of essential oil of *Lippia sidoides* Cham. Application to the cutaneous microflora. *Annales pharmaceutiques francaises* 1996; 54(5): 228-230.
154. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal Ethnopharmacology* 2007; 109 (2): 177-206.
155. Ledder R, Latimer J, Humphreys G, Sreenivasan P, McBain A. Bacteriological effects of dentifrices with and without active ingredients of natural origin, *Applied and Environmental Microbiology* 2014; 80 (20): 6490-6498.
156. Lee S, Zhang W, Li Y. The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices: Results of an *in vitro* diffusion method study. *J Am Dent Assoc* 2004; 135 (8): 1133-41.
157. Lee S. Antimicrobial effects of herbal Extracts on *Streptococcus mutans* and normal streptococci, *Journal of microbiology* 2013; 51(4): 484-489.
158. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, Abranches J, Brady LJ. *Microbiol Spectr* 2019; 7(1): 10.
159. Li B, Li X, Zhou Y. Curcumin as a promising antibacterial agent: Effects on metabolism and biofilm formation in *S. mutans*. *Biomed Res Int* 2018; 4508709.

160. Li J, Feng J, Liu Y, Ho TV, Grimes W, Ho HA, Park S, Wang S, Chai Y. BMPSHH signaling network controls epithelial stem cell fate via regulation of its niche. *Biomed Rep* 2016; 4(2): 348-50.
161. Li W, Zhou J, Xu Y. Study of the *in vitro* cytotoxicity testing of medical devices (Review). *Biomed Rep* 2015; 3(5): 617-620.
162. Lima D, Silva A, Aguiar FHB, Liporoni PCS, Munin E, Ambrosano GMB. *In vitro* assessment of the effectiveness of whitening dentifrices for the removal of extrinsic tooth stains. *Braz Oral Res* 2008; 22(2):106-11.
163. Lobene RR, Battista GW, Petrone DM, Volpe AR, Petrone ME. Anticalculus effect of a fluoride dentifrice containing triclosan and a copolymer. *Am J Dent* 1990; 3: 47-9.
164. Lobene RR. A clinical comparison of the anticalculus effect of two commercially available dentifrices. *Clin Prev Dent* 1987; 9: 3-8.
165. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 1986; 50 (4): 353-80.
166. Lopes CMC, Lazzarini JR, Soares Junior JM, Baracar EC. Phytotherapy; yesterday, today and forever? *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2018; 64(9): 765-768.
167. Lush SS, Bowers G, Tow HD, Watson WJ, Moffitt WC. Effects of an oral rinse on experimental gingivitis, plaque formation, and formed plaque. *J Am S Prevent Dent* 1974; 4: 31–34.
168. Lussi A. Dental erosion clinical diagnosis and case history taking. 1996. (<https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1996.tb00067.x>)
169. Ly KA, Migrom P, Rothen M. The potential of dental-protective chewing gum in oral health interventions. *J Am Dent Assoc* 2008; 139 (5): 553-63.
170. Mahmoud SS, Croteau RB. Strategies for transgenic manipulation of monoterpene biosynthesis in plants. *Trends Plant Sci* 2002; 7: 366-373.
171. Mankodi S, Bartizek RD, Winston JL, Biesbrock AR, McClanahan SF, He T. Anti-gingivitis efficacy of a stabilized 0.454% stannous fluoride/sodium hexametaphosphate dentifrice. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 75-80.
172. Marsh PD, Martin MV. Dental plaques. *Oral microbiology* 1992; 98-132.

