ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VİRİDANS GROUP'UN DENTAL CARİES HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ BAZI GRAM POZİTİF BAKTERİLER İÇİN MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL ÇALIŞMASI

Basim Jasim Mohammed ALKHADHAR

MİKROBİYOLOJİ / BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2022

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Basım Jasım Mohammed ALKHADHAR tarafından hazırlanan **"*Viridans Group'un* Dental Caries Hastalığı ile İlişkili Bazı Gram Pozitif Bakteriler için Moleküler ve Biyokimyasal Çalışması"** adlı tez çalışması 21/02/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK

Eş Danışman : Prof. Dr. Amany Shakeir Jaber AL-RUBEI

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Seçil Akıllı ŞİMŞEK
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi İlkay Çorak Öcal
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Aysel SARI
Kimya Anabilim Dalı
Fırat Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "***Viridans Group'un* Dental Caries Hastalığı ile İlişkili Bazı Gram Pozitif Bakteriler için Moleküler ve Biyokimyasal Çalışması**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (21/02/2022).

Basim Jasim Mohammed ALKHADHAR

.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

VİRİDANS GROUP'UN DENTAL CARİES HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ BAZI GRAM POZİTİF BAKTERİLER İÇİN MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL ÇALIŞMASI

Basim Jasim Mohammed ALKHADHAR

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK
Eş Danışman: Prof. Dr. Amany Shakeir Jaber AL-RUBEI

Streptococcus viridans grubu (SVG), oral bakteri ekolojisindeki en yaygın bakteri gruplarından biridir. Diş çürükleri (DC), Irak'ta yaygındır ve her yaştan insanı etkilemektedir. Bu araştırmanın amacı, DC'deki SVG bakterilerinin rolünü, spesifik virülans faktörleri üretme kapasitelerini ve ticari olarak mevcut antibiyotiklere karşı antimikrobiyal dirençlerini belirlemektir. Çalışma Ağustos 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında Irak'ta Al-Nasiriya Şehri-Dhi Qar ilinde yürütülmüştür. Al-Nasiria'da Diş Hekimliği İhtisas Merkezi ve Sumar'da Uzman Diş Hekimliği Merkezi'nden DC'li 250 hastadan diş çürüğü sürüntüsü toplanmıştır. Hastalar 7-59 yaş aralığında olup bunların; 159'u (%63,6) erkek, 91'i (%36,4) kadındır. Bu çalışma için hastalardan kliniksel, sosyodemografik ve kişisel verilerini içeren bir kişisel bilgi formu doldurmaları istenmiştir. Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizi, SPSS versiyon 27 (statistical package of social science) kullanılarak yapılmıştır. Tüm sürüntü örnekleri, kan ve MacConkey agar plakaları üzerinde çizilmiş ve 24 saat boyunca mikroaerobik olarak inkübe edilmiştir. Gelişmelerden elde edilen SVG bakterileri morfolojik, biyokimyasal testler ve Vitek 2 sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. İzolatların %84,3'ü 16 sRNA geni için pozitif bulunurken, antibiyotik gen saptama oranı ise şu şekildeydi: ermB (%72,0), PBP1a (%82,0), PBP2b (%90,0), Van A (%47,6), Van C (%76,0) ve tet M (%80,0). Bu çalışmada farklı yaş gruplarındaki diş çürüklerinden yüksek oranda SVG izolatı elde edilmiştir. İzolatlar, ticari olarak temin edilebilen çok çeşitli antibiyotiklere karşı yüksek direnç oranları göstermiştir.

2022, 94 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Diş çürükleri, *Streptococcus viridans*, Periodontal hastalık

ABSTRACT

Master of Science Thesis

MOLECULAR AND BIOCHEMICAL STUDY OF *VIRIDANS GROUP* FOR SOME GRAM POSITIVE BACTERIA THAT ASSOCIATED WITH DENTAL CARIES DISEASE

Basim Jasim Mohammed ALKHADHAR

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK
Co-Advisor: Prof. Dr. Amany Shakeir Jaber AL-RUBEI

Streptococcus viridans group (SVG) is one of the most common bacterial groups in oral bacterial ecology. Dental caries (DC) is common in Iraq and affects people of all ages. The purpose of this research was to determine the role of SVG bacteria in DC, their capacity to produce specific virulence factors, and their antimicrobial resistance to commercially available antibiotics. The study was conducted in Al-Nasiriya City-Dhi Qar province, Iraq, between August 2020 and June 2021. Caries swabs were collected from 250 patients with DC from the Specialized Dentistry Center in Al-Nasiria and the Specialized Dentistry Center in Sumar. The patients are between the ages of 7-59; 159 (63.6%) were male and 91 (36.4%) were female. For this study, patients were asked to fill out a personal information form containing their clinical, sociodemographic and personal data. Statistical analysis of study results was performed using SPSS version 27 (statistical package of social science). All swab samples were drawn on blood and MacConkey agar plates and incubated microaerobically for 24 hours. SVG bacteria from the developments were identified using morphological and biochemical tests and the Vitek 2 system. While 84.3% of the isolates were positive for 16 sRNA genes, the antibiotic gene detection rate was as follows: ermB (72.0%), PBP1a (82.0%), PBP2b (90.0%), Van A (% 47.6%, Van C (76.0%) and tet M (80.0%). In this study, a high rate of SVG isolate was obtained from dental caries in different age groups. The isolates showed high rates of resistance to a wide variety of commercially available antibiotics.

2022, 94 pages

Keywords: Dental caries, *Streptococcus viridans*, Periodontal disease

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Başdanışmanım Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK'e teşekkür ederek başlamak istiyorum. Tez çalışmam süresince mükemmel tavsiye ve teşviki ile herzaman çalışmam destek ve yön veren ikinci danışmanım Prof. Dr. Amany Shakeir Jaber AL-RUBEI'e teşekkür ederim. Al-Nasiria şehrinde bulunan Sumar Uzman Diş Hekimliği Merkezindeki tüm meslektaşlarıma ve arkadaşlarıma ve Al-Habubi Eğitim Hastanesindeki arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Her adımda yanımda olan babam, erkek ve kız kardeşlerim aileme teşekkür ederim.

Basim Jasim Mohammed ALKHADHAR

Çankırı, Şubat 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **İ**
ABSTRACT ..... **İİ**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **İİİ**
İÇİNDEKİLER ..... **İV**
SİMGELER DİZİNİ ..... **Vİİ**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **Vİİİ**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **İX**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **X**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Çalışmanın Amacı **3**
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ **4**
2.1 DC'nin Sınıflandırılması **4**
2.2 DC'nin Nedenleri **4**
2.2.1 Bakteria **5**
2.2.2 Diyet şekerleri **6**
2.2.3 Vücut maks indeksi **7**
2.2.4 Dişler **8**
2.3 Diğer Faktörler **9**
2.4 Belirti ve Semptomlar **10**
2.5 Patofizyoloji **12**
2.5.1 Emaye **12**
2.5.2 Diş Kemiği **14**
2.5.3 Cementum **14**
2.6 Diş Çürüğü Epidemiyolojisi **15**
2.6.1 Irak'ta diş çürüğü **17**
2.7 *Streptokok Viridans* **18**
2.7.1 Oral streptokokların taksonomisi **18**
2.7.2 SVG'nin patogenezi **20**
2.7.3 VGS'de antimikrobiyal direnç **22**
3. MATERYAL VE YÖNTEM **28**

3.1 Materyal **28**
3.1.1 Laboratuvar ekipmanları **28**
3.1.2 Laboratuvar aletleri/cihazları **29**
3.1.3 Kültür ortamı **30**
3.1.4 Biyolojik ve kimyasal malzemeler **30**
3.1.5 Antibiotik diski **31**
3.1.6 Kültür ortamlarının hazırlanması **31**
3.2 Yöntem **33**
3.2.1 Hastalar **33**
3.2.2 Vitek sistemi kullanılarak bakterilerin tanımlanması **38**
3.2.3 Antibakteriyel duyarlılık testi **39**
3.2.4 Minimum inhibitör konsantrasyonu **40**
3.2.5 Virülans faktörlerinin kültürel yöntemlerle tespiti **41**
3.2.6 Biyofilm oluşumu (kantitatif biyofilm üretim testi) **42**
3.2.7 RT-PCR Tekniği kullanılarak moleküler tanımlama **43**
3.2.8 Reaksiyon kurulumu ve termal döngü protokolü **45**
3.3 İstatistiksel Analiz **46**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **47**
4.1 Hasta Özellikleri **47**
4.1.1 Yaş grubu **47**
4.1.2 Cinsiyet **48**
4.1.3 Konut **49**
4.1.4 Sigara içenler **49**
4.2 Eşlik Eden Hastalıklar **50**
4.3 Klinik Değişkenler **51**
4.4 Diş Bakımı Değişkenleri **54**
4.5 Tükürük Reaksiyonu **55**
4.6 Kültür Sonuçları **56**
4.7 SVG'nin Hasta Değişkenleriyle İlişkisi **58**
4.7.1 Yaş grubu **58**
4.7.2 Cinsiyet ve Konut **59**
4.7.3 Sigara içenler **60**

4.7.4 Komorbiditeler **61**
4.7.5 DC'nin yeri ve frekansı **63**
4.7.6 DC'nin süresi **64**
4.7.7 Periodontitis varlığı **65**
4.7.8 Şişlik ve ağrı varlığı **66**
4.7.9 Diş bakımı **67**
4.7.10 Tükürüğün pH'i **68**
4.7.11 Enzim üretimi **69**
4.7.12 Biyofilm oluşumu **70**
4.8 Antibiyotik Duyarlılık Testi **71**
4.9 Minimum İnhibitör Konsantrasyonu **73**
4.10 Gen Tespiti **77**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **78**
5.1 Sonuçlar **78**
5.2 Öneriler **79**
KAYNAKLAR **79**
ÖZGEÇMİŞ **96**

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
±	Artı eksi
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
g	Gram
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
nm	Nanometre

KISALTMALAR DİZİNİ

BMI	Vücut maks indeksi
CABP	Toplum kökenli bakteriyel pnömoni
CDC	Hastalık denetim merkezleri
DC	Diş çürükleri
DMFT	Çürük, eksik ve dolgulu diş indeksi
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECC	Erken çocukluk çürükleri
HSP	Isı şoku proteini
LPS	Lipopolisakkarit
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyonu
NA	Mevcut değil
NC	Karşılaştırılamaz
O_2	Tekli oksijen
OD	Optik yoğunluk okuyucu izolat ortalaması
ODC	Optik yoğunluk okuyucu kontrol ortalaması
PBPs	Penisilin bağlayıcı proteinler
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PH	Hidrojen gücü
PPM	Milyonda parça
QRDRs	Kinolon direncini belirleyen bölgeler
RT-PCR	Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
TD	Diş çürüğü
UNS	Birleşmiş milletler yaptırımları
VGS	*Viridans grubu streptokoklar*
WHO	Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Diş çürüğünün ortak yerleri (Giuca *et al.* 2010) 8
Şekil 2.2 Çürük diş resimleri (Kidd and Fejerskov 2004) 11
Şekil 2.3 Mikrobiyal kolonileri diş yüzeyine yapışması ve biyofilm oluşturması (de Oliveira *et al.* 2017) 13
Şekil 2.4 2004'te 100.000 kişi başına diş çürüğü için engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı (WHO 2009) 15
Şekil 2.5 Biyofilmler ve çeşitli sistemik hastalıklara neden olan oral bakteriyel enfeksiyonun teorik patojenik süreçleri (Yumoto *et al.* 2019) 22
Şekil 3.1 Katalaz testi, pozitif vs negatif sonuç 36
Şekil 3.2 RT-PCR döngü modeli ve tahlil sonuçları 46
Şekil 4.1 Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı 48
Şekil 4.2 Hastaların cinsiyete göre dağılımı 48
Şekil 4.3 Hastaların yerleşim yerine göre dağılımı 49
Şekil 4.4 Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı 50
Şekil 4.5 DC hastaları arasında eşlik eden hastalıkların dağılımı 51
Şekil 4.6 Hastada bölgeye göre DC dağılımı 51
Şekil 4.7 Hastadaki frekansa (diş sayısı) göre DC dağılımı 52
Şekil 4.8 Hastada süreye (ay) göre DC dağılımı 53
Şekil 4.9 Hastada periodontitis varlığına göre DC dağılımı 53
Şekil 4.10 Hastada şişlik varlığına göre DC dağılımı 53
Şekil 4.11 Hastada ağrı varlığına göre DC dağılımı 54
Şekil 4.12 DC hastalarının diş bakımına göre dağılımı 55
Şekil 4.13 DC hastalarının öğünler arası ara öğünlere göre dağılımı 55
Şekil 4.14 DC hastalarının tükürüğün pH'ına göre dağılımı 56
Şekil 4.15 Kültür sonuçlarının dağılımı 57
Şekil 4.16 DC'den izole edilen SVG ile proteaz üretim oranları 70
Şekil 4.17 DC'den izole edilen SVG ile hemolizin üretim oranları 70
Şekil 4.18 DC'den izole edilen SVG ile biyofilm oluşum oranları 71
Şekil 4.19 SVG izolatlarının farklı antibiyotiklere duyarlılık oranları 72
Şekil 4.20 SVG izolatlarının farklı antibiyotiklere direnç oranı 73
Şekil 4.21 SVG izolatlarının belirli antibiyotiklerinin MIC'si 74
Şekil 4.22 DC'den geri kazanılan SVG izolatlarındaki gen saptama oranları 78

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Irak nüfusunda diş çürüğünün yaygınlığının Birleşmiş Milletler yaptırımları (UNS) öncesi ve sonrasında ölçümü (Joury *et al.* 2016) 17
Çizelge 3.1 Laboratuvar ekipmanı, şirketleri ve menşe ülkesi 29
Çizelge 3.2 Laboratuvar aletleri/cihazları, şirket ve menşe ülke 29
Çizelge 3.3 Bakteri Kültürü besiyerleri ve çalışmada kullanılan kökenleri 30
Çizelge 3.4 Biyolojik ve kimyasal maddeler ve kökenleri 31
Çizelge 3.6 A SVG ve *St. Pneumoniae* arasında gerçekleştirilen farklılaşma testlerinin özeti 38
Çizelge 3.7 Bu çalışmada kullanılan farklı genlerin oligonükleotid primerleri 44
Çizelge 3.8 RT-PCR'nin reaksiyon hacmi ve bileşenleri 45
Çizelge 3.9 Termal döngüleyici programlama 45
Çizelge 4.1 Araştırmaya alınan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı 47
Çizelge 4.2 Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı 48
Çizelge 4.3 Hastaların yerleşim yerine göre dağılımı 49
Çizelge 4.4 Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı 49
Çizelge 4.5 DC hastaları arasında eşlik eden hastalıkların dağılımı 50
Çizelge 4.6 DC hastaları arasında klinik değişkenlerin dağılımı 52
Çizelge 4.7 DC hastalarının diş bakımına göre dağılımı 54
Çizelge 4.8 DC hastalarının tükürüğün pH'ına göre dağılımı 55
Çizelge 4.9 Kültür sonuçlarının dağılımı 56
Çizelge 4.10 SVG pozitiflik oranı ile DC hastalarının yaş grupları arasındaki ilişki 58
Çizelge 4.11 DC hastalarının cinsiyeti ile SVG pozitiflik oranı ilişkisi 60
Çizelge 4.12 DC hastalarının ikametgahı ile SVG pozitiflik oranı arasındaki ilişki 60
Çizelge 4.13 DC hastalarının sigara içmesi ile SVG pozitiflik oranı arasındaki ilişki 61
Çizelge 4.14 DC hastalarının komorbiditeleri ile SVG pozitifliği arasındaki ilişki 62
Çizelge 4.15 SVG pozitiflik oranı ile DC'nin oturma ve sıklığı arasındaki ilişki 63
Çizelge 4.16 SVG pozitiflik oranı ile DC süresi arasındaki ilişki 64
Çizelge 4.17 DC hastalarının periodontitis ile SVG pozitiflik oranı arasındaki ilişki 65
Çizelge 4.18 DC'nin şişmesi ve ağrısı ile SVG pozitiflik oranı ilişkisi 66
Çizelge 4.19 DC hastalarında SVG pozitiflik oranının diş bakımı ile ilişkisi 67
Çizelge 4.20 DC hastalarında SVG pozitiflik oranının atıştırmalıklarla ilişkisi 67
Çizelge 4.21 DC hastalarında SVG pozitiflik oranı ile tükürüğün pH'ı arasındaki ilişki 68
Çizelge 4.23 DC'den izole edilen SVG'nin biyofilm oluşum hızı 70
Çizelge 4.24 DC'den geri kazanılan SVG'nin antibiyotik duyarlılık paterni 71
Çizelge 4.25 SVG'nin belirli antibiyotiklerinin minimum inhibitör konsantrasyonu 73
Çizelge 4.26 SVG izolatlarının belirli gen algılama oranları 77

1. GİRİŞ

Diş çürüğü (DC) veya diş çürüğü veya boşluk olarak da bilinir, bakteriler tarafından üretilen asitler nedeniyle dişlerin parçalanmasıdır. Boşluklar (diş çürüğü), sarıdan siyaha kadar farklı renklerde olabilir. Diş rahatsızlığında görülebilecek semptomlar ağrı ve yemek yeme güçlüğünü içerebilir. Komplikasyonlar diş çevresindeki dokunun iltihaplanması, diş kaybı ve enfeksiyon veya apse oluşumunu içerebilir (Laudenbach and Simon 2014). Gelişmekte olan düşük gelirli ülkelerin çoğunda, diş çürüğünün yaygınlık oranı yüksektir ve çürüklerin %90'ından fazlası tedavi edilmez. Dünya çapında tahminen 5 milyar insan diş çürüğünden muzdariptir.

Amerikan diş Hekimliği Akademisi'ne göre erken çocukluk çağı çürüğü (ECC), "çocuklarda herhangi bir süt dişinde 1 veya daha fazla çürük (kavitesiz veya kaviteli lezyon), eksik (çürüğe bağlı) veya dolgulu diş yüzeyinin varlığı" olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak, çocukların %50'sinin bebeklik çağının sonunda bir veya daha fazla çürük süt dişi vardır, ancak bu dişlerin önemi göz ardı edilmemelidir, çünkü söylendiği gibi çocukluktaki sağlıklı dişlerin sağlıklı kalıcı dişler, sağlıklı beslenme ve kişinin estetik görünümde dişlerin sürmesinde önemli bir rolü vardır (Wagle *et al.* 2018). Yetersiz beslenme, genetik yatkınlık, kötü sağlık performansı, belirli beslenme alışkanlıkları, streptokok gibi diş çürümesine etki eden organizmaların varlığı, florür ve vitamin D eksikliği gibi faktörler, aşırı şeker tüketimi ve uzun süre biberonla besleme ile çocukların yaşı, cinsiyeti ve yerleşim yeri gibi diğer faktörler diş çürüklerinin oluşmasında etkilidir (Doichinova *et al.* 2015).

Çürükler lokalizasyona, etiyolojiye, ilerleme hızına ve etkilenen sert dokulara göre sınıflandırılabilir. Bazı durumlarda çürük, nedeni gösterebilecek başka şekillerde de tanımlanır. Boşlukların nedeni, dişlerin sert dokularını (mine, dentin ve sement) çözen bakterilerden kaynaklanan asittir. Asit, bakteriler tarafından diş yüzeyindeki yiyecek artıklarını veya şekeri parçaladıklarında üretilir. Risk faktörleri, diyabetes mellitus, Sjögren sendromu ve bazı ilaçlar gibi daha az tükürük ile sonuçlanan durumları içerir. Tükürük üretimini azaltan ilaçlar arasında antihistaminikler ve antidepresanlar bulunur. Diş çürükleri ayrıca yoksulluk, ağız temizliğinin kötü olması ve diş köklerinin açığa

çıkmasına neden olan diş eti çekilmesi ile de ilişkilidir (Schwendicke *et al.* 2015, de Oliveira *et al.* 2017). Diş çürükleri ağrıya, enfeksiyona ve yemek yemeyi engellemeye, süt ve daimi dişlerde yeni diş çürüğü riskinin artmasına ve nihayetinde daimi dişlerin sürmesi üzerinde daha kötü etkilere yol açar. Bu belirtiler, demineralizasyondan diş yapısının kaybına veya kronun tamamen tahrip olmasına kadar değişebilir, bu, çeşitli yıkım ve onarım dönemleri ile karakterize edilen dinamik ve aktif bir çürüme sürecidir (Wagle *et al.* 2018).

Diş boşlukları ile ilişkili en yaygın bakteriler *mutant streptokoklar*, en belirgin olarak *Streptococcus mutant* ve *Streptococcus sobrinus* ve *laktobasildir*. Bununla birlikte, diş plağında karyojenik bakteriler bulunur, ancak dengede bir değişiklik olmadıkça problemlere neden olmak için genellikle çok düşük konsantrasyonlardadırlar (Marsh 1994). Bu, sık şeker alımı veya yetersiz biyofilm kaldırma (diş fırçalama) gibi yerel çevresel değişikliklerden kaynaklanır. Hastalık tedavi edilmezse ağrıya, diş kaybına ve enfeksiyona neden olabilir (Marsh *et al.* 2015).

Streptococcus Viridans Grubu (SVG), α-hemolitik olan ve kan agar plakalarında yeşil bir renk oluşturan geniş bir kommensal streptokok Gram-pozitif bakteri türü grubudur. Bu türler Lancefield antijenlerine sahip değildir ve genellikle düşük patojeniteye sahiptir (Ryan and Ray 2004). SVG, bir optokin testi kullanılarak *Streptococcus pneumoniae*'den ayırt edilebilir, ayrıca *S. pneumoniae* için tipik olan polisakkarit bazlı kapsülden veya cinsin piyojenik üyelerinin Lancefield antijenlerinden yoksundurlar (Prère and Fayet 2011). Ayrıca, bu bakterilerin proteolitik enzimleri işleme yeteneği, ağız mikroflorasının dikkate değer bir özelliğine sahip olmaları, çok sayıda ağız bakterisinin, hücre dışı polimerik maddelerin kendi ürettiği bir matrise gömülü mikrobiyal topluluklar olarak tanımlanan, dental plak olarak adlandırılan bir biyofilm oluşturmasıdır ve diş yüzeyinde ve ağız mukozasında dinamik bir metabolik yapıdır.

Irak'ta hastaların özellikleri, aile geçmişi, çevresel teşvik edici faktörler ve ihmal edilen kişisel ve kamu hijyeni nedeniyle DC'nin yüksek prevalansı bildirilmiştir (Al-Mendalawi and Karam 2014, Zolnikov 2013, Joury *et al.* 2016).

1.1 Çalışmanın Amacı

Çalışmanın amaçları şöyle sıralanmaktadır:

1. Dhi Qar ilinde diş çürüğü olan hastalarda SVG enfeksiyon oranının araştırılması.
2. SVG'nin belirli virülans faktör proteinlerinin yanı sıra 16 s Ribozomal RNA geninin tespiti.
3. SVG'nin toplumda yaygın olarak bulunan farklı antibiyotiklere karşı antibiyotik direnç oranının belirlenmesi.
4. SVG bakterilerine karşı yüksek direnç oranı ifade eden bazı antibiyotik genlerinin tespiti amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1 DC'nin Sınıflandırılması

Çürük, bulunduğu yere, orijinine, ilerleme hızına ve etkilenen sert dokulara göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırma sistemleri, diğerlerine daha doğru bir şekilde iletmek ve ayrıca diş tahribatının derecesini belirlemek ve belirli bir diş çürümesi örneğini tanımlamak için kullanılabilir. Çürük bazen nedeni ortaya çıkarabilecek çeşitli şekillerde karakterize edilir. Aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (Ismail *et al.* 2015):

- Sınıf I – arka dişlerin oklüzal yüzeyleri, azı dişlerinde bukkal veya lingual çukurlar ve cingulumda üst kesici dişlerde lingual çukur.
- Sınıf II – posterior dişlerin proksimal yüzeyleri.
- Sınıf III – ön dişlerin kesici kenara dahil olmayan interproksimal yüzeyleri.
- Sınıf IV – ön dişlerin interproksimal yüzeylerinde kesici kenar tutulumu.
- Sınıf V – bir dişin yüz veya dil yüzeyinin servikal üçte biri.
- Sınıf VI – yıpratma kesici veya oklüzal kenarı aşındırmıştır.

