

**AĞIZ PATOJENLERİNE ETKİLİ OLABİLECEK
BAZI UÇUCU YAĞLARIN KİMYASAL
BİLEŐİMİNİN VE ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Gözde ÖZTÜRK

Eskişehir, 2017

**AĞIZ PATOJENLERİNE ETKİLİ OLABİLECEK BAZI UÇUCU YAĞLARIN
KİMYASAL BİLEŞİMLERİNİN VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gözde ÖZTÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakognozi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Betül DEMİRCİ

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak, 2017

Bu Tez Çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1509S622 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Gözde ÖZTÜRK'ün "Ağız Patojenlerine Etkili Olabilecek Bazı Uçucu Yağların Kimyasal Bileşimlerinin Ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 09/01/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakognozi Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı- Adı Soyadı</u>	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Betül DEMİRCİ	
Üye	: Prof. Dr. Neşe KIRIMER	
Üye	: Prof. Dr. Osman ÜSTÜN	



ÖZET

AĞIZ PATOJENLERİNE ETKİLİ OLABİLECEK BAZI UÇUCU YAĞLARIN KİMYASAL BİLEŞİMLERİNİN VE ANTIMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gözde ÖZTÜRK

Farmakognozi Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak, 2017

Danışman: Prof. Dr. Betül DEMİRCİ

Ağız ve dişler mikroorganizma kaynaklı pek çok hastalığın görüldüğü yapıdır. Bu hastalıkların tedavisi genellikle antibiyotik kullanımı ile yapılmaktadır. Artan antibiyotik dirençli mikroorganizmalar nedeniyle yeni doğal kaynaklı etken madde keşfi önem kazanmıştır. Uzun yıllardan beri uçucu yağların antimikrobiyal özellikleri olduğu bilinmekte ve tedavi amaçlı kullanımları önemli bir yer tutmaktadır.

Bu tez kapsamında ağız ve diş hastalıklarına karşı kullanılan farmakope kalitesindeki *Salvia officinalis* L., *Pimpinella anisum* L., *Eucalyptus globulus* L., *Matricaria recutita* L., *Achillea millefolium* L. uçucu yağlarının kimyasal bileşimleri GK/AİD ve GK/KS yöntemleri ile belirlenmiştir. Ağız patolojisinde önemli rol oynayan bakterilerden *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium striatum*, *Candida albicans* ve *Candida krusei* suşlarına karşı uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca aktivite gösteren uçucu yağlar antibiyotikler ile kombine edilmiş ve checkerboard yöntemi ile sinerjik etkileri test edilmiştir.

Sonuç olarak test edilen uçucu yağların ağız patojenlerine karşı 20 ile 0.625 mg/mL arasında minimum inhibisyon konsantrasyon değerleri ile orta kuvvette antimikrobiyal etkili oldukları görülmüş ve antibiyotiklerle kombinasyonlarında *M. recutita* uçucu yağının tetrasiklin ile kombinasyonunda *S. aureus*'a karşı sinerjik etki gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ağız boşluğu hastalıkları, Uçucu yağlar, Antimikrobiyal aktivite, Sinerjik etki.

ABSTRACT

EVALUATION OF CHEMICAL COMPOSITIONS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SOME ESSENTIAL OILS AGAINST ORAL PATHOGENS

Gözde ÖZTÜRK

Department of Pharmacognosy

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January, 2017

Supervisor: Prof. Dr. Betül DEMİRCİ

The oral cavity is an anatomic structure, where many diseases may be caused by microorganisms. Therapeutic approach is mainly by using antibiotics. In recent years, the discovery of new drugs has gained importance due to the increasing antibiotic-resistant microorganisms. It is well known that essential oils have antimicrobial properties and are used for therapeutic purposes for many years.

Salvia officinalis L., *Pimpinella anisum* L., *Eucalyptus globulus* L., *Matricaria recutita* L., *Achillea millefolium* L. essential oils are used against oral pathogens. In this study, Pharmacopoeia grade essential oils from commercial sources were analyzed by Gas chromatography/Flame ionization detector and Gas chromatography/Mass spectrometer. Thereafter the antimicrobial activity of essential oils was tested against oral pathogenic standard strains such as *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium striatum*, *Candida albicans* and *Candida krusei*. In addition, active essential oils have been combined with antibiotics and synergistic effects have been evaluated.

As a result, it has been observed that the essential oils tested have average inhibitory antimicrobial activity against oral pathogens with a minimum inhibition concentration of 20-0.625 mg/mL and in combination with antibiotics *M. recutita* essential oil has been shown to have a synergistic effect against *S. aureus* in combination with tetracycline.

Keywords: Oral cavity diseases, Essential oils, Antimicrobial activity, Synergic effect.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, sabır ve anlayışla beni bir adım daha ileriye yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Betül DEMİRCİ' ye,

Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Neşe KIRIMER' e,

Çalışmam sürecinde hammadde teminini sağlayan, biyolojik aktivite çalışmalarımı yönlendiren ve destekleyen Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ' ye,

Tez projesinin desteklenmesinde katkıda bulunan Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı' na (1509S622),

Biyolojik aktivite çalışmalarında desteğini esirgemeyen Uzm. Bio. Nursenem KARACA' ya ve Dr. Gamze GÖGER' e,

Bu süreçte bana her türlü bilimsel ve manevi konuda yardımcı olan ve bilgi birikimi ile yol gösteren sevgili hocam Araş. Gör. Dr. Hale Gamze AĞALAR' a,

Bugünlere gelmemin ve eğitim, öğretim hayatımın en büyük destekçileri olan anneme ve babama, manevi desteğini hep hissettiğim canım kardeşime,

Sonsuz şükranlar sunarak, teşekkürü bir borç bilirim.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalardan bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Ecz. Gözde ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GÖRSELLER DİZİNİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Ağız Boşluğu Anatomisi	2
1.2. Ağız Boşluğu Mikroflorası	7
1.3. Ağız Boşluğu Mukozasında Görülen Hastalıklar	8
1.4. Ağız ve Diş Hastalıkları Tedavisi	11
1.4.1. Ağız ve diş hastalıklarının konvansiyonel tedavisi	11
1.4.1.1. Bakteri kaynaklı hastalıkların tedavisi	11
1.4.1.2. Mantar kaynaklı hastalıkların tedavisi	11
1.4.1.3. Virüs kaynaklı hastalıkları tedavisi	12
1.4.2. Ağız ve diş sağlığında kullanılan bitkisel ürünler	12
1.4.2.1. <i>Achillea millefolium</i> L.	12
1.4.2.2. <i>Eucalyptus globulus</i> L.	13
1.4.2.3. <i>Salvia officinalis</i> L.	13
1.4.2.4. <i>Pimpinella anisum</i> L.	14
1.4.2.5. <i>Matricaria recutita</i> L.	15
1.4.2.6. <i>Krameria lappacea</i> (Dombey) Burdet et Simpson	16
1.4.2.7. Diğer bitkiler	16
1.4.2.8. Farmakolojik etkileri kanıtlanmış bitkisel preparatlar	17

1.4.2.8.1. <i>Allium sativum</i> L.	17
1.4.2.8.2. <i>Syzygium aromaticum</i> L.	18
1.4.2.8.3. <i>Mentha piperita</i> L.	19
2. YÖNTEM	20
2.1. Araştırma Materyali	20
2.1.1. Uçucu yağlar	20
2.1.2. Mikroorganizmalar	20
2.1.3. Kullanılan besiyerleri	20
2.2. Araştırmada Kullanılan Cihazlar	20
2.3. Araştırma Yöntemleri	22
2.3.1. Gaz kromatografisi (GK)/Alev iyonizasyon dedektörü	22
2.3.2. Gaz kromatografisi (GK)/Kütle spektrometre (KS)	22
2.3.3. Sterilizasyon	22
2.3.4. Mikroorganizmaların inkübasyonu	22
2.3.5. Mikrodilüsyon yöntemi	23
2.3.6. Checkerboard yöntemi (Dama tahtası yöntemi)	23
3. BULGULAR VE YORUMLAR	25
3.1. Uçucu Yağların GK/AİD ve GK/KS Sonuçları	25
3.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	30
3.3. Checkerboard Yöntemi (Dama Tahtası Yöntemi) ile Sinerjik Aktivite Sonuçları	32
4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	34
KAYNAKÇA	37
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1. Halk arasında ağız ve diş hastalıkları tedavisinde kullanılan bitkiler	16
Çizelge 2.2. Çalışma şeması	21
Çizelge 3.3. <i>Achillea millefolium</i> uçucu yağının bileşimi	25
Çizelge 3.4. <i>Pimpinella anisum</i> uçucu yağının bileşimi	26
Çizelge 3.5. <i>Matricaria recutita</i> uçucu yağının bileşimi	27
Çizelge 3.6. <i>Eucalyptus globulus</i> uçucu yağının bileşimi	28
Çizelge 3.7. <i>Salvia officinalis</i> uçucu yağının bileşimi	29
Çizelge 3.8. Mikrodilüsyon antimikrobiyal aktivite sonuçları	30
Çizelge 3.9. Uçucu yağ ve antibiyotik checkerboard yöntemi ile sinerjik aktivite sonuçları	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Checkerboard yöntemi (Dama tahtası yöntemi) uygulanması	24
------------	---	----

GÖRSELLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Görsel 1.1. Ağız boşluğu anatomik yapısı	3
Görsel 1.2. Bukkal mukoza	4
Görsel 1.3. Dilin anatomik yapısı	5
Görsel 1.4. Süt dişlerinin çıkma zamanları	6
Görsel 1.5. Dişin anatomik yapısı	6
Görsel 1.6. <i>Streptococcus mutans</i> Mikroskopik Görüntüsü	8
Görsel 1.7. Mandibula ve maxillada diffüz eritamatöz alanlar <i>Streptococcal gingivitis</i>	9
Görsel 1.8. Diş çürüğü	10
Görsel 1.9. <i>Achillea millefolium</i> L. çiçek durumu	12
Görsel 1.10. <i>Eucalyptus globulus</i> L.meyve ve çiçek	13
Görsel 1.11. <i>Salvia officinalis</i> L.	14
Görsel 1.12. <i>Pimpinella anisum</i> L. meyveleri	14
Görsel 1.13. <i>Matricaria recutita</i> L. çiçeği	15
Görsel 1.14. <i>Krameria lappacea</i> (Dombey) Burdet et Simpson kökleri	16
Görsel 1.15. <i>Allium sativum</i> L.	18
Görsel 1.16. <i>Syzygium aromaticum</i> L.	18
Görsel 1.17. <i>Mentha piperita</i> L. yaprak	19
Görsel 3.18. Resazurin ilave edilmiş plak görüntüleri	31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AİD	: Alev iyonlaşma dedektörü
ATCC	: Amerikan tip kültür koleksiyonu (American Type Culture Collection)
atm	: Atmosfer
CFU	: Koloni oluşturan birim
eV	: Elektron volt
FİK	: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu
FİKİ	: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu indeksi
GK	: Gaz kromatografisi
KS	: Kütle spektrometresi
mg/mL	: Miligram/mililitre
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
°C	: Santigrat derece

1. GİRİŞ

Ağız ve diş sağlığı genel sağlığı etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Pek çok hastalığın başlangıç noktası ve belirtisi olarak kabul edilen ağız; sıcaklığı, nemi ve besin açısından zenginliği ile mikroorganizmaların çoğalması için optimum koşullara sahiptir. Bu durum düşünüldüğünde, ağız ve diş sağlığının önemi bir kat daha artmaktadır (Külekcı ve Gökbuget, 2009, s. 137).

Sağlıklı bireylerde ağız boşluğu normal florası birçok farklı türden aerob ve fakültatif anaerob mikroorganizmalardan oluşmaktadır (Carmona, Dios ve Scully, 2007, s. 1142). Özellikle *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *Lactobacillus* türlerinden *Lactobacillus salivarius*, *L. acidophilus* ve *L. oris* olmak üzere *Actinomyces israelii*, *A. dentalis*, *Candida albicans* ve *C. krusei*, *Fusobacterium nucleatum*, *F. sulcii*, *Corynebacterium striatum* gibi türler ağız mukozasında patojen özellik göstermeyen fakat bireyin immün sistemindeki zayıflık gibi nedenlerle ağız mukozası yaralarına, aftlara, diş çürüklerine ve enflamasyona neden olan fırsatçı bakterilerdir (Yalçın, Gürkan ve Attar, 2010, s. 79).

Genel ağız bakımı bu hastalıkların profilaksisinde önemli yere sahiptir. Karbonhidratlı besin tüketiminin azaltılması, dişlerin ve ağız içinin fırçalanması, ağız bakım suları kullanarak ağızdaki mikrofloranın kontrol altında tutulması sağlanır. Fırsatçı bakterilerin neden olduğu ağız ve diş hastalıklarında tedavi, neden olan bakterinin antibiyotik kullanımı ile yok edilmesi temeline dayanır. Fungus kaynaklı hastalıklarda ise antifungal ilaçların kullanımı tercih edilmektedir. İlerlemiş diş ve dişeti enfeksiyonlarında ise antibiyotik kullanımını takiben hastalığın durumuna göre cerrahi müdahale yapılmaktadır (Altan, 2010, s. 15).