- 173.Mathur A, Prasad GB, Rao N, Babu P, Dua VK. Isolation and identification of antimicrobial compound from *Mentha piperital*. *Rasayan J Chem* 2011; 4: 36-42.
- 174.Matsumoto M, Minami T, Sasaki H, Hamada S, Sobue S, Ooshima T. Inhibitory effects of oolong tea extract on caries-inducing properties of mutans streptococci. *Caries Res* 1999; 33 (6): 441-5.
- 175.Matsumoto M, Tsuji M, Okuda J, Sasaki H, Nakano K, Osawa K, Shimura S, Ooshima T. Inhibitory effects of cacao bean husk extract on plaque formation *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Oral Sci* 2004; 112 (3): 249-52.
- 176.Mc Mullan D. Scanning electron microscopy 1928-1965. Wiley Online Library. 1995.
- 177.Messier C, Epifano F, Genovese S, Grenier D. Licorice and its potential beneficial effects in common oro-dental diseases. *Oral Dis* 2012; 18 (1): 32-9.
- 178.Modesto A, Lima KC, de Uzeda M. Effects of three different infant dentifrices on biofilms and oral microorganisms. *J Clin Pediatric Dent Spring* 2000; 24 (3): 237-43.
- 179.Mohammad A, Turner J. *In vitro* evaluation of Saudi Arabian toothbrush tree (*Salvadora persica*) *Odontostomatol Trop* 1983;6(3):145–148.
- 180.Moon SE, Kim HY, Cha JD. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. *Arch Oral Biol* 2007; 56: 501–6.
- 181.Moore C, Addy M. Wear of dentine *in vitro* by toothpaste abrasives and detergents alone and combined. *J Clin Periodontol* 2005 Dec; 32(12):1242-6.
- 182.Moran J, Addy M, Newcombe R. Comparison of an herbal toothpaste with a fluoride toothpaste on plaque and gingivitis. *Clin Prev Dent* 1991; 13(3): 12-5.
- 183.Morris AJ, Steele J, White DA. The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br Dent J* 2001; 191 (4): 186-92.
- 184.Moustafa MH, Abd el-All MM, Abo el-Fadl KM. Reduced plaque formation by miswak-based mouthwash. *Egypt Dent J* 1987; 33 (4): 375-84.
- 185.Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent* 2011; 22 (5): 139-43.

- 186.Nascimento MM, Gordan VV, Garvan CW, Browngardt CM, Burne RA. Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. *Molecular Oral Microbiology* 2009; 24(2): 89–95.
- 187.Natural doesn't always mean safe. *Health Stress* 1998; 4:2.
- 188.Naveed R, Hussain I, Tawab A, Tariq M, Rahman M, Hameed S. Antimicrobial activity of the bioactive components of essential oils from Pakistani spices against *Salmonella* and other multi-drug resistant bacteria. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2013; 13.
- 189.Newbrun E. 3rd ed. Ch 2. Chicago: *Quintessence Publishing Co Inc* 1989. Cariology; p. 29-37.
- 190.Newbrun E. Cariology. 2nd ed. Williams and Wilkins. Baltimore. London. 1983; 274-290.
- 191.Niles HP, Hunter C, Vazquez J, Williams M I, Cummins D. The clinical comparison of a triclosan/copolymer/sodium fluoride denti- frice vs a breathfreshening dentifrice in reducing breath odor over- night: a crossover study. *Oral Dis* 2005; 11: 54-6.
- 192.Norton MR, Addy M. Chewing sticks versus toothbrush in West Africa: A pilot study. *Clinical Preventive Dentistry* 1989; 11 (3): 11-13.
- 193.Nowak A, Kalembe D, Krala L, Piotrowska M, Czyzowska A. The effects of thyme (*Thymus vulgaris*) and rosemary (*Rosmarinus officinalis*) essential oils on *Brochothrix thermosphacta* and on the shelf life of beef packaged in high oxygen modified atmosphere. *Food Microbiol* 2012; 32(1): 212-216.
- 194.O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S, Lennon MA, Peterson PE, Rugg-Gunn AJ, Whelton H, Withand GM. Fluoride and oral health. *Community Dent Health* 2016; 33(2): 69-99.
- 195.Oğuzhan SB, Uğraş S, Can M, Uzun A, Ülger S, Üzmez Ş, Karagül B, Kılıç Hİ, Özaslan M, Uğraş Hİ. Fındık (*Corylus avellana* L.) Yeşil Kabuk ve Yaprak Ekstraktlarında Biyolojik Aktivite Tayini. *KSÜ Doğa Bil Derg* 2016; 19(4), 373.