Oral bakteri türleri arasında, 100'den fazla tanımlanmış oral Streptokok, insanlarda ağız boşluğu ve üst solunum yollarının baskın ortak ve fırsatçı sakinleridir ve ağız boşluğu dışındaki bölgelerde fırsatçı enfeksiyonlara ve ayrıca ağız enfeksiyonuna neden olmaktadır (Strużycka 2014).

2.2 DC'nin Nedenleri

Çürüklere, dişin sert dokularını (mine, dentin ve sement) aşındıran bakteriler tarafından üretilen asit neden olur. Bakteriler, diş yüzeyindeki yiyecek parçacıklarını veya şekeri sindirdiklerinde asit üretirler. Gıdalardaki basit şekerler bu bakteriler için ana enerji kaynağı olduğundan, basit şekerlerden zengin diyet bir risk faktörüdür. Mineral yıkımı, tükürük gibi kaynaklardan gelen mineral birikimini aştığında çürük oluşmaktadır. Risk faktörleri arasında şeker hastalığı, sjögren sendromu ve bazı ilaçlar gibi tükürük

üretiminin azalmasına neden olan hastalıklar yer alır. Antihistaminikler ve antidepresanlar, tükürük üretimini baskılayan iki ilaçtır. Diş çürükleri ayrıca yoksulluk, kötü ağız hijyeni ve diş köklerini açığa çıkaran diş etlerinin çekilmesiyle de bağlantılıdır (Schwendicke *et al.* 2015, de Oliveira *et al.* 2017).

Çürüklerin oluşması için bir diş yüzeyi (mine veya dentin), çürüğe neden olan bakteriler, fermente olabilen karbonhidratlar zamana ihtiyaç vardır. Bu, dişlere gıda yapışması ve diş plağını oluşturan bakteriler tarafından asit üretimi yoluyla gerçekleştirilir. Ancak bu dört gereklilik, hastalığa neden olmak için mutlaka yeterli değildir, karyojenik biyofilm oluşumuna elverişli korunan bir çevreye ihtiyaç vardır. Çürük hastalığı kesin bir sonuç değildir ve çeşitli insanlar diş biçimlerine, diş hijyeni uygulamalarına ve tükürük tamponlama yeteneklerine bağlı olarak değişen derecelerde savunmasız olacaktır. Diş çürüğü, ağız boşluğunda bir dişin açıkta kalan herhangi bir yüzeyinde gelişebilir, ancak kemiğin içinde korunan yapılarda gelişemez (Richards *et al.* 2014, Wong *et al.* 2013).

Diş çürüğünün gelişmesi için dört elementin aynı anda mevcut olması gerekir: uygun bir karbonhidrat substratı, diş plağındaki mikroorganizmalar, hassas bir diş yüzeyi ve zaman, Tükürük ve florür değiştirici olarak hizmet etmektedir (Richards *et al.* 2014).

Diş çürüğü, dişlerde oluşan ve karyojenik bir organizmaya dönüşen (çürümeye neden olan) bir biyofilm (diş plağı) tarafından üretilir. Sükroz, fruktoz ve glikoz gibi fermente olabilen karbonhidratların varlığında biyofilmdeki bazı bakteriler asit üretmektedir. Düşük sosyoekonomik gruplarda çürük, yüksek sosyoekonomik gruplara göre daha yaygındır (Marsh *et al.* 2015).

2.2.1 Bakteria

Lactobacilli ve streptococci, diş boşluklarıyla en sık bağlantılı olan bakterilerdir. Mutans streptokoklar, özellikle *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus* ve mutans streptokoklar, diş boşluklarıyla en sık ilişkili olan bakterilerdir. Diş plağı,

karyojenik bakterileri (çürüğe neden olabilen bakteriler) içerir, ancak miktarlar genellikle bakteri dengesinde bir değişiklik olana kadar sorun yaratamayacak kadar düşüktür (Marsh 1994). Aşırı şeker tüketimi veya yetersiz biyofilm temizliği gibi yerel çevresel değişiklikler bunun arkasındaki itici güçtür (diş fırçalama). Durum, derhal tedavi edilmezse rahatsızlığa, diş kaybına ve enfeksiyona neden olabilmektedir (Marsh *et al.* 2015).

Ağız, çok çeşitli oral bakterileri içermesine rağmen, diş çürüklerinden sadece birkaç özel türün sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bunlar, diğerleri arasında *Streptococcus mutans* ve Lactobacillus türlerini içerir. *Streptococcus mutans*, diş yüzeyine yapışan ve biyofilm oluşturan gram pozitif bakterilerdir. Bu organizmalar, diyet karbonhidratlarının fermantasyonu sonucunda büyük miktarlarda laktik asit üretme yeteneğine sahiptir ve her ikisi de karyojenik bakteriler için gerekli özellikler olan düşük pH'ın olumsuz etkilerine karşı dirençlidir (Hardie 1982). Kök yüzeylerinin sementi, diş yüzeylerinin minesinden daha kolay demineralize olduğundan, lactobacillus acidophilus, actinomyces spp., Nocardia spp. ve *Streptococcus mutans* dahil olmak üzere daha geniş bir bakteri yelpazesi diş yüzeylerine göre kök enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (Mantzourani *et al.* 2009). Dişlerin ve diş etlerinin çevresinde oluşan yapışkan, kremsi renkli bir bakteri kütlesi olan plak, bakterilerin yayılmasını önlemek için bir biyofilm görevi görür. Bazı yerler plakları diğerlerinden daha sık biriktirir, örneğin, tükürük akışının düşük olduğu bölgelerin plak (molar fissür) toplaması daha olasıdır. Molar ve premolar dişlerin oklüzal yüzeylerindeki oluklar ve dişler arasındaki interproksimal boşluklar, plak bakterileri için küçük retansiyon alanları olarak hizmet etmektedir. Plak dişetinin üstünde veya altında biriktiğinde, bulunduğu yere bağlı olarak dişeti üstü veya altı plak olarak adlandırılır. Bu bakteri suşları grubu, özellikle *S. mutans*, bir bakıcının öpücüğü veya önceden çiğnenmiş gıda tüketimi yoluyla bir çocuğa geçebilmektedir (Douglass *et al.* 2008).

2.2.2 Diyet şekerleri

Fermentasyon, ağızdaki bakterilerin glikoz, fruktoz ve en sık olarak sakarozu (sofra şekeri) glikoliz olarak bilinen bir işlem yoluyla laktik asit gibi asitlere dönüştürdüğü

glikolitik bir işlemdir (Holloway and Moore 1983). Bu asitler, dişle sürekli temasa geçerek, dişin mineral bileşiminin çözünmesi olan demineralizasyona neden olma potansiyeline sahiptir. Asit tükürük veya gargara ile nötralize edilse bile remineralizasyon gerçekleşebileceğinden, süreç akıcıdır ve sürekli değişir. Remineralizasyon sürecine yardımcı olmak için florürlü diş macunu ve diş cilası kullanılabilir. Demineralizasyon zamanla ilerledikçe, geride kalan yumuşak organik materyalin parçalanmasına ve kayada bir oyuk veya delik oluşmasına neden olacak kadar yeterli miktarda mineral içeriği kaybolabilir. Karyojeniklik, bunun gibi şekerlerin diş çürüğünün ilerlemesi üzerindeki etkisini tanımlamak için kullanılan terimdir. Sükroz, birleşik bir glikoz ve fruktoz birimi olmasına rağmen, eşit parça glikoz ve fruktoz kombinasyonundan daha yüksek bir karyojenik potansiyele sahiptir. Bunun nedeni, glikoz molekülünün glikoz ve fruktoz alt birimlerini birbirine bağlayan sakkarit bağında depolanan enerjiyi kullanan bakterilerdir. *S.mutans,* sakarozu bakteriler tarafından üretilen dekstranukranaz enzimi tarafından üretilen dekstran polisakkarit olarak bilinen oldukça yapışkan bir maddeye dönüştürerek diş üzerindeki biyofilme yapışmaktadır (Silverstone 1983). *S. mutans* için pozitif test edilen çocukların daha yüksek diyet karyojenisite puanlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Hem tek başına hem de birlikte, şiddetli çocukluk çağı çürükleri ile gıda sıklığı, varsayılan karyojeniklik ve *S. mutans* arasında önemli ilişkiler bulunmuştur (Richards *et al.* 2014, Guo *et al.* 2006).

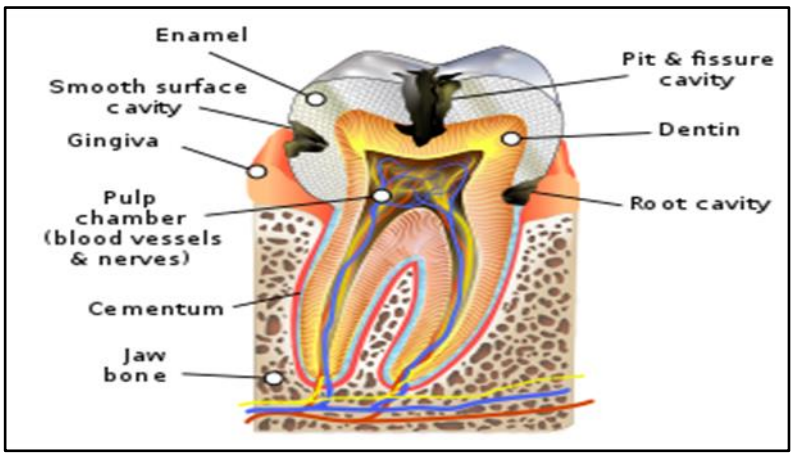
2.2.3 Vücut maks indeksi

Ağız sağlığı, her gün tüketilen gıda miktarı, özellikle de obezite gelişiminde önemli etkisi olan yüksek kalorili yemek ve içeceklerden önemli ölçüde etkilenir. Buna ek olarak, çocukluk çağı obezitesi insidansı dünya genelinde bir dizi ülkede artmıştır (Mathus-Vliegen *et al.* 2007). Obez/fazla kilolu çocuklarda çürük riskinin artması fizyolojik olarak makul olsa da, Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre vücut kitle indeksi (BMI) ile diş çürükleri arasındaki ilişkiyi kurmaya yönelik geçmiş araştırma çabaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Birkaç araştırmaya göre, yüksek bir BMI'ye sahip olmak diş çürüğü ile bağlantılıdır. Obez/fazla kilolu çocuklarda çürük riskinin artması fizyolojik olarak makul olsa da, Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre vücut kitle indeksi (BMI) ile diş çürükleri arasındaki ilişkiyi kurmaya yönelik geçmiş araştırma

çabaları çelişkili sonuçlar vermiştir. Birkaç araştırmaya göre, yüksek bir BMI'ye sahip olmak diş çürüğü ile bağlantılıdır (Marshall *et al.* 2007, Willerhausen *et al.* 2007, Alm *et al.* 2008, Vazquez-Nava *et al.* 2010). Diğer çalışmalar ise ters bir bağlantı göstermiştir (Oliveira *et al.* 2008, Benzian *et al.* 2011, Lempert *et al.* 2014, Alkarimi *et al.* 2014) ya da hiç bir bağlantı yoktur (Moreira *et al.* 2006, Sadeghi and Alizadeh 2007, Alves *et al.* 2013).

2.2.4 Dişler

Bir kişiyi diğer bireylerden daha fazla çürük riskine sokabilecek dişleri etkileyen bazı hastalıklar ve durumlar vardır, Şekil 2.1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Diş çürüğünün ortak yerleri (Giuca *et al.* 2010)

Daha yaygın hale gelen molar kesici dişlerin hipomineralizasyonudur. Şu anda belirsiz olan durumdan genetik ve çevresel faktörlerin bir karışımının sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Silva *et al.* 2016).

Amelogenesis imperfecta olarak bilinen bu hastalık, 700 ila 14.000 kişiden birini etkiler. Diş minesinin tamamen gelişmemesi veya yetersiz miktarlarda oluşması, dişin düşmesine veya çatlamasına neden olması ile karakterizedir. Her iki durumda da, minenin yeterli koruma sağlayamaması sonucunda dişler çürümeye daha yatkın hale gelebilmektedir.

Bireylerin büyük çoğunluğunda diş çürüklerinin ana nedeni dişlere zarar veren rahatsızlıklar veya hastalıklar değildir. Mineraller, diş minesinin bileşiminin yaklaşık %96'sını oluşturmaktadır. Asidik koşullara maruz kaldığında, belirli mineraller, özellikle hidroksiapatit çözülür ve çözünür hale gelmektedir. Minenin pH'ı 5,5'e ulaştığında tanımlanmış, formalize edilmiş demineralize olmaya başlar (Dawes 2003). Mineden daha az mineral konsantrasyonuna sahip oldukları için dentin ve sement, çürüğe karşı mineden daha hassastır. Sonuç olarak, diş eti bozukluğu veya periodontal hastalık nedeniyle dişlerin kök yüzeyleri ortaya çıktığında, çürük oluşturmada daha belirgin bir şansa sahiptir. Diş hekimleri, sağlıklı bir ağız ortamında bile dişin diş çürümesine karşı savunmasız olduğunu söylemektedir (Mellberg 1986). Maloklüzyon ve/ veya çapraşıklık diş çürüğü ile ilişkili değildir, ancak dişlerin mimarisi çürük geliştirme risklerini etkileyebilir. Çukur ve fissür çürükleri, derin gelişen diş oluklarının diğer bölgelere göre daha sık ve belirgin olduğu bölgelerde oluşmaya daha yatkındır. Ayrıca, dişlerin arasına yiyecek sıkıştığında çürük gelişme olasılığını artırmaktadır (Hafez *et al.* 2012).

2.3 Diğer Faktörler

Sonuç olarak, azalan tükürük akış hızı, artan diş çürükleri ile bağlantılıdır, çünkü tükürüğün tamponlama kapasitesi, belirli öğünler tarafından üretilen asidik ortama karşı koymak için mevcut değildir. Ağızda tükürük üretiminden sorumlu olan submandibular bez ve parotis bezi başta olmak üzere tükürük bezi üretiminin azalmasına neden olan tıbbi bozukluklardan ağız kuruluğu ve yaygın diş çürümesi ortaya çıkabilmektedir. Sjögren sendromu, diabetes mellitus, diabetes insipidus ve sarkoidoz, kronik hastalıklara örnektir. Ayrıca antihistaminikler ve antidepresanlar gibi bazı ilaçlar tükürük akışını azaltabilir. Uyarıcıların, özellikle de metilamfetamin'in, tükürük akışını önemli ölçüde tehlikeli seviyelere indirdiği gösterilmiştir. Buna meth ağzı denir. Esrarın psikoaktif etkilerinden sorumlu kimyasal bileşik olan tetrahidrokanabinol, "pamuk ağzı" olarak adlandırılan, neredeyse tamamen tükürük salgısının kesilmesine de neden olur. FDA'ya göre ağız kuruluğu, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık reçete edilen ilaçların %63'ünün bilinen bir yan etkisi olarak da listelenmiştir. Baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyon tedavisinin tükürük bezlerindeki hücrelere zarar vermesi

ve dolayısıyla diş çürümesi riskinin artması mümkündür. Diş metabolizmasındaki bir değişiklik, yani dentin içindeki sıvı akışı, dişte çürük gelişme riskini artırabilmektedir. Araştırmacılar, yüksek sükrozlu, karyojenik bir diyetin, düzenli olarak tüketildiğinde dentinde "sıvı hareketliliğinin hızını önemli ölçüde azalttığını" keşfettiler (Guo *et al.* 2006).

Sigara kullanımı ayrıca diş çürüğü gelişme olasılığını da artırabilir. Bazı dumansız tütün markalarının yüksek şeker içeriği, ağızda diş çürüğü geliştirme olasılığını artırır. Tütün kullanımı periodontal hastalık için önemli bir risk faktörüdür ve hastalık sonucu dişeti çekilmesine neden olabilmektedir. Dişeti çekilmesi sonucu diş etinin dişle olan bağlantısını kaybettiği için dişlerin kök yüzeyi ağızda daha fazla açığa çıkar. Bu durum ne zaman olursa olsun, kök çürüğü ciddi bir sorundur çünkü diş köklerini çevreleyen ve koruyan sement, mineden ziyade asitlerle demineralizasyona karşı daha hassastır (Jindal *et al.* 2020). Sigara içme ve koronal çürükler arasında nedensel bir bağlantı kurmak için yeterli veri yoktur, ancak kanıtlar sigara içimi ve kök yüzeyi çürüklerinin birbiriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Pasif sigara dumanına maruz kalan çocuklarda diş çürüğü gelişme olasılığı daha yüksektir.

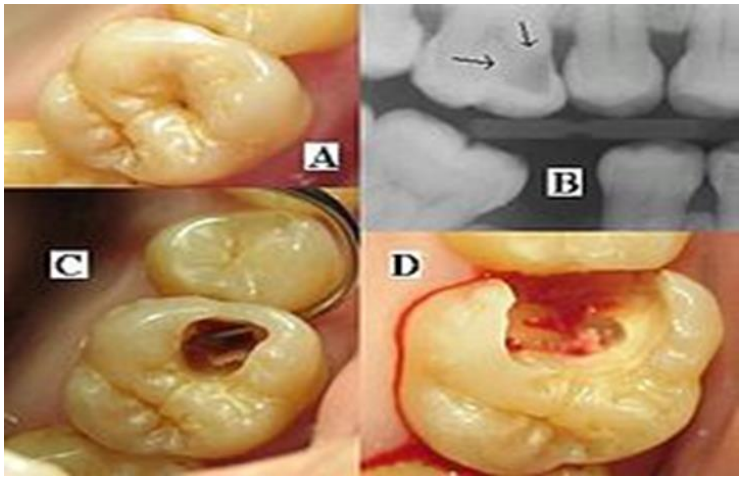
2.4 Belirti ve Semptomlar

Demineralizasyon ve diş yapısının kaybına ek olarak, kronun toplam yıkımı, birkaç yıkım ve iyileşme aşaması ile işaretlenmiş dinamik ve aktif bir çürüme süreci ile sonuçlanabilmektedir (Kazeminia *et al.* 2020). Çürükten muzdarip bir kişinin hastalığın farkında olmaması mümkündür (Laudenbach and Simon 2014, Pretty and Ekstrand 2016). Diş çürüğü ve odontojenik enfeksiyonların şiddeti, enfeksiyonun konumuna bağlı olarak orta derecede bukkal boşluk enfeksiyonundan şiddetli ve çok boşluklu enfeksiyona kadar değişmektedir. Diş çürükleri tedavi edilmezse diş sert dokusunun kademeli olarak bozulmasına, pulpaya delinmesine, pulpitis ve periapikal tahrişe neden olabilir ve tedavi edilmezse sonunda diş kaybına neden olabilmektedir (Jindal *et al.* 2020). Bir diş yüzeyinde minede demineralizasyon alanı olduğunu düşündüren kireçli beyaz bir noktanın gelişmesi, yeni bir çürük lezyonunun ilk belirtisidir ve en yaygın

semptomdur. Beyaz nokta lezyonu, başlangıç aşamasındaki çürük lezyonu veya "mikro kavite" bu durumu tanımlamak için kullanılan terimlerdir (Gomez *et al.* 2013).

Lezyon demineralize olmaya devam ettiğinde kavitasyon gelişir. Başlangıçta kahverengi görünebilir, ancak sonunda kahverengi olacak ve bir kavitasyon (boşluk) haline gelecektir (Şekil 2.2). A durumunda yüzeyinde küçük bir çürük alanı bulunan diş yüzeyi bulunmaktadır. B durumunda radyografide dentin içinde önemli bir demineralizasyon alanı olduğu gösterilmiştir (oklar). C durumunda çürük giderme işlemi devam ederken dişin yan tarafında bir delik bulunur. D durumunda tüm çürükler giderilmiş ve diş dolguya uygun hale getirilmiştir (Kidd and Fejerskov 2004).

Bir boşluk oluşumundan önce, süreç tersine çevrilebilir, ancak bir kez boşluk oluştuktan sonra kaybedilen diş yapısı geri kazanılamaz. Koyu kahverengi ve parlak bir lezyonda diş çürüğünün bulunması, demineralizasyon sürecinin durduğunu ve bunun sonucunda leke oluşumuna neden olduğunu gösterir. Aktif bozunma, uykuda olan bozunmadan daha açık bir renk tonuna ve daha mat bir görünüme sahiptir (Schwendicke *et al.* 2015).



Şekil 2.2 Çürük diş resimleri (Kidd and Fejerskov 2004)

Mine ve dentin aşındıkça, boşluk diş üzerinde giderek daha fazla görünür hale gelir. Dişin etkilenen bölgeleri enfeksiyon nedeniyle renk değiştirir ve dokunuşta daha yumuşak hale gelir (Kidd and Fejerskov 2004).

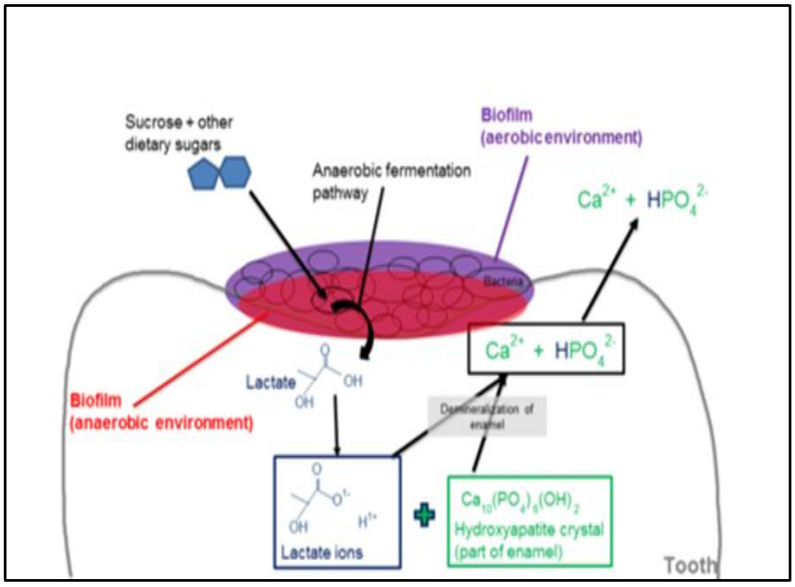
2.5 Patofizyoloji

Dişler sürekli tükürük ile ıslanır ve bunun sonucunda yüzeylerinde gelişen bir mikrop tabakası bulunur. Pelikülün oluşturulması, bir biyofilmin geliştirilmesinde ilk adımdır. Pelikül, dişleri kaplayan ve onları hasardan koruyan hücresiz proteinli bir kaplamadır. Mikroorganizmalar, minenin pelikül kaplı yüzeyine yapışarak dişleri kolonize etmektedir. Zamanla diş yüzeyinde olgun bir biyofilm gelişir ve bu da diş yüzeyinde karyojenik bir ortamın oluşmasına neden olur. Dişlerin sert dokularındaki (mine, dentin ve sement) minerallerin demineralizasyonu ve remineralizasyonu, sert dokulardaki mineralleri etkileyen devam eden süreçlerdir. Diş çürükleri, demineralizasyon oranı, remineralizasyon oranını aştığında meydana gelir ve ağızda net bir mineral kaybı ile sonuçlanır. Dengeli bir mikroorganizma popülasyonu asit üreten ve asidik bir ortamda yaşayabilen bir popülasyona geçtiğinde, diş biyofilminde ekolojik bir değişim meydana gelmektedir (Fejerskov *et al.* 2008).