Günümüzde antibiyotiklerin bilinçsiz kullanımı ile mikroorganizmaların direnç kazanmasına bağlı olarak mikroorganizma kaynaklı hastalıklarla mücadele daha da zorlaşmıştır. Bitkilerden distilasyon yöntemi ile elde edilen uçucu yağlar yapılarında buldukları doğal antimikrobiyal maddeler ile uzun yıllardır tedavide kullanılmaktadır. Bunun yanında uçucu yağlar parfümeride, aromaterapide ve fitoterapide geniş bir uygulama alanına sahiptir (Başer ve Buchbauer, 2010, s. 83). Ağız ve diş hastalıklarının tedavisi genellikle kaynaklandığı bakteri ve fungusla karşı antibiyotik veya antifungal ilaçların kullanımı ile yapıldığından bu ilaçlara gelişen direnç

ve ilaçların yan etkileri sebebiyle bireyler bitkisel ürünlere yönelme eğilimindedirler (Özbyrak, 1993, s.7).

Uzun yıllardan beri *Thymus vulgaris* L. (Lamiaceae) içerdiği timol ve karvakrol bileşikleri nedeniyle antimikrobiyal olarak kullanılmıştır. Toprak üstü kısımların hidrodistilasyonu ile elde edilen uçucu yağın ağız suyu olarak tüketimi diş ağrılarını hafifletici ve antiseptik özelliindedir (Sert, 2015, s. 38). *Eucalyptus globulus* L. taşıdığı %1.5-3.5 oranında uçucu yağ ve bu yağın bileşimindeki 1,8-sineol sayesinde antiseptik özelliğe sahiptir. Ağız suyu olarak kullanılması ve aynı zamanda infüzyonu yapılarak tıbbi çay halinde tüketimi de ağız ve diş hastalıklarında yaygın kullanımını sağlar (Mességué, 1998, s.150). *Allium sativum* L., *Syzygium aromaticum* L., *Mentha piperita* L. bitkilerinin uçucu yağları, yaprak ve tohumlarının kullanımı da ağız ve diş enfeksiyonlarında farmakolojik etkileri kanıtlanmış bitkilerdir (Sert, 2015, s. 38).

Bu tez çalışmasındaki amaç, halk arasında ağız ve diş hastalıkları tedavisinde kullanılan *Achillea millefolium* L. (Civanperçemi), *Pimpinella anisum* L. (Anason), *Matricaria recutita* L. (Tıbbi papatya), *Eucalyptus globulus* L. (Ökalyptus) ve *Salvia officinalis* L. (Adaçayı) uçucu yağlarının bileşimlerinin yanı sıra ağız ve diş hastalıklarına neden olan patojenlere karşı biyolojik aktivitelerinin belirlemektir. Biyolojik aktivite gösteren uçucu yağların en az üç farklı dozda kombinasyonları yapılarak sinerjik aktiviteleri de değerlendirilmiştir.

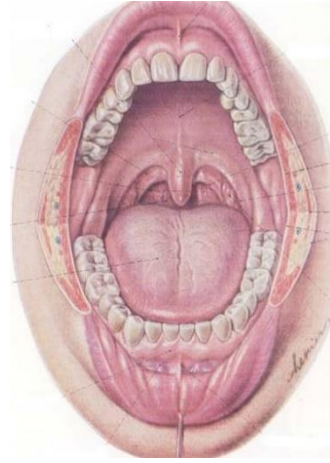
1.1. Ağız Boşluğu Anatomisi

Sindirim sisteminin ilk basamağı olan ağız boşluğu, dudaklardan başlayarak farinkse kadar uzanan, ağız tabanı, damakları ve yanak iç yüzeyini kapsayan anatomik bir boşluktur. Birincil işlevi, alınan besinlerin salivasyonunu ve yutağa gönderilmesini sağlamaktır (Laine ve Smoker, 1995, s. 527). Ayrıca konuşma, yutkunma, çiğneme gibi fonksiyonlara yardımcı olmak ile birlikte duyu algılama ve emiliminden de sorumludur.

Ağız boşluğu tamamen mukoza ile kaplıdır. Mukozanın kaynağı bulunduğu yere göre değişiklik gösterir. Dilde bulunan mukoza kaynağı endoderm iken; dudak, yanak, damak ve ağız tabanında ektodermdir. Ağız mukozası çok katlı yassı epitel hücrelerinden ve alt kısımda bulunan damarlar, yağ dokusu, tükürük bezlerinden oluşur. Fonksiyonlarına göre temel olarak üç gruba ayrılır:

1. Çiğneme mukozası: Dişeti ve sert damak
2. Özelleşmiş mukoza: Dil sırtı
3. Yüzey örtücü mukoza: Yanak, dudak, ağız tabanı, yumuşak damak.

Ağız boşluğu *Vestibulum oris* ve *Cavum oris proprium* (Bkz. Görsel 1.1) olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. *Vestibulum oris* önde dudaklar ve yanaklar, içte diş arkları arasında kalan boşluktur. Dudak mukozası ve yanaklar “bukkal mukoza”, dişeti mukoza zarı, alveol arkları ve dişeti ise “gingival mukoza” olarak tanımlanır (Laine ve Smoker, 1995, s. 527). Bukkal mukoza (Bkz. Görsel 1.2) *Stratum basale*, *St. spinosum* ve *St. superficiale* tabakalarından oluşur. Epitel hücreleri ile birlikte özelleşmiş melanositler, Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri ve lenfositler bulunur. Epitel dokunun bazal hücreleri bir membran ile sınırlanmıştır. Oldukça ince kılcal damarlar bulunduran bu mukoza sayesinde vücuda alınıp hemen metabolize olması istenen ilaç grupları uygulanabilir. Gingival mukoza ise *St. basale*, *St. spinosum*, *St. granulosum* ve *St. korneum*’dan oluşan dört tabakalı epitel yapısıdır. Bu tabakalar epitel ve bağ dokusunu ayırır, epitelin yenilenmesini sağlar. Bukkal mukozadan farklı olarak epitel hücrelerinde melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri bulunur (Özbyrak, 1993, s. 1-7).

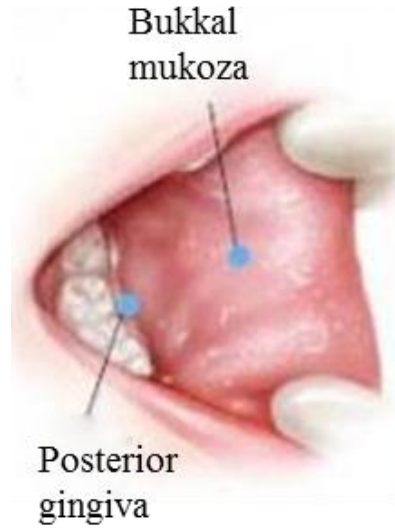


Görsel 1.1. Ağız Boşluğu Anatomik Yapısı

Kaynak: <http-1>

Cavum oris proprium ise önde diş arkları, arkada farinks, üst kısımda sert ve yumuşak damak, alt kısımda ağız tabanı ve dilin oluşturduğu alandır (Yıldızan, 2006, s. 2). Sert damak, at nalı şeklinde ağız boşluğunun çatısını oluşturur. Ağızın kapalı olduğu durumlarda bu boşluk dil tarafından doldurulur (Laine ve Smoker, 1995, s. 527).

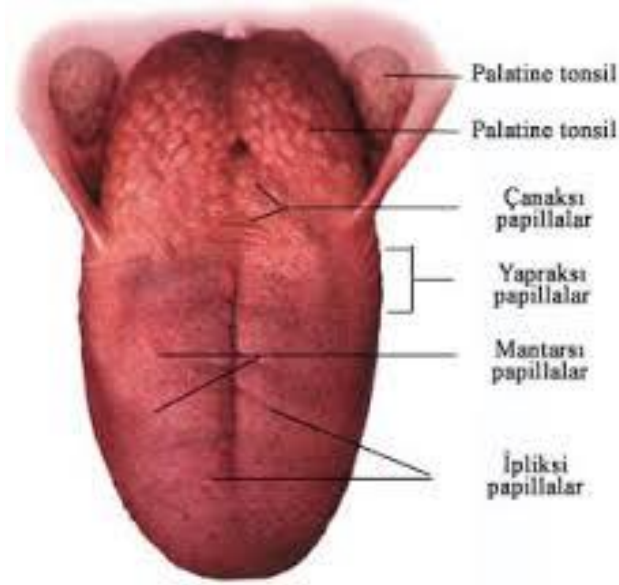
Yumuşak damak ise orofarenksin başlangıcı kabul edilir. Sert damak mukozası hareketsiz ve pembe renktedir. Gingiva mukozasına benzer şekilde dört tabakadan oluşur. Yumuşak damak epitel de bukkal mukoza ile benzerlik gösterir (Özbyrak, 1993, s. 9). Ağzın tabanı, ağzın boşluğunun alt sınırını oluşturur. Sublingual kıvrımlar olarak tanımlanan yanal dil ve mandibular gingiva arasında kalan sağda ve solda olmak üzere iki kısım ve *Lingual frenulumun* önünde bulunan bölüm ile yüzeysel olarak üç bölüme ayrılır (Laine ve Smoker, 1995, s. 527). Mukoza yapısı diğer yapılardan farklıdır. Koyu renkli yüzeye sahip olan mukoza bukkal mukoza ile benzerlik gösterse de hücreleri özelleşip yassılaştırmıştır. Elastik liflerin çokça bulunduğu bağ dokusu mevcuttur (Özbyrak, 1993, s. 10).



Görsel 1.2. *Bukkal Mukoza*

Kaynak: *http-2*

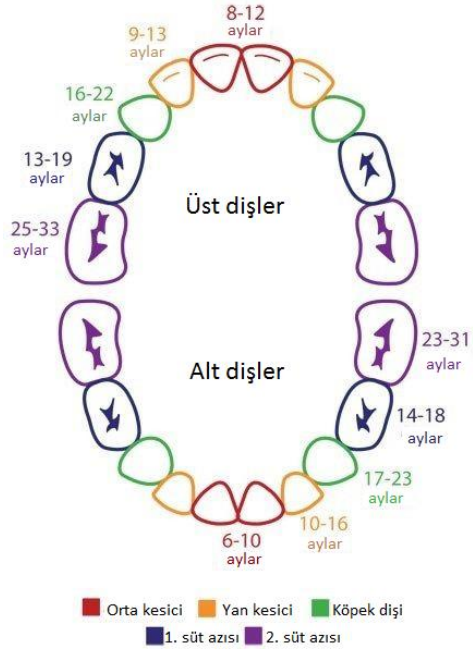
Ağzın boşluğunun geri kalan büyük bir kısmını ise dil ve dişler oluşturur. Dil, yassı epitele sahip mukoz membran ile örtülü çizgili kaslardan oluşan, dişlerle birlikte çiğneme ve konuşmayı sağlayan, tat alma ve yutkunma gibi görevleri üstlenmiş yapıdır. Görsel 1.3'te gösterildiği üzere kök, gövde, apeks, dorsum ve ön yüz olmak üzere beş anatomik yapıdan oluşur. Dilin ön yüzünde bulunan mukoza üzerinde papillalar mevcuttur. Bu papillalar sayesinde tat alma, temas ve ısı duyuları algılanır (Damar, 2009, s.9). Dilin alt kısmında ise papillalar bulunmaz ve mukoza yapısı ağzın tabanı ile benzer özellikler gösterir. Üç tabaka bulunur, *St. korneum* bulunmaz (Özbyrak, 1993, s. 17).



Görsel 1.3. *Dilin Anatomik Yapısı*

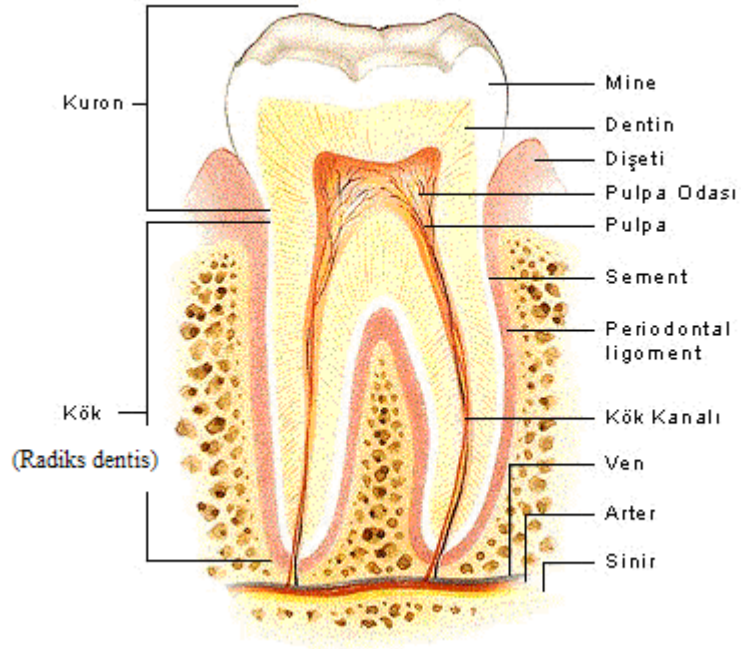
Kaynak: *Damar, 2009, s. 9*

Dişler ise temelde çiğneme, yutkunma ve konuşma görevini yerine getirmektedir. Alt çene kemiğinde (Mandibula) ve üst çene kemiğinde (Maksilla) *Pars alveolaris* üzerinde bulunmaktadır. Periodontal lagiment ve periodontal membran ile tutunur. Diş, ömür ve oluşma sırasına göre süt dişleri ve sürekli dişler olmak üzere ikiye ayrılır. Süt dişleri doğumdan sonraki ilk 6. ve 7. aylar arasında ortaya çıkmaya başlar. Bebeğin ikinci yaşında diş arkı tamamlanır (Zijabeg, 2007, s. 4). Görsel 1.4'te görüldüğü gibi her bir çene 4 kesici, 2 köpek, 4 büyük azı dişi olmak üzere toplamda 20 diştten oluşur. Sürekli dişler ise altıncı yaştan itibaren çıkmaya başlar. 12 yaşına kadar tamamlanır. 4 kesici, 2 köpek, 4 küçük azı ve 6 büyük azı olmak üzere 16 ve her iki çenede toplam 32 tane bulunmaktadır. Diş anatomik olarak *Corona dentis* (Diş kronu), *Radix dentis* (Diş kökü), *Apeks* (Kök ucu) ve *Apikal* olmak üzere dört yapıya ayrılır (Bkz. Görsel 1.5) (<http-3>).