- 196.Ollson B. Efficiency of traditional chewing sticks in oral hygiene programs among Ethiopian schoolchildren. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 1978. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1978.tb01131.x>.
- 197.O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S, Lennon MA, Petersen PE, Rugg-Gunn AJ, Whelton H, Whitford GM. Fluoride and Oral Health. *Community Dent Health* 2016; 33(2): 69-99.
- 198.Ooshima T, Minami T, Matsumoto M, Fujiwara T, Sobue S, Hamada S. Comparison of the cariostatic effects between regimens to administer oolong tea polyphenols in SPF rats. *Caries research* 1998; 32(1): 75-80.
- 199.Otake S, Makimura M, Kuroki T, Nishihara Y, Hirasawa M. Anticaries effects of polyphenolic compounds from Japanese green tea. *Caries Res* 1991; 25 (6): 438-43.
- 200.Oussalah M, Caillet S, Lacroix M. Mechanism of action of Spanish oregano, Chinese cinnamon, and savory essential oils against cell membranes and walls of *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes*. *J Food Prot* 2006; 69: 1046-1055.
- 201.Ozaki F, Pannuti CM, Imbronito AV, Pessotti W, Saraiva L, de Freitas NM, et al. Efficacy of a herbal toothpaste on patients with established gingivitis--a randomised controlled trial. *Braz Oral Res* 2006; 20: 172-7.
- 202.Öncü E, Karabekiroğlu S, Ünlü N. Effects of different desensitizers and lasers on dentine tubules: An *in vitro* analysis. *Microsc Res Tech* 2017; 80 (7): 737-744.
- 203.Özalp Ş. Kitosan ve propolis içeren yeni geliştirilmiş diş macunlarının diş dokuları üzerine etkilerinin ve biyomekanik özelliklerinin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi, Doktora tezi. Ankara. 2007.
- 204.Özrenk K, Gündoğdu M, Doğan A. Erzincan yöresi kuşburnu (*Rosa canina* L.) meyvelerinin organik asit, şeker ve mineral madde içerikleri. *YYÜ Tar Bil Derg* 2012; 22(1): 20-25.
- 205.Paine MF, Roe AL. "Green Medicine": The past, present and future of botanicals. *Clin Pharm Ther* 2018; 104(3): 410-415.

206. Pannuti CM, Mattos JP, Ranoya PN, Jesus AM, Lotufo RF, Romito GA. Clinical effect of a herbal dentifrice on the control of plaque and gingivitis: A double-blind study. *Pesqui Odontol Bras* 2003; 17: 314–8.
207. Park CS, Lee YC, Kim JD, Kim HM, Kim CH. Inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* water extract (PCWE) and its component resveratrol [correction of rasveratrol] on acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase activity for cholesteryl ester synthesis in HepG2 cells. *Vascular pharmacology* 2004; 40(6):279-284.
208. Patil S, Venkataraghavan K, Anantharaj A, Patil S. Comparison of two commercially available dentifrices on the salivary Streptococcus Mutans count in urban preschool children-An *in vivo* study. *Int Dent* 2010; 12: 72–82.
209. Patil S, Venkataraghavan K. Comparison of two commercially available toothpastes on the salivary streptococcus mutans count in urban preschool children - an *in vivo* study. *International Dentistry Sa* 2004; 2: 4.
210. Peedikayil CF, Vimal R, Seena J, Chandru TP, J. *Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2016; 6(5): 447-452.
211. Pérez AG, Olías R, Espada J, Olías JM, Sanz C. Rapid determination of sugars, nonvolatile acids, and ascorbic acid in strawberry and other fruits. *J Agric Food Chem* 1997; 45(9): 3545-3549.
212. Perry DA. Plaque Control for the Periodontal Patient. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (eds) *Clinical Periodontology*. WB Saunders Co Newyork 2006; pp 134-169.
213. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 661–669.
214. Prasanth M. Antimicrobial efficacy of different toothpastes and mouthrinses: An *in vitro* study. *Dent Res J (Isfahan)* 2011; 8: 85–94.
215. Rahman B, Alkawas S, Al Zubaidi EA, Adel OI, Hawas N. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of tea tree oil mouthwash and cetylpyridinium chloride mouthwash: A randomized controlled crossover study. *Contemp Clin Dent* 2014; 5(4): 466-70.