2.5.1 Emaye

Diş minesi yüksek oranda kireçlenmiş hücresiz bir maddedir ve çürüğe neden olan bakteri tarafından oluşturulan asidik ortamın tetiklediği kimyasal bir süreçle çürükler üzerinde çalışır, Mikrobiyal koloniler diş yüzeyine yapışır ve bir biyofilm oluşturur Şekil 2.3'te gösterilmektedir. Bakteriyel fermantasyon, şeker bakteriler tarafından tüketildiğinde ve kullanıldığında enerji ve laktik asit üretir. Bu işlemin, asitler tarafından üretilen emayedeki kristallerin demineralizasyonunu desteklemesi, bakteriler fiziksel olarak girebilecek duruma gelene kadar zaman alır. Diş kemiği mine yapısının temel yapı taşları olan mine çubukları diş yüzeyinden dentine dik olarak hareket etmektedir. Çürük, mineyi genellikle mine çubuklarının yönünü takip edecek şekilde demineralize ettiğinden, minede çukur ve fissür çürükleri ile düz yüzeyli çürükler arasında gelişen farklı üçgen desenler ve mine çubuklarının oryantasyonunun farklı olmasından kaynaklanmaktadır (Kidd and Fejerskov 2004). Mine minerallerini kaybettiğinde ve diş çürüğü ilerledikçe, mine birkaç farklı bölge geliştirir ve bu bölgeler şu şekilde ayırt edilebilir, yarı saydam bölge, karanlık bölgeler, lezyonun gövdesi ve yüzey bölgesi. Yarı saydam bölge, yarı saydam bölge, dişin minesinden görülebilen bir

bölgedir. Karanlık bölgeler diş minesinden görülebilir. Yarı saydam bölge ise, çürüğün ilk belirgin belirtisidir ve minerallerin her yıl %1-2 oranında kaybedilmesiyle oluşmaktadır (Robinson *et al.* 2000). Bu siyah bölge, diş çürüğünün gelişiminin, minede değişen değişikliklerle karakterize edilen dinamik bir süreç olduğunun göstergesi olarak hizmet eden, hafif mine rejenerasyonu belirtileri göstermektedir. En yüksek demineralizasyon ve yıkım bölgesi, şemada gösterildiği gibi lezyon gövdesinin içinde bulunur. Yüzey bölgesi yüksek derecede mineralleşmeyi korur ve diş yapısının kaybı bir kavitasyon oluşmasına neden olana kadar mevcut kalmaktadır (de Oliveira *et al.* 2017).



Şekil 2.3 Mikrobiyal kolonileri diş yüzeyine yapışması ve biyofilm oluşturması (de Oliveira *et al.* 2017)

Biyofilm geliştikçe oksijenin tükenmesi sonucu anaerobik bir ortam oluşur. Mikroplar, insan diyetinden aldıkları sakaroz ve diğer diyet şekerleriyle beslenir. Diyet karbonhidratları, laktat üretimi ile sonuçlanan anaerobik fermantasyon süreçlerine tabi tutulur. Diş minesi ile temas ettiğinde laktat hücreden atılır ve iyonize olur. Dentin yıkımı, laktat iyonlarının neden olduğu hidroksiapatit kristallerinin demineralizasyonunun bir sonucu olarak meydana gelmektedir (de Oliveira *et al.* 2017).

2.5.2 Diş Kemiği

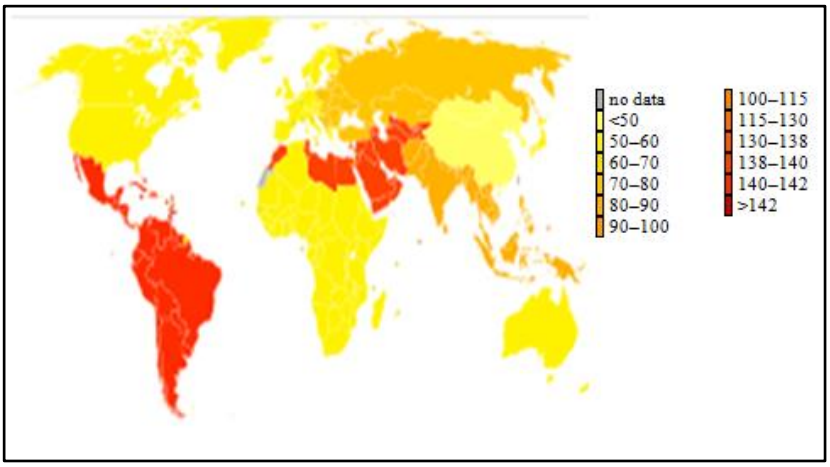
Dentin, minenin aksine diş boşluklarının gelişimine yanıt verir. Diş gelişiminden sonra, mine oluşumu tamamlandıktan sonra mine üretiminden sorumlu olan ameloblastlar elimine edilir. Sonuç olarak, emaye hasar gördüğünde değiştirilemez. Bunun aksine, dentin, dişin pulpası ve dentini arasındaki sınırda bulunan odontoblastlar tarafından yaşam boyunca sürekli olarak üretilir. Ağızda odontoblastların varlığı nedeniyle çürük gibi bir uyarana karşı biyolojik bir reaksiyon tetiklenebilir. Sklerotik ve üçüncül dentinin gelişimine ek olarak, başka birçok savunma mekanizması vardır (Marsh *et al.* 2015). İlerleyen cephe, bakteri penetrasyon bölgesi ve yıkım bölgesi, minenin en derin tabakasından en dış tabakasına kadar dentindeki çürüklerden etkilenen üç farklı bölgedir. (Kidd and Fejerskov 2004). İlerleyen cephe, aside maruz kalmanın bir sonucu olarak demineralize olmuş ve herhangi bir bakteri içermeyen bir dentin bölgesini gösterir. Dentin yıkımı, bakteriyel penetrasyon ve yıkım bölgelerinde meydana gelir çünkü istilacı bakteriler bu alanları kolonize etmektedir ve sonunda dentini bozar. Yıkım bölgesi daha çeşitli bir bakteri popülasyonuna sahiptir ve proteolitik enzimler bu bölgedeki organik matrisi bozmuştur. Kollajen matriks kapsamlı bir şekilde tahrip edilmediğinden, en içteki dentin çürükleri geri dönüşümlü olarak saldırıya uğramıştır, bu da onarılma kabiliyetine sahip olduğunu göstermektedir (Silva *et al.* 2020).

2.5.3 Cementum

Travma veya periodontal hastalıktan kaynaklanabilen dişeti çekilmesi, yaşlılarda çimento çürüğü olasılığını artırır. Önce kökün sementini ve ardından dişin dentinini kademeli olarak infiltre etmekte ve pulpanın kronik bir enfeksiyonu ile sonuçlanan büyük, sığ bir lezyon olarak kendini gösteren kronik hastalıktır (etkilenen sert doku ile sınıflandırma altındaki daha fazla tartışmaya bakınız). Diş ağrısı geç başlangıçlı bir semptom olduğundan, birçok lezyon uzun süre fark edilmeden kalır, bu da daha zor restoratif durumlara ve daha fazla diş kaybına neden olmaktadır.

2.6 Diş Çürüğü Epidemiyolojisi

Erken çocukluk çağı çürükleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından % 60 ila 90 arasında değişen bir sıklık ile küresel bir sorun olarak tanımlanmıştır (Hallett and O'Rourke 2006). Avrupa ülkeleri tarafından sağlanan verilere göre, diş çürükleri 6 ila 12 yaş arasındaki çocukların %61'ini etkiliyor. Tüm sosyoekonomik kökenlerden çocukları etkilediği için, diş çürüğü topluma önemli bir mali yük getirebilmektedir, Şekil 2.4'te gösterildiği gibidir.



Şekil 2.4 2004'te 100.000 kişi başına diş çürüğü için engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı (WHO 2009)

En yaygın kronik hastalıklardan biri olan ve gripten sonra ikinci sırada yer alan diş çürüklerini önlemek için ağız sağlığının korunmasına büyük önem verilmelidir. Buna rağmen, sadece yetişkinleri ve okul çağındaki çocukları değil, okul öncesi çocukları bile etkileyen dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Küresel Sağlık Örgütü, 2016 yılında yaklaşık 3,6 milyar kişinin (veya dünya nüfusunun %48'inin) kalıcı dişlerinde diş çürüğü olduğunu tahmin etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, neredeyse tüm insanlar hayatlarının bir noktasında diş çürüğü ile karşılacaktır kanısındadırlar. Son birkaç yılda, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde giderek daha yaygın hale gelmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde basit şeker alımının artması nedeniyle, hastalık orada gelişmekte olan ülkelere göre daha yaygındır. Az gelişmiş ülkelerde, durum daha azdır (Vos *et al.* 2012, Laudenbach and Simon 2014, Silk 2014).

Genel olarak, çocukların %50'sinin bebeklik dönemine geldiklerinde bir veya daha fazla çürük süt dişi vardır, ancak bu dişlerin önemi hafife alınmamalıdır çünkü daha önce belirtildiği gibi çocukluktaki sağlıklı dişler, sağlıklı kalıcı dişlerin sürmesinde önemli bir rol oynar. Dişler, sağlıklı beslenme ve yaşlandıkça kişinin estetik görünümüdür (Broumand *et al.* 2006). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (%83), Suudi Arabistan'daki gençler arasında diş çürüğü yaygınmıştır. Düzensiz diş fırçalama, diş fırçalama alışkanlığının geç benimsenmesi, semptomatik tedavi için diş hekimine danışma, emzirmeme, ağızda biberonla uyuma, öğünler arasında atıştırma alışkanlığı, meyve tüketiminin az olması ve yumuşak yiyeceklerin sık tüketilmesi gibi bireysel faktörler içecekler ve aromalı süt, çocuklarda diş çürüğü ile en güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (Alhabdan *et al.* 2018). İranlı çocuklar ve 18 yaşın altındaki ergenler arasındaki genel diş çürüğü oranı, her iki cinsiyette de karşılaştırılabilir oranlarla %72,8 idi. Kırsal alanlarda metropollere göre daha yüksektir. Sosyoekonomik düzeyi düşük hanelerden, düşük aile gelirine sahip, düşük eğitimli ve işsiz ebeveynler, kalabalık evlerden gelen çocuklar, aşırı karbonhidrat tüketen çocuklar ve diş fırçasını daha az kullanan çocuklar daha fazla diş çürüğüne sahip olduğu gözlemlenmiştir (Soltani 2020). DC'nin prevalansı, ortalama yaşı 2,46 olan Emirlik çocukları arasında %41 idi. Düşük anne eğitimi, kırsal yerleşim, sık diş fırçalama ve yüksek şekerli gıdaların sık alımının diş çürükleri ile önemli ölçüde bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Elamin *et al.* 2018).

Eid vd. (2020) Mısırlı çocukların %74'ünün DC'ye sahip olduğunu ve bunun yaş, şekerleme, kraker ve çikolata tüketimi ile pozitif, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum, ebeveyn eğitimi, ebeveynin fırçalama sıklığı, diş fırçalama ile ters orantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Ebeveynin çocuğa diş fırçalama eğitimi verme sıklığı, çocuğun fırçalama sıklığı ve yumurta, meyve ve sebze tüketimi de DC'yi etkilemektedir. Çocuklarda daimi dişlenme prevalansının yaş ve çikolata tüketimi ile pozitif ilişkili olduğu, ancak diğer risk değişkenlerinden herhangi biri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Katar'da DC prevalansı %85 olarak bulunmaktadır. Mandibular kesici dişler ve köpek dişleri en az etkilenen dişlerdir, maksiller ve mandibular azı dişleri ise durumun en yüksek frekansına sahiptir. Sosyo-demografik değişkenler DC'leri etkilemiştir, kız çocukların erkek çocuklara göre önemli ölçüde daha fazla DC'si vardır. Yarı kentsel bölgelerde yaşayan çocuklar, metropol alanlarda yaşayan çocuklara göre

daha yüksek DC seviyelerine sahiptir (Al-Darwish *et al.* 2014). Filistinli çocuklar arasında daimi dişlerde DC insidansı, kalıcı dişlerde %54,35 idi ve diğer yaşlarla (12, 13 ve 14 yaş) karşılaştırıldığında 15 yaşındaki grupta en yüksektir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

2000 ve 2019 yılları arasında 14 Orta Doğu Ülkesi ve Kuzey Afrika ülkelerinde gerçekleştirilen incelemede çocuklarda DC ile ilgili 2000 ve 2019 yılları arasında toplam 77 makale yazılmıştır. Çalışmada DC için prevalans %17,2 ile %88,8 arasında değişmektedir bu durumu değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü derecelendirme yöntemi kullanılmıştır. DC için en yaygın risk faktörlerinden biri artan yaş, düşük aile eğitim düzeyi, genel sosyoekonomik durum, az diş fırçalama sıklığı, düşük ebeveyn katılımı düzeyi, kötü ağız hijyeni alışkanlıkları, bebek besleme uygulamalarına sahip olmak ve şeker tüketimidir (Elamin *et al.* 2021).

2.6.1 Irak'ta diş çürüğü

1991'den 2003'e kadar süren Birleşmiş Milletler'in Irak'a yönelik yaptırımları (UNS) öncesive sonrasında bir araştırma çalışmasına konu olmuştur. Diş çürüğü oranları Çizelge 2.1 içinde sunulmuştur (Joury *et al.* 2016).

Çizelge 2.1 Irak nüfusunda diş çürüğünün yaygınlığının Birleşmiş Milletler yaptırımları (UNS) öncesi ve sonrasında ölçümü (Joury *et al.* 2016)

Diş çürüğü	Bölge	Uns'den önce	Uns sirasinda	Uns'den sonra	Kaynaklar
5–6 Yıl yaş Prevalence (mean MFT)	Urban	80,5 %(7,6)	61,2 %(3,8)	NA	(Jamel *et al.* 2004)
	Rural	36,5 %(1,9)	7,1 %(0,7)	18,8 %(5,1)	
11–12 Year olds Prevalence (mean MFT)	Urban	82,6 %(7,0)	66,1%(2,7)	90,2%(NC)	(Jamel *et al.* 2004) (Al-Ani and El-Samarrai 2014)
	Rural	39,1 %(1,3)	12,3 %(0,5)	NA	
14–15 year olds Prevalence (mean DMFT)	Urban	87,7 %(8,3)	69,9 %(2,8)	90 %(NC)	(Jamel *et al.* 2004) (Mughamis and Mohammed 2014)
	Rural	41,2 %(1,8)	15,4 %(0,9)	96,3%(NC)	

Serbest şeker alımındaki düşüşü sürdürmek ve sonuç olarak ortak risk faktörü yaklaşımının sosyal belirleyici çerçeveye dahil edilerek hem genel hem de diş sağlığının iyileştirilmesi için kriz sonrası ülkelerde halk sağlığı politikalarının geliştirilmesi önerilmektedir (Joury *et al.* 2016). Başka bir araştırmada, Iraklı çocuklar arasında diş çürüğünün (TD) yaygın olduğu ve okul çocukları arasında %62 oranında rapor edildiği gösterilmiştir. Çalışma ayrıca TD'ye katkıda bulunan risk faktörlerini de incelemektedir (Ahmed *et al.* 2007). Ayrıca, erkeklerin ortalama DMFT'si kadınlara oranla istatistiksel olarak farklı değildir. İkamet yeri, ebeveyn eğitim derecesi ve diş fırçalama sıklığı, DC ile büyük ölçüde ilişkili olan bağımlı risk değişkenleridir. Cinsiyet, bebeklik dönemindeki beslenme tarzının ise DC ile önemsiz bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.7 *Streptokok Viridans*

Bunlar, bir antibiyotik varlığı büyüdüğünde kan agar plakalarında yeşil renklenmeye neden olan hemolitik olan geniş bir kommensal streptokok Gram pozitif bakteri grubudur. Latince'de "*viridans*" adı kullanılmaktadır. Bazı yazarlar bu tür gruba atıfta bulunmak için *viridans streptococci*, *viridans group streptococci* (VGS) veya *viridans streptococcal* türlerini kullanırken, diğerleri sözde taksonomik "*Streptococcus Viridans*" terimini seçmiştir. Lancefield antijenlerinden yoksundurlar ve sonuç olarak genellikle minimum patojenik potansiyele sahip oldukları düşünülmektedir (Ryan and Ray 2004). Optokin direnci nedeniyle viridans streptococci, *Streptococcus pneumoniae*'den ayırt edilebilir. Ayrıca *S. pneumoniae* 'nin polisakkarit bazlı kapsül özelliğinden yoksundurlar veya Lancefield antijenleri onları birbirinden ayırmaktadır (Prère and Fayet 2011).

2.7.1 Oral streptokokların taksonomisi

Streptokoklar insan vücudunun hemen hemen her yerinde bulunabilir, ağız boşluğunda ve üst solunum yollarında en sık görülen türlerdir. *Streptococcus* cinsi içindeki türleri ayırt etmek için kanlı agar plakaları kullanılmaktadır ve görülen hemoliz modelleri şu şekilde sınıflandırılmıştır: -hemoliz (tam lizis), -hemoliz (kısmi lizis) ve -hemoliz (kısmi lizis) (hemolitik olmayan) (Sherman 1937). Ek olarak, karbonhidrat “grubu” antijenleri

(Lancefield grupları), birkaç hemolitik organizmayı daha fazla ayırt etmek için kullanılabilmektedir (Lancefield 1933). Örneğin klasik insan enfeksiyonları *Streptococcus pyogenes* (Grup A *Streptococcus*) ve *Streptococcus agalactiae* (Grup B *Streptococcus*) (Grup B *Streptococcus*). Tarihsel olarak, oral streptokoklar, kanlı agar plakaları üzerinde yetiştirildiklerinde kısmi hemoliz sergileme eğilimleri nedeniyle *viridans streptokok*lar (*Streptococcus Viridans*) olarak adlandırılıyordu, bu da kanlı agar plakaları üzerinde büyütüldüklerinde kolonilerin çevresinde yeşil bir renk oluşmasına neden olmaktaydı. *Viridans streptokok* veya -hemolitik adlandırmalarının günümüzde oral streptokokları kategorize etmek için kullanılmasına rağmen, bu kelime tamamen doğru değildir, çünkü bazı izolatlar -hemoliz sergileyebilirken, diğerleri herhangi bir hemolitik aktiviteden (-hemoliz) tamamen yoksun olabilmektedir. Artan tür sayısı arasında ayrım yapmak için, streptokok grupları arasında biyokimyasal ve fizyolojik testlerin oluşturulmasına yol açan yeni kriterlere ihtiyaç olduğu ortaya çıkmıştır.

Karbonhidrat fermantasyon deneylerine, zincir uzunluğuna ve jelatin üzerinde büyümeye dayanan bu adlandırılmış gruplardan ilki *Streptococcus* salyalarıydı, *Streptococcus mitis, Streptococcus anginosus, Streptococcus equinus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus faecalis* sonraki adlandırılmış gruplardır (pnömokok). Sonunda, *Streptococcus faecalis* yeniden sınıflandırılmıştır ve şimdi *Streptococcus* türünden ziyade *Enterococcus* cinsinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir (Ludwig *et al.* 1985).

DNA dizilemenin tanıtılmasıyla, tür düzeyinde bakterilerin tanımlanması için yeni ve daha doğru bir yöntem geliştirilmiştir ve bakteri topluluğunda filogenetik bağlantılar kurmak için 16S rRNA bölgesinin dizilimi kullanılmıştır (Kawamura *et al.* 1995). Başlangıçta oral streptokoklar anginosus, mitis, mutans ve tükürük olmak üzere dört gruba ayrılırken, ağız boşluğu dışındaki bölgelerden izole edilen diğer streptokoklar patojenitelerine bağlı olarak bovis veya piyojenik gruplara ayrılmıştır (Whiley and Beighton 1998). Sınıflandırmayı daha sağlam hale getirmek için streptokoklar sekiz farklı gruba ayrılmaktadır bunlar, anginosus, mitis, sanguinus, tükürük, downei, mutanlar, ve bovi *S. mitis*, insanlarda bulunan en yaygın streptokok türüdür (Richards *et al.* 2014). Oral streptokoklar artık piyojenik ve bovis grupları hariç tüm kategorilerde

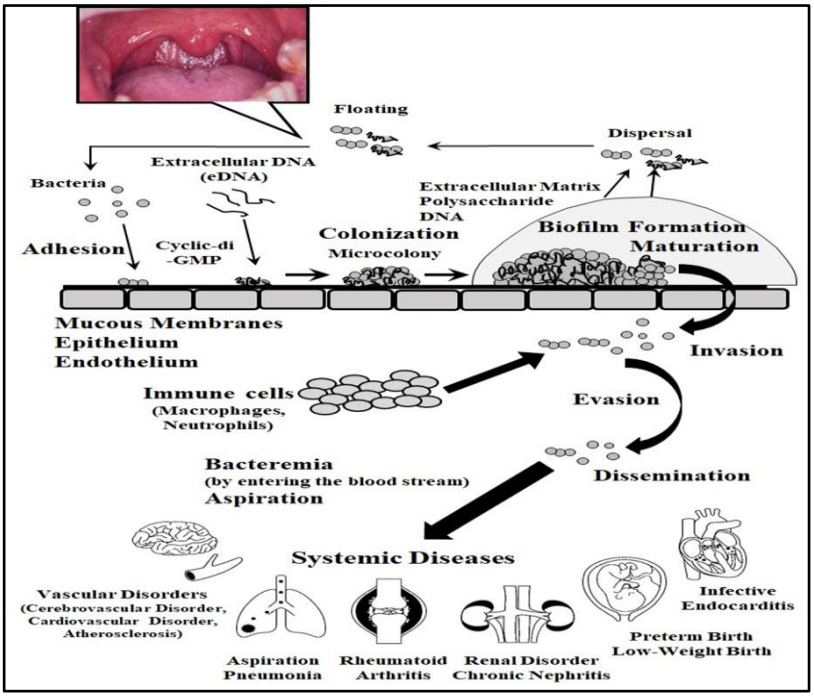
mevcuttur. Mitis grubu, şu anda gezegende 20 tür ile ağız boşluğunda bulunabilecek grupların en büyüğüdür. Mitis grubu içindeki bireysel türler, özellikle *S. oralis* ve *S. mitis*, sadece 16S ribozomal RNA dizisine dayanarak ayırt etmek zor olmuştur. Bu gruptaki birçok türü yeniden sınıflandırmaya yönelik çabalar, yanlış sınıflandırılmış çok sayıda suş olduğunu ve çok uzak olmayan bir gelecekte yeni tür tanımlarının yayınlanabileceğini göstermiştir (Jensen *et al.* 2016). Oral mikrobiyota arasında karşılaştırma yapmak için 16S rRNA amplikonları kullanılarak, hem tükürük gruplarının (çürük aktif ve çürüksüz) ayrılması hem de yaygın olmayan taksonların tanımlanması ile çürük mikrobiyotası ve tükürük mikrobiyotası arasında önemli farklılıklar olduğu keşfedilmiştir. Bu yaygın olmayan taksonların çürük mikrobiyotasında bulunması, tükürük mikrobiyotasından daha az çeşitli olmasına rağmen, bu çocuklarda sağlık ve hastalık arasındaki fark anlamına gelebilmektedir (Hurley *et al.* 2019).