Görsel 1.4. Süt Dişlerinin Çıkma Zamanları

Kaynak: <http-4>



Görsel 1.5. Dişin Anatomik Yapısı

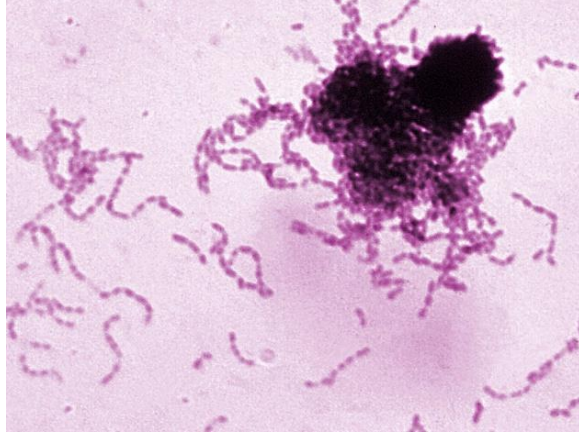
Kaynak: <http-5>

Dıştan içe doğru sıra ile diş minesi, dentin, pulpa ve sement diş yapısını oluşturan yapılardır. Vücuttaki en sert yapı olarak bilinen mine, diş yüzeyini kaplayan koruyucu

tabakadır. Dişin şeklini korur (Zijabeg, 2007, s. 16). Yapısında bulunan ameloblast hücreleri sayesinde çiğneme sırasında oluşan basınca karşı dayanıklılık sağlar. Dayanıklılığın sağlanamadığı durumlarda özellikle dentinde meydana gelen çürükler nedeniyle fraktür denilen kırıklar meydana gelebilir. Diş minesinin, diş kökünde sementin altında, krona kısmında bulunan ve dişlerin tamamını oluşturan dentin tabakası bulunmaktadır (http-6). Dentin kollajen liflerden ve inorganik maddelerden oluşmaktadır. Pulpa ise bağ dokusu, kan hücreleri, nöronları ve fibroblastları içeren yapıdır. Dış kısmı dentin ile kaplıdır. Merkezde büyük arter ve venler bulunur, çevrelerinde ise odontoblastlar ve fibroblastlar yer alır. Kök dentinlerinin tübüllerini kapatmak ve periodontal lifleri tutmak sement tabakasının ana görevleridir. Yapısında kan damarı, nöronlar ve bağ doku içermediğinden ağrılara duyarsızdır (Zijabeg, 2007, s. 45).

1.2. Ağız Boşluğu Mikroflorası

Ağız boşluğu sıcaklığı, nemi ve besin zenginliği sayesinde mikroorganizmalar için ideal bir besiyeri olmaktadır. Yanak epitel, dil sırtı, subgingival ve supragingival gibi farklı anatomik bölümlerin bulunması da çok çeşitli mikroflora oluşumuna olanak sağlar (Küleççi ve Gökbuget, 2009, s. 137). Ağız boşluğu mikroflorası doğumdan itibaren diş çıkması, diş eksilmesi, protez kullanımı, kişinin ağız ve diş sağlığı, bireyin geçirmiş olduğu hastalıklar, yaş ve çevre şartları gibi durumlara bağlı olarak farklılık göstermekle beraber temel olarak aerob ve fakültatif anaerob bakterilerden oluşmaktadır. 200-300 tür bakteri, maya ve protozoa ağız boşluğu mikroflorasında yer alır. Bu mikroorganizmalar yapışkan bir matriks ile sarıdır ve hücre kütleleri şeklinde bulunurlar. Normal florada bulunan fakat sayılarının artması ya da dokulara yayılma gibi özellikleri ile patojen olabilen fırsatçı bakteriler de mevcuttur. Özellikle *Streptococcaceae* üyelerinden *Streptococcus mutans* (Bkz. Görsel 1.6), *S. sobrinus*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *Lactobacillus* türlerinden *Lactobacillus salivarius*, *L. acidophilus* ve *L. oris* olmak üzere *Actinomyces israelii*, *A. dentalis*, *Candida albicans* ve *C. krusei*, *Fusobacterium nucleatum*, *F. sulcii*, *Corynebacterium striatum* gibi türler ağız boşluğu normal mikroflorasında bulunur ve uygun şartlar sağlandığında ağızda ve diş eti üzerinde aftlara ve enfeksiyonlara, dişlerde plak oluşumuna ve diş çürüklerine, hatta solunum sistemine geçerek pnömoni vs. (Yalçın, Gürkan ve Attar 2010, s. 79), dolaşım sistemine girerek de kardiyolojik rahatsızlıklara neden olurlar (Carmona, Dios ve Scully, 2007, s. 1142).



Görsel 1.6. *Streptococcus mutans* Mikroskopik Görüntüsü

Kaynak: <http-7>

Ağız yaraları ve diş çürüklerinin oluşumundan başlıca bazı bakteriler sorumludur. Ağız streptokokları olarak da bilinen *Streptococcus salivarius* şeffaf ve sert bir şekle sahiptir. İnsan ağız boşluğunda dil üzerinde yaşar. *S. sangius* çoğunlukla bakteriyel endokarditli hastalardan ve diş plaklarından izole edilir. Arjininden üre ve sonrasında amonyak ve karbondioksit üretir (Rosan, 1994, s. 132). *S. mutans* çok fazla oranda şekeri fermente edebilme yeteneği ve glukozdan ürettiği asit miktarının yüksek olması nedeniyle diş çürüklerine neden olan bakterilerin en önemlisi olarak kabul görür (Nishikawara vd., 2007, s. 31). Bunun yanında *S. sobrinus* mutans grubu olarak bilinen streptokoklar arasındadır ve *S. mutans* ile hemen hemen ortak özelliklere sahip olduğundan ağız boşluğu mikroflorasında önemli bir yere sahiptir. Dişlerde meydana gelen çürüğün gelişmesinde büyük rol oynar (Güler, 2006, s. 11).

1.3. Ağız Boşluğu Mukozasında Görülen Hastalıklar

Ağız boşluğu vücudun ana giriş noktası olmasından dolayı pek çok hastalığın başlangıcı olarak kabul edilir. Ayrıca vücutta meydana gelen hastalıkların semptomlarının ilk görüldüğü yerdir (Li vd., 2000, s. 547). Mikroorganizma gelişimine oldukça elverişli bir ortam olması ile ağızdan kaynaklanan solunum, sindirim ve boşaltım sistemlerini etkileyen mikroorganizma kaynaklı enfeksiyon hastalıklar yaygındır. Genel olarak ağızda meydana gelen hastalıklar, neden olan mikroorganizmalara göre üç gruba ayrılır. Viral kaynaklı enfeksiyonlar en çok rastlanan hastalık çeşididir. Ağız mukozası, membranı ve deriyi tutar. Çoğunlukla *Herpes simplex* virüsü kaynaklıdır (Şirin, 1991, s. 416). Ayrıca suçiçeği, kabakulak, kızamık, *Varicella* gibi sistemik hastalıkların

varlığında ağız mukozasında ve dil üzerinde lezyon oluşumu, renk değişimi ve ağız hareketlerinde ağrı şeklinde semptomlar görülebilir (Özbyrak, 1993, s. 41).

Bakteri kaynaklı ağız hastalıkların başında ise diş ve dişeti enfeksiyonları gelmektedir. *Akut nekrozitan gingivitis* dişetlerinin hijyenik olmamasından fusobakterilerin ve streptokokların aşırı çoğalmasından meydana gelen dişeti enfeksiyonudur. Ağrı, kanama, gingival papillada nekroz şeklinde semptomları vardır. Bu hastalık genellikle sigara içen ve stres altında olan kişilerde görülmektedir (MacCarthy ve Claffey, 1990, s. 776). Gingivitisin dişetini, marginal gingivayı, papillaları, yanak ve dudakları kaplayacak şekilde yayılmış ve mikrobiyal plak kaynaklı streptokoklar tarafından oluşmuş haline *Streptococcal gingivitis* adı verilir (Çiçek, Özgöz ve Çanakçı, 2004, s. 151).



Görsel 1.7. *Mandibula ve Maxillada Diffüz Eritamatöz Alanlar Streptococcal gingivitis*

Kaynak: Çiçek, Özgöz ve Çanakçı, 2004, s. 151

Diş plağı tanımı Black tarafından ilk kez 1898 yılında ortaya konmuştur. Dişin çürük mine ve diğer bölgelerinde bulunan keçe gibi kitlesel mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (http-8). Diğer bir deyişle, yumuşak, mineralize olmamış, yarı saydam, yapışkan materyalin diş yüzeyinde birikmesi plak olarak adlandırılır (Yalçın, Gürkan ve Attar, 2010, s. 80). Plağı oluşturan bakteriler zamanla diş çürüğüne ve enfeksiyonuna neden olur. Bakteriler kendileri için gerekli olan enerjiyi elde etmek amacıyla karbonhidratları kullanırlar ve sonucunda organik asitler meydana çıkar. Ortamda bulunan asit nedeniyle diş pH'ı düşer. Düşen pH, dişlerde demineralizasyon olayı ile diş minesindeki dokularda kalsiyum ve fosfat iyonları çözünmesine neden olur. Ortam alkalileştikçe remineralizasyon ile iyonlar tekrar dişlerde birikir. Bu iki aktivite

dengelenemezse diş yüzeylerinde kavitasyon başlar ve çürük meydana gelir. Diş çürüğü; kalsifiye dokuların yıkımı ve bölgesel çözünmesiyle sonuçlanan dişlerin mikrobiyolojik enfeksiyöz hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Yalçın, Gürkan ve Attar 2010, s. 80) (Bkz. Görsel 1.8). Bu hastalığa sebep olan mikroorganizmalara “kariyojenik bakteriler” denir ve en iyi bilinen kariyojenik bakteriler *S. mutans* ve *S. sobrinus*’tur (Nishikawara vd., 2007, s. 31).



Görsel 1.8. *Diş çürüğü*

Kaynak: <http-9>

Özellikle sigara içen, karbonhidratça zengin gıdalar ile beslenen, Cushing’s sendromu veya *Diabetes mellitus* hastalığı olan, immün sistem zayıflığı görülen kişilerde ortaya çıkan mantar kaynaklı enfeksiyonlar “Kandidiasis” olarak tanımlanır. Diğer hastalıklara göre daha az sıklıkla görülen Kandidiasis’in ana etkeni *Candida albicans*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* türleridir (Akpan ve Morgan, 2002, s. 455). Ağız içinde pamukçuk şeklinde beyaz tabaka olarak ya da dişetleri gibi dokular üzerinde eritem şeklinde gözlenir. Uzun süreli antibiyotik kullanımı ya da protez kullanılması durumlarında kronikleşmiş farklı bulgulara rastlanır (Özbayrak, 1993, s.60).

Oral mukozada ortaya çıkan vesikülün patlaması veya epitel nekrozu ile oluşan akut ülserlere “Aft” denir. Aftlar demir eksikliği, vitamin eksikliği, hormonal düzensizlikler, alerji ve sistemik hastalıklar, immün sistem zayıflığı gibi durumlarda ortaya çıkar. Mekanik travmalar, bazı yiyecekler nedeniyle oluşan kimyasal travmalar, fazla sigara içmek de aft oluşumu riskini artırır. Lokal irritasyon, sert diş fırçalama, stres, gastrointestinal hastalıklar ve yiyecekler nedeniyle meydana gelen aftlar “Rezidiv Yapan Aftlar” olarak adlandırılır. Rezidiv yapan aftların ağız içinde çok sayıda olması ile

görülen hastalığa ise “Herpetiform Ülserasyon” adı verilir. *Herpes simplex* virüsü ile bağlantısı olmasa da benzer semptomlar gösterdiği için bu isim verilmiştir (Özbyrak, 1993, s.62).

1.4. Ağız ve Diş Hastalıkları Tedavisi

Ağız ve dişlerde meydana gelen yaralar, diş çürükleri ve aftlar akut veya kronik pek çok hastalığın belirtisi olabilir. Bunun yanında ağız mukozası ve dişlerdeki enfeksiyonlar ilerleyerek sistemik hastalıklara hatta kardiyovasküler hastalıklara neden olabilirler. Bu faktörler göz önüne alındığında, ağız ve diş sağlığı bireyin genel sağlığının korunması için oldukça önemlidir. Kişinin günlük ağız bakımını doğru şekilde yapması meydana gelebilecek hastalıkları büyük ölçüde önlemektedir. Özellikle diş fırçalama, dişlerde çürüklere ve dişeti hastalıklarına neden olan diş plağının ortadan kalkması için en uygun ve en kolay uygulanan yöntemdir. Günde en az iki kez, dişler, damaklar, yanaklar ve dil yüzeyi fırçalanarak ağız mukozasında biriken bakterilerin temizlenmesi sağlanır. Diş fırçalamanın yanında, ağız ve diş sağlığının korunmasında yapısında klorheksidin, flor maddelerini ve uçucu yağları içeren ve “gargara” olarak bilinen ağız suları kullanılmaktadır. Temel amacı bakterilerin neden olduğu ağız kokusunu gidermek olan ağız suları, ağız mukozası ve dişlerde meydana gelen plağı ve mikroorganizmaları ortadan kaldırır (Altan, 2010, s. 15).