- 216.Randall JP, Seow WK, Walsh LJ. Antibacterial activity of flouride compounds and herbal toothpastes on streptococcus mutans: an *in vitro* study. *Australian Dental Journal* 2015; 60: 368-374
- 217.Rasheed A, Haider M. Antibacterial activity of *Camellia sinensis* extracts against dental caries. *Arch Pharm Res* 1998; 21 (3): 348-52.
- 218.Raut CP, Sethi KS. Comparative evaluation of co-enzyme Q10 and *Melaleuca alternifolia* as antioxidant gels in treatment of chronic periodontitis: A clinical study. *Contemp Clin Dent* 2016; 7 (3): 377-81.
- 219.Ravi SB, Nirupad S, Chippagiri P, Pandurongappa R. Antimicrobial effects of natural herbal extracts on Streptococcus mutans : Can they be potential additives in dentifrices? *Int. Journal of Dentistry* 2017; 5. ID 4921614.
- 220.Rawlinson A, Pollington S, Walsh T, Lamb D, Marlow I, Haywood J, Wright P. Efficacy of two alcohol-free cetylpyridinium chloride mouthwashes – a randomized double-blind crossover study. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 230-235,
- 221.Raybaudi-Massilia RM, Mosqueda-Melgar J, Soliva-Fortuny R, Martin- Belloso O. Control of pathogenic and spoilagemicroorganisms in fresh-cut fruits and fruit juices by traditional and alternative natural antimicrobials. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2009; 8: 157-180.
- 222.Renata DR, Ferreira S, Dalmeida Couto RS, Lachowski KM, Sobrol MA, Marques MM. Choice of toothpaste for the elderly: an *in vitro* study. *Braz Oral Res* 2015; 29(1):1-7.
- 223.Rico D, Martín-Diana AB, Barat JM., Barry-Ryan C. Extending and measuring the quality of fresh-cut fruit and vegetables: A review. *Trends Food Sci Technol* 2007; 18: 373-386.
- 224.Roby MHH, Sarhan MA, Selim KAH, Khalel KI. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Ind Crops Prod* 2013; 44: 437-445.
- 225.Rodriguez-Garcia I, Silva-Espinoza BA, Ortega-Ramirez LA, Leyva JM, Siddiqui MW, Cruz-Valenzuela MR, Gonzalez-Aguilar GA, Ayala-Zavala JF.

- Oregano essential oil as an antimicrobial and antioxidant additive in food products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016; 56(10): 1717-1727.
- 226.Romani VP, Hernández CP, Martins VG. Pink pepper phenolic compounds incorporation in starch/protein blends and its potential to inhibit apple browning. *Food Packag Shelf Life* 2018; 15: 151-158.
- 227.Rosen S, Lenny WS, O'Malley JW. Dental caries in gnotobiotic rats inoculated with *Lactobacillus casei*. *Journal of Dental Research* 1968; 47: 358-363.
- 228.Sadeghi M, Assar S. An *in vitro* antimicrobial activity of ten Iranian-made toothpastes. *Dent Res J (Isfahan)* 2009; 6: 87–92.
- 229.Sandallı P. Periodontoloji. İstanbul Üniversitesi Basımevi.1981.
- 230.Saxena S, Prashant GM, Chandu GN. Labaroterial evaluation of antimicrobial efficacy of herbal dentifrices commercialized in India. *Arch Oral Res* 2011; 7: 51–60.
- 231.Scannopieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontology 2000* 2016; 72(1): 153-75.
- 232.Schelz Z, Molnar J, Hohman J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils, *Fitoterapia* 2006; 77 (4): 279-285.
- 233.Schnitzler P, Schön K, Reichling J. Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie* 2001; 56 (4): 343-7.
- 234.Seal M, Rishi R, Satish G, Druya KT, Talukdar P, Maniyar R. Herbal panacea: The need for today in dentistry. *J Int. Soc. Prev. Community Dent* 2016; 6(2): 105-109.
- 235.Selwitz RH, Ismail A, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007; 369: 51-59.
- 236.Şengün İ, Öztürk B, Bitkisel kaynaklı bazı doğal antimikrobiyaller. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi C- Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji* 2018; 7(2) :256- 276.

- 237.Sensabaugh C, Sagel ME. Stannous fluoride dentifrice with sodium hexametaphosphate: Review of laboratory, clinical and practice-based data. *J Dent Hyg* 2009; 83: 70–8.
- 238.Serdaroğlu İsmail. *Diş macunlarının sitotoksik ve mutajenik etkileri*. Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi. Doktora tezi. 2015. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi>.
- 239.Shaheen SS, Reddy P, Reddy S, Doshi D, Kulkarni S, Kumar M. Antimicrobial efficacy of ten commercially available herbal dentifrices against specific oral microflora – *In vitro* study. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 42–6.
- 240.Shanmugapriya R, Arunmozhi U, Sujatha G. Comparison of antiplaque effectiveness of herbal toothpaste: A randomized triple-blinded cross-over clinical trial. *Ayu* 2019; 40 (2): 109-113.
- 241.Sharma N, Charles BS, Lynch MC, Qaquish BS, McGuire JA, Galustians JG, Kumar LD. Adjunctive benefit of an essential oilcontaining mouthrinse in reducing plaque and gingivitis in patients who brush and floss regularly– a six-month study. *J Am Dent* 2004; 135: 497–505.
- 242.Shinada K, Tagashira M, Watanabe H, Sopapornamorn P, Kanayama A, Kanda T, Ikeda M. Hop bract polyphenols reduced three-day dental plaque regrowth. *J Dent Res* 2007; 86 (9): 848-51.
- 243.Signoretto C, Marchi A, Bertoncelli A, Burlacchini, Milli A, Tessarolo F, Caola I, Papetti A, Pruzzo C., Effects of mushroom and chicory extracts on tahe shape, physiology and proteome of the cariogenic bacterium *Streptococcus mutans*, *Complementary and Medicine* 2013, 13: 117
- 244.Singh G, Marimuthu P, Murali HS, Bawa AS. Antioxidative and antibacterial potentials of essential oils and extracts isolated from various spice materials. *J Food Saf* 2005; 25: 130-145.
- 245.Singla N, Acharya S, Martena S, Singla R. Effect of oil gum massage therapy on common pathogenic oral microorganisms – A randomized controlled trial. *J Indian Soc Periodontol* 2014; 18: 441–6.