2.7.2 SVG'nin patogenezi

İnsan oral mikrobiyomu, mikrobiyomu tanımlamak için kullanılan 16S rRNA gen tabanlı yöntem gibi hem yetiştirme hem de kültürden bağımsız moleküler yöntemlerle belirlenen yaklaşık 700 bakteri türü içermektedir. Hemen hemen tüm oral bakteriler, ağızdaki patojenik mikroplara karşı koruma sağlarken aynı zamanda ağız sağlığının korunmasına yardımcı olan patojenik olmayan fırsatçı kommensallerdir. Dental plak, diş yüzeyinde ve oral mukozada çok sayıda oral bakteri tarafından oluşturulan bir biyofilmdir. Bir biyofilm veya diş plağı, kendi ürettiği hücre dışı polimerik maddeler matrisine ve diş yüzeyinde ve ağız mukozasında dinamik metabolik olarak yapılandırılmış bir ortama gömülü mikrobiyal topluluklar olarak tanımlanmaktadır. Rekombinasyon ve yatay gen transferi gibi türler arası polimikrobiyal etkileşimler, oral Nis biyofilm içinde indüklenir ve ardından biyofilmden özel klonlar seçilmektedir (Sitkiewicz 2018). Bakteri toplulukları ve konakçı tarafından uygulanan kuvvetlere ek olarak, antibiyotik tedavisinin neden olduğu ağız ortamındaki değişikliklerin bakteri türlerinin seçimini ve virülanslarının karakterizasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Ağız boşluğunun en sık görülen iki kronik hastalığı olan diş çürüğü ve periodontitis gibi ağız enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu enfeksiyonlar, ağız mikroflorasının

homeostazının yerel ortamın yanı sıra metabolik ve fizyolojik aktivitelerin değiştirilmesi ve bozulmasıyla ortaya çıkar (Strużycka 2014). Ayrıca, son yirmi yılda oral biyofilm enfeksiyon hastalıkları ile kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, diabetes mellitus, aspirasyon pnömonisi ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli sistemik bozukluklar arasındaki ilişkiyi ele alan birçok araştırma yayınlanmıştır (Krzysciak *et al.* 2013, Dhotrea *et al.* 2018, Guo *et al.* 2006).

Yakın zamana kadar, oral bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının sistemik bozuklukların gelişmesine neden olabileceği iki ana yol olduğuna inanılıyordu, Şekil 2.5'te gösterilmektedir. Doğrudan bir yol olarak bakteri, ağız bakterileri (ağız boşluğunda bulunur) diş özü ve periodontal dokulardaki kan damarlarına sızar ve daha sonra kalbe, ana kan damarlarına ve diğer organlara giderek sistemik hastalıklar üretmektedir (Lockhart *et al.* 2009). Yaşlı bireylerde daha yaygın olan aspirasyonu içeren bir başka doğrudan yöntem, akciğer gibi bir solunum organına farenks ve hava yolu yoluyla seyahat eden ve o organda solunum yolu hastalıklarına neden olan oral bakterileri içermektedir. Ek olarak, endotoksin (lipopolisakkarit veya LPS) ve ısı şoku proteini (HSP) gibi birçok bakteriyel bileşik ve antijenler, immün yanıtları etkinleştirmenin dolaylı kaynakları olarak farklı sistemik hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (Parahitiyawa *et al.* 2009). Bu nedenlerle, ağız boşluğunun mikrobiyal hastalıkların hem kaynağı hem de rezervuarı olduğu ve ağız enfeksiyonlarını önlemenin yollarının geliştirilmesinin günümüz diş hekimliğinde en önemli ve acil sorunlardan biri olduğu artık kabul edilmektedir (Krzysciak *et al.* 2013).



Şekil 2.5 Biyofilmler ve çeşitli sistemik hastalıklara neden olan oral bakteriyel enfeksiyonun teorik patojenik süreçleri (Yumoto *et al.* 2019)

2.7.3 VGS'de antimikrobiyal direnç

2.7.3.1 Beta-laktam aktivitesi

Streptokoklar arasında, penisilin bağlayıcı proteinlerdeki nokta mutasyonları, diğer bakterilere (PBP'ler) bulaşan beta-laktam direncine neden olur. PBP'ler, zara bağlı olan transpeptidazlardır. Bakteri hücre duvarının oluşumu (hücre duvarı sentezi olarak da bilinir) sırasında peptidoglikan alt birimlerinin çapraz bağlanmasını katalize eden aktif bölge serin hidrolazlarıdır (Chambers 1999). PBP'ler substrat olarak beta-laktamları kullanır ve beta-laktamlar en yaygın olanlarıdır. Aktif bölgedeki serin, beta-laktam halkası ile etkileşir ve kovalent olarak bağlı bir enzim-beta-laktam ara ürününün oluşmasına neden olmaktadır. Bu enzim ara ürünü, gerekli asil gruplarından yoksun

olduğu için peptidoglikan alt birimlerinin çapraz bağlanmasını katalize edemez. Streptokoklarda düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı PBP'ler bulunmuştur (Hoskins *et al.* 2001, Ajdić *et al.* 2002). Bu enzimlerin her ikisinin de hücre duvarı üretimi için gerekli olmasına rağmen, beta-laktam antibiyotiklerin bakteriyel öldürme etkisi için sadece yüksek moleküler ağırlıklı PBP'ler gereklidir. PBP1 (PBP1a ve PBP1b) ve PBP2 (PBP2a, PBP2b ve PBP2x), VGS'de bulunan iki yüksek moleküler ağırlıklı PBP türüdür: PBP1 (PBP1a ve PBP1b) ve PBP2 (Ergin *et al.* 2003). *S. pneumoniae*, homolog moleküller içerir ve VGS'deki PBP'ler için adlandırma standartları, *S. pneumoniae*'de kullanılanlardan uyarlanmıştır (Bruckner and Gigliottif 2006).

Beta-laktam antibiyotikler, vahşi tip PBP'leri içeren VGS'ye karşı etkilidir. Yüksek moleküler ağırlıklı PBP'lerin beta-laktamlar için düşük bir afinitesi vardır, bu da direnç gelişimine yol açmaktadır. Proteinlerin transpeptidaz alanındaki amino asitleri değiştirerek PBP'lerin afinitesini azaltmak mümkündür (Ergin *et al.* 2003). Tek nokta mutasyonu bile antibiyotik penisilinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) değerinde artışa neden olabilir. Orta seviye beta-laktam direnci söz konusu olduğunda, genellikle birden fazla mutasyona ihtiyaç duyulur. Yüksek dirençli suşlar, PBP'lerde, PBP'lerin önemli ölçüde değişmesine neden olan ve beta-laktamların PBP'ye bağlanamamasına neden olan bir dizi mutasyon edinmiştir. Hücre duvarı bütünlüğü tehlikeye girerse, PBP'lerde çoklu mutasyonların birikmesi, potansiyel olarak PBP'lerde ölümcül mutasyonlarla sonuçlanabilir. *S. pneumoniae*'de elde edilen sonuçlara dayanarak, bu yüksek dirençli suşların, PBP'lerde görülenlerden farklı mutasyonlar içermesi mümkündür (Chambers 1999). Bu sorunu aşmak için streptokoklar, genomlarında fonksiyonel mutant PBP kodlayan genlerin veya gen fragmanlarının yatay transferini kullanmışlardır. Dönüşümün ve ardından homolog rekombinasyonun kullanılması, genomlarında mozaik PBP genlerine sahip beta-laktam dirençli VGS'nin üretilmesiyle sonuçlanmıştır. Bu mozaik PBP genlerinde vahşi tip PBP genleri boyunca dağılmış dirençli suşlardan gen kesitleri vardır ve bu gen alanları dirençli suşlardan elde edilmiştir (Farrell *et al.* 2014).

Kandan izole edilen VGS'de penisilin direncinin prevalansı geniş çapta araştırılmıştır. JMI laboratuvarları, 33 Avrupa bölgesi tıbbi tesisinden 60084 klinik izolata karşı farklı

antibiyotiklerin duyarlılık profillerini değerlendirmek için geniş çaplı bir sürveyans araştırması yürütmüştür. Bu araştırmayı 2005 ve 2010 yılları arasında Farrell ve JMI laboratuvarlarındaki meslektaşları yürüttüler. 1200'den fazla viridans grubu streptokok izolatı toplandı ve çeşitli farklı ilaçlar kullanılarak antibiyotik duyarlılıkları açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre penisilin MIC50 ve MIC90 sırasıyla 0,06 mg/L ve 1 mg/L idi. CLSI sınır değerlerine göre, VGS'nin %77,5'i çeşitli patojenlere karşı duyarlı, %17'si orta ve %5,5'i dirençlidir (Lindgren *et al.* 2007). 2012 yılında yürütülen LEADER sürveyans araştırması, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 60 lokasyondan 526 VGS dahil 7429 izolatı inceledi. Penisilin MIC50 değeri 0,006 mg/L ve penisilin MIC90 değeri 0,5 mg/L olup, bu Avrupa'nın penisiline duyarlılık modeliyle karşılaştırılabilmektedir (Mendes *et al.* 2014).

Genel olarak, sefalosporin duyarlılık oranları, MIC50 ve MIC90, VGS sefalosporinlerde karşılaştırılabilir. Sefepime MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0,112 mg/L ve 1 mg/L'dır ve bu çalışmada izolatların %92,1'i sefepime duyarlıdır. İzolatların %3 ila %5'i orta düzeyde duyarlılık sergilemiştir veya kullanılan antibiyotiklere dirençli kabul edilmiştir. Seftriakson MIC50, 0,25 mg/L olup, MIC90'a eşit ve test edilen tüm antibiyotiklere benzer %dirençlidir (Farrell *et al.* 2014). ABD'den alınan sürveyans istatistikleri, sırasıyla 0,25 mg/L ve 0,5 mg/L MIC50 ve MIC90 değerleri ve yalnızca %1,2'lik direnç oranları ile karşılaştırılabilir niteliktedirler (Mendes *et al.* 2014). Üreticiye göre, seftobiprole medocaril, geniş bir antibiyotik etkisi yelpazesine sahip beşinci nesil bir sefalosporindir. Avrupa sürveyans istatistiklerine göre, VGS için seftobiprol MIC50 ve MIC90, MIC50 ve MIC90'a göre sırasıyla 0,06 mg/L ve 0,25 mg/L'dir (Farrell *et al.* 2014). Seftarolin fosamil, çeşitli cilt enfeksiyonlarının yanı sıra toplum kökenli bakteriyel pnömoniyi (CABP) tedavi etmek için kullanılan geniş spektrumlu bir parenteral sefalosporin antibiyotiktir. Yakın tarihli bir araştırmaya göre, 2008 ve 2011 yılları arasında seftarolin, SENTRY antimikrobiyal izleme programının bir parçası olarak 1273 streptokok izolatına karşı test edilmiştir. *S. oralis*, *S. mitis* ve *S. parasanguinis*'in yanı sıra *S. mitis* ve *S. parasanguinis*'te görülen en büyük MIC (1 mg/L) ile tüm VGS türlerine karşı etkinlik bulunmuştur (Sader *et al.* 2014).

2.7.3.2 Makrolid, linkozamid ve ketolid aktivitesi

Farklı kimyasal yapılara sahip olmalarına rağmen, makrolidler, ketolidler, linkozamidler ve streptogramin B antibiyotikleri, VGS'ye karşı aynı olmasa da karşılaştırılabilir antimikrobiyal etkiye sahiptir, çünkü bakterilerin bu antimikrobiyallere karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları benzerdir. Bu antibiyotikler, kendilerini bakteriyel ribozomlara bağlayarak ve protein sentezini engelleyerek çalışırlar (Westphal 2000). Lakton halkalarında bulunan karbon atomlarının miktarına göre sınıflandırılabilecek birçok makrolid türü vardır. Eritromisin ve azitromisin gibi 14 ve 15 üyeli halka makrolidlerin antibiyotik özellikleri birbirine oldukça benzemektedir. VGS'ye karşı antimikrobiyal aktivite, spiramisin dahil olmak üzere on altı ila on beş üyeli halka makrolidler ve bunların 14 ve 15 üyeli halka makrolidlerdeki karşılıkları arasında farklılık göstermektedir. Konu bakterileri öldürmek olduğunda makrolidlere kıyasla klindamisin ve streptograminler gibi linkozamidlerin etkisinde de bazı farklılıklar vardır (Ergin *et al.* 2003).

Streptokoklarda kapsamlı olarak incelenen iki farklı makrolid direnç yolu vardır. Hedef bölge modifikasyonu ve aktif ilaç akışı, hedef bölge değişikliğinin iki tipidir. Bir antibiyotiğin hedef bölgesini, erm (eritromisin ribozom metilasyonu) genleri tarafından ifade edilen metilazları kullanarak veya 23S rRNA veya ribozomal proteinler L4 ve L22'de mutasyonlar yaparak değiştirmek mümkündür. 23S rRNA'nın peptidil transferaz döngüsünün adenin 2058'inin metillendiği, bunun makrolidlere, ayrıca linkozamidlere ve streptogramin B antibiyotiklerine dirençle sonuçlandığı gösterilmiştir (Weisblum 1995). Mef (makrolid akış) genleri tarafından ifade edilen aktif akış mekanizması daha seçicidir ve mef genlerinin varlığında sadece 14 ve 15 üyeli halka makrolitlere dirençle sonuçlanmaktadır (Sutcliffe *et al.* 1996). 23S ribozomal RNA'nın makrolid bağlanma alanlarındaki mutasyonlara ek olarak, ribozomal proteinler L4 ve L22'deki mutasyonların, ribozomlara makrolid bağlanma afinitesini azalttığı gösterilmiştir (Pihlajamaki *et al.* 2002). Direnç fenotipleri, çeşitli farklı mutasyonlardan kaynaklanabilir. Hem erm hem de mef genleri, farklı streptokoklar arasında yatay olarak iletilebilmektedir (Arpin *et al.* 1999).

2.7.3.3 Eritromisin

Azitromisin gibi diğer 14 ve 15 üyeli halka makrolidlerde olduğu gibi, eritromisin A, in vitro VGS suşlarına karşı karşılaştırılabilir in vitro etkiye sahiptir (Guideline 2007). Klinik VGS izolatları arasında eritromisine karşı direnç çok sık görülmektedir. Avrupa'da VGS için eritromisin için MIC50 ve MIC90 sırasıyla 0,25 mg/L ve >2 mg/L'dir. Eritromisine dirençli izolatların %36,2'si ile antibiyotik direnci prevalansı önemli olmaya devam etmektedir (Farrell *et al.* 2014). Amerika Birleşik Devletleri'nde makrolid mikromolar inhibisyon konsantrasyonları (MIC'ler) ve direnç oranları artmaya devam etmektedir. LEADER araştırmasındaki VGS izolatlarının yaklaşık %50'si, çalışma sonuçlarına göre MIC50 ve MIC90 değerleri sırasıyla 0,5 mg/L ve 16 mg/L ile eritromisine dirençlidir (Mendes *et al.* 2014). Eritromisin direncinin en sık görülen yöntemine azitromisine dirençli mef(A) genleri aracılık etmektedir (Ioannidou *et al.* 2003). Eritromisine dirençli VGS suşlarının yaklaşık %70-80'i mef(A) genine sahipken, sırasıyla yaklaşık %16-20'si erm(B) genini taşır (Gershon *et al.* 2002).

2.7.3.4 Klindamisin

Klindamisine direnç, kandan ve normal mikrobiyotadan alınan VGS arasında, antibiyotik direncinin yaygın bir nedeni olan eritromisine dirençten önemli ölçüde daha az yaygındır (Leclercq 2002). Hem Avrupa hem de Amerika Birleşik Devletleri, VGS izolatlarında zamanın %12'sine kadar (Sırasıyla MIC50 = 0,25 mg/L ve MIC90 = >2 mg/L), VGS izolatlarının %12'ye kadar klindamisine dirençli olduğu bildirilmiştir. Her iki bölge (Farrell *et al.* 2014, Mendes *et al.* 2014). Direnç seviyeleri, kandaki ve normal mikrobiyotadaki izolatlar arasında karşılaştırılabilir. (Leclercq 2002) daha düşük direnç seviyelerinin, mef(A) direnç geninin aracılık ettiği akış mekanizmasının klindamisine direnç vermemesine bağlı olduğunu varsaymıştır. *S. mitis* suşu olan bir hastanın otopsi raporuna göre, bu izolattaki direnç paterni, kısa süreli klindamisin kullanımının bir sonucu olarak indüklenmiş bir makrolid, linkozamid ve streptogramin B direnci (MLSB) fenotipiyle eşleşmektedir. Bu yol, hem klindamisine hem de minosikline karşı direncin gelişmesinden sorumlu olmaktadır (Matsui *et al.* 2013).

2.7.3.5 Tetrasiklinler ve trimetoprim- sülfametoksazol aktivitesi

VGS'li hastalarda tetrasiklin direnci çok sık görülmektedir. Avrupa sürveyans araştırmasında VGS MIC50 2 mg/L iken, bulgulara göre VGS MIC90 >8 mg/L'dır. VGS suşlarının %36'ya kadarının tetrasikline dirençli olduğu tahmin edilmektedir (Farrell *et al.* 2014). Diğer antibiyotiklere kıyasla tigesiklin için izolatların %99,9'u duyarlı ve MIC50 ve MIC90 değerleri sırasıyla 0,03 mg/L ve 0,06 mg/L ile tigesiklin aktivitesi çok daha yüksektir (Farrell *et al.* 2014). VGS enfeksiyonlarına duyarlı nötropenili bireylerde korunma amacıyla kullanılmasına rağmen, VGS enfeksiyonlarının tedavisi için önerilmemektedir (Kern and Kurrle 1991). VGS suşlarında trimetoprim-sülfametoksazole duyarlılığın azalması ve eritromisine duyarlılığın azalması çok sık görülmektedir.

2.7.3.6 Florokinolon aktivitesi

Streptokoklarda iki florokinolon direnç mekanizması vardır: topoizomeraz IV ve DNA giraz moleküllerinin kinolon direncini belirleyen bölgelerindeki (QRDR'ler) mutasyonlar ve bir dışa akış mekanizması Topoizomeraz IV ve DNA giraz moleküllerinin kinolon direncini belirleyen bölgelerindeki (QRDR'ler) mutasyonlar en yaygın olanlarıdır (Ferrándiz *et al.* 1999, Guerin *et al.* 2000). Streptokoklardaki topoizomeraz IV molekülü, sırasıyla parC ve parE genleri tarafından kodlanan iki alt birimden oluşur. DNA giraz, her biri ayrı bir gen tarafından kodlanan GyrA ve GyrB olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. Florokinolonlar, VGS sisteminde topoizomeraz IV'ün ana hedefidir (Ferrándiz *et al.* 1999). Direnç, topoizomeraz IV genlerindeki mutasyonlar yoluyla düşük düzeyde (MIC 4 mg/L) verilir. Yüksek seviyelerde florokinolon direnci (MIC 16 mg/L) elde etmek için, topoizomeraz IV mutasyonları ve florokinolon akış mekanizmasının bir kombinasyonu kullanılmalıdır. Florokinolonlara karşı direnç belirleyicileri, VGS ve *S. pneumoniae* suşları arasında yatay olarak iletilebilmektedir (Janoir *et al.* 1999, Balsalobre *et al.* 2003). Avrupa ve Amerika sürveyans araştırmalarında, incelenen tek florokinolon levofloksasindir. Veriler, duyarlılık oranlarının yüksek olduğunu, MİK50'nin 1 mg/L ve MİK90'ın 2 mg/L olduğunu gösterilmiştir. Avrupa'da VGS izolatlarının yaklaşık %2'si dirençli

bulunurken, Amerika Birleşik Devletleri'nde %6'sı dirençli bulunmuştur (Farrell *et al.* 2014, Mendes *et al.* 2014).

2.7.3.7 Vankomycin

VGS, bir glikopeptid antibiyotik olan vankomisine karşı etkinliğini korumuş ve buna karşı dirençli olmuştur. Vankomisine dirençli tek bir VGS'nin keşfi henüz doğrulanmamıştır (Reinert *et al.* 2001, Aracil *et al.* 2001, Guideline 2007). Hem Avrupa hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde vankomisin MIC50 değeri 0,5 mg/L ve vankomisin MIC90 değeri 1 mg/mL'dır (Farrell *et al.* 2014, Mendes *et al.* 2014).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Laboratuvar ekipmanları

Çizelge 3.1 Bu çalışmada baştan sona kullanılan laboratuvar ekipmanlarını gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Laboratuvar ekipmanı, şirketleri ve menşe ülkesi

TEÇHIZAT	**ŞIRKET/ÜLKE**
Kuluçka makinesi	Bağlayıcı (Almanya)
Termocycler PCR	Bio Rad (ABD)
Vitek-2 kompakt	BioMerieux (Fransa)
Girdap karıştırıcı	Fanem (Brezilya)
Santrifüj	Fisher Scientific (ABD)
Mikrodalga fırın	Gosonik (Çin)
pH ölçer	Ino laboratuvarı (Almanya)
Otoklav	Labtech (Kore)
Su banyosu	Memmert (Almanya)
Elektrikli fırın	Memmert (Almanya)
Işık mikroskobu	Nikon (Japonya)
Damıtıcı	Nova (Türkiye)
Laminer akış başlığı	Nova (Türkiye)
Buzdolabı	Samsung (Kore)
Hassas terazi	Sartorius (Almanya)
QuantusTM florometre	Promega (ABD)
Mikro Spin Santrifüj	Benim Fugene (Çin)
Kaliperler	NUMIT(Çin)
Milipor filtreler (0,22 µm)	Sartorius (Almanya)
Dijital kamera	Sony (Japonya)

3.1.2 Laboratuvar aletleri/cihazları

Çizelge 3.2 aşağıda bu çalışmada kullanılan laboratuvar aletleri/cihazları gösterilmektedir.

Çizelge 3.2 Laboratuvar aletleri/cihazları, şirket ve menşe ülke

ARAÇLAR / ALETLERI	**ŞIRKET/ÜLKE**
Tek pamuklu	Afco (Ürdün)
Pamuk	Afco (Ürdün)

Gazlı bez	Olam (İtalya)
Mikropipetler ve ipuçları	Marka (Almanya)
pH ölçüm kağıdı	Marka (Almanya)
Standart tel halka (1µ)	Himedia (Hindistan)
Eppendorf tüpleri	LP (İtalya)
Tek bir petri tabağı	Güneş (Çin)
Test tüpleri	Süperstar (Hindistan)
Cam Slaytlar	Süperstar (Hindistan)
Pasteur pipetler	Volac (İngiltere)
Brülör	Amal (Türk)
Hacimsel şişeler ve beherler	Volac (İngiltere)
Büyüteç	Güneş (Çin)

3.1.3 Kültür ortamı

Bu çalışma sırasında (SVG) tespit etmek ve Çizelge 3.3'de belirtildiği gibi diş çürüklerinde bulunan diğer bakteri türlerinden ayırt etmek için çeşitli bakteriyolojik kültür ortamları kullanılmıştır.

Çizelge 3.3 Bakteri Kültürü besiyerleri ve çalışmada kullanılan kökenleri

Kültür medya	**Şirket/ Ülke**
Kanlı agar baz besiyeri	Himedia (Hindistan)
Beyin-Kalp suyu	Himedia (Hindistan)
MacConkey agar + orta	Himedia (Hindistan)
Mueller Hinton ağarı	Himedia (Hindistan)
Besin suyu orta	Himedia (Hindistan)
Yağsız süt agar	Himedia (Hindistan)

3.1.4 Biyolojik ve kimyasal malzemeler

Kullanılan laboratuvar biyolojik ve kimyasal malzemeleri Çizelge 3.4'te listelenmiştir.