1.4.1. Ağız ve diş hastalıklarının konvansiyonel tedavisi

1.4.1.1. Bakteri kaynaklı hastalıkların tedavisi

Bakterilerin neden olduğu hastalıklar genellikle ağız bakımının tam yapılmadığı ve mikroorganizmaların kontrolsüzce çoğalması ile meydana geldiğinden bakterilerin temizlenmesi en önemli tedavi yöntemidir. Penisilin türevleri, tetrasiklin ve siprofloksasin gibi antimikrobiyal ajanlar ile ağız mukozası enfeksiyonu tedavi edilir. İlerlemiş enfeksiyonlarda ise cerrahi müdahaleye başvurulur (Özbyrak, 1993, s. 43).

1.4.1.2. Mantar kaynaklı hastalıklarının tedavisi

Mantar kaynaklı enfeksiyonlarda ise nistatin, amfoterisin-B, klotrimazol gibi antifungal ilaçlar kullanılır. İlerlemiş ve antibiyotiklerle çözüm bulunamamış hastalıklarda ise diş çekme, oluşan kistlerin temizlenmesi vb. cerrahi yöntemler uygulanır (Akpan ve Morgan, 2002, s. 458).

1.4.1.3. *Virüs kaynaklı hastalıkların tedavisi*

Özellikle *Herpes simplex* virüsünün etken olduğu hastalıklarda analjezik ve antipiretik kullanımı ön plandadır. Lokal dezenfeksiyon gargaralar ile sağlanır. Antiviral ilaç kullanımı tercih edilir (Özbayrak, 1993, s. 44).

1.4.2. *Ağız ve diş sağlığında kullanılan bitkisel ürünler*

İnsanlar yıllar boyunca hastalıkların tedavisi ve hastalıklardan korunmak amacıyla bitkileri kullanmışlardır. Bu sayede oldukça geniş bir etnobotanik birikim ortaya çıkmıştır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011, s. 53). Ayrıca ağız boşluğu hastalıklarının ciddi bir kısmı mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktadır. Bu mikroorganizmaların çok çeşitli olması ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı hem yüksek tedavi masrafına neden olmakta hem de kullanılan antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların direnç geliştirmesine yol açmaktadır. Ayrıca bu ilaçların yan etkileri sebebi ile tedaviler de zorlaşmaktadır (Van vuuren, Suliman ve Viljoen, 2009, s. 440). Halk arasında ağız ve diş hastalıkları tedavisinde kullanılan bitkiler kısaca aşağıda özetlenmiştir.

1.4.2.1. *Achillea millefolium L.*

Asteraceae familyasının önemli cinslerinden biri olan *Achillea* cinsi Türkiye Florası'nda 20'si endemik 42'ye yakın türle temsil edilmektedir (Davis, 1975, s. 890). Halk arasında "Civanperçemi" olarak bilinen *Achillea millefolium L.* (Bkz. Görsel 1.9) bitkisinden hidrodistilasyon yöntemi ile elde edilen uçucu yağı antimikrobiyal etkisi nedeniyle ağız yaraları ve diş sağlığında kullanılmaktadır. Aynı zamanda ağızda oluşan aft ve yaraların tedavisinde de kullanılır (Kotan vd., 2009, s. 146).



Görsel 1.9. *Achillea millefolium L.* çiçek durumu

Kaynak: <http-10>

1.4.2.2. *Eucalyptus globulus* L.

Myrtaceae familyasının üyesi olan *Eucalyptus globulus* L. (Bkz. Görsel 1.10) Güney Avrupa, Mısır, Hindistan ve Türkiye’de yetişen 60-70 metre yüksekliğinde bir bitkidir. Ökalyptus uçucu yağı ağız ve boğaz mikroflorasında bulunan bakteri ve funguslara karşı gösterdiği yüksek antimikrobiyal aktivite ile iyi bir boğaz antiseptiğidir (Noumi, Snoussi ve Bakhrouf, 2010, s. 1333). Ayrıca uçucu yağ bu antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle eski zamanlarda cerrahi işlem öncesi aletlerin sterilizasyon işlemleri için kullanılmıştır (Silva vd., 2003, s. 278). Yaprakların kaynatılması ile oluşan buhar, solunum yolları enfeksiyonlarında, bronşit ve astım tedavisinde de kullanılır (Sert, 2015, s. 38).



Görsel 1.10. *Eucalyptus globulus* L. meyve ve çiçek

Kaynak: <http-11>

1.4.2.3. *Salvia officinalis* L.

Salvia officinalis L. Lamiaceae familyasının bir üyesidir (Bkz. Görsel 1.11). Bitkiden elde edilen uçucu yağ antimikrobiyal olarak dişeti kanamalarında ve ağız ülserlerinde kullanılır. Bunun yanında larenjit, tonsilit ve boğaz ağrılarında da kullanılır. Adaçayının infüzyonu ise tıbbi çay olarak tüketilmekte ve antiseptik olarak kullanılmaktadır (Kumar vd., 2015, s. 650).



Görsel 1.11. *Salvia officinalis* L.

Kaynak: *Hamidpour vd., 2014, s. 82*

1.4.2.4. *Pimpinella anisum* L.

Anason olarak bilinen *Pimpinella anisum* L. Apiaceae familyasının bir üyesidir. Doğu Akdeniz Bölgesi, Batı Asya, Orta Doğu, Meksika, Mısır ve İspanya'da yetişen, 30-50 cm yüksekliğinde, beyaz çiçekler ve küçük yeşil ile sarı tohumlar içeren tek yıllık bir bitkidir. Anason meyveleri %1.5-5 oranında uçucu yağ içerir (Bkz. Görsel 1.12). Bu uçucu yağın karminatif, antispazmolitik, antibakteriyel ve antifungal etkileri vardır. Antimikrobiyal etkisi nedeniyle ağız mukozası hastalıklarında, analjezik etkisi nedeniyle ise de diş çürüklerinin yol açtığı ağrılar için kullanılır (Shojaii ve Fard, 2012, s. 3).



Görsel 1.12. *Pimpinella anisum* L. meyveleri

Kaynak: *http-12*

1.4.2.5. *Matricaria recutita* L.

“Tıbbi papatya” olarak bilinen *Matricaria recutita* L. (Asteraceae) (Bkz. Görsel 1.13) soğuğa dayanıklı, ılık bölgelerde yetişen çok yıllık bir bitkidir. Çiçeklerinin infüzyonu sedatif ve sindirimi kolaylaştırıcı etkiye sahiptir. Dişeti tahrişi ve enfeksiyonlarında ağrıyı hafifletmek amacı ile kullanılır. Yine sahip olduğu antimikrobiyal etkisi nedeniyle ağız suları hazırlanmasında tercih edilir (Srivastava, Shankar ve Gupta, 2010, s. 3).



Görsel 1.13. *Matricaria recutita* L. çiçeği

Kaynak: <http-13>

1.4.2.6. *Krameria lappacea* (Dombey) Burdet et Simpson

Krameria Loefl. (Krameriaceae) cinsi 18 türden oluşan kök ve yarı parazit bitkileri içerir (Giannini, 2011, s. 870). *Krameria lappacea* (Dombey) Burdet et Simpson (syn. *K. triandra* Ruiz et Pavon) (Bkz. Görsel 1.14) olarak bilinen ratanya bitkisi kökleri Güney Amerika’da halk arasında diş yapısını güçlendirmek ve yüzeyin temizliğini sağlamak amacıyla çiğnenmektedir. Kökler kullanılarak hazırlanan tıbbi çaylar da ağız yıkama suyu olarak kullanılmaktadır (Baumgartner, vd., 2011a, s. 1779). 18 Yy.’da Avrupa’nın bu bitkiyle tanışması ile diyare, karın ağrısı, menstruel problemlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Terapötik endikasyonları arasında stomatit, gingivitis ve faranjit gibi ağız ve boğaz enfeksiyonları bulunur. Yapısında bulunan proantosiyanidin, epikateşin, neolignanlar ve norneolignanların bu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Baumgartner, Schwaiger ve Stuppner, 2011b, s. 546).



Görsel 1.14. *Krameria lappacea* (Dombey) Burdet et Simpson kökleri

Kaynak: <http-14>

1.4.2.7. Diğer bitkiler

Bu çalışmada kullanılan bitkiler dışında ağız ve diş hastalıkları tedavisinde kullanılan bitkiler Çizelge 1.1’de verilmiştir.

Çizelge 1.1. *Halk Arasında Ağız ve Diş Hastalıkları Tedavisinde Kullanılan Bitkiler*

Bitki (Latince)	Bitki (Halk Arasında)	Kullanım amacı	Kullanılan kısım	Kaynak
<i>Capsella bursa-pastoris</i>	Çobançantası	Diş çekiminden sonra kanamayı durdurma	Taze üst kısımları	Soleimanpour vd., 2013, s.1
<i>Echinacea purpurea</i>	Ekinezya	Ağızda oluşan enfeksiyonlarda antiseptik	Çiçek ve yaprakları	Müller-Jakic vd., 1994, s. 38
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Meyan	Glisirizin taş oluşumunu engeller, hoş tadı ve kokusu nedeniyle diş macunlarına eklenir.	Gargara	Soleimanpour vd., 2013 s.1
<i>Helianthemum nummularium</i>	Gün gülü	Pamukçuk yaralarının ve ağız ülserinin iyileştirilmesinde, rahatlatma	Gargara ve tıbbi çayı	Vural, 2014, s. 17
<i>Malva sylvestris</i>	Ebegümece	Diş eti hastalıklarında lapa olarak hazırlanır	Taze yaprakları	Vural, 2014, s. 11
<i>Panax ginseng</i>	Ginseng	Dolaşımı artırmak ve diş eti dokusunun tahrişini azaltmak için	Tonik	Vural, 2014, s. 17
<i>Polypodium vulgare</i>	Eğrelti otu	Gargara olarak kanamayı durdurma ve hasarlı dokuları tamir etme	Herba	Vural, 2014, s. 16
<i>Primula officinalis</i>	Çuhaçiçeği	Gargara olarak ülser, yaralar ve kabarıklık bölgelerin rahatlatılmasında çene eklemesindeki gerilmelerin rahatlatılması	Çiçekleri	Sert vd., 2015, s. 38

Çizelge 1.1. (Devam) Halk Arasında Ağız Ve Diş Hastalıkları Tedavisinde Kullanılan Bitkiler

Bitki (Latince)	Bitki (Halk Arasında)	Kullanım amacı	Kullanılan kısım	Kaynak
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Biberiye, kuşdili	Gargara olarak antiseptik	Uçucu yağı	Bernardes vd., 2010, s. 1835
<i>Taraxacum officinale</i>	Karahindiba	Ağızdaki apselerin tedavisinde ve kan temizleyici	Yaprak ve kökleri	Kumar, Ansari ve Ali, 2009, s. 222
<i>Thymus vulgaris</i>	Kekik	Antiseptik	Uçucu yağı ve çiçekleri	Sert vd., 2015, s. 38
<i>Symphytum officinale</i>	Tıbbi karakafes otu	Çene gerilmeleri, çene ve diş çatlakları ağrılarında hafifletmek	Tıbbi çayı	Vural, 2014, s. 16
<i>Valeriana officinalis</i>	Kediotu	Diş tedavisinde rahatlatıcı	Yaprakları	Murphy vd., 2010, S. 674

1.4.2.8. Farmakolojik etkileri kanıtlanmış bitkisel preparatlar

Halk arasında kullanılan ağız ve diş sağlığına etkileri olan bitkilerin yanında farmakolojik etkileri de kanıtlanmış bitkiler de bulunmaktadır. Başlıcaları; *Allium sativum* L. (Sarımsak), *Syzygium aromaticum* L. (Karanfil), *Mentha piperita* L. (Tıbbi Nane) olarak sayılabilir.

1.4.2.8.1. *Allium sativum* L.

Yapısında bulundurduğu alliin, metiin, izoalliin gibi organosülfür bileşikler, enzimler, nikotinic asit ve lignanlar sayesinde diş çürümesine neden olan mikroorganizmalara karşı etkilidir. Bunun yanında ağız yaralarına neden olan *Candida* suşlarına karşı da etkilidir (Kocabeyoğlu, Aktan ve Sonuvar, 1992, s.426).



Görsel 1.15. *Allium sativum* L.

Kaynak: <http-15>

1.4.2.8.2. *Syzygium aromaticum* L.

Myrtaceae familyasında yer alan *Syzygium aromaticum* (Karanfil) çiçek tomurcuklarından elde edilen uçucu yağ yapısında yüksek oranlarda öjenol ve öjenil asetat içerir. Bunun dışında tanen ve flavonoidler de bulundurur. Diş eti yaraları ve dişin üzerine uçucu yağın uygulanması ile tedavi yapılır. Yapılan çalışmalarda karanfilin *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus mutans* ve *Actinomyces viscosus* gibi mikroorganizmalara karşı etki göstermektedir (Vural, 2014, s. 33).



Görsel 1.16. *Syzygium aromaticum* L. çiçek tomurcukları

Kaynak: <http-16>

1.4.2.8.3. *Mentha piperita* L.