- 246.Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG. Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol* 2012; 23(2): 136-141.
- 247.Souza RD, Ferreira SS, D'almeida RS, Lachowski KM. Choice of toothpaste for the elderly: an *in vitro* study. *Brazilian Oral Research* 2015; Vol-29 no.1.
- 248.Sönmez I, Oba AA, Alp S, Göçmen JS. Comparative evaluation of the antimicrobial potential of different toothpastes. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 12(1):11-15.
- 249.Stauder M, Papetti A, Daglia M, Vezzulli L, Gazzani G, Varaldo PE, Pruzzo C. Inhibitory activity by barley coffee components towards *Streptococcus mutans* biofilm. *Curr Microbiol* 2010; 61 (5): 417-21.
- 250.Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Effect of a high-molecular-weight component of cranberry on constituents of dental biofilm. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004; 54(1):86-89.
- 251.Stookey GK. Role of dentifrices in prevention of oral disease. The 3rd World Congress on preventive dentistry 14-19. Fukuoka. Japan. 1991.
- 252.Stovell AG, Newton BM, Lynch RJM. Important considerations in the development of toothpaste formulations for children. *International Dental Journal* 2013; 63(Suppl. 2):57-63.
- 253.Sudjalim TR, Wood MG, Manton DJ. Prevention of white spot lesions in orthodontic practice: a contemporary review. *Australian Dental Journal* 2006; 51(4): 284-289.
- 254.Sunitha J, Annathalakshmi R, Jeeva JS, Jeddy N, Moorthy SD, Meenakshi RM. Antimicrobial effect of herbal dentifrices: An *in vitro* study. *J Pharm Bioallied Sci* 2015; 7 (2): 628-631.
- 255.Sushma S, Nandlal B, Srilatha KT. A comparative evaluation of a commercially available herbal and non-herbal dentifrice on dental plaque and gingivitis in children- A residential school based oral health programme. *J Dent Oral Hyg* 2011; 3: 109–13.
- 256.Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Zanjani HA. Herbs in dentistry. *International dental journal* 2011; 61(6): 287-296.

257. Takarada K, Kimizuka R, Takahashi N, Honma K, Okudo K, Kato T. A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19 (1): 61-4.
258. Takatsuka T, Exterkate RA, ten Cate JM. Effects of Isomalt on enamel de- and remineralization, a combined *in vitro* pH-cycling model and in situ study. *Clin Oral Investig* 2008; 12: 173-7.
259. Tatikonda A, Debrath S, Manumohan A. Effects of herbal and non-herbal toothpastes on plaque and gingivitis: A clinical comparative study. *J Int Soc Prev Community Dent* 2014; 4 (2): 126-129.
260. Tedesco LA. Behavioral research related to oral hygiene practices: A new century model of oral health promotion. *Periodontol 2000* 1995; 8: 15-23.
261. Teixeira B, Marques A, Nunos Ramos C, Neng NR, Nogueira JMF. Chemical composition and antibacterial and antioxidant properties of commercial essential oils. *Ind Crops Prod* 2013; 43: 587-595.
262. The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res* 1983; 123: 61–118.
263. Thomas B, Shetty Y, Vasudeva A, Shetty V. Comparative evaluation of Antimicrobial Activity of Triphala and commercially available Toothpastes: An *in vitro* study. *International Journal of Public Health Dentistry* 2011; 2(1): 8-12.
264. Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histologic changes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986; 6(6):315-28.
265. Toker R, Gölükcü M, Tokgöz H, Tepe S. Organic acids and sugar compositions of some loquat cultivars (*Eriobotrya Japonica* L.) grown in Turkey. *Tar Bil Der* 2013; 19: 121-128.
266. Topaloğlu-Ak A, Eden E, Frencken JE. Managing dental caries in children in Turkey- a discussion paper. *BMC Oral Health* 9 2009; doi: 10.1186/1472-6831-9-32.