Çizelge 3.4 Biyolojik ve kimyasal maddeler ve kökenleri

Biyolojik veya kimyasal malzemeler	**Menşe firma**
Agar-Agar tozu	Oksoid (İngiltere)
Vitek 2 kiti	Biomerieux (Fransa) Vitek 2 kiti
Etanol	BDH (İngiltere)
H_2O_2	Oksoid (İngiltere)
Nükleaz içermeyen su	Promega (ABD)
Potasyum hidroksit	BDH (İngiltere)
Sodyum klorit	BDH (İngiltere)
Sodyum hidroksit	BDH (İngiltere)
Sodyum deoksikolat (%10)	BDH (İngiltere)
Sakaroz	BDH (İngiltere)
Tris Borik EDTA (TBE)	Promega (ABD)
Gram boyama	Syrbio (Suriye)
Antibiyotik diskleri ve tozu	HiMedia (Hindistan)

3.1.5 Antibiotik diski

Bu çalışmada kullanılan antibiyotikler ve yorum değeri, antimikrobiyal duyarlılık testi (2020) için performans standartlarına göre aşağıda Çizelge 3.5'te listelenmiştir.

Çizelge 3.5 Antibiyotik diskleri, sembolleri, konsantrasyonları ve yorum değerleri

Sinif	**Sym.**	**Conc.**	**Şeriket**	**Inhibisyon çapı (MM)**		
				S	I	R
Ampisilin	AM	10 mcg	MAST Group (UK)	≥17	14-16	≤13
Piperasilin	pI	100 mcg	MAST Group (UK)	≥ 21	18-16	≤17
Penisilin	P	10U	MAST Group (UK)	≥29	-	≤28
Azitromisin	ATH	15 mcg	MAST Group (UK)	≥13	-	≤12
Tetrasiklin	T	30 mcg	MAST Group (UK)	≥15	12-14	≤11
Siprofioksasin	CIP	5 mcg	MAST Group (UK)	≥26	22-25	≤21
Karbenisilin	py	20 Mcg	MAST Group (UK)	≥23	20-25	≤19
Vankomisin	Van	30 mcg	Rosco Diagnostica (Den)	≥17	15-16	≤14
Klindamisin	Cl	2 mcg	Rosco Diagnostica (Den)	≥ 21	15-20	≤14
Eritromisin	Erm	15 mcg	Rosco Diagnostica (Den)	≥ 23	14-22	≤13
Metisilin	Mth	10 mcg	Bioanalyse (Turkey)	≥15	12-14	≤11
Amoksasilin	Amx	25 mcg	Bioanalyse (Turkey)	≥17	14-16	≤13

3.1.6 Kültür ortamlarının hazırlanması

Kültür medyanın, üreticinin talimatlarına göre üretilmiş ve aşağıdaki prosedür kullanılarak 121^{o}C, 15 Ib/ inch^{2}'de bir otoklavda 15 dakika sterilize edilmiştir:

3.1.6.1 MacConkey agar medium ve kan agar medya

51,53 g 1000 mL süzülür veya damıtılmış suda çözülür ve iyice karıştırılır. Agar tamamen eriyene kadar tavayı sürekli karıştırarak kaynatılmalıdır. 15 Ibs basınçta (121 ^{o}C) otoklavlama yoluyla 15 dakika sterilize edilmelidir ve aşırı ısınmadan kaçınılmalıdır. 45-50 santigrat dereceye soğutmalı, iyice karıştırılmalı, ardından steril petri kaplarına dökülmeli ve ortam enfekte olduğunda, ortamın yüzeyi kuru olmalıdır. Çoğu gram-negatif bakterinin ilk izolasyonu ve çeşitli çalışmalarda laktoz fermenterlerinin laktoz olmayan fermenterlerden ayırt edilmesi için kullanılmıştır.

Kanlı agar ortamını oluşturmak için 40 gram kanlı agar bazı 1000 mililitre soğuk su içinde çözülmüş ve çözelti santrifüjlenmiştir. 121 °C ve 15 lb/ Inch^{2}'de 15 dakika otoklavlandı, ardından 50 ^{o}C'ye soğutuldu ve %5 (taze insan kanı) ile infüze edildi. Bunu takiben, agar steril petri kaplarına yayıldı ve düz bir yüzeyde tamamen sertleşmesine izin verildi ve kullanıma kadar 40 °C'de dik bir pozisyonda tutulmuştur. Bu ortam, bakteri izolatlarını büyütmek ve diğer şeylerin yanı sıra bakterinin kırmızı kan hücrelerini hemolize etme kapasitesini test etmek için kullanılmıştır (Ryan and Ray 2004).

Son aşamaya geçmeden önce besiyerine %5 insan kanı ve %6,5 NaCl ilave edilerek ve iyice karıştırılarak maddede anlatıldığı şekilde üretilmiştir. Sadece *S. aureus* böyle bir ortamda gelişebilir. Buna karşılık, diğer patojenik olmayan stafilokoklar ve streptokoklar hastalığa neden olmamıştır.

Mueller-hinton agar besiyeri (mueller-hinton agar) 38 g, 1000 mL damıtılmış su içinde süspanse edildi ve daha sonra ortamı tamamen çözmek için kaynama noktasına getirildi. 15 lbs basınçta 15 dakika ve 121°C'de 15 dakika sterilize etmek için otoklavlandıktan sonra anti-mikrobiyal duyarlılık testinde kullanılmaktadır (Mueller and Hinton 1941).

52 g yağsız sütün bir litre distile su içinde süspanse edilmesi, iyice karıştırılması ve tamamen çözünmesi sağlanarak yapılmıştır. 15 Ibs basınçta ve 121 °C'de 15 dakika

otoklavlandıktan sonra buhar sterilizatörü kullanılarak dezenfekte edilmiştir. Soğutulduktan sonra karışım petri kaplarına bölündü ve sertleşmesine izin verildi. Bunu takiben, mavi ucun arka ucu kullanılarak her bir plakaya iki delik açılmıştır. Plakalar kullanılıncaya kadar buzdolabında saklandı (Christen 1987).

Bir litre su için 52 g beyin kalp infüzyon agarının veya litre su başına 37 g beyin kalp suyunun bir otoklavda 121 °C'de 15 dakika çözülmesiyle üretilen zenginleştirme ortamıdır. Et suyu yöntemi kullanılıyorsa, %15 gliserol ile takviye edilmiş bakteri izolatlarını yetiştirmek ve korumak için kullanılmaktadır.

Katalaz reaktifi için karanlık bir kapta, bir stok solüsyondan hidrojen peroksit (%3 konsantrasyon) üretilmiştir (Brioukhanov *et al.* 2006).

3.2 Yöntem

3.2.1 Hastalar

3.2.1.1 Örneklerin toplanması

Bu çalışma Irak'ın Dhi Qar Eyaleti'nin kalbinde yer alan Al-Nasiria şehrinde Ağustos 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen araştırmadır. Hastalardan toplanan toplam 250 diş çürükğü hasta sürüntüsü olmuştur. Diş çürüğü (DC) ile Al-Nasira şehrinde, bu amaç için iki dişhekimliği kliniğinden yararlanılmıştır: Uzman Diş Hekimliği Kliniği ve Sumar Uzman Diş Hekimliği Kliniğinde (her ikisi de Al-Nasira şehrinde bulunmaktadır) yapılan araştırmada hastaların yaşları 7 ile 59 arasında değişmekte olup, 159'u (%63,6) erkek, 91'i (%36,4) kadındır. Hastaların tamamı Al-Nasiria şehri ve çevresinden gelmiştir. Bu araştırmaya hazırlık olarak klinik, sosyodemografik ve kişisel özellikleri içeren özel bir anket formu oluşturulmuştur. Araştırmaya katılan her hastanın kişisel mahremiyet hakkı, açık izin alınarak korunmuştur.

Hasta diş hekimi koltuğuna uzanırken ağzı açılırken tüpünden steril pamuklu çubuk çıkarılarak hemen DC kavite ve/veya çevresinden (paragingival alan) sürüntü almak için kullanıldı. Daha sonra sürüntü mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde tekrar kapatıldı ve bakteriyoloji laboratuvarına nakledilmek üzere soğuk bir kutuda bekletildi.

3.2.1.2 pH ölçümü

Aynı zamanda kullanılan yöntem hastanın tükürüğünün pH'ı, dilin ucunun altına birkaç saniye boyunca alt dişlerin hemen altına bir pH şeridi yerleştirilerek veya kağıdın ucu tükürük ile tamamen ıslanıncaya kadar, hastanın tükürüğünün pH'ı belirlenmiştir.

Emprenye edilmiş pH kağıdının rengi, hastanın ağız boşluğundan çıkarılır çıkarılmaz değiştirilmiştir. Daha sonra pH kağıt rengi kontrol paneli ile karşılaştılıp ilgili pH değeri kaydedilmiştir.

3.2.1.3 Kültürler

Laminar akış başlığının altında, toplanan swablar kanlı agar ve MaCconky agar plakaları üzerinde çizgilerle çizilmiştir. Swablar, agarın belirli bir yerinde yuvarlandı. Daha sonra sterilize edilmiş bakteriyolojik ilmek kullanılarak, bir yönde birkaç satır çizgi yapılmıştır. Döngü tekrar sterilize edildi ve orijinal çizgilere dik birkaç sıra çizgi yapıldı. İlmek yeniden sterilize edildi ve ikinci sıralara dik birkaç şerit yapıldı. Plakalar 37 °C'de 24 saat mum kavanozunda (%5 CO_2 ile mikroaerofilik koşul) inkübe edildi.

3.2.1.4 Bakteriyel izolasyon ve tanımlama

Önerilen tanı prosedürlerine göre bu çalışmaya dahil edilen diş çürüğü sürüntülerinden SVG bakterilerinin izolasyonu ve tanımlanması, makroskopik ve mikroskobik inceleme yoluyla sağlandı: Her birincil şüpheli kültürden tek bir koloni alındı ve tanımlamasına bağlıydı. RBC'lerin hemoliz yeteneğine bağlı olarak, yeşilimsi renk değişikliği olan veya olmayan noktasal kolonileri içeren morfolojik görünüm. Daha sonra kültüre alınan

koloniler, genellikle zincirler halinde düzenlenmiş Gram pozitif kokları gözlemlemek için Gram boyama kullanılarak incelenmiştir. Nihai tanımlamaya ulaşmak için spesifik kültürel ve biyokimyasal testler yapıldıktan sonra, nihai izolat tanımlaması için 16S rRNA dizi analizi yapıldı.

3.2.1.5 %6,5 NaCl içeren kanlı agarda üreme (agar kültürü)

Streptokokları, bu tür besiyerlerinde gelişebilen ve diğer bakterilerden ayırt edilmesi gereken tek Gram pozitif kok olan *S. aureus*'tan ayırt etmek için kullanılan seçici bir besiyeridir.

3.2.1.6 Gram lekesi

Smear uygulandıktan sonra şüpheli kolonilerin organizasyonunu ve boyama tepkisini incelemek için Gram boyama kullanılmıştır. Başlangıç olarak, normal tuzlu su içinde bakteri süspansiyonları hazırlandı, ardından temiz bir cam slayt üzerinde bir yayma üretildi, ardından hava ile kurutuldu ve hafif ısıtma ile sabitlendi. Slaytlara bir miktar kristal menekşe uygulandı ve daha sonra lekelenme yapışkanlığını gidermek için fazla damıtılmış su ile durulandı. Slayt üzerine Gram's iyot döküldü ve etil alkol ile temizlenmeden ve lekelenmeden önce 1 dakika beklemeye bırakıldı. Son olarak, yaymalar 30 saniye boyunca safranin ile karşı lekelendi, tekrar yıkandı, kurutuldu ve canlılıklarını belirlemek için mikroskop altında incelendi. SVG bakterileri, bir zincir konfigürasyonunda düzenlenen Gram-pozitif koklar gibi görünmektedir.

3.2.1.7 Biyokimyasal testleri

SVG izolatlarının tanımlanması, spesifik biyokimyasal analizlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Katalaz ve Oksidaz testleri, Indol ve Metil-kırmızı testleri, Vogues ve Proskauer testleri, Sitrat kullanım testi, Motilite ve Kligler's Iron agar testleri gibi testler yapılanlar arasındadır.

Katalaz testi

Bu test, bir katalaz enziminin mevcut olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Hidrojen peroksitten oksijen salınımını katalize eden bir enzim olan katalazın varlığı bu testin (H_2O_2) sonuçları ile gösterilmiştir. Diğer şeylerin yanı sıra, stafilokoklar gibi katalaz enzimi üreten bakteriler ile streptokoklar gibi katalaz üretmeyen bakteriler arasında ayrım yapmak için kullanılır. Standart bir rutin kültür %3 hidrojen peroksit (H_2O_2) içermektedir, Denklem (3.1)'de gösterilmiştir.

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} 2H_2O + O_2\,(\text{gas bubbles}) \qquad (3.1)$$

Test, temiz bir cam slayt üzerine bir damla hidrojen peroksit (%3) koyularak, steril bir bakteriyolojik iğne kullanılarak 2-3 şüpheli SVG kolonisi alınarak ve H_2O_2 damlası ile karıştırılarak gerçekleştirildi. Oksijen salınımının bir sonucu olarak hava kabarcıklarının ani gelişimi olumlu bir sonuç ortaya koymuştur ve Katalaz testi sonuçları SVG için negatiftir, Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Katalaz testi, pozitif vs negatif sonuç

Safra çözünürlük testi

Safra çözünürlüğü testi, önceden hazırlanmış et suyu veya kan-agar kültürüne bir safra tuzu solüsyonu eklenerek yapılır. Safra tuzu çözeltisinin eklenmesi ve 3 saate kadar yeniden inkübasyondan sonra, bir kontrol tüpüne kıyasla kültürün bulanıklığının gözle görülür şekilde temizlendiğini gözlemleyerek et suyu kültüründe iyi bir sonuç elde

edilir. Bu testi yapmanın en basit yöntemi, katı ortamda büyüyen şüpheli kolonilerin üzerine bir damla safra çözeltisi (%10 sodyum deoksikolat) yerleştirmektir. Pnömokok kolonileri 5-10 dakika içinde parçalanırken, alfa hemolitik Streptokok kolonileri aynı sürede parçalanmayacaktır.

Optochin-Duyarlılık

Optochin (etilhidrokuprein hidroklorür) ile emprenye edilmiş Optochin diski, yeni enfekte olmuş bir kanlı agar plakasına yerleştirildikten sonra, diğer hemolitik streptokokların normal şekilde ilerlemesine izin verirken pnömokok gelişimini bloke edecektir. Yeni bir kan agar plakasında pnömokok gibi görünen koloniler tanımlandıktan sonra, plaka üzerinde çoklu koloniler çizilir ve plaka inkübe edilmeden önce birinci çizgi kadranının aşılanmış bölgesine bir Optochin diski konulur Bundan sonra plak 18-24 saat inkübe edilir. 14 mm veya daha fazla inhibisyon bölgesi pozitif test olarak kabul edilir, 6 ila 14 mm arasındaki bir bölge şüpheli bir sonuç olarak kabul edilmektedir.

İnülin fermantasyon testi

İnülin fermantasyon testi, pnömokok varlığı ile ortamda asit üretimi sonucunda ortamın renginde bir değişiklik olacaktır. Bir test tüpünün besin suyu + inülin + organizma ile aşılanması ve ardından sonuçların gözlenmesi (kırmızı renk) ile gerçekleştirilmiştir. - Sonra gece boyunca kuluçkaya yatırın, renk kırmızı kalırsa, organizma *Viridans Streptococcus* tur, renk sarıya dönerse organizma *pnömokok* .Asit, ortamın pH'ını düşürür ve gösterge (fenol kırmızısı) sarıya döner.

Quellung reaksiyonu

Quellung yanıtı (kapsüler şişme reaksiyonu), antikorların *Streptococcus pneumoniae,* Klebsiella pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Haemophilus influenzae gibi bakterilerin kapsüllerine yapışarak bakterilerin mikroskop altında görülmesine izin

verdiği biyolojik bir süreçtir. Pozitif reaksiyon üzerine, kapsül opaklaşır ve genişleyip kalınlaşır gibi görünür, bu da reaksiyonun başarılı olduğunu gösterir. VSG kullanılarak olumsuz bir sonuç elde edilmektedir, Çizelge 3.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.6 A SVG ve *St. Pneumoniae* arasında gerçekleştirilen farklılaşma testlerinin özeti

Kategori	***Viridans streptokok***	***Streptokoks pnömoni***
Safrada çözünürlük	Çözünmez	Çözünür
Inülinin fermantasyonu	Fermente edici değil	Asit üretimi ile fermentör
Optochin'e karşı Duyarlılık	Duyarlı değil	Duyarlı
Quellung testi	Olumsuz	Pozitif

3.2.2 Vitek sistemi kullanılarak bakterilerin tanımlanması

Viridans streptokok tanımlanması, aşağıda belirtilen prosedürlere uygun olarak Kit Vitek sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Süspansiyonun Hazırlanması: 3,0 mL steril salin solüsyonunda (sulu %0,45 ila %0,50 NaCl, pH 4,5 ila 7,0) süspanse edilmiş saf kültürün yeterli sayıda kolonisinin 12 x 75 mL şeffaf bir bardağa aktarılması gerekmektedir (polistiren). Test tüpü istenen sonuçları elde etmek için süspansiyonun bulanıklığının Gram negatif bakteriler için McFarland bulanıklık aralığına göre ayarlandığı (0,50 - 0,63) ve Densichek bulanıklık ölçer (0,50 - 0,63) kullanılarak ölçüldüğü belirlenmiştir.

Aşılama: Kimlik kartlarına, daha önce düzenlenmiş olan salin içinde türbidometrik olarak kontrol edilen saf koloni süspansiyonu enjekte edilmiştir. Bu kart destesi, birkaç biyokimyasal et suyu içeren reaksiyon hücrelerine ve ayrıca süspansiyonun büyümesini ve canlılığını değerlendirmek için bir negatif kontrol hücresine sahiptir. Kimlik kartlarını kurutulduktan sonra mikrop süspansiyonları ile aşılamak için entegre bir vakum cihazı kullanılmıştır. Transfer tüpü uygun süspansiyon tüpüne yerleştirilirken mikroorganizma süspansiyonunun bulunduğu test tüpü özel bir rafa (kaset)

yerleştirilmiştir. Daha sonra test tüpü kasete geri yerleştirilirken kimlik kartı yandaki yuvaya yerleştirildi ve içeriği olan bant, Manuel olarak bir vakum odası istasyonuna yerleştirilmiştir. Vakum uygulamasının ve istasyona havanın yeniden verilmesinin ardından, organizma süspansiyonu transfer tüpü aracılığıyla mikro kanallara itilmiştir. Kartları aşılamadan önce, gram boyama bulgularının yanı sıra geleneksel katalaz, koagülaz ve oksidaz testlerinin (uygulanabildiği durumlarda) sonuçlarına ihtiyaç duyulmuştur.

Kart mühürleme ve inkübasyon karusel inkübatöre yüklenmeden önce, aşılanmış kartlar, bir sonraki mekanizmadan geçmeden önce transfer tüpünü kesen ve kartı kapatan bir cihazdan geçirildi. Tüm kart çeşitleri, deney süresince 35,5 + 1,0 ^{o}C'de on-line inkübe edilmiştir. Yaklaşık her 15 dakikada bir, her kart karusel inkübatöründen alındı ve reaksiyon okumaları için optik sisteme aktarıldı. Kartlar daha sonra bir sonraki okuma saatine kadar inkübatöre geri verildi. Tüm kuluçka dönemi boyunca, temsili bir numune sağlamak için veriler 15 dakikalık aralıklarla toplanmıştır. Kuluçka süresi, organizmanın gelişme hızına bağlı olarak iki ila on beş saat arasında değişir. Optik tarayıcı her kuyudaki ışık zayıflamasını ölçer ve Vitek tarafından yazılan bilgisayar yazılımı her durumda kuyunun pozitif mi yoksa negatif mi olduğunu hesaplar. İnkübasyon tamamlandı, ardından yanıtlar otomatik olarak değerlendirildi ve kimlik yazdırılmıştır.

3.2.3 Antibakteriyel duyarlılık testi

Disk difüzyon yöntemi

Araştırmayı yürütmek için disk difüzyon duyarlılığını belirlemek için Kirby-Bauer tekniği kullanıldı. Test aşağıdaki adımlarla gerçekleştirilir.

1. 24 Saatlik kanlı agar plaka kültüründen ayrılmış bir koloninin 5 mL steril normal fizyolojik salin içeren bir tüpe aktarılmasıyla bakteriyel broth kültürü hazırlandı,

broth kültürünün bulanıklığı standart bir bulanıklık tüpününkiyle karşılaştırılmıştır ($1,5 \times 10^8$ CFU/mL).

2. Bir Mueller-Hinton agar plakasının yüzeyi üzerine 0,1 mililitre et suyu kültürü yerleştirmek için steril bir fırça kullanıldı, bu daha sonra plakanın yüzeyi üzerine sürtündü, plakalar her döndürüldüğünde, aşının eşit dağılımını sağlamak için yaklaşık 60 derece döndürüldü, plakalar, kullanılmadan önce 5 dakika oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.
3. Antibiyotik diskleri, steril forseps kullanılarak bir plaka başına 5-6 disk oranında steril forseps kullanılarak Mullar-Hinton agar plakasına yerleştirildi. Plakalar, bir gece boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir.
4. Antibiyotik disklerinin her birini çevreleyen büyüme inhibisyonu bölgeleri en yakın milimetreye kadar ölçülür ve sonuçlar % olarak gösterilmektedir.
5. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI, daha önce Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi) tarafından yayınlanan kriterler kullanılarak her bir ilacın zon çapları yorumlanmıştır. Difüzyon testleri, her ilaç için bir duyarlılık kategorisinin (yani duyarlı, orta veya dirençli) belirlenmesi anlamında "niteliksel"'dir.
6. Zon boyutları standart eğrileri ile karşılaştırılmıştır.

3.2.4 Minimum inhibitör konsantrasyonu

Tüm izolatların minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC), uyarınca aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

1. İzolatlar, kültür plakalarına aktarılmadan önce 37 °C'de 24 saat kanlı agarda kültürlenmiştir.
2. Yaklaşık 3-4 koloni, bulanıklık 0,5 McFarland'a ulaşana kadar normal saline aktarılmıştır.
3. Sırasıyla Amoksisilin (mg/L) ve Azitromisin (0,125 - 32 g/mL) içeren bir antibiyotik solüsyonu, antibiyotikler Siprofloksasin (0,5 - 16 g/mL), Sefotaksim (0,03 - 0,03 mg/L aralığı, %50 = 0,03, %90 = 0,25), Vankomisin (0,06 - 1 mg/L aralığı, %50 = 0,06, %90) = 1,0), Eritromisin (aralık 0,125 - 8 g/L) ve Penisilin

(aralık 0,03 – 0,03 mg/L, %50 = 0,03, %90 = 0,12) (stok 2) dır. Testde kullanılan en yüksek konsantrasyon, üretilen ve 2048 µg/mL (stok 2) konsantrasyona seyreltilen 105 g/mL (stok 1) dır.

