

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**KLORHEKSİDİN GLUKONAT VE HİPOKLORÖZ ASİT İÇERİKLİ
GARGARALARIN MİKROBİYAL DENTAL BİYOFİLM ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK OLARAK
KIYASLANMASI**

HAZIRLAYAN

RABİANUR BALTACI

DOKTORA TEZİ

ANKARA – 2023

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**KLORHEKSİDİN GLUKONAT VE HİPOKLORÖZ ASİT İÇERİKLİ
GARGARALARIN MİKROBİYAL DENTAL BİYOFİLM ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK OLARAK
KIYASLANMASI**

HAZIRLAYAN

RABİANUR BALTACI

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MEHTAP BİLGİN ÇETİN

ANKARA - 2023

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periodontoloji Anabilim Dalı Periodontoloji Doktora Programı çerçevesinde Dt. Rabianur BALTACI tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31/07/2023

Tez Adı: Klorheksidin Glukonat ve Hipokloröz Asit İçerikli Gargaraların Mikrobiyal Dental Biyofilm Üzerine Etkilerinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak Kıyaslanması

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof. Dr. Mustafa ÖZGEN, Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Mustafa ÖZGEN, Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Mustafa ÖZGEN, Başkent Üniversitesi
Prof. Dr. Mustafa ÖZGEN, Başkent Üniversitesi

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 13/07/2023

Öğrencinin Adı, Soyadı: Rabianur BALTACI

Öğrencinin Numarası: 21910306

Anabilim Dalı: Periodontoloji

Programı: Periodontoloji

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Doç. Dr. Mehtap Bilgin ÇETİN

Tez Başlığı: Klorheksidin Glukonat ve Hipokloröz Asit İçerikli Gargaraların Mikrobiyal Dental Biyofilm Üzerine Etkilerinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak Kıyaslanması

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 100 sayfalık kısmına ilişkin, 13/07/2023 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %8'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimin boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez süreci boyunca yardımınları hiçbir zaman esirgemeyen hem mesleki hem de hayat tecrübelerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren değerli danışman hocam

Doktora hayatım boyunca her konuda desteğini ve emeğini esirgemeyerek yanımda olan, klinik tecrübeleriyle bana cesaret veren değerli hocam

İNCE kendimi her kötü hissettiğimde bıkmadan beni dinleyen, teorik ve klinik bilgileriyle yolumu aydınlatan kıymetli hocam Prof. Dr. İsmail Kaya ; doktora sürecim boyunca bana çok emekleri dokunan değerli hocalarım

Tez sürecim boyunca bıkmadan sorularımı yanıtlayan, bende ve tezimde emekleri çok büyük olan değerli hocalarım Dr. Feri ÖZREK, Dr. Mustafa BAK, Dr. Ali BAK

Doktora eğitimim süresince bana yol arkadaşlığı eden, her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım ve meslektaşlarım

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman arkamda olan, destekleriyle beni hiç yalnız bırakmayan ve bana hep güvenen canım kardeşlerime,

Sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Klorheksidin Glukonat ve Hipokloröz Asit İçerikli Gargaraların Mikrobiyal Dental Biyofilm Üzerine Etkilerinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak Kıyaslanması

Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Doktora Programı, 2023.

Supragingival dental biyofilmi uzaklaştırmak periodontal hastalıkların önlenmesi için birincil faktördür. Mekanik oral hijyen uygulamalarının zor ve sınırlı olduğu durumlarda kimyasal gargaraların kullanımı supragingival dental biyofilmin kontrolünde faydalı olabilmektedir. Klorheksidin glukonat (CHX) antigingivitis, antiplak ve antienflamatuvar özellikleriyle biyofilm kontrolü için altın standart olarak kabul edilmiş bir kimyasal ajandır. Klorheksidinin çeşitli yan etkileri ve bakteriyel direnç geliştirme şüphesi bulunmaktadır. Bu nedenle klorheksidine alternatif ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Hipokloröz asit (HOCl), antijenlerin fagositozu sırasında bağışıklık sistemi hücreleri tarafından sentezlenen reaktif oksijen türlerinin bir parçasıdır. HOCl, antienflamatuvar ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilere sahiptir. HOCl'nin antimikrobiyal etkileri sebebiyle dental plak biyofilmi kontrolünde etkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak literatürde konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Dental literatürde HOCl'nin supragingival plak oluşumu üzerindeki etkisini ve dental plaktaki antimikrobiyal etkinliğini değerlendiren klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın birincil amacı HOCl gargara ile CHX gargaranın antiplak etkinliğini karşılaştırmaktır. Çalışmanın ikincil amacı ise HOCl gargara ve CHX gargaranın dental biyofilm üzerindeki antimikrobiyal etkinliklerini kıyaslamaktır.

Tek merkezli, üç kör, randomize kontrollü, çapraz geçişli dizayna sahip olan çalışmamız 26 katılımcı ile tamamlanmıştır. Çalışmada aynı katılımcılar 4 günlük yeniden plak oluşum modeli ile HOCl ve CHX içerikli gargaraları 4 gün boyunca kullanmışlardır. Her gargara kullanımını takiben supragingival dental plak biyofilmi örnekleri alınmış ve modifiye plak indeksi, sondlamada kanama indeksi, interproksimal plak indeksi, interproksimal sondlamada kanama indeksi, modifiye stain indeksi ve dilde renklenme indeksini içeren klinik parametreler kaydedilmiştir. Ayrıca, katılımcılardan bir anket yardımıyla kullandıkları gargaraları değerlendirmeleri istenmiştir.

Çalışmanın sonuçlarında tüm ağız plak indeksi, sondlamada kanama indeksi, interproksimal plak indeksi ve interproksimal sondlamada kanama indeksi verileri HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Değerlendirilen bütün bölgelerde modifiye stain indeksinin yoğunluk, alan ve aynı zamanda stain indeksi skorları HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Dilin 9 bölgesinde oluşan renk değişikliğinde ve dil kaplaması kalınlıklarında iki gargara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Katılımcılara verilen anketlerde sadece “Kullandığınız gargaranın tadını nasıl değerlendirirsiniz?” sorusu için iki grup arasında CHX lehine istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir. Dişlerden alınan plak örneklerinin mikrobiyolojik verilerine göre *Staphylococcus spp.* HOCl kullanımında, *Neisseria spp.* CHX kullanımında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. *Streptokok spp.*, *Granulicatella spp.*, *Rothia spp.* ve total bakteri sayısında iki gargara kullanımı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak, HOCl en az CHX kadar antiplak etkinlik göstermiştir. Total bakteri sayısı değerlendirildiğinde iki gargara benzer antimikrobiyal etkinlik sergilemiştir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde HOCl’nin dental plak kontrolünde kullanılabilecek umut vadeden antimikrobiyal bir ajan olduğu düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Hipokloröz asit, klorheksidin glukonat, dental plak biyofilmi, antiplak, antienflamatuar

Proje no: D-KA22/12

Bu proje Başkent Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Comparison of the Clinical and Microbiological Effects of Chlorhexidine Gluconate and Hypochlorous Acid-Containing Mouthwashes on Microbial Dental Biofilm

Baskent University Institute of Health Sciences, Doctoral Program in Periodontology, 2023.

Removing supragingival dental plaque biofilm is the primary factor in preventing periodontal diseases. In situations where mechanical oral hygiene practices are difficult and limited, the use of chemical mouthwashes can be beneficial in controlling supragingival dental plaque biofilm. Chlorhexidine gluconate (CHX) is considered the gold standard chemical agent for biofilm control due to its antigingivitis, antiplaque, and anti-inflammatory properties. However, there are various side effects associated with chlorhexidine, and concerns about bacterial resistance have been raised. Therefore, there is a need to develop alternative agents to chlorhexidine. Hypochlorous acid (HOCl) is a component of reactive oxygen species synthesized by immune system cells during the phagocytosis of antigens. HOCl possesses anti-inflammatory and broad-spectrum antimicrobial effects. It has been reported that HOCl may be effective in controlling dental plaque biofilm due to its antimicrobial effects. However, there are limited studies on this topic in the literature, and there is currently no clinical study evaluating the antimicrobial efficacy of HOCl in dental plaque. Hence, the primary aim of our study is to compare the antiplaque efficacy of HOCl mouthwash with CHX mouthwash. The secondary aim is to compare the antimicrobial effects of HOCl and CHX mouthwashes on dental plaque biofilm.

This single-center, triple-blind, randomized controlled, crossover study was completed with 26 participants. In the study, the same participants used HOCl and CHX-containing mouthwashes for 4 days each, following a 4-day plaque regrowth model. After each mouthwash usage, supragingival dental plaque biofilm samples were collected, and clinical parameters including modified plaque index, bleeding on probing index, interproximal plaque index, bleeding on interproximal probing index, modified stain index, and tongue discoloration index were recorded. Additionally, participants were asked to evaluate the mouthwashes they used through a questionnaire.

In the study results, all oral plaque index, bleeding on probing index, interproximal plaque index, and bleeding on interproximal probing index data were found to be statistically

significantly lower with the use of HOCl compared to CHX. In all evaluated areas, the intensity, area, and stain index scores of the modified stain index were also found to be statistically significantly lower with HOCl usage compared to CHX. There was no statistically significant difference observed between the two mouthwashes regarding color changes on the tongue in nine regions and tongue coating thickness. In the questionnaires given to the participants, a statistically significant preference for CHX was observed only for the question "How do you evaluate the taste of the mouthwash you used?"

According to the microbiological data of the plaque samples taken from the teeth, *Staphylococcus* spp. was found to be statistically significantly lower with HOCl usage, whereas *Neisseria* spp. was lower with CHX usage. No significant difference was found between the two mouthwashes regarding *Streptococcus* spp., *Granulicatella* spp., *Rothia* spp., and total bacterial count.

In conclusion, HOCl has shown antiplaque efficacy comparable to CHX. When evaluating total bacterial count, both mouthwashes demonstrated similar antimicrobial efficacy. Within the limits of this study, HOCl can be considered a promising antimicrobial agent that could be used for dental plaque control.

Keywords: Hypochlorous acid, chlorhexidine gluconate, dental plaque biofilm, antiplaque, anti-inflammatory.

Project no: D-KA22/12

This project was supported by Başkent University Scientific Research Projects (BAP).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Sağlık.....	3
2.2. Periodontal Sağlıkta Oral Mikrobiyom.....	3
2.3. Periodontal Hastalık.....	4
2.4. Periodontal Hastalıkların Mikrobiyolojisi	6
2.4.1. Patojen bakteriler	6
2.4.2. Sağlıktan hastalığa mikrobiyal değişim	8
2.5. Dental Plak Biyofilmi	9
2.6. Geçmişten Günümüze Dental Plak Hipotezleri	10
2.6.1. Non-spesifik plak hipotezi	10
2.6.2. Spesifik plak hipotezi	11
2.6.3. Ekolojik plak hipotezi.....	12
2.6.4. Kilit taşı plak hipotezi.....	13
2.6.5. Enflamasyon aracılı polimikrobiyal oluşum ve disbiyotik alevlenme	14
2.7. Dental Plak Biyofilminin Oluşum Mekanizması	15
2.8. Dental Plak Biyofilminin Mikrobiyolojisi	19
2.9. Dental Plak Biyofilminin Hastalardaki Rolü	20

2.10. Dental Plak Biyofilminin Uzaklaştırılma Yöntemleri	21
2.10.1. Mekanik plak kontrolü	21
2.10.1.1. Diş fırçalama	21
2.10.1.2. Arayüz temizliği.....	22
2.10.1.3. Dil temizliği	22
2.10.1.4. Ağız duşu	23
2.10.2. Kimyasal plak kontrolü	23
2.10.2.1. Kimyasal plak kontrolünün tarihçesi.....	24
2.10.2.2. Kimyasal plak kontrolünün mekanizması	25
2.10.2.3. İdeal bir kimyasal ajanın özellikleri	26
2.10.2.4. Kimyasal ajanların kullanım şekilleri	26
2.10.2.5. Kimyasal plak kontrolünün sınıflandırılması	28
2.11. Plak Kontrolü Sağlayan Antimikrobiyal Ajanlar	29
2.11.1. Bisbiguanid bileşikleri	29
2.11.2. Enzimler	35
2.11.3. Esansiyel yağlar.....	35
2.11.4. Metal iyonları	36
2.11.5. Triklosan	37
2.11.6. Dörtlü amonyum bileşikleri	37
2.11.7. Sürfaktanlar	38
2.11.8. Oksijen ajanları.....	38
2.11.9. Amin alkoller	39
2.11.10. Doğal ürünler	39
2.11.11. Plak kontrolünde yeni yaklaşımlar	40
2.11.11.1. Propolis.....	40
2.11.11.2. Aloe vera.....	40
2.11.11.3. Çay.....	41

2.11.11.4. Cranberrys (Kızılçık)	42
2.11.11.5. Hipokloroz asit (HOCl)	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı	55
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	55
3.1.2. Hariç tutma kriterleri	56
3.2. Araştırma Planı	56
3.3. Klinik Değerlendirmeler	59
3.3.1. Kalibrasyon	59
3.3.2. Klinik ölçümler	59
3.4. Anket ve Beslenme Alışkanlıkları	65
3.5. Mikrobiyolojik İnceleme	66
3.5.1. Plak örneklerinin elde edilmesi	66
3.5.2. Örneklerin analizi	66
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler	67
3.6.1. Örneklem büyüklüğünün hesaplanması	67
3.6.2. Verilerin analizi	68
4. BULGULAR	69
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	69
4.2. Klinik Bulgular	69
4.2.1. Modifiye plak indeksi bulguları	69
4.2.2. Sondlamada kanama indeksi bulguları	70
4.2.3. İnterproksimal plak indeksi bulguları	71
4.2.4. İnterproksimal sondlamada kanama indeksi bulguları	72
4.2.5. Modifiye stain indeks bulguları	73
4.2.6. Dilde renklenme bulguları	76
4.3. Anket Bulguları	80

4.4. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları	81
4.5. Mikrobiyal Bulgular	82
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	98
KAYNAKLAR.....	100



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Plak öncü bakterileri:	19
Tablo 2: Renklenme yoğunluğu skorları	63
Tablo 3: Renklenmenin kapladığı alan skorları	63
Tablo 4: Dilde oluşan renklenme skorları	64
Tablo 5: Dilde oluşan kaplama kalınlığı skorları	65
Tablo 6: Katılımcıların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı	69
Tablo 7: Modifiye plak indeksi verileri.....	70
Tablo 8: Sondlamada kanama indeksi verileri	71
Tablo 9: İnterproksimal plak indeksi verileri	72
Tablo 10: İnterproksimal sondlamada kanama indeksi verileri	73
Tablo 11: Modifiye stain indeksinin yoğunluk (Y) verileri	74
Tablo 12: Modifiye stain indeksinin alan (A) verileri.....	75
Tablo 13: Modifiye stain indeks skoru (YxA) verileri.....	76
Tablo 14: Dilde oluşan renklenme skorları	77
Tablo 15: Dilde oluşan kaplama kalınlığı	78
Tablo 16: Anket verileri	80
Tablo 17: Katılımcıların beslenme alışkanlıkları	81
Tablo 18: Mikrobiyolojik veriler.....	82

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Dental plak biyofilminin oluşum mekanizması	16
Şekil 2: Klorheksidin glukonat.....	30
Şekil 3: Gargaraların katılımcılara dağıtılma şekli	58
Şekil 4: Çalışma akışını belirten şema	58
Şekil 5: Modifiye Stain İndeks bölgeleri.....	62
Şekil 6: Dilde renklenme indeksi için değerlendirilen dilin 9 bölgesi	64
Şekil 7: %5 Koyun kanlı agarda bakteri üremesi	66
Şekil 8: Mikroorganizmaların MALDI-TOF MS ile tiplendirilmesi	67
Şekil 9: CHX gargarada renk değişikliği yüzdesi	79
Şekil 10: HOCl gargarada renk değişikliği yüzdesi	79
Şekil 11: CHX gargarada kaplama kalınlığı yüzdesi	79
Şekil 12: HOCl gargarada kaplama kalınlığı yüzdesi	79

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A. israelii	Actinomyces israelii
A. oris	Actinomyces oris
A. defectiva	Abiotrophia defectiva
Aa	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AP-1	Aktivatör protein 1
ATP	Adenozin trifosfat
B. contaminans	Burkholderia contaminans
B. firmus	Bacillus firmus
C. concisus	Campylobacter concisus
C. gracilis	Campylobacter gracilis
C. rectus	Campylobacter rectus
C.albicans	Candida albicans
CHX	Klorheksidin glukonat
CPC	Setilpridinyum klorür
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
DRI	Dilde renklenme indeksi
E- bandaj	Elektrokimyasal bandaj
E. corrodens	Eikenella corrodens
E. nodatum	Eubacterium nodatum
E.corrodens	Eikenella corrodens
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
G. adiacens	Granulicatella adiacens
G. elegans	Granulicatella elegans
H. parainfluenzae	Haemophilus parainfluenzae
HCl	Hidroklorik asit
HOCl	Hipokloröz asit
IL-1 α	İnterlökin-1 alfa
IL-1 β	İnterlökin-1 beta

IL-2	İnterlökkin-2
IL-6	İnterlökkin-6
IL-8	İnterlökkin-8
IPI	İnterproksimal plak indeksi
ISKI	İnterproksimal sondlamada kanama indeksi
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
KOB	Koloni oluşturan birim
LPS	Lipopolisakkarit
MALDI-TOF MS	Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş
Süresi Kütle Spektrometresi	
MMP	Matriks metalloproteinaz enzimleri
MRSA	Metisiline dirençli stafilokok aureus
MSI	Modifiye stain indeksi
N. elongata	Neisseria elongata
N. flava	Neisseria flava
N. mucosa	Neisseria mucosa
N. sicca	Neisseria sicca
N. subflava	Neisseria subflava
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
NF-κB	Nuclear Faktör kappa B
NH ₂ Cl	Kloramin
P. gingivalis	Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	Prevotella intermedia
P. micra	Parvimonas micra
P. nigrescens	Prevotella nigrescens
PGDF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PGE2	Prostaglandin E2
PI	Plak indeksi
PMN	Polimorfonükleer lökosit
R. aeria	Rothia aeria
R. dentocariosa	Rothia dentocariosa
R. mucilaginosa	Rothia mucilaginosa
RNA	Ribonükleik asit

ROS	Reaktif oksijen ürünleri
RvE1	Resolvin E1
S- IgA	Selektif İmmünoglobulin A
S. anginosus	Streptococcus anginosus
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. cristatus	Streptococcus cristatus
S. epidermidis	Staphylococcus epidermidis
S. gordonii	Streptococcus gordonii
S. haemolyticus	Staphylococcus haemolyticus
S. hominis	Staphylococcus hominis
S. mitis	Streptococcus mitis
S. mutans	Streptococcus mutans
S. oralis	Streptococcus oralis
S. parasanguinis	Streptococcus parasanguinis
S. sanguinis	Streptococcus sanguinis
S. warnerii	Staphylococcus warnerii
SKI	Sondlamada kanama indeksi
SLS	Sodyum lauril sülfat
T. denticola	Treponema denticola
T. forsythia	Tannerella forsythia
TauCl	Taurin kloramin
TGF- β	Transforme edici büyüme faktör-beta
TNF α	Tümör nekroz faktörü alfa
V. parvula	Veillonella parvula
VRE	Vankomisine dirençli enterokok

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü dental biyofilmdir (1). Periodontal hastalıkların önlenmesi supragingival dental biyofilmin kontrol altında tutulmasına bağlıdır. Benzer şekilde periodontal tedavide cep eliminasyonunun sağlanması ve ardından supragingival biyofilmin kontrolü ile subgingival alanda mikrobiyal rekolonizasyonun önlenmesi amaçlanmaktadır (2). Bu amacı sağlayabilmek ve periodontal hastalığın önlenmesi adına oral hijyeninin sağlanamadığı, zor veya sınırlı olduğu durumlarda antiseptiklerin antiplak özelliklerinden faydalınılmaktadır (3).

Klorheksidinin dental biyofilmi ve gingival enflamasyonu inhibe edici güçlü etkisi kısa ve uzun takip süreli pek çok çalışmada rapor edilmiştir (4). Söz konusu özellikleri sebebiyle sebebiyle klorheksidin günümüzde altın standart olarak kullanılan bir antiseptik haline gelmiştir (5). Klorheksidinin antiplak ve antigingivitis özelliklerinin yanı sıra dişlerde ve dilde renklenme, oral mukozada yanma ve deskuamasyon, dilde ve oral mukozada uyuşmaya sebep olması gibi çeşitli yan etkileri ve bakteriyel direnç geliştirme şüphesi bildirilmiştir (6). Bu nedenlerle klorheksidine alternatif olabilecek farklı antiplak ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hipokloröz asit (HOCl), sodyum hipokloritin seyreltilmesi ve asidifikasyonu ile elde edilen antimikrobiyal bir çözeltidir (7). HOCl, antijenlerin fagositozu sırasında bağışıklık sistemi hücreleri tarafından sentezlenen reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bilinen küçük moleküller grubunun bir parçasıdır (8). Bu molekül önemli bir anti-enflamatuar ve proliferatif aktiviteye sahiptir. Bunun yanında gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmaların inhibisyonunu sağlayan geniş spektrumlu antimikrobiyal bir etki sergilemektedir. HOCl, bakterilerde sülfhidril enzimlerinin ve amino asitlerin oksidasyonuna, intrasellüler içerik kaybına, protein sentezinin inhibisyonuna, oksijen alımının azalmasına, solunum bileşenlerinin oksidasyonuna, ATP üretiminin azalmasına, DNA hasarlarına neden olarak antimikrobiyal özellikler gösterebilmektedir (9). Çeşitli in vitro çalışmalarda HOCl'nin, dental biyofilimde bulunan *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus* ve enterik çubuklar gibi patojenik

mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkileri olduđu gösterilmiřtir (10,11). HOCl'nin bilinen bir yan etkisinin olmadıđı, mukozada tahriře veya diř yzeyi ve restorasyonlarda renklenmeye neden olmadıđı bildirilmiřtir (10). Hipokloröz asitin dűřük toksisitesi, yűksek antimikrobiyal ve anti-enflamatuar etkisi nedeniyle oral kavitede plak kontrolűnű sađlamak ve yara iyileřmesine destek olmak için kullanılması űnerilmektedir (12).

Literatűrde HOCl'nin antimikrobiyal ve antienflamatuar etkileri sebebiyle dermal yűzeylerde, yara yűzeylerinde, nazal ve oftalmik bűlgelerde kullanımına dair çok sayıda çalıřma mevcuttur (12–15). İlgili alıřmalarda HOCl gűncel ve umut vaat edici bir ajan olarak deđerlendirilerek hipokloröz asitin antimikrobiyal etkisi nedeniyle oral kavitede kullanılabileceđi ifade edilmektedir. Dental literatűrde hipokloröz asitin antimikrobiyal, antiplak ve yara yeri iyileřmesi űzerine etkilerini arařtıran sınırlı sayıda çalıřma varken dental plak űzerindeki antimikrobiyal etkisini deđerlendiren klinik çalıřma bulunmamaktadır (16–18). Bu nedenle HOCl'nin dental plak űzerindeki antimikrobiyal ve antiplak etkinliđinin klinik çalıřmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yukardaki bilgilerin ıřıđında mevcut çalıřmanın birincil 0 hipotezi HOCl'nin CHX ile benzer ya da daha dűřűk antiplak etki gűstereceđi, ikincil 0 hipotezi ise HOCl'nin CHX ile benzer ya da daha dűřűk antimikrobiyal etki gűstereceđi řeklinededir. Bu nedenle mevcut klinik çalıřmadaki birincil amacımız HOCl gargara ile CHX gargaranın antiplak etkinliđini karřılařtırmaktır. Bu çalıřmanın ikincil amacı ise HOCl gargara ve CHX gargaranın dental biyofilm űzerindeki antimikrobiyal etkinliklerini karřılařtırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık durumunda sağlıklı diş eti, mercan pembesi renkte ve sıkı kıvamdadır. Dişetinde sıklıkla rete-peg görünümü vardır ve dişeti bıçak sırtı şeklinde sonlanır (19). Sağlıklı bir periodonsiyumda klinik gingival sağlık; sondalamada kanama, eritem, ödem ve ataşman kaybının olmaması ile karakterizedir ve sağlıklı periodonsiyumda fizyolojik kemik seviyeleri mine-sement birleşiminin 1-3 mm apikalinde bulunur (20).

2.2. Periodontal Sağlıkta Oral Mikrobiyom

Oral boşlukta bulunan mikroorganizmalar, “oral mikroflora”, “oral mikrobiyota” veya daha yakın zamanda “oral mikrobiyom” olarak adlandırılmıştır (21). “mikrobiyom” terimini ilk kez Joshua Lederberg, vücut alanımızı tam anlamıyla paylaşan, sağlık ve hastalığın belirleyicileri olan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların ekolojisini belirtmek için kullanmıştır (21). Oral mikrobiyomun bileşimi yaşla birlikte değişebilmektedir. Bu değişim, yaşamın erken döneminde diş sürmesi, ergenlik döneminde hormonal değişiklikler veya yaşlılıkta bağışıklığın zayıflaması dahil olmak üzere konakla ilgili faktörlerin bir sonucudur (22).

Oral mikrobiyom birbiriyle ilişkisi olmayan sağlıklı bireylerin oral kavitesinde bölgeden bölgeye farklılık gösterse de bu bireylerin hepsinde var olan ve büyük oranda aynı tür bakterileri içeren bir “çekirdek oral mikrobiyom” tanımlanmıştır (23). Çekirdek oral mikrobiyom, oral mikrobiyomun alt kümesini içeren bir konsorsiyumun parçasıdır (24) ve sağlıklı koşullar altında var olan bakterilerden oluşmaktadır (23). *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Rothia* ve *Streptococcus* gibi Gram-pozitif bakteriler ve *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Neisseria* gibi Gram-negatif bakteriler “çekirdek oral mikrobiyom” içerisinde yer almaktadır (22).

Konaktaki mikrobiyom konak için faydalı olan çeşitli işlevleri yerine getirmektedir (25). Konaktaki yerleşik mikroorganizmaların birincil görevi, ekzojen organizmaların

kolonizasyonunu veya enfeksiyonunu önlemek için fiziksel ve biyokimyasal bir bariyer görevi görmektedir (26). Oral kavite dış ortama açık olduğu için nefes yoluyla havadaki, beslenme yoluyla da yiyecek ve suyla ilişkili yabancı mikroorganizmalara sıkça maruz kalmaktadır. Kommensal oral mikroflara bu yabancı mikroorganizmaların konak epiteline erişimini fiziksel ve kimyasal bariyer oluşturarak engellemektedir (27). Kommensal mikrobiyotanın ikincil görevi, özellikle enfeksiyon yokken ve enfeksiyon sırasında pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar süreçler arasında uygun dengeyi sağlamak için hem doğal hem de adaptif konak bağışıklık sistemlerine yardımcı olmaktır (27).

Oral sağlık, oral mikrobiyomdaki kalıcı popülasyonların korunmasına dayanmaktadır (28). Oral mikrobiyomdaki denge; mikrobiyal homeostaz olarak adlandırılmaktadır ve oral mikrobiyomdaki dengenin korunamayıp bozulmasına “disbiyozis” denmektedir. Diyetteki veya konağın bağışıklık durumundaki değişimlerden kaynaklanan konak ortamındaki bozulmalar oral mikrobiyomun dengesinde zararlı kaymalara neden olarak disbiyozis oluşma riskini artırabilir (22). Disbiyozis oluştuktan sonra patojenik türlerin baskın hale gelmesi hastalıkla ilişkilendirilmektedir (28).

2.3. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar dişeti, alveolar kemik ve periodontal ligamenti etkileyebilen ve ileri seviyelerde diş kaybına yol açabilen çeşitli enflamatuar durumları içerir. Şiddetli periodontal hastalıkların dünya çapında 1 milyardan fazla kişiyi yani yetişkin nüfusun yaklaşık %19'unu etkilediği tahmin edilmektedir (29). İleri yaş, zayıf oral hijyen, tütün kullanımı, stres, yetersiz beslenme, diyabet ve diğer kronik hastalıklar periodontal hastalıklar için risk faktörleri arasında yer almaktadır (30). Periodontal hastalığın gingivitis ile başladığı (21) ilk kez Loe ve arkadaşları (1965) tarafından yapılan deneysel gingivitis çalışması ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmaya klinik olarak sağlıklı diş etine sahip bireyler dahil edilmiş ve katılımcılardan 21 gün boyunca tüm mekanik plak kontrolünü durdurmaları istenmiştir. Çalışma sonucunda katılımcıların hepsinde plağa bağlı gingivitisin meydana geldiği, plak kontrolü yeniden sağlandığında ise gingivitisin semptomlarının kaybolduğu ve sağlığın tekrar kazanıldığı görülmüştür (1).

Gingivitis, dental plak biyofilminin uzun süre boyunca diş yüzeylerinde birikmesine bağlı olarak biyofilm ile konağın immün enflamatuvar yanıtı arasındaki simbiyozisin bozulması ve disbiyozisin başlamasıyla meydana gelmektedir (31). 10- 20 gün diş fırçalamayı bırakan kişilerde kronik gingivitis oldukça sık görülmektedir (32). Plak kaynaklı gingivitisin en yaygın klinik belirtileri eritem, ödem, kanama, hassasiyet, dişeti büyümesi ve yerleşmiş formlarında görülen ağız kokusudur (33). Gingivitis genellikle ağrısızdır ve nadiren spontan kanamaya yol açar, bu da çoğu hastanın hastalığın farkında olmamasına neden olur. Plağa bağlı gingivitis, plak kaynaklı enflamasyon sebebiyle oluşurken, periodontitis tedavi edilmeyen gingivitis sonucunda enflamasyonun kemik ve periodontal ligamentte ilerlemesiyle ortaya çıkmaktadır (34). Periodontitis ataşman kaybıyla karakterizedir ve hastalık diş kaybına yol açacak kadar ilerleyebilir. Periodontitiste doku yıkımının miktarı genellikle dental plak biyofilmi seviyeleri, konak savunması ve diğer risk faktörleri ile orantılıdır (34).

Page & Schroeder, periodontal enflamatuvar değişiklikleri dört histopatolojik aşamada tanımlamışlardır: başlangıç lezyon, erken lezyon ve yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş periodontal lezyon (35).

Başlangıç lezyonu, plak birikiminin başlamasından sonraki 2-4 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak belirlenemez ve plak birikimine karşı akut enflamatuvar yanıt ile karakterizedir (36). Bu aşamada birleşim epitelinin bir kısmı ve bağ dokusunun en koronal kısmı etkilenmektedir. Dento-gingival pleksusun arteriyolleri, kılcak damarları ve venülleri, histopatolojik olarak belirgin hale gelerek dilate olmakta ve mikrovasküler yatağın geçirgenliğinde bir artış meydana gelmektedir. Bu evrenin başlıca özellikleri, artan diş eti oluşu sıvısı ve nötrofillerin vasküler pleksustan birleşim epiteli ve gingival sulkusa göç etmesidir. Enflamatuvar infiltrat, epitelin altındaki bağ dokusunun %5 ile %10'unu kaplamaktadır ve enflamatuvar infiltrat alanında lokalizedir (37).

Yaklaşık 4-7 günlük plak birikiminden sonra, erken lezyona doğru ilerledikçe lezyon bölgesinde mononükleer lökositlerin oluşturduğu enflamatuvar infiltrat gelişmektedir (37,38). Birleşim epitelinin altındaki damarlar dilate olmaya devam etmekte, lenfositler ve makrofajlar lezyonun çevresinde baskın hale gelmektedir. Bu aşamada infiltrat, dişeti bağ dokusunun yaklaşık %15'ini kaplamaktadır ve infiltre alanda kollajen yıkımı %60-70'e ulaşmaktadır. Klinik olarak enflamatuvar değişiklikler belirgindir. Bu değişiklikler ödem ve eritem şeklinde görülmektedir (32).

Plak birikiminden 2-3 hafta sonra, erken lezyon yerini yerleşmiş lezyona bırakmaktadır. Klinik olarak bu lezyon daha fazla ödematöz görüntü sergilemekte ve yerleşik lezyonun başları “gingivitis” olarak kabul edilmektedir. Etkilenen alanın boyutunda daha fazla artış görülmekle beraber lezyonun çevresinde plazma hücreleri ve lenfositlerin baskınlığı da göze çarpmaktadır; diş eti cebinin lamina propriyasında makrofajlar ve lenfositler tespit edilmektedir. Birleşim ve sulkuler epitelde belirgin nötrofil infiltrasyonu mevcuttur (39,40). Bu aşamada gingival sulkus derinleşmekte ve birleşim epitelinin koronal kısmı cep epiteline dönüşmektedir. Cep epiteli diş yüzeyine yapışık değildir ve ağırlıklı olarak nötrofillerden oluşan lökosit infiltratı içermektedir. Bu nötrofiller epiteli geçerek cebe doğru migre olmaktadır (39,40).

Yerleşmiş lezyon tedavi edilmezse ilerlemiş lezyon safhası başlamaktadır. İlerlemiş lezyonun özellikleri arasında periodontal cep oluşumu, dişetinde görülen ülserasyonlar ve süpürasyon, alveoler kemik ve periodontal ligamentin yıkımı, mobilite, migrasyon ve tüm bu süreçlerin sonunda diş kaybı yer almaktadır. İlerlemiş lezyonda, yerleşmiş lezyondaki özelliklere ek olarak bağ dokusu ataşmanının yıkımı ve epitelyal ataşmanın apikal migrasyonu söz konusudur (39,41,42). Periodontal hastalığın ileri evrelerindeki ataşman kaybına bağlı olarak dişlerde mobilite oluşabilmekte ve hatta daha ileri evrelerde dişlerin kaybı söz konusu olabilmektedir (43).

2.4. Periodontal Hastalıkların Mikrobiyolojisi

2.4.1. Patojen bakteriler

Oral kavitede 770’den fazla farklı bakteri türü bulunmaktadır (44). Bu türlerin çok az bir kısmı periodontal hastalığın patogeneğinde rol oynar(45). Bakterilerin, hayatta kalabilmeleri ve periodontal dokulara zarar vererek hastalığı başlatabilmeleri için kolonize olmaları gereklidir. Bakterilerin kolonize olabilmeleri için ise (19);

- 1) periodontal dokulara tutunabilmeleri,
- 2) çoğalabilmeleri,

3) habitatlarındaki diğer bakterilerle rekabet edebilmeleri ve

4) kendilerini konak savunma mekanizmalarından koruyabilmeleri gerekir.

Konakta bulunan savunma mekanizmalarından bazıları mekanik yer değiştirme, tükürük ve dişeti oluşu sıvısının akışı gibi spesifik olmayan doğal mekanizmaları içermektedir (19). Tükürük ve diş eti oluşu sıvısındaki maddeler bakterilerin kolonizasyonunu önlemeye yardımcı olmakta ve bakteri hücrelerinin dişetinde bulunan epitel ve bağ doku yüzeylerine bağlanmasını engellemektedir (46). Bakteriler, bağ dokusuna başarılı bir şekilde girerse, B ve T lenfositleri, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler dahil olmak üzere çok sayıda konak bağışıklık hücresi ile karşı karşıya kalmaktadır. Bakterilerin başarılı şekilde kolonize olabilmeleri için tüm bu konak yanıt mekanizmalarını aşabilmeleri gerekmektedir (19). Hastalığın başlaması ve ilerlemesi için gerekli olan bir diğer faktör, uygun tipte ve yeterli sayıda bir veya daha fazla patojenin varlığıdır.

1870'lerde Robert Koch, bir mikroorganizmayı patojen olarak tanımlamak için karşılanması gereken dört kriterden bahsetmiştir.

Bu kriterler şöyledir (22):

- Mikroorganizma, hasta bireylerde bol miktarda bulunmalı, ancak sağlıklı bireylerde bulunmamalıdır;
- Mikroorganizma hastalıklı organizmadan izole edilebilmeli ve saf kültürde yetiştirilebilmelidir;
- Kültürde yetiştirilen mikroorganizma, sağlıklı bir konağa verildiğinde konakta hastalığa neden olmalıdır;
- Son olarak, mikroorganizmanın verildiği sağlıklı konakta hastalık geliştiğinde, konaktan yeniden izole edilen mikroorganizma orijinal spesifik ajanla özdeş olmalıdır.

Tüm bu bahsedilen kriterlerin polimikrobiyal hastalıklarda uygulanması oldukça zordur. Özellikle periodontitiste bu kriterlerin karşılanmasında üç ana problem karşımıza çıkar (47);

(1) Hastalıkla ilişkilendirilen tüm organizmaların kültürlerinin yapılamaması.

(2) Aktif hastalık bölgelerinin tanımlanmasında var olan zorluklar.

(3) Periodontitis çalışması için iyi bir hayvan modeli sisteminin olmaması.

Bu nedenle Sigmund Socransky, periodontal mikroorganizmaların potansiyel patojenler olarak değerlendirilebilmesi için farklı kriterler önermiştir. Bu kriterlere göre, potansiyel bir patojen için şu özellikler geçerlidir (48):

1. Hastalıklı bölgelerdeki şüpheli mikroorganizmaların sayısındaki artışa göre bu mikroorganizmalar hastalıkla ilişkilendirilebilir.
2. Hastalığın tedavi edilerek düzeldiği bölgelerde mikroorganizmalar elimine edilmeli veya azalmalıdır.
3. Mikroorganizma konağın hücresel veya humoral immün yanıtını değiştirebilmelidir.
4. Mikroorganizma deney hayvanı modellerinde hastalık oluşturabilmelidir.
5. Mikroorganizma periodontal dokuların yıkımına neden olan virülans faktörleri üretebilmelidir.

A. actinomycetemcomitans, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *P. gingivalis* periodontal hastalık ve başarısız tedaviler ile güçlü bir şekilde ilişkili bulundukları için “anahtar patojenler” olarak tanımlanmaktadır. Bu periodontopatojenler her ne kadar hastalıkla ilişkilendirilse dahi sağlıklı bile, normal floranın üyeleri olarak düşük sayılarda da olsa oral kavitede bulunmaktadır. Bu patojenlerin dokuya zarar verebilmeleri için kritik bir kütleye ulaşması önemlidir. *P. intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *C. rectus*, *P. micra*, *F. nucleatum*, *E. nodatum* ve çeşitli spiroketler gibi bakterilerin ise konsantrasyonlarının belirli bir seviyeyi geçtiğinde, periodontal hastalıkların etiyolojisinde yer aldığına dair orta düzeyde kanıtlar bulunmaktadır (47).

2.4.2. Sağlıktan hastalığa mikrobiyal değişim

Periodontal sağlıkla ilişkili bakteriler genellikle gram-pozitif fakültatif türler ve *S. sanguinis*, *S. mitis*, *A. oris*, *Actinomyces israelii*, *A. gerencseriae*, *A. viscosus*, *A. naeslundii* gibi *Streptococcus* ve *Actinomyces* cinsinin üyeleridir. Aynı zamanda küçük oranlarda gram-negatif türler de bulunmaktadır (49).

Dental plak kaynaklı gingivitisin subgingival mikrobiyotasında neredeyse eşit oranlarda bulunan gram-pozitif ve gram-negatif türlerle birlikte fakültatif ve anaerobik mikroorganizmalar da bulunmaktadır. Gingivitiste baskın gram-pozitif türler arasında *S. sanguinis*, *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. oralis*, *S. anginosus* gibi *Streptokoklar*; *Actinomyces spp.*, *E. nodatum* ve *P. micra* vardır. Gram-negatif mikroorganizmalar arasında ise ağırlıklı olarak *Capnocytophaga* türleri, *Fusobacterium* türleri, *Prevotella* türleri, *C. gracilis*, *C. concisus*, *V. parvula*, *Haemophilus* türleri ve *Eikenella corrodens* bulunmaktadır.