Tıbbi nane olarak da bilinen *Mentha piperita* (Lamiaceae) uçucu yağında bulunan mentol, menton, 1,8-sineol, limonen gibi uçucu bileşikler nedeniyle gösterdiği antimikrobiyal aktiviteden dolayı ağız ve diş hastalıklarına neden olan mikroorganizmalara karşı etkilidir (Vural, 2014, s. 16).



Görsel 1.17. *Mentha piperita* L. yaprakları

Kaynak: <http-17>

2. YÖNTEM

2.1. Araştırma Materyali

2.1.1. Uçucu yağlar

Bu çalışmada kullanılan *Achillea millefolium*, *Pimpinella anisum*, *Matricaria recutita*, *Eucalyptus globulus* ve *Salvia officinalis* bitkilerinden elde edilen Avrupa Farmakopesi (8. baskı) kalitesindeki uçucu yağlar ticari firmalardan temin edilmiştir.

2.1.2. Mikroorganizmalar

Antimikrobiyal ve sinerjik aktivitenin değerlendirilmesi için kullanılan *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Streptococcus sanguinis* ATCC 10556, *Corynebacterium striatum* ATCC BAA-1293, *Staphylococcus aureus* ATCC 700699, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258 suşları ATCC (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu, American Type Culture Collection)'dan liyofilize halde temin edilmiştir.

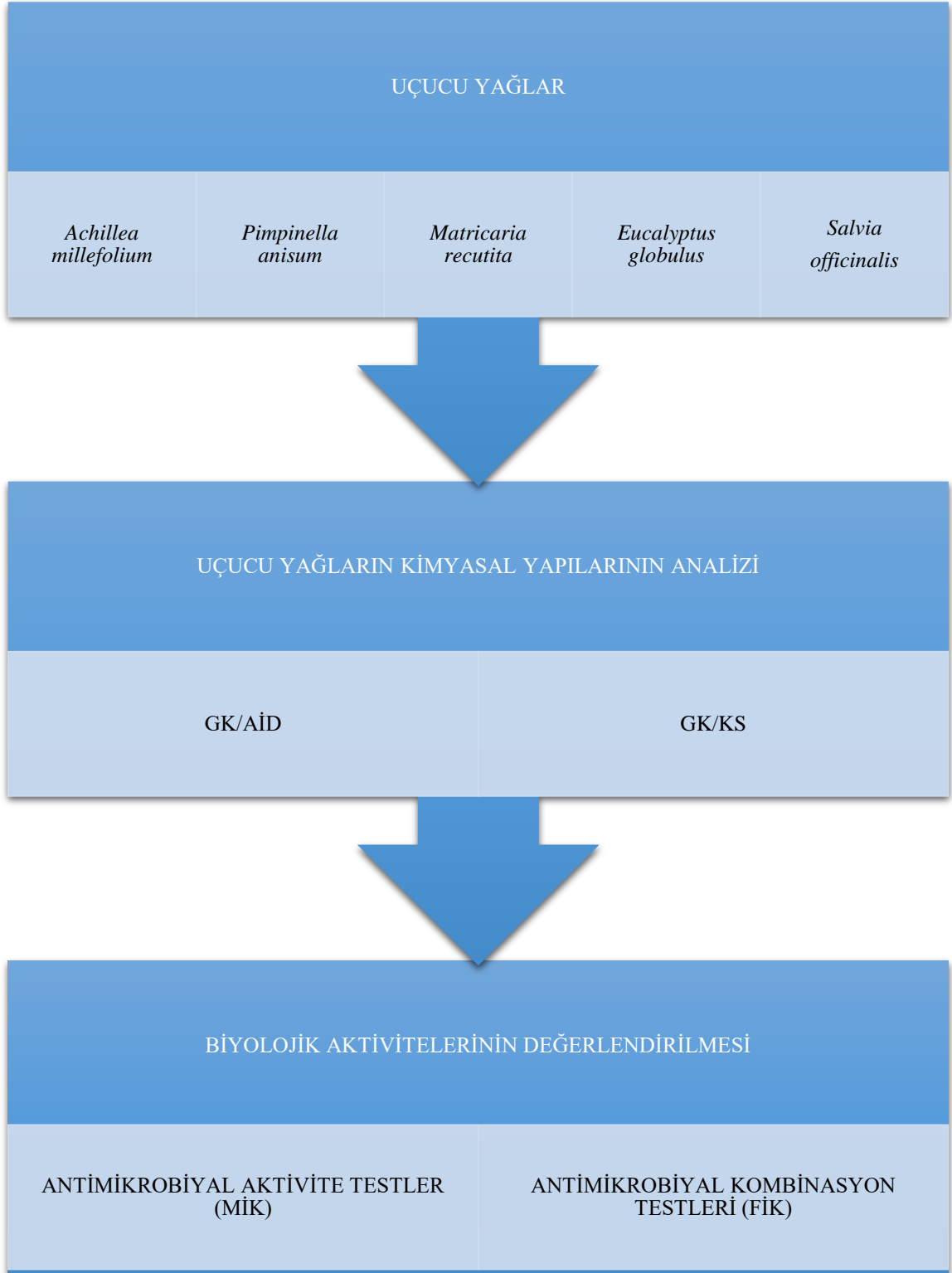
2.1.3. Kullanılan Besiyerleri

Mueller Hinton Agar (MHA), Mueller Hinton Broth (MHB), Potato Dextrose Agar (PDA) ve RPMI 1640 besiyerleri hazır olarak temin edilmiş ve uygun bir şekilde distile su ile sulandırılarak hazırlanmıştır. At kanı ile zenginleştirilmiş MHA için 5 mL at kanı MHA ile karıştırılmıştır (CLSI, 2007).

2.2. Araştırmada Kullanılan Cihazlar

- Gaz kromatografisi (Agilent 6890N GC),
- Gaz kromatografisi/ Kütle spektrometresi (Agilent 5975 GC/MSD),
- Steril kabin (Class Bio II),
- Vorteks (Ika Genius 3),
- Bakteriyolojik etüv (MMM-Incucell),
- Otoklav (Hirayama HV-50),
- Multikanal pipetör (Eppendorf),
- Ultra Derin Dondurucu (New Brunswick Scientific),
- McFarland Densitometre (Biosan).

Çizelge 2.2. Çalışma Şeması



2.3. Araştırma Yöntemleri

2.3.1. Gaz kromatografisi (GK)/Alev iyonizasyon dedektörü (AİD)

Ticari kaynaklardan temin edilen uçucu yağların kimyasal bileşenlerinin rölatif yüzdeleri GK yöntemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla Agilent 6890N GK sistemi, HP-Innowax (60 m × 0.25 mm Ø, 0,25 µm film kalınlığı) polar kolon ve taşıyıcı gaz olarak helyum (0,8 mL/dk akış hızı) kullanılmıştır. Enjeksiyon portu sıcaklığı 250°C'dir ve 300°C sıcaklıkta AID tip dedektör kullanılmıştır (Demirci vd., 2015, s. 40).

2.3.2. Gaz kromatografisi (GK)/Kütle spektrometre (KS)

Uçucu yağların kütle spektrumları GK/KS sistemi ile analiz edilmiştir. Agilent 5975 GK/KSD sistemi, HP-Innowax (60 m × 0.25 mm Ø, 0,25 µm film kalınlığı) polar kolon ve taşıyıcı gaz olarak helyum (0,8 mL/dk akış hızı) kullanılmıştır. Enjeksiyon portu sıcaklığı 250°C'dir. 70 eV elektron enerjisi ile 35-450 m/z kütle ağırlığındaki maddelerin analizleri gerçekleştirilmiştir. 60°C'de 10 dk, 4°C/dk artışla 220°C'ye, 220°C'de 10 dk, 1°C/dk artışla 240°C'ye yükselen toplam 80 dakikalık sıcaklık programı uygulanmıştır. Değerlendirme işlemlerinde "Başer Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi" ve Wiley GK/KS, Adams ve MassFinder 3.0 Kütüphane Tarama Yazılımları kullanılmıştır (Demirci vd., 2015, s. 40).

2.3.3. Sterilizasyon

Antimikrobiyal ve sinerjik aktivite deneylerinde kullanılan laboratuvar malzemeleri, besiyerleri ve kontamine olan malzemeler 121°C'de 1.5 atm basınç altında 20 dakika otoklavda sterile edilmiştir.

2.3.4. Mikroorganizmaların inkübasyonu

Corynebacterium striatum ATCC BAA-1293, *Staphylococcus aureus* ATCC 700699, suşlarını geliştirmek için MHA, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Streptococcus sanguinis* ATCC 10556 suşlarını geliştirmek için %5'lik at kanı içeren MHA besiyeri *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258 suşları için de PDA besiyeri olarak kullanılmıştır. Hazırlanan besiyerleri +4°C'de en fazla 2 hafta muhafaza edilmiştir.

Saflıkları kontrol edilmiş, %15'lik gliserol çözeltisinde -85°C'de saklanan mikroorganizmalar hazırlanan besiyerlerine aşılansarak bakteriyolojik etüvde 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılarak çoğalmaları sağlanmıştır. Gelişen kültürler McFarland No: 0.5 (bakteriler için yaklaşık 10⁸ CFU/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı türbidometre kullanılarak yapılmıştır (CLSI, 2007).

2.3.5. Mikrodilüsyon yöntemi

Deneylerde 96 kuyucuklu "U" tipi mikro plakaları kullanılmıştır. Uçucu yağlar ve standart maddeler için 12 kuyucuğun ilkinde test edilecek stok solüsyondan başlangıç konsantrasyonu 20 mg/mL olan çözeltiden 100'er µL olacak şekilde aktarılmıştır. 100 µL alınarak çift katlı seri dilüsyon yapılmıştır. Yoğunluğu ayarlanmış mikroorganizmalar MHB ve RPMI 1640 ile 1/100 seyreltilmiş ve plakalara 100'er µL uygulanmıştır. Hazırlanan plakalar 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda 20 µL Resazurin çözeltisi ilave edilmiş ve 37°C'de 3 saat inkübasyona bırakılarak renklenme ile teşhisi sağlanmıştır. İnkübasyon sonunda pembe renk olmayan kuyucuklar üremenin olmadığını göstermiştir. Sonuçlar minimum inhibisyon konsantrasyonları (mg/mL) şeklinde belirlenmiştir (CLSI, 2006). Besiyeri ve mikroorganizmaların bulunduğu kuyucuklar üreme kontrolü, sadece besiyerinin bulunduğu kuyucuklar sterilite kontrolü, bakteriler için siprofloksasin ve funguslar için nistatin antibiyotiklerinin bulunduğu kuyucuklar ise pozitif kontrol olarak değerlendirilmiştir. Deneyler 3 tekrarlı olarak yapılmış ve sonuçlar ortalamaları olarak verilmiştir.

2.3.6. Checkerboard yöntemi (Dama tahtası yöntemi)

Kombinasyonda kullanılan uçucu yağ ve antimikrobiyal maddeler sekiz seri çift katlı dilüsyonları hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu steril mikro plakaları alınarak A11 ve H11 arasındaki kuyucukları üreme kontrolü, A12 ve H12 arasındaki kuyucukları sterilite kontrolü olarak belirlenmiştir (Bkz. Şekil 2.1). Kombinasyondaki uçucu yağlar 8 yatay sıra; 1'den 8'e kadar azalan konsantrasyonda 50 µL olarak pipetlenmiştir. Antimikrobiyal maddeler 8 dikey sıra kullanılmış ve en düşük konsantrasyon plakanın 1 no'lu sütunundan başlayarak uygulanmıştır. Böylelikle kuyucuklarının her iki bileşeni de çeşitli konsantrasyonlarda içermesi sağlanmıştır. Hazırlanan bakteri ve fungus süspansiyonları 100'er µL olarak uygulanmıştır.

Daha sonra 100 µL (5×10^3 CFU/kuyucuk) 6 farklı mikroorganizma içeren kuyucuklar 37°C’de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından 20 µL Resazurin çözeltisi ilave edilmiş ve 37°C’de 3 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda pembe renk olmayan kuyucuklar üremenin olmadığını göstermiştir.

Checkerboard mikrodilüsyon yöntemi fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu indeksi (FİKİ) kullanılarak yapılmıştır. Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu (FİK) değeri her test numunesinin kombinasyon halindeki MİK değerinin uçucu yağın tek başına sahip olduğu MİK değerine bölünmesi ile hesaplanmıştır (Stanojevic vd., 2010, s. 169).

FİK indeksi (FİKİ) değeri hesaplanırken şu formül kullanılmıştır:

$$FİK X = X'in kombinasyondaki MİK değeri / X'in tek başına MİK değeri$$

$$FİK Y = Y'in kombinasyondaki MİK değeri / Y'in tek başına MİK değeri$$

$$FİKİ = FİK X + FİK Y$$

Sonuçlar: $FİKİ \leq 0.5$ = Sinerjik etki

$$0.5 < FİKİ \leq 1 = \text{Aditif etki}$$

$$1 < FİKİ < 4 = \text{Bağımsız etki}$$

$$FİKİ \geq 4 = \text{Antagonist etki şeklinde değerlendirilmiştir.}$$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Şekil 2.1. Checkerboard Yöntemi (Dama Tahtası Yöntemi) Uygulanması

3. BULGULAR VE YORUMLAR

3.1. Uçucu Yağların GK/KS ve GK/AİD Sonuçları

Çalışmada seçilen uçucu yağların kimyasal bileşenleri GK/AİD ve GK/KS ile belirlenmiştir. *Achillea millefolium* uçucu yağı için β -karyofillen (%17.0), β -pinen (%13.2), kafur (%10.0) ve sabinen (%9.7), *Pimpinella anisum* uçucu yağı için (*E*)-anetol (%93.5), *Matricaria recutita* uçucu yağı için bisabolol oksit A (%41.6), α -bisabolol (%19.4), (*E*)- β -farnesen (%17.0), α -bisabolol oksit B (%5.2), α -bisabolon oksit A (%5.0), kamazulen (%1.6), germakren D (%1.2), *Eucalyptus globulus* uçucu yağı için 1,8-sineol (%80), *Salvia officinalis* uçucu yağı için ise kafur (%26.2), 1,8-sineol (%14.2), α -pinen (%13.5) ve limonen (%11.5) ana bileşenler olarak tespit edilmiştir. GK/AİD sonuçları ile uçucu yağların içerdiği tüm bileşikler Çizelge 3.3 ile 3.7’de verilmiştir.