4. Yüz mikrolitre mueller hinton broth, tüm kuyucukların tamamen dolduğundan emin olmak için steril uçlu tek kullanımlık bir mikropipet kullanılarak mikrotitre plakasının her kuyucuğuna pipetlenmiştir.
5. Bir mikropipet kullanılarak, 100 mikrolitre antibiyotik solüsyonu (stok 2) kolon 1'deki kuyucuklara aktarıldı ve 1024 mikrolitre mililitre konsantrasyon elde edilmiştir.
6. İlaçları karıştırmak için her ilaç üzerinde 5-8 kez yukarı ve aşağı emmek için bir mikropipet kullanıldı, 1. sütundan yaklaşık yüz mikrolitre alındı ve 2. Sütuna eklendi, karışım daha sonra 3. Sütuna aktarıldı ve 3. İşleme bir sonraki sütuna devam edildi.
7. Bu, dokuz kez (4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024) seyreltilerek elde edilmiştir.
8. Sütun 9'dan yüz mikrolitre numune atılmıştır.
9. Bakterilerin sadece et suyu içeren sütun 1 ila 9 ve sütun 12'deki kuyulara dökülmesiyle pozitif bir kontrol oluşturuldu. Bu, bakterilerin çoğalmamasını sağlamak için yapıldı. Stok 2'den 100 mikrolitrelik bir numune, bir kontrol negatifi olarak kolon 11'in oyuklarına ilave edildi ve kolon 10'a (sadece et suyu) herhangi bir ilave yapılmadı, dolayısıyla bu da bir kontrol negatifi olarak kabul edilmiştir.
10. Plakalar, 37 °C sıcaklıkta 24 saat süreyle inkübe edilmiştir.
11. Bulgular, siyah bir kartla manuel olarak ve bir ELISA okuyucusu ile 630 nm dalga boyunda, ilki daha doğru olacak şekilde elektronik olarak okunmuştur.

3.2.5 Virülans faktörlerinin kültürel yöntemlerle tespiti

Hemolizin üretimi

İzolatlardan birinin saf kolonisini kanlı agar besiyeri yüzeyine sürme yoluyla hemolizin üretimini belirlemek mümkün olmuştur. 24 saat boyunca 37 °C'de kültürlenmiş plakalar, kolonileri çevreleyen bir hemoliz ((p veya a) veya) bölgesinin varlığı veya kolonilerin çevresinde hemoliz (y) olmaması açısından incelenmiştir (Christen 1987).

Hücre dışı proteaz

Plakalar, 37 santigrat derece sıcaklıkta 24-48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Kuyu etrafındaki inhibisyon bölgesinin çapının belirlenmesi gereklidir. Çapları 22 ila 25 mL arasında değişen numunelerde hücre dışı proteaz bulunmuştur.

3.2.6 Biyofilm oluşumu (kantitatif biyofilm üretim testi)

Aggarwal ve arkadaşları tarafından verilen tekniği kullanarak biyofilm geliştirme testini gerçekleştirdik ve aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır (Aggarwal *et al.* 2015):

1. 20 µL gece bakteri kültürü, önceden %2 sakaroz içeren 180 mL Brain Heart infüzyon suyu ile önceden aşılanmış olan düz tabanlı mikrotitre plakalarının kuyucuklarını aşılamak için kullanıldı. Kontroller olarak %2 sakaroz içeren 200 µL Beyin kalp infüzyon suyu içeren kuyular kullanıldı (her 25 mL beyin-kalp suyu için 0,5 g sakaroz)
2. Kaplanmış mikrotitre plakası, 37 °C'de 24 saatlik inkübasyon boyunca Parafilm ile kapatılmıştır.
3. Bir sonraki adımdan önce kuyucuklar normal tuzlu su (pH = 7,2) ile üç kez yıkanarak bağlanmamış bakteriler oyuklardan çıkarılmıştır.
4. Oda sıcaklığında 15 dakika kurutulduktan sonra, kuyucuklara 200 mL kristal viyole solüsyonu (%0,1) döküldü ve 15 dakika oturması sağlanmıştır.
5. Kristal menekşe solüsyonunun çıkarılmasının ardından, bağlanmamış boyayı çıkarmak için tüm oyuklar üç kez soğuk suyla durulandı ve oyukların gece boyunca oda sıcaklığında kurumasına izin verilmiştir.
6. Öz, 200 mL %95 etanol ile özümlenmiştir.
7. Bir ELISA okuyucusu kullanılarak, deneyin sonunda her bir kuyunun absorbansı 630 nm'de ölçülmüştür. Kontrol kuyusu için OD değerini hesaplamak için, o kuyunun OD değeri tüm test OD değerlerinden çıkarılmıştır.
8. Sonuçlar absorbanslarına göre üç gruba ayrıldı: güçlü, orta ve hafif. Bu sınıflandırma aşağıdaki Çizelgeda gösterilmiştir.

3.2.7 RT-PCR Tekniği kullanılarak moleküler tanımlama

DNA izolasyon

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) standart prosedürü kullanılarak test için toplam 50 SVG izolatı gönderilmiştir. İzolatın tek bir kolonisi 2 mL beyin-kalp infüzyon suyuna enjekte edilmiştir ve canlılığını belirlemek için 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. 5 dakika boyunca 12000 x g'de santrifüjleme ile hasat edildikten sonra bakteri peleti, çalışmanın hipotezini test etmek için TE çözeltisi içinde yeniden süspanse edildi (10 mM TrisHCl, pH 8,1 mM EDTA). Hücreler, toplam 750 mL TE ile üç kez yıkandı ve santrifüjlenmiştir. 500 mL TE'de 20 dakika pişirildikten sonra santrifüj edildi ve DNA'yı içeren süpernatan ihtiyaç duyulana kadar -20°C'de tutulmuştur.

DNA Extrasyonu

Genomik DNA, aşağıdaki adımları içeren ABIO saf Ekstraksiyon tekniği kullanılarak bakteriyel büyümeden ekstrakte edilmiştir:

- Pelet hücreleri için, pelet hücreleri elde etmek için 1 mL gece boyunca kültürü 13000 rpm'de 2 dakika döndürün. Bundan sonra, süpernatant atılır.
- Hücre peleti, santrifüj edildikten sonra 200 µL Tampon CL içinde tamamen yeniden süspanse edilmiştir.
- 200 µL Tampon CL ve hücre peletine 20 µL Proteinaz K solüsyonu (20 mg/mL) ilave edildi, ardından tüp bir vorteks kullanılarak kuvvetli bir şekilde çalkalandı ve 56 °C'de 30 dakika, ardından 70 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
- İnkübasyondan sonra vorteks ile kuvvetlice karıştırılan numune tüpüne 200 mikrolitre BL Buffer BL eklenmiş ve tüp 70 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
- Numuneye 200 µL %100 etanol eklendi, ardından numunenin tamamen karışmasını sağlamak için puls vortekslenmiştir.
- Her şey dikkatli bir şekilde küçük bir sütuna aktarıldı, ardından 1 dakika boyunca 6.000 g yukarıda (>8.000 devir/ dakika) santrifüjlendi ve toplama tüpü yenisiyle değiştirilmiştir.

- 600 µL BW Tamponu mini kolona eklendi, ardından 1 dakika boyunca 6.000 x g'de (>8.000 rpm) santrifüjlendi ve toplama tüpü yenisiyle değiştirilmiştir.
- Kaynak: Tampon TW Toplam 700 µL kullanıldı. Yukarıda belirtilen konsantrasyon için 6.000 x g veya daha yüksek (>8.000 rpm) hızda 1 dakika santrifüjleyin. Geçiş atıldı ve işlemi tamamlamak için mini sütun toplama tüpüne yeniden yerleştirilmiştir.
- Kalan yıkama tamponunu ortadan kaldırmak için mini kolon, yeni bir 1,5 mililitrelik tüpe aktarılmadan önce maksimum hızda (>13.000 x g) 1 dakika santrifüj edilmiştir.
- Tampon A'ya 100 µL eklendi ve karışım 5 dakika 5.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmeden önce oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilmiştir.

DNA miktar tayini

Bir Quantus Florometer kullanarak, ekstrakte edilen DNA'nın konsantrasyonunu ve dolayısıyla sonraki uygulamalarda kullanılmak üzere numunelerin kalitesini belirledik. Her mL DNA için, 199 mililitre seyreltilmiş Miktar Un Boyası birleştirildi oda sıcaklığında 5 dakikalık inkübasyondan sonra DNA konsantrasyonları ölçüldü ve kaydedilmiştir.

Primerler

Primer dizileri, bakteriyel izolatlardan yüksek oranda korunan hedef gen bölgesinin amplifikasyonu için kullanıldı. Primerler ticari olarak Macrogen, Kore'den temin edildi. Tüm primerler liyofilize formlarda sağlandı. Sağlayıcının önerdiği şekilde 100 picomol⁄µL'lik nihai bir konsantrasyon verecek şekilde nükleaz içermeyen suda çözülür ve PCR amplifikasyonunda kullanılana kadar stok solüsyonu olarak derin dondurucuda saklanır, farklı genlerin oligonükleotid primerleri Çizelge 3.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.7 Bu çalışmada kullanılan farklı genlerin oligonükleotid primerleri

Gen	Oligonükleotit sirali astar	Kaynaklar

16sRNA gene	5’-GAGTACGACCGCAAGGTTGA-3’ 5’-CTGGTAAGGTTCTTCGCGTTG-3’	(Hurley *et al.* 2019)
ermB gene	5’-GAAAAGGTACTCAACCAAATA-3’ 5’AGTAACGGTACTTAAATTGTTTAC-3’	(Guideline 2007)
PBP1a gene	5’-CGGCATTCGATTTGATT-3’ 5’-GATGTCTTCTCAGGCTTTTG-3’	(Dowson *et al.* 1990)
PBP2b gene	5’-GATCCTCTAAATGATTCTCAGGTGG- 3’ 5’-CAATTAGCTTAGCAATAGGTGTTGG- 3’	(Dowson *et al.* 1990)
Van A gene	5′- GGGAAAACGACAATTGC-3’ 5’-GTACAATGCGGCCGTTA-3′	(Malhotra-Kumar *et al.* 2005)
Van B gene	5′-ATGGGAAGCCGATAGTC-3′ 5′-GATTTCGTTCCTCGA CC-3′	(Malhotra-Kumar *et al.* 2005)
tet M gene	5’ GTGGACAAAGGTACAACGAG 3’ 5’ CGGTAAAGTTCGTCACACAC 3’	(Malhotra-Kumar *et al.* 2005)

3.2.8 Reaksiyon kurulumu ve termal döngü protokolü

Reaksiyon kurulumu ve termal döngü protokolü Çizelge 3.8 ve Çizelge 3.9'da gösterilen protokole göre yürütülmüştür.

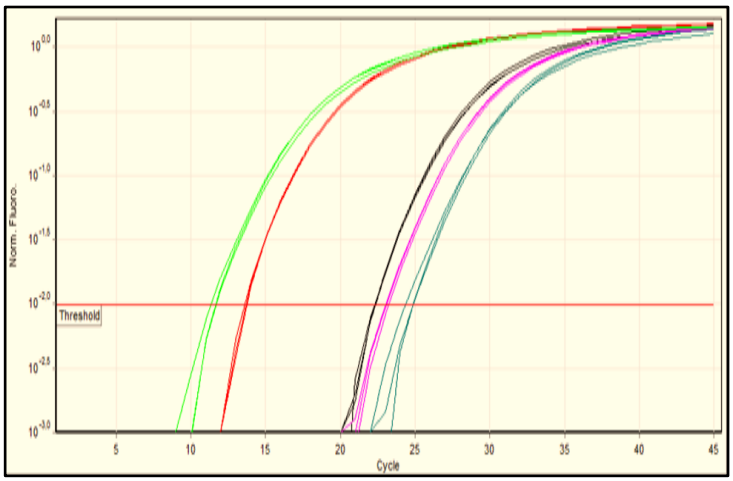
Çizelge 3.8 RT-PCR'nin reaksiyon hacmi ve bileşenleri

Master mix bileşenleri	**Stok**	**Birim**	**Final**	**Birim**	**Miktar 1örnek**
Ana karışım	2	X	1	X	10
Ileri Primer	10	µM	1	µM	1
Ters Primer	10	µM	1	µM	1
Nükleazsız su					5
DNA		ng/µL		ng/µL	3
Toplam					20

Çizelge 3.9 Termal döngüleyici programlama

Adımlar	**°C**	**M:S**	**Döngü**
İlk denatürasyon	95	05:00	1
denatürasyon	95	00:30	30
Tavlama	56 Veya 65	00:30	
Uzantı	72	01:00	
Son uzatma	72	07:00	1
Tutmak	10	10:00	

Kantitatif PCR'nin (qPCR) bir sonucu olan, her biri üç kopyaya sahip numuneler için SYBR Yeşil floresan grafiği Şekil 3.2'de verilmektedir.



Şekil 3.2 RT-PCR döngü modeli ve tahlil sonuçları

3.3 İstatistiksel Analiz

Veriler, bu amaçla erişilebilir hale getirilen istatistik yazılımı SPSS-27 kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler temel yüzdeler, frekans sayıları, ortalama değerler, standart sapmalar ve aralık değerleri (minimum-maksimum değerler) olarak sunulmuştur. İki bağımsız ortalama arasındaki farkların anlamlılığını belirlemek için, Öğrenci t-testi kullanıldı veya eşleştirilmiş gözlemler (veya iki bağımlı ortalama) arasındaki farklar için Eşli-t-testi kullanıldı veya ANOVA testi kullanıldı. Ikiden fazla bağımsız araç arasındaki farklar. Çeşitli yüzdeler (niteliksel veriler) arasındaki farkın önemi, uygun olan her yerde, Yate ayarlaması veya Fisher Exact testi kullanılarak Pearson Ki-kare testi (iki test) kullanılarak belirlendi, p değeri 0,05'e eşit veya daha küçük olduğunda istatistiksel anlamlılığın meydana geldiği kabul edilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde sunulan sonuçlar, farklı yaşlarda diş çürüğü (DC) olan 250 hastayı kapsayan ve çalışma boyunca toplanan verilerin istatistiksel analizine dayanmaktadır.

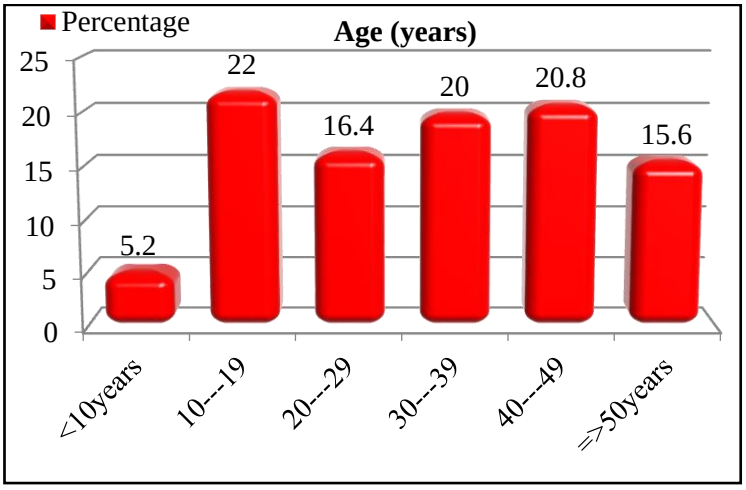
4.1 Hasta Özellikleri

4.1.1 Yaş grubu

Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'de gösterildiği gibi çalışmaya DC'li 250 hasta dahil edildi, yaş aralığı 7-59 yıl ve yaşlarının Ortalama ± SD'si 32,17 ± 15,02 dır. En yüksek yaş grubu 10-19 yaş (%22,0) dır.

Çizelge 4.1 Araştırmaya alınan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu	**No.**	**%**
<10 yıl	13	5,2
10---19	55	22,0
20---29	41	16,4
30---39	50	20,0
40---49	52	20,8
=>50 yıl	39	15,6
Toplam	250	100
Ortalama ± SD (Aralık)	32,17 ± 15,02	(7-59)



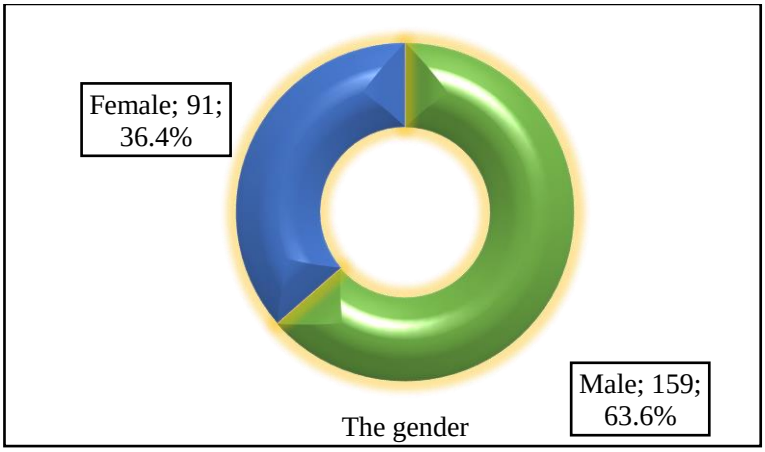
Şekil 4.1 Çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

4.1.2 Cinsiyet

Çizelge 4.2'deki sonuçlar ve Şekil 4.2 kayıtlı hastaların 159'unun (%63,6) erkek olduğunu ve kalan 91'inin (%36,4) kadın olduğunu ortaya koydu.

Çizelge 4.2 Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	**No.**	**%**
Erkek	159	63,6
Kadın	91	36,4
Toplam	250	100



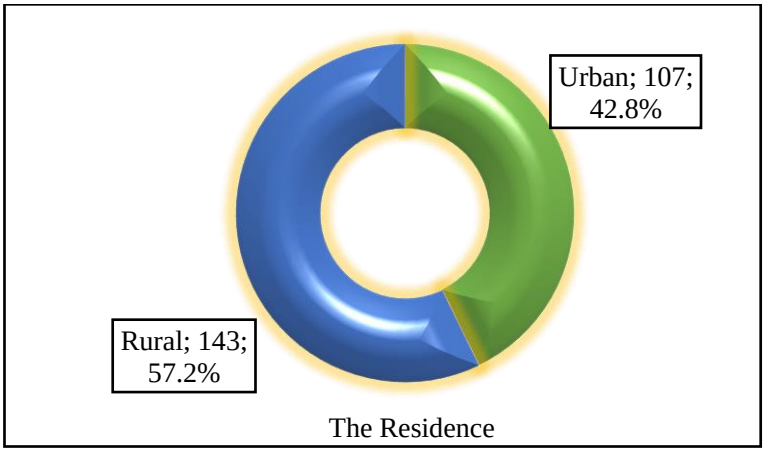
Şekil 4.2 Hastaların cinsiyete göre dağılımı

4.1.3 Konut

Sonuçlar, Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'te görüldüğü gibi hastaların 107'sinin (%42,8) kırsal alanda, 143'ünün (%57,2) kentsel alanda ikamet ettiği gösterilmiştir.

Çizelge 4.3 Hastaların yerleşim yerine göre dağılımı

Konut	**No.**	**%**
Kentsel	107	42,8
Kırsal	143	57,2
Toplam	250	100



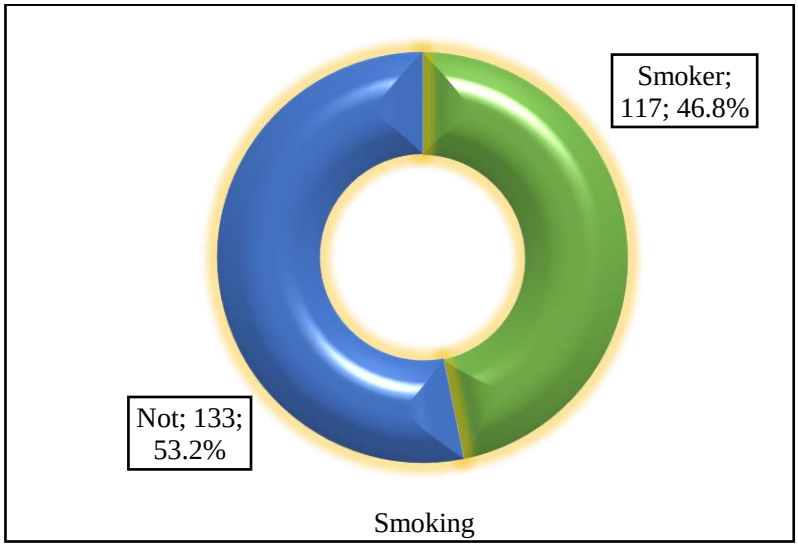
Şekil 4.3 Hastaların yerleşim yerine göre dağılımı

4.1.4 Sigara içenler

Çizelge 4.4 ve Şekil 4.4'te hastaların 117'sini (%46,6) sigara içenler oluştururken, 133'ünü (%53,2) sigara içmeyen kişiler oluşturmaktadır.

Çizelge 4.4 Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı

Sigara içmek	**No.**	**%**
Evet	117	46,8
Hayır	133	53,2
Toplam	250	100



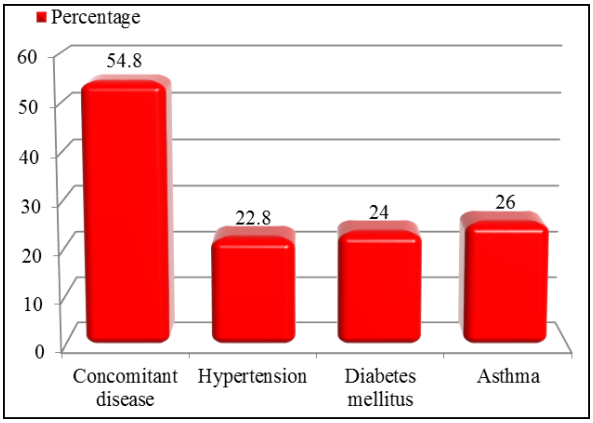
Şekil 4.4 Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı

4.2 Eşlik Eden Hastalıklar

Çizelge 4.5 eşlik eden hastalıkların dağılımını gösterdi, DC'li hastaların 137'sinde (%54,8) eşlik eden hastalıklar bulunurken, 113'ünde (%45,2) eşlik eden hastalık yoktur Hastaların 57'sinde (%22,8) hipertansiyon, 60'ında (%24,0) diabetes mellitus, 65'inde (%26,0) astım saptanmıştır.