Periodontitiste yaygın olarak bulunan *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *Treponema spp.* ve *A. actinomycetemcomitans* serotip a, *Pyrosequencing*, *Leptotrichia spp.* gibi gram-negatif türler gingivitisle de ilişkilidir fakat gingivitiste sayıları daha azdır (47). Yıkıcı periodontal lezyonlarla ilişkili ana organizmalar *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Treponema denticola'dır* (50). Genel olarak, periodontal ceplerdeki baskın bakteriler, zorunlu anaerobik veya kapnofilik (CO₂ bağımlı) gram negatif çubuklar, filamentler veya spiral şekilli bakterilerdir (51).

Özetle oral mikrobiyom; sağlıktan periodontitise doğru ilerlediği zaman gram-pozitif bakterilerden gram-negatiflere, koklardan çubuklara, hareketsiz organizmalardan hareketli organizmalara, fakültatif anaeroblardan zorunlu anaeroblara ve fermentasyondan proteolitik türlere doğru değişim göstermektedir (47).

2.5. Dental Plak Biyofilmi

Dental plak biyofilmleri ilk olarak 1674'te Antonie van Leuwenhoek'in diş yüzeylerinden aldığı birikintileri tanımlamak için ilkel mikroskobunu kullanmasıyla görülmüştür (52). Biyofilm, iyi organize olmuş, birbirleriyle iş birliği yapabilen mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanmaktadır (53). Biyofilmler doğada her yerde bulunmaktadır ve hatta doğada var olan bakterilerin yüzde 95'inden fazlasının biyofilmlerin içinde mikrokoloniler halinde yaşadığı tahmin edilmektedir (54). Dental plak da biyofilme bir örnektir (54).

Dental plak biyofilmi, dişler, implantlar, dil, gingival sulkus, sert ve yumuşak damak, yanaklar ve bademcikler gibi yüzeylere bağlanan ve bir ekstraselüler matriks içine gömülmüş üç boyutlu yapıda olan bakteri topluluğudur (55). Dental plak biyofilminin ağırlığının yaklaşık %80-90'ı sudur; plağın kuru ağırlığının ise yaklaşık %70'i bakteridir ve geri kalanı polisakkaritler, tükürük proteinleri ve glikoproteinlerden oluşan bir matrikstir (56). Bir gram ıslak plak yaklaşık 10^{11} bakteri içermektedir ve dental plak biyofilminde bakterilerin yanı sıra virüsler, mayalar, protozoalar ve arkealar gibi bakteriyel olmayan organizmalar da bulunabilmektedir (47).

Doğal ekosistemlerinde bir biyofilm içinde olan bakteri davranışları, kültür ortamındaki bakterilerden daha farklıdır (57). Örneğin, biyofilmdeki bakteriler, kültürdeyken üretmedikleri bileşikleri biyofilm içinde üretebilmekte ve birbirleriyle kimyasal sinyaller aracılığıyla iletişim kurabilmektedirler (58). Ayrıca biyofilm bakterileri, genellikle planktonik muadillerine göre antimikrobiyal ajanlara karşı 1000 kata kadar daha dirençlidir. Biyofilmdeki mikro kolonileri çevreleyen matriks, bakteriler için koruyucu bir bariyer olarak görev yapmaktadır. Biyofilm içinde besinler, atık ürünleri, enzimler, metabolitler ve oksijen akışını sağlayan sıvı kanalları mevcuttur. Bu kanallar, atık ürünlerini uzaklaştıran ve taze besinleri filmin daha derin katmanlarına ileten ilkel bir dolaşım sistemi oluşturmaktadır (58).

2.6. Geçmişten Günümüze Dental Plak Hipotezleri

2.6.1. Non-spesifik plak hipotezi

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında, araştırmacılar arasında konuyla ilgili kabul görülen en yaygın fikir dental plakta spesifik bakteri olmaksızın bütün bakterilerin dental enfeksiyonlara sebep olabileceği fikriydi. Bu fikir “Non-spesifik plak hipotezi” olarak adlandırılmaktadır ve Black (1884) ve Miller (1890) gibi araştırmacıların çalışmalarına dayanmaktadır (59). Non-spesifik plak hipotezi, spesifik bakterilerden ziyade tüm plak florası tarafından oluşturulan zararlı ürünlerin periodontal yıkımda rol oynayabileceğini savunmuş ve ağızda var olan tüm plaklar tehlike olarak görülmüştür.

“Ne kadar fazla plak o kadar fazla hastalık” düşüncesi de bu dönemde ortaya çıkmıştır. Bu düşünceye göre küçük miktarlarda plak varlığında, zararlı ürünler konak tarafından nötralize edilebilirken büyük miktarlarda plak varlığı daha fazla zararlı ürün üretimine neden olmakta ve bu da konak savunmasını aşmaktadır (47). Bu nedenle plak kontrolü, enflamasyona ve periodontal yıkıma yol açan gingival iritanların oluşumunu sınırlamak için gerekli olarak görülmüş ve plak kontrolü periodontal tedavinin odak noktası haline gelmiştir (60).

Zaman içinde bu hipotez popülerliğini yitirmiştir. Bol miktarda plak ve diş taşı olan bazı kişilerde hiçbir zaman periodontal hastalığın gelişmediği veya periodontitis şikâyeti ile kliniğe başvuran bireylerde hastalık paterninin kişiden kişiye, hatta bölgeden bölgeye değiştiği farkedilmiş ve tüm plakların eşit derecede patojenik olduğu kavramı tutarsız kalmıştır. Farklı klinik durumdaki ve farklı bölgelerdeki plak farklılıklarının incelenmesi, periodontal hastalıklarda spesifik patojenler için yeni bir araştırma yapılmasına ve spesifik plak hipotezine geçişe yol açmıştır (47).

Spesifik olmayan plak hipotezi, diğer etiyolojik hipotezlerin çıkmasıyla artık kabul görmüyor olsa da günümüzde kullanılan terapötik müdahalelerin çoğu hala spesifik olmayan plak hipotezinde kullanılan tedavilerin temel ilkelerine dayanmaktadır (47).

2.6.2. Spesifik plak hipotezi

1970’lerde gelişen teknoloji, belirli bakteri türlerinin ayırt edilmesine olanak sağlamış ve böylece hastalıkla ilgili mikroorganizmalar araştırılmaya başlanmıştır (56). Aynı dönemde araştırmacılar oral hastalıkların tek ve spesifik bir nedeni olup olmadığını da sorgulamaya başlamışlardır (58). 1976’da Walter J. Loesche, diş çürüğünün, dental plaktaki *S. mutans* ve *Laktobasillus* gibi spesifik bakterilerin neden olduğu bir enfeksiyon olduğunu varsayan “Spesifik Plak Hipotezi”ni öne sürmüştür. Bu hipotezden sonra plakta bulunan spesifik bakteriyel patojenlerin konak dokularında yıkıma sebep olarak periodontal hastalığa neden olabileceği düşünülmüştür. Spesifik plak hipotezi, belirli bakteri türlerine karşı antibiyotik kullanımının çürükleri ve periodontal hastalıkları iyileştirebileceği ve önleyebileceği inancını doğurmuş fakat

kullanılan antibiyotikler, karyojenik bakterileri sadece azaltarak tamamen ortadan kaldıramamıştır. Dolayısıyla antibiyotik tedavisi kesilir kesilmez bakteriler yine çoğalmış, uzun süreli yapılan tedaviler ise antibiyotik direncine yol açmıştır (56).

Bu dönemde periodontal hastalıkla ilgili farklı türlerin tanımlanması ve hastalığın bir dizi spesifik patojen tarafından başlatılabileceği fikri sonraki yıllarda daha fazla araştırıldığında Socransky komplekslerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Socransky "kırmızı kompleks" bakterilerinin (*P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*) periodontal hastalıkla ilişkisini, 13.000'den fazla plak örneğinde 40 farklı bakterinin analizlerine dayanarak öne sürmüştür. Socransky'nin bu çalışması spesifik bakterilerin varlığının hastalığın varlığına neden olup olmadığını veya hastalıkla ilişkili olup olmadığını ortaya çıkarmıştır. Ek olarak aynı çalışmada periodontal hastalığın, kırmızı kompleks bakterileri gibi tanımlanmış patojenler olmadan da ortaya çıkabileceği ve hatta bu patojenlerin hastalık yokluğunda bile ağız ortamında mevcut olabileceğini gösterilmiştir (61).

2.6.3. Ekolojik plak hipotezi

1994'te Philip D. Marsh, önceki hipotezlerin temel maddelerini birleştiren "Ekolojik Plak Hipotezi" adlı yeni bir hipotez önermiştir. Bu hipoteze göre hastalık, bazı oral patojenlerin zenginleşmesiyle sonuçlanan, mikrobiyal bileşimdeki değişikliklere bağlı olarak oral mikrobiyotada oluşan dengesizliğin sonucudur. Mikrobiyal bileşimdeki değişiklikler ise; besinlerin ve temel kofaktörlerin varlığı, pH ve redoks potansiyeli gibi ekolojik faktörlerdeki değişikliklere bağlıdır (62).

Ekolojik plak hipotezine göre hem total plak miktarı hem de plağın spesifik mikrobiyal bileşimi, sağlıktan hastalığa geçiş için önemlidir. Sağlıkla ilişkili plak mikrobiyotasının dinamik bir denge veya "mikrobiyal homeostaz" durumunda olduğu kabul edilmektedir. Konak, kontrollü bağışıklık cevabı ve düşük seviyelerde diş eti oluşu sıvısı akışı ile subgingival plağı bir dereceye kadar kontrol edebilmektedir. Plağın aşırı birikimi, immün sistemde bozulmalar, hormonal değişiklikler gibi plaktan bağımsız konak faktörleri veya sigara, diyet gibi çevresel faktörler konak yanıtında bozulmalara sebep olabilmektedir (63). Konak yanıtındaki bozulmalar, plaktaki

mikrobiyal popölasyonda bir kaymaya yol açabilmektedir. Mikroçevresel değışimler sonucunda yararlı türlerin sayısı azalırken patojenik türlerin sayısı artmaktadır. Disbiyoz olarak bilinen tüm mikrobiyal topluluktaki bu kademeli değışim, periodontitis gibi kronik hastalık durumuyla sonuçlanabilmektedir.

Ekolojik plak hipotezi, hastalıkla ilişkili organizmaların sağlıktaki oral mikrobiyotada da küçük oranlarda olduğu gözlemleriyle tamamen tutarlıdır; bu organizmalar, mikrobiyal homeostaz sırasında türler arası rekabetle kontrol altında tutulur. Ekolojik plak hipotezinin temel özellikleri şunlardır (64);

- Çevredeki değışikliklere göre, patojen bakteriler farklı etki gösterebilir.
- Sadece bakterileri elimine etmek periodontal hastalıkları önlemek için yeterli olmaz ve hastalığı önlemek için aynı zamanda çevresel faktörleri de kontrol altına almak gerekir (65).

Ekolojik plak hipotezinde terapötik müdahaleler faydalı olabilmektedir. Mikrobiyal, konak veya çevresel etiyolojik uyaranların ortadan kaldırılması, mikrobiyal homeostazın yeniden sağlanmasına yardımcı olmaktadır (47).

2.6.4. Kilit taşı plak hipotezi

Kilit taşı türler kavramı, temel ekolojik çalışmalardan üretilmiş ve belirli türlerin bulundukları mikrobiyal çevre üzerinde güçlü etkilerinin olduğunu öne sürmüştür. Bu kavrama dayanarak 2012 yılında George Hajishengallis ve arkadaşları oral mikrobiyolojide kullanmak için, "Kilit Taşı-Patojen Hipotezi"ni önermişlerdir (66).

Kilit taşı patojen hipotezi, oral kavitede düşük miktarlarda var olan belirli mikrobiyal patojenlerin, oral mikrobiyotanın bileşimini değıştirerek disbiyotik ortam sağladığını ve böylece enflamatuvar hastalığa neden olabileceğini savunmaktadır (67). Yapılan bir çalışmada, *P. gingivalis* dışında herhangi bir spesifik patojen içermeyen farelerde, patojenin toplam mikrobiyotanın %0,1'inden daha azında mevcut olduğu durumda bile konak bağışıklık sistemini bozduğu, plağın mikrobiyal bileşimini değıştirdiği ve sonuçta periodontal kemik kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Başka

hiçbir bakterinin olmadığı senaryoda ise *P. gingivalis* tek başına farelerde hastalık oluşturmamıştır. Bu verilere bakılarak, *P. gingivalis* düşük miktarlarda olsa bile hastalık sürecinin merkezinde yer alan "kilit taşı" patojen olarak tanımlanmıştır (67).

Kilit taşı patojen hipotezi, hastalığın polimikrobiyal sinerjisinde ve disbiyozda kilit taşı patojenlerinin önemli rollerine ek olarak bozulmuş bir homeostaz kavramını içermektedir. Kilit taşı patojenleri ve bakteriyel topluluğun diğer üyeleri arasındaki iletişimin, disbiyotik mikrobiyal topluluğa yol açan önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir (67). Örneğin disbiyozis oluşumu, oral streptokoklar gibi periodontal patojenler olarak kabul edilmeyen türler ile *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi daha patojen organizmalar arasındaki sinerjistik ilişkilere dayanmaktadır (66).

Bu görüşte kilit taşı patojenlerinin, düşük sayılarda bulunduklarında bile enflamasyonu tetikleyebileceği ifade edilmektedir. Hastalık ileri evrelere ulaştığında, kilit taşı patojenler daha yüksek oranda saptanabilmektedir. Konak bağışıklık sisteminin rolü de kilit taşı patojen hipotezinde kritiktir. Sonuç olarak kilit taşı patojenlerinin, konağın bağışıklık sistemini manipüle etmek için çeşitli mekanizmaları bir arada kullanarak hastalığa yol açtığı düşünülmektedir (66).

2.6.5. Enflamasyon aracılı polimikrobiyal oluşum ve disbiyotik alevlenme (Inflammation-Mediated Polymicrobial-Emergence and Dysbiotic-Exacerbation)

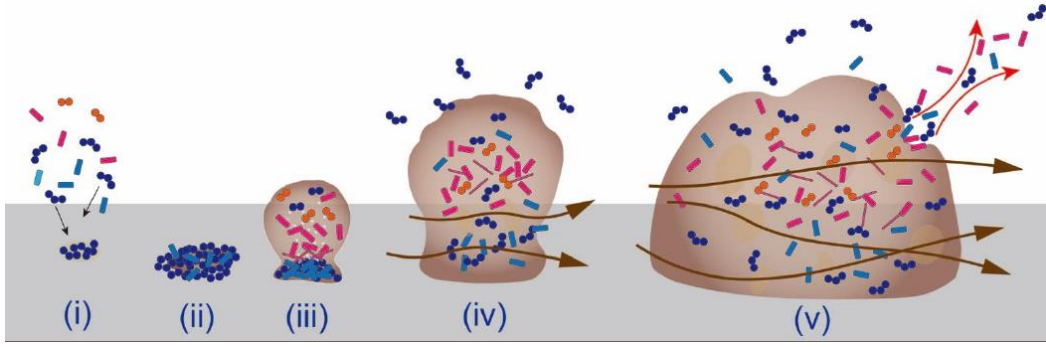
2020 yılında Van Dyke ve arkadaşları tarafından periodontitisin etiyolojisi üzerine yeni bir teori ortaya atılmış ve "Enflamasyon aracılı Polimikrobiyal Oluşum ve Disbiyotik Alevlenme" modeli olarak adlandırılmıştır. Bu modelde, enflamasyonun disbiyotik olayların belirleyici özelliği olduğu ve oral sağlıktan periodontitis'e geçişi tetiklediği kabul edilmektedir (68). Şiddetli periodontitis, oksidatif stres ve aşırı sitokin üretimini içeren enflamasyon ile karakterizedir (69). Longitudinal çalışmalar enflamasyonun, hastalığın ilerlemesini ve periodontitiste yer alan patojenlerin aşırı büyümesini teşvik ettiğini göstermektedir (70). Periodontitiste enflamasyonu tedavi etmek için topikal olarak kullanılan RvE1, hastalığı önleyerek tersine çevirir ve kemik rejenerasyonunu sağlar (71). İlgili bir çalışmada, RvE1'in mekanik veya antimikrobiyal tedavi olmaksızın periodontal patojen *Porphyromonas gingivalis*'i yok etmiştir. Lee ve

arkadaşları, sıçanlarda oluşturdıkları periodontitiste topikal RvE1 uygulamasının, kaybedilen periodontal yumuşak dokuları ve kemiği önemli ölçüde rejenere ettiğini göstermişlerdir. Enflamasyon tarafından indüklenen lokal mikrobiyotadaki değişiklikler, RvE1 ile belirgin bir şekilde düzelmiştir. Bu sonuçlar iki biyolojik ilkeyi ortaya koymaktadır: (72) lokal çevresel koşullar mikrobiyotanın bileşimini etkiler ve (73) enflamasyonun mikrobiyom üzerindeki etkisi değiştirilebilir (68). Sonuç olarak, "kilit patojen" hipotezi ve IMPEDE modeli, periodontitiste oral mikrobiyota ile konak bağışıklığı arasındaki karmaşık etkileşimi açıklayıcı kavramlar olarak görülmektedir (74)

2.7. Dental Plak Biyofilminin Oluşum Mekanizması

Mikrobiyal dental plak, sıralı birtakım olayların meydana gelmesiyle oluşmaktadır (58). Plak oluşumu dinamik bir süreç olduğundan bu aşamalar net bir şekilde ayrılmamaktadır. Dental plak oluşumundaki temel aşamalar şunları içermektedir (Şekil 1) (51):

1. Diş yüzeyinde pelikül oluşumu;
2. Tükürük bakterileri ile pelikül arasındaki fizikokimyasal etkileşimleri içeren faz;
3. Primer kolonizasyon bakterileri ve konaktaki reseptör molekülleri arasındaki spesifik stereo-kimyasal moleküler etkileşimler;
4. Sekonder kolonizasyon bakterilerinin zaten diş yüzeyine bağlı olan primer kolonizasyon bakterilerine bağlanması (koagregasyon);
5. Gelişen biyofilm içindeki tabakaların gelişimi ve artan bakteri dizisi (plak olgunlaşması) ve
6. Başka bir yerde kolonizasyon oluşumunu sağlamak için atake hücrelerin ayrılması.



Şekil 1: Dental plak biyofilminin oluşum mekanizması: (i) bakterilerin yüzeye tutunması, (ii) bakterilerin koagregasyonu ve matrix üretimi, (iii) mikroorganizmalar arası etkileşimler, (iv) maturasyon, (v) atake hücrelerin ayrılması (75)

Pelikül, diş temizliğini takiben birkaç dakika içerisinde oluşmaktadır. Bir saat içinde erken kolonize olan bakteriler, pelikül kaplı yüzey üzerindeki moleküllerin elektrik yüküyle zayıf, uzun menzilli, fizikokimyasal kuvvetler sayesinde tersinir olarak pelikula tutunur. *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Capnocytophaga*, *Veillonella* ve *Neisseria* cinslerine ait türler diş yüzeyine tutunan ilk bakterilerdir (76). Bu erken kolonizasyon bakterileri çoğalmakta, çevreyi değiştirmekte ve kolonizasyon için uygun koşulları yaratmaktadır. Bu bakteriler biyofilm için bir iskele görevi gören, biyolojik olarak aktif olan ve molekülleri plak içinde tutabilen biyofilm matriksini de oluşturmaktadırlar. (58). Mikroorganizmaların birbirlerine bağlılığını güçlendiren biyofilm matriksi; ekstraselüler polimerleri, çözünebilir ve çözünemeyen glukanları, fruktanları, proteinleri ve hücre dışı DNA'yı içermektedir. Biyofilm matriksi, biyofilm için basit bir yapı iskelesinden daha fazlasıdır; matriks, enzimler dahil molekülleri bağlayabilmekte, tutabilmekte ve yüklü moleküllerin biyofilme nüfuz etmesini geciktirebilmektedir (47).

Diş yüzeyine daha sonra tutunacak olan bakteriler, ilk kolonize olan bakterileri hücre yüzeylerindeki polisakkarit ve protein reseptörlerinden tanımakta ve onlara tutunmaktadırlar. Sonra tutunan bakteriler *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema spp*, *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* türleridir (76). Bu olay sekonder kolonizasyon olarak adlandırılmaktadır (77).

Bir bakteri pelikül kaplı mine yüzeyine yaklaştığında, uzun mesafeli fizikokimyasal kuvvetler, zayıf ve spesifik olmayan bir çekim alanı sağlamaktadır. Bu etkileşimin gücü

nispeten zayıftır, bakteriler pelikıldan kolayca ayrılabilirdiğinden bu aşama geri dönüşümlüdür (78). Kısa mesafeli güçlü stereokimyasal etkileşimlerin meydana gelebilmesi için bakterilerin bağlanacakları yüzeye yaklaşabilmeleri ve iki yüzey arasındaki su tabakasının kaldırılması gerekmektedir (78). Bunun için hidrofobik bakteriler, suyu dehidrate edici rol oynamakta ve böylece yüzeylerin birbirine yaklaşmasını sağlamaktadırlar (79). Bunu sağlayan bakteriyel adezinler, streptokoklardaki fibrinler ve *Actinomyces spp* dahil diğer türlerdeki fimbrialar gibi birçok bakterinin yüzey yapılarında bulunur (79).

Bakterilerin, diğer bakterilerle, özellikle zaten dış yüzeyine yapışık olanlarla etkileşime girme yeteneği, dental plak gibi karmaşık bir biyofilm topluluğunun gelişiminde önemli bir mekanizmadır. Bu süreç koagregasyon olarak adlandırılmaktadır (80). Başlangıçtaki plak birikimi, streptokoklar ve aktinomiçesler gibi primer kolonizasyon bakterilerinin arasındaki intragenetik ve intergenetik koagregasyon ile artmaktadır (80). *Fusobacterium*, koagregasyon için en geniş bakteri cinsi yelpazesine sahiptir; fakat birbirleriyle koagregat olmamaktadırlar (81). Primer kolonizasyon bakterileri *F. nucleatum* ile yoğun bir şekilde koagregat olurken, sekonder kolonizasyon bakterilerinin bazılarında tutunmamaktadırlar. *F. nucleatum* primer ve sekonder kolonizasyon bakterileri arasında köprü görevi görmektedir (82). Koagregasyon, bakterilerin bir yüzeye tutunmasını sağlamanın yanı sıra, beslenmeyi veya konak moleküllerin parçalanmasını kolaylaştırarak metabolik olarak da fayda sağlamaktadır (81).

Plak oluşumu için, bakterilerin dış yüzeyine ulaşmadan önce bir araya gelmemesi önemlidir. Bu sorunun üstesinden gelmek için oldukça seçici bir mekanizma devreye girer, örneğin; *A. naeslundii*, asidik prolin açısından zengin peptitlere bağlanabilmesine rağmen bir yüzeye adsorbe olduğunda çözelti içindeki bu proteinlerle etkileşime girmez (83). Bunun nedeni, bakterilerin gizli moleküler bölümlerinin, bir yüzeye adsorbe olduklarında geçirdikleri konformasyonel değişikliklerdir (83). Bakteriyel adezinlerde bulunan bu tür gizli reseptörler "kriptotoplar" olarak adlandırılırlar. Bu sayede plak oluşumunun kolaylaşması için, planktonik fazdaki bu seçici süreci tehlikeye atmadan spesifik bakterilerin bağlanmasını sağlayan kontrollü bir mekanizma gelişmiştir (84).

Plak biriktikçe ve olgunlaştıkça, bakterilerin ürettikleri metabolik ürünler, bakterilerin plak içindeki dağılımını etkilemektedir. Plakta meydana gelen vertikal ve horizontal tabakalaşma mikro-çevrede bir düzen oluşturmaktadır (85). Bu tür bir tabakalaşma,

gereksinimleri birbirinden çok farklı olan farklı türde organizmaların birlikte büyümesini ve türlerin birbirleriyle sinerjik veya antagonistik etkileşimlere girebilmelerini sağlamaktadır; bu etkileşimlerden bazıları şunlardır (22):

- Beslenme etkileşimleri: Farklı türler arasında besin zincirleri gelişmekte ve besin ağları oluşmaktadır. Örneğin bir organizmanın metabolizmasının son ürünü, başka bir organizma tarafından birincil besin olarak kullanılabilir. Tükürük ve dış eti oluşu sıvısında bulunan glikoproteinler gibi yapısal olarak karmaşık konak makromoleküllerinin katabolizması, birkaç türün metabolik iş birliği yapmasını gerektirmektedir. Bu etkileşimler, mikrobiyal topluluğun metabolik etkinliğini arttırmakta ve biyofilmde kararlılığı sağlamaktadır.
- Hücre-hücre sinyali ve gen transferi: Biyofilmlerdeki bakteriler, küçük moleküller yoluyla hücre yoğunluğuna bağlı çeşitli sistemler kullanarak birbirleriyle iletişim kurabilmektedirler. Örneğin, gram-pozitif bakteriler, benzer bir türün hücreleri arasında gen ekspresyonunu koordine etmek için küçük peptidler salgılayabilmektedirler. *F. nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi çeşitli periodontal patojenler ise hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilerde işlev görebilen otoindükleyici-2 (AI-2)'yi kullanarak iletişim kurabilmektedirler. Otoindükleyici (AI'ler) adı verilen hücre dışı sinyal moleküllerinin üretimini, tespitini ve yanıtını içeren bakteriyel hücre-hücre iletişim şekline “quorum sensing” adı verilmektedir.
- Antagonizm: Bakteriler, komşu hücrelere karşı inhibitör olabilen hidrojen peroksit, bakteriyosinler, organik asitler ve enzimler gibi moleküller üreterek, başka bir organizmayla yer ve besin için rekabet edebilmektedir.

Olgun plak içerisindeki bakteriler, çevresel koşullarda olumsuz değişiklikler olursa bunu algılayabilmekte ve başka yerlerde daha uygun ortamlarda kolonize olabilmek için biyofilmlerden ayrılabilirler. Bazı türler bunu kendilerini biyofilm içinde tutan adezini parçalayan proteazlar üreterek yapabilmektedirler (22).

2.8. Dental Plak Biyofilminin Mikrobiyolojisi

Yapılan kültür çalışmaları 2-4 saatlik plak oluşumundan sonra öncü türlerin ağırlıklı olarak *Streptococcus spp.* ve *Actinomyces spp.* olduğunu göstermiştir (86). *S. sanguis*, *S. oralis* ve *S. mitis* gibi streptokokal erken kolonizan bakteriler, tükürükteki ana immünoglobulin olan ve bakterilerin adezyonunu önleyen s-IgA'dan kaçınmalarını sağlayan IgA proteazları üretmektedirler (86). Daha sonra diş yüzeyine atake olan bakteriler hızla bölünerek ilk etapta mikro kolonileri oluşturmakta ve değişen kalınlıkta film tabakası oluşturmak üzere birleşmektedirler (87).

1-2 gün sonra, ağırlıklı olarak kok hücrelerinin oluşturduğu mikro kolonilerden dışarıya doğru uzanan gram-pozitif rod ve filamentler gözlenmektedir (88). Birkaç günlük plak gelişiminden sonra, mikrofloranın çeşitliliği artmakta ve *Streptococcus spp.* ağırlıklı bir floradan daha *Actinomyces spp.* ağırlıklı flora geçiş olmaktadır (88). Biyofilmin derinliği de artarak ve zorunlu anaerobik türlerin oranlarında belirgin bir artış gözlenmektedir (88). Dental plağın yapısı bu dönemde daha çeşitli hale gelmektedir. Diş yüzeylerindeki plak 2-3 hafta bozulmazsa bakteri bileşimi zamanla daha stabil hale gelmektedir.

Tablo 1: Plak öncü bakterileri (47)

PRİMER KOLONİZAN BAKTERİLER	SEKONDER KOLONİZAN BAKTERİLER
➤ <i>Streptococcus gordonii</i> ➤ <i>Streptococcus intermedius</i> ➤ <i>Streptococcus mitis</i> ➤ <i>Streptococcus oralis</i> ➤ <i>Streptococcus sanguinis</i> ➤ <i>Actinomyces gerencseriae</i> ➤ <i>Actinomyces israelii</i> ➤ <i>Actinomyces naeslundii</i> ➤ <i>Actinomyces oris</i> ➤ <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> serotype a ➤ <i>Capnocytophaga gingivalis</i> ➤ <i>Capnocytophaga ochracea</i> ➤ <i>Capnocytophaga sputigena</i> ➤ <i>Eikenella corrodens</i> ➤ <i>Actinomyces odontolyticus</i> ➤ <i>Veillonella parvula</i>	➤ <i>Campylobacter gracilis</i> ➤ <i>Campylobacter rectus</i> ➤ <i>Campylobacter showae</i> ➤ <i>Eubacterium nodatum</i> ➤ <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> serotype b ➤ <i>Fusobacterium nucleatum spp nucleatum</i> ➤ <i>Fusobacterium nucleatum spp vincentii</i> ➤ <i>Fusobacterium nucleatum spp polymorphum</i> ➤ <i>Fusobacterium periodonticum</i> ➤ <i>Parvimonas micra</i> ➤ <i>Prevotella intermedia</i> ➤ <i>Prevotella loescheii</i> ➤ <i>Prevotella nigrescens</i> ➤ <i>Streptococcus constellatus</i> ➤ <i>Tannerella forsythia</i> ➤ <i>Porphyromonas gingivalis</i> ➤ <i>Treponema denticola</i>

2.9. Dental Plak Biyofilminin Hastalardaki Rolü

Hastalığıdaki mikroflora, sağlıklı görülen floradan belirgin şekilde farklıdır (89). Mikrofloradaki bu kaymalar bakterilerin rekabet gücünü değiştiren çevresel koşullardaki değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (89). Biyofilm doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır fakat biyofilm içindeki patojenik bakterilerin kontrolsüz aktiviteleri çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (90). Plak olgunlaştıkça gram negatif ve anaerobik türlerin oranı artmakta, endotoksin ve diğer enzimler gingivaya geçerek proenflamatuvar yolları aktive etmekte ve enflamasyona neden olmaktadır (91). Periodontal hastalıklarda gingival marjinin çevresindeki aşırı plak birikimi enflamatuvar bir cevaba neden olmaktadır. Konak mikrobiyal saldırıyı kontrol edemediğinde diş eti oluşu sıvısında (DOS) artış meydana gelmektedir. Bu artış sadece konak yanıt bileşenlerini değil, aynı zamanda proteolitik bakterilerin artışına sebep olan hemoglobin, haptoglobin ve transferrin gibi molekülleri de ortaya çıkarmaktadır (43). Artan proteolitik bakteriler enflamasyonu düzenleyen konak moleküllerini bozarak konak dokularında enflamatuvar tepkiye neden olmaktadır (43). Biyofilmdeki bakterilerin periodonsiyumda başlattığı enflamatuvar sürece müdahale edilmemesi ve bu sürecin devam etmesi durumunda diş kaybına kadar ilerleyebilecek periodontal hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (92).

Özetle periodontal hastalığın, konağın periodontal dokularında uzun süre var olan mikrobiyal dental plağa maruz kalmasından kaynaklandığına dair şüphe yoktur (93). Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi mikroorganizmalar birbirleriyle ve konakla etkileşime girmektedir. Zamanla, ortaya çıkan bu disbiyotik mikrobiyom, düzensiz konak enflamasyonu ile birlikte, enflamasyonu şiddetlendiren maddeler üretmek için biyofilm içinde seçilmiş mikroorganizmaların büyümesini teşvik etmekte, bu da bazı kişilerde doku yıkımına ve hatta diş kaybına neden olmaktadır (93). Bu anlayışa dayanarak, periodontal hastalıkların önlenmesi, öncelikle biyofilm oluşumunun önlenmesine ve ortadan kaldırılmasına, daha sonra enflamasyonun hafifletilmesine dayanmaktadır (93).

2.10. Dental Plak Biyofilminin Uzaklaştırılma Yöntemleri

Plak kontrolü oral kaviteden mikrobiyal dental plak ve yiyecek artıklarının uzaklaştırılması olarak tanımlanmaktadır (94). Dental plak biyofilminin uzaklaştırılması etkili mekanik ve kimyasal plak kontrol yöntemleri ile doğrudan ilişkilidir (95). Diş macunu ve gargaralar gibi kimyasal malzemeler ve farklı diş fırçaları ile biyofilmin bütünlüğünün bozulması, dental plak biyofilminin patojenitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (96).

2.10.1. Mekanik plak kontrolü

Mekanik plak kontrolü için en sık kullanılan yöntemler şunlardır (94):

2.10.1.1. Diş fırçalama

Diş fırçalamak, mekanik plak kontrolü için kullanılan bireysel uygulamalardan en yaygınıdır ve plak eliminasyonunda en etkili yol olduğu kanıtlanmıştır (97). Diş fırçalarının kullanımından önce değişik bitkilerden elde edilen çiğneme çubukları kullanılmıştır. Çiğneme çubukları, bitkilerin dallarından, gövdelerinden veya köklerinden kesilip fırça benzeri bir yapıya dönüştürülerek diş, diş eti ve dil yüzeyini temizlemek amacıyla kullanılmıştır (98). Kıl diş fırçaları ise yaklaşık 1600 yılında Çin'de ortaya çıkmıştır ve 1857 yılında Amerika'da patenti alınmıştır (99). Diş fırçaları, piyasaya sürüldüğünden bu yana şekli, boyutu ve tasarımı açısından önemli derecede ilerleme kaydedilmiş olup günümüz diş fırçalarının öncüleri 1930'larda geliştirilmiştir (92).

Genel olarak, diş fırçalamanın etkinliği, diş fırçasının tipine, diş fırçasının kıl yapısına (100), fırçalama yöntemine (101), fırçalama süresine ve beraberinde gargaraların (102) ve diş ipinin kullanımına bağlıdır (103). Manuel diş fırçalarının plak giderme etkinliğini test etmek için yapılan çalışmalarda belirli bir diş fırçası tasarımının diğerinden üstün olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Etkin biyofilm uzaklaştırmada uygun fırçalama tekniğinin kullanılması ve bireysel beceriler daha

önemli faktörler olarak bildirilmektedir (92). 1960'ların başında manuel diş fırçalarına alternatif olarak elektrikli diş fırçaları tanıtılmış ve sonrasında oldukça popüler hale gelmiştir (103). Plakların giderilip oral hijyenin sağlanmasına katkıda bulunan çok çeşitli faktörler olduğundan, farklı diş fırçalarının etkinliğini kıyaslamak oldukça zordur. Bununla birlikte, ultrasonik ve elektrikli diş fırçalarının manuel muadillerine göre daha iyi oral hijyen sağladığını gösteren çalışmalar literatürde sıkça yer almaktadır (96).

2.10.1.2. Arayüz temizliği

Rutin kullanılan fırçalar ve fırçalama teknikleri, dişlerin interproksimal bölgelerinde bulunan plaklara erişim açısından sınırlı kalmaktadır ve bu alanlarda biyofilm kontrolünü sağlamak için, diş ipi veya arayüz fırçaları gibi ek materyallerin kullanılması gerekmektedir (104). Bir hasta, normal bir fırçalama ile oral kavitede bulunan biyofilmin yaklaşık %60'ını çıkarabilir (105), bu nedenle hastaların interproksimal temizlik için ayrıca bilgi, motivasyon ve beceriye sahip olmaları gerekmektedir (103). Arayüz temizliğinde kullanılan materyaller, basit diş ipinden interdental fırçalara kadar çeşitlilik göstermektedir. İnterdental fırçalar, diş fırçaları gibi mekanik temizlikte primer rol oynamaktadır (106).

2.10.1.3. Dil temizliği

Dil biyofilmi olarak da adlandırılan dil kaplaması, esas olarak gıda artıkları, dökülmüş hücreler, mantarlar, bakteriler ve aktif enzimlerden oluşan nispeten yaygın bir birikintidir (107). Oliveira ve arkadaşları dilde oluşan biyofilmlerde *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* gibi bakterilerin yüksek sayıda kolonizasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar, dilde oluşan biyofilmin uzaklaştırılması gerektiği fikrini desteklemektedir (108).

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, dil kaplamasının diş fırçası kullanılarak uzaklaştırılmasını dil temizleyicisine kıyasla değerlendirmiş ve dil temizleyicisinin daha fazla plak uzaklaştırdığını, aynı zamanda herhangi bir rahatsızlığa neden olmadığını bulmuşlardır (109). Yapılan başka bir çalışmada, dil kaplamasının uzaklaştırılması için gazlı bez, diş fırçası ve dil temizleyicisi olmak üzere üç farklı mekanik yöntem kullanılmış ve dil temizleyicisinin dildeki biyofilmi uzaklaştırmak için en etkili yöntem olduğu bulunmuştur (110). Yapılan çalışmaların sonuçları, dil temizleyicilerinin, diğer oral hijyen uygulamalarıyla birlikte kullanıldığında dil yüzeyindeki birikintileri azaltmada ve hastaların oral sağlığını arttırmada oldukça etkili olduğunu göstermektedir (110).

2.10.1.4. Ağız duşu

İlk kez 1962'de tanıtılan ağız duşları (oral irrigatörler), genellikle titreşimli su akışının mekanik etkisi yoluyla yumuşak birikintileri ve atake olmayan plakları uzaklaştırmak için tasarlanmıştır (111). Ağız duşları özellikle sabit köprüler veya ortodontik apareylerin temizliğinde, interproksimal temizlikte, fırçanın ulaşmasının zor olduğu posterior bölgelerde oldukça etkili olmaktadır (112).

2001 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi, oral hijyenini yeterli şekilde yapamayan kişilerde, gingival enflamasyonu azaltmak için diş fırçalamaya ek olarak ağız duşu kullanımının tek başına diş fırçalamaktan daha etkili olduğunu belirtmiştir (113). Ancak ağız duşlarının plak ve gingival enflamasyonu hafiflettiğine dair mevcut kanıtlar sınırlı ve tutarsızdır (111).

2.10.2. Kimyasal plak kontrolü

1960 yılında Loe ve arkadaşları dental plak biyofilmini periodontal hastalıklardan sorumlu primer etiyolojik ajan olarak kabul etmişlerdir (114). Bu nedenle oral kavitede oluşan dental plak biyofilminin kontrolünü sağlamak periodontal hastalıkların önlenmesi için oldukça önemli hale gelmektedir (115). Günümüzde diş

fırçaları ve diş ipi gibi mekanik enstrümanların kullanılması, dişlerden dental plak biyofilmini uzaklaştırmanın en yaygın yoludur (116). Fakat mekanik plak kontrolünün çoğu kişi tarafından doğru bir şekilde uygulanmadığı ve bu yüzden tüm bu mekanik uygulamalara rağmen ağızda hala mikrobiyal dental plak biyofilmine rastlanabileceği yapılan çalışmalarla gözlenmektedir (117). Mekanik plak kontrolünün genellikle oral kavitenin sert yüzeylerini hedef alması, mekanik plak temizliğinin bir başka sınırlamasıdır. Oral kavitedeki sert yüzeyler, biyofilmlerin oluşması ve gelişmesi için mükemmel bir zemin olmasına rağmen oral kavitenin yalnızca %21-23 gibi küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır (118). Halbuki; gingivitis ve periodontitis etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalar, oral kavitenin çeşitli yumuşak doku yüzeylerinde de birikebilmektedir (119). Oral gargaralar veya diş macunları gibi diş temizleme ürünlerinde bulunan kimyasal maddeler bu yumuşak doku yüzeylerine de ulaşarak biyofilm oluşumunun kontrolünü sağlayabilmektedir (120). Tüm bunlar göz önüne alındığında, diş fırçalama ve diş ipi kullanımı gibi mekanik oral hijyen uygulamalarının yanında, hastanın el becerisinin öneminin daha az olduğu ve geleneksel oral hijyen yöntemlerinin etkinliğini arttıran ek yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmış ve kimyasal ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (121). Kimyasal plak kontrolü, biyofilm bileşimine ve metabolizmasına müdahale ederek mekanik plak kontrolüne ek faydalar sağlayabilmektedir (122).