Çizelge 3.3. *Achillea millefolium* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	BİLEŞİK	%
1032	α -Pinen	6.0
1035	α -Tuyen	0.1
1072	α -Fenken	0.3
1076	Kamfen	1.5
1118	β -Pinen	13.2
1132	Sabinen	9.7
1174	Mirsen	0.3
1176	α -Fellandren	0.1
1188	α -Terpinen	0.5
1203	Limonen	1.0
1213	1,8-Sineol	6.9
1246	(<i>Z</i>)- β -Osimen	e
1255	γ -Terpinen	3.6
1266	(<i>E</i>)- β -Osimen	0.2
1280	<i>p</i> -Simen	1.7
1298	Terpinolen	0.5
1358	Artemisia keton	1.5
1437	α -Tuyon	1.1
1439	γ -Kamfolen aldehit	0.1
1495	Bisikloelemen	0.1
1497	α -Kopaen	0.2
1532	Kafur	9.7
1535	β -Bourbonen	0.3
1589	β -Yılanen	0.8
1590	Bornil asetat	3.5
1549	β -Kubeben	0.4

Çizelge 3.3. (Devam) *Achillea millefolium* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	BİLEŞİK	%
1612	β -Karyofillen	17.0
1668	(Z)- β -Farnesen	2.8
1659	γ -Gurjunen	0.6
1687	α -Humulen	1.5
1682	δ -Terpineol	0.6
1704	γ -Murolen	1.6
1719	Borneol	1.9
1726	Germakren-D	5.4
1726	Zingiberen	0.5
1740	α -Murolen	0.5
1758	(E-E)- α -Farnesen	0.2
1773	δ - Kadinen	0.9
1776	γ -Kadinen	1.0
1783	β -Seskuifellandren	0.2
1786	Ar-Kurkumen	0.1
1807	α - Kadinen	0.1
2001	İzokaryofillen oksit	0.1
2008	Karyofillen oksit	0.6
2144	Spatulenol	0.1
2228	8Z-(2,3)-Dihidromatrikaria ester	0.1
2423	Azunol	0.2
Toplam		99.3

RRI: Relative retention index, e: Eser miktar.

Çizelge 3.4. *Pimpinella anisum* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	BİLEŞİK	%
1032	α -Pinen	e
1118	β -Pinen	e
1132	Sabinen	e
1176	α -Fellandren	e
1203	Limonen	e
1213	1,8-Sineol	e
1255	γ -Terpinen	e
1280	<i>p</i> -Simen	e
1298	Terpinolen	e
1337	Geijeren	e
1290	Terpinolen	e
1532	Kafur	e
1553	Linalol	0.1
1591	Bornil asetat	e
1594	<i>trans</i> - β -Bergamoten	e
1479	β -Elemen	e

Çizelge 3.4. (Devam) *Pimpinella anisum* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	BİLEŞİK	%
1612	β -Karyofillen	e
1661	α -Himakalen	e
1668	(Z)- β -Farnesen	e
1687	Metil kavikol	2.5
1709	α -Terpinil asetat	e
1711	γ -Himakalen	1.2
1729	β -Himakalen	0.1
1726	α -Zingiberen	0.1
1741	β - Bisabolen	0.2
1772	(Z)-Anetol	0.2
1786	<i>ar</i> - Kurkumen	0.1
1845	(E)-Anetol	93.5
2053	Anisaldehit	0.5
2170	Osmorhizol	e
2171	Anisketon	0.1
2269	Guaya-6,10(14)-dien 4- β -ol	e
2296	Miristisin	0.1
2384	Dilapiol	0.1
2698	Epoksi- <i>trans</i> - Psödoizoöjenil- 2-metil bütirat	e
Toplam		98.8

RRI: Relative retention index, e: Eser miktar.

Çizelge 3.5. *Matricaria recutita* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	Bileşik	%
1246	(Z)- β -Osimen	e
1255	γ -Terpinen	0.1
1266	(E)- β -Osimen	0.2
1280	<i>p</i> -Simen	0.1
1358	Artemisia keton	0.2
1400	Nonanal	e
1403	Yomogi alkol	e
1495	Bisikloelemen	e
1497	α -Kopaen	e
1510	Artemisia alkol	0.1
1550	α -İzokomen	0.1
1600	β -Elemen	e
1612	β -Karyofillen	e
1628	Aromadendren	e
1661	Alloaromadendren	0.1
1668	(E)- β -Farnesen	17.0
1704	γ -Murolen	0.1

Çizelge 3.5. (Devam) *Matricaria recutita* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	Bileşik	%
1726	Germakren-D	1.2
1755	Bisiklogermakren	0.3
1758	(<i>E-E</i>)- α -Farnesen	0.7
1773	δ -Kadinen	0.1
1776	γ -Kadinen	0.1
1941	α -Kalakoren	0.5
2050	(<i>E</i>)-Nerolidol	0.1
2131	Hekzahidrofarnesil aseton	0.3
2144	Spatulenol	0.4
2156	α -Bisabolol oksit B	5.2
2187	<i>T</i> -Kadinol	0.5
2200	α -Bisabolon oksit A	5.0
2232	α -Bisabolol	19.4
2298	Dekanoik asit	0.5
2300	Trikosan	0.1
2430	Kamazulen	1.6
2438	α -Bisabolol oksit A	41.6
2400	Pentakosan	0.3
2931	Hekzadekanoik asit	0.4
Toplam		96.3

RRI: Relative retention index, e: Eser miktar.

Çizelge 3.6. *Eucalyptus globulus* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	BİLEŞİK	%
1032	α -Pinen	1.7
1118	β -Pinen	0.5
1159	δ -3-Karen	0.1
1174	Mirsen	1.0
1176	α -Fellandren	1.0
1203	Limonen	7.5
1213	1,8-Sineol	80.0
1246	(<i>Z</i>)- β -Osimen	0.2
1255	γ -Terpinen	2.7
1266	(<i>E</i>)- β -Osimen	e
1280	<i>p</i> -Simen	4.2
1298	Terpinolen	e
Toplam		98.9

RRI: Relative retention index, e: Eser miktar.

Çizelge 3.7. *Salvia officinalis* Uçucu Yağının Bileşimi

RRI	BİLEŞİK	%
1014	Trisiklen	0.2
1032	α -Pinen	13.5
1072	α -Fenken	0.1
1076	Kamfen	3.5
1118	β -Pinen	2.2
1132	Sabinen	0.3
1174	Mirsen	1.1
1203	Limonen	11.5
1213	1,8-Sineol	14.1
1246	(Z)- β -Osimen	0.1
1255	γ -Terpinen	0.2
1266	(E)- β -Osimen	e
1280	p-Simen	0.3
1298	Terpinolen	e
1474	<i>trans</i> -Sabinen hidrat	e
1532	Kafur	26.1
1553	Linalol	1.0
1565	Linalil asetat	8.0
1590	Bornil asetat	4.2
1591	İzobornil asetat	0.1
1612	β -Karyofillen	0.4
1611	Terpinen-4-ol	0.1
1658	Sabinil asetat	0.5
1682	δ -Terpineol	0.7
1687	α -Humulen	e
1709	α -Terpinil asetat	0.9
1706	α -Terpineol	3.0
1719	Borneol	7.4
1751	Karvon	e
1755	Bisiklogermakren	e
1765	Geranil asetat	e
1773	δ -Kadinen	e
1819	Geranil izobütirat	0.1
1857	Geraniol	0.1
2008	Karyofillen oksit	e
2144	Spatulenol	e
Toplam		99.7

RRI: Relative retention index, e: Eser miktar.

3.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Uçucu yağlar ve antimikrobiyal maddeler ağız boşluğunda enfeksiyonlara neden olan dört bakteri ve iki fungusu karşı denenmiştir. Maddelerin ve kontrollerin bulunduğu kuyucuklar Şekil 3.2’de şematize edilmiştir. Plak üzerindeki 11. sıra kuyucukları sterilite kontrolü, 12. satır kuyucukları ise üreme kontrolü olarak kullanılmıştır. Uçucu yağların ve antimikrobiyal maddelerin seyreltilmesi 1. kuyucuktan başlayarak 10. kuyucuğa kadar yapılmıştır.

Mikroorganizmaların bulunduğu plakaların inkübasyon sonunda Resazurin ilave edilip 3 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda meydana gelen renk değişimleri Görsel 3.18’de sunulmuştur. Bakteri içeren kuyucuklarda meydana gelen pembe renk bakteri üremesinin gerçekleştiğini, mavi renk ise üremenin olmadığını gösterir. Kanlı MHB besiyerinin kullanıldığı plakalarda meydana gelen kırmızı renklenme üremenin varlığını gösterir. İlk pembe kuyucuktan bir önceki kuyucuk MİK değeri olarak bulunmuştur.

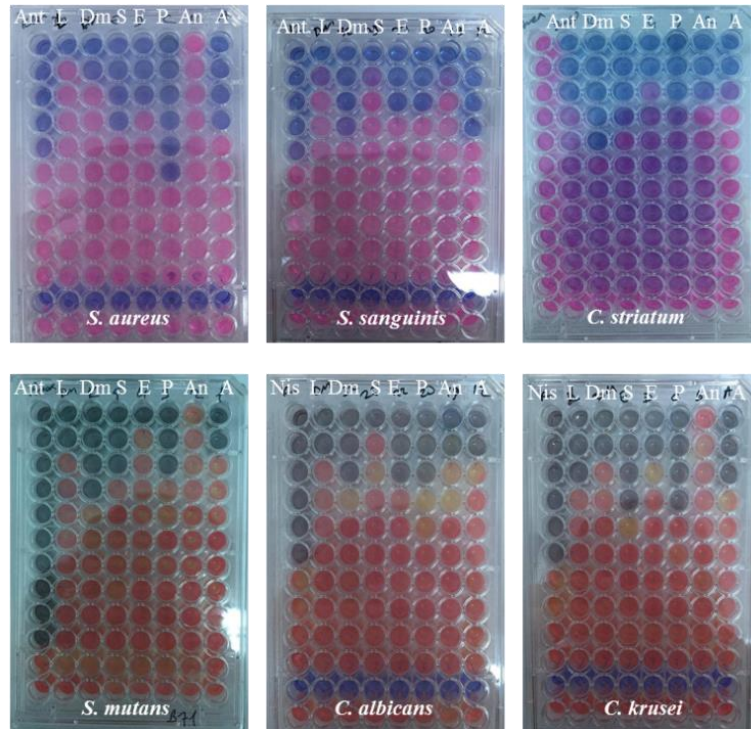
Belirlenen MİK değerleri mg/mL cinsinden Çizelge 3.8’de verilmiştir. MİK değerlerine bakıldığında uçucu yağların ağız patojenlerine karşı düşük konsantrasyonlarda antimikrobiyal maddeler kadar etkili olmadığı görülmüştür. Uçucu yağların etki gösterdiği konsantrasyonlar 5.00 ile 1.25 mg/mL arasındaki değerler olarak bulunmuştur. En etkili olan uçucu yağ *M. recutita* 0.62 mg/mL konsantrasyon ile *S. aureus* suşuna, 2.5 mg/mL konsantrasyon ile *S. mutans* ve *S. sanguinis* suşlarına karşı etkili bulunmuştur. *P. anisum* ve *E. globulus* yağlarında etkili konsantrasyonu yüksek olarak düşünülmektedir.

Çizelge 3.8. Mikrodilüsyon Yöntemi ile Yapılan Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (mg/mL)

Maddeler	<i>S. mutans</i>	<i>S. sanguinis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. striatum</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>
<i>Achillea millefolium</i>	5	5	2.5	20	2.5	2.5
<i>Pimpinella anisum</i>	>20	>20	>20	>20	>20	>20

Çizelge 3.8. (Devam) Mikrodilüsyon Yöntemi ile Yapılan Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (mg/mL)

Maddeler	<i>S. mutans</i>	<i>S. sanguinis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. striatum</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>
<i>Matricaria recutita</i>	2.5	2.5	0.625	10	2.5	2.5
<i>Eucalyptus globulus</i>	10	10	5	>20	5	5
<i>Salvia officinalis</i>	2.5	2.5	2.5	10	5	5
<i>Siprofloksasin</i>	0.4	0.4	0.2	0.2	-	-
<i>Nistatin</i>	-	-	-	-	0.2	0.2



A: *Achillea millefolium* uçucu yağı, An: *Pimpinella anisum* uçucu yağı, P: *Marticaria recutita* uçucu yağı, E: *Eucalyptus globulus* uçucu yağı, S: *Salvia officinalis* uçucu yağı, Ant: Siprofloksasin, Nis: Nistatin, L: Listerin R

Görsel 3.18. Resazurin İlave Edilmiş Plak Görüntüleri

3.3. Checkerboard Yöntemi (Dama Tahtası Yöntemi) ile Sinerjik Aktivite Sonuçları

Antimikrobiyal aktivite gösteren uçucu yağlar antibiyotikler ile kombine edilerek sinerjik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal aktivite gösteren *A. millefolium*, *M. recutita* ve *S. officinalis* uçucu yağları tetrasiklin ile kombine edilmiş ve *S. mutans*, *C. striatum*, *S. sanguinis* ve *S. aureus* mikroorganizmalarına karşı denenmiştir. Elde edilen FİKİ değerleri olarak Çizelge 3.9’da verilmiştir.