Çizelge 4.5 DC hastaları arasında eşlik eden hastalıkların dağılımı

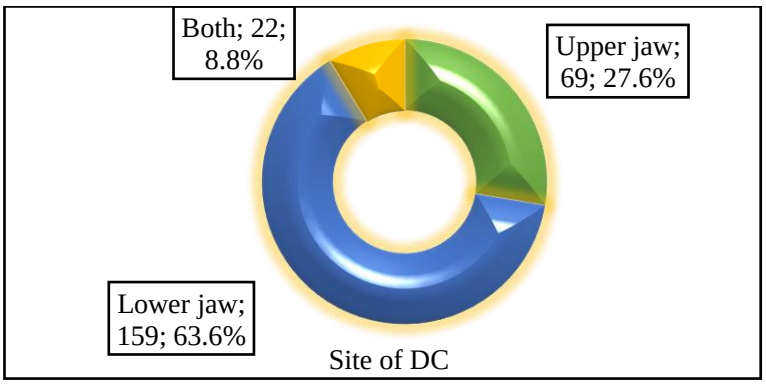
Değişklikler		**No.**	**%**
Eşlik Eden Hastalık	Evet	137	54,8
	Hayır	113	45,2
Hipertansiyon	Evet	57	22,8
	Hayır	193	77,2
Şeker Hastalığı	Evet	60	24,0
	Hayır	190	76,0
Astım	Evet	65	26,0
	Hayır	185	74,0



Şekil 4.5 DC hastaları arasında eşlik eden hastalıkların dağılımı

4.3 Klinik Değişkenler

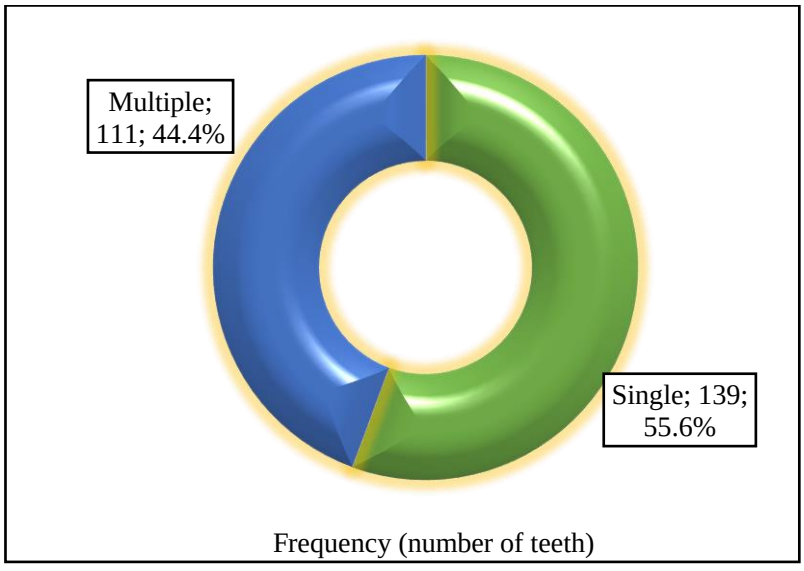
DC'nin yeri ile ilgili olarak, sonuçlar 69'unun (%27,6) üst çenede DC, 159'unun (%63,6) alt çenede DC, 22'sinin (%8,8) her iki çenede DC'ye sahip olduğunu bulunmuştur. Etkilenen dişlerin sıklığı veya sayısı ile ilgili sonuçlar, 139'unun (%55,6) çürüklü tek dişe ve 111'inin (%44,4) birden fazla dişe sahip olduğunu bulunmuştur. DC süresi, 2 aydan bu yana en yüksek 97 (%38,8) hasta oranı, bunu 1 ay süren hastalar 80 (%32,0) takip ederken, en düşük hasta oranı 2 (%0,8) 5 aydan beri DC drı. Hastaların 62'sinde (%24,8), 188'inde (%75,2) ise periodontitis veya dişeti iltihabı saptanıdı, şişlik hastaların 44'ünde (%17,6) iken 206'sında (%82,4) kaydedilmiştir. Son olarak hastaların çoğunluğunda 188 (%75,2) sürekli ağrı bulunurken, bunu 48 hastada (%19,2) aralıklı ağrı gözlemlendi ve en az 14 hastada (%5,6) ağrı olmamıştır. Tüm veriler Çizelge 4.6, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de gösterilmiştir.



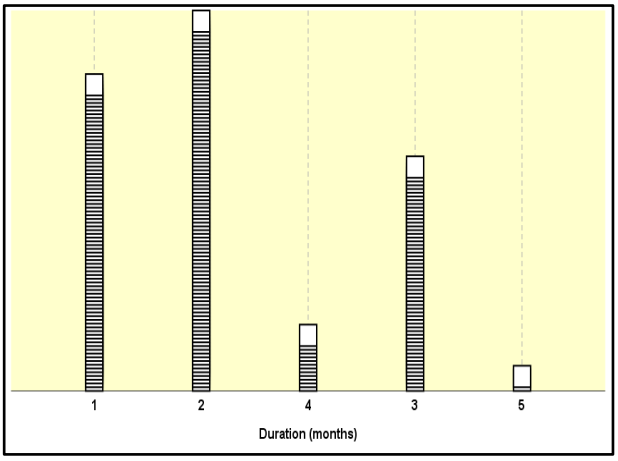
Şekil 4.6 Hastada bölgeye göre DC dağılımı

Çizelge 4.6 DC hastaları arasında klinik değişkenlerin dağılımı

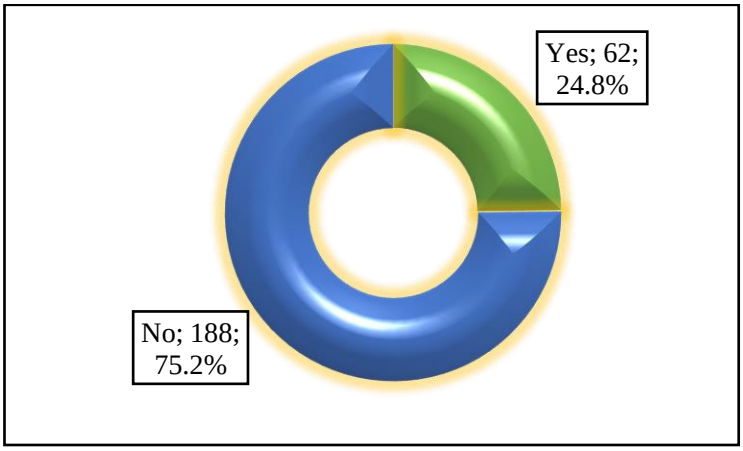
Klinik Değişkenler		No.	%
DC'nin Yeri	Üst çene	69	27,6
	Alt çene	159	63,6
	Her ikisi de	22	8,8
Sıklık (Diş Sayısı)	Tek	139	55,6
	çoklu	111	44,4
Süre (Ay)	1	80	32,0
	2	97	38,8
	3	58	23,2
	4	13	5,2
	5	2	0,8
Periodontitis Varlığı	Evet	62	24,8
	Hayır	188	75,2
Şişme	Evet	206	82,4
	Hayır	44	17,6
Ağrı	Sürekli	188	75,2
	Aralıklı	48	19,2
	Hayır	14	5,6



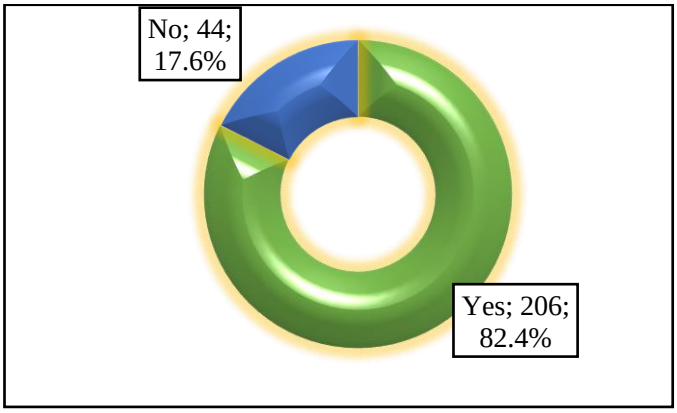
Şekil 4.7 Hastadaki frekansa (diş sayısı) göre DC dağılımı



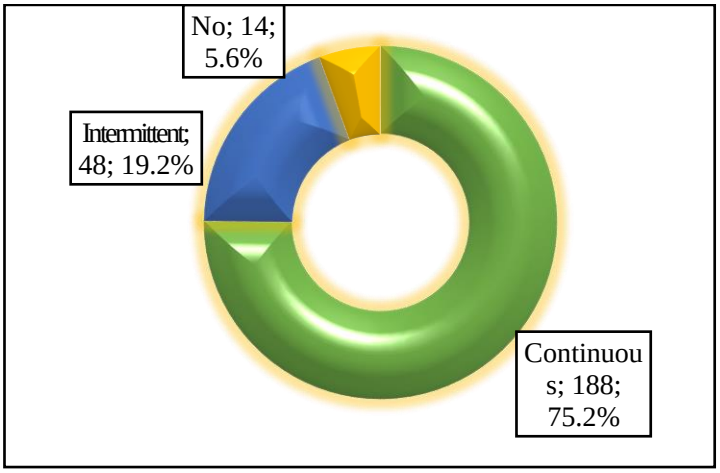
Şekil 4.8 Hastada süreye (ay) göre DC dağılımı



Şekil 4.9 Hastada periodontitis varlığına göre DC dağılımı



Şekil 4.10 Hastada şişlik varlığına göre DC dağılımı



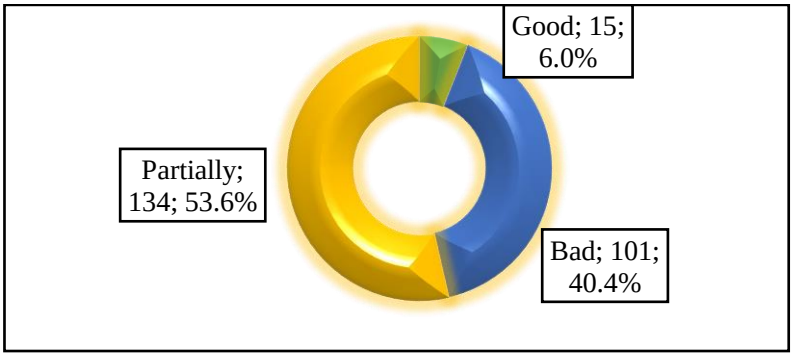
Şekil 4.11 Hastada ağrı varlığına göre DC dağılımı

4.4 Diş Bakımı Değişkenleri

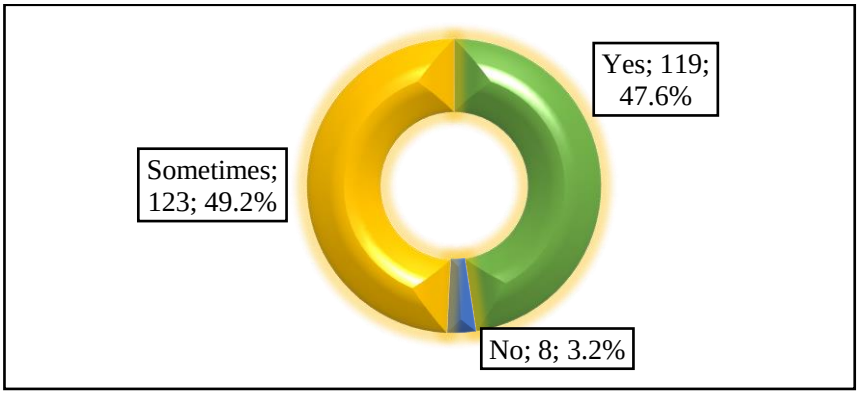
Çizelge 4.7'deki sonuçlar diş çürüğü olan hastaların diş bakımı önlemlerine göre dağılımını ortaya koymuştur, yani sadece 15'i (%6,0) iyi diş bakımına sahiptir, çoğunluk 134'ü (%53,6) kısmi diş bakımına sahipken, kalan 101'i (%40,4) kötü diş bakımına sahiplerdir. Öğünler arasında ara öğünler ile ilgili olarak, hastaların çoğunluğu 123'ü (%49,2) bazen bunu yapıyor, bunu her zaman yapan 119'u (%47,6) takip ediyor, azınlık 8'i (%3,2) bu alışkanlığı inkar etymektedir. Şekil 4.12 ve Şekil 4.13 DC hastalarının diş bakımına göre dağılımını ve öğünler arası ara öğünlere göre dağılımını göstermektedir.

Çizelge 4.7 DC hastalarının diş bakımına göre dağılımı

Değişkenler		**No.**	**%**
Diş Bakımı	İyi	15	6,0
	Kötü	101	40,4
	kısmen	134	53,6
Ara Öğünler	Evet	119	47,6
	Hayır	8	3,2
	Ara sıra	123	49,2



Şekil 4.12 DC hastalarının diş bakımına göre dağılımı



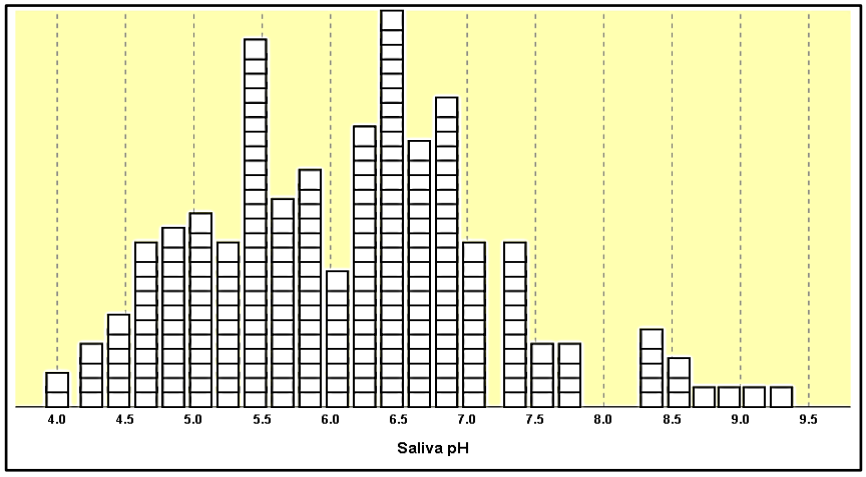
Şekil 4.13 DC hastalarının öğünler arası ara öğünlere göre dağılımı

4.5 Tükürük Reaksiyonu

Çizelge 4.8 ve Şekil 4.14, hasta tükürüğünün pH'ının ortalama ± SD'sinin 4,0 ile 9,3 arasında uzanan bir aralıkla 6,10 ± 1,03 olduğunu gösterilmiştir. Hastanın tükürüğünün çoğunluğunun 94 (%37,6) pH'ı 6,0 iken. Sadece 12'sinin (%4,8) pH'ı 8,0'dı ve 35'inin (%14,0) pH'ı 4,0'dır.

Çizelge 4.8 DC hastalarının tükürüğün pH'ına göre dağılımı

Diğişklikler		**No.**	**%**
pH hastalarının tükürüğü	4,0---	35	14,0
	5,0---	79	31,6
	6,0---	94	37,6
	7,0---	30	12,0
	8,0---	12	4,8
Ortalama ± SS (orta)	6,10 ± 1,03		(4,0 - 9,3)



Şekil 4.14 DC hastalarının tükürüğün pH'ına göre dağılımı

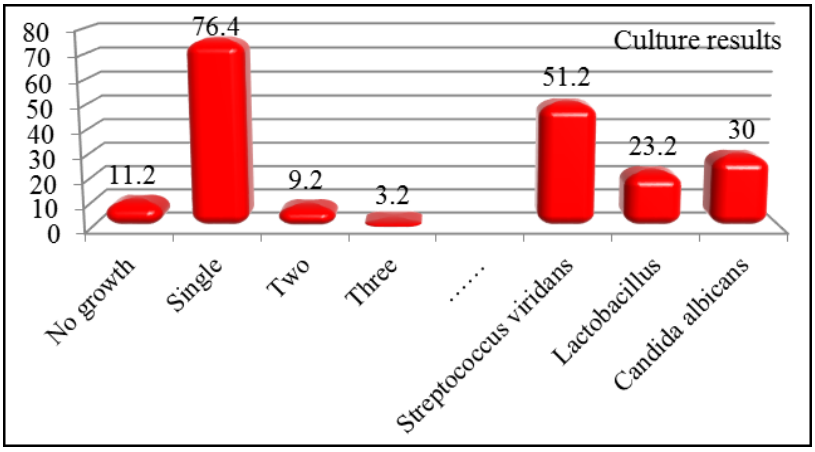
4.6 Kültür Sonuçları

Bakteriyolojik kültür sonuçları Çizelge 4.9 ve Şekil 4.15'te gösterilmiştir. İzolatların türlerine göre kültürlerin büyük çoğunluğunda 191 (%76,4) tek tip, 23 (%9,2) iki tür ve 8 (%3,2) üç tür, 28 (%11,2) ise üç çeşit üreme elde edilmiştir.

İzolatların türüne göre kültür 128'in büyük çoğunluğu (%51,2) *Streptococcus Viridans* grubu (SVG), 58'i (%23,2) laktobasil grubu ve son olarak 75'i (%30) Candida albicans üremesi sağlamaktadır.

Çizelge 4.9 Kültür sonuçlarının dağılımı

Kültür sonuçları		**No.**	**%**
Büyüme Türü	Büyüme yok	28	11,2
	Tek büyüme	191	76,4
	Iki büyüme	23	9,2
	Üç büyüme	8	3,2
Streptococcus Viridans Grubu (SVG)	Pozitif	128	51,2
	Olumsuz	122	48,8
Laktobasil grubu	Pozitif	58	23,2
	Negatif	192	76,8
Candida Albicans	Pozitif	75	30,0
	Negatif	175	70,0



Şekil 4.15 Kültür sonuçlarının dağılımı

Bu çalışmada, diş çürüklerinden toplanan toplam 222 (%88,8) sürüntü pozitif büyüme kültürüne sahiptir. Bu bağlamda, sonuçlar ayrıca toplanan sürüntülerin çoğunda (%76,4) tek bakteri üremesinin ortaya çıktığını da bulunmuştur. Bu, şüphesiz, minimum kontaminasyonla dental swabların toplanması ve kültürlenmesinde presesyonu ve verimliliği göstermektedir. Bu konudaki bir diğer gerçek ise, kültür sonuçlarının çoğunluğunun (%51,2) *Streptococcus Viridans* grubu (SVG) üremesi, %23,2'si laktobasil grubu ve son olarak da (%30) Candida albicans üremesini sağlamasıdır. Bu sonuçlar, diş çürüklerinin büyük kısmından SVG'nin sorumlu olduğunu doğrulayan birkaç çalışma ile tutarlıdır (Aas *et al.* 2008, Tanner *et al.* 2015).

Dolayısıyla, bu çalışmadaki hastaların yarısından fazlasında SVG enfeksiyonu vardır, bu yüksek SVG enfeksiyonu oranı, çevre ülkelerimiz Akdeniz ve Kuzey Afrika ülkelerinde (Elamin *et al.* 2021) ve Hindistan gibi dünya çapındaki ülkelerde yapılan çalışmalarla uyumluydur (Jindal *et al.* 2020). Irak'ta, aslında bu sonuç olağandışı değildir çünkü hastanın özellikleri, aile geçmişi, ağız hijyeni, beslenme ve yeme alışkanlıkları ile ilgili tüm diş çürüğü risk faktörleri mevcuttur. Irak'ta son 20 yılda ihmal edilen kişisel sağlık ve genel sağlık hizmetlerinin payı büyüktür.

Muhtemelen SVG'nin diş çürüklerinde bir numara olmasını sağlayan başka bir faktör de bu bakterilerin normal konut ağız florasının bir parçası olmasıdır (Ryan and Ray 2004). Bu bakteriler, ağız mikrobiyotasının bozulmasından yararlanarak veya bireyin bağışıklık tepkisini düşürerek, sonuçta çürüğe ilerleyen enfeksiyona neden olan

etkilenen dişlere yerleşerek, glikozdan dekstran sentezleme yeteneklerinin yanı sıra, diş plağına yapışmalarına izin vermektedir (Sitkiewicz 2018). Ağız boşluğu, vücuttaki en karmaşık mikrobiyomlardan birini barındırmaktadır. *Streptococcus* cinsine ait bakteriler, doğumdan hemen sonra edinilebilen ağız boşluğunun ilk sakinleridir ve bu nedenle ağız mikrobiyotasının oluşumunda önemli bir rol oynarlar (Wade 2013). Bu nedenle, bu bakterilerin kolonize olmasını ve biyofilm oluşumunu, karbonhidrat fermantasyonunu ve ağız pH'ını, demineralizasyonu değiştirmesini sağlayan tüm özelliklere ve aktivitelere sahip olduğundan, mevcut çalışmanın SVG'nin diş çürüklerinin, dişlerin kemik yapısı ve boşluk oluşumu bakteriyel nedenlerinin çoğunu oluşturduğunu bulması olağandışı değildir (Shelburne *et al.* 2008, Nobbs *et al.* 2009).

4.7 SVG'nin Hasta Değişkenleriyle İlişkisi

4.7.1 Yaş grubu

Çizelge 4.10'da sunulan sonuçlar, DC hastalarının 40-49 yaş grubundakilerin SVG pozitiflik oranının (%65,4), (P= 0,005) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, bunu 50 yaş ve üzeri yaş grubunun (%61,5) izlediğini göstermiştir. Oysa en düşük SVG pozitiflik oranı 10-19 yaşları arasındadır (%34,5). Ayrıca, pozitif SVG'li DC hastalarının Ortalama yaş ± SD'si, SVG negatif olan DC hastalarınkinden önemli ölçüde farklıdır (35,7 ± 14,3 Vs 28,5 ± 15,0, P= 0,0001).

Çizelge 4.10 SVG pozitiflik oranı ile DC hastalarının yaş grupları arasındaki ilişki

Yaş	***Streptococcus Viridans Grubu***				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
<10years	5	38,5	8	61,5	0,005*
10---19	19	34,5	36	65,5	
20---29	16	39,0	25	61,0	
30---39	30	60,0	20	40,0	
40---49	34	65,4	18	34,6	
≥ 50 years	24	61,5	15	38,5	
Ortalama ± SS	35,7 ± 14,3		28,5 ± 15,0		0,0001#

*Pearson Ki-kare testi (χ^2-test) kullanılarak yüzdeler arasındaki fark 0,05 düzeyinde anlamlıdır. # 0,05 düzeyinde Student-t-testi kullanılarak iki bağımsız ortalama arasındaki önemli farktır.

Bu bağlamda, mevcut sonuç, 40-49 yaş grubunun SVG tespit oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu (%65,4) buldu. Ayrıca, 10 yaşından küçük çocukların tespit oranı %38,5 idi. Bu çalışmanın geniş bir yaş aralığını kapsadığını belirtmekte fayda var. Bu yaştaki hastaların, büyük olasılıkla yüksek oranda kronik hastalık nedeniyle belirli derecede bağışıklık yetersizliğinden şikayet etmeye başladıkları iyi bilinmektedir (Chen *et al.* 2013). Ayrıca bu yaşta muhtemelen bazı minerallerin diyetteki eksikliği ve oral mikrobiyota özellikleri nedeniyle kemik erimesinin başlaması bu yaşta daha virülent hale gelebilmektedir.

Çevrede yapılan benzer çalışmaların çoğunun çocuklara ve genç yetişkinlere odaklandığını belirtmekte fayda vardır, örneğin Mısır'da çocuklar arasında ortalama yaş 1-3,5 yıldı (Hamila 2013), İran'da 7-12 yıl (Bashirian *et al.* 2018), Ürdün'de, 4-5 yıl (Sayegh *et al.* 2002), KSA'da 2-6 yıl (Wyne *et al.* 2001), Kuveyt'te 12-14 yıl (Al-Mutawa *et al.* 2006), Suriye'de, 4-5 yıl (Qadri *et al.* 2012), Türkiye'de, 3-6 yıl (Namal *et al.* 2005), Katar'da, 6-15 yıl (Bener *et al.* 2013) ve BAE'de 11-17 yıl (Khadri *et al.* 2018) diş çürüğünün temel belirleyicilerinin çocuk özellikleri, aile geçmişi, ağız hijyeni ve bebek beslenme ve yeme alışkanlıkları ile ilgili faktörleri içerdiği bulunmuştur (Elamin *et al.* 2018, Elamin *et al.* 2021). Bu nedenle, DC'nin ortalama yaşı, cinsiyet, ikametgah, sosyoekonomik durum, ebeveyn eğitimi, sigara içme, diş fırçalama sıklığı, beslenme şekli ve tarzı, kronik hastalıkların varlığı ve düşük su kalitesine göre farklı ülke ve lokasyonlara göre farklılık göstermektedir (Zolnikov 2013, Guo *et al.* 2006). Irak'ta çocuklar üzerinde daha önce yapılan bir araştırma, ikamet, sosyo-ekonomik durum, ebeveyn eğitim düzeyi ve diş fırçalama sıklığının diş çürüğü ile önemli ölçüde ilişkili bağımlı risk faktörleri olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, cinsiyet, ebeveyn sigara içme ve bebeklik döneminde beslenme şekli diş çürüğü ile anlamlı olarak ilişkili değildir. Astım ve doğuştan kalp hastalıkları olmak üzere sistemik rahatsızlıkları olan sadece dört çocukta (%1,2) diş çürüğü görülmektedir (Al-Mendalawi and Karam 2014).