2.10.2.1. Kimyasal plak kontrolünün tarihçesi

Ağız ve diş sağlığını sağlamak için kullanılan oral hijyen ürünleri en az 6000 yıl öncesine dayanmaktadır (123). MÖ 1500'lü yıllarda, Ebers papirüsünde dişler için kullanılan tozların ve gargaraların tarifleri bulunmuştur (124). Yaklaşık 1800 yıl öncesine dayanan Yahudi Talmund'u, zeytinyağını diş eti hastalıklarının tedavisi için önermiştir (125). MÖ 2700'lü yıllarda ilk kez Çin kaynaklarında diş eti hastalıklarının tedavisi için bir çocuğun idrarıyla gargara yapılması önerilmiştir. Böylece oral hijyenin bir parçası olarak idrarla gargara yapmak, birçok ülkede yüzyıllar boyunca uygulanmıştır (125). Romalılar arasında ise alkol içerikli gargaralar oldukça popüler hale gelmiş ve gargara kullanımı için genellikle beyaz şarap ve birayı tercih etmişlerdir (124).

Bir diş hekimi olan Peabody, 1824'te diş macununa sabun ekleyen ilk kişi olmuştur. John Harris ise, 1850'lerde tebeşiri diş macununda kullanmıştır (122). Diş macunlarındaki en büyük değişiklik, 1890'da W.D. Miller'ın kemoparazitik çürük teorisi ile gelmiştir. Bu teoriden kısa bir süre sonra, 20. yüzyılın başlarında, periodontal hastalıkların tedavi edilebilmesi için diş macunlarına çeşitli potasyum ve sodyum tuzları eklenmiştir (122).

1960'larda çürüklerin ve periodontal hastalıkların bakteriyel etiyolojisinin anlaşılmasına başlanması ile antimikrobiyallere olan ilgi ivme kazanmıştır. Loe ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, çalışmadaki katılımcılar 21 gün diş fırçalamadan, günde iki kez %0,2 klorheksidin gargara kullanmışlardır. Çalışma sonucunda kullanılan gargaranın plak ve gingival enflamasyon gelişimini engellediği görülmüştür ve o zamandan beri, çeşitli kimyasal bileşikler klinik deneylerin konusu olmuştur (126).

2.10.2.2. Kimyasal plak kontrolünün mekanizması

Kimyasal ajanlar, direkt biyofilm bakterilerine veya bakterilerin glikoz taşıma mekanizmaları, asit üretimi ve ekstraselüler polisakkarit sentezi gibi metabolik fonksiyonlarına müdahale ederek plak kontrolüne yardımcı olmaktadır (127). Bu ajanlar, bakterilerin adezyonunu ve kolonizasyonunu etkili bir şekilde önlerken aynı zamanda uzun süreli kullanımlarda ağız boşluğundaki biyolojik ortamı da koruyabilmelidir (128). Bu amaca ulaşmak için antiplak ve antimikrobiyal maddeler içeren formüller denenmektedir (58).

Antiplak maddeler: Biyofilmleri ortadan kaldırarak, bozarak veya yeni biyofilm oluşumunu önleyerek etki göstermektedirler. Anti-plak ajanlar şu nedenlerle kullanılabilir (128);

- a) Oral bakterilerin diş yüzeyine adezyonunu engelleyerek biyofilm oluşumuna müdahale etmek,
- b) Bakterilerin koagregasyon mekanizmalarını veya bakteri kolonilerinin gelişmesini önleyecek şekilde bakteri canlılığına müdahale etmek,
- c) Mevcut biyofilmleri ortadan kaldırmak veya bozmak.

Antimikrobiyal maddeler: Hem bakterisidal hem de bakteriyostatik etkiye sahip olabilmektedirler. Bakteri çoğalmasını inhibe ederek bakteriyostatik etki; diş yüzeyine yapışmış olan tüm mikroorganizmaları yok ederek bakterisidal etki göstermektedirler (58,127).

Antiplak ajanlar, biyofilm oluşumunu önlemek ve ağızda var olan yerleşik biyofilmi bozmak amacı ile kullanılırken, antimikrobiyal ajanlar bakterilerin büyümesinin inhibe edilmesini veya öldürülmesini hedeflemektedirler (129).

2.10.2.3. İdeal bir kimyasal ajanın özellikleri

Plak kontrolü için kullanılan kimyasal bir ajanda olması beklenen özellikler şunlardır (22):

- Bakteriler, virüsler ve mayalara etki etmek üzere geniş spektruma sahip olmalıdır.
- Gingivitis ve periodontitise sebep olan mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkilerini hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda, düşük dozlarda gösterebilmelidir.
- Substantiveleri (antimikrobiyal etkilerinin süresi) yüksek olmalıdır, substantivite arttıkça kimyasal ajanın etkinliği de artar.
- İnsanlarda kullanılmadan önce ajanın etkinliği kanıtlanmış olmalıdır. Uzun süreli kullanımlarında, yan etkileri minimum düzeyde olmalıdır.
- Ajanlar oda sıcaklığında uzun süre stabil kalabilmelidir.

2.10.2.4. Kimyasal ajanların kullanım şekilleri

- a) **Diş macunu:** Kimyasal maddelerin ağız içine taşınması için en sık kullanılan araç diş macunudur. Diş macununda bulunan bileşenler, ürünün kıvamını, stabilitesini veya işlevini önemli derecede etkilemektedir (120). Diş macunlarına, dişteki biyofilm ve lekeleri çıkarabilmek için aşındırıcı

bileşenler, tatlarının daha iyi hale gelmesi için ise aromatik maddeler ilave edilebilir (130).

- b) **Sprey:** Kimyasal plak kontrol ajanlarının sprey şeklinde uygulanması, düşük dozlar kullanılarak ajanın ulaşması gereken bölgeye direkt etmesi ile avantajlı hale gelmektedir (131).
- c) **Oral irrigatörler:** Antiseptikleri, dişlerin etrafına basınçla püskürtmek için kullanılmaktadırlar. İnterproksimal alanlar gibi ulaşılması zor yerlerde etkilidirler (132).
- d) **Sakızlar:** Plak oluşumunu en aza indirmek ve ağız ortamındaki kimyasal ajanları yeterli konsantrasyonda tutmak için kullanılmaktadırlar (133). Okluzal plak birikimini azalttıkları rapor edilmiştir 20. Diş fırçalamaya ek olarak kullanıldığında plak ve gingival enflamasyon seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (134,135).
- e) **Jeller:** Aşındırıcı maddeler içermeyen berrak, sulu bir sistem olan jel formları arayüz fırçası, diş ipi gibi taşıyıcılarla birlikte kullanılmaktadırlar (136).
- f) **Gargaralar:** Kimyasal ajanların ağız içinde kullanımının en yaygın ve en kolay yoludur (136). İçerisine tatlandırıcı, renklendirici ve sodyum benzoat gibi koruyucular eklenebilmektedir (137).

İdeal bir gargaranın özellikleri:

İdeal bir gargara aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır (138);

- o Plak ve gingival enflamasyonu azaltmalı,
- o Patojenik bakterilerin büyümesini önleyebilmeli,
- o Bakteri direnci gelişimini önleyebilmeli,
- o Oral dokularla uyumlu olmalı,
- o Dişlerde leke yapmamalı,
- o Ucuz ve kullanımı kolay olmalı.

2.10.2.5. Kimyasal plak kontrolünün sınıflandırılması

Kimyasal ajanlar içeriklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflandırmalardan bazıları şunlardır;

1) Etki mekanizmalarına göre yapılan sınıflandırma

Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun 1996 Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında, kimyasal plak kontrolünde kullanılan ajanlar etki mekanizmalarına göre 4 sınıfa ayrılmıştır (139):

- i. Antimikrobiyal ajanlar: İn vitro olarak bakteriyostatik veya bakterisidal etkiye sahip olan ve tek başına plağa karşı in vivo etkinliği kanıtlanmış kimyasallar.
- ii. Plak azaltıcı/inhibitör ajanlar: Sadece plağın miktarını azalttığı ve kalitesini etkilediği gösterilen, gingival enflamasyon veya çürükleri etkilemek için yeterli olabilecek veya olmayabilecek kimyasallar.
- iii. Antiplak ajanlar: Gingival enflamasyona veya çürüklere fayda sağlayacak kadar plağı etkileyen kimyasallar.
- iv. Antigingivitis ajanlar: Anti-enflamatuvar ilaçlar da dahil olmak üzere, dental plak biyofilmini etkilemeden gingival enflamasyonu azaltan ajanlar.

Bu sınıflama Avrupada yaygın olarak kabul edilse de Kuzey Amerikada “antiplak” terimi plağı azaltan bütün ajanları; “antigingivitis” terimi ise gingival enflamasyonu önemli ölçüde azaltan tüm ajanları kapsamaktadır (22).

2) Substantivitelere göre yapılan sınıflandırma:

Bu sınıflandırma, 3 nesil kimyasal plak kontrol maddelerini tanımlamaktadır ve 1. ve 2. nesil ajanlar substantivitelere göre sınıflandırılmaktadırlar (136,138).

- i. 1. Nesil ajanlar: Bunlar, in vivo olarak sınırlı substantiviteye sahip antibakteriyel maddelerdir. Plak skorlarını %20-%50 oranında azaltabilirler. Örneğin; Antibiyotikler, Fenoller, Dörtlü amonyum bileşikleri, Sanguinarine
- ii. 2. Nesil Ajanlar: Oral dokular tarafından 1. Nesil ajanlardan %70-%90 daha etkili şekilde tutularak yavaş salınırlar. Örneğin; Bisbiguanidler

- iii. 3. Nesil Ajanlar: Diş yüzeyinde mikroorganizmaların adezyonunu engelleyen nispeten yeni geliştirilmiş preperatlardır. İkinci nesilde bulunan CHX'in aksine düşük substantiviteye sahiplerdir.

Örneğin; Delmapinol

3) Kimyasal Bileşenlere göre yapılan sınıflandırma:

Ajanların kimyasal bileşimine göre yapılan sınıflandırmadır (124).

- Bisbiguanidler – klorheksidin, aleksidin
- Bispiridinler – oktenidin hidroklorür
- Halojenler – iyot, iyodoforlar, florürler
- Ağır metal tuzları – gümüş, cıva, çinko, bakır, kalay
- Bitki özleri – sanguinarin,
- Oksijenleyici maddeler – peroksitler, perborat
- Fenolik bileşikler – fenol, timol, triklosan, fenilfenol
- Pirimidinler – heksetidin
- Kuaterner amonyum bileşikleri – setilpiridinyum klorür, benzetonyum klorür

4) Kimyasal kompozisyonlarına göre yapılan sınıflandırma (129):

- Katyonik
- Anyonik
- Non-iyonik
- Diğer kombinasyonlar

2.11. Plak Kontrolü Sağlayan Antimikrobiyal Ajanlar

2.11.1. Bisbiguanid bileşikleri

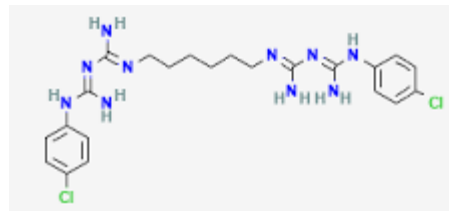
Bisbiguanid bileşikleri 1953 yılından itibaren tıp ve veterinerlik alanlarında antiseptik olarak oldukça sık kullanılmaktadır. Bisbiguanidler hem hidrofobik hem de hidrofilik özelliklere sahip antimikrobiyallerdir. Antimikrobiyal özelliklerini bakterilerin hücre zarına bağlanıp zar geçirgenliklerini bozarak göstermektedirler.

Yapılan birçok çalışma, bisbiguanidlerin mikrobiyal biyofilm birikimini önlemede oldukça etkili olduklarını göstermiştir. Klorheksidin bisbiguanidler arasında şimdiye kadar en çok çalışılan ve plak inhibisyonunun sağlanması ve gingival enflamasyonun önlenmesinde en etkili olan antiseptiktir. Aleksidin ve oktenidin gibi diğer bisbiguanidler klorheksidine göre daha az etkilidir bu nedenle klorheksidin ticari ürünlerde en sık kullanılan bisbiguaniddir (138).

- **Klorheksidin diglukonat (CHX)**

- **Tarihçesi ve yapısı**

Klorheksidin katyonik bir bisbiguanittir. Merkezi heksametilen köprüsüyle birbirine bağlanan dört klorofenil halkasına ve iki biguanit grubuna sahiptir (Şekil 2) (140). 1940'lı yıllarda “Imperial Chemical Industries” tarafından İngiltere’de geliştirilen klorheksidin, 1950’de antiseptik olarak pazarlanmaya başlamıştır. 1957 yılında ise Britanya’da, dermatoloji alanında kullanıma sunulmuş, daha sonra tıp ve cerrahinin çeşitli alanlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (140). Diş hekimliğinde ise klorheksidinin kullanımına cerrahi öncesi oral bölgenin dezenfeksiyonunu sağlamak amacıyla başlanmıştır. Daha sonra endodontide kanal dezenfeksiyonu için kullanılmıştır (140). Loe ve Schiott 1970 yılında fırçalama yapılmadan günde iki kez 10 ml %0,2 klorheksidin glukonat solüsyonu ile 60 saniye gargara kullanımının plak oluşumunu ve gingivitis gelişimini engellediğini göstermişlerdir (126). 1970’lerde plak önleyici etkisi nedeniyle klorheksidinin, periodontal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılması önerilmiştir (141).



Şekil 2: Klorheksidin glukonat

- **Etki mekanizması**

CHX antimikrobiyal, antiplak ve antigingivitis etki gösteren bir ajandır ve gargara ürünlerinde aktif bileşen olarak sıkça kullanılmaktadır (142).

CHX'in gram-pozitif ve gram-negatif organizmalara, fakültatif anaeroblara, aeroblara, mayalara, mantarlara ve bazı lipofilik virüslere karşı bakteriyostatik ve bakterisidal etkileri bulunmaktadır (143). CHX'in *Streptococcus aureus*, *Porphyromans gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi patojenik ajanları nötralize etme yeteneği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (144). Mine yüzeyine adsorpsiyonu nedeniyle anlık bakterisidal etki göstermesinin yanı sıra, oral mukozaya bağlanıp yavaşça salınarak antibakteriyel etkisini uzun süre devam ettirebilmektedir (145). CHX solüsyonunun kalıcılığı; konsantrasyon, pH, sıcaklık ve oral yapılarla temas süresi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (146). Lethal olmayan konsantrasyonlarda, CHX'in antimikrobiyal ve antiplak etkilerini şu mekanizmalar aracılığıyla göstermektedir (58):

- Karyojenik streptokoklarda şeker taşınması ve asit üretimini inhibe eder (58).
- Streptokoklarda, uygun hücre içi pH'ı muhafaza etmekten sorumlu enzimleri inhibe etmek gibi çeşitli hücre zarı fonksiyonlarını etkiler (58).
- Periodontal patojen olan Porphyromonas gingivalis'teki önemli bir proteazı (gingipain) inhibe ederek epitel hücrelerine adezyonunu azaltır (58).
- Katyonik CHX molekülü, negatif yüklü bakteriyel hücre yüzeyine bağlanır. Böylece bakteriyel hücre yüzeyinin geçirgenliği bozulur (147)
- Katyonik CHX molekülü, dişler veya mukoza gibi negatif yüklü oral yüzeylere tutunarak bakterilerin adezyonunu azaltır (147).

○ Klinik uygulamaları

Klorheksidin (138,141,148);

- Oral hijyene yardımcı olmak için,
- Profilaksi için,
- Subgingival irrigasyon için,
- Hipersensivite ve ağız kokusu için,
- Hastanın cerrahi bölgesinde bulunan cilt dokusunun ameliyat öncesi hazırlığında,

- Bakteriyemi ve oral bakterilerin neden olduğu ameliyat kontaminasyonunu sınırlamak için oral cerrahi sonrasında,
- Kök yüzeyi düzeltmesi sırasında,
- İntermaksiller fiksasyonu olan hastalarda,
- Fiziksel ve zihinsel engelli hastalarda mekanik temizliklerini sağlayamadıkları durumlarda,
- Protez stomatitinin yönetiminde,
- Kök kanal irrigasyonlarında,
- Atravmatik restoratif tedaviler için kullanılan cam iyonomer simanların içerisinde kullanılır.

Ayrıca diş çekimlerinden önce, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi temizliğinden sonra ve periodontal cerrahiden sonra CHX gargara kullanımının yara iyileşmesini arttırdığı gözlenmiştir (149).

○ **Klinik uygulama yöntemleri**

Klorheksidinin oral kullanımı için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır ve her yöntemin farklı avantajları bulunmaktadır (150). Bu yöntemlerden bazıları şunlardır;

i- Gargara

Klorheksidinin %0,2 ve %0,12 konsantrasyonları gibi çeşitli gargara formülasyonları bulunmaktadır (151). CHX'in gargara formülasyonlarının uzun süreli kullanımı sebep olduğu yan etkilerinden dolayı tavsiye edilmemektedir (152). Uzun süreli kullanımının zorunlu olduğu durumlarda, optimum konsantrasyon her zaman kişiye özel belirlenmelidir (131). Mekanik plak temizliği yapamayan ve uzun süre gargara kullanmak zorunda kalan hastalarda, %0,1'lik konsantrasyondaki CHX ile istenilen plak inhibisyonunun sağlanabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (138).

Klorheksidinin gargara süresi oral yüzeylere adsorpsiyon hızına bağılı olarak 30 veya 60 saniyedir. Klorheksidinin %50'si 15 saniye içinde oral dokulara bağlanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, %0,2 konsantrasyonundaki klorheksidin gargaranın 15, 30 ve 60 saniyelik çalkalama sürelerinde kullanılmasının plak önleyici etkisi açısından

herhangi bir farkı görülmemiştir (153). Klorheksidin gargarada belirlenen en ideal rejim, substantivitesi 12 saat olduğu için, sabah ve gece olmak üzere günde iki kere, maksimum %0,2 konsantrasyonda 10 ml gargara kullanımıdır. Bu rejim ile plak inhibisyonu sağlamanın mümkün olacağı bildirilmiştir (154).

ii- Diş macunları

Klorheksidin içeren diş macunlarının uygulanması dişlerde renk değişikliği yaratmakla birlikte, bu yöntemle tam bir kimyasal plak kontrolü sağlamanın mümkün olamayacağına vurgu yapılmaktadır (131). Bunun nedeni, diş macunlarına eklenen klorheksidinin, macunlarda bulunan anyonik bileşenlerle olası etkileşimi ve tatlandırıcı maddeler ile deterjanlar tarafından inaktive edilmesidir (155).

iii- Jeller

Klorheksidin jelinin mevcut olan bazı konsantrasyonları %1, %0,2, %0,12'dir. Arayüz fırçaları ve diş fırçalarıyla birlikte uygulanabilmektedirler. Jel şeklinde uygulanan klorheksidinin dişlerde daha az renklenme yaptığı görülmüştür (156).

iv- Spreyler

%0,1 ve %0,2 konsantrasyonlarındaki klorheksidin spreylerinin, %0,2 konsantrasyonundaki gargaralar ile benzer plak önleme özelliklerine sahip olduğu bulunmuştur. Spreylerin mekanik plak kontrolünü sağlayamayan fiziksel ve zihinsel engelli hastalar tarafından kullanılmasının uygun olabileceği belirtilmektedir (157).

v- Vernikler

Klorheksidin vernikleri kök çürüklerine karşı profilaksi amacıyla kullanılmaktadır (158).

vi- Şekersiz sakız

Klorheksidin bu formda bağlanmamış olarak kalır. Günde 2 adet 10 dakika boyunca çiğnenmesi tavsiye edilir böylece daha az renklenmeye oluşturacağı belirtilmektedir (135).

vii- Klorheksidin ip

Klorheksidin subgingival alanlara etki etmesi için, biyolojik olarak parçalanabilen, lokal salınlımlı bir ip kullanılabilir (159). Birkaç klinik çalışma, klorheksidin çipinin diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesiyle birlikte kullanımının 6- 9 aylık süre boyunca periodontitis, klinik ataşman kaybı ve sondlama sırasında kanamayı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. İdame tedavisi sırasında kontrollü salınlımlı klorheksidin sisteminin kullanılmasının periodontitisin klinik belirtilerinde daha fazla iyileşme sağladığı grlmştir (160).

o Yan etkileri

Klorheksidin yan etkileri arasında şunlar bulunmaktadır (6);

- Dişlerde, restoratif materyallerde ve dil sırtında renklenme,
- Tat almada bozulma,
- Oral mukozal epitelyal deskuamasyon,
- Acı tat,
- Dilde ve oral mukozada yanma hissi,
- Oral mukozada kuruluk ve ağrı.

Tüm bu yan etkilerin yanında oral bakterilerde CHX'e karşı direnç gelişimi şüphesi bulunmaktadır (161,162).

Klorheksidin yutulması durumunda yutulan klorheksidin dışkı ile atılmaktadır. Klorheksidin bağırsakta zayıf şekilde emilmekte ve çok düşük toksisite göstermektedir. Bu nedenle herhangi bir teratojenik değişikliğe neden olmamaktadır (140).

o Klorheksidin kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar;

- Klorheksidin gargara kullanımından sonra çay, kahve ve kırmızı şarap alımından kaçınılmalıdır.
- Klorheksidin renklenmeye sebep olduğu için, anterior kompozit restorasyonlarda ve cam iyonomer restorasyonlarda kullanımı sınırlıdır.
- Katyonik olan klorheksidin, anyonik maddeler ile etkileşime girince substantivitesinde azalma meydana gelmektedir. Diş macunları ağırlıklı olarak anyonik maddeler olan deterjanlar içerdiğinden diş macunu

kullanımı ile klorheksidin gargara kullanımı arasında en az 30 dakikalık bir süre olmalıdır (163,164).

- Klorheksidin gargara kullanımından sonra, CHX'nin etkinliğinin azalmaması için yiyecek ve içecek tüketimi genellikle 30 dakika kadar ertelenmelidir (140).

2.11.2. Enzimler

Enzimler iki gruba ayrılır;

Birinci gruptakiler plak matrisini bozma potansiyeline sahip olan ve böylece bakterileri diş yüzeyinden uzaklaştırabilen plak giderici ajanları içermektedir. 1960'ların sonlarında ve 1970'lerin başlarında, dekstranaz, mutanaz, lipaz ve çeşitli proteazlar gibi enzimlerin, dental plak kontrolü için kullanılabileceği düşünülmüştür (22). Fakat bu tür enzimlerin, kısa süreli etki göstermeleri, dilde ağrı, mukozal erozyon, lokalize ülserasyon ve tat alma bozuklukları gibi yan etkiler göstermeleri nedeniyle in vivo kullanımları oldukça sınırlı kalmıştır (165).

İkinci grupta konak savunma mekanizmasını güçlendirmek için kullanılan glikoz oksidaz ve amiloglukosidaz gibi enzimler yer almaktadır. Bu enzimlerin kullanılmasındaki temel amaç, tükürükteki laktoperoksidaz sistemi yoluyla endojen ve ekzojen tiyosiyanatın hipotiyosiyanite dönüşümünü katalize etmektir (22). Hipotiyosikanit, bakteri metabolizmalarına müdahale ederek özellikle streptokoklar üzerinde inhibitör etki meydana getirmektedir. Yapılan araştırmalar bu gruptaki enzimlerin gingivitis üzerindeki in vivo etkileri hakkında çelişkili sonuçlar göstermiştir ve bu konuda uzun vadeli çalışmalar bulunmamaktadır (22).

2.11.3. Esansiyel yağlar

Esansiyel yağlar, gram pozitif bakterileri, gram negatif bakteri ve mayaları etkileyen geniş bir antimikrobiyal spektruma sahiptir (121). Oral antiseptiklerin

etkinliği genellikle bakterisidal aktivitelere atfedilir ancak esansiyel yağlar ayrıca diş yüzeyindeki bakteriyel kolonizasyona da müdahale edebilmektedir. Bu durum, plaktaki bakteri yükünün azalmasına, plağın olgunlaşmasının yavaşlamasına, plak kütlesinin ve patojenitesinin azalmasına yol açmaktadır (121). Esansiyel yağların antioksidan aktivitelere bağlı olarak anti-enflamatuar etkileri de bulunmaktadır. Bakterisidal etkilerini, bakterilerin hücre duvarlarına etki ederek ve enzimatik inhibisyona neden olarak sağlamaktadırlar (166). Yapılan çalışmalar, esansiyel yağların biyofilme nüfuz ederek biyofilm içindeki bakterilerde antimikrobiyal etki yarattığını göstermiştir (167). Bu bulgular, esansiyel yağları içeren oral gargaraların önceden var olan plak üzerindeki in vivo etkilerini gösteren ek çalışmalarla doğrulanmıştır (168). Tüm bu yararlı etkilerinin yanında esansiyel yağları içeren ajanların kullanımı dişlerde renklenmeye sebep olabilmektedir (169).

2.11.4. Metal iyonları

Metal iyonlarının plak üzerindeki etkilerini değerlendirmek için sıklıkla çinko, bakır, kalay, kalay florür ve amin florürler gibi ajanlar kullanılmış ve bu ajanların plak önleyici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Metal iyonlarının plak birikimi üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar çelişkili olduğu için konsantrasyonu ve kullanım sıklığı hakkında fikir birliği bulunmamaktadır (170). Metal iyonlarının etki mekanizmaları hakkında çok az veri bulunmasına rağmen florürün karyojenik bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesinin olduğu kesinlik kazanmıştır. Florürün bakterilerin enzim aktivitesine müdahale edebildiğine, oral bakteriler tarafından üretilen asit miktarını azaltabildiğine ve böylece plak biyofilmi içindeki karyojenik türlerin zenginleşmesini engelleyebildiğine dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır (128). Florür bileşikleri olan amin florür ve kalay florürün oral bakterilere karşı bakterisidal aktiviteye sahip olduğu belgelenmiştir. Çalışmalar, jel formülasyonundaki amin florürün subgingival plakta bulunan bakteri popülasyonlarının gelişimini engellediğini göstermektedir (128). Ticari olarak SnF olarak adlandırılan kalay florür, 1940'ların başından beri oral hijyen ürünlerinde kullanılan bir ajandır (171). Kalay florürün diş çürüğü insidansını azaltmasının yanı sıra antimikrobiyal etkileri bulunmaktadır ve bu nedenle gargaralarda da kullanılmaktadır ancak sulu çözeltilerde düşük stabilite

göstermesi nedeniyle kalay florürün formüle edilmesi oldukça zordur (169). Bakır, kalay, kalay florür gibi metal iyonlarının en önemli yan etkisi dişlerde sarımsı, kahverengi renklenmelere neden olmalarıdır (170).

2.11.5. Triklosan

Triklosan, hem eterleri hem de fenollerini içeren fonksiyonel gruplara sahip, iyonik olmayan klorlu aromatik bir bileşiktir (169). Bakteriyel membran üzerinde etkili olan, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. Bakteriyostatik etkisini bakterilerin esansiyel amino asit alımını engelleyerek, bakterisidal etkisini ise bakteri membranını etkileyerek göstermektedir (121). Triklosan ayrıca, prostaglandinler ve lökotrienlerin sentezinde azalmaya neden olan siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarının inhibisyonu yoluyla anti-enflamatuar etki gösterebilmektedir. Triklosan hem oral gargaralarda hem de dental hijyen ürünlerinde sıkça kullanılmaktadır. Gargaralarda, yaklaşık 5 saat süren substantivite bulunur. Triklosanın substantivitesini ve antimikrobiyal aktivitesini geliştirmek için kopolimer, çinko sitrat veya pirofosfat ile kombinasyonları geliştirilmiştir (22). Kopolimer, triklosanın dişlerde ve yumuşak doku yüzeylerinde tutunmasını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar, triklosan içeren diş macunlarına kopolimer eklendiğinde plakta ve tükürükte bulunan triklosan varlığının arttığını göstermektedir. Diş macunları üzerine yapılan çalışmalar ise triklosan/kopolimer içeren macunların biyofilm içindeki vital bakteri oranlarını azalttığını göstermiştir (121).

2.11.6. Dörtlü amonyum bileşikler

Benzalkonyum klorür ve setilpiridinyum klorür (CPC) dörtlü amonyum bileşiklerinin en yaygın ajanlarıdır. Setilpiridinyum klorür, yüzey aktif özelliklere sahip katyonik bir kuaterner amonyum bileşiktir (169). Etki mekanizması, bakterilerin hücre bileşenlerinin kaybına, hücre metabolizmasının bozulmasına, hücre büyümesinin inhibisyonuna ve son olarak hücre ölümüne yol açan bakteriyel hücre zarı ile CPC molekülünün hidrofilik kısmının etkileşimlerine dayanmaktadır (75). CPC,

özellikle gram-pozitif patojenlerin ve mayaların hızla öldürülmesini sağlayan geniş bir antimikrobiyal spektruma sahiptir. CPC'nin substantivitesi yaklaşık 3-5 saattir bu nedenle CPC içeren gargaraların etkinliği, gargara sıklığı günde dört defaya çıkartılarak artırılabilir, ancak bu durum da dişlerde meydana gelen renklenmeleri arttırmaktadır (138). 1940'tan beri pazarlanan CPC'nin yan etkileri CHX'e göre daha az sıklıkta görülmektedir. Dişte ve dilde oluşturduğu renklenmeler ve geçici aftöz ülserlere sebep olması en sık görülen yan etkileridir (22).

2.11.7. Sürfaktanlar

Sürfaktan, antibakteriyel etki göstermesi amacıyla oral hijyen ürünlerine eklenen bir maddedir (172). Sürfaktanların antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra antiplak etkileri de bulunmaktadır. Oral hijyen ürünlerinde en yaygın kullanılan sürfaktan, 50 yılı aşkın süredir kullanılan sodyum lauril sülfattır (SLS) (173). SLS, lauril alkolünün sodyum tuzudur (164). SLS gibi sürfaktanlar diş macunlarının köpürme etkisini arttırarak macunun oral kavite içerisinde dağılmasına yardımcı olmaktadır (164). SLS'in antimikrobiyal etkisi, bakterilerin hücre zarı bileşenleri ile olan etkileşiminden kaynaklanmaktadır (174). SLS'nin bakteri membranına penetrasyonu, membranın hücre geçirgenliğinde artışa neden olarak hücre içi bileşenlerin dışarıya sızmasına neden olmaktadır (175). SLS'nin yararlı etkilerinin yanı sıra stomatite, aftöz ülserlere, deskuamasyona, oral kavitede yanma hissine sebep olması gibi çeşitli yan etkileri de bulunmaktadır (172).

2.11.8. Oksijen ajanları

Hidrojen peroksit, sodyum peroksiborat ve peroksikarbonat gibi oksijen ajanları, oksijen salınımı yoluyla antimikrobiyal etkiler göstermektedirler (169). Bu ajanlar, anaerobik bakterileri inhibe ederek akut ülseratif gingivitis üzerinde faydalı bir etkiye sahiptirler (176). Oksijen ajanlarının supragingival plak oluşumunu baskılamasıyla ilgili bilgileri sınırlıdır, ancak yapılan çalışmalarda oksijenli

gargaraların kullanımıyla plak gelişiminin geciktiği gözlenmiştir (176). Oksijen ajanlarının düşük konsantrasyonlarında yan etkiler çok sık görülmemekle beraber yüksek konsantrasyonlarında ağızda ağrı hissi ve ülserler görülebilmektedir (170).

2.11.9. Amin alkoller

Amin alkol grubunun etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber mikroorganizmalara karşı çok az etki gösterdikleri için antimikrobiyal veya antiseptik kategorisine uymazlar. Etkilerini, biyofilm matriksinin oluşumunun engelleyerek veya biyofilm matrisini bozarak sağladığı düşünülmektedir (22). Amin alkol türevleri arasında ilk olarak oktopinol antiplak ajan olarak etkinliğini göstermiş ancak toksikolojik nedenlerle kullanımı geri çekilmiştir. Bunu takiben yine bir amin alkol olan delmopinolün kullanıldığı çalışmalarda delmapinolün plak yükünü ve gingival enflamasyonu azaltmak için önemli derecede etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir (177). Delmopinol, plağı azaltmak ve gingival enflamasyonu hafifletmek için gargara olarak kullanılan üçüncü nesil bir antiplak ajandır. Yüzey aktif özelliklere sahiptir ve diş yüzeyinde dental plak biyofilminin ve bakterilerin adhezyonuna izin vermeyecek bir ortam oluşturmaktadır (169). Böylece plağın dişe daha gevşek bir şekilde bağlanarak mekanik temizlikte daha kolay uzaklaşmasını sağlamaktadır (170). Delmapinolün yan etkileri arasında dişlerde renklenmeye, dilde uyuşmaya, tat duyusunda bozulmaya ve ağızda yanma hissine sebep olması bulunmaktadır (129).

2.11.10. Doğal ürünler

Doğal ürünler, oral biyofilme karşı alternatif veya yardımcı tedaviler olma konusunda ümit verici biyolojik aktiviteler sergilerler (178). *Sanguinaria canadensis* gibi bazı doğal bitki özlerinden elde edilen sanguinarine üzerinde yapılan araştırmalar, sanguinarinin biyofilm miktarını ve gingival enflamasyonu azalttığını gösterse de sanguinarin içeren formülasyonların kullanımı oral lökoplaki ile ilişkilendirilmektedir (169).

2.11.11. Plak kontrolünde yeni yaklaşımlar

2.11.11.1. Propolis

Propolis, bal arılarının kovanlarındaki açıklıkları kapatmak için kullandıkları doğal reçineli bir maddedir. Grimsi kahverengi, hafif aromatik kokulu ve yapışkan bir madde olan propolis, %50 reçine ve bitkisel balzam, %30 mum, %10 uçucu ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer maddelerden oluşmaktadır. Propoliste, flavonoidler, aromatik bileşikler gibi başlıca fenolik bileşikler ve uçucu yağlardan oluşan 300'den fazla bileşen bulunmaktadır (129). Propolisteki flavonoid asit türevlerinin bakterilere karşı ana biyoaktif bileşenler olduğu düşünülmektedir (179). Yapılan bir çalışmada propolisin etanolik ekstraktları, *S. mutans*'ın gelişimini ve adezyonunu önleyici etki göstermiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise propolis, *Lactobacillus*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *A. israelii* gibi bakterilerin inhibisyonunda CHX'e benzer etki göstermiştir (180,181). Homeopatik ilaçlarda antiseptik, antienflamatuvar, antimikotik ve bakteriyostatik bir madde olarak kullanılan propolisin, bu özelliklerinden dolayı antiplak gargaraların içerisinde kullanılması önerilse de kullanımı konusunda hala şüpheler bulunmaktadır (182).

2.11.11.2. Aloe vera

Aloe vera veya Aloe barbadensis miller, sıcak ve kuru iklimlerde kolayca yetişen tropikal bir bitkidir. Farklı amaçlara yönelik çok sayıda kozmetik ve tıbbi ürün, aloe vera yaprağının merkezinde bulunan aloe vera jelini içermektedir (171). Aloe vera jeli %98-%99 su ve geri kalan %1-%2 aktif bileşiklerden oluşmaktadır. Aloe vera jelinin ana etken maddeleri aloin, aloemodin, aloemannan, acemannan, aloeride, naftokinonlar, metilkromonlar, flavonoidler, saponin, steroller, amino asitler ve vitaminlerdir. Aloe vera diş hekimliğine ilk olarak aftöz ülserleri, alveolar osteitisi ve liken planus lezyonlarını iyileştirmek için kullanılmış, daha sonrasında aloe veranın bazı bakterisidal aktivitelere sahip olduğu ileri sürülmüştür (171). Aloe vera ekstresi kullanılarak yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, aloe veranın hiçbir yan etkiye sebep olmadan biyofilm oluşumunu önemli derecede azattığı

gösterilmiştir (183). Ayrıca aloe vera ekstraktının *S. mutans*, *S. sanguinis*, *A. viscosus* ve *C. albicans* gibi çeşitli oral mikroorganizmaların gelişimini engellediği de yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (183,184).

2.11.11.3. Çay

Çay, dünyada sudan sonra en çok tüketilen ikinci sıvıdır ve “*Camellia Sinensis*” bitkisinin yapraklarından elde edilmektedir (185,186). Çaylar fermantasyon düzeyine göre fermente edilmemiş yeşil çay, kısmen fermente edilmiş oolong çayı ve tamamen fermente edilmiş olan siyah çay olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (187). Yeşil çay, yalnızca *C. sinensis*'in minimum düzeyde oksidasyona uğramış yapraklarından elde edilmektedir ve bu nedenle daha fazla antioksidan ve antibakteriyel özelliklere sahiptir (188). Yeşil çayda en çok bulunan bileşen polifenollerdir (189). Yeşil çaydaki polifenollerin, kronik hastalıkların tedavisinde yararlı olan antioksidan özelliklere sahip biyoaktif bileşenler içerdiği bulunmuştur (190). Yeşil çay polifenollerinin kimyasal bileşimi flavonoller, flavandiol ve fenolik asitleri içermektedir. Polifenollerin çoğu, kateşinler olarak da bilinen flavonlardır. Polifenollerin gram pozitif bakterilere karşı antioksidan, antimutajenik, anti enflamatuar, antiviral ve antibakteriyel etkisi bulunmaktadır (190). Yapılan çalışmalar yeşil çay tüketiminin kardiyovasküler hastalık, diyabet ve obezite insidansını azalttığını göstermektedir (191). Aynı zamanda çalışmalar, yeşil çay polifenollerinin antibiyofilm etkisini ve oral ve periodontopatojenik bakterilerin gelişimini engellediğini göstererek diş çürüğü, ağız kokusu, gingival enflamasyon ve periodontitis gibi hastalıkların önlenmesinde yeşil çayın kullanılabileceğini vurgulamaktadır (191,192). Çayın yararlarının yanında, yan etki prevalansının düşük olmasının hasta uyumunu ve uzun süreli kullanımını artırabileceği ifade edilmektedir (191).

2.11.11.4. Cranberrys (Kızılcık)

Kızılcık (*Vaccinium macroporn*), flavonoller, antosiyaninler, tanenler, flavan-3-ol ve fenolik asit türevleri dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşiklerce zengin, oldukça besleyici bir meyve ve aynı zamanda çok iyi bir antioksidandır (193). Kızılcığın bakteriyel enfeksiyonlara karşı güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterdiği ayrıca oral bulaşıcı hastalıklara, idrar yolu enfeksiyonlarına, kardiyovasküler hastalıklara ve kansere karşı etkili olduğu belgelenmiştir (194,195). Son yirmi yılda, kızılcık özlerinin çürük, periodontal hastalık ve oral kanserleri önlemedeki olası rolünü aydınlatmaya yönelik pek çok araştırmalar yürütülmüştür. Yapılan bir çalışma Kızılcık proantosiyandinlerinin doza bağlı olarak MMP yanıtlarını inhibe ettiğini, diş eti fibroblastlarının lipopolisakkarit kaynaklı IL-6, IL-8 ve PGE-2 tepkilerinin de Cyclooxygenase-2 ekspresyonunda olduğu gibi kızılcık ile tedavi edilerek hafifletildiğini ortaya koymuştur (196). Başka bir invitro çalışmada kızılcık ekstratının *S. mutans* ve *L.acidophilus*'a karşı doz bağımlı antibiyofilm etkinliği rapor edilmiştir (197). Kızılcık özlerinin potansiyelini ortaya çıkarmak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (196).