A. millefolium uçucu yağının tetrasiklin ile kombinasyonu *S. mutans* ve *C. striatum* suşlarına karşı bağımsız etki görülmüştür (FİKİ=1.5-2 µg/mL). *S. sanguinis* suşuna karşı aditif etki görülmüştür (FİKİ=0.75 µg/mL). *S. aureus* suşu için ise MİK değeri tespit edilemediğinden sonuç alınamamıştır.

M. recutita uçucu yağı *S. mutans* ve *C. striatum* suşlarına karşı MİK değeri (MİK>6250 µg/mL) yüksek konsantrasyonlarda olduğundan sinerjik aktivite değerlendirilmesi yapılmamıştır. *S. sanguinis* suşuna karşı ise aditif etki görülmüştür (FİKİ=1.25 µg/mL). FİKİ= 0.46 µg/mL değeri ile *M. recutita* uçucu yağı ve tetrasiklin *S. aureus* suşuna karşı sinerjik etki göstermiştir.

S. officinalis uçucu yağı ise *S. sanguinis* ve *S. aureus* suşlarına karşı aditif etki göstermiştir (FİKİ= 1-1.5 µg/mL). Checkerboard yönteminde MİK değeri 6250 µg/mL’den yüksek olduğu bulunduğu *S. mutans* ve *C. striatum* suşları için değerlendirme yapılamamıştır.

Çizelge 3.9. Uçucu yağ ve antibiyotik Checkerboard yöntemi ile sinerjik aktivite sonuçları (µg/mL)

Kombinasyon	Bakteri	Uçucu yağ			Tetrasiklin				Sonuç
		*T	**K	FİK	T	K	FİK	FİKİ	
A + TCY	<i>S. mutans</i>	390	390	1	0.35	0.175	0.5	1.5	Bağımsız etki
P + TCY	<i>S. mutans</i>	>6250	>6250	-	<0.087	<0.087	-	-	-
S + TCY	<i>S. mutans</i>	>6250	>6250	-	<0.087	<0.087	-	-	-
A + TCY	<i>C. striatum</i>	195	195	1	0.35	0.35	1	2	Bağımsız etki
P + TCY	<i>C. striatum</i>	>6250	>6250	-	<0.087	<0.087	-	-	-

Çizelge 3.9. (Devam) Uçucu yağ ve antibiyotik Checkerboard yöntemi ile sinerjik aktivite sonuçları ($\mu\text{g/mL}$)

Kombinasyon	Bakteri	Uçucu yağ			Tetrasiklin				Sonuç
		*T	**K	FİK	T	K	FİK	FİKİ	
S + TCY	<i>C. striatum</i>	>6250	>6250	-	<0.087	<0.087	-	-	-
A + TCY	<i>S. sanguinis</i>	780	390	0.5	0.087	0.35	0.25	0.75	Aditif etki
P + TCY	<i>S. sanguinis</i>	48.7	195	0.25	0.087	0.087	1	1.25	Aditif etki
S + TCY	<i>S. sanguinis</i>	390	195	0.5	0.35	0.175	0.5	1	Aditif etki
A + TCY	<i>S. aureus</i>	>6250	>6250	-	<0.087	<0.087	-	-	-
P + TCY	<i>S. aureus</i>	1562	390	0.24	3.1	0.7	0.22	0.46	Sinerjik etki
S + TCY	<i>S. aureus</i>	1562	780	0.5	0.35	0.35	1	1.5	Aditif etki

A: *Achillea millefolium* uçucu yağı, P: *Marticaria recutita* uçucu yağı, S: *Salvia officinalis* uçucu yağı, TCY: Tetrasiklin; *T: Tek başına MİK değeri, **K: Kombinasyondaki MİK değeri

4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Mikroorganizmalar, antibiyotiklerin bilinçsiz kullanımı nedeniyle bu ilaçlara karşı direnç geliştirmekte ve hastalıkların tedavisi zorlaşmaktadır. Bunun yanında ilaçların yan etkileri ve tedavi masraflarının yükselmesi nedeniyle bitkilerle tedaviye yönelim başlamıştır. Uçucu yağlar ise yapılarında bulunan kompleks bileşikler sayesinde çok farklı etkiler göstermektedirler. Mikroorganizmalar bu kompleks yapıya direnç geliştirmekte zorlanmaktadır. Bu özellikleri sayesinde uçucu yağların antimikrobiyal ilaçlarla kombine edilmesi aktiviteyi arttırmakta ve mikroorganizmanın direnç geliştirmesini zorlaştırmaktadır (Kon ve Rai, 2013, s. 149).

Bu tez çalışması kapsamında, uzun yıllardır ağız boşluğu hastalıkları tedavisinde kullanılan bitkilerden olan *Achillea millefolium* L., *Pimpinella anisum* L., *Matricaria recutita* L., *Eucalyptus globulus* L. ve *Salvia officinalis* L.' in farmakope kalitesindeki uçucu yağları incelenmiş ve ağız patojeni olarak bilinen *Corynebacterium striatum* ATCC BAA-1293, *Staphylococcus aureus* ATCC 700699, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Streptococcus sanguinis* ATCC 10556 *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258 mikroorganizmalarına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri ve sinerjik etkileri değerlendirilmiştir. Bu konu ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar incelenmiş ve derlenmiştir.

Geleneksel olarak pek çok bitki ağız ve diş hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitkilerin halk arasındaki isimleri, bitkilerin kullanılan kısımları ve kullanım şekilleri ve amaçları Çizelge 1.1'de listelenmiştir. Aynı zamanda farmakolojik etkinliği tanımlanmış bitkilere de değinilmiştir.

Çizelge 3.8'de belirtildiği üzere *A. millefolium* uçucu yağı MİK değeri *S. mutans* ve *S. sanguinis* suşlarına karşı 5 mg/mL, *S. aureus*, *C. albicans* ve *C. krusei* suşlarına karşı ise 2.5 mg/mL olarak bulunmuştur. *C. striatum* suşu için ise 20 mg/mL'den büyük olarak değerlendirilmiştir. Yapılan literatür çalışmasında *S. aureus* ve *C. albicans* mikroorganizmaları için MİK değerleri 5 µg/mL olarak bulunmuştur (Kazemi, 2015, s. 220). Başka bir çalışmada *S. aureus* suşuna karşı MİK değeri 72 mg/mL, *C. albicans* suşuna karşı 4.50 mg/mL ve *C. krusei* suşuna karşı 18 mg/mL MİK değeri ile *A. millefolium* uçucu yağı güçlü aktivite göstermiştir (Candan vd., 2003, s. 219). Disk difüzyon yöntemi ile yapılan aktivite testinde ise *A. millefolium* uçucu yağının *S. aureus*

suşuna karşı inhibisyon zon çapı 15.7 mm olarak bulunmuş ve yüksek aktivite göstermiştir (Almadiy vd., 2016, s. 533). Başka bir çalışmada inhibisyon zon çapı 14 mm olarak bulunmuş ve antimikrobiyal aktivitesinin varlığı gösterilmiştir (Sevindik vd., 2016, s. 378). *A. millefolium* uçucu yağı için ana bileşikler olarak β -karyofillen (%17.0), β -pinen (%13.2), kafur (%10.0) ve sabinen (%9.7) tespit edilmiştir. Yapılan sinerjik aktivite sonucunda tetrasiklin ile aditif ve bağımsız etki göstermiştir.

Bu tez çalışmasında kullanılan *P. anisum* uçucu yağı kimyasal bileşiminde yüksek oranda (*E*)-anetol (%93.5) bulunmuştur. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmasında *P. anisum* için MİK değeri 20 mg/mL'den daha yüksek konsantrasyonlar elde edilmiştir. Uçucu yağın göstermiş olduğu düşük aktivite nedeniyle sinerji çalışması yapılmamıştır. Fakat literatürde bulunan çalışmalara bakıldığında *S. aureus* için MİK değerinin 3 μ L/mL olduğu görülmüştür (Bazargani ve Rohloff, 2015, s. 159). *P. anisum* ve *Thymus vulgaris* uçucu yağlarının kombinasyonu ile de *S. aureus* suşuna karşı 62.5 μ g/mL MİK değeri bulunmuştur (Al-Bayati, 2008, s. 405). *Candida* suşları için yapılan disk difüzyon testinde ise zon çapı 8 mm olarak bulunmuştur (Gülçin vd., 2003, s. 380).

M. recutita uçucu yağının ana bileşikleri olarak bisabolol oksit A (%41.6), α -bisabolol (%19.4), (*E*)- β -farnesen (%17.0), α -bisabolol oksit B (%5.2), α -bisabolon oksit A (%5.0), kamazulen (%1.6), germakren D (%1.2) tespit edilmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite sonucunda ise MİK değerleri *S. aureus* suşuna karşı 0.625 mg/mL, *C. striatum* suşuna karşı 10 mg/mL ve diğer suşlara karşı 2.5 mg/mL olarak bulunmuştur. Kombinasyon çalışmasında diğer suşlara karşı aditif etki göstermişken; *S. aureus* suşuna karşı tetrasiklin ile sinerjik etki (FİKİ= 0.46 μ g/mL) göstermiştir. Literatürde *M. recutita* uçucu yağının amfoterisin B ile kombinasyonu sonucu *Candida* suşlarına karşı yapılan çalışmalar yer almaktadır (Nozaki vd., 2010, s. 900).

Tez çalışması kapsamında *E. globulus* uçucu yağının *C. striatum* suşuna karşı MİK değeri 20 mg/mL'den büyük konsantrasyonlarda ve diğer suşlar için ise 5 ve 10 mg/mL olarak bulunmuştur. MİK değerlerinin yüksek olması nedeniyle kombinasyon çalışması yapılmamıştır. Fakat literatürde *Candida* suşlarına karşı amfoterisin B ile kombine edilmiştir (Nozaki vd., 2010, s. 900). Ayrıca yine *Candida* suşlarına karşı ketokonazol ile kombine edilerek denenmiştir (Lim, 2008, s. 3). Gentamisin ile kombinasyonda ise *P. aeruginosa* suşuna karşı denenmiştir (Pereira vd., 2014, s. 5). *E. globulus* uçucu yağ için %80.0 oranında 1,8-sineol ana bileşik olarak tespit edilmiştir.

S. officinalis uçucu yağı bileşiminde kafur (%26.2), 1,8-sineol (%14.2), α -pinen (%13.5) ve limonen (%11.5) bileşiklerini içerir. *S. mutans*, *S. sanguinis* ve *S. aureus* suşlarına karşı MİK değeri 2.5 mg/mL, *Candida* suşlarına karşı ise 5 mg/mL olarak bulunmuştur. *C. striatum* suşuna karşı ise MİK 10 mg/mL olarak hesaplanmıştır. Yapılan sinerjik aktivite çalışmasında *S. sanguinis* ve *S. aureus* suşuna karşı aditif etki (FİKİ=1-1.5 μ g/mL) gözlenmiştir. *S. mutans* ve *C. striatum* için FİKİ hesaplanamamıştır. Literatürde *S. aureus* suşuna karşı norfloksasin ile kombine edilmiş çalışmalara rastlanmıştır (Rosato vd., 2007, s. 729).

Sonuç olarak, hastalıkların tedavisi için doğal ve zararsız olarak görülen bitkisel ürünler, ilaçlardan daha çok tercih edilmektedir ve yaptığımız bu çalışmanın sonuçları prelinik ve klinik çalışmaların temel basamağı olması açısından önemlidir. Daha detaylı ve özellikle etki mekanizmalarını aydınlayabilecek çalışmalar arttırılmalıdır. Bunun yanında antimikrobiyal etkinliğin arttırılmasını sağlayarak uçucu yağların ve antibiyotik maddelerin kombinasyonu daha farklı mikroorganizmalara karşı denenmesi ve çeşitlendirilmesi önem taşımaktadır. Böylelikle ağız patojenlerine karşı daha etkin ve güvenli tedavi sağlanabilir.