4.7.2 Cinsiyet ve Konut

Çizelge 4.11, kadın hastaların SVG pozitiflik oranının erkek hastalarınkinden önemsiz derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur (%51,6'ya karşı %50,9) (P= 0,915).

Konutla ilgili olarak Çizelge 4.12'deki sonuçlar ayrıca kentsel alanlarda ikamet eden DC hastalarının kırsal alanlarda ikamet edenlere kıyasla önemsiz derecede daha yüksek SVG pozitiflik oranına sahip olduğunu bulunmuştur (%57,0'a karşılık %46,9) (P = 0,112).

Çizelge 4.11 DC hastalarının cinsiyeti ile SVG pozitiflik oranı ilişkisi

Cinsiyet	***Streptococcus Viridans Grubu***				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
Erkek	81	50,9	78	49,1	0,915
Kadin	47	51,6	44	48,4	

Çizelge 4.12 DC hastalarının ikametgahı ile SVG pozitiflik oranı arasındaki ilişki

Konut	***Streptococcus Viridans Grubu***				**P Değeri**
	Positif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
Kentsel	61	57,0	46	43,0	0,112
Kırsal	67	46,9	76	53,1	

Cinsiyetle bağlantılı olarak, sonuçlar kadınların erkeklere göre çok az daha yüksek SVG tespit oranına (%51,6 vs 50,9) sahip olduğunu bulunmuştur. Benzer şekilde, kentsel alanlarda ikamet eden kişiler, kırsal alanlarda ikamet edenlere kıyasla biraz daha yüksek SVG tespit oranına sahiptir (%57,0'a karşılık %46,9). Bu hafif önemsiz farklılıklar, bireysel varyasyona atanabilir. Aslında bu sonuç alışılmadık değildir, çünkü kentleşmenin abur cubur, yüksek şekerli gıda maddeleri, meyve suları tüketimi ayrıca ergenler ve genç yetişkinler arasında sigara içme gibi belirli topluluk alışkanlıklarını arttırdığı gerçeğiyle tutarlıdır (Kumar *et al.* 2020). Ülkemizde ise kırsal kesimler beslenme alışkanlıklarında bile muhafazakar topluluklardır.

4.7.3 Sigara içenler

Çizelge 4.13'teki sonuçlar, sigara içen DC hastalarının, içmeyen hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek SVG pozitiflik oranına sahiptir (%52,1'e karşı %50,4) (P = 0,781).

Çizelge 4.13 DC hastalarının sigara içmesi ile SVG pozitiflik oranı arasındaki ilişki

Sigara İçmek	***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
Evet	61	52,1	56	47,9	0,781
Hayır	67	50,4	66	49,6	

Çalışmamızda, sigara içenlerin içmeyenlere kıyasla önemsiz derecede daha yüksek DC'ye sahip olduğu görülmüştür (%52,1'e karşı %50,4). Dünya Sağlık Örgütü, tütünün her yıl dünya çapında 7 milyondan fazla ölümden ve yüz milyarlarca dolarlık kayıptan sorumlu olduğunu tahmin etmektedir. Tütünde bulunan nikotin gibi 60'tan fazla toksik kimyasal, vücudun çoklu sistemlerini istila ederek kardiyovasküler hastalıklara, kanserlere ve diğer sistemik hastalıklara yol açabilmektedir (Everson *et al.* 2021, Raja *et al.* 2016). Ayrıca tütün, olumsuz ağız koşullarından ve bazı ağız hastalıklarından sorumlu zararlı bir üründür (Petersen 2003). Gıda, çevre ve mikroorganizmalar gibi birçok faktör çürük ile ilişkilidir. Buna rağmen, tütünün bir risk faktörü olarak diş çürüğü sürecine dahil olduğu hipotezini doğrulayacak kesin bir kanıt yoktur. Bu nedenle, bu yorum mevcut çalışmanın sonucu ile tutarlıdır (Ashkanane *et al.* 2019, Alzayer *et al.* 2020, Wagenknecht 2018).

Her ne kadar sigara kullanımı bu çalışmada SVG izolasyon oranını önemsiz derecede artırıyor olsa da. Bununla birlikte, sigara içmenin DC'yi artıran önde gelen nedenlerden biri olduğu belgelenmiştir (Tanner *et al.* 2015, Sharma *et al.* 2018).

4.7.4 Komorbiditeler

Çizelge 4.14 genellikle komorbiditeleri olan DC hastalarının komorbiditeleri olanlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek SVG pozitiflik oranına sahip olduğunu,

ancak SVG için negatif olduğunu (%65,0'a karşı %35,0) göstermiştir (P = 0,0001). Ayrıca, hipertansiyonu olan DC hastaları, hipertansif ancak negatif SVG'si olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek SVG pozitiflik oranına sahiptir (%57,9'a karşı %42,1), (P= 0,250). DM ile ilgili olarak, sonuçlar DM'li DC hastalarının, SVG negatif olan DM hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek SVG pozitiflik oranına sahip olduğu bulunmuştur (%88,3'e karşı %11,7), (P = 0,0001). Ek olarak, sonuçlar ayrıca astımlı DC hastalarının astımlı hastalara kıyasla önemsiz derecede yüksek SVG pozitiflik oranına sahip olduğunu, ancak SVG için negatif olduğunu (%55,4'e karşı %44,6) (P= 0,433) bulmuştur.

Çizelge 4.14 DC hastalarının komorbiditeleri ile SVG pozitifliği arasındaki ilişki

Diğişklikler		***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
		Pozitif		**Negatif**		
		No	**%**	**No**	**%**	
Komorbiditeler	Evet	89	65,0	48	35,0	0,0001
	Hayır	39	34,5	74	65,5	
Hipertansiyon	Evet	33	57,9	24	42,1	0,250
	Hayır	95	49,2	98	50,8	
Şeker hastalığı	Evet	53	88,3	7	11,7	0,0001
	Hayır	75	39,5	115	60,5	
Astım	Evet	36	55,4	29	44,6	0,433
	Hayır	92	49,7	93	50,3	

Tıbbi bir anlam olarak, komorbidite, genellikle birincil bir durumla birlikte (eşzamanlı veya eşzamanlı) ortaya çıkan bir veya daha fazla ek durumun varlığıdır. Aynı anda var olan bir durumu, ancak başka bir koşuldan bağımsız olarak veya ilgili türev bir tıbbi durumu gösterebilmektedir (Jakovljevic and Ostojic 2013). Mevcut çalışmada, kişiler arasında komorbiditelerin varlığı, DC oranını genel olarak ve önemli ölçüde artırmaktadır (P = 0,0001). Hipertansiyon ve astım sırasıyla önemsiz bir şekilde ilişkilidir (P= 0,250 ve P= 0,433), ancak diğer yandan DM'nin varlığı DC'deki artışla anlamlı olarak ilişkilidir (P= 0,0001).

Pek çok epidemiyolojik çalışmanın DM tip 1'in kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalığı ve bilişsel gerileme riskini artırdığını bildirdiği iyi belgelenmiştir. Ek olarak,

giderek artan sayıda çalışma, tip 1 diyabet ile periodontal hastalıklar ve diş çürükleri dahil olmak üzere oral komplikasyonlar arasında altta yatan bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Khader *et al.* 2006, Miko *et al.* 2010). Buna rağmen, tip 1 DM'li hastalarda DC'nin kesin prevalansı tartışmalıdır (Akpata *et al.* 2012, Rafatjou *et al.* 2016).

Genel olarak, komorbiditelerin varlığı, artan SVG izolasyon oranı ile önemli ölçüde ilişkili bulundu. Ayrıca, spesifik olarak DM'li hastalarda diğer komorbiditelere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek izolasyon oranı varmıştır. Bu bonuçlar, komorbiditelerin, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalıkların veya bunların ilaçlarının DC ile ilişkili olduğunu doğrulayan çoğu çalışma ile uyumludur (Tanner *et al.* 2015, Wu and Liu 2019). Bu sonuç, DM'li hastalarda DC'nin daha yaygın ve şiddetli olduğunu doğrulayan çalışmalarla da uyumludur (Rafatjou *et al.* 2016, Guo *et al.* 2006). DM'nin multisistemik etkiye sahip kronik bir hastalık olduğu iyi bilinmektedir, bu nedenle tip 1 diyabetli hastalarda ve özellikle metabolik kontrolü zayıf olanlarda diş çürüğünün bakteri, gıda alımı ve ağız hijyeni yüksek prevalansı, genetik faktörlerin, oral karyojenik faktörlerin etkileşimine bağlı olabilmektedir (Miko *et al.* 2010).

4.7.5 DC'nin yeri ve frekansı

Çürük dişin yeri ile ilgili olarak Çizelge 4.15 sonuçları, alt çenede diş çürüğü olan hastalarda SVG pozitiflik oranının diğer kategorilere göre daha yüksek (%56,0) olduğunu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşamadı (P= 0,062). Sıklıkla (çürük diş sayısı) bağlantılı olarak, sonuçlar, birden fazla çürük dişi olan hastaların tek çürük dişi olanlara kıyasla daha yüksek SVG pozitiflik oranına sahip olduğunu buldu, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır (P= 0,188).

Çizelge 4.15 SVG pozitiflik oranı ile DC'nin oturma ve sıklığı arasındaki ilişki

Diğişklikler	***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	

DC'nin yeri	Üst çene	27	39,1	42	60,9	0,062
	Alt çene	89	56,0	70	44,0	
	Her ikisi de	12	54,5	10	45,5	
Sıklık (Diş sayısı)	Tek	66	47,5	73	52,5	0,188
	Çoklu	62	55,9	49	44,1	

Çürük diş yeri ile ilgili olarak, mevcut sonuçlar, alt çenede diş çürüğü olan hastalarda SVG pozitiflik oranının diğer kategorilere kıyasla önemsiz derecede yüksek olduğunu bulundu (P= 0,062). Oysa mevcut sonuçlardaki sıklık, birden fazla çürük dişi olan hastaların, tek çürük dişi olanlara kıyasla SVG pozitiflik oranının önemsiz derecede yüksek olduğunu bulunmuştur (P= 0,188). Mevcut sonuçlar, gebelik nedeniyle daha yüksek DC sıklığının bulunduğunu temin eden diğer çalışmalarla tutarlıdır (Cho *et al.* 2020). Bu, büyük olasılıkla, tatlı ve hızlı yiyecekler için artan bir özlemle (Orloff *et al.* 2016), ağızda/ tükürükte artan asitlik ve tükürük üretiminde azalma gibi oral faktörlerdeki değişiklikler ve diş tedavisi korkusuyla (Russell and Mayberry 2008, Ressler-Maerlender *et al.* 2005), hamile kadınlar daha duyarlı hale gelir (Martinez-Beneyto *et al.* 2011) ve diş çürüğü prevalansı daha yüksektir (Mobeen *et al.* 2008, Vergnes *et al.* 2012).

4.7.6 DC'nin süresi

Çizelge 4.16'daki sonuçlar, 4 aylık diş çürüğüne sahip DC hastalarının, diğer kategorilerle rekabet eden (P= 0,132) önemsiz derecede daha yüksek SVG pozitiflik oranına (%84,6) sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, pozitif SVG'si olan hastaların DC ± SD'sinin ortalama süresi, negatif SVG'si olan DC hastalarınkinden önemsiz derecede yükselmiştir (2,1 ± 1,0 vs 2,0 ± 0,8), (P= 0,592).

Çizelge 4.16 SVG pozitiflik oranı ile DC süresi arasındaki ilişki

Diğişklikler		***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
		Pozitif		**Negatif**		
		No	**%**	**No**	**%**	
DC'nin süresi	1	43	53,8	37	46,3	0,132

(Ms)	2	46	47,4	51	52,6	
	3	27	46,6	31	53,4	
	4	11	84,6	2	15,4	
	5	1	50,0	1	50,0	
Ortalama ± SS		2,1 ± 1,0		2,0 ± 0,8		0,592

Mevcut sonuçlar, 4 aylık diş çürüğü olan DC hastalarının, diğer kategorilerle rekabet eden SVG pozitiflik oranının önemsiz derecede yüksek olduğunu göstermiştir (P = 0,132). Pozitif SVG'si olan hastaların DC ± SD'sinin Ortalama süresi (yaklaşık 2 ay), negatif SVG'si olan DC hastalarından (P= 0,592) önemsiz derecede yüksektir. Mevcut çalışma, DC'nin ortaya çıkması için 2 aylık sürenin biraz kısa olduğunu ve genel olarak kötü ağız sağlığının yanı sıra Iraklılar arasında DC'yi teşvik eden diğer risk faktörlerinin mevcudiyetini yansıttığını varsaymaktadır (Zolnikov 2013, Al-Mendalawi and Karam 2014).

4.7.7 Periodontitis varlığı

Çizelge 4.17, çürük diş çevresinde periodontitisli DC hastalarının, periodontitisli ancak SVG s negatif (%29,0) hastalara kıyasla SGV pozitiflik oranının (%71,0) önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulunmuştur (P= 0,0001).

Çizelge 4.17 DC hastalarının periodontitis ile SVG pozitiflik oranı arasındaki ilişki

Presence of Periodontitis	***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
Evet	44	71,0	18	29,0	0,0001
Hayır	84	44,7	104	55,3	

Mevcut çalışmada periodontitisli hastalarda önemli ölçüde daha yüksek bir izolasyon oranı kaydedilmiştir. Bu sonuç, benzer sonuçlar elde edilen diğer çalışmalarla uyumludur (Milgrom *et al.* 2000, Dhotrea *et al.* 2018). Periodontal hastalık (diş eti hastalığı), dişleri çevreleyen dokuları etkileyen bir dizi inflamatuar durumdur. Diş eti

iltihabı adı verilen erken evresinde diş etleri şişer, kızarır ve kanayabilmektedir (Savage *et al.* 2009). Periodontitis adı verilen daha ciddi formunda diş etleri dişten çekilebilir, kemik kaybolabilir ve dişler gevşeyebilir veya düşebilir. Kötü nefes de oluşabilmektedir (Nibali *et al.* 2007). Diş eti iltihabına katkıda bulunan faktörler arasında, diş plağı adı verilen diş eti hattında mikotik ve bakteriyel bir matrisin birikmesine yol açan Kötü veya etkisiz ağız hijyeni bulunur. Diğer katkıda bulunanlar, yetersiz beslenme ve DM gibi altta yatan tıbbi durumlardır (Lalla *et al.* 2007, Urzua *et al.* 2008).

4.7.8 Şişlik ve ağrı varlığı

Ağrı varlığı ile ilgili olarak, Çizelge 4.18'deki sonuçlar, çürük diş üzerinde sürekli ağrıdan şikayet eden DC hastalarının, diğer kategorilere kıyasla (P= 0,537) önemsiz derecede daha yüksek SVG pozitiflik oranına (%53,2) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Şişlik ile ilgili olarak, çürük dişin etkilenen bölgesinde şişlik olmayan DC hastalarının, şişliği olan hastalara kıyasla (P= 0,249) önemsiz derecede daha yüksek SVG pozitiflik oranına (%59,1) sahip olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.18 DC'nin şişmesi ve ağrısı ile SVG pozitiflik oranı ilişkisi

Değişkenler		***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
		Positif		**Negatif**		
		No	**%**	**No**	**%**	
Ağrı	Sürekli	100	53,2	88	46,8	0,537
	Aralıklı	22	45,8	26	54,2	
	Hayır	6	42,9	8	57,1	
Şişme	Evet	102	49,5	104	50,5	0,249
	Hayır	26	59,1	18	40,9	

Ağrı ve şişlik varlığı ile ilgili olarak, sonuçlar DC hastalarının SVG pozitiflik oranının önemsiz derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur (P = 0,537 ve P = 0,249). Periodontitisli DC hastalarında ise SGV pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksektir (P= 0,0001). Bu sonuçlar, periodontitisin DC'yi teşvik etmedeki olumlu rolünü doğrulayan diğer çalışmalarla uyumludur (Merglova *et al.* 2014, Dhotrea *et al.* 2018).

4.7.9 Diş bakımı

Çizelge 4.19, kötü diş bakımı önlemleri olan DC hastalarının en yüksek SVG pozitiflik oranına (%60,0) sahip olduğunu, bunu kısmi diş bakımı olan hastaların (%57,4) izlediğini ve en az pozitiflik oranının iyi diş bakımı olanlar arasında olduğunu ortaya koymuştur (%45,5). Bu kategoriler arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (P= 0,153).

Çizelge 4.19 DC hastalarında SVG pozitiflik oranının diş bakımı ile ilişkisi

Diş Bakimi	***Streptococcus Viridans* Grbu**				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
Kötü	61	60,0	6	40,0	0,153
Kısmen	58	57,4	43	42,6	
İyi	9	45,5	73	54,5	

Yemek arasi atiştirmaliklar alımı ile ilgili olarak,çizelge 4.20'deki veriler gösterdi, ara sıra öğünler arasında atıştırmalıklar yiyen DC hastalarının SVG pozitiflik oranının (%52,0), (P= 0,967) önemsiz derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bunu genellikle öğün aralarında ara öğün yiyenler (%50,4) ve son olarak öğünler arasında ara öğün yemeyenler (%50,0) izlemektedir.

Çizelge 4.20 DC hastalarında SVG pozitiflik oranının atıştırmalıklarla ilişkisi

Yemek arasi atiştirmaliklar	***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
Evet	60	50,4	59	49,6	0,967
Hayır	4	50,0	4	50,0	
Ara sıra	64	52,0	59	48,0	

Kötü diş bakımı olan DC hastaları en yüksek ancak önemsiz SVG pozitiflik oranına sahiptir (P = 0,153). Ayrıca öğün aralarında ara öğün tüketimi kötü diş bakımını yansıtan aktivitelerden biridir. Bununla birlikte, mevcut çalışmada öğünler arasında atıştırmalık yiyen DC hastalarının SVG pozitifliği önemsiz derecede yüksektir (P=

0,967). Bu konudaki sonuçlarımız, kötü gıda alımındaki kötü alışkanlıklara, miktarına ve kalitesine, ihmal edilen diş bakımına yanı sıra kötü diş macunu kullanımı odaklanan hemen hemen tüm belgelerle uyumludur (Papas *et al.* 1989, Garcia-Closas *et al.* 1997, Arcella *et al.* 2002, Marshall *et al.* 2007).

4.7.10 Tükürüğün pH'i

Sonuçlar Çizelge 4.21'de gösterilmiştir. Tükürük pH'ı 6,0 (hafif asidik) olan DC hastalarında diğer kategorilere kıyasla (P= 0,767) önemsiz derecede daha yüksek SVG pozitiflik oranına (%55,3) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, pozitif SGV'li hastaların Ortalama tükürük pH ± SD'si, negatif SVG'li hastalarınkinden önemsiz derecede düşüktür (P= 0,872).

Çizelge 4.21 DC hastalarında SVG pozitiflik oranı ile tükürüğün pH'ı arasındaki ilişki

Tükürüğün PH'i	***Streptococcus Viridans* Grubu**				**P Değeri**
	Pozitif		**Negatif**		
	No	**%**	**No**	**%**	
4,0	18	51,4	17	48,6	0,767
5,0	40	50,6	39	49,4	
6,0	52	55,3	42	44,7	
7,0	13	43,3	17	56,7	
8,0	5	41,7	7	58,3	
Ortalama ± SS	6,09 ± 0,99		6,11 ± 1,07		0,872

Tükürük pH'ı 6,0 (hafif asidik) olan DC hastalarında SVG pozitiflik oranı önemsiz derecede yüksektir (P= 0,767). Ayrıca, pozitif SGV'li hastaların Ortalama tükürük pH ± SD'si, negatif SVG'li hastalarınkinden önemsiz derecede düşüktür (P= 0,872). Bu nedenle, sonucumuz ile tutarlıdır, ancak tükürük proteinlerinin diş çürümesine neden olan risk faktörlerinin erken teşhisi için potansiyel göstergeler olarak hizmet edebileceğini gösteren kapsamlı bir kanıt bulunamadığı gözlemlenmiştir.

Mevcut sonuçlar, en yüksek SVG izolasyon oranının (%55,3) tükürük pH'ı 6,0 olan hastalarda olduğunu bulundu. Diğer pH kategorilerine kıyasla önemsiz olmasına

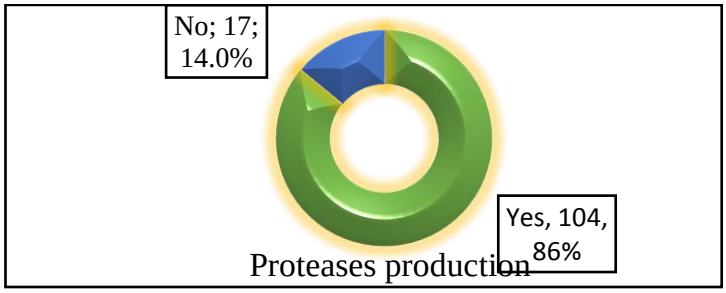
rağmen, tükürüğün asidik pH'ının ağızda SVG bakterilerinin büyümesini desteklediğini açıkça belirtir. Öte yandan, diş mineralleri, özellikle hidroksiapatit asidik ortamlara maruz kaldığında çözünür hale gelmiştir. Emaye pH 5,5'te demineralize olmaya başlar (McKinnon and Davis 2004). Dentin ve sement, daha düşük mineral içeriğine sahip oldukları için çürüğe mineden daha duyarlıdır. Tükürük, gıda artıklarının ve şekerin temizlenmesini kolaylaştırdığı, mikroorganizmaların toplanmasına ve ortadan kaldırılmasına katkıda bulunduğu, asitleri nötralize etmek için bir tamponlama kapasitesine sahip olduğu, diş minesinin yeniden mineralizasyonunu desteklediği ve diğer antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu için oral sert ve yumuşak dokuları korur (McKinnon and Davis 2004).

4.7.11 Enzim üretimi

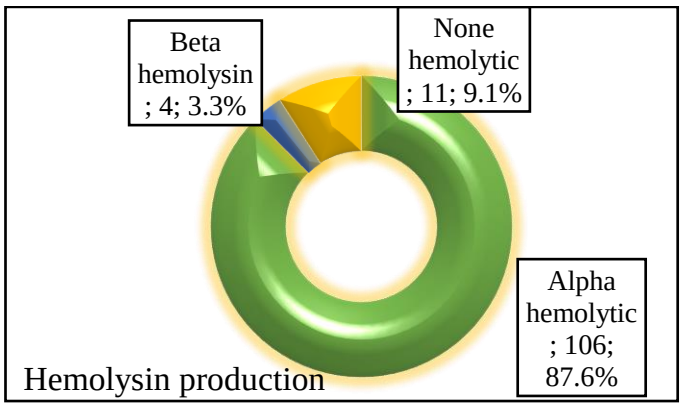
Çizelge 4.22, Şekil 4.16 ve Şekil 4.16 gösteriyor DC'den izole edilen *streptococcus viridans grubu* ile enzim üretim hızı. Bu izolatların %86,0'ının proteaz üreticisi olduğu, %14,0'ının proteaz olmayan üretici olduğu görülmektedir. Hemoliz üretimi ile ilgili olarak, sonuçlar %87,6'sının alfa hemolitik, %3,3'ünün beta hemolitik ve %9,1'inin hemolitik olmadığını bulunmuştur.

Çizelge 4.22 DC'den izole edilen SVG'nin enzim üretim hızı

Enzim Üretimi		***Streptococcus Viridans* Grubu**	
		No	**%**
Proteaz Üretimi	Evet	104	86,0
	Hayır	17	14,0
Hemolizin Üretimi	Alfa Hemolitik	106	87,6
	Beta Hemolitik	4	3,3
	Hemolitik Olmayan	11	9,1



Şekil **4.16** DC'den izole edilen SVG ile proteaz üretim oranları