2.11.11.5. Hipokloröz asit (HOCl)

Aktif klor içeren ve son derece güçlü antimikrobiyal özelliklere sahip olan hipokloröz asit (HOCl), memeliler ve diğer omurgalıların doğal savunma sistemlerinde bulunmaktadır. HOCl Vücudun enflamasyonla mücadele ettiği sırada nötrofiller tarafından "ilk müdahale ajanı" olarak üretilmektedir ve mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal ve antienflamatuar etki göstermektedir (198). Son yıllarda, enflamatuar enfeksiyonların tedavisi için potansiyel bir ajan olarak araştırılan HOCl'nin kullanımı yeni değildir (199). 1800'lerin sonunda Faraday tarafından elektroliz yoluyla sentezlenen HOCl, Birinci Dünya Savaşı sırasında hijyen amacıyla kangren, difteri ve kızıl hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır (200).

1940'lı yıllarda asitleştirilmiş hipokloritin aerosol haline getirilmiş çözeltileri oldukça yoğun bir şekilde incelenmiş ve ortaya çıkan sonuçlardan sonra, Londradaki hastanelerde havadaki patojenlere karşı kullanılmaya başlanmıştır. Bu aşamada birkaç araştırma grubu, aerosol haline getirilmiş HOCl'nin biyosidal faydalarını incelemeye başlamış ve HOCl'nin patojenleri azalttığına dair anlayış ortaya çıkmıştır (201). Yıllar sonra, HOCl'nin doğal olarak aktive edilmiş insan nötrofillerinde ve diğer fagositlerde olduğu keşfedilmiştir. HOCl, tiyol, tiyoleter, proteinler, amino grupları ve karbonhidratlar gibi çeşitli biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilen güçlü bir oksitleyici maddedir (200).

Günümüzde HOCl sağlık, gıda güvenliği, su arıtma ve genel hijyen alanlarında kullanılmaktadır. Son yirmi yılda, HOCl'nin hastanelerde dezenfeksiyon, yara antisepsisi, hayvancılık vb alanlar için kullanımını açıklayan yüzlerce rapor yayınlanmıştır. HOCl'nin, proteinleri denatüre etme kabiliyeti nedeniyle prion proteinlerini de devre dışı bırakabileceği bildirilmektedir (202). HOCl, prion proteinlerini denatüre edebilme yeteneği sayesinde, sağlık sektöründe hastalıklarla mücadele için yeni olanaklar sunmaktadır. Bu nedenle, HOCl'nin tıpta kullanımı giderek daha fazla ilgi çekmekte ve çeşitli uygulama alanlarında umut verici sonuçlar elde edilmektedir. HOCl, iyi bilinen bir dezenfeksiyon kimyasalı olmanın ötesine geçerek, yara bakımı ve nazofarenks uygulamaları gibi in vivo uygulamalarda giderek daha fazla kullanılan bir ajan haline gelmektedir (202). HOCl iki temel role hizmet etmektedir (203,204):

1. Doğal bağışıklık tepki sisteminin önemli bir bileşeni olarak, patojenlere karşı birincil savunma mekanizmalarından birini temsil eden temel bir fizyolojik biyosidal faktör.
2. Geniş bir endüstriyel ve tıbbi dezenfeksiyon uygulamalarında kullanılan kimyasal bir dezenfektan.

Tarihsel olarak, HOCl'nin üretimi, molekülün yeterince stabil olmaması, fizyolojik pH değerlerine getirilmesinin zorluğu ve yüksek maliyeti nedeniyle sınırlı bir kullanım alanına sahip olması HOCl ürünlerinin üretimini ve kullanımını zorlaştırmıştır. Ancak günümüzde, yeni teknolojiler sayesinde in vitro koşullarda üretilen HOCl'nin güvenilir ve ekonomik formları mevcuttur. Bu nedenle,

dezenfeksiyon, yara bakımı ve deri bakımında HOCl'nin kullanımı önemli ölçüde yaygınlaşmıştır (205,206).

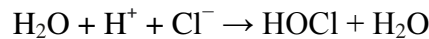
- **Elde edilme yöntemleri**

- **Hücre içi üretimi**

HOCl, vücutta inflamasyon ve immünolojik uyarılara yanıt olarak monositler ve nötrofiller tarafından "oksidatif patlama" adı verilen bir süreçte fagolizozomlarda sentezlenmektedir (207,208).

Bir patojen dişeti dokularına saldırdığında, polimorfonükleer nötrofiller (PMN) aktive olur ve bu PMN'ler, patojenin fagositozuyla birlikte fagolizozom zarında NADPH oksidaz adı verilen bir enzimin aktive olmasını sağlar. Oksidaz, O₂'yi indirgeyerek fagolizozomlara salar. İndirgenmiş iki O₂ radikalinden oluşan bir reaksiyonla O₂ ve H₂O₂ üretilir. Miyeloperoksidaz, nötrofillerin azurofilik granüllerinde depolanan lizozomal bir proteindir. Miyeloperoksidaz, H₂O₂ ile klorür iyonlarının oksidasyonunu katalizleyerek HOCl üretimine sebep olur. HOCl'nin aminler ve amonyum iyonlarıyla reaksiyonu sonucunda toksik kloraminler (örneğin NH₂Cl) oluşur. O₂ metabolitleri ile klorür oksidasyonunun ürünleri, fagolizozomların antimikrobiyal aktivitesine katkıda bulunur (209). Bu bağlamda, PMN'lerin oksidatif patlamalarının son ürünü olan HOCl, inflamasyon sırasında klor tarafından katalizlenen H₂O₂'nin intrasellüler miyeloperoksidaz indirgenmesi sonucu oluşmaktadır (210).

Bu reaksiyon, hidrojen iyonu (H⁺), hidroksit iyonu (OH⁻) ve klorür iyonunun (Cl⁻) birleşmesiyle hipokloröz asit (HOCl) ve su (H₂O) oluşumuyla gerçekleşmektedir. Reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir (211):



HOCl PMN'ler tarafından oluşturulduktan sonra, hücre zarından salınarak dışarıya çıkar. Bu şekilde, HOCl hem intrasellüler patojen deaktivasyonuna katkıda bulunur hem de dışarıya çıktıktan sonra çeşitli yöntemlerle "saldırganı" yerinde oksitleyerek yok edebilmektedir (212).

- **HOCl sentezi ve üretimi**

Hipokloröz asit (HOCl) çözeltisi, sodyum klorür çözeltisinin elektroliziyle üretilmektedir. Elektroliz sırasında, anotta bulunan H₂O molekülleri oksijen (O₂) ve hidrojen (H⁺) iyonlarına, klorür (Cl⁻) iyonları ise klor (Cl₂) haline dönüştürülmektedir. Daha sonra Cl₂, suyla reaksiyona girerek HOCl (hipokloröz asit) ve HCl (hidroklorür) meydana gelmektedir (213).

- **Antimikrobiyal etkisi**

HOCl, mikroorganizmaların hücre duvarından DNA'sına kadar tüm bileşenlerine etki edebilme özelliği sayesinde geniş bir antimikrobiyal etkinlik sağlamaktadır ve uygulandığı alandaki mikroorganizmaları saniyeler içinde öldürebilmektedir (214).

HOCl'nin, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin yanı sıra mantar ve virüslere karşı geniş bir antimikrobiyal aktiviteye sahip, güçlü bir oksitleyici ajan olduğu kanıtlanmıştır (214). Yapılan çalışmalar, HOCl'nin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis* (VRE) gibi dirençli suşlar dahil olmak üzere bir dizi bakteriyel patojene karşı etkili olduğunu göstermiştir (215). Ayrıca, HOCl'nin influenza virüsü, norovirüs ve *C. albicans* gibi mantar patojenlerini etkisiz hale getirebildiği gösterilmiştir. HOCl'nin antimikrobiyal etkisini açıklayan birkaç mekanizma bildirilmiştir. Bu mekanizmalar şunları içermektedir (215):

- HOCl'nin antimikrobiyal etkinliğini açıklayan temel mekanizma, hücresel bileşenlerin oksidasyona dayandırılmaktadır. HOCl, proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri oksitleyerek hücrelerin işlevselliğini bozabilmekte ve hücre ölümüne yol açabilmektedir.
- HOCl bakterilerin hücre zarını bozarak intraselüler besin kaybına ve hücre ölümüne neden olabilmektedir.
- HOCl, ATP sentaz ve piruvat dehidrogenaz gibi bakteriyel enzimleri inhibe ederek bakterilerin enerji üretimini azaltmakta ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilmektedir.
- HOCl antibiyotiklere dirençli bakteri toplulukları olan biyofilmleri de etkileyebilir. HOCl, biyofilmlerin ekstraselüler matriksine nüfuz

edebilmekte ve planktonik bakterilerde olduğu gibi aynı mekanizmalarla bakterileri öldürebilmektedir.

HOCl, pasif difüzyon veya porinler yoluyla bakteri hücrelerine girebilmektedir. Hücre içine girdikten sonra, çeşitli membran enzimleri, yapısal proteinler ve diğer bileşenlerle etkileşim sağlayabilmektedir. Proteinler, lipitler ve nükleik asitler gibi hücresel bileşenleri oksitleyebilmektedir. Bu reaksiyonlar, protein denatürasyonuna ve inaktivasyona yol açabilmekte, DNA hasarına sebep olabilmektedir. Ayrıca, HOCl lipid zarlarını bozarak hücre içeriğinin sızmasına ve hücrenin çözünmesine sebep olabilmektedir (216). HOCl, yüksek redoks potansiyeli sayesinde mikroorganizmaların atomlarından elektron çekerek, mikroorganizmaların enerji üretimini ve çevreleriyle ilişkisini bozabilmektedir (216).

HOCl'nin, lipopolisakkarit (LPS) ve gingipainler gibi zararlı bakteriyel endotoksinleri veya ekzotoksinleri nötralize edebildiği bildirilmiştir. (217). HOCl, gingipainlerin aktif bölgesindeki sistein kalıntısını oksitleyerek işlevlerini etkisiz hale getirebilmektedir. *P. gingivalis*in sistein proteazları olan bu enzimler, periodontal dokuların yıkımına neden olmaktadır. HOCl'nin gingipainlerin yapısını bozarak periodontopatojen bakterilerin zararlı olan aktivitelerini azaltabildiği rapor edilmektedir (218).

- **Antienflamatuar etkisi**

Bağışıklık sistemi tarafından doğal olarak üretilen HOCl'nin antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra antiplak, antipruritik (kaşıntı giderici) ve anti-enflamatuar (iltihap giderici) etkilere sahip olduğu gösterilmektedir (219).

- HOCl enflamatuar sitokin oluşumundaki sinyal iletim yolunu etkileyebilmektedir;

Nükleer faktör κ B (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 (AP-1), redoks-duyarlı transkripsiyon faktörleri olarak bilinmektedir ve periodontitiste konak modülasyonunda görev alan önemli mediyatörlerdendir (220). NF- κ B, enflamasyonu, edinilmiş bağışıklığı, hücreden hücreye etkileşimleri, hücre apoptozunu ve proliferasyonunu düzenleyen IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , prostaglandin E2 (PGE2) ve adezyon molekülleri gibi birçok

mediyatör için önemli bir sinyal iletim proteindir (209). AP-1, iki gen bağımlı bir transkripsiyon faktörüdür (Jun ve Fos), ve periodontitiste yer alan bazı sitokinlerin (örneğin IL-8) ve MMP'lerin üretiminden sorumludur. NF- κ B ve AP-1, membran reseptörü bağılı mitojen-aktivasyonlu protein (MAP) kinaz yolu tarafından uyarılır (209). NF- κ B ve AP-1'in dokulardaki aktivasyonu enflamasyona neden olabilir. Ayrıca, NF- κ B ve AP-1, periodontal hastalıklarda önemli bir rol oynamakta olup, fizyolojik inhibisyonları periodontal dokuların rejenerasyon süreçlerini tetiklemek için önemlidir (209).

HOCl, enflamatuvar sitokin oluşumunda görevli olan NF- κ B ve AP-1 gibi sinyal iletim yollarına müdahale ederek anti-enflamatuvar etki göstermektedir (221). NF- κ B sinyalinin HOCl tarafından inhibe edilmesi, pro-enflamatuvar sitokin üretiminin baskılanmasına ve anti-enflamatuvar sitokin üretiminin desteklenmesine yol açabilmektedir. HOCl, bu müdahaleyi tiyol grupları ile yüksek reaktivitesine bağılı olarak MAP kinaz aktivitesini etkileyerek meydana getirmektedir (222). MAP kinazın inhibisyonu HOCl'nin oluşturduğu fizyolojik enzimatik bozulmayla değil, HOCl'nin tiyol grupları ile yüksek reaktivitesine bağılı olabilir (222). HOCl, tiyol grupları ile etkileşime girebilmektedir;

HOCl; tiyoller, hem proteinleri, amino grupları ve karbonhidratlar gibi çeşitli biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilen güçlü bir oksitleyici maddedir (219). Glutaredoksin ve tiyoredoksin gibi intrasellüler tiyol gruplarının ekspresyonu NF- κ B ve AP-1 aktivasyonunu arttırmaktadır. İntrasellüler tiyol grupları HOCl tarafından oksitlendiğinde bu bileşiklerde geri dönüşümsüz etki meydana gelerek tiyol gruplarında kayıplar oluşmaktadır (223). Bu nedenle, tiyol gruplarının HOCl oksidasyonu ile inhibe edilmesi anti-enflamatuvar etki meydana getirmektedir (223).

Yine bir tiyol grubu olan taurin, HOCl ile reaksiyona girerek taurin kloramin (TauCl) oluşturmaktadır. TauCl, hem bir antimikrobiyal ajan hem de lokal inflamasyonun azalmasını sağlayan güçlü bir anti-enflamatuvar oksidandır. TauCl, NF- κ B'nin aktivasyonunu inhibe ederek enflamasyon patogeneğinde yer alan önemli enflamatuvar mediyatörlerin üretimini baskılamakta ve böylece iyileşmeyi hızlandırmaktadır (209).

- HOCl önemli enflamatuvar mediyatörlerin üretimini baskılamaktadır;
 - ✓ HOCl, insulin benzeri büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü (FGF-7 olarak da adlandırılır), FGF-1, FGF-2, PDGF, vasküler endotelyal büyüme faktörü, bağ dokusu büyüme faktörü ve sement kaynaklı büyüme faktörü gibi hücrel büyüme faktörlerinin üretimini indükler. Bu moleküller periodontal doku rejenerasyonunu teşvik eden moleküllerdir (209).
 - ✓ HOCl, doku tamirini ve fibrozisini teşvik eden TGF- β 'yi aktive edebilir. TGF- β , iki peptitten oluşur: bir N-terminal latentle ilişkili peptit ve bir C-terminal olgun TGF- β . HOCl olgun TGF- β molekülünün aktif bölgesine erişimi kolaylaştırarak TGF- β aktivasyonuna neden olabilir (209).
 - ✓ HOCl, önemli enflamatuvar mediyatörlerden olan IL-6'yı etkisiz hale getirerek, "sitokin fırtınası"nın etkisini azaltmaktadır (14).
 - ✓ HOCl, TauCl aracılığı ile romatoid artritte yıkıcı rol oynayan kolajenazların (MMP-1, MMP-13) ekspresyonunu da azaltmaktadır (224).

- **Biyofilme etkisi**

Literatürde HOCl'nin biyofilm üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar genellikle hipokloröz asitin yüzey dezenfeksiyonunda kullanımını ve yara üzerindeki biyofilme etkisini değerlendirmiştir (8,12,15,205,207,213,214,225,226). Yapılan bir çalışmada dental ünitlerdeki su hatlarını dezenfekte etmede HOCl içerikli dezenfektanın etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada kontrol için kullanılan su hattı hariç, dental ünitlerdeki su hatlarında gece boyunca dezenfeksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Dezenfeksiyon sonrası su hatları çıkarılarak oluşan biyofilm taramalı elektron mikroskobunda değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubundaki su hattında biyofilm oluşumu gözlenirken dezenfeksiyon işlemi görmüş dental ünitlerdeki su hatlarının hiçbirinde biyofilm oluşumuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Çalışmacılar, HOCl'nin biyofilm üzerindeki etkisini, patojenlerin DNA ve RNA'sına girerek oksidatif fosforilasyonu ve ATP üretiminde yer alan metabolik yolları bozmasına dayandırmaktadır (226).

HOCl'nin yara yüzeyindeki etkisini değerlendiren bir in vitro çalışmada ise hipokloröz asidin, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Pseudomonas aeruginosa* biyofilm modelleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda HOCl'ye 1,3,5,7 ve 10 dk maruz kalan biyofilmlerdeki bu bakterilerin tamamen yok olduğu görülmüştür. Ayrıca HOCl'ye temasın 5, 7 ve 10 dakika olduğu durumlarda biyofilm polisakkaritinin yaklaşık olarak %70'i ve biyofilm proteinin yaklaşık olarak %90'ından fazlasının uzaklaştırıldığı gösterilmiştir. Çalışmada HOCl'nin iyileşmesi zor olan kronik yaraların yönetiminde bakteri sayılarını azaltabileceği ve yara biyofilminin polisakkarit/protein matrisine nüfuz ederek biyofilmi bozabileceği belirtilmiştir (225)

Bir başka çalışma değişik konsantrasyonlarda kullanılan hipokloröz asit çözeltisinin biyofilm oluşumu ve biyofilm içindeki antimikrobiyal aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışmada sonucunda HOCl hem biyofilm hem de bakteri türlerinin biyofilm içindeki miktarlarını azaltmıştır. HOCl'nin biyofilm içindeki mikroorganizmaları öldürme etkisi ve antibiyofilm konsantrasyonu her bir mikroorganizma için aynı bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen bu veriler, HOCl'nin antibiyofilm aktivitesine sahip olduğunu, aktif olarak biyofilm içine nüfuz ettiğini ve biyofilm içindeki mikroorganizmaları öldürdüğünü göstermektedir (214).

2023 yılında yapılan bir çalışma hipokloröz asit üreten bir elektrokimyasal bandajın (e-bandaj), in vitro olarak 14 maya izolatu üzerindeki antibiyofilm aktivitesini değerlendirmiştir. Değerlendirilen e-bandaj sürekli HOCl üreterek tüm izolatlarda biyofilm sayılarında (KOB) azalma sağlamıştır. Yapılan çalışmanın sonuçlarında, HOCl üreten e-bandajın geleneksel antifungal yara biyofilmi tedavilerine potansiyel bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (227).

2017 yılında yapılan bir çalışmada doğrudan temaslı düşük frekanslı ultrasoniklerin biyofilm ve sonrasında serbest kalan bakteriler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada *Staphylococcus epidermidis* biyofilmi, çeşitli implantlarda kullanılan titanyum ve paslanmaz çelik gibi alaşımlardan oluşan metal disklerin yüzeylerinde yetiştirilmiştir. Diskler, tuzlu su veya hipokloröz asit içerikli irrigasyonlar ile orta düzeyde güç ayarı ve 10 saniye süreyle ultrasona maruz

birakılmıştır. Sonuçta doğrudan temaslı düşük frekanslı ultrasonik ile tüm diskler üzerindeki biyofilmin tamamen temizlendiği bulunmuştur. Bununla birlikte, irrigasyon ortamı olarak tuzlu su kullanıldığında serbest bırakılan bakterilerin canlı olduğu ve kültürle üretilbildiği gözlenirken hipokloröz asit içerikli irrigasyon kullanıldığında tüm planktonik bakterilerin tamamen öldüğü bildirilmiştir (228). Titanyum yüzeylerindeki biyofilm üzerine HOCl etkisini araştıran başka bir in vitro çalışmada da HOCl'nin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere etki ederek biyofilmi inhibe ettiği gösterilmiştir (11). Tüm bu çalışmalar HOCl'nin biyofilm üzerindeki etkisini antimikrobiyal etkinliği üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir. Birkaç çalışma HOCl'nin antibiyofilm özelliğini biyofilmdeki polisakkarit ve protein matriksini bozarak ekstraselüler matriksi etkilemesi üzerinden göstermiştir (214,225) Tüm bu bilgilere rağmen HOCl'nin net bir antiplak mekanizması bulunmamaktadır.

- **Kullanım alanları**

Hipokloröz asit, yakıcı veya iritan bir özellik taşımayan bir maddedir. Fizyolojik bir madde olması ve vücut ve kan pH değerleriyle uyumlu olması nedeniyle ağız içinde, boğazda, burunda, mediastende, peritonda, gözde ve vücuttaki tüm mukozalarda kullanılabilir. Ayrıca, birçok çalışma HOCl preparatlarının yanıklar, enfekte açık yaralar ve kronik yaralar gibi durumlarda rahatlıkla kullanılabildiğini ve sistemik dolaşıma katılabileceği durumlarda (örneğin perfore apandisit, sternotomi, mediastenit ve periton lavajı gibi operasyonlar) hiçbir toksik etkiye neden olmadığını ve enfekte alanları aseptik hale getirdiğini göstermiştir (13,14,209,214). Ayrıca, HOCl hastanelerde, gıda işleme tesislerinde ve su arıtma tesislerinde dezenfektan olarak da kullanılmaktadır (215).

- **Dezenfeksiyon:** ABD Çevre Koruma Ajansı şu anda COVID-19'a karşı etkili olduğu kanıtlanmış birçok dezenfektan önermektedir, bu dezenfektanlar arasında hipokloröz asit (HOCl) bulunmaktadır. HOCl'nin dezenfeksiyon mekanizması, mikroorganizmaların hücre duvarını tahrip ederek onları etkisiz hale getirmesine veya yok etmesine izin verir. Bir çalışma, ayakta tedavi merkezlerinin HOCl kullanarak dezenfekte edilmesini araştırmıştır. HOCl ile temizlenen ve dezenfekte edilen odaların,

standart temizlik ve dezenfeksiyon uygulanan odalara göre önemli ölçüde daha düşük bakteri sayısına sahip olduğu bulunmuştur (229).

El antiseptikleri, alkol bazlı veya alkol bazlı olmayan antibiyotik bileşikler içermektedir. Klor bazlı dezenfektanlar, 50 ila 100 ppm konsantrasyonlarında bakteri ve virüslere karşı etkilidir. Özel olarak el dezenfektanları için kullanılan HOCl'nin ise 100 ila 200 ppm konsantrasyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (229).

- **Cerrahi öncesi cerrahi alan antisepsisi:** Cerrahi yaraların preoperatif ve postoperatif yönetimi, enfeksiyon ve yaranın açılma riskini azaltmak, yara izi oluşumunu en aza indirmek ve kaşıntı, hassasiyet gibi diğer komplikasyonları azaltmak için önemlidir (230,231). Hipokloröz asitin cerrahi bölgelerin hazırlanmasında kullanımı, patojen yükünü azaltarak cerrahi alan enfeksiyonu riskini azaltmaya yardımcı olduğu bildirilmiştir (230).
- **Oftalmoloji:** HOCl, perioküler cilt yüzeyindeki bakteri yükünü azaltarak blefarit tedavisinde kullanılır. Yapılan bir çalışmada 100 ppm'de HOCl içeren bir tuzlu hijyen solüsyonunun uygulanmasından yirmi dakika sonra, uygulanan bölgedeki stafilokok yükünde %99'dan fazla bir azalma sağlanmıştır (13).
- **Nazal irrigasyon:** 2008 yayınlanmış bir makalede; bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarına karşı nazal irrigasyon solüsyonu olarak kullanılan hipokloröz asitin etkin antimikrobiyal özellik sağladığı gösterilmiştir. Nazal epitel hücrelerde hiçbir toksisite gözlenmemiştir. Çalışmanın sonucunda; nazal tedavilerde daha etkili klinik sonuçlar ve bakterisidal etki için normal salin solüsyonu yerine hipokloröz asitin kullanılabileceği vurgulanmıştır (232).
- **Yara iyileşmesi ve aktif yaralarda kullanımı:** HOCl'nin, enflamasyonu azaltarak anjiyogenezi (damar oluşumu) teşvik ettiği ve yara iyileşmesinde rol oynayan fibroblast ve keratinositlerin proliferasyonunu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (214,229). Ayrıca yapılan çalışmalar, HOCl'nin açık yaralardaki bakteri sayısını azaltmada etkili olduğunu ortaya koymuştur (229).

HOCl ile ıslatılmış yara örtüleri, sürekli olarak antimikrobiyal etkisi olan bir ajanın yara üzerinde kalmasını sağlayarak zamanla iyileşmeyi artırma konusunda güvenilir bir seçenektir (233). Matthews ve meslektaşları, geçici olarak kapatılan karın boşluğuna tekrarlayan şekilde %0.01 HOCl çözeltisi uygulamışlardır. Bu yöntemle, intra-abdominal sıvıda görülen kontamine sıvının görsel olarak azaldığı ve abdominal mukopürülansın azaldığı gözlemlenmiştir. Bu etki, HOCl'nin septik karında fırsatçı mikroorganizmaları temizleme etkisine atfedilmiştir (207).

- **Dental alanda kullanımı:** Yapılan çalışmalar HOCl'nin antimikrobiyal ve antienflamatuar etkilerinin yanında düşük toksisitesi sebebi ile dental alanda kullanılabileceğini göstermektedir. HOCl'nin oral patojenlere karşı etkisi yapılan birkaç in vitro çalışma ile gösterilmiştir (11,234). Bu çalışmaların ışığında yapılan az sayıda klinik çalışma HOCl gargarayını değerlendirmiş ve oral kullanımda antimikrobiyal ve antiplak etkilerinin olabileceğini bulmuşlardır (16,235). Yapılan bir in vitro çalışma, HOCl'nin titanyum yüzeylerindeki gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerinde etkili olduğunu ve bu nedenle implantların dezenfeksiyonunda kullanılabileceğini belirtmiştir. Yapılan bir başka klinik çalışmada serbest gingival greft sonrası oluşan palatal bölgedeki yaralar üzerinde topikal hyaluronik asit, hipokloröz asit ve flurbiprofenin etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada hyaluronik asit yara iyileşmesi ve renk uyumu üzerinde olumlu bir etki gösterirken, HOCl ve flurbiprofenin damaktaki yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği belirtilmiştir. Bunun yanında çalışmada HOCl ve flurbiprofenin hastaların ağrısını azaltabileceği bulunmuştur (17). Gargara kullanımlarında, gargaranın bir kısmının kullanıcı tarafından yutulacağı varsayılmalıdır. HOCl'nin sistemik ve gastrointestinal etkileri bir hayvan çalışmasında değerlendirilmiş ve herhangi bir anormal sistemik bulgusu bulunmamıştır. Bu nedenle HOCl gargaranın kullanımında herhangi bir sakınca görülmediği belirtilmektedir (229).

- **Stabilite**

Hipoklorit iyonlarının asidifikasyonu, HOCl'nin oluşturulması için en yaygın kullanılan yöntem olmasına rağmen, elde edilen çözeltiler uzun süreli kullanım için gerekli olan kararlılığa sahip değildir. 1993 yılında, değiştirilmiş bir asidifikasyon protokolünün yanı sıra suyun süper oksidasyonu gibi sekonder işlemler uygulanarak, HOCl stabilizasyonu sağlanmıştır (229). HOCl çözeltileri, ultraviyole ışığa, güneş ışığına veya hava ile temasa maruz kaldığında veya çözeltinin sıcaklığı 25°C'nin üzerine çıktığında daha az kararlı hale gelmektedir. HOCl çözeltileri serin ve karanlık yerlerde saklanmalı ve hava ile teması en aza indirilmelidir (230,231).

- **Yan etki ve toksisite**

Hipokloröz asit (HOCl), geniş spektrumlu etkinliği ve düşük direnç geliştirme potansiyeli nedeniyle geleneksel antimikrobiyal ajanlara umut vaat eden bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. HOCl'nin kısa bir yarı ömrü vardır ve kan, mukus veya irin gibi organik maddelerin varlığında hızla bozunabilmektedir (215). Uygun konsantrasyonlarda HOCl'nin dokulara karşı toksik olmadığı bildirilmiştir. Geleneksel antimikrobiyal ajanların aksine, HOCl'nin direnç geliştirme potansiyelinin düşük olduğu iddia edilmektedir (214). Bu özelliklerinin, HOCl'yi geleneksel antimikrobiyal ajanların toksik veya etkisiz olabileceği yara bakımı ve diğer klinik ortamlarda kullanım için çekici bir alternatif haline getireceği vurgulanmaktadır (122). Ayrıca literatürde HOCl; “güvenli, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal olarak bulaşıcı hastalıkların tedavisinde devrim yaratabilecek potansiyele sahip, umut vaat eden” bir ajan olarak nitelendirilmektedir (215).

HOCl'nin sahip olduğu düşük yan etkiler, güçlü antienflamatuar ve antimikrobiyal etkilerine rağmen dental literatürde az sayıda çalışma hipokloröz asitin antiplak ve antimikrobiyal özelliklerini değerlendirmiştir (11,16,235). Ek olarak HOCl'nin dental plak biyofilmi oluşumu ve biyofilm üzerindeki antimikrobiyal etkisini değerlendiren klinik bir çalışma bulunmamaktadır. HOCl'nin dental plak üzerindeki antimikrobiyal ve antiplak etkinliğinin klinik çalışmalarla aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm bu literatür bilgileri ışığında mevcut çalışmanın birincil 0 hipotezi HOCl'nin CHX ile benzer ya da daha düşük antiplak etki göstereceği, ikincil 0

hipotezi ise HOCl'nin CHX ile benzer ya da daha düşük antimikrobiyal etki göstereceği şeklindedir. Bu nedenle mevcut klinik çalışmanın birincil amacı HOCl gargara ile CHX gargaranın antiplak etkinliğini karşılaştırmaktır. Çalışmamızın ikincil amacı ise HOCl gargara ve CHX gargaranın dental plak biyofilmi üzerindeki antimikrobiyal etkinliklerini kıyaslamaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulundan (roje no: D- KA22/12) onay alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmamız Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal tedavi gereksinimi nedeniyle başvuran, periodontal tedavisi başarıyla gerçekleştirilmiş sağlıklı periodonsiyuma sahip gönüllü katılımcılar üzerinde yürütülmüştür. Tek merkezli olarak kurgulanan çalışmamız üç kör, randomize kontrollü, çapraz geçişli dizayna sahiptir. Çalışmamız 15 Mart 2021 – 26 Ağustos 2022 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya belirlenen kriterlere uygun şekilde dahil olan ve yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan 30 katılımcı dahil edilmiştir.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

Katılımcıların çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Sistemik olarak sağlıklı olmak
- Katılımcıların yaşlarının 18-65 yaş arasında olması
- En az 22 doğal dişe sahip olmak (236)
- Sigara kullanmamak
- Katılımcıların çalışma boyunca alkol kullanmaması
- Katılımcılarda harita dil ve kıllı dil gibi dilde görülen hastalıkların olmaması

3.1.2. Hariç tutma kriterleri

Katılımcıların çalışmadan hariç tutulma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Periodontitis ve gingivitis olması
- Emzirme veya hamilelik durumunun olması
- Periodontal durumu etkileyebilecek ilaç kullanıyor olması
- Son 1 ayda antibiyotik kullanmış olması
- Son 1 ayda herhangi bir ağız gargarası kullanmış olması
- Sabit, hareketli protez ya da ortodontik aparey kullanması

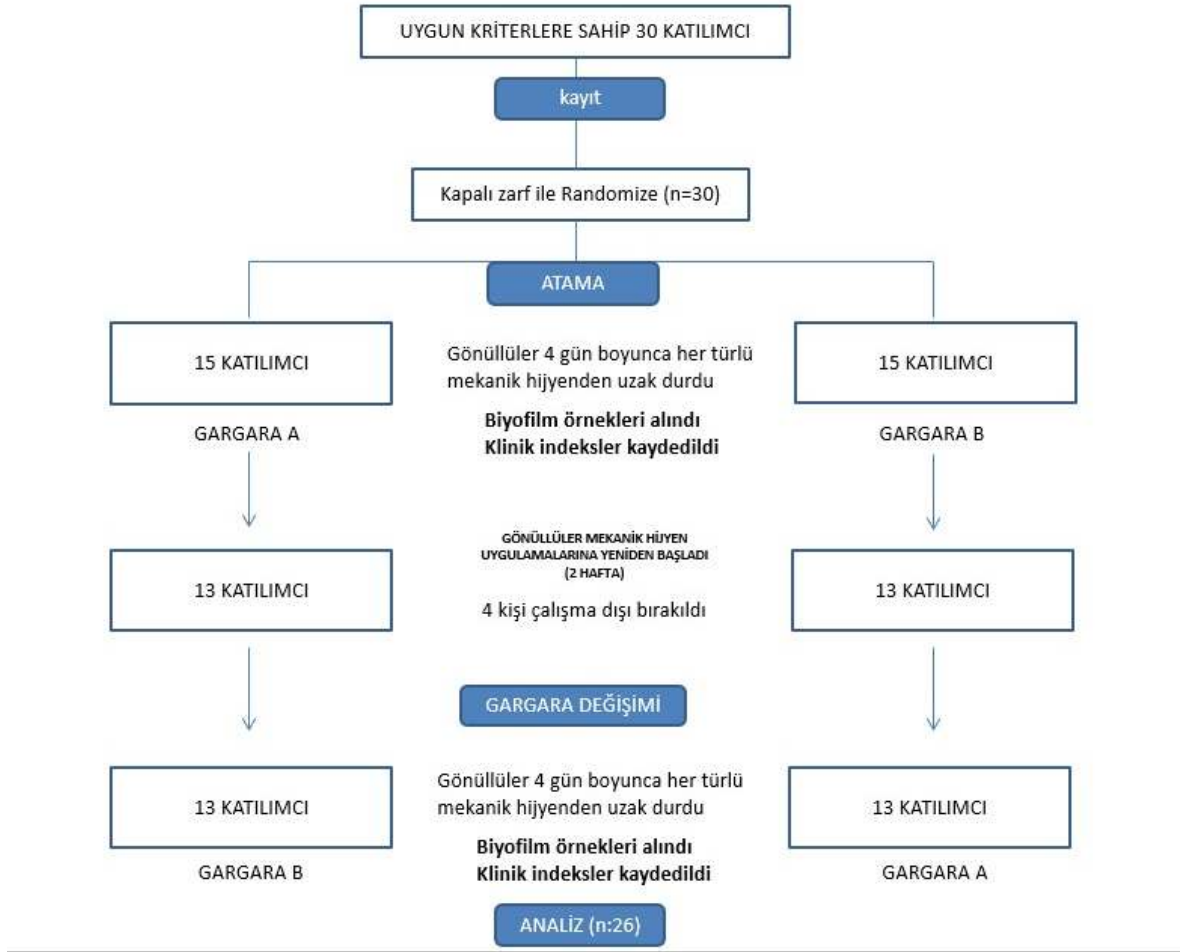
3.2. Araştırma Planı

Bu çalışmada ‘‘4 günlük plak yeniden oluşum modeli’’ kullanılmıştır. Bu model dizaynında hastalar cross-over düzene göre kapalı zarf yöntemi ile randomizasyon sağlanarak iki gruba ayrılmış ve ilk gruptaki hastalar 1. fazda klorheksidin glukonat içerikli gargara kullanırken diğer gruptaki hastalar 1. fazda hipokloröz asit (200 ppm, pH:7.1, 24 ay stabilize) içerikli gargara kullanmıştır. Çalışma öncesindeki 1 haftalık hazırlık döneminde hastalara profesyonel diştaşı temizliği ve polisaj işlemi uygulanarak, uygun oral hijyen eğitimi verilmiş ve orta sertlikte diş fırçası ile modifiye bass tekniğine uygun fırçalama yapmaları tavsiye edilmiştir (237). Hastalar periodontal olarak sağlıklı hale geldiklerinde çalışma başlatılmıştır. Çalışma boyunca katılımcılara alkol kullanmamaları ve sakız çiğnememeleri gerektiği söylenerek 4 gün süreyle her türlü oral hijyen alışkanlıklarını bırakmaları istenmiştir. İlk gruptaki hastalara çalışmanın 1. Fazında sabah 9:00 akşam 21:00’da kullanmaları için tarafımızca verilen 10 ml %0,02 hipokloröz asit içerikli gargara (Crystalin, NPS Biyosidal, İstanbul, Türkiye) ile 1 dakika çalkalama yapmaları ve bu süre sonunda gargarayı tükürmeleri istenmiştir. Gargaranın etkinliğininin azalmaması için katılımcılardan gargara yaptıktan sonraki yarım saat boyunca herhangi bir şey yiyip içmemeleri istenmiştir (236). 4. günün sonunda katılımcılar kullandıkları gargarayı bırakmışlardır. Gargarayı bıraktıkları gün tüm katılımcılardan önce plak örneği alınmış sonrasında ise periodontal sond yardımı ile (Thin Williams Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) klinik ölçümler yapılmıştır. Mikrobiyolojik örnek alma ve klinik ölçüm işlemleri bittikten sonra tüm katılımcılara profesyonel diştaşı temizliği ve polisaj işlemi uygulanmıştır. 14 günlük ‘wash out’ periyodunda hastalar düzenli ağız bakım

uygulamalarına devam etmişlerdir. Bu periyod sonrasında klinik olarak periodontal sağlıklı oldukları gözlenen katılımcılar çalışmanın 2. fazında alkol kullanmayarak ve sakız çiğnemeyerek tüm oral hijyen alışkanlıklarını tekrar 4 gün süreyle bırakmışlardır. Bu 4 günlük sürede sabah 09.00 ve akşam 21:00'da kullanmaları için tarafımızca verilen 10 ml %0,2 klorheksidin glukonat içerikli gargara ile (Klorhex Gargara, DrogSan) 1 dk boyunca çalkalama yaparak 1 dakika sonunda gargarayı tükürmeleri istenmiştir. Gargara etkinliğini azaltmaması için katılımcılardan gargara yaptıktan sonraki yarım saat boyunca herhangi bir şey yiyip içmemeleri istenmiştir. 4. günün sonunda tekrar plak örneği alınıp, klinik ölçümler tekrarlanarak katılımcılara yeniden profesyonel diştaşı temizliği ve polisaj işlemi uygulanmıştır. Böylelikle katılımcıların periodontal olarak sağlıklı halde çalışmayı tamamlamaları sağlanmıştır. İkinci gruptaki hastalara ise çalışmanın 1. fazında klorheksidin glukonat içerikli gargara kullanılırken; 2. fazında hipokloröz asit içerikli gargara kullanılmıştır. Gargaralar aynı tip kahverengi cam şişelere koyularak katılımcılara sunulmuştur (Şekil 3). Her defasında 10 ml gargara kullanımını sağlamak için verilen şişenin kapağı ölçek olarak kullanılmış ve katılımcıların 2 kapak gargara (1 kapak gargara 5 mL'dir) ile çalkalama yapmaları istenmiştir. Gargaraların hava ile temasını önlemek için katılımcılardan, gargaradan hemen sonra şişelerin kapağını bekletmeden sıkıca kapatmaları istenmiştir. Gargaranın yapılacağı saatlerde katılımcılara hatırlatma mesajı gönderilerek gargarayı belirtilen saatte ve sürede yaptıklarını onaylayan dönüş mesajları istenmiştir. Her fazın sonunda katılımcıların kullandıkları gargarayla ilgili görüşlerini, gargaranın yarattığı olası rahatsızlık hissinin seviyesini ve tercih edeceği gargarayı belirlemeye yönelik soruları içeren bir anket doldurtulmuştur. Gargara kullanımı ile ilgili çalışma tasarımını gösteren akış şeması aşağıda verilmiştir (Şekil 4).