267. Tsuchiya H, Sato M, Kato H, Okubo T, Juneja LR, Kim M. Simultaneous determination of catechins in human salivary by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 703 (1-2): 253-8.
268. Ultee A, Bennik MHJ, Moezelaar R. The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus* *Appl Environ Microbiol* 2002; 68(4): 1561-1568.
269. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/uamdss/06-AMD-TP-03-CLSI-Kirby-Bauer-disk-difuzyon-yontemi.pdf>, Erişim: 04.06.2019.
270. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, MİK Saptama Yöntemleri. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/uamdss/08-AMD-TP-04-MIK-saptama-yontemleri.pdf>, Erişim: 04.06.2019.
271. Uzel A, Sorkun K, Oncag O, Cogulu D, Gencay O, Salih B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiological research* 2005; 160(2): 189-195.
272. Vahid Dastjerdi E, Abdolazimi Z, Ghazanfarian M, Amdjadi P, Kamalinejad M, Mahboubi A, Effect of *Punica granatum* L. Flower water extract on five common oral bacteria and bacterial biofilm formation on orthodontic wire. *Iranian J Publ Health* 2014; 43 (12): 1688-1694.
273. van Houte J. Microbiological predictors of caries risk. 1993; 7 (2): 87-96.
274. van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res* 1994; 73(3): 672-81.
275. Varma S, Sherif H, Şerafi A, Frasi S, Desai V, Abuhijleh E, Radaidah A. The antiplaque efficacy of two herbal-based toothpastes: A clinical intervention. *J Int Soc Prev Community Dent* 2018; 8(11): 21-27.
276. Vasconceles LC, Sampaio FC, Sampaio MC, Pereira S, Higino JS, Peixoto MH. Minimum inhibitory concentration of adherence of *Punica granatum* Linn (pomegranate) gel against *S. mutans*, *S. mitis* and *C. albicans*. *Braz Dent J* 2006; 17 (3): 223-7.
277. Veloz J, Alvear M, Salazar A. Evaluation of alternative methods to assess the biological properties of propolis on metabolic activity and biofilm formation in

- Streptococcus mutans. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019; 8.
- 278.Venu V, Prabhakar AR, Basappa. Comparative evaluation of antibacterial property and substantivity of chlorhexidine containing dentifrices with sodium lauryl sulfate and Tween as surfactants: an in vivo study. *N. Indian J Dent Res* 2013; 24(4): 521-2.
- 279.Verkaik M, Busscher, Jager D, Slomp A, Abbas F, Mei H., Efficacy of natural antimicrobials in toothpaste formulations against oral biyofilms *in vitro*, *Journal of Dentistry* 2011; 39: 218-224.
- 280.Vermani A, Navneet, Prabhat. Screening of Quercus infectoria gall extracts as anti- bacterial agents against dental pathogens. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research* 2009; 20(3):337-339.
- 281.Veys RJ, Baert JH, De Boever JA. Histological changes in the hamster cheek pouch epithelium induced by topical application of sodium lauryl sulphate. *Int J Exp Pathol* 1994; 75 (3): 203-9.
- 282.Vieiro Colombo AP, Mogalhes CB, Hartenbach FA, Mortins De S. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microb Pathog* 2016; 94:27-34.
- 283.Vlachoannis C, Hausmann S, Hellwig E, Vach K, Ahmad A, *Phytotherapy Research* 2018; 1-10
- 284.White DJ, Cox ER, Suszcynsky-Meister EM. *In vitro* studies of the anticalculus efficacy of a sodium hexametaphosphate whitening dentifrice. *J Clin Dent* 2002; 13: 33-37.
- 285.Wiwattanarabut K, Choon S, Anderj H, Sritlavaj T. *In vitro* anti-cariogenic plaque effects of essential oils extracted from culinary herbs. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017; 11(9): 30-35.
- 286.Wolinsky LE, Mania S, Nachnani S, Ling S. The inhibiting effect of aqueous *Azadirachta indica* (Neem) extract upon bacterial properties influencing *in vitro* plaque formation. *J Dent Res* 1996; 75: 816-22.