KAYNAKÇA

- Akpan, A. ve Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 78, 455-459.
- Al-Bayati, F.A. (2008). Synergistic antibacterial activity between *Thymus vulgaris* and *Pimpinella anisum* essential oils and methanol extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 116, 403–406.
- Almadiy, A.A., Nenaah, G.E., Assiuty, B.A.A., Moussa, E.A., Mira, N.M. (2016). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils and major fractions of four *Achillea* species and their nanoemulsions against foodborne bacteria. *LWT - Food Science and Technology*, 69, 529-537.
- Altan, S. (2010). *Ağız Ve Diş Preparatlarında Farmasötik Ve Mikrobiyolojik Kalite Kontrol Çalışmaları* Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Mersin: Mersin Üniversitesi
- Başer, K.H.C. ve Buchbauer G. (2010). *Handbook of Essential Oils*. Londra: CRC Press.
- Baumgartner, L., Sosa, S., Atanasov, A.G., Bodensieck, A., Fakhrudin, N., Bauer, J., Favero, G.D., Ponti, C., Heiss, E.H., Schwaiger, S., Ladurner, A., Widowitz, U., Loggia, R.D., Rollinger, J.M., Werz, O., Bauer, R., Dirsch, V.M., Tubaro, A., Stuppner, H. (2011a). Lignan derivatives from *Krameria lappacea* roots inhibit acute inflammation *in vivo* and pro-inflammatory mediators *in vitro*. *Journal of Natural Products*, 74, 1779-1786.
- Baumgartner, L., Schwaiger, S. ve Stuppner, H. (2011b). Quantitative analysis of anti-inflammatory lignan derivatives in *Ratanhia radix* and its tincture by HPLC–PDA and HPLC–MS. *Journal of Pharm Biomedical Analysis*, 56(3), 546-552.
- Bazargani, M.M. ve Rohloff, J. (2015). Antibiofilm activity of essential oils and plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilms. *Food Control*, 61, 156-164.
- Bernardesa, W.A., Lucarinia, R., Tozattia, M.G., Souzaa, M.G.M., Silvaa M.L.A., da Silva Filhoa, A.A., Martinsa, C.H., Crottia, A.E., Paulettia, P. M., Groppob, M., Cunha, W.R. (2010). Antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* against oral pathogens: relevance of carnosic acid and carnosol. *Chemistry & Biodiversity*, 7, 1825-1840.

- Bhattacharya, S., Virani, S., Zavro, M., Haas, G.J. (2003). Inhibition of *Streptococcus mutans* and other oral Streptococci by hop (*Humulus lupulus* L.) constituents. *Economic Botany*, 57 (1), 118-125.
- Candan, F., Ünlü, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., Sökmen, A., Akpulat, H.A. (2003). Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *millefolium* Afan. (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 215–220.
- Carmona, T.I, Dios, P.D. ve Scully, C. (2007). Efficacy of antibiotic prophylactic regimens for the prevention of bacterial endocarditis of oral origin. *Journal of Dental Research*, 86(12), 1142-1159.
- CLSI. (2006). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, M7-A7, Clinical and Laboratory Standards Institute, 26.
- CLSI. (2007). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement, M100-S17, Clinical and Laboratory Standards Institute 27.
- Çiçek, Y., Özgöz, M. ve Çanakçı, R. (2004). *Streptococcal gingivitis*: A report of case with a description of a unique gingival prosthesis. *Journal of Contemporary Dental Practices*, 3 (5), 150-157.
- Davis PH. (1975). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol. 5. Edinburgh: University Press.
- Damar, M. (2009). *Dil mobil kısım ve ağız tabanı kanser cerrahisinde cerrahi rezeksiyon ve rekonstrüksiyon tekniklerinin onkolojik, fonksiyonel, klinik ve kozmetik yönden karşılaştırılması*. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi.
- Demirci, F., Bayramiç, P., Göger, G., Demirci, B., Başer, K.H.C. (2015). Characterization and antimicrobial evaluation of the essential oil of *Pinus pinea* L. from Turkey. *Natural Volatiles and Essential Oils*, 2 (2), 39-44.
- Giannini, T.C., Takahasi, A., Medeiros, M.C.M.P., Saraiva, A.M., Alves-dos-Santos I. (2011). Ecological niche modeling and principal component analysis of *Krameria* Loefl. (Krameriaceae). *Journal of Arid Environments*, 75, 870-872.

- Gülçin, İ., Oktay, M., Kireççi, E., Küfrevioğlu, Ö.İ. (2003). Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food Chemistry*, 83, 371–382.
- Güler, E. (2006). *Ağız-diş sağlığı eğitimi verilen ve koruyucu uygulama yapılan gebelerde ve bebeklerinde Streptococcus mutans düzeylerinin karşılaştırmalı incelenmesi*. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi.
- Faydaoğlu, E. ve Sürücüoğlu, M. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 11 (1), 52-67.
- Hamidpour, M., Hamidpour, R., Hamidpour, S., Shahlari, M. (2014). Chemistry, pharmacology, and medicinal property of sage (salvia) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease and cancer. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 4(2): 82–88.
- Hammer, K.A., Dry, L., Johnson, M., Michalak, E.M., Carson, C.F., Riley, T.V. (2003). Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil *in vitro*. *Oral Microbiology Immunology*, 18, 389-392.
- Kazemi, M. (2015). Chemical composition and antimicrobial, antioxidant activities and anti-inflammatory potential of *Achillea millefolium* L., *Anethum graveolens* L., and *Carum copticum* L. essential oils. *Journal of Herbal Medicine*, 5, 217-222.
- Kocabeyoğlu, Ö., Aktan, H.T. ve Sonuvar, S. (1992). Sarımsağın su, alkol ve eter ekstraktlerinin antimikrobik etkisinin karşılaştırmalı olarak araştırılması. *ANKEM Dergisi*, 3, 425-429.
- Kon, K. V. ve Rai, M.K. (2013). Combining essential oils with antibiotics and other antimicrobial agents to overcome multidrug-resistant bacteria. Kon, K. V. ve Rai, M.K. (Eds). *Fighting multidrug resistance with herbal extracts, essential oils and their components* içinde (s. 149-164). USA: Academic Press
- Kotan, R., Cakir, A., Dadasoglu, F., Aydın, T., Cakmakci, R., Ozer, H., Saban Kordali, S., Mete E., Dikbas, N. (2009). Antibacterial activities of essential oils and extracts of Turkish *Achillea*, *Satureja* and *Thymus* species against plant pathogenic bacteria. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90 (1), 145-160.

- Kumar, P., Ansari, S.H. ve Ali, J. (2009). Herbal remedies for the treatment of periodontal disease-a patent review, Donnelly, R. (Ed.) *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* İçinde (s. 221-228). UK: Queen's University Belfast.
- Kumar, V., Kumar A., Sharma, M., Singh, J. (2015). Herbs in dental health care. *Journal of Science*, 5(8), 646-652.
- Külekci, G. ve Gökbuget, A. (2009). Ağız mikroflorasının genel sağlığa etkisi. *ANKEM Dergisi*, 23 (3), 137-145.
- Laine, F.J. ve Smoker, W.R. (1995). Oral cavity: anatomy and pathology. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 16 (6), 527-545.
- Li, X., Kolltveit M., Tronstad, T., Olsen, I. (2000). Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 13 (4), 547-558.
- Lim, S. (2008). Combined effects of the essential oil from *Eucalyptus globulus* with ketoconazole against *Candida* and *Trichophyton* Species. *Natural Product Sciences*, 14 (1), 1-5.
- MacCartty, D. ve Claffey, N. (1990). Acute necrotizing ulcerative gingivitis is associated with attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 18, 776-779.
- Messgu, M. (1998). *Hayat Veren Şifalı Otlar*. 2. Baskı. İstanbul: AD Kitapçılık.
- Murphy, K., Kubin, Z.J., Shepherd, J.N., Ettinger, R.H. (2010). *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine*, 17, 674-678.
- Mller-Jakic, B., Breu, W., Prbstle, A., Redl, A., Greger, H., Bauer, R. (1994). *In vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from *Echinacea* and *Achillea* species. *Planta Medica*, 60 (1), 37-40.
- Nishikawara, F., Nomura, Y., Susumu I., Senda, A., Hanada, N. (2007). Evaluation of cariogenic bacteria. *European Journal of Dentistry*, 1, 31-39.
- Noumi, E., Snoussi, M. ve Bakhrouf, A. (2010). *In vitro* effect of *Melaleuca alternifolia* and *Eucalyptus globulus* essential oils on mycelia formation by oral *Candida albicans* strains. *African Journal of Microbiology Research*, 4 (12), 1332-1336,
- Nozaki, A., Takahashi, E., Okamoto, K., Ito, H., Hatano, T. (2010). Antifungal activity of essential oils and their constituents against *Candida* spp. and their effects on activity of amphotericin B. *Yakugaku Zasshi*, 130 (6), 895-902.
- zbayrak, S. (1993). *Oral mukoza hastalıkları*. İstanbul: Quintessence Books.

- Park, M., Bae, J. ve Lee, D. (2008). Antibacterial activity of [10]-gingerol and [12]-gingerol isolated from ginger rhizome against periodontal bacteria. *Phytotherapy Research*, 22 (11), 1446-1449.
- Pereira, V., Dias, C., Vasconcelos, M., Rosa, E., Saavedra, M. (2014). Antibacterial activity and synergistic effects between *E. globulus* leaf residues and antibiotics against several isolates of respiratory tract infections *P. aureginosa*. *Industrial Crop and Products*, 52, 1-7.
- Rosan, B. (1994). The streptococci. Nisengard, R.J. ve Newman, M.G. (Eds) *Oral microbiology and immunology* içinde (s. 129-146). London: WB Saunders Company.
- Rosato, A., Vitali, C., De Laurentis, N., Armenise, D., Antonietta Milillo, M. (2007). Antibacterial effects of some essential oils administered alone or in combination with norfloxacin. *Phytomedicine*, 14 (11), 727-732.
- Şirin, Ş. (1991). Ağız ve Diş İnfeksiyonlarının Sınıflandırılması. *ANKEM Dergisi*, 5 (4), 416-422.
- Sert, E., Sert, A., Kalaycı, M.Z., Sakarya, A.A., Yüksel, Ş.B. (2015). Ağız ve Diş Sağlığında Fitoterapinin Yeri. *Turkish Journal of Integrative Medicine*, 3(2), 35-40.
- Sevindik, E., Abacı, Z.T., Yamaner, Ç., Ayvaz, M. (2016). Determination of the chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Teucrium polium* and *Achillea millefolium* grown under North Anatolian ecological conditions. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 30 (2), 375-380.
- Shojaii, A. ve Fard, M.A. (2012). Review of pharmacological properties and chemical constituents of *Pimpinella anisum*. *International Scholarly Research Network ISRN Pharmaceutics*, 1-8.
- Silva, J., Abebe, W., Sousa, S. M., Duarte, V. G., Machado, M. I. L., Matos, F. J. A. (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2), 277-283.
- Saman Soleimanpour, S., Sedighinia, F.S., Afshar, A.S., Zarif, R., Asili, J., Ghazvini K. (2013). Synergistic antibacterial activity of *Capsella bursa-pastoris* and *Glycyrrhiza glabra* against oral pathogens. *Jundishapur Journal Microbiology*, 6 (8), 1-6.

- Srivastana J., Shankar E. ve Gupta S. (2010). Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future. *Molecular Medicine Reports*, 3, 895-901.
- Stanojevic, D., Comic, L., Stefanovic, O., ve Solujic-sukdolak, S. (2010). *In vitro* synergistic antibacterial activity of *Salvia officinalis* L. and some preservatives. *Archives of Biological Sciences*, 62 (1), 175-183.
- Van Vuuren, S. F., Suliman, S. ve Viljoen, A.M. (2009). The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials. *Letters in Applied Microbiology*, 48 (4), 440-446.
- Vural, H. (2014). Ağız ve diş sağlığında kullanılan bitkiler üzerinde farmakognozok çalışmalar. Yayınlanmamış Bitirme Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi
- Yalçın, F., Gürkan, S. ve Attar, N. (2010). Çürük Mikrobiyolojisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 34 (4), 78-91.
- Yıldızan, T. (2006). *Oral kavite malign lezyonlarının retrospektif analizi*. Yayınlanmamış Doktora Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi
- Zijabeg, N. (2007). *Diş gelişimi ve anomalileri*. Bitirme Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi
- http-1** <http://kbb.uludag.edu.tr/oralkavite-anatomi.html> (Erişim tarihi: 08.11.2016)
- http-2** <http://www.hemsirelikdersnotlari.com/basveboyunkanseri.html> (Erişim tarihi: 12.11.2016)
- http-3** http://dent.ege.edu.tr/dosyalar/kaynak/115_daf/50.pdf (Erişim tarihi:27.11.2016)
- http-4** <http://tulaydent.com/cocuk-dis-hekimligi/> (Erişim tarihi: 03.12.2016)
- http-5** <http://docplayer.biz.tr/12642407-Saglik-hgzmetlrg-sekreterlggg.html>
(Erişim tarihi: 03.12.2016)
- http-6** <https://global.britannica.com/science/dentin> (Erişim tarihi: 03.11.2016)
- http-7** <http://www.businessinsider.com/growing-crops-human-cavities-increase-2016-3>
(Erişim tarihi: 17.11.2016)
- http-8** <http://www.dentistry.ankara.edu.tr/ders/ted-og-2-2.doc>
(Erişim tarihi: 10.10.2016)

http-9 https://www.youtube.com/watch?v=_oIlv59bTL4 (Erişim tarihi: 23.10.2016)

http-10 <http://www.illinoiswildflowers.info/weeds/plants/yarrow.htm>

(Erişim tarihi: 26.10.2016)

http-11 <http://essentialhealth.com/2013/05/eucalyptus-globulus-and-radiata-oils-some-uses/> (Erişim tarihi: 29.09.2016)

http-12 <http://www.pharmakobotanik.de/schfld/Pimpanfr.jpg>

(Erişim tarihi: 03.12.2016)

http-13 http://commons.wikimedia.org/wiki/Matricaria_recutita

(Erişim tarihi: 01.12.2016)

http-14 <http://www.herboristeriebardou.com.fr/PMA536en> (Erişim tarihi: 04.12.2016)

http-15 <http://www.uludagsozluk.com/k/sar%C4%B1msak/3/> (Erişim Tarihi: 09.12.2016)

http-16 <http://ez2plant.com/item/yard-garden-outdoor-living-fru/-clove-aromatic-ancient-spice> (Erişim Tarihi: 09.12.2016)

http-17 <http://bareoils.net.au/> (Erişim tarihi: 01.12.2016)