Şekil 3: Gargaraların katılımcılara dağıtılma şekli



Şekil 4: Çalışma akışını belirten şema

3.3. Klinik Değerlendirmeler

Çalışmada klinik ölçümler, çalışma süresi boyunca tedavi yöntemine kör olan diş hekimi (RB) tarafından yapılmıştır. Katılımcılara araştırmada kullanılacak olan gargaralar diş hekimi (MBÇ) tarafından dağıtılmıştır. Gargaraları dağıtan ve kullanımlarını denetleyen diş hekimi (MBÇ) olası yanlılığı en aza indirmek için katılımcıların ölçümlerine dahil olmamıştır.

3.3.1. Kalibrasyon

Göreceli sonuçlar doğurabilecek modifiye plak indeksi, modifiye stain indeksi ve dilde renklenme indeksi için klinik ölçümleri yapan diş hekimi (RB) kalibre edilmiştir. Her bir parametre için kişi içi ve kişiler arası uyuma bakılmıştır;

- **Modifiye plak indeksi (PI):**
 - Kişiler arası uyum katsayısı: 0,775
 - Kişi içi uyum katsayısı: 0,887
- **Modifiye Stain İndeksi (MSI):**
 - Kişiler arası uyum katsayısı: 0,701
 - Kişi içi uyum katsayısı: 0,839
- **Dilde Renklenme İndeksi (DRI):**
 - Kişiler arası uyum katsayısı: 0,848
 - Kişi içi uyum katsayısı: 0,848

3.3.2. Klinik ölçümler

Klinik ölçümlerde hem tüm ağız skorlar hem de bölgesel skorlar değerlendirilmiştir. Bölgesel değerlendirmeler anterior, posterior, mandibular, maksillar, bukkal ve lingual alanlar için yapılmıştır. Anterior bölgelere keser dişler ve kanin dişler dahil edilirken posterior bölgelere premolar ve molar dişler dahil edilmiştir (238). Her iki gargara kullanımından sonra alınan klinik ölçümler şu şekildedir;

- Modifiye plak indeksi (MPI)
- Sondlamada kanama indeksi (SKI)
- İnterproksimal Plak İndeksi (IPI)
- İnterproksimal Sondlamada Kanama İndeksi (ISKI)
- Modifiye Stain İndeksi (MSI)
- Dilde Renklenme İndeksi (DRI)

a) Modifiye Plak İndeksi: Hastanın ilgili dişindeki plak miktarı Modifiye Sillness ve Loe plak indeksi (239) kullanılarak bukkalde 3 bölgeden, palatinalde 3 bölgeden olmak üzere her dişin 6 bölgesinden (mezio-vestibül, mid-vestibül, disto-vestibül, mezio-lingual, mid-lingual, disto-lingual) ölçüm yapılmıştır. Her hasta için ortalama plak indeksi, maksiller bukkal anterior, maksiller bukkal posterior, maksiller bukkal, maksiller palatinal anterior, maksiller palatinal posterior, maksiller palatinal, mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal posterior, mandibular bukkal, mandibular lingual anterior, mandibular lingual posterior, mandibular lingual olmak üzere 12 bölge ve tüm ağız için hesaplanarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Modifiye Sillness ve Loe plak indeksi skorları ve kriterleri şu şekildedir;

- 0) Dişeti bölgesinde mikrobiyal dental plak yok
- 1) Çıplak gözle fark edilemeyen ancak sondun ucunun diş çevresinde gezdirilmesiyle açığa çıkarılan mikrobiyal dental plak varlığı
- 2) Gözle görülür düzeyde dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta derecede mikrobiyal dental plak varlığı
- 3) Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun mikrobiyal dental plak varlığı

b) Sondlamada Kanama İndeksi (SKI): Sondlamada kanama her dişin 6 bölgesinden (mezio-vestibül, mid-vestibül, disto-vestibül, mezio-lingual, mid-lingual, disto-lingual) periodontal sond (Thin Williams Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) yardımıyla ölçülmüştür. Her bölgede kontrollü bir şekilde kök yüzeyine paralel olarak yapılan sondalamadan sonraki 30 saniye içinde kanama gözlenen bölgeler kaydedilmiştir. Ainoma ve Bay tarafından tanımlanan SKI'ya göre Kanama (+) olan yüzey alanlarının yüzdesi alınarak

istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır (240). Her hasta için ortalama kanama indeksi, maksiller bukkal anterior, maksiller bukkal posterior, maksiller bukkal, maksiller palatinal anterior, maksiller palatinal posterior, maksiller palatinal, mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal posterior, mandibular bukkal, mandibular lingual anterior, mandibular lingual posterior, mandibular lingual olmak üzere 12 bölge ve tüm ağız için hesaplanmıştır.

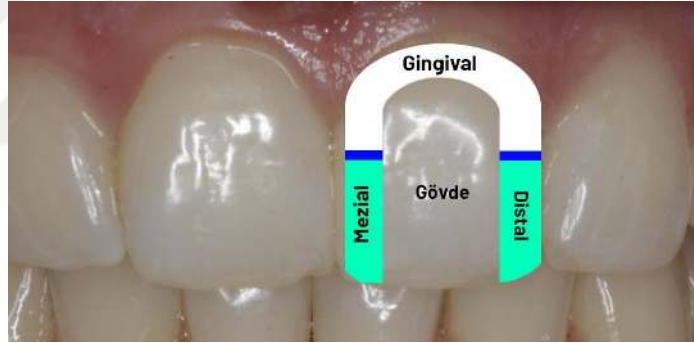
SKI: $SKI \text{ “+” olan yüzey alan sayısı / toplam yüzey sayısı} \times 100$

- c) **İnterproksimal Plak İndeksi (IPI):** Hastanın ilgili dişinin mezial ve distalindeki plak miktarı Modifiye Sillness ve Le plak indeksi (239) kullanılarak bukkalde 2 bölge, palatinalde 2 bölge olmak üzere her dişin interproksimalde 4 bölgesinden (mezio-vestibül, disto-vestibül, mezio-lingual, disto-lingual) llmştr. Her hasta için ortalama interproksimal plak indeksi, maksiller bukkal anterior, maksiller bukkal posterior, maksiller bukkal, maksiller palatinal anterior, maksiller palatinal posterior, maksiller palatinal, mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal posterior, mandibular bukkal, mandibular lingual anterior, mandibular lingual posterior, mandibular lingual olmak üzere 12 bölge ve tüm ağız için hesaplanarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır.
- d) **İnterproksimal Sondlamada Kanama İndeksi (ISKI):** Sondlamada kanama her dişin 4 bölgesinden (mezio-vestibül, disto-vestibül, mezio-lingual, disto-lingual) periodontal sond (Thin Williams Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak ölçülmüştür. Her bölgede kontrollü bir şekilde kök yüzeyine paralel olarak yapılan sondalamadan sonraki 30 saniye içinde kanama gözlenen bölgeler kaydedilmiştir. Kanama (+) olan yüzey alanlarının yüzdesi alınarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır (240). Her hasta için ortalama interproksimal kanama indeksi, maksiller bukkal anterior, maksiller bukkal posterior, maksiller bukkal, maksiller palatinal anterior, maksiller palatinal posterior, maksiller palatinal, mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal posterior, mandibular bukkal, mandibular lingual anterior, mandibular lingual posterior, mandibular lingual olmak üzere 12 bölge ve tüm ağız için hesaplanmıştır.
- e) **Modifiye Stain İndeksi (MSI):** Her dişte meydana gelen renklenmeler Modifiye Stain İndeksi (MSI) kullanılarak değerlendirilmiştir (241). Her bir

dişin bukkalinde 4, palatinalinde 4 olmak üzere toplam 8 bölgesindeki renklenmenin ‘alanı’ ve ‘yoğunluğu’ skorlanmıştır.

Çalışmada tüm dişlerin bukkal ve lingual/ palatinal yüzeyleri değerlendirilerek her diş yüzeyi dört bölgeye ayrılmıştır. Her dişin bukkal kısmı 4; palatinal/lingual kısmı 4 bölgesi olmak üzere toplam 8 bölgesi değerlendirilmiştir (Şekil 5).

- 1) Gingival bölge: interdental papillaların her iki ucundan dişeti kenarına paralel uzanan yaklaşık 2 mm genişliğinde hilal şeklinde bir bant;
- 2) Gövde bölgesi: gingival bölge ile kesici kenar/ tüberkül tepesi ve distal ve mezial bölgeler arasında kalan dişin merkezi alanı;
- 3) Mezial bölge: mezialde interdental papilla sınırından başlayıp insizale uzanan aynı zamanda gövde kısmına komşu alan ve
- 4) Distal bölge: distalde interdental papilla sınırından başlayıp insizale uzanan aynı zamanda gövde kısmına komşu alan.



Şekil 5: Modifiye Stain İndeks bölgeleri a: Gingival bölge, b: Gövde bölgesi, c: Mezial bölge, d: Distal bölge

Değerlendirilen bölgelerdeki renklenmelerin “yoğunluk” ve “alan” skorlamaları sırasıyla tablo 2 ve 3’te açıklanmıştır.

Renklenme yoğunluğu, aşağıdaki kriterler kullanılarak her bölge için ayrı ayrı puanlanmıştır (Tablo 2). Her katılımcı için ortalama renklenme yoğunluğu (Y) değerlendirilen bölgelerdeki tüm yoğunluk puanlarının toplamının, değerlendirilen bölge sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir.

Tablo 2: Renklenme yoğunluğu skorları

Skor	Renklenme Yoğunluğu (Y)
0	Leke yok
1	Açık leke (sarıdan açık kahverengiye veya griye)
2	Orta derecede leke (hafif kahverengi)
3	Ağır leke (koyu kahverengi veya siyah)

Renklenmelerin kapladığı alan, bölgedeki yoğunluk skoru 1'den fazla ise değerlendirilmektedir. Alan skorları, aşağıdaki kriterler kullanılarak her bölge için ayrı ayrı puanlanmıştır (Tablo 3). Her katılımcı için ortalama renklenme alanı (A) tüm alan puanlarının toplamının, değerlendirilen bölge sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir.

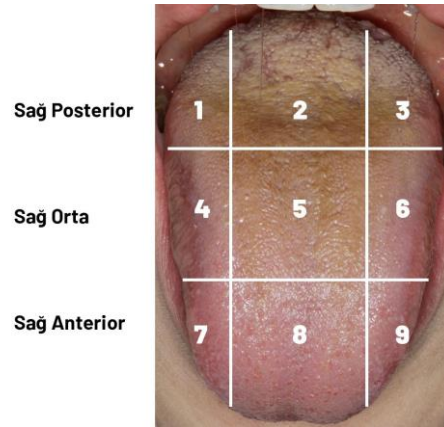
Tablo 3: Renklenmenin kapladığı alan skorları

Skor	Renklenmenin Kapladığı Alan (A)
1	Bölgenin üçte birini kaplayan leke (ince çizgi)
2	Bölgenin üçte birinden fazlasını ancak üçte ikisinden azını kaplayan leke (kalın çizgi)
3	Bölgenin üçte ikisinden fazlasını kaplayan leke

MSI puanı, her bölge için renklenme yoğunluğu puanı ile renklenme alanı puanının çarpılarak ($Y \times A$) elde edilen sayıların toplanıp değerlendirilen bölge sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir. Bu skor anterior dişler, posterior dişler, bukkal bölge ve palatinal bölge için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

- f) Dilde Renklenme İndeksi (DRI):** Başlangıçta dil yüzeyi steril gazlı bez ile silinip plak varlığı sıfırlanarak kullanılan her gargaradan sonra dilde oluşan renklenme Gomez ve arkadaşlarının renklenme indeksine göre değerlendirilmiştir (242). Bu değerlendirmeye göre dil hem soldan sağa doğru

üç; hem de vallate papilladan uca doğru da arka üçte bir, orta üçte bir ve ön üçte bir olmak üzere üç parçaya ayrılmaktadır (Şekil 6). Her alan numaralandırılarak, 9 bölümün her biri için dilde oluşan renklenme (Tablo 4) ve dil yüzeyindeki kaplama kalınlığı (Tablo 5) görsel olarak değerlendirilmiştir. Kaplama kalınlığı, değerlendirilen her alanın üçte birinden fazla kaplama gözleniyorsa değerlendirilmektedir. Dildeki kaplama kalınlığı ve dil renginin değişikliği için her katılımcıda dilin 9 bölümünde bulunan puanların toplamının ortalaması alınmıştır.



Şekil 6: Dilde renklenme indeksi için değerlendirilen dilin 9 bölgesi

Tablo 4: Dilde oluşan renklenme skorları

Skor	Dildeki Renk
0	Pembe
1	Beyaz
2	Sarı
3	Kahverengi
4	Siyah

Tablo 5: Dilde oluşan kaplama kalınlığı skorları

Skor	Dildeki Kapsama Kalınlığı
0	Kapsama yok
1	Hafif-ince kapsama
2	Ağır- kalın kapsama

3.4. Anket ve Beslenme Alışkanlıkları

Her fazın sonunda katılımcılardan, kullanılan ürünle katılımcı görüşlerini değerlendirmek için standart bir anket doldurmaları istenmiştir. Hastalara gargaranın tadı, yiyecek ve içeceklerin tadındaki değişiklik, gargaranın dişlerde yarattığı temizlik hissi, gargaranın oluşturduğu leke, gargaranın mide bulantısı yaratma hissi ile ilgili sorular sorulmuştur. Katılımcılardan sorulara; 1- “kötü”, 2- “orta” ve 3- “iyi” seçeneklerinden birini seçmesi istenmiştir. Bunun yanında çalışma sonunda katılımcılara kullandıkları iki gargaradan hangisini tercih edecekleri sorulmuştur. Aynı zamanda her katılımcının beslenme alışkanlıkları kaydedilmiştir. Çalışmada kullanılan anket aşağıdaki soruları ve yanıt seçeneklerini içermektedir:

1. Kullandığınız gargaranın tadını nasıl değerlendirirsiniz?

1: kötü 2: orta 3: iyi

2. Kullandığınız gargaranın tad alma duyurunuzu etkilediğini düşünüyor musunuz?

1: kötü 2: orta 3: iyi

3. Kullandığınız gargaranın dişlerinizde yarattığı temizlik hissinin nasıl değerlendirirsiniz?

1: kötü 2: orta 3: iyi

4. Kullandığınız gargaranın dişlerinizde yarattığı renklenmeyi nasıl değerlendirirsiniz?

1: kötü 2: orta 3: iyi

5. Kullandığınız gargaranın mide bulantısı yaratma hissinin nasıl değerlendirirsiniz?

1: kötü 2: orta 3: iyi

3.5. Mikrobiyolojik İnceleme

3.5.1. Plak örneklerinin elde edilmesi

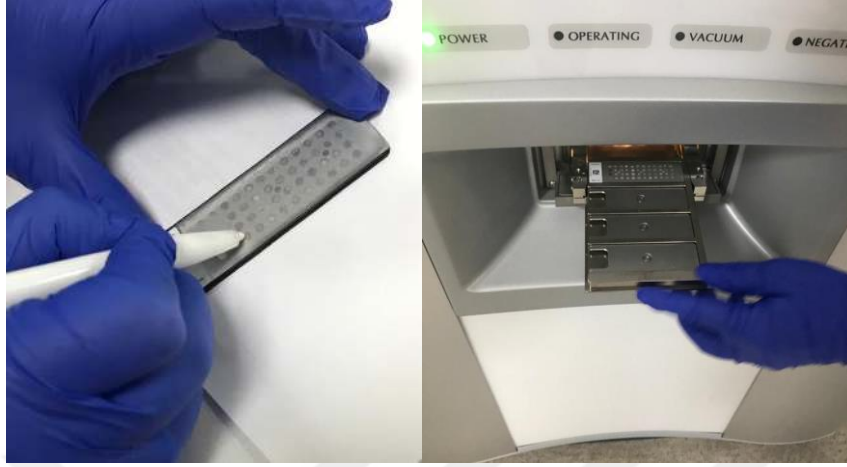
Supragingival plak örnekleri, çalışmaya dahil edilen katılımcıların 16, 26, 36, ve 46 numaralı dişlerinin bukkal bölgelerinden alınmıştır (236). Eğer katılımcının bu dişlerinden birinde eksiklik varsa bir yanındaki molar diş tercih edilmiştir. Steril küret yardımıyla toplanan plak örnekleri, 1 cc serum fizyolojik içine koyularak zaman kaybetmeden Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına ulaştırılmıştır.

3.5.2. Örneklerin analizi

Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örneklerin aerob ekimleri %5 Koyun kanlı agar, EMB agar, SDA, Çikolata agar'a yapılmıştır. %5 Koyun kanlı agar (Şekil 7), EMB agar, SDA; 37°C'de 24-48 saat normal atmosfer şartlarında, Çikolata agar; 37°C'de 24-48 saat CO²'li ortamda inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda üreyen mikroorganizmalar Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS-Bruker, Germany) ile tiplendirilmiştir (Şekil 8). Aerob bakteri üreme sonuçları kantitatif (Koloni oluşturan birim/mL) olarak raporlanmıştır.



Şekil 7: %5 Koyun kanlı agarda bakteri üremesi



Şekil 8: Mikroorganizmaların MALDI-TOF MS ile tiplendirilmesi

3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

3.6.1. Örneklem büyüklüğünün hesaplanması

Benzer çalışmalar referans alınarak iki gargara arasında plak indeksi açısından en küçük farklılık 0,4 olarak kabul edilmiştir. Standart sapma %50, alfa %5, güç %80 alındığında toplam örneklem büyüklüğü 22 olarak hesaplanmıştır.

Katılımcıların çalışmadan ayrılma ihtimalleri göz önüne alınarak 30 kişi ile çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya katılan 30 kişi çapraz geçişli düzene göre kapalı zarf yöntemi ile randomizasyon sağlanarak iki gruba ayrılmıştır. Çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılan hastalar sebebiyle çalışmamız 26 kişi ile tamamlanmıştır.

3.6.2. Verilerin analizi

Bu çalışmadaki verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için sayı (yüzde) verilmiştir. Nicel değişken için önce-sonra ölçümleri arası farklara, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Paired-t testi, sağlanmıyorsa Wilcoxon İşaret testi kullanılarak bakılmıştır. İki bağımlı nitel değişken arasındaki fark Mc-Nemar testi ile değerlendirilmiştir. Uyuma kappa katsayısı ile bakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışma sırasında katılımcılardan biri klorheksidinin geliştirdiği yan etkiler sebebiyle, bir diğeri aniden gelişen dental enfeksiyon sebebiyle çalışmadan ayrılmıştır. Katılımcılardan ikisi ise plak örneği alma aşamasında geçirdikleri Covid enfeksiyonu nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 18 kadın, 12 erkek toplam 30 kişi ile başlanmış olsa da çeşitli sebeplerle çalışma dışı bırakılan 4 katılımcı nedeniyle çalışma 26 kişi ile tamamlanmıştır. Çalışmayı tamamlayan katılımcıların 16'sı kadın, 10'u erkektir ve katılımcıların yaş ortalamaları 22'dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Katılımcıların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

	Ort.±SS
Yaş (Yıl; ort.±SS)	22,26±2,30
Kadın/Erkek (n)	16/10

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, n: Kişi sayısı

4.2. Klinik Bulgular

4.2.1. Modifiye plak indeksi bulguları

Tüm ağız plak indeksi ortalaması HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ortalama plak indeksi skorları bölgesel olarak değerlendirildiğinde; HOCl kullanımında mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal ve mandibular palatinal bölgelerinin plak indeksi ortalamaları CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Plak indeksi bulguları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Modifiye plak indeksi verileri

BÖLGE		CHX		HOCl		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Maksilla	Bukkal anterior	1,12±0,20	1,00(1,00-1,83)	1,14±0,25	1,00 (1,00-1,72)	0,600 ^b
	Bukkal posterior	1,6±0,26	1,57 (1,00-2,00)	1,56±0,32	1,52 (1,08-1,25)	0,820 ^a
	Bukkal	1,36±0,20	1,34 (1,00-1,90)	1,38±0,26	1,30 (1,05-2,00)	0,710 ^b
	Palatinal anterior	1,06±0,20	1,00 (1,00-1,94)	1,03±0,09	1,00 (1,00-1,39)	0,623 ^b
	Palatinal posterior	1,50±0,27	1,54 (1,00-1,96)	1,49±0,33	1,54 (1,00-2,25)	0,904 ^a
	Palatinal	1,32±0,21	1,30 (1,00-1,95)	1,30±0,20	1,30 (1,00-1,76)	0,537 ^a
Mandibula	Bukkal anterior	1,50±0,44	1,44 (1,00-2,78)	1,20±0,29	1,00 (1,00-1,83)	0,002^b
	Bukkal posterior	1,50±0,24	1,50 (1,00-2,08)	1,54±0,24	1,58 (1,04-2,21)	0,274 ^b
	Bukkal	1,50±0,28	1,49 (1,00-2,12)	1,40±0,22	1,36 (1,05-2,05)	0,017^b
	Lingual anterior	1,56±0,43	1,63 (1,00-2,33)	1,20±0,29	1,00 (1,00-1,78)	0,000 ^b
	Lingual posterior	1,52±0,29	1,57 (1,00-2,08)	1,58±0,24	1,59 (1,00-2,04)	0,252 ^a
	Lingual	1,53±0,32	1,58 (1,00-2,07)	1,41±0,21	1,40 (1,00-1,81)	0,012^a
Tüm ağız	TOTAL	1,43±0,22	1,43 (1,00-1,90)	1,38±0,20	1,33 (1,04-1,81)	0,027^a

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, MPI: Modifiye plak indeksi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

4.2.2. Sondlamada kanama indeksi bulguları

Tüm ağız sondlamada kanama indeksi verileri HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sondlamada kanama indeksi skorları bölgesel olarak değerlendirildiğinde; HOCl kullanımında maksiller bukkal anterior, mandibular bukkal anterior ve mandibular bukkal bölgelerinin sondlamada kanama verileri CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sondlamada kanama indeksi verileri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Sondlamada kanama indeksi verileri

BÖLGE		CHX		HOCl		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Maksilla	Bukkal anterior	0,14±0,14	0,11 (0,00-0,56)	0,08±0,07	0,06 (0,00-0,22)	0,039^b
	Bukkal posterior	0,22±0,16	0,19 (0,00-0,54)	0,19±0,09	0,17 (0,04-0,33)	0,314 ^b
	Bukkal	0,18±0,13	0,14 (0,00-0,52)	0,14±0,07	0,13 (0,05-0,29)	0,141 ^b
	Palatinal anterior	0,05±0,04	0,05 (0,00-0,17)	0,05±0,07	0,00 (0,00-0,28)	0,692 ^b
	Palatinal posterior	0,15±0,098	0,13 (0,00-0,33)	0,15±0,08	0,15 (0,00-0,29)	0,945 ^a
	Palatinal	0,11±0,06	0,10 (0,00-0,21)	0,11±0,06	0,10 (0,00-0,21)	0,831 ^b
Mandibula	Bukkal anterior	0,22±0,13	0,25 (0,00-0,44)	0,16±0,13	0,11 (0,00-0,61)	0,036^b
	Bukkal posterior	0,18±0,11	0,17 (0,00-0,46)	0,14±0,11	0,13 (0,00-0,50)	0,102 ^b
	Bukkal	0,19±0,08	0,21 (0,05-0,38)	0,15±0,11	0,13 (0,02-0,55)	0,006^b
	Lingual anterior	0,19±0,15	0,17 (0,00-0,61)	0,13±0,11	0,11 (0,00-0,50)	0,093 ^b
	Lingual posterior	0,20±0,09	0,21 (0,04-0,33)	0,17±0,10	0,17 (0,00-0,38)	0,120 ^b
	Lingual	0,20±0,10	0,19 (0,02-0,43)	0,15±0,09	0,14 (0,02-0,40)	0,064 ^a
TÜM AĞIZ		0,17±0,07	0,17 (0,08-0,35)	0,14±0,06	0,11 (0,04-0,32)	0,015^b

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, SKI: Sondlamada kanama indeksi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

4.2.3. İnterproksimal plak indeksi bulguları

Tüm ağız interproksimal plak indeksi ortalaması HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ortalama interproksimal plak indeksi skorları bölgesel olarak değerlendirildiğinde; HOCl kullanımında mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal, mandibular palatinal anterior ve mandibular palatinal bölgelerinde plak indeksi ortalamaları CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). İnterproksimal plak indeksi bulguları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: İnterproksimal plak indeksi verileri

BÖLGE		CHX		HOCl		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Maksilla	Bukkal anterior	1,16±0,27	1,00 (1,00-2,17)	1,18±0,32	1,00 (1,06-2,00)	0,500 ^b
	Bukkal posterior	1,65±0,29	1,63 (1,00-2,13)	1,62±0,35	1,59 (1,06-2,25)	0,728 ^a
	Bukkal	1,44±0,24	1,38 (1,00-2,04)	1,43±0,30	1,34 (1,04-2,14)	0,977 ^b
	Palatinal anterior	1,08±0,22	1,00 (1,00-2,00)	1,05±0,120	1,00 (1,00-1,50)	0,674 ^b
	Palatinal posterior	1,59±0,29	1,63 (1,00-2,00)	1,58±0,36	1,63 (1,00-2,25)	0,945 ^a
	Palatinal	1,38±0,24	1,36 (1,00-2,00)	1,39±0,23	1,36 (1,00-1,89)	0,917 ^a
Mandibula	Bukkal anterior	1,66±0,55	1,63 (1,00-3,00)	1,28±0,39	1,00 (1,00-2,00)	0,002^b
	Bukkal posterior	1,60±0,28	1,63 (1,00-2,25)	1,61±0,27	1,63 (1,06-2,31)	0,697 ^a
	Bukkal	1,62±0,34	1,59 (1,00-2,29)	1,47±0,29	1,38 (1,00-2,18)	0,007^a
	Lingual anterior	1,68±0,53	1,79 (1,00-2,67)	1,25±0,36	1,00 (1,00-2,00)	0,001^b
	Lingual posterior	1,61±0,34	1,63 (1,00-2,25)	1,67±0,29	1,63 (1,00-2,25)	0,327 ^a
	Lingual	1,64±0,38	1,70 (1,00-2,25)	1,49±0,26	1,43 (1,00-2,00)	0,012^a
TÜM AĞIZ		1,52±0,26	1,51 (1,00-2,04)	1,44±0,24	1,40 (1,03-1,92)	0,016^a

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, IPI: İnterproksimal plak indeksi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

4.2.4. İnterproksimal sondlamada kanama indeksi bulguları

Tüm ağız interproksimal sondlamada kanama indeksi verileri HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). İnterproksimal sondlamada kanama indeksi skorları bölgesel olarak değerlendirildiğinde; HOCl kullanımında maksiller bukkal anterior, maksiller bukkal, mandibular bukkal posterior, mandibular bukkal, mandibular palatinal anterior ve mandibular palatinal bölgelerinde sondlamada kanama verileri CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). İnterproksimal sondlamada kanama indeksi verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: İnterproksimal sondlamada kanama indeksi verileri

BÖLGE		CHX		HOCl		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Maksiller	Bukkal anterior	0,13±0,13	0,08 (0,00-0,42)	0,06±0,08	0,04 (0,00-0,33)	0,014^b
	Bukkal posterior	0,22±0,16	0,19 (0,00-0,55)	0,18±0,09	0,19 (0,00-0,38)	0,193 ^b
	Bukkal total	0,18±0,11	0,16 (0,00-0,43)	0,13±0,07	0,13 (0,00-0,36)	0,019^b
	Palatinal anterior	0,04±0,06	0,00 (0,00-0,25)	0,05±0,11	0,00 (0,00-0,42)	0,883 ^b
	Palatinal posterior	0,15±0,09	0,13 (0,00-0,38)	0,14±0,10	0,13 (0,00-0,38)	0,902 ^b
	Palatinal total	0,10±0,06	0,11 (0,00-0,21)	0,10±0,07	0,10 (0,00-0,25)	0,935 ^b
Mandibular	Bukkal anterior	0,25±0,16	0,25 (0,00-0,58)	0,18±0,16	0,13 (0,00-0,67)	0,069 ^b
	Bukkal posterior	0,19±0,13	0,13 (0,00-0,44)	0,11±0,13	0,06 (0,00-0,50)	0,017^b
	Bukkal total	0,21±0,10	0,21 (0,04-0,39)	0,14±0,12	0,13 (0,04-0,57)	0,007^b
	Lingual anterior	0,23±0,22	0,17 (0,00-0,92)	0,11±0,12	0,08 (0,00-0,42)	0,045^b
	Lingual posterior	0,19±0,11	0,19 (0,00-0,38)	0,15±0,10	0,13 (0,00-0,38)	0,135 ^b
	Lingual total	0,21±0,13	0,20 (0,00-0,57)	0,13±0,09	0,14 (0,00-0,39)	0,029^b
Tüm Ağız	TOTAL	0,18±0,07	0,17 (0,08-0,36)	0,13±0,07	0,12 (0,03-0,29)	0,002^b

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, ISKI: İnterproksimal sondlamada kanama indeksi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

4.2.5. Modifiye stain indeks bulguları

Değerlendirilen bütün bölgelerde stain indeksinin yoğunluk (Y) verileri HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Stain indeksinin yoğunluk verileri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Modifiye stain indeksinin yoğunluk (Y) verileri

BÖLGE		CHX		HOCl		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Bukkal	Anterior	0,36±0,32	0,26 (0,02-1,25)	0,18±0,17	0,12 (0,00-0,71)	0,002 ^b
	Posterior	0,23±0,14	0,18 (0,03-0,63)	0,10±0,08	0,08 (0,02-0,33)	0,000 ^b
	Anterior + posterior	0,29±0,18	0,28 (0,04-0,68)	0,13±0,10	0,10 (0,04-0,50)	0,000 ^b
Lingual/ Palatinal	Anterior	0,24±0,23	0,17 (0,00-0,88)	0,07±0,09	0,02 (0,00-0,30)	0,000 ^b
	Posterior	0,34±0,20	0,30 (0,05-0,91)	0,11±0,78	0,10 (0,00-0,30)	0,000 ^b
	Anterior + posterior	0,30±0,17	0,29 (0,06-0,67)	0,10±0,06	0,08 (0,00-0,20)	0,000 ^b
Anterior (maksilla + mandibula)		0,30±0,26	0,20 (0,02-1,06)	0,11±0,10	0,08 (0,00-0,40)	0,000 ^b
Posterior (maksilla + mandibula)		0,29±0,14	0,28 (0,08-0,66)	0,10±0,08	0,09 (0,01-0,30)	0,000 ^b
Tüm Ağız		0,30±0,16	0,29 (0,08-0,58)	0,11±0,08	0,10 (0,03-0,34)	0,000 ^b

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

Tüm ağız ve tüm ağzın bölgesel olarak değerlendirilen bütün alanlarında stain indeksinin alan (A) verileri HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Stain indeksinin alan (A) verileri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Modifiye stain indeksinin alan (A) verileri

BÖLGE		CHX		HOCl		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Bukkal	Anterior	0,30±0,27	0,25 (0,02-0,94)	0,14±0,12	0,10 (0,00-0,50)	0,002 ^b
	Posterior	0,19±0,11	0,16 (0,02-0,44)	0,10±0,07	0,07 (0,02-0,27)	0,001 ^b
	Bukkal total	0,23±0,16	0,20 (0,02-0,65)	0,11±0,08	0,10 (0,04-0,31)	0,000 ^b
Lingual/ Palatinal	Anterior	0,21±0,18	0,17 (0,00-0,70)	0,06±0,70	0,02 (0,00-0,25)	0,000 ^b
	Posterior	0,28±0,17	0,21 (0,03-0,60)	0,10±0,06	0,08 (0,00-0,23)	0,000 ^b
	Lin/pale total	0,25±0,14	0,20 (0,05-0,53)	0,08±0,04	0,08 (0,00-0,17)	0,000 ^b
Anterior	Total	0,26±0,20	0,20 (0,01-0,70)	0,10±0,09	0,08 (0,00-0,26)	0,000 ^b
Posterior	Total	0,23±0,11	0,22 (0,05-0,48)	0,10±0,06	0,08 (0,01-0,25)	0,000 ^b
Tüm Ağız	Total	0,24±0,13	0,21 (0,05-0,52)	0,10±0,05	0,09 (0,03-0,22)	0,000 ^b

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

Tüm ağız ve tüm ağzın bölgesel olarak değerlendirilen bütün alanlarında stain indeksi skoru (YxA) HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Stain indeks skorunun verileri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Modifiye stain indeks skoru (YxA) verileri

BÖLGE		CHX		HOCl		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Bukkal	Anterior	0,51±0,57	0,33 (0,02-2,38)	0,19±0,19	0,13 (0,00-0,83)	0,000^b
	Posterior	0,30±0,20	0,20 (0,03-0,84)	0,11±0,10	0,08 (0,02-0,36)	0,000^b
	Bukkal total	0,39±0,30	0,28 (0,04-1,13)	0,14±0,11	0,10 (0,04-0,56)	0,000^b
Lingual/ Palatinal	Anterior	0,32±0,31	0,25 (0,00-1,27)	0,07±0,09	0,02 (0,00-0,30)	0,000^b
	Posterior	0,44±0,30	0,36 (0,05-1,13)	0,11±0,9	0,10 (0,00-0,33)	0,000^b
	Lin/pale total	0,40±0,27	0,29 (0,06-1,19)	0,10±0,06	0,08 (0,00-0,20)	0,000^b
Anterior	Total	0,42±0,40	0,28 (0,02-1,63)	0,12±0,10	0,09 (0,00-0,45)	0,000^b
Posterior	Total	0,37±0,21	0,32 (0,09-0,80)	0,11±0,09	0,09 (0,01-0,32)	0,000^b
Tüm Ağız	Total	0,40±0,24	0,36 (0,10-0,94)	0,11±0,08	0,10 (0,03-0,38)	0,000^b

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

4.2.6. Dilde renklenme bulguları

Dilin 9 bölgesinden alınan verilere göre, 9 bölgede oluşan renk değişikliğinde iki gargara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Dilde renklenme skorları Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14: Dilde oluşan renklenme skorları

HOCl		CHX						p değeri
		0 (pembe)		1 (beyaz)		2 (sarı-açık kahve)		
		n	%	n	%	n	%	
1.bölge	0 (pembe)	13	86,7	6	66,7	2	100,0	0,142
	1 (beyaz)	1	6,7	3	33,3	0	0	
	2 (sarı-açık kahve)	1	6,7	0	0	0	0	
2.bölge	0 (pembe)	1	16,7	3	30,0	4	40,0	0,644
	1 (beyaz)	3	50,0	6	60,0	3	30,0	
	2 (sarı-açık kahve)	2	33,3	1	10,0	3	30,0	
3.bölge	0 (pembe)	12	85,7	6	66,7	3	100,0	0,102
	1 (beyaz)	1	7,1	3	33,3	0	0	
	2 (sarı-açık kahve)	1	7,1	0	0	0	0	
4.bölge	0 (pembe)	13	81,2	9	90,0	0	0	0,146 ^a
	1 (beyaz)	3	18,8	1	10,0	0	0	
	2 (sarı-açık kahve)	0	0	0	0	0	0	
5.bölge	0 (pembe)	3	33,3	3	33,3	2	25,0	0,608
	1 (beyaz)	5	55,6	5	55,6	3	37,5	
	2 (sarı-açık kahve)	1	11,1	1	11,1	3	37,5	
6.bölge	0 (pembe)	13	81,2	9	90,0	0	0	0,146 ^a
	1 (beyaz)	3	18,8	1	10,0	0	0	
	2 (sarı-açık kahve)	0	0	0	0	0	0	
7.bölge	0 (pembe)	17	85,0	5	83,3	0	0	0,727 ^a
	1 (beyaz)	3	15,0	1	16,7	0	0	
	2 (sarı-açık kahve)	0	0	0	0	0	0	
8.bölge	0 (pembe)	15	93,8	15	62,5	2	100,0	0,129
	1 (beyaz)	1	6,2	2	25,0	0	0	
	2 (sarı-açık kahve)	0	0	1	12,5	0	0	
9.bölge	0 (pembe)	17	85,0	5	83,3	0	0	0,727 ^a
	1 (beyaz)	3	15,0	1	16,7	0	0	
	2 (sarı-açık kahve)	0	0	0	0	0	0	

a: Mc-Nemar testi, n: Kişi sayısı

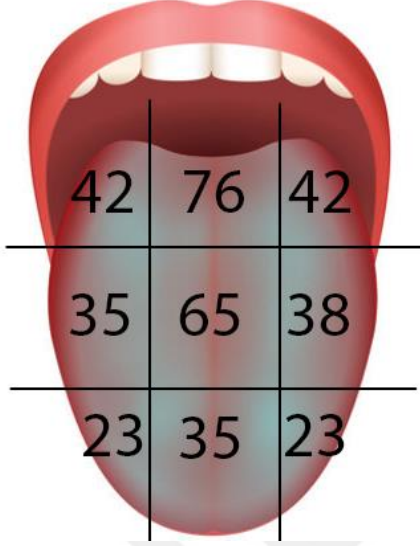
Dilin 9 bölgesinden alınan verilere göre, 9 bölgede oluşan dil kaplaması kalınlıklarında iki gargara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Dil kaplaması kalınlığı skorları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Dilde oluşan kaplama kalınlığı

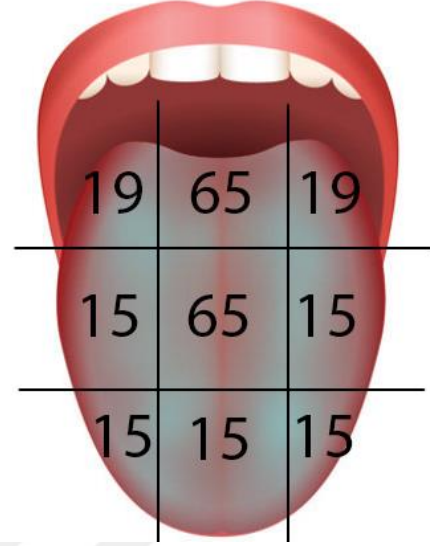
HOCI		CHX						p değeri
		0 (yok)		1 (ince)		2 (kalın)		
		n	%	n	%	n	%	
1.bölge	0 (yok)	13	86,7	7	70,0	1	100,0	0,105
	1 (ince)	1	6,7	3	30,0	0	0	
	2 (kalın)	1	6,7	0	0	0	0	
2.bölge	0 (yok)	1	16,7	7	38,9	0	0	0,282
	1 (ince)	4	66,7	11	61,1	2	100,0	
	2 (kalın)	1	16,7	0	0	0	0	
3.bölge	0 (yok)	12	85,7	8	72,7	1	100,0	0,066
	1 (ince)	1	7,1	3	27,3	0	0	
	2 (kalın)	1	7,1	0	0	0	0	
4.bölge	0 (yok)	13	81,2	9	90,0	0	0	0,146 ^a
	1 (ince)	3	18,8	1	10,0	0	0	
	2 (kalın)	0	0	0	0	0	0	
5.bölge	0 (yok)	3	33,3	6	35,3	0	0	1,000 ^a
	1 (ince)	6	66,7	11	64,7	0	0	
	2 (kalın)	0	0	0	0	0	0	
6.bölge	0 (yok)	13	81,2	9	90,0	0	0	0,146 ^a
	1 (ince)	3	18,8	1	10,0	0	0	
	2 (kalın)	0	0	0	0	0	0	
7.bölge	0 (yok)	17	85,0	5	83,3	0	0	0,727 ^a
	1 (ince)	3	15,0	1	16,7	0	0	
	2 (kalın)	0	0	0	0	0	0	
8.bölge	0 (yok)	15	93,8	7	70,0	0	0	0,070 ^a
	1 (ince)	1	6,2	3	30,0	0	0	
	2 (kalın)	0	0	0	0	0	0	
9.bölge	0 (yok)	17	85,0	5	83,3	0	0	0,727 ^a
	1 (ince)	3	15,0	1	16,7	0	0	
	2 (kalın)	0	0	0	0	0	0	

a: Mc-Nemar test, n: Kişi sayısı

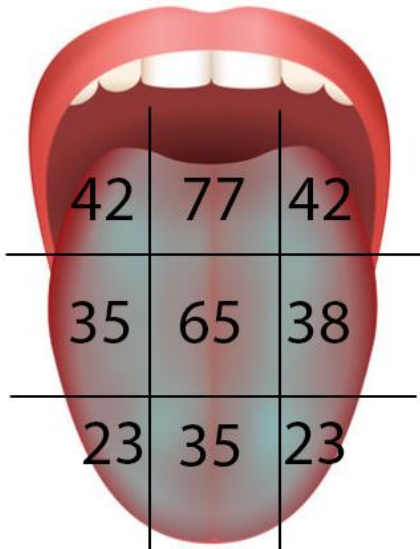
Dilin 9 bölgesinden alınan verilere göre, 9 bölgede oluşan renk değişikliği yüzdesi (Şekil 9,10) ve kaplama kalınlığı yüzdesi (Şekil 11,12) CHX ve HOCl için ayrı ayrı hesaplanarak aşağıda verilmiştir.