287. World Health Organization. 1995.
288. Wu-Yuan CD, Chen CY, Wu RT. Gallotannins inhibit growth, water-insoluble glucan synthesis, and aggregation of mutans streptococci. *Journal of dental research* 1988; 67(1): 51-55.
289. Xu Y, Fan M, Ran J, Zhang T, Sun H, Dong M, Zhang Z, Zheng H. Variation in phenolic compounds and antioxidant activity in apple seeds of seven cultivars. *Saudi J Biol Sci* 2016; 23(3): 379-388.
290. Xue J, Davidson PM, Zhong Q. Thymol nanoemulsified by whey protein-maltodextrin conjugates: The enhanced emulsifying capacity and antilisterial properties in milk by propylene glycol. *J Agric Food Chem* 2013; 61(51): 12720-12726
291. Yanti, Rukayadi Y, Kim KH, Hwang JK. *In vitro* anti-biofilm activity of macelignan isolated from *Myristica fragrans* against oral primary colonizer bacteria. *Phytotherapy research* 2008; 22(3): 308-312.
292. Yatsuda R, Rosalen PL, Cury JA, Murata RM, Rehder VL, Melo LV. Effects of Mikania genus plants on growth and cell adherence of mutans streptococci. *Journal of ethnopharmacology* 2005; 97(2): 183-189.
293. Yazdankhah SP, Scheie AA, Høiby EA, Lunestad BT, Heir E, Fotland TØ, Naterstad K, Kruse H. Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: an overview. *Microb Drug Resist* 2006; 12 (2): 83-90.
294. Zantner C, Derdilopoulou F, Martus P, Kielbassa AM. Randomized clinical trial on the efficacy of 2 over-the-counter whitening systems. *Quintessence Int* 2006; 37: 695-706.
295. Zhang LL, Li JY, Zhou XD, Cui FZ, LI W. Effects of Galla chinensis on the surface topography of initial enamel carious lesion: an atomic force microscopy study. *Scanning* 2009; 31(5): 195-203.
296. Zhu L, Peterson PE, Wang HY, Bian JY, Zhang BX. Oral health knowledge, attitudes and behaviour of adults in China. *Int Dent J* 2005; 55 (4): 231-41.

297. Zimmer Z, Didner B, Roulet JF. Caries prevention with fluoride varnish in a socially deprived community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27 (2): 103-8.



FORMLAR

EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ve Gönüllü Onay Formu

Çalışmanın adı: Bitkisel İçerikli Diş Macunlarının Antibakteriyel Etkinliklerinin İn-vitro Streptococcus Mutans Biyofilm Modelinde İncelenmesi

Amaç: Araştırmanın amacı piyasada bulunan bitkisel içerikli çocuk diş macunlarının laboratuvar ortamında ağız içi ortamındaki gibi bir biyofilm tabakası oluşturup bu macunların etkinliğini araştırmaktır. Fluorid içeren diş macunu kontrol grubu ile karşılaştırılıp, bitkisel içerikli macunların etkinliğinin olup olmadığı, etkinliğinin ne derecede olduğu, florid içeren macunların yerini tutup tutamayacağı belirlenmek istenmektedir. Araştırmada beklenen sonuçlar gerçekleştiğinde ebeveynler çocukları için gönül rahatlığı ile kullanabileceği bitkisel içerikli çocuk diş macunlarının antibakteriyel etkinlikleri ile ilgili detaylı bilgiye kavuşmuş olacaklardır.

Çalışmanın Kapsamı: Çalışmamız kapsamında sistemik hastalığı bulunmayan, 18-35 yaş arası, sigara kullanmayan ve radyasyon/ilaç tedavisi görmeyen **tek bir (1)** donörden alınan tükürük kullanılacak olup ve materyal ile teması laboratuvar aşamasında sağlanacaktır. Alınan örnek steril edildikten sonra çalışmalar için kullanılacaktır. Tükürük örneğiyle biyofilm oluşturulması laboratuvar ortamında gerçekleştirilecektir. Çalışma için sizden maddi olarak bir talepte bulunulmayacak ve karşılığında size de ödeme yapılmayacaktır.