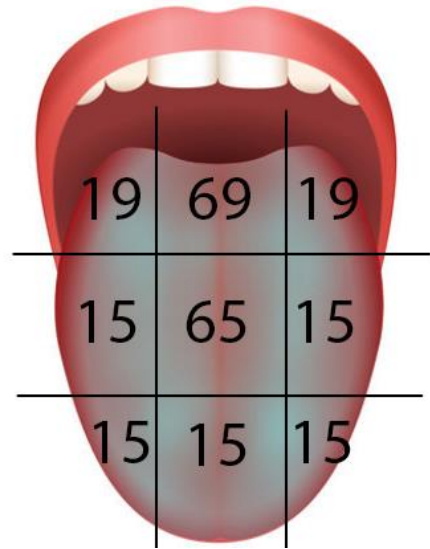
Şekil 9: CHX gargarada renk değişikliği yüzdesi



Şekil 10: HOCl gargarada renk değişikliği yüzdesi



Şekil 11: CHX gargarada kaplama kalınlığı yüzdesi



Şekil 12: HOCl gargarada kaplama kalınlığı yüzdesi

4.3.Anket Bulguları

Katılımcıların anket sorularına verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde sorulan sorular arasında sadece ilk soru (kullandığınız gargaranın tadını nasıl değerlendirirsiniz?) iki grup arasında CHX lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. “Kullandığınız gargaranın tat alma duyurunuzu etkilediğini düşünüyor musunuz? Kullandığınız gargaranın dişlerinizde yarattığı temizlik hissini nasıl değerlendirirsiniz? Kullandığınız gargaranın dişlerinizde yarattığı temizlik hissini nasıl değerlendirirsiniz? Kullandığınız gargaranın dişlerinizde yarattığı renklenmeyi nasıl değerlendirirsiniz? Kullandığınız gargaranın mide bulantısı yaratma hissini nasıl değerlendirirsiniz?” soruları için yapılan analizde iki gargara arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 16). Ayrıca katılımcılara sorulan “iki gargaradan hangisini tercih edersiniz?” sorusunda 1 kişi hariç tüm katılımcılar CHX gargarasını tercih edeceğini belirtmiştir.

Tablo 16: Anket verileri

HOCI		CHX						p değeri
		Kötü		Orta		İyi		
		n	%	n	%	n	%	
Soru1	Kötü	6	100,0	4	100,0	14	87,6	<0,001 ^a
	Orta	0	0,0	0	0,0	1	6,2	
	İyi	0	0,0	0	0,0	1	6,2	
Soru2	Kötü	4	36,4	1	6,7	-	-	0,070 ^a
	Orta	7	63,6	14	93,3	-	-	
	İyi	-	-	-	-	-	-	
Soru3	Kötü	-	-	2	100,0	4	16,7	-
	Orta	-	-	0	0,0	8	33,3	
	İyi	-	-	0	0,0	12	50,0	
Soru4	Kötü	6	42,9	3	25,0	9	34,6	0,227 ^a
	Orta	8	57,1	9	75,0	17	65,4	
	İyi	14	100,0	12	100,0	26	100,0	
Soru5	Kötü	6	60,0	8	50,0	14	53,8	0,388 ^a
	Orta	4	40,0	8	50,0	12	46,2	
	İyi	10	100,0	16	100,0	26	100,0	

a: Mc-Nemar testi, n: Kişi sayısı

4.4. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları

Çalışmaya katılan katılımcıların beslenme alışkanlıkları içtikleri içecek türü fincan olarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların kaçının bu içecekleri ne sıklıkla içtiği yüzde olarak hesaplanmıştır. Veriler tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Katılımcıların beslenme alışkanlıkları

İçecek Türü	İçilen Fincan Sayısı	Ort.±SS
Çay n(%)	Hiç	11,5
	Haftada 1-2	11,5
	Haftada 3-4	15,4
	Haftada 5 ve daha fazla	61,5
Kahve n(%)	Hiç	3,8
	Haftada 1-2	23,1
	Haftada 3-4	30,8
	Haftada 5 ve daha fazla	42,3
Gazlı İçecek n(%)	Hiç	38,5
	Haftada 1-2	38,5
	Haftada 3-4	7,7
	Haftada 5 ve daha fazla	15,4
Meyve Suyu n(%)	Hiç	73,1
	Haftada 1-2	23,1
	Haftada 3-4	3,8
	Haftada 5 ve daha fazla	-
Yeşil Çay n(%)	Hiç	84,6
	Haftada 1-2	11,5
	Haftada 3-4	-
	Haftada 5 ve daha fazla	3,8

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, n: Kişi sayısı

4.5. Mikrobiyal Bulgular

Dişlerden alınan plak örneklerinin mikrobiyolojik verilerine göre her iki gargara için de MALDI-TOF MS ile tiplendirilen bakteriler şunlardır: *Streptococcus mitis/oralis*, *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warnerii*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus spp.*, *Nocardia spp.*, *Neisseria elongata*, *Neisseria mucosa/sicca*, *Neisseria flava/subflava*, *Neisseria spp.*, *Candida albicans*, *Eikenella corrodens*, *Bacillus firmus*, *Abiotrophia defectiva*, *Rothia mucilaginosa*, *Rothia aerea*, *Rothia dentocariosa*, *Rothia spp.*, *Burkholderia contaminans*, *Granulicatella elegans*, *Granulicatella adiacens*, *Granulicatella spp.*, *Actinomyces oris/viscosus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*.

Mikrobiyolojik verilere göre *Staphylococcus spp.* HOCl kullanımında, *Neisseria spp.* CHX kullanımında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Total bakteri sayısında iki gargara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Mikrobiyolojik veriler Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Mikrobiyolojik veriler

Bakteriler (Koloni oluşturan birim/mL)	CHX		HOCl		p
	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
<i>Streptococcus</i>	0,63±0,43	0,86 (0,00-1,00)	0,61±0,24	0,50 (0,00-1,00)	0,899 ^b
<i>Staphylococcus</i>	0,02±0,04	0,00 (0,00-0,16)	0,01±0,01	0,01 (0,00-0,00)	0,008^b
<i>Neisseria</i>	0,13±0,22	0,04 (0,00-1,00)	0,27±0,24	0,26 (0,00-0,62)	0,019^b
<i>Rothia</i>	0,03±0,17	0,00 (0,00-0,90)	0,06±0,14	0,00 (0,00-0,49)	0,050 ^b
<i>Granulicatella</i>	0,17±0,33	0,00 (0,00-1,00)	0,04±0,14	0,00 (0,00-0,58)	0,069 ^b
Total bakteri	2298,42±4320,96	870,00 (146,00-22240,00)	2868,5385±3874,38	2203,00 (224,00-20222,00)	0,159 ^b

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: Paired-t testi, b: Wilcoxon İşaret testi, CHX: Klorheksidin glukonat, HOCl: Hipokloröz asit

5. TARTIŞMA

Bu randomize, çapraz geçişli, klinik çalışmanın amacı; 4 günlük yeniden plak oluşum modeli üzerinde HOCl gargaranın antimikrobiyal ve antiplak etkinliğini CHX gargara ile kıyaslamaktır. Mevcut çalışmanın sonucunda HOCl gargara kullanımında tüm ağız plak skorunun CHX gargara kullanımına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu ortaya konmuştur. Mikrobiyolojik veriler değerlendirildiğinde HOCl'nin 3 bakteri cinsi (*Streptokok spp.*, *Rothia spp.*, *Granulicatella spp.*) ve total bakteri sayısı üzerine CHX'e benzer antimikrobiyal etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda tanımlanan diğer 2 cins için HOCl; *Stafilokok spp.* üzerine klorheksidine göre daha fazla, *Neisseria spp.* üzerine daha düşük antimikrobiyal etkinlik göstermiştir.

Literatürde kimyasal ajanları karşılaştırmak için sıklıkla 3 günlük veya 4 günlük plak oluşum modelleri kullanılmaktadır (236,243–245). Bu süreler plak birikimi için yeterli olurken, katılımcılarda geri dönüşümsüz periodontal hastalıklara sebep olunması engellenmiş olmaktadır. Page & Schroeder periodontal başlangıç lezyonunun plak birikiminden itibaren 4 gün içinde ortaya çıktığını göstermişlerdir (37). Dört günlük yeniden plak oluşum modelinde profesyonel diş temizliği yapılarak plak sıfırlanmaktadır. Bu model iki gargara kullanımı arasında “wash-out” periyodu bırakarak aynı bireylerde klinik ölçümlerin tekrar edilmesini içerdiğinden “hawthorne etkisi” ekarte edilebilmektedir. Ağız gargarası ile diş macunu arasındaki olası etkileşimleri ortadan kaldırması modelin bir diğer avantajı olarak vurgulanmaktadır (246,247). Bu nedenlerle çalışmamızda 4 günlük yeniden plak oluşum modeli kullanılmıştır.

Literatürde ilk kez Loe ve Schiott diş fırçalama yapılmaksızın günde iki kez 10 ml %0,2 CHX solüsyonu ile bir dakika gargara kullanımının plak oluşumunu ve gingivitis gelişimini engellediğini göstermişlerdir (126). Daha sonra CHX'in benzer kullanım protokolü birçok çalışmada kullanılmıştır (152,237). Literatürde HOCl'nin gargara formunun antiplak etkinliğini değerlendiren iki klinik çalışmadan birinde katılımcılardan %0,025 ve % 0,05 konsantrasyonlarındaki HOCl ile 30 saniye gargara yapmaları istenirken (16), diğerinde konsantrasyon belirtilmeden HOCl ile bir dakika gargara yapılması istenmiştir (235). Bizim çalışmamızda da CHX için diğer çalışmalarda kullanılan protokol (%0,2- 1 dk) esas alınırken HOCl için üretici firmanın önerdiği protokol (%0,02- 1 dk) kullanılmıştır.

Literatürü incelediğimizde iki farklı gargaranın anti-plak etkinliğini karşılaştıran çalışmalar genellikle Sillness ve Loe plak indeksi, Modifiye Sillness ve Loe plak indeksi (239,248,249) ve Turesky, Gilmore & Glickman plak indeksini kullanmışlardır (16,235) . Çalışmamızda mikrobiyolojik değerlendirmeler için supragingival plak örnekleri toplandığından plak boyasının plak örneklerine zarar vermemesi için Turesky plak indeksi tercih edilmemiştir. Plak indeksi verilerini daha ayrıntılı alabilmek için her dişin 4 bölgesi yerine 6 bölgesinden ölçümler yapan Modifiye Sillness ve Loe plak indeksi tercih edilmiştir.

Literatürde HOCl'nin biyofilm üzerindeki etkisini, biyofilm bakterilerine karşı gösterdiği antimikrobiyal etkiyle ve biyofilmin ekstraselüler matriksinin yapısını bozmasıyla sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (214). HOCl'nin titanyum yüzeylerinde biyofilm oluşumu üzerindeki etkisi yapılan in vitro çalışmayla incelenmiş ve hipokloroz asitin implant yüzeylerinde biyofilm oluşumunu azalttığı bulunmuştur (11). Bir başka in vitro çalışmada hipokloröz asidin asetik asit (HAc) ile stabilize edilmiş formunun oral biyofilm üzerindeki antimikrobiyal etkisi CHX ile karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda stabilize edilmiş HOCl'nin hidroksiapatit yüzeyler üzerindeki olası olumsuz etkileri de incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda HOCl, oral biyofilm üzerinde güçlü bir antimikrobiyal etkinliğe sahip bulunmuş, hidroksiapatit yüzeylerde erozyona sebep olmamış ve oral keratinositlerin canlılığını etkilememiştir. Çalışmada antibiyotiklere ve hatta CHX'e karşı bakteriyel direnç gelişimi endişeleri dikkate alındığında HOCl'nin oral biyofilm aracılıklı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için potansiyel bir ajan olabileceği belirtilmiştir (234).

Çalışmamızın klinik verileri değerlendirildiğinde; HOCl kullanımında tüm ağız plak indeksi ortalaması, CHX kullanımına göre daha düşük bulunmuştur. Dental literatürde yukarda bahsedilen invitro çalışmalar dışında HOCl'nin biyofilm kontrolüne etkisi 2 klinik çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Yu-Rin Kim ve arkadaşları HOCl ve CHX gargalarının oral hastalıkların önlemesi üzerine etkilerininliklerini araştırmış ve antiplak etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya katılan katılımcılar, %0,005 CHX gargara, hafif asidik HOCl gargara ve tuzlu su olmak üzere 3 gruba ayrılarak her gruba beş hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların her bir gargara formu için 15 ml ile bir dakika boyunca gargara yapmaları ve ardından kalan gargara solüsyonunu tükürmeleri istenmiştir. Gargaradan sonra katılımcıların dişleri plak boyama tableti ile renklendirilerek plak varlığı (O'Leary indeksi), yüzde olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda HOCl gargara

grubunda CHX ve tuzlu su gargara grubuna kıyasla daha düşük plak skorları bulunmuş ve üç grup arasında plak seviyesindeki maksimum azalmanın HOCl gargara grubunda olduğu gösterilmiştir (235). HOCl'nin plak üzerine etkisini değerlendiren bir diğer çalışma 2018 yılında 75 katılımcı üzerinde Lafaurie ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür. Katılımcılar %0,025 HOCl, %0,05 HOCl, %0,12 CHX, %0,2 CHX ve steril su olmak üzere 5 gruba ayrılmış ve her bir gargara çözeltisi 30 saniye boyunca kullanılmıştır. Görünür plak verileri, başlangıçta ve 7 saat sonra Turesky plak indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yedi saat sonrasında gargaraların plak oluşumu üzerindeki klinik etkileri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmada HOCl'nin anti-plak ajan olarak etkilerini değerlendirmek için uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (16). Konu ile ilgili literatürdeki iki klinik çalışmanın (16,235) sonuçları HOCl'nin en az CHX kadar antiplak etkinliğinin olduğunu göstermektedir ve Yu-Rin Kim ve arkadaşlarının çalışma sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda tüm ağız klinik değerlendirmelerinin yanı sıra, maksiller bukkal yüzeyler, mandibular bukkal yüzeyler (anterior ve posterior bölgeler); maksillar lingual/palatinal yüzeyler, mandibular lingual/palatinal yüzeyler (anterior ve posterior bölgeler) olmak üzere farklı bölgelerde klinik değerlendirmeler de yapılmıştır. Bunun sebebi kullanılan gargaraların etkilerinin özellikle farklı topografik bölgelerde farklılık gösterip göstermediğini belirlemektir. Bölgesel olarak plak verileri değerlendirildiğinde; HOCl kullanımında mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal ve mandibular palatinal bölgelerindeki plak indeksi ortalamaları CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Diğer bölgelerde ise HOCl'nin en az CHX kadar etkili olduğu tespit edilmiştir. HOCl'nin antiplak etkinliğini bölgesel olarak değerlendiren başka bir çalışma olmadığı için ilgili veriler karşılaştırılamamıştır.

Gingival kanama periodontal hastalıkla ilişkili olan enflamasyonun objektif ve aynı zamanda da kolay değerlendirilebilen bir belirtisidir (250). Çalışmamızda gingival kanamayı değerlendirmek için Ainamo'nun 1975 yılında geliştirdiği sondlamada kanama indeksi kullanılmıştır (240). Çalışmamızın sonucunda tüm ağız sondlamada kanama indeksi verileri HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Sondlamada kanama indeksi skorları bölgesel olarak değerlendirildiğinde ise; HOCl kullanımında maksiller bukkal anterior, mandibular bukkal anterior ve mandibular bukkal bölgelerinin sondlamada kanama verileri CHX grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Sondlamada kanama indeksi sonuçlarının plak indeksi sonuçlarıyla uyumlu olduğu gözlenmiştir. Dental plak biyofilminin daha az bulunduğu yerlerde kanama indeksinin de düşük çıkması beklenen bir sonuçtur. Literatürde, HOCl içerikli gargara kullanımının gingival kanama üzerine etkisini değerlendiren herhangi bir araştırma bulunmadığından ilgili sonuçlar karşılaştırılamamıştır. Literatürde HOCl'nin antienflamatuar etkisi, bu ajanın taurin, glutaredoksin ve tiyoreksin gibi bileşiklerin içerdiği tiyol gruplarını okside etmesine dayandırılmaktadır. Bu yolla NF- κ B ve AP-1 gibi sinyal iletim yolları bozulmakta ve sonuçta IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL8, TNF- α , TGF- β ve MMP gibi sitokin ve mediyatörlerin üretimi inhibe edilmektedir.

Sadece fırçalama ile dental biyofilmin yaklaşık %60'ı uzaklaştırılabilmektedir. Bu nedenle interdental bölgenin temizliği oral hijyen uygulamalarının ayrılmaz bir parçasıdır (251). Literatürde interdental bölgenin temizliği için farklı diş fırçalarının, diş iplerinin ve arayüz fırçalarının etkinliğini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde interdental bölgedeki plağın uzaklaştırılması için kullanılan mekanik yöntemlerin yansırı çeşitli kimyasal ajanların gargara formlarının bu bölgelerdeki antiplak etkinliği de değerlendirilmiştir.

Caton ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diş fırçalamaya ek olarak kullanılan antimikrobiyal bir gargara (0,12% klorheksidin glukonat), diş fırçalamaya ek olarak yapılan mekanik arayüz temizliği ve sadece diş fırçalamanın interdental bölgedeki gingival enflamasyona etkisi değerlendirilmiştir. Mekanik arayüz temizliği yapılan grupta kanama olan bölgeler başlangıca göre 1. ayda önemli ölçüde azalma gösterirken diğer yöntemler kanamada azalma sağlamamıştır. Çalışmada posterior, anterior, bukkal ve lingual yüzeyler de ayrıca değerlendirilmiştir. Posterior bölgelerdeki kanama yüzdesi anterior bölgelerden daha yüksek bulunurken maksiller ve mandibuler, bukkal ve lingual bölgelerde önemli farklılıklar görülmemiştir. Çalışma sonucunda kemoterapötik ajanların, uygulanacakları alan ile doğrudan temas etmediklerinde etkili olamayacağı; bu nedenle bölgeye özgü yapılan mekanik arayüz temizliğinin interdental gingivitisi azaltmada veya önlemede daha etkili olduğu vurgulanmıştır (252).

Luis ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada, esansiyel yağlar içeren gargara solüsyonu ve diş ipinin interproksimal bölgelerde dental plak biyofilmi birikimi ve gingival kanama üzerindeki etkinliği karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma 60 kişi üzerinde

yürütölmüş olup 30 kişi gargara, 30 kişi diş ipi grubuna dahil edilmiştir. Her iki grup da diş firçalamaya devam ederken, bir grup esansiyel yağlar içeren gargara solüsyonunu kullanmış, diğeri grup ise diş ipi kullanmıştır. İki haftalık çalışmanın sonucunda esansiyel yağlar içeren gargara solüsyonunun interproksimal plak birikimini azaltmada diş ipinden anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonucunda diş ipini kullanamayan hastalar için esansiyel yağlar içeren gargara ların diş firçalamanın yanında tamamlayıcı olarak kullanılabileceğı belirtilmiştir (253).

Sharma ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı klinik bir çalışmada interproksimal bölgedeki gingivitisin ve plağın azaltılmasında esansiyel yağ içeren antimikrobiyal gargaranın etkinliğı, diş ipi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 319 kişi dahil edilmiş ve bu kişiler esansiyel yağ içeren gargara (Listerine Antiseptik), diş ipi (Reach Diş İpi) ve plesebo gargara grubuna rastgele dağıtılmıştır. Sonuçta esansiyel yağ içeren gargaranın, interproksimal gingivitis kontrolü açısından en az diş ipi kadar iyi olduğu gösterilmiştir. İnterproksimal plak skorları değerlendirildiğinde; esansiyel yağ içeren gargaranın, diş ipinden ve plesebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha etkili olduğu bulunmuştur (254).

Yakın zamanlı bir meta-analizde diş firçalamaya ek olarak kullanılan CPC gargaranın interproksimal anti-plak ve anti-gingivitis etkinliğı plesebo grubuyla karşılaştırılmıştır. CPC gargaranın interproksimal plak ve gingivitis parametrelerini plesebo grubuna göre anlamlı derecede azalttığı bulunmuştur ve CPC gargaranın interproksimal plak temizliğini sağlamada ve interproksimal gingivitisin tedavisinde kullanılabileceğı rapor edilmiştir (255).

Başka bir çalışmada iki antimikrobiyal gargara solüsyonunun (Cool mint Listerine ve %0,2 Klorheksidin glukonat) interproksimal bölgelerdeki gingivitis ve dental plak biyofilmini azaltmadaki klinik etkinliğı diş ipi ile karşılaştırılmıştır. Katılımcılar dört ayrı gruba (firçalama, firçalama ve diş ipi kullanma, firçalama ve Listerine ile gargara yapma, firçalama ve Klorheksidin ile gargara yapma) ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda Klorheksidin ve Listerine'in, diğeri iki gruba kıyasla interdental bölgedeki plak ve gingivitis düzeyinde önemli derecede azalma sağladığı ve Klorheksidin'in etkinliğinin Listerine'den daha fazla olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar Listerine ve Klorheksidin'in interdental bölgelerde "en az diş ipi kadar iyi" antigingivitis etki gösterdiğini bildirmişlerdir (256).

Çeşitli araştırmalar, kemoterapötik ajanların direkt ulaşabildiği bukkal ve lingual/palatinal yüzeyler gibi alanlardaki gingival enflamasyonun önlenmesi ve tedavisinde son derece etkili olduğunu göstermektedir ve kemoterapötik ajanların ulaşabileceği bölgelerdeki etkinliği konusunda şüphe kalmamıştır (126). Bununla birlikte literatürde gargara ulaşılabilirliği açısından daha zor bir anatomik alan olan interdental bölgelerde gargara etkinliğinin sınırlı olduğu; ancak interdental bölgenin açık olması durumunda özellikle CHX gibi antiseptik solüsyonların supragingival plak oluşumunu önleyici bir ajan olarak kullanılabileceği de vurgulanmaktadır (252).

Bizim çalışmamızda iki gargaranın interproksimal bölgedeki plak oluşumu ve kanama üzerindeki etkinlikleri değerlendirilmiştir ve tüm ağız interproksimal plak indeksi ortalaması HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Sondlamada kanama indeksi verileri değerlendirildiğinde, tüm ağız interproksimal sondlamada kanama indeksi skoru HOCl kullanıldığında, CHX kullanımına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda gargaraların interproksimal bölgedeki etkinlikleri bölgesel olarak da değerlendirilmiştir. HOCl kullanımında mandibular bukkal anterior, mandibular bukkal, mandibular palatinal anterior ve mandibular palatinal bölgelerdeki plak indeksi ortalamaları CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. İnterproksimal sondlamada kanama indeksi skorları bölgesel olarak değerlendirildiğinde; HOCl kullanımında maksiller bukkal anterior, maksiller bukkal, mandibular bukkal posterior, mandibular bukkal, mandibular palatinal anterior ve mandibular palatinal bölgelerinde sondlamada kanama verileri CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Plak ve kanama indeksi verileri bölgesel olarak değerlendirildiğinde sonuçların birbirleriyle uyumlu olduğu, plak verilerinin düşük olduğu hemen her yerde, kanama verilerinin de düşük bulunduğu gözlemlenmiştir. Literatürde HOCl'nin interproksimal bölgedeki antiplak ve antigingivitis etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanılmadığı için konu ile ilgili sonuçlar karşılaştırılamamıştır. Bununla birlikte HOCl'nin interdental bölgede CHX'e göre daha fazla antiplak ve antigingivitis etkinlik göstermesi, HOCl'nin tüm ağızda göstermiş olduğu antiplak ve antigingivitis etkinliğinin bir yansıması olarak kabul edilebilir.

Klorheksidin kullanımının tat alma duyusunda değişiklik, ağız kuruluğu, oral mukozada ve dilde uyuşukluk, parotis bezinin şişmesi gibi istenmeyen etkilerinin yanında

dilde ve dişlerde renklenmelere sebep olması gibi bilinen birçok yan etkisi mevcuttur (6). Klorheksidinin yan etkileri çalışmamızda da değerlendirilmiştir. Gargaraların tadı, dilde sebep oldukları tat değişiklikleri, mide bulantısına sebep olma ve dişlerde sebep oldukları renklenmelerle ilgili katılımcıların görüşleri bir anket aracılığıyla alınarak gargaraların sebep olduğu yan etkiler birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Katılımcıların verdiği cevaplarda iki gargaranın tat alma duyusunu etkilemesi, dişlerde yarattığı temizlik hissi, dişlerde yarattığı renklenme hissi ve mide bulantısı hissi arasında bir farklılık görülmemiştir. Gargaranın tadını değerlendiren yanıtlarda HOCl'nin tadı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü bulunmuştur. Ankette 25 kişi tadı daha iyi olduğu için CHX gargarasını tercih edeceğini belirtirken, sadece bir kişi CHX gargarasının dilde yarattığı uyuşukluk hissinden rahatsız olduğu için HOCl gargarayı tercih edeceğini belirtmiştir. Bunun yanında bir kişi CHX gargarasını kullanırken dilinde hissettiği şiddetli yanma ve ağrı sebebiyle çalışmadan ayrılmak zorunda kalmıştır. Sonuç olarak katılımcıların bir kişi dışında hepsi Klorheksidine göre HOCl nin tadının kötü olduğunu bildirmiştir. Bu durumun HOCl ile istenen sürelerde gargara yapılabilmesini engelleyebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle HOCl gargara formülasyonlarının hazırlığında tadın modifiye edilmesini içeren stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Lafaurie ve arkadaşlarının klinik çalışmalarında çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde HOCl'nin hoş olmayan tat gibi olumsuz etkiler gösterdiğini, ancak CHX'in en önemli yan etkisi olan dişte renklenmeye sebep olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmada HOCl'nin tadını iyileştirmek için organik tatlandırıcıların değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (16).

CHX ve HOCl gargaralarının dilde sebep olduğu renklenmeler dilde renklenme indeksi ile, dişlerde sebep olduğu renklenmeler stain indeks ile değerlendirilmiştir. Dişlerde oluşan renklenmeleri analiz etmek için literatürde görsel muayeneler, fotoğraf çekimi veya bu iki tekniğin kombinasyonları kullanılmaktadır. Görsel teknikler arasında yer alan "Stain Index" ilk defa Lobene tarafından 1968 yılında tanıtılmıştır (257). Bu indeks, kesici dişlerin yüzeylerini "gingival" ve "gövde" olarak iki bölgeye ayırarak renklenmenin yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada çeşitli maddelerin dişlerde oluşturduğu renklenmeler "stain indeks" ile değerlendirilmiştir (238,249). Stain indekste dişlerin proksimal bölgelerinin göz ardı edildiğini düşünen Macpherson, 2000 yılında "Modifiye stain indeksi"ni tanıtan makalesini yayınlamıştır (241). Dişlerin interproksimal yüzeylerinde oluşan, açıkça görülebilen

renklenmeler estetik açıdan önemli olabilmektedir. Bu nedenle modifiye stain indeksinde, “gingival” ve “gövde” kısımlarına ek olarak “mezial” ve “distal” bölgeler de eklenmiştir. Renklenme indeksine interproksimal bölgelerin de dahil edilmesi, genel renklenme skorlarını arttırarak ürünleri karşılaştıran çalışmalarda daha doğru sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır. Bu nedenlerle çalışmamızda dişlerdeki renklenmeyi değerlendirmek için modifiye stain indeks tercih edilmiştir.

Literatürde modifiye stain indeksini kullanarak dişlerde oluşan renklenmeleri değerlendiren birçok çalışma mevcut olsa da modifiye stain indeksini kullanarak posterior dişlerde oluşan renklenmeleri değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (238,258). Çalışmamızda modifiye stain indeksi posterior dişlerde de değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, modifiye stain indeksinin hem “yoğunluk (Y)” hem de “alan (A)” verileri tüm ağız ve tüm ağzın bölgesel olarak değerlendirilen bütün alanlarında; HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulunmuştur. Ayrıca tüm ağız ve tüm ağzın bölgesel olarak değerlendirilen bütün alanlarında “stain indeksi skoru (YxA)” HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur.

Dil; duyuşal papillalar ve kaslardan oluşan, konuşma, tat alma, çiğneme ve yutma gibi işlevleri olan karmaşık bir yapıdır. Dilin, ön kısımdan arka kısma doğru sıralanan üç farklı yüzeyi vardır: uç bölümü, gövde bölümü ve dil kökü. Dilin uç kısmı hareket kabiliyeti en yüksek olan, sivri ve önde bulunan kısımdır. Uç kısmın arkasında dilin gövdesi yer almaktadır ve bu bölgenin üst yüzüne "dorsal yüzey", alt yüzüne "ventral yüzey" adı verilmektedir. Dilin gövde yüzeyinin dorsumunun karakteristik görünümü lingual papillalardan kaynaklanmaktadır. Lingual papillaların dört farklı türü bulunmaktadır: vallate, foliate, filiform ve fungiform (259). Vallate papillalar posterior bölgede bulunan, çevresi oluklarla çevrili belirgin papillalardır. Foliate papillalar, dilin posterior lateral yüzeyi boyunca uzanan küçük mukozal kıvrımlardır. Fungiform papillalar, mantar şeklindedir ve en çok dilin ucu ile anterior lateral yüzeylerinde dağılmaktadır. Filiform papillalar ise en fazla bulunan, ince ve uzun papillalardır. Filiform papillalar dilin tüm dorsal yüzeyi boyunca yer almaktadır ancak duyuşal liflerden yoksunlardır ve tat almada rol almazlar (259).

Dil dorsumunda bulunan papiller yapı, besin artığı ve mikroorganizmaların birikimini kolaylaştıran benzersiz bir ekolojik alan oluşturmaktadır. Dilde bulunan

mikroorganizmalar dental plak biyofilminin oluşumuna katkıda bulunarak oral kavitenin genel florası üzerinde etkili olabilmektedir (242). Dil dorsumunun normal görünümü genellikle pembe renklidir. Dilde oluşan kaplama; ağız mukozasında bulunan bakteriler, epitel hücreleri, lökositler, kan metabolitleri ve çeşitli besin maddelerinden oluşmaktadır (260).

Periodontal hastalığı olan bireylerde sağlıklı periodontal dokulara sahip olan bireylere kıyasla dilde daha kalın bir kaplama tabakası görülebilmektedir (260). Gomez tarafından yapılan bir çalışmada, dilin dorsumunda beyaz bir kaplamanın periodontitis hastalarında periodontal olarak sağlıklı hastalara kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur (242). Bazı araştırmacılar, dil kaplaması ile nefeste kötü koku oluşumu arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (260). Tüm bu unsurlar dilin mikrobiyotasını, kaplama kalınlığını ve renklenmesini etkileyebilecek faktörleri incelemek için artan ilgiye yol açmıştır. Bizim çalışmamızda da iki farklı antimikrobiyal gargaranın dil kaplaması kalınlığı ve renklenmesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Literatür incelendiğinde, dil kaplamasının derecesini belirlemek için hangi yöntemin en uygun olduğu konusunda bir uzlaşma olmadığı görülmektedir. Quirynen ve ark. (1998) (261) ve Amir ve ark. (1999) (262) dil kaplamasını var veya yok olarak kaydederken; Bosy ve ark. (1994) (263), De Boever ve Loesche (1995) (264) ile Awano ve ark. (2002) (265) ise kaplamaları hiç, hafif, orta veya yoğun olarak puanlamışlardır. Miyazaki (1995) (266) dil dorsumunu 3 bölüme ayırarak dil kaplamasının varlığını veya yokluğunu değerlendirmiştir. Winkel (2000) (267) dili 9 bölüme ayırarak Miyazaki yöntemin modifikasyonunu önermiştir. Winkel tarafından önerilen modifikasyon, Gomez ve arkadaşları tarafından 2001 yılında kullanılmıştır. Bu indekste dil, hem vallate papilladan uca doğru (arka üçte bir, orta üçte bir ve ön üçte bir) hem de soldan sağa doğru (sol üçte bir, orta üçte bir ve sağ üçte bir) üç kısma ayrılarak toplam dokuz bölge elde edilmektedir. Dokuz bölümün her birinin renk değişimi ve kaplaması görsel olarak değerlendirilmektedir (242). Winkel'in önerdiği, Gomez'in kullandığı bu yöntem, karmaşık araçlara ihtiyaç duyulmadan ve bir dakikadan daha kısa sürede tamamlanabilen klinik uygulama için basit bir yöntemdir (248). Bu nedenle çalışmamızda bu yöntem tercih edilmiştir.

Sonuçlarımız değerlendirildiğinde dilin 9 bölgesinde oluşan renk değişikliğinde ve kaplama kalınlığında iki gargara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

görülmemektedir. Kullanılan iki gargara için de dilin anterior bölgesinden posterior bölgesine doğru gidildikçe kaplama kalınlığında ve renklenmede artış gözlemlenmektedir. Posterior bölgedeki papillaların plak birikimi için daha elverişli olması veya gargarayı dilin posterior kısmında tutmanın öğürme refleksi nedeniyle zor olması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Dişlerdeki ekstrinsik renklenmeler estetik olarak sorun yaratırken, zaman alıcı ve pahalı profesyonel temizlik prosedürleriyle ancak kaldırılabilir. Dişlerde ve dilde meydana gelen renklenmelerde, diyet ve özellikle çay, kahve gibi kromojen özellikli içeceklerin önemli bir rolü bulunmaktadır (268). Ayrıca klorheksidinin tek başına veya çay, kahve, kırmızı şarap, sigara ile etkileşiminin dişte, dilde ya da restorasyonlarda renklenme oluşumunu arttırdığı bilinmektedir (269). Bu nedenlerle çalışmamızda katılımcılar sigara içmeyen bireylerden seçilmiş olup çalışma boyunca katılımcılardan alkol tüketmemeleri istenmiştir. Katılımcıların çay, kahve, gazlı içecek, meyve suyu ve yeşil çay tüketim alışkanlıklarının sıklığı ve miktarı kaydedilmiştir. Katılımcıların %61,5'i haftada 5 fincandan fazla çay, %42,3'ü haftada 5 fincandan fazla kahve tükettiğini belirtmiştir. Yaptığımız çalışmada her iki gargarayı kullanan katılımcılar aynı kişilerden oluşmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda beslenme alışkanlıklarının dişlerde ve dilde oluşan renklenme ile ilgili sonuçlara etki etmediğini düşünmekteyiz.

HOCl'nin antimikrobiyal özellikleri literatürde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Geniş spektrumlu HOCl hücre içindeki proteinleri denatüre etmesi, hücre lizisine neden olması, DNA ve RNA'yı hasara uğratması gibi çeşitli mekanizmalarla antimikrobiyal etki gösterebilmektedir (8,199,229). HOCl'nin antimikrobiyal etkinliği tıp literatüründe çok sayıda çalışma ile desteklenirken dental literatürde konu ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (11,16–18,234,235). Bu çalışmalardan birinde in vitro ortamda HOCl, NaOCl ve CHX'in implant yüzeylerindeki gram-negatif (*E. coli* ve *P. gingivalis*) ve gram-pozitif (*E. faecalis* ve *S. sanguinis*) bakteriler üzerine antibakteriyel etkileri karşılaştırılmıştır. Aynı çalışmada HOCl'nin farklı irrigasyon miktarlarındaki ve farklı sürelerdeki antimikrobiyal etkinliği de değerlendirilmiştir. Tüm irrigasyon çözeltileri, titanyum implantların yüzeyinde oluşturulan biyofilm üzerine antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bununla birlikte HOCl'nin *P. gingivalis*'in LPS konsantrasyonunu NaOCl ve CHX ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada HOCl'nin irrigasyon hacmi ile maruziyet süresi arttıkça ajanın daha iyi antibakteriyel etkinlik

sergilediği rapor edilmiştir. Sonuçta HOCl'nin, implant yüzeylerindeki biyofilm üzerine antimikrobiyal etkinin sağlayabileceği belirtilmiştir (11).

Castillo ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer in vitro çalışmada ise *S. mutans*, *A. israelii*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* ve *E. cloacae*'nin canlılığı üzerinde HOCl gargara ve CHX gargaranın etkisi floresans yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır. CHX, *S. mutans*, *A. israelii*, *E. corrodens* ve *E. cloacae*'ye karşı HOCl'den daha yüksek antibakteriyel etkinlik göstermiş, HOCl ise *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus* ve *K. oxytoca*'ya karşı CHX'den daha etkili bulunmuştur. CHX ve HOCl, *K. pneumoniae*'ye karşı benzer antibakteriyel etkinlik göstermiştir. CHX'in gram- pozitif mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkinliği HOCl'ye göre daha fazla bulunmuştur. HOCl'nin ise özellikle *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *C. rectus* gibi gram- negatif mikroorganizmaların inhibisyonunda CHX'e göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar HOCl'nin periodontopatojen bakteriler üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğinden periodontal hastalıklarda ve biyofilm kontrolünde HOCl'in kullanılabileceğini belirtmişlerdir (10).

Literatürde bahsi geçen bu iki in vitro çalışmanın (10,11) dışında sadece bir klinik çalışmada HOCl gargaranın tükürükteki antimikrobiyal etkinliği araştırılmıştır (16). Lafaurie ve arkadaşlarının HOCl'nin antibakteriyel etkisini değerlendiren klinik çalışmasında, HOCl gargara (%0,025- % 0,5), CHX gargara (%0,2- %0,12) ve plasebo kullanımının tükürükteki bakteri canlılığına etkileri değerlendirilerek ilgili solüsyonların substantivite ve plak skorları karşılaştırılmıştır. Bu amaçla katılımcılardan başlangıçta, 30. saniyede, 1, 3, 5 ve 7. saatte tükürük örnekleri alınmıştır. İlgili çalışmada gargaralar bakterilerin canlılığında en çok 30. saniyede azalma göstermiş olup, HOCl; tükürükteki bakteri sayısında %33, CHX %58, plasebo grubu %3.95 oranında bir azalma sağlamıştır. Çalışmanın devam ettiği tüm süre boyunca sadece CHX grupları bakteriyel canlılık üzerinde etkiler göstermiştir. CHX gargara solüsyonunun %0.2'lik formunun substantivitesinin 7 saat, %0.12'lik formunun substantivitesinin 5 saat sürdüğü bildirilmiştir. Çalışmada HOCl'nin substantivitesinin olmadığı ve bakteri sayılarının 1 saat sonra başlangıç seviyesine geri döndüğü bulunmuştur. Bununla birlikte aynı çalışmada gruplar arasında plak skorları açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışma sonucunda HOCl'in substantivitesinin CHX'den az olmasına rağmen benzer antiplak etkinlik gösterdiği bulunmuştur. HOCl'nin anti-plak etkinliği değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçları Lafaurie ve arkadaşlarının sonuçlarıyla paralellik göstermekte olup HOCl en az

CHX kadar aniplak etki göstermiştir. Lafaurie ve arkadaşlarının çalışmasında HOCl'nin substantivitesinin CHX'den az olmasına rağmen benzer antiplak etkinlik gösterdiği bulunmuştur. Yazarlar substantivitesi olmayan bir ajanın antiplak etkinlik göstermesini, ajanın antimikrobiyal etkisinin dışında başka mekanizmalarla açıklanabileceğini vurgulamışlardır (16). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda 4 günlük plak örneklerinde total bakteri yükü HOCl kullanımında CHX kullanımıyla benzer olduğu görülmüştür. İki çalışma arasındaki farklılıkların metodoloji farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda HOCl'nin dental plak biyofilmi üzerine antimikrobiyal etkinliği kemoteröpatik gargaralar içerisinde altın standart olarak kabul gören CHX gargara ile karşılaştırılmıştır. Mevcut çalışmada her iki gargara için 4. günün sonunda alınan plak örneklerinde aerobik ve fakültatif aneorobik bakteriler, inkübasyon süresi sonunda Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS-Bruker, Germany) ile tanımlanmıştır. Supragingival plak örnekleri katılımcıların 16,26,36 ve 46 numaralı dişlerinin bukkal yüzeylerinden alınarak oral kavitedeki bölgesel farklılıkların mikrobiyolojik değerlendirmeye etkisi ortadan kaldırılarak standardizasyon sağlanmıştır. MALDI-TOF MS, klinik laboratuvarlara mikroorganizmaları görünür büyüme gözlemlendiği anda tanımlama imkânı veren ve peptid kütlesi izlenimi aracılığıyla bakteriyel tanımlamayı gerçekleştiren bir iyonizasyon yöntemidir. Hızlı ve duyarlı mikroorganizma tanımlamasına olanak veren MALDI-TOF MS, fenotipik, biyokimyasal veya genetik olarak birbirine yakın bakteri türleri arasında ayırım yapabilme yeteneğine sahiptir (270).

Dişlerde pelikül oluşumuyla beraber dental plak biyofilminin oluşum süreci de başlamaktadır. Sağlıklı oral kavitede *Streptococcus*, *Veillonella*, *Granulicatella*, *Gamella*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga*, *Naissaria*, *Haemophilis*, *Treponema*, *Lactobacterium*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Eubacteria* ve *Propionibacterium* türlerinin yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir. Bu bakterilerden *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Capnocytophaga*, *Veillonella* ve *Neisseria* cinslerine ait türlerin diş yüzeyine tutunan ilk bakteriler olduğu ve başlangıç biyofilmi oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (22). Biyofilm *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema spp*, *Tannerella forsythensis*, *Porpyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi bakterilerin sekonder kolonizasyonu ve daha sonra planktonik bakterilerin koagrage

olması ile olgunlaşmaktadır (271). Birkaç günlük plak gelişiminden sonra, mikrofloranın çeşitliliği artmakta ve zorunlu anaerobik türlerin oranlarında belirgin artış görülmeye başlanmaktadır (272).

Çalışmamızın başında profesyonel diştaşı temizliği ve polisaj işlemleri ile plak varlığı ortadan kaldırılarak gargaraların erken dönem plak oluşumuna etkisi değerlendirilmek istenmiştir. Başlangıç biyofilminde aerobik bakterilerin baskın olması sebebiyle çalışmamızda aerobik ve fakültatif aneorobik bakteriler incelenerek her iki gargaranın primer kolonizan bakterilerine etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak her iki gargara kullanımından sonra alınan plak örneklerinde *Streptococcus mitis/oralis*, *Streptococcus cristatus*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warnerii*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus spp.*, *Nocardia spp.*, *Neisseria spp.*, *Neisseria elongata*, *Neisseria mucosa/sicca*, *Neisseria flava/subflava*, *Candida albicans*, *Eikenella corrodens*, *Bacillus firmus*, *Abiotrophia defectiva*, *Rothia mucilaginosa*, *Rothia aerea*, *Rothia dentocariosa*, *Rothia spp.*, *Burkholderia contaminans*, *Granulicatella elegans*, *Granulicatella adiacens*, *Granulicatella spp.*, *Actinomyces oris/viscosus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* türleri tanımlanmıştır. Bakterilerin üreme sonuçları kantitatif olarak değerlendirilmiş, sonuçları koloni oluşturan birim/mL (KOB/mL) olarak verilmiştir. Çalışmamızda çoğu bakteri tür düzeyinde tanımlanmakla birlikte, bazı bakteriler cins düzeyinde tanımlanabilmiştir. Bu nedenle istatistiksel değerlendirmeler sayısal olarak fazla bulunan *Streptokok spp.*, *Stafilokok spp.*, *Neisseria spp.*, *Rothia spp.*, *Granulicatella spp.* cinsleri üzerinden yapılmıştır.

Streptococcus oralis, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguinis* ve *Streptococcus mitis* türlerini içeren Streptokoklar gram-pozitif koklardır. Oral kavitenin kommensalleri olarak bilinen streptokoklar, dental biyofilmin erken kolonizan bakterileri olarak kabul edilmektedir ve dental biyofilmin oluşumu için gereklidirler (273). Glukanlar, biyofilmlerin hücre dışı matriksinin önemli bileşenleridir ve bakteri gelişimini teşvik etmektedirler (274). Çeşitli streptokok türleri glukanları sentezleyebilirler. Bu özelliğiyle streptokok biyofilm gelişiminde kritik role sahip bir mikroorganizmadır. Ek olarak Viridans streptokokların septisemi veya endokardit olarak ortaya çıkan invaziv enfeksiyonlara neden olabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızın sonuçları HOCl ve CHX'in primer kolonizasyon bakteri türleri olan *Streptokok spp* türlerine benzer

antimikrobiyal etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır (275). Bu sonuç; HOCl'nin biyofilm matriksinin oluşturulmasını streptokoklar üzerindeki antimikrobiyal etkisiyle bozuyor olabileceğini ve bu yolun bakteri birikimini yavaşlatabileceğini düşündürmüştür (275).

Kommensal floranın bir diğer parçası olan stafilokoklar gram- pozitif, fakültatif aneorobik bakteriler olup biyofilmle ilişkili hastane enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (276). Özellikle *Staphylococcus epidermidis* ve *S. aureus*, nozokomiyal enfeksiyonların ve karakteristik olarak katater ile ilişkili enfeksiyonların en sık görülen nedenleri olarak gösterilmektedirler (277). *Staphylococcus spp.* çok çeşitli antibiyotiklere karşı diğer bakterilerde direnç gelişimine sebep olabilmektedir ve çeşitli çevresel koşullardaki değişikliklere uyum sağlama gibi yeteneklere sahiptir (278). Literatürde stafilokokal biyofilm oluşumunu kontrol etmeye yönelik moleküler yaklaşımlara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda *Staphylococcus spp.* HOCl kullanımında, CHX kullanımına göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızın verilerine bakıldığında HOCl stafilokokal biyofilm enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrol edilmesi için kullanılabilir bir ajan olabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen diğer bir cins ise gram-negatif olan *Neisseria spp.* 'dir Literatürde *Neisseria spp.* türleri tarafından biyofilm oluşumuna ilişkin çalışmalar çok sınırlıdır ve incelenen türlerin çoğu oral kommensaldir (279). *Neisseria spp.* CHX kullanımında, HOCl kullanımına göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur.

Granulatella spp. spor oluşturmayan, fakültatif anaerobik gram-pozitif koklardır ve büyümeleri için besin yönünden zengin karmaşık ortamlar gerektirir. Ancak *Granulicatella spp.* 'nin normal oral floranın bir parçası olmasına rağmen, enfektif endokardit dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlara neden olabileceği literatürde vurgulanmaktadır. Benzer şekilde gram-pozitif, aerobik, basillerden olan *Rothia spp.* de oral floranın bir parçasıdır (280). Çalışmamızda *Granulicatella spp.*, *Rothia spp.* ve total bakteri sayısı değerlendirildiği zaman CHX ve HOCl arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Ancak *Staphylococcus spp.* için HOCl'nin, *Neisseria spp.* için CHX'in anlamlı seviyede bakteri azalttığı tespit edilmiştir. Değerlendirme yapılan 5 cinse ait bakteriler arasında sadece *Streptococcus spp.* biyofilm oluşumu için primer kolonizan bakteri türlerini içermektedir. HOCl ve CHX'in primer kolonizan bakteri türlerine benzer antimikrobiyal etki göstermesi çalışmamızın önemli bir bulgusudur.

Çalışmamızda iki gargaranın aynı katılımcılar üzerindeki etkisi değerlendirilerek bireysel farklılıklar ekarte edilmeye çalışılmıştır. Bu anlamda çalışmamızda çapraz geçişli dizaynın kullanılmış olması çalışmanın güçlü yanlarından biridir. Mevcut çalışmanın 3 kör dizaynda yapılmış olması yanlılığın önüne geçmesi açısından önemlidir. Klinik değerlendirmeleri yapan araştırmacı kendi içinde ve 19 yıl deneyime sahip periodontolog ile kalibre edilmiştir. Araştırmacının kişi içi (kappa katsayısı> 0,8) ve kişiler arası uyum katsayısı (kappa katsayısı > 0,7) yüksek bulunmuştur. Bu araştırmada ilgili parametreleri oldukça detaylı değerlendirme imkânı veren modifiye plak indeksi ve modifiye stain indeksi yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca, konvansiyonel mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile tanımlanması zor olabilen bakterileri Malditorf MS cins düzeyinde başarılı bir şekilde tanımlamıştır. Tüm bu bahsettiğimiz özellikler çalışmamızın güçlü taraflarını oluşturmaktadır. Bununla birlikte Malditorf MS yönteminin bazı türleri tanımlayamaması biyofilmle ilişkili türlerin daha ayrıntılı verilememesi açısından çalışmanın bir sınırlılığı olarak ele alınabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın sonuçlarında;

- HOCl kullanımında elde edilen tüm ağız plak indeksi ortalaması ve sondlamada kanama indeksi değerleri, CHX kullanımında elde edilen verilerden daha düşük bulunmuştur.
- İnterproksimal plak indeksi ve interproksimal sondlamada kanama indeksi skorları HOCl kullanımında, CHX kullanımında elde edilen verilere göre daha düşük bulunmuştur.
- Değerlendirilen bütün bölgelerde modifiye stain indeksinin yoğunluk, alan ve aynı zamanda stain indeksi verileri HOCl kullanımında, CHX kullanımında gözlenen verilerden daha düşük bulunmuştur.
- Dilin 9 bölgesinden alınan değerlere göre, renk değişikliğinde ve dil kaplaması kalınlıklarında iki gargara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Her iki gargara için, dilin posterioruna doğru gidildikçe kaplama kalınlığının ve renk değişiminin arttığı gözlenmiştir.
- Katılımcılara verilen anketlerde sadece “kullandığınız gargaranın tadını nasıl değerlendirirsiniz?” sorusu için iki grup arasında CHX lehine istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir. Aynı zamanda katılımcıların neredeyse hepsi CHX gargarasını tercih edeceğini belirtmiştir.
- Dişlerden alınan plak örneklerinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi sonucunda her iki gargara kullanımında da *S.mitis/oralis*, *S.cristatus*, *S.parasanguinis*, *S.mutans*, *S.anginosus*, *S. sanguinis*, *S.gordonii*, *Streptococcus spp*, *S.epidermidis*, *S.warnerii*, *S.hominis*, *S.aureus*, *S.haemolyticus*, *Staphylococcus spp*, *Nocardia spp*, *N.elongata*, *N.mucosa/sicca*, *N. Flava*, *N.subflava*, *Neisseria spp*, *C.albicans*, *E.corrodens*, *B.firmus*, *A.defectiva*, *R.mucilaginosus*, *R.aeria*, *R.dentocariosa*, *Rothia spp*, *B.contaminans*, *G.elegans*, *Granulicatella adiacens*, *Granulicatella spp*, *A.oris*, *A.viscosus*, *H.parainfluenzae*, *K.pneumoniae* türleri tanımlanmıştır. *Staphylococcus spp*, HOCl kullanımında, *Neisseria spp*, CHX kullanımında istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük bulunmuş, *Streptokok spp*, *Granulicatella spp*, *Rothia spp* ve total bakteri sayısında iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak tüm ağız plak ve sondlamada kanama skorlarının HOCl kullanımında CHX kullanımına göre daha düşük olması ve çalışmamızın mikrobiyoloji sonuçları göz önüne alındığında plak kontrolünün sağlanmasında HOCl'nin umut vadeden antimikrobiyal bir ajan olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamız HOCl'nin dental biyofilm üzerine antimikrobiyal etkinliğini değerlendiren ilk klinik çalışma olması nedeniyle, elde edilen sonuçların yeni çalışmalar için temel oluşturacağını düşünmekteyiz. Konuyla ilgili literatürü değerlendirdiğimizde, HOCl'nin kullanım şekli ve sresinin değiştirilerek plak biyofilmi üzerine etkisinin araştırılmasına, plak etkinliğinin arkasındaki mekanizmaları aydınlatmaya yönelik tasarlanmış çalışmalara, HOCl'nin plak biyofilmindeki substantivitesini ve yeni nesil sekanslama yöntemiyle oral mikrobiyatayı daha ayrıntılı değerlendiren konuyla ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu görmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. LOE H, THEILADE E, JENSEN SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol*. 1965;36:177–87.
2. Greenstein G. Periodontal Response to Mechanical Non-Surgical Therapy: A Review. *J Periodontol*. 1992 Feb;63(2):118–30.
3. Shim J, Yim S, ... JCJ of P&, 2012 undefined. Antiplaque and antigingivitis effects of a mouthrinse containing cetylpyridinium chloride, triclosan and dipotassium glycyrrhizinate. *synapse.koreamed.org* [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1082346>
4. Van Strydonck DAC, Slot DE, Van Der Velden U, Van Der Weijden F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2012 Nov;39(11):1042–55.
5. practice ANT journal of evidence based dental, 2012 undefined. mouthwash (EOMW) may be equivalent to chlorhexidine (CHX) for long-term control of gingival inflammation but CHX appears to perform better than EOMW in plaque *europemc.org* [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://europemc.org/article/med/23253835>
6. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol* 2000 [Internet]. 1997 Oct 1 [cited 2023 Jul 16];15(1):55–62. Available from: <https://europemc.org/article/med/9643233>
7. Infection AME&, 1941 undefined. Air purification by hypochlorous acid gas. *cambridge.org* [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/air-purification-by-hypochlorous-acid-gas/1F47B36B500D4EBB4B9F7F6681F0D024>
8. Elford W, Infection JVDEE&, 1945 undefined. Studies on the disinfecting action of hypochlorous acid gas and sprayed solution of hypochlorite against bacterial aerosols. *cambridge.org* [Internet]. 1945 [cited 2023 Jul 16];44(1). Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/studies-on-the-disinfecting-action-of-hypochlorous-acid-gas-and-sprayed-solution-of-hypochlorite-against-bacterial-aerosols/9091A7D64D2E4489B7B918B758AEEA75>
9. Nguyen K, Bui D, Hashemi M, Hocking DM, Mendis P, Strugnell RA, et al. The potential use of hypochlorous acid and a smart prefabricated sanitising chamber to reduce occupation-related COVID-19 exposure. *Taylor & Francis* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 16];14:247–52. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/RMHP.S284897>
10. Castillo D, Castillo Y, Delgadillo N, ... YNB dental, 2015 undefined. Viability and effects on bacterial proteins by oral rinses with hypochlorous acid as active

- ingredient. SciELO Brasil [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/KqpzJcMpDPvQ373q9jXrKsn/?lang=en>
11. Chen C, Chen C, sciences SDI journal of molecular, 2016 undefined. Effectiveness of hypochlorous acid to reduce the biofilms on titanium alloy surfaces in vitro. mdpi.com [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/7/1161>
 12. Selkon JB, Cherry GW, Wilson JM, Hughes MA. Evaluation of hypochlorous acid washes in the treatment of chronic venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2006;15(1):33–7.
 13. Stroman DW, Mintun K, Epstein AB, Brimer CM, Patel CR, Branch JD, et al. Reduction in bacterial load using hypochlorous acid hygiene solution on ocular skin. Taylor & Francis [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2023 Jul 16];11:11–707. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/OPHTH.S132851>
 14. Bertone C, Mollicone A, Russo S, Sasso P, Fasciani R, Riccardi C, et al. The role of hypochlorous acid in the management of eye infections: a case series. *Drugs Context* [Internet]. 2022 May 31 [cited 2023 Jul 16];11. Available from: [/pmc/articles/PMC9267159/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39267159/)
 15. Gold MH, Andriessen A, Bhatia AC, Bitter P, Chilukuri S, Cohen JL, et al. Topical stabilized hypochlorous acid: The future gold standard for wound care and scar management in dermatologic and plastic surgery procedures. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Feb 1;19(2):270–7.
 16. Lafaurie GI, Zaror C, Díaz-Báez D, Castillo DM, De Ávila J, Trujillo TG, et al. Evaluation of substantivity of hypochlorous acid as an antiplaque agent: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jul 18];16(4):527–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/idh.12342>
 17. Alpan AL, Cin GT. Comparison of hyaluronic acid, hypochlorous acid, and flurbiprofen on postoperative morbidity in palatal donor area: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023 Jun 1;27(6):2735–46.
 18. Coello-Gómez A, Navarro-Suárez S, Diosdado-Cano JM, Azcárate-Velázquez F, Bargiela-Pérez P, Serrera-Figallo MÁ, et al. Postoperative effects on lower third molars of using mouthwashes with super-oxidized solution versus 0.2% chlorhexidine gel: A randomized double-blind trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jul 23];23(6):e716. Available from: [/pmc/articles/PMC6260999/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306260999/)
 19. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2001;25(1):8–20.
 20. Chapple ILC, Mealey BL, van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World

Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun 1;89:S74–84.

21. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010 Oct;192(19):5002–17.
22. Lindhe J, Nyman S. Long- term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1984;11(8):504–14.
23. BOZOK T, ŞİMŞEK T, KÖMÜR S, ULU A. Normal Mikrobiyal Floranın İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi ve İnsan Mikrobiyom Projesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* [Internet]. 2014 Oct 30 [cited 2023 May 17];23(3):420–6. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aktd/issue/2203/29297>
24. Burcham ZM, Garneau L, Comstock SS, Tucker RM, Knight R, Metcalf JL. Patterns of oral microbiota diversity in adults and children: a crowdsourced population study. *Springer* [Internet]. [cited 2023 May 17]; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1038/s41598-020-59016-0.pdf>
25. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine* 2016 8:1 [Internet]. 2016 Apr 27 [cited 2023 Mar 5];8(1):1–11. Available from: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0307-y>
26. Beasley DE, Koltz AM, Lambert JE, Fierer N, Dunn RR. The evolution of stomach acidity and its relevance to the human microbiome. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10(7).
27. biology AVJ of molecular, 2019 undefined. The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 28]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283619302852?casa_token=e5KYC3ZjMnYAAAAA:_hNxnuY2O0pLuoJ802yooHgSzvR-37kYD0errHexiScsETc-z3Zx2D8gktyhCfo4hL1OOP3if80
28. Panzai J. Periodontal medicine: oral inflammatory conditions with special emphasis on immunological aspects. 2018 [cited 2023 Mar 5]; Available from: <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/46518>
29. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol 2000* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2023 May 17];58(1):10–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0757.2011.00413.x>
30. Erchick DJ, Rai B, Agrawal NK, Khatry SK, Katz J, LeClerq SC, et al. Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal. *BMC Oral Health*. 2019 Jan 5;19(1).
31. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. Vol. 89, *Journal of periodontology*. NLM (Medline); 2018. p. S17–27.
32. Borglum Jensen S, Loe H, Rindom C, Theilade E. Experimental gingivitis in man. Vol. 3, *J.periodont. Res*. 1968.

33. America JSDC of N, 1988 undefined. Diagnosis and classification of the periodontal diseases. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 17]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011853222003378>
34. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Vol. 3, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2017.
35. Page R, pathology HS of technical methods and, 1976 undefined. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. europepmc.org [Internet]. [cited 2023 Feb 17]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/765622>
36. Zachrisson BU. A histological study of experimental gingivitis in man. J Periodontal Res. 1968;3(4):293–302.
37. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. J Periodontal Res. 1975;10(2):51–64.
38. Schroeder HE, Graf- De Beer M, Attström R. Initial gingivitis in dogs. J Periodontal Res. 1975;10(3):128–42.
39. Seymour GJ, Powell RN, Cole KL, Aitken JF, Brooks D, Beckman I, et al. Experimental gingivitis in humans: A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. J Periodontal Res. 1983;18(4):375–85.
40. Seymour GJ, Powell RN, Aitken JF. Experimental Gingivitis in Humans: A Clinical and Histologic Investigation. J Periodontol. 1983 Sep;54(9):522–8.
41. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some Microbiological and Histopathological Features of Periodontal Disease in Man. J Periodontol. 1980 May;51(5):264–9.
42. Listgarten MA, Helldén L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. J Clin Periodontol. 1978;5(2):115–32.
43. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. J Clin Periodontol. 2017 Mar 1;44:S12–22.
44. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. J Dent Res. 2020 Aug 1;99(9):1021–9.
45. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. Periodontol 2000. 1994;5(1):7–25.
46. Wolff L, Dahlén G, Aepli D. Bacteria as Risk Markers for Periodontitis. J Periodontol [Internet]. 1994 May [cited 2023 Feb 18];65 Suppl 5S(5 Suppl):498–510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539763>
47. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. Carranza's clinical periodontology. 2011 [cited 2023 Mar 5]; Available from: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=BspTzxVK6->

- kC&oi=fnd&pg=PP1&dq=carranza%27s+clinical+periodontology,+newman+michael&ots=ehXKQcNdWD&sig=TgKiYp5MRodhMubGY_CaPNIOm5c
48. Socransky SS, Haffajee AD. The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *J Periodontol*. 1992 Apr;63(4s):322–31.
 49. Bik E, Long C, Armitage G, ... PLTI, 2010 undefined. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *nature.com* [Internet]. [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://www.nature.com/articles/ismej201030>
 50. Zambon JJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1985;12(1):1–20.
 51. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm [Internet]. Vol. 15, *Journal of Industrial Microbiology*. 1995. Available from: <https://academic.oup.com/jimb/article/15/3/169/5988575>
 52. Garrett TR, Bhakoo M, Zhang Z. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Progress in Natural Science*. 2008 Sep 10;18(9):1049–56.
 53. DuPont GA. Understanding dental plaque; biofilm dynamics. *J Vet Dent*. 1997;14(3):91–4.
 54. Association BSTJ of the AD, 1996 undefined. Biofilm and the dental office. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817715604627>
 55. Zijng V, van Leeuwen MBM, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, et al. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS One*. 2010 Feb 24;5(2).
 56. Wood SR, Kirkham J, Marsh PD, Shore RC, Nattress B, Robinson C. Architecture of intact natural human plaque biofilms studied by confocal laser scanning microscopy. *J Dent Res*. 2000;79(1):21–7.
 57. Association HSTJ of the AD, 1997 undefined. Biofilms, microbial ecology and Antoni van Leeuwenhoek. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817715608315>
 58. Marsh PD. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent*. 2010 Jun;38(SUPPL. 1).
 59. Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: Are we there yet? *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4(JUL).
 60. Kimball GC. The Relationship of Materia Alba and Dental Plaque to Periodontal Disease. *J Periodontol* [Internet]. 1952 Jul 1 [cited 2023 Feb 28];23(3):164–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1952.23.3.164>
 61. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134–44.
 62. research PMA in dental, 1994 undefined. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *journals.sagepub.com* [Internet]. 2014 [cited 2023

- May 18];8(2):263–71. Available from:
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/08959374940080022001>
63. Berezow A, 2000 RDP, 2011 undefined. Microbial shift and periodontitis. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2023 May 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058494/>
 64. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000*. 1994;5(1):7–25.
 65. Andreadis G, Topitsoglou V, Kalfas S, Georgios A, Vassiliki T, Sotirios K. Acidogenicity and acidurance of dental plaque and saliva sediment from adults in relation to caries activity and chlorhexidine exposure. Taylor & Francis [Internet]. 2619 [cited 2023 Feb 28];7(1):1–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3402/jom.v7.26197>
 66. Hajishengallis G, Darveau R, Reviews MCN, 2012 undefined. The keystone-pathogen hypothesis. *nature.com* [Internet]. [cited 2023 May 18]; Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2873>
 67. Hajishengallis G, Immunology JLNR, 2011 undefined. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *nature.com* [Internet]. 2011 [cited 2023 May 18]; Available from: <https://www.nature.com/articles/nri2918>
 68. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Front Immunol*. 2020 Mar 31;11.
 69. periodontology DGJ of, 2008 undefined. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Wiley Online Library* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Jul 16];79(8s):1585–91. Available from: https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.2008.080183?casa_token=7Q-YR5Lef6MAAAAA:bSRsqFjFwAvgYJDdJTPVPsFRQLtN0syik-uL95iQwbesUk39OynN-R2VbSjd2U8vFDzIyjECIBtvfrxm
 70. Acr T, Jr KR, R Tanner AC, Kent Jr R, Kanasi E, Lu SC, et al. Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *Wiley Online Library* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Jul 16];34(11):917–30. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2007.01126.x?casa_token=G4QfUQb18JoAAAAA:waKZ_Z0Bcvlegn-2R3ka7N4L6llcUrNT_tl7pG5GqBOPJewtc7EHMOqC0WXHRj0uTVGfZoUaS1qa-Ftj
 71. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Serhan CN, et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *journals.aai.org* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 16];179:7021–9. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/179/10/7021/75606>
 72. periodontol TVDJ, 2008 undefined. Inflammation and periodontal diseases: a reappraisal. *pharmaden.net* [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://www.pharmaden.net/wp-content/uploads/2013/11/9.pdf>

73. Dongari-Bagtzoglou A. Mucosal biofilms: Challenges and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Apr;6(2):141–4.
74. Belibasakis GN, Belstrøm D, Eick | Sigrun, Ulvi |, Gursoy K, Johansson A, et al. Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Wiley Online Library [Internet]*. 2000 [cited 2023 Jul 16];00:1–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12473>
75. Takenaka S, Sotozono M, Ohkura N, Noiri Y. Evidence on the Use of Mouthwash for the Control of Supragingival Biofilm and Its Potential Adverse Effects. *Antibiotics*. 2022 Jun 1;11(6).
76. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Egland PG, Foster JS, Palmer RJ. Communication among Oral Bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2002 Sep;66(3):486–505.
77. Wang J, Cordero J, Sun Y, ... MAIJ of, 2017 undefined. Planktonic growth of *Pseudomonas aeruginosa* around a dual-species biofilm supports the growth of *Fusobacterium nucleatum* within that biofilm. *hindawi.com [Internet]*. [cited 2023 Mar 5]; Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijoto/2017/3037191/>
78. surfaces PRM adhesion to, 1980 undefined. The adhesion of microorganisms to surfaces: physico-chemical aspects. *cir.nii.ac.jp [Internet]*. [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572824500073026432>
79. Handley PS, Hesketh LM, Moumena RA. Charged and hydrophobic groups are localised in the short and long tuft fibrils on *Streptococcus sanguis* strains. *Biofouling*. 1991 Aug 1;4(1–3):105–11.
80. Kolenbrander PE, London J. MINIREVIEW Adhere Today, Here Tomorrow: Oral Bacterial Adherence. 1993 [cited 2023 Feb 28];175(11):3247–52. Available from: <https://journals.asm.org/journal/jb>
81. Kolenbrander PE, London J. Ecological Significance of Coaggregation among Oral Bacteria. 1992;183–217.
82. Wu C, Chen YW, Scheible M, Chang C, Wittchen M, Lee JH, et al. Genetic and molecular determinants of polymicrobial interactions in *Fusobacterium nucleatum*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 8;118(23).
83. research RGJ of dental, 1989 undefined. Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infectious diseases. *journals.sagepub.com [Internet]*. 1989 [cited 2023 Feb 28];68(5):750–60. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/00220345890680050101>
84. Gibbons R, Hay D, Iii WC, biology GDA of oral, 1990 undefined. Role of cryptic receptors (cryptitopes) in bacterial adhesion to oral surfaces. *Elsevier [Internet]*. [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003996990901392>

85. Marsh P, Martin M. The mouth as a microbial habitat. *Oral Microbiology* [Internet]. 1992 [cited 2023 Feb 18];6–26. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-7556-6_2
86. biology AVJ of molecular, 2019 undefined. The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 28]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283619302852?casa_token=j5LnGn1ERMUAAAAA:7fB6RwHRcHfPZ3IgdgDkaN_ugHyeQr4mZx515ivW8-IDmWQCRtB8knwkXTj3EfmHjRnAoiMI8Rg
87. Nyvad B, research MKS journal of dental, 1987 undefined. Microbiology of the early colonization of human enamel and root surfaces in vivo. *europemc.org* [Internet]. [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://europemc.org/article/med/3477852>
88. Apmis BN, 1993 undefined. Microbial colonization of human tooth surfaces. *cir.nii.ac.jp* [Internet]. [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543026043349120>
89. Dinis De Sousa SS. Oral microbiome and host health: is the firmicutes/bacteroidetes ratio an indicator of oral and systemic health. 2017 [cited 2023 Feb 28]; Available from: <https://repositorio.ucp.pt/handle/10400.14/23916>
90. Chapple ILC, Van Der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Wiley Online Library* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 May 18];42(S16):71–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.12366>
91. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013 Mar 1;69(1):137–43.
92. Chakrapani S, Polepalle T, Kolaparthi L, Kuntcham R, Adurty C, Sirigadha S. An Evaluation of Plaque Removal Efficacy of Five Commercially Available Toothbrushes: A Comparative Clinical Study. *International Journal of Dental Sciences and Research* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 19];2(6A):15–20. Available from: <http://pubs.sciepub.com/ijdsr/2/6A/4>
93. Scannapieco FA, Gershovich E. The prevention of periodontal disease—An overview. Vol. 84, *Periodontology* 2000. Blackwell Munksgaard; 2020. p. 9–13.
94. Choo A, Delac D, journal LMA dental, 2001 undefined. Oral hygiene measures and promotion: review and considerations. *Wiley Online Library* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 19];46(3):166–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1834-7819.2001.tb00277.x>
95. Schmidt JC, Zaugg C, Weiger R, Walter C. Brushing without brushing?-a review of the efficacy of powered toothbrushes in noncontact biofilm removal. *Clin Oral Investig.* 2013 Apr 1;17(3):687–709.
96. Digel I, Kern I, Geenen EM, Akimbekov N. Dental Plaque Removal by Ultrasonic Toothbrushes. *Dentistry Journal* 2020, Vol 8, Page 28 [Internet]. 2020 Mar 23 [cited

2023 May 19];8(1):28. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6767/8/1/28/htm>

97. Rosema N, ... NHHJIA, 2011 undefined. The effect of different interdental cleaning devices on gingival bleeding. researchgate.net [Internet]. 2010 [cited 2023 May 19]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Martijn-Rosema-2/publication/266771212_The_Effect_of_Different_Interdental_Cleaning_Devices_on_Clinical_Parameters/links/5874f11f08aebf17d3b3bf34/The-Effect-of-Different-Interdental-Cleaning-Devices-on-Clinical-Parameters.pdf
98. Periodontics Revisited - Shalu Bathla - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2023 Jul 24]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=NKe1zjbxpvQC&oi=fnd&pg=PP2&dq=periodontics+revisited&ots=AGA8gmnIJ4&sig=GC_NjMiyHi1Fe7eT7SemVVXiYhA&redir_esc=y#v=onepage&q=periodontics%20revisited&f=false
99. Van Der Weijden FA, Campbell SL, Dörfer CE, González-Cabezas C, Slot DE. Safety of oscillating- rotating powered brushes compared to manual toothbrushes: a systematic review. Wiley Online Library [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Mar 7];82(1):5–24. Available from: https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.2010.100393?casa_token=nBAiMlcqj5MAAAAA:l1Gp9_qamS85B_wePEUPPeGqjjmkVynMqQ7AXSAFDL635lhptE2gVG-D97fZjV0SMBiZnY4Q-eVNCFGs
100. Van Leeuwen MPC, Van Der Weijden FA, Slot DE, Martijn |, Rosema AM. Toothbrush wear in relation to toothbrushing effectiveness. Wiley Online Library [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 May 19];17(1):77–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/idh.12370>
101. Ausenda F, Jeong N, Arsenault P, ... RGJ of E, 2019 undefined. The effect of the bass intrasulcular toothbrushing technique on the reduction of gingival inflammation: a randomized clinical trial. Elsevier [Internet]. [cited 2023 May 19]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1532338218303051>
102. Shilpa M, Jain J, Shahid F, ... KGJ of pharmacy, 2019 undefined. Efficacy of three types of plaque control methods during fixed orthodontic treatment: A randomized controlled trial. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2023 May 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555356/>
103. 2000 NCP, 2008 undefined. Current concepts in toothbrushing and interdental cleaning. researchgate.net [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 7]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Nicholas-Claydon/publication/23182563_Current_concepts_in_tooth_brushing_and_interdental_cleaning/links/5c5c857aa6fdccb608af39d5/Current-concepts-in-tooth-brushing-and-interdental-cleaning.pdf
104. Axelsson P, Albandar JM, Rams TE. Prevention and control of periodontal diseases in developing and industrialized nations. Periodontol 2000. 2002;29(1):235–46.