İstenmeyen Etki ve Riskler: Araştırma kapsamında steril malzemeler kullanılarak gönüllü tarafından kendisi yeme-içme eylemlerinden en az 1,5 saat sonra tükürük örneği toplanacaktır. Steril kaplara toplanan örnekler +4 derecede buzdolabında saklanacaktır. Bu aşamadan sonra deneylerin gönüllü ile ilişkisi olmayacaktır ve deneyler laboratuvar ortamında gerçekleştirilecektir. Herhangi girişimsel bir deney

yapılmayacaktır. Bu aşamalarda gönüllü donörü etkileyebilecek istenmeyen etki ya da risk bulunmamaktadır.

Çalışmanın Getireceği Faydalar: Çalışmanın sonunda elde edilecek veriler doğrultusunda kimyasal içerikli diş macunlarına alternatif bitkisel doğal içerikli ürünlerin etkinliği belirlenmiş olacak ve ebeveynlerin endişe ve bilinmezliklerine yeterli cevap bulunmuş olacaktır.

Yasal Haklarınız: Bu formu imzalamakla yasal haklarınızdan vazgeçmiyorsunuz. Formu imzalamanız, yapılacak çalışmayı okuyup anladığınızı ve çalışmada yer almak istediğinizi göstermektedir. Formun bir kopyası size verilecektir.

Reddetme Hakkı: Çalışmadaki tüm katılımcılar gönüllü olarak yer almaktadır. Çalışmaya katılmama hakkına sahipsiniz. İstedığınız zaman çalışmaya katıldıktan sonra da vazgeçebilirsiniz. Katılımınız tamamen sizin isteğinizle gerçekleştirilmektedir. Katılmamanız sizin bu fakülteden sağlık hizmeti almanızı etkilemeyecektir.

Güvenilirlik: Çalışmada elde edilecek tüm veriler bilimsel yayın ve eğitim amaçlı kullanılacaktır. Kimlikler gizli tutulacak, herhangi bir şekilde kimseyle paylaşılmayacaktır.

İletişim: Çalışmada yer alan araştırmacı sizin tüm sorularınıza yanıt vermeye çalışacaktır. Sorunuz olduğunda Dt. Sümeyra ACAR ÖZLÜ'yu 0212 414 20 20 ve 30317 dahili numaradan arayabilirsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Araştırma Görevlisi Sümeyra ACAR ÖZLÜ tarafından İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına

inaniyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Araştırma Görevlisi Sümeyra ACAR ÖZLÜ, 414 2020/30317- İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD Asistan Odası'ndan arayabileceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

**Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih**

**Gerekiyorsa olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi
(varsa telefon no., faks no,...)**

**Gerekiyorsa yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon
no., faks no,...)**

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı :368

28.03.2019

Konu :Prof.Dr.Elif Bahar Tuna İnce

Sayın Prof.Dr. Elif Bahar Tuna İnce
Pedodonti Anabilim Dalı

İlgi: İÜ Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalının 13/02/2019 gün ve 32939sayılı yazısı.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2019/30 dosya nolu "Bitkisel İçerikli Diş Macunlarının Antibakteriyel Etkinliklerinin İn vitro Streptococcus Mutans Biyofilm Modelinde İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 28/03/2019 tarih ve 83 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk Haznedaroğlu
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Eki: İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SÜMEYRA	Soyadı	ACAR ÖZLÜ
Doğ.Yeri	NEVŞEHİR	Doğ.Tar.	04.04.1993
Email	dsumeyra12@gmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Uzm.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2020
Yük.Lis.	Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2016
Lisans	Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2016
Lise	Nevşehir Anadolu Öğretmen Lisesi	2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
.			
.			
.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/YDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Orta	İyi	58	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office (Word, Powerpoint, Excel)	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**Ulusal Bildiriler:**

1. **Acar-Ozlu S**, Kasimoglu Y, Kurklu-Gurleyen E, Tuna-Ince EB. Large gingival recession defects in a 13-year-old male patient: A case report. International Association of Paediatric Dentistry& 25th Congress of Turkish Society of Paediatric Dentistry, 12-14 October 2018, Istanbul/ Turkey. (Poster)

Uluslararası Bildiriler:

1. **Acar- Ozlu S**, Kasimoglu Y, Tuna-Ince EB. A crown-fractured permanent incisor treated with pulpotomy and reattachment. 25th TDA International Dental Congress, 06 September 2019, Istanbul/Turkey. (Poster)

2. **Acar S**, Kasimoglu Y, Aren G. Atypical Dentin Dysplasia Type 1: A case report. International Congress on Preventive Dentistry, 05-08 March 2018, Erzurum/Turkey. (Poster)