105. Rosa MD Ia, Johnston D, periodontology AR of, 1979 undefined. Plaque growth and removal with daily toothbrushing. europepmc.org [Internet]. [cited 2023 May 21]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/294479>
106. Palomo F, Wantland L, Journal AS... D, 1994 undefined. The effect of three commercially available dentifrices containing triclosan on supragingival plaque formation and gingivitis: a six month clinical study. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2023 May 21]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8021040/>
107. Seemann R, KISON A, ... MBTJ of the, 2001 undefined. Effectiveness of mechanical tongue cleaning on oral levels of volatile sulfur compounds. Elsevier [Internet]. [cited 2023 May 21]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002817714636928>
108. Oliveira L, Carneiro P, ... RFRB, 2007 undefined. Presence of respiratory pathogens in the oral biofilm of patients with nosocomial pneumonia. SciELO Brasil [Internet]. [cited 2023 May 21]; Available from: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/97688Kfb69kRNzGgs8FqCMd/abstract/?format=html&lang=en>
109. Mariano RC, Vicentin C, Kolbe AC, Mariano LC. Avaliação... - Google Akademik [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Mariano+RC%2C+Vicentin+C%2C+Kolbe+AC%2C+Mariano+LC.+Avalia%C3%A7%C3%A3o+quantitativa+da+capacidade+de+remo%C3%A7%C3%A3o+dos+res%C3%ADduos+do+dorso+da+l%C3%ADngua+atrav%C3%A9s+do+uso+de+dois+limpadores.+Contribui%C3%A7%C3%A3o+para+a+redu%C3%A7%C3%A3o+da+halitose.+J+Assess+Odontol.+1999%3B3%2816%29%3A13-21.&btnG=
110. Santos P, Mariano M, ... MKRB, 2013 undefined. Impact of tongue biofilm removal on mechanically ventilated patients. SciELO Brasil [Internet]. [cited 2023 May 21]; Available from: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/xt5bnwJVqhHnz9zcgMMkgxD/?lang=en&format=html>
111. Ren X, He J, Cheng R, Chen Y, ... YXIJ of, 2023 undefined. The Efficacy and Safety of Oral Irrigator on the Control of Dental Plaque and Gingivitis: A Randomized, Single-Blind, Parallel-Group Clinical Trial. mdpi.com [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/4/3726>
112. Hussein A, Slot DE, Van der Weijden GA. The efficacy of oral irrigation in addition to a toothbrush on plaque and the clinical parameters of periodontal inflammation: a systematic review. Int J Dent Hyg [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2023 Jul 16];6(4):304–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1601-5037.2008.00343.x>
113. Association CJADH, 2010 undefined. The dental water jet: a historical review of the literature. jdh.adha.org [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://jdh.adha.org/content/84/3/114.short>

114. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* [Internet]. 1967 Nov 1 [cited 2023 Jul 16];38(6):610–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1967.38.6.610>
115. Baehni PC, Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases [Internet]. Available from: <http://www.blackwellmunksgaard.com>
116. Wade W, 2000 MSP, 1997 undefined. Controlling plaque by disrupting the process of plaque formation. *Wiley Online Library* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jul 16];15(1):25–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00101.x?casa_token=zMXd31HJnesAAAAA:lZTKwtLxUfnXMuFw2QRm078qKQdlWVUKdTQ9zqIaZFldyOMUQeT6ms7IwAGSyw8GzcM1X6ca1aU2Ocuu
117. Morris AJ, Steele J, White DA. The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *British Dental Journal* 2001 191:4 [Internet]. 2001 Aug 25 [cited 2023 Jul 16];191(4):186–92. Available from: <https://www.nature.com/articles/4801135>
118. Kerr WJS, Kelly J, Geddes DAM. The Areas of Various Surfaces in the Human Mouth from Nine Years to Adulthood. *J Dent Res*. 1991;70(12):1528–30.
119. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];38(1):135–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>
120. Sekino S, Ramberg P, ... NGUJ of clinical, 2004 undefined. The effect of a chlorhexidine regimen on de novo plaque formation. *Wiley Online Library* [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Jul 16];31(8):609–14. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2004.00526.x?casa_token=m4OxNhgnSQsAAAAA:hjRhxJQz7WPIWYqQwo2RZfFa0HgIlwWZOEdDvoAHYriJj95bNXdTerHQ-dQgOSUY6BdryN3ayz1i5IDI
121. Teles R, Research FTBO, 2009 undefined. Antimicrobial agents used in the control of periodontal biofilms: effective adjuncts to mechanical plaque control? *SciELO Brasil* [Internet]. [cited 2023 Mar 7]; Available from: <https://www.scielo.br/j/bor/a/7jGkgHt6z4wcrVZKSB6JwCn/?lang=en&format=html>
122. Shankar P, Kumar A, Kumari CB, Mahendra J, Ambalavanan N. Chemical Plaque Control Agents And Its Uses In Preventing Periodontal Disease–A Systematic Approach. *annalsofrscb.ro* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 16];24:442–6. Available from: <http://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/9693>
123. Ashley P. Toothbrushing: why, when and how? *Dent Update*. 2001;28(1):36–40.
124. Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1988 Sep 1 [cited 2023 Jul 16];15(8):488–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1988.tb01020.x>

125. 2000 LSP, 1997 undefined. The history of oral hygiene products: how far have we come in 6000 years. Citeseer [Internet]. 2000 [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=f67c9729ea2209e911ed5373af4a1284f176118c>
126. Loe H, Rindom Schiøtt C. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. J Periodontal Res [Internet]. 1970 Apr 1 [cited 2023 Jul 16];5(2):79–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0765.1970.tb00696.x>
127. Marsh PD. Contemporary perspective on plaque control. British Dental Journal 2012 212:12 [Internet]. 2012 Jun 22 [cited 2023 Jul 16];212(12):601–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2012.524>
128. Baehni PC, Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. Oral Dis [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 16];9(SUPPL. 1):23–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1601-0825.9.s1.5.x>
129. Jafer M, Patil S, Hosmani J, ... SBT journal of, 2016 undefined. Chemical Plaque Control Strategies in the Prevention of Biofilm-associated Oral Diseases. europepmc.org [Internet]. [cited 2023 Jul 16]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/27340170>
130. Cummins D, research JCJ of dental, 1992 undefined. Delivery of antiplaque agents from dentifrices, gels, and mouthwashes. journals.sagepub.com [Internet]. 1992 [cited 2023 Jul 16];71(7):1439–49. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00220345920710071601>
131. Kalaga A, Addy M, Hunter B. Comparison of Chlorhexidine Delivery by Mouthwash and Spray on Plaque Accumulation. J Periodontol [Internet]. 1989 Mar 1 [cited 2023 Jul 16];60(3):127–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1989.60.3.127>
132. Lang NP, Räber K. Use of oral irrigators as vehicle for the application of antimicrobial agents in chemical plaque control. J Clin Periodontol [Internet]. 1981 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];8(3):177–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1981.tb02029.x>
133. Gazi MI. The finding of antiplaque features in Acacia Arabica type of chewing gum. J Clin Periodontol. 1991;18(1):75–7.
134. Smith AJ, Moran J, Dangler L V., Leight RS, Addy M. The efficacy of an anti-gingivitis chewing gum. J Clin Periodontol [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2023 Jul 16];23(1):19–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00499.x>
135. Ainamo J, Etemadzadeh H. Prevention of plaque growth with chewing gum containing chlorhexidine acetate. J Clin Periodontol [Internet]. 1987 Oct 1 [cited 2023 Jul 16];14(9):524–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1987.tb00994.x>

136. Newman HN. Modes of application of anti- plaque chemicals. *J Clin Periodontol*. 1986;13(10):965–74.
137. Eley BM. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque — a review. *British Dental Journal* 1999 186:6 [Internet]. 1999 Mar 27 [cited 2023 Jul 16];186(6):286–96. Available from: <https://www.nature.com/articles/4800090>
138. Mukherjee M. Chemical Plaque Control. *medicalandresearch.com* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 16]; Available from: https://www.medicalandresearch.com/uploads/books/1681553850643a79ba1ba3cChemical_Plaque_Control1.pdf
139. Newman HN. The rationale for chemical adjuncts in plaque control. *Int Dent J*. 1998;48(3 SUPPL. 1):298–304.
140. Arjunkumar R, Balagopal S. Virulence factors of *Acinetobacter* spp View project Dissertation View project Chlorhexidine: The Gold Standard Anti plaque Agent [Internet]. Article in *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/287637432>
141. Hull PS. Chemical inhibition of Plaque. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1980 Dec 1 [cited 2023 Jul 16];7(6):431–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1980.tb02150.x>
142. Corbet EF, Tam JOW, Zee KY, Wong MCM, Lo ECM, Mombelli AW, et al. Therapeutic effects of supervised chlorhexidine mouthrinses on untreated gingivitis. *Oral Dis* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2023 Jul 16];3(1):9–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1601-0825.1997.tb00003.x>
143. Katsumura S, Nishikawara F, Tamaki Y, Nakamura Y, Sato K, Nomura Y, et al. Dis-infection, sterilization and preservative. Chlorhexidine [Internet]. 1991 [cited 2023 Jul 17];17(1):1–7. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570291225411288576>
144. Vianna ME, Gomes BPFA, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CCR, De Souza-Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004 Jan 1;97(1):79–84.
145. Gjermo P, Rølla G, Årskaug L. Effect on dental plaque formation and some in vitro properties of 12 bis-biguanides. *J Periodontal Res* [Internet]. 1973 [cited 2023 Jul 17];8:81–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0765.1973.tb02169.x>
146. Bonesvoll P, Gjermo P. A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaque-inhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. *Arch Oral Biol*. 1978 Jan 1;23(4):289–94.
147. Solderer A, Kaufmann M, Hofer D, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Efficacy of chlorhexidine rinses after periodontal or implant surgery: a systematic review.

- Clin Oral Investig [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2023 Jul 17];23(1):21–32.
Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-018-2761-y>
148. Vyas T, Bhatt G, Gaur A, Sharma C, Sharma A, Nagi R. Chemical plaque control - A brief review. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(4):1562.
 149. Sridhar V, Wali GG, Shyla HN. Evaluation of the Perioperative Use of 0.2% Chlorhexidine Gluconate for the Prevention of Alveolar Osteitis After the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Clinical Study. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2023 Jul 16];10(2):101–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12663-011-0206-0>
 150. Francis JR, Hunter B, Addy M. A Comparison of Three Delivery Methods of Chlorhexidine in Handicapped Children: I. Effects on Plaque, Gingivitis, and Toothstaining. *J Periodontol* [Internet]. 1987 Jul 1 [cited 2023 Jul 17];58(7):451–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1987.58.7.451>
 151. Hoffmann T, Bruhn G, Richter S, Netuschil L, Brex M. Clinical controlled study on plaque and gingivitis reduction under long-term use of low-dose chlorhexidine solutions in a population exhibiting good oral hygiene. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 16];5(2):89–95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s007840100114>
 152. Haydari M, Bardakci AG, Koldsland OC, Aass AM, Sandvik L, Preus HR. Comparing the effect of 0.06% -, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: A parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health* [Internet]. 2017 Aug 18 [cited 2023 Jul 17];17(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12903-017-0400-7>
 153. Van Der Weijden GA, Timmerman MF, Novotny AGA, Rosema NAM, Verkerk AAJ. Three different rinsing times and inhibition of plaque accumulation with chlorhexidine. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2023 Jul 16];32(1):89–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2004.00640.x>
 154. Regolati, B.; Schmid, R.; and Muhlemann, H.R.: Combinatio... - Google Akademik [Internet]. [cited 2023 Jul 16]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Regolati%2C+B.%3B+Schmid%2C+R.%3B+and+Muhlemann%2C+H.R.%3A+Combination+of+Chlorhexidine+and+Fluoride+in+Caries+Prevention.+An+Animal+Experiment%2C+Helv+Odont+Acta+1974%2C18%3A+12-16.&btnG=
 155. Jenkins S, Addy M, Newcombe R. The effects of a chlorhexidine toothpaste on the development of plaque, gingivitis and tooth staining. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2023 Jul 16];20(1):59–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1993.tb01761.x>
 156. Addy M, Moran JM. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. *Periodontol 2000* [Internet]. 1997 Oct 1 [cited

- 2023 Jul 16];15(1):52–4. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00104.x>
157. Kalaga A, Addy M, Hunter B. The Use of 0.2% Chlorhexidine Spray as an Adjunct to Oral Hygiene and Gingival Health in Physically and Mentally Handicapped Adults. *J Periodontol* [Internet]. 1989 Jul 1 [cited 2023 Jul 16];60(7):381–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1989.60.7.381>
 158. Matthijs S, Periodontology PAJ of C, 2002 undefined. Chlorhexidine varnishes: a review. *Wiley Online Library* [Internet]. 2002 Jan [cited 2023 Jul 16];29(1):1–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-051x.2002.290101.x?casa_token=yQSyTexu4DcAAAAA:NdJbcHEHYMJZEAGf-xrix84RmxyHRacoPmTVmiRHiwIZ4o73XzVlerW2y8iZWfPHWpkDvr3omAhHPFtX
 159. Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A, Smart GJ, Palmer M, Flashner M, et al. Sustained Local Delivery of Chlorhexidine in the Treatment of Periodontitis: A Multi-Center Study. *J Periodontol* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2023 Jul 16];68(1):32–8. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1997.68.1.32>
 160. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set - Google Kitaplar* [Internet]. [cited 2023 Jul 16]. Available from:
https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=Kx3PBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR3&dq=Jan+Lindhe.+Clinical+Periodontology+and+Implant+Dentistry,+Fifth+edition.+Blackwell+Munksgard+Publications,+2007.&ots=wW8qYP7Uo&sig=Uq8OmwqsyVmFz_dvKazI26Q8HSc&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
 161. Koljalg S, Naaber P, Infection MMJ of H, 2002 undefined. Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. *Elsevier* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jul 17];51:106–13. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670102912041>
 162. Buxser S, Al-Bakri A. Has resistance to chlorhexidine increased among clinically-relevant bacteria? A systematic review of time course and subpopulation data. *PLoS One* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Jul 17];16(8):e0256336. Available from:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256336>
 163. Rinsing with chlorhexidine gluconate solution after brushing and flossing t...: EBSCOhost [Internet]. [cited 2023 Jul 16]. Available from:
<https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=6ba6fef7-a29a-4dbe-b525-c1da184b269b%40redis>
 164. Barkvoll P, Rølla G, Svendsen AK. Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium lauryl sulfate in vivo. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1989 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];16(9):593–5. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1989.tb02143.x>
 165. Hull PS. Chemical inhibition of Plaque. *J Clin Periodontol*. 1980;7(6):431–42.

166. Fine DH, Furgang D, Lieb R, Korik I, Vincent JW, Barnett ML. Effects of sublethal exposure to an antiseptic mouthrinse on representative plaque bacteria. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1996 May 1 [cited 2023 Jul 17];23(5):444–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00572.x>
167. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Goldsmith D, Charles CH, Lisante TA, et al. Effect of an essential oil-containing antimicrobial mouthrinse on specific plaque bacteria in vivo. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2023 Jul 17];34(8):652–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2007.01096.x>
168. Fine DH, Furgang D, Sinatra K, Charles C, McGuire A, Kumar LD. In vivo antimicrobial effectiveness of an essential oil-containing mouth rinse 12 h after a single use and 14 days' use. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2023 Jul 17];32(4):335–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051x.2005.00674.x>
169. Van der Weijden FA, Van der Sluijs E, Ciancio SG, Slot DE. Can Chemical Mouthwash Agents Achieve Plaque/Gingivitis Control? *Dent Clin North Am* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];59(4):799–829. Available from: <http://www.dental.theclinics.com/article/S0011853215000579/fulltext>
170. Eley BM. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque — a review. *British Dental Journal* 1999 186:6 [Internet]. 1999 Mar 27 [cited 2023 Jul 17];186(6):286–96. Available from: <https://www.nature.com/articles/4800090>
171. Valkenburg C, Van der Weijden FA, Slot DE. Plaque control and reduction of gingivitis: The evidence for dentifrices. Vol. 79, *Periodontology* 2000. Blackwell Munksgaard; 2019. p. 221–32.
172. Sälzer S, Rosema NAM, Martin ECJ, Slot DE, Timmer CJ, Dörfer CE, et al. The effectiveness of dentifrices without and with sodium lauryl sulfate on plaque, gingivitis and gingival abrasion—a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 17];20(3):443–50. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-015-1535-z>
173. Van Strydonck DAC, Demoor P, Timmerman MF, Van Der Velden U, Van Der Weijden GA. The anti-plaque efficacy of a chlorhexidine mouthrinse used in combination with toothbrushing with dentifrice. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Jul 17];31(8):691–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2004.00546.x>
174. Shim YJ, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];18(7):655–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1601-0825.2012.01920.x>
175. Nordström A, Mystikos C, Ramberg P, Birkhed D. Effect on de novo plaque formation of rinsing with toothpaste slurries and water solutions with a high fluoride concentration (5,000 ppm). *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];127(10):1111–1116. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2656.2009.01411.x>

- 17];117(5):563–7. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0722.2009.00674.x>
176. Wennström J, Lindhe J. Effect of hydrogen peroxide on developing plaque and gingivitis in man. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1979 Apr 1 [cited 2023 Jul 17];6(2):115–30. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1979.tb02190.x>
 177. Addy M, Moran J, Newcombe RG. Meta-analyses of studies of 0.2% delmopinol mouth rinse as an adjunct to gingival health and plaque control measures. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2023 Jul 17];34(1):58–65. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2006.01013.x>
 178. Jeon JG, Rosalen PL, Falsetta ML, Koo H. Natural Products in Caries Research: Current (Limited) Knowledge, Challenges and Future Perspective. *Caries Res* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2023 Jul 17];45(3):243–63. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1159/000327250>
 179. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*. 1998 Apr 6;36(4):347–63.
 180. Akca AE, Akca G, Topçu FT, Macit E, Pıkdöken L, Özgen IŞ. The Comparative Evaluation of the Antimicrobial Effect of Propolis with Chlorhexidine against Oral Pathogens: An in Vitro Study. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
 181. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, et al. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J Ethnopharmacol*. 2005 Oct 3;101(1–3):110–5.
 182. Murray MC, Worthington H V., Blinkhorn AS. A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2023 Jul 17];24(11):796–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1997.tb01191.x>
 183. Karim B, Bhaskar DJ, Agali C, Gupta D, Gupta RK, Jain A, et al. Effect of Aloe vera mouthwash on periodontal health: triple blind randomized control trial. *Oral Health Dent Manag* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2023 Jul 17];13(1):14–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/24603910>
 184. Gupta RK umar, Gupta D, Bhaskar DJ ohn, Yadav A, Obaid K, Mishra S. Preliminary Antiplaque Efficacy of Aloe Vera Mouthwash on 4 Day Plaque Re - Growth Model: Randomized Control Trial. *Ethiop J Health Sci* [Internet]. 2014 Apr 14 [cited 2023 Jul 17];24(2):139–44. Available from:
<https://www.ajol.info/index.php/ejhs/article/view/102517>
 185. Moghbel A, Farjzadeh A, Aghel N, Agheli H, Raisi N. The effect of green tea on prevention of mouth bacterial infection, halitosis, and plaque formation on teeth. *Iranian Journal of Toxicology* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jul 17];5(14). Available from: https://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/1013520111405.pdf
 186. Cheng TO. All teas are not created equal: The Chinese green tea and cardiovascular health. *Int J Cardiol*. 2006 Apr 14;108(3):301–8.

187. Okamoto M, Sugimoto A, Leung KP, Nakayama K, Kamaguchi A, Maeda N. Inhibitory effect of green tea catechins on cysteine proteinases in *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2023 Jul 17];19(2):118–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.0902-0055.2003.00112.x>
188. Kaur H, Jain S, Periodontology AKJ of IS of, 2014 undefined. Comparative evaluation of the antiplaque effectiveness of green tea catechin mouthwash with chlorhexidine gluconate. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033883/>
189. Balappanavar A, Sardana V, Singh M. Comparison of the effectiveness of 0.5% tea, 2% neem and 0.2% chlorhexidine mouthwashes on oral health: A randomized control trial. *Indian Journal of Dental Research* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Jul 17];24(1):26. Available from: <https://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2013;volume=24;issue=1;spage=26;epage=34;aulast=Balappanavar>
190. Gartenmann SJ, Steppacher SL, von Weydlich Y, Heumann C, Attin T, Schmidlin PR. The Effect of Green Tea on plaque and gingival inflammation: A systematic review. *J Herb Med*. 2020 Jun 1;21:100337.
191. Arab H, Maroofian A, Golestani S, Shafae H, Sohrabi K, Forouzanfar A. Review of the therapeutic effects of *Camellia sinensis* (green tea) on oral and periodontal health. *academicjournals.org* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jul 17];5(23):5465–9. Available from: <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text-pdf/508307C16830>
192. Abdulbaqi HR, Himratul-Aznita WH, Baharuddin NA. Anti-plaque effect of a synergistic combination of green tea and *Salvadora persica* L. against primary colonizers of dental plaque. *Arch Oral Biol*. 2016 Oct 1;70:117–24.
193. Côté J, Caillet S, Doyon G, Sylvain JF, Lacroix M. Bioactive Compounds in Cranberries and their Biological Properties. <http://dx.doi.org/101080/10408390903044107> [Internet]. 2010 [cited 2023 Jul 17];50(7):666–79. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408390903044107>
194. Heinonen M. Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics – a Finnish perspective. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2023 Jul 17];51(6):684–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.200700006>
195. Vinson JA, Bose P, Proch J, Al Kharrat H, Samman N. Cranberries and cranberry products: Powerful in vitro, ex vivo, and in vivo sources of antioxidants. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2008 Jul 23 [cited 2023 Jul 17];56(14):5884–91. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf073309b>
196. La VD, Howell AB, Grenier D. Cranberry Proanthocyanidins Inhibit MMP Production and Activity. <http://dx.doi.org/101177/0022034509339487> [Internet]. 2009 Jul 29 [cited 2023 Jul 17];88(7):627–32. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0022034509339487>

197. Singhal R, Patil P, Siddibhavi M, Ankola A V., Sankeshwari R, Kumar V. Antimicrobial and Antibiofilm Effect of Cranberry Extract on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus*: An In Vitro Study. *Int J Clin Pediatr Dent* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jul 24];13(1):11. Available from: [/pmc/articles/PMC7299879/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299879/)
198. Fu X, Kassim S, Parks W, Chemistry JHJ of B, 2003 undefined. Hypochlorous acid generated by myeloperoxidase modifies adjacent tryptophan and glycine residues in the catalytic domain of matrix metalloproteinase-7. *ASBMB* [Internet]. [cited 2023 Jul 17]; Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)84327-0/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)84327-0/abstract)
199. Unangst PC. Hypochlorous Acid. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* [Internet]. 2001 Apr 15 [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/047084289X.rh073>
200. Williams J, Rasmussen E, Robins L. Hypochlorous Acid: Harnessing an Innate Response. 2017 [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://infectioncontrol.tips>
201. Masterman AT, Sc D. Air purification by hypochlorous acid gas. *Epidemiol Infect* [Internet]. 1941 [cited 2023 Jul 17];41(1):44–64. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/air-purification-by-hypochlorous-acid-gas/1F47B36B500D4EBB4B9F7F6681F0D024>
202. Hughson AG, Race B, Kraus A, Sangaré LR, Robins L, Groveman BR, et al. Inactivation of Prions and Amyloid Seeds with Hypochlorous Acid. *PLoS Pathog* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jul 17];12(9):e1005914. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005914>
203. Takeda Y, Uchiumi H, Matsuda S, Ogawa H. Acidic electrolyzed water potentially inactivates SARS-CoV-2 depending on the amount of free available chlorine contacting with the virus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Sep 10;530(1):1–3.
204. Remucal CK, Manley D. Emerging investigators series: the efficacy of chlorine photolysis as an advanced oxidation process for drinking water treatment. *Environ Sci (Camb)* [Internet]. 2016 Jul 14 [cited 2023 Jul 17];2(4):565–79. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/ew/c6ew00029k>
205. Kennedy P, Brammah S, Wills E. Burns, biofilm and a new appraisal of burn wound sepsis. *Burns*. 2010 Feb;36(1):49–56.
206. Chapman I, Hsu JTS, Stankiewicz K, Bhatia AC. Use of Hypochlorous Acid as a Preoperative Antiseptic before Placement of Dermal Fillers: An Alternative to the Standard Options. *Dermatologic Surgery* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Jul 17];44(4):597–9. Available from: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2018/04000/Use_of_Hypochlorous_Acid_as_a_Preoperative.28.aspx
207. Wang L, Bassiri M, Najafi R, Najafi K, Yang J, Khosrovi B, et al. Hypochlorous Acid as a Potential Wound Care Agent: Part I. Stabilized Hypochlorous Acid: A Component of the Inorganic Armamentarium of Innate Immunity. *J Burns Wounds*

- [Internet]. 2007 Apr 11 [cited 2023 Jul 17];6:e5. Available from: [/pmc/articles/PMC1853323/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1853323/)
208. Lapenna D, Cuccurullo F. Hypochlorous acid and its pharmacological antagonism: an update picture. *Gen Pharmacol* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2023 Jul 17];27(7):1145–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8981059>
 209. Sam CH, Lu HK. The role of hypochlorous acid as one of the reactive oxygen species in periodontal disease. *J Dent Sci*. 2009 Jun 1;4(2):45–54.
 210. Mainnemare A, Mégarbane B, Soueidan A, Daniel A, Chapple ILC. Hypochlorous Acid and Taurine-N-Monochloramine in Periodontal Diseases. <http://dx.doi.org/10.1177/154405910408301101> [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2023 Jul 17];83(11):823–31. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/154405910408301101>
 211. Snell JA, Jandova J, Wondrak GT. Hypochlorous Acid: From Innate Immune Factor and Environmental Toxicant to Chemopreventive Agent Targeting Solar UV-Induced Skin Cancer. *Front Oncol*. 2022 Apr 29;12:887220.
 212. King C, ... MJJ of leukocyte, 1997 undefined. Secretion and inactivation of myeloperoxidase by isolated neutrophils. *Wiley Online Library* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jul 17];61(3):293–302. Available from: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jlb.61.3.293>
 213. Microbiology KGA of C and M, 2015 undefined. Use of hypochlorous acid solution as a disinfectant in laboratory animal facilities. *farmaso.com* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 17];1(1):1005. Available from: <https://farmaso.com/wp-content/uploads/2019/10/30-Use-of-Hypochlorous-Acid-Solution-as-a-Disinfectant-in-Laboratory-Animal-Facilities-2015.pdf>
 214. Sakarya S, Gunay N, Karakulak M, Ozturk B, Wounds BE, 2014 undefined. Hypochlorous acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. *farmaso.com* [Internet]. [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://farmaso.com/wp-content/uploads/2019/10/9-Hypochlorous-Acid-An-Ideal-Wound-Care-Agent-With-Powerful-Microbicidal-Antibiofilm-and-Wound-Healing-Potency-2014.pdf>
 215. JOURNAL MAI, 2023 undefined. Hypochlorous acid has emerged as a potential alternative to conventional antibiotics due to its broad-spectrum antimicrobial activity. *microbiochemjournal.com* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://www.microbiochemjournal.com/articles/ijcmbt-aid1026.pdf>
 216. Chapple ILC. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1997 May 1 [cited 2023 Jul 17];24(5):287–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00760.x>
 217. Kontny E, Maśliński W, Marcinkiewicz J. Anti-inflammatory activities of taurine chloramine: implication for immunoregulation and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;526:329–40.

218. Curtis MA, Aduse-Opoku J, Rangarajan M. Cysteine Proteases of *Porphyromonas* *Gingivalis*. <http://dx.doi.org/10.1177/10454411010120030101> [Internet]. 2001 May 1 [cited 2023 Jul 17];12(3):192–216. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/10454411010120030101>
219. Boecker D, Zhang Z, Breves R, Herth F, Kramer A, Bulitta C. Antimicrobial efficacy, mode of action and in vivo use of hypochlorous acid (HOCl) for prevention or therapeutic support of infections. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 18];18:Doc07. Available from: [/pmc/articles/PMC10073986/](https://pmc/articles/PMC10073986/)
220. Chapple ILC, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Molecular Pathology* [Internet]. 2002 Dec [cited 2023 Jul 17];55(6):367. Available from: [/pmc/articles/PMC1187272/](https://pmc/articles/PMC1187272/)
221. Fukuyama T, Martel B C, Linder K E, Ehling S, Ganchingco J R, B € Aumer W. Hypochlorous acid is antipruritic and anti- inflammatory in a mouse model of atopic dermatitis. *Wiley Online Library* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 18];48(1):78–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cea.13045>
222. Midwinter R, Vissers M, Biochemistry CWA of, 2001 undefined. Hypochlorous acid stimulation of the mitogen-activated protein kinase pathway enhances cell survival. *Elsevier* [Internet]. [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003986101925305>
223. Pullar JM, Vissers MCM, Winterbourn CC. Glutathione Oxidation by Hypochlorous Acid in Endothelial Cells Produces Glutathione Sulfonamide as a Major Product but Not Glutathione Disulfide. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2001 Jun 22 [cited 2023 Jul 17];276(25):22120–5. Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925820784826/fulltext>
224. Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids* [Internet]. 2014 Jan 19 [cited 2023 Jul 18];46(1):7–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-012-1361-4>
225. Robson MC. TREATING CHRONIC WOUNDS WITH HYPOCHLOROUS ACID DISRUPTS BIOFILM. [cited 2023 Jul 18]; Available from: www.todayswoundclinic.com
226. Shajahan IF, Kandaswamy D, Srikanth P, Narayana LL, Selvarajan R. Dental unit waterlines disinfection using hypochlorous acid-based disinfectant. *J Conserv Dent* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 18];19(4):347–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563184>
227. Kletzer J, Raval YS, Mohamed A, Mandrekar JN, Greenwood-Quaintance KE, Beyenal H, et al. In Vitro Activity of a Hypochlorous Acid-Generating Electrochemical Bandage against Yeast Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jul 18];67(1). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.01166-22>

228. Granick MS, Paribathan C, Shanmugam M, Ramasubbu N. Direct-Contact Low-Frequency Ultrasound Clearance of Biofilm From Metallic Implant Materials. *Eplasty* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 18];17:e13. Available from: [/pmc/articles/PMC5372756/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35372756/)
229. Block MS, Rowan BG. Hypochlorous Acid: A Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 Sep 1;78(9):1461–6.
230. Ishihara M, Murakami K, Fukuda K, Nakamura S, Kuwabara M, Hattori H, et al. Stability of weakly acidic hypochlorous acid solution with microbicidal activity. *jstage.jst.go.jp* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 18];22(4):223227. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bio/22/4/22_223/_article/-char/ja/
231. Rutala WA, Cole EC, Thomann CA, Weber DJ. Stability and Bactericidal Activity of Chlorine Solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 1998 May [cited 2023 Jul 18];19(5):323–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/stability-and-bactericidal-activity-of-chlorine-solutions/49E6D38F740178FA86A8D8EF23103CFB>
232. Kim HJ, Lee JG, Kang JW, Cho HJ, Kim HS, Byeon HK, et al. Effects of a Low Concentration Hypochlorous Acid Nasal Irrigation Solution on Bacteria, Fungi, and Virus. *Laryngoscope* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2023 Jul 18];118(10):1862–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1097/MLG.0b013e31817f4d34>
233. 2021 Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines Application review 1. [cited 2023 Jul 18]; Available from: <https://list.essentialmeds.org/?indication=610>
234. Aherne O, Ortiz R, Fazli MM, Davies JR. Effects of stabilized hypochlorous acid on oral biofilm bacteria. *BMC Oral Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 18];22(1):1–12. Available from: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-022-02453-2>
235. Kim Y, Research SNB, 2018 undefined. Comparison of the preventive effects of slightly acidic HOCl mouthwash and CHX mouthwash for oral diseases. *shop.regeno.de* [Internet]. [cited 2023 Jul 18]; Available from: <https://shop.regeno.de/media/pdf/9f/83/1b/Kim-Nam-Comparison-of-the-preventive-effects-of-slightly-acidic-HOCl-mouthwash-and-CHX-mouthwash-for-oral-diseases-2018.pdf>
236. Herrera D, Santos S, Ferrús J, Barbieri G, Trombelli L, Sanz M. Efficacy of a 0.15% benzydamine hydrochloride and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse on 4-day de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2023 Jul 18];32(6):595–603. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2005.00718.x>
237. Yaghini J, Naghsh N, Sadeghi SM, Soltani S. Gingival Inflammatory Indices and Dental Stain Index after Using Aloe Vera-Green Tea Mouthwash, Matrica

- Mouthwash, or 0.2% Chlorhexidine Mouthwash Compared with Placebo in Patients with Gingival Inflammation. *Open Dent J*. 2019 Jul 19;13(1):214–20.
238. Oo MMT, Oo PH, Saddki N. Efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash as an adjunct to toothbrushing compared with 0.12% chlorhexidine gluconate mouthwash in reducing dental plaque and gingival inflammation: A randomized control trial. *Int J Dent Hyg* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jul 18];21(1):195–202. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/idh.12614>
 239. Silness J, L  e H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968> [Internet]. 2009 [cited 2023 Jul 18];22(1):121–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016356408993968>
 240. Ainamo J, journal IBI dental, 1975 undefined. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. europepmc.org [Internet]. [cited 2023 Jul 18]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/1058834>
 241. Macpherson LMD, Stephen KW, Joiner A, Sch  fer F, Huntington E. Comparison of a conventional and modified tooth stain index. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2023 Jul 18];27(11):854–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-051x.2000.027011854.x>
 242. Mantilla G  mez S, Danser MM, Sipos PM, Rowshani B, Van Der Velden U, Van Der Weijden GA, et al. Tongue coating and salivary bacterial counts in healthy/gingivitis subjects and periodontitis patients. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2023 Jul 18];28(10):970–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-051x.2001.028010970.x>
 243. De Siena F, Del Fabbro M, Corbella S, Taschieri S, Weinstein R. Evaluation of chlorhexidine 0.05% with the adjunct of fluoride 0.05% in the inhibition of plaque formation: a double blind, crossover, plaque regrowth study. *Int J Dent Hyg* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2023 Jul 18];11(3):186–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/idh.12010>
 244. Kirkwood B, Miller M, Milleman J, Milleman K, Leung K. Four-day plaque regrowth evaluation of a peptide chewing gum in a double-blind randomized clinical trial. *Clin Exp Dent Res* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jul 18];6(3):318–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cre2.275>
 245. Marchetti E, Tecco S, Caterini E, Casalena F, Quinzi V, Mattei A, et al. Alcohol-free essential oils containing mouthrinse efficacy on three-day supragingival plaque regrowth: A randomized crossover clinical trial. *Trials* [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2023 Jul 18];18(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13063-017-1901-z>
 246. Addy M, Willis L, Moran J. Effect of toothpaste rinses compared with chlorhexidine on plaque formation during a 4-day period. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1983 Feb 1 [cited 2023 Jul 18];10(1):89–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1983.tb01270.x>

247. Aparna S, Srirangarajan S, Malgi V, Setlur KP, Shashidhar R, Setty S, et al. A Comparative Evaluation of the Antibacterial Efficacy of Honey In Vitro and Antiplaque Efficacy in a 4-Day Plaque Regrowth Model In Vivo: Preliminary Results. *J Periodontol* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2023 Jul 18];83(9):1116–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2012.110461>
248. Gils L Van, Slot D, ... EV der S... *journal of dental*, 2020 undefined. Tongue coating in relationship to gender, plaque, gingivitis and tongue cleaning behaviour in systemically healthy young adults. *Wiley Online Library* LM Van Gils, DE Slot, E Van der Sluijs, NL Hennequin- Hoenderdos, F Van der Weijden *International journal of dental hygiene*, 2020 • *Wiley Online Library* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jul 18];18(1):62–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/idh.12416>
249. Lynch MC, Cortelli SC, McGuire JA, Zhang J, Ricci-Nittel D, Mordas CJ, et al. The effects of essential oil mouthrinses with or without alcohol on plaque and gingivitis: A randomized controlled clinical study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2023 Jul 18];18(1):1–10. Available from: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-017-0454-6>
250. Newbrun E. Indices to Measure Gingival Bleeding. *J Periodontol* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2023 Jul 18];67(6):555–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1996.67.6.555>
251. A Randomized, Crossover Trial to Evaluate the Effect of Two Mouthrinses on ...: EBSCOhost [Internet]. [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=84946796-3041-47dd-9f5a-4bf5db95739d%40redis>
252. Caton JG, Blieden TM, Lowenguth RA, Frantz BJ, Wagener CJ, Doblin JM, et al. Comparison between mechanical cleaning and an antimicrobial rinse for the treatment and prevention of interdental gingivitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1993 Mar 1 [cited 2023 Jul 18];20(3):172–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1993.tb00340.x>
253. Luís HS, Luís LS, Bernardo M, dos Santos NR. Randomized controlled trial on mouth rinse and flossing efficacy on interproximal gingivitis and dental plaque. *Int J Dent Hyg* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jul 18];16(2):e73–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/idh.12307>
254. Sharma NC, Charles CH, Qaqish JG, Galustians HJ, Zhao Q, Kumar LD. Comparative effectiveness of an essential oil mouthrinse and dental floss in controlling interproximal gingivitis and plaque. *Am J Dent* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2023 Jul 18];15(6):351–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/12691269>
255. Langa GPJ, Muniz FWMG, Costa R dos SA, da Silveira TM, Rösing CK. The effect of cetylpyridinium chloride mouthrinse as adjunct to toothbrushing compared to placebo on interproximal plaque and gingival inflammation—a systematic review with meta-analyses. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jul

- 18];25(2):745–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-020-03661-2>
256. Mythri H, Ananda SR, Prashant GM, Subba Reddy V V., Chandu GN. The efficacy of antiseptic mouth rinses in comparison with dental floss in controlling interproximal gingivitis. *J Int Soc Prev Community Dent* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Jul 18];1(1):31. Available from: [/pmc/articles/PMC3894074/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23894074/)
 257. Lobene RR. Effect of Dentifrices on Tooth Stains with Controlled Brushing. *The Journal of the American Dental Association*. 1968 Oct 1;77(4):849–55.
 258. Whelton H, Kingston R, O’Mullane D, Nilsson F. Randomized controlled trial to evaluate tooth stain reduction with nicotine replacement gum during a smoking cessation program. *BMC Oral Health* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2023 Jul 18];12(1):1–7. Available from: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6831-12-13>
 259. Mangold AR, Torgerson RR, Rogers RS. Diseases of the tongue. *Clin Dermatol*. 2016 Jul 1;34(4):458–69.
 260. Yaegaki K, Sanada K. Biochemical and Clinical Factors Influencing Oral Malodor in Periodontal Patients. *J Periodontol* [Internet]. 1992 Sep 1 [cited 2023 Jul 18];63(9):783–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1992.63.9.783>
 261. Quirynen M, ... CMJ of, 1998 undefined. The effect of a 1- stage full- mouth disinfection on oral malodor and microbial colonization of the tongue in periodontitis patients. A pilot study. *Wiley Online Library* M Quirynen, C Mongardini, D van Steenberghe *Journal of periodontology*, 1998•Wiley Online Library [Internet]. 1998 Mar [cited 2023 Jul 18];69(3):374–82. Available from: https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.1998.69.3.374?casa_token=iPKPv09T4jsAAAAA:K7IJabOcp9f2C2e-_98VYnVMZhVJe4VWVAV0F6tp9QxKBXMCCkbGYziTNU0H-DsAH55rz_-qLXo9aumz
 262. Amir E, Shimonov R, pediatrics MRTJ of, 1999 undefined. Halitosis in children. *Elsevier* [Internet]. [cited 2023 Jul 18]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347699704609?casa_token=oO2HtuE4_9cAAAAA:hn-UfOuXL48Lloi7AJWgyfTeKwYQWXJfLUeNozaoYeckeQQOsGrSkc5-yEefuCM_ZCQ1p3xysXU
 263. Bosy A, Kulkarni G V., Rosenberg M, McCulloch CAG. Relationship of Oral Malodor to Periodontitis: Evidence of Independence in Discrete Subpopulations. *J Periodontol* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2023 Jul 18];65(1):37–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1994.65.1.37>
 264. EH D. Assessing the contribution of the anaerobic microflora of the tongue to oral malodor. *J Amer Dent Assoc* [Internet]. 1995 [cited 2023 Jul 18];126:1384–93. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698599761246592>

265. Awano S, Gohara K, Kurihara E, Ansai T, Takehara T. The relationship between the presence of periodontopathogenic bacteria in saliva and halitosis. *Int Dent J* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2023 Jul 18];52(S5P1):212–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1875-595X.2002.tb00927.x>
266. Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation Between Volatile Sulphur Compounds and Certain Oral Health Measurements in the General Population. *J Periodontol* [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2023 Jul 18];66(8):679–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1995.66.8.679>
267. Winkel EG, Roldán S, Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Sanz M. Clinical effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc-lactate on oral halitosis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2023 Jul 18];30(4):300–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-051X.2003.00342.x>
268. Addy M, Moran J, Newcombe R, Warren P. The comparative tea staining potential of phenolic, chlorhexidine and anti- adhesive mouthrinses. *J Clin Periodontol*. 1995;22(12):923–8.
269. Lorenz K, Noack B, Herrmann N, Hoffmann T. Tooth staining potential of experimental amine fluoride/stannous fluoride mouth rinse formulations—a randomized crossover forced staining study. *Clin Oral Investig*. 2015 Jun 16;19(5):1039–45.
270. Santos IC, Hildenbrand ZL, Schug KA. Applications of MALDI-TOF MS in environmental microbiology. *Analyst* [Internet]. 2016 May 10 [cited 2023 Jul 18];141(10):2827–37. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/an/c6an00131a>
271. Lai CH, Listgarten MA, Rosan B. Immunoelectron microscopic identification and localization of *Streptococcus sanguis* with peroxidase-labeled antibody: localization of *Streptococcus sanguis* in intact dental plaque. *Infect Immun* [Internet]. 1975 [cited 2023 Jul 18];11(1):200–10. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.11.1.200-210.1975>
272. Apmis BN, 1993 undefined. Microbial colonization of human tooth surfaces. *cir.nii.ac.jp* [Internet]. [cited 2023 Jul 18]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543026043349120>
273. Diaz PI, Chalmers NI, Rickard AH, Kong C, Milburn CL, Palmer RJ, et al. Molecular characterization of subject-specific oral microflora during initial colonization of enamel. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Apr;72(4):2837–48.
274. Vickerman MM, Clewell DB, Jones GW. Sucrose-promoted accumulation of growing glucosyltransferase variants of *Streptococcus gordonii* on hydroxyapatite surfaces. *Infect Immun*. 1991;59(10):3523–30.
275. Yadav P, Verma S, Bauer R, Kumari M, Dua M, Johri AK, et al. Deciphering Streptococcal Biofilms. *Microorganisms* 2020, Vol 8, Page 1835 [Internet]. 2020

- Nov 21 [cited 2023 Jul 19];8(11):1835. Available from:
<https://www.mdpi.com/2076-2607/8/11/1835/htm>
276. Resch A, Rosenstein R, Nerz C, Götz F. Differential gene expression profiling of *Staphylococcus aureus* cultivated under biofilm and planktonic conditions. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2005 May [cited 2023 Jul 19];71(5):2663–76. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AEM.71.5.2663-2676.2005>
 277. Otto M. Staphylococcal Biofilms. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2018 Jul 27 [cited 2023 Jul 19];6(4). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.gpp3-0023-2018>
 278. Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Jul 19];17(12):1–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-017-0750-x>
 279. Yi K, Rasmussen AW, Gudlavalleti SK, Stephens DS, Stojiljkovic I. Biofilm formation by *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Jul 19];72(10):6132–8. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.72.10.6132-6138.2004>
 280. Oliveira I de, Ng D, ... P van BM, 2022 undefined. Comparative genomics of *Rothia* species reveals diversity in novel biosynthetic gene clusters and ecological adaptation to different eukaryotic hosts and host. *ncbi.nlm.nih.govIMF de Oliveira, DYK Ng, P van Baarlen, M Stegger, PS Andersen, JM WellsMicrobial Genomics, 2022•ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2023 Jul 19]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9676035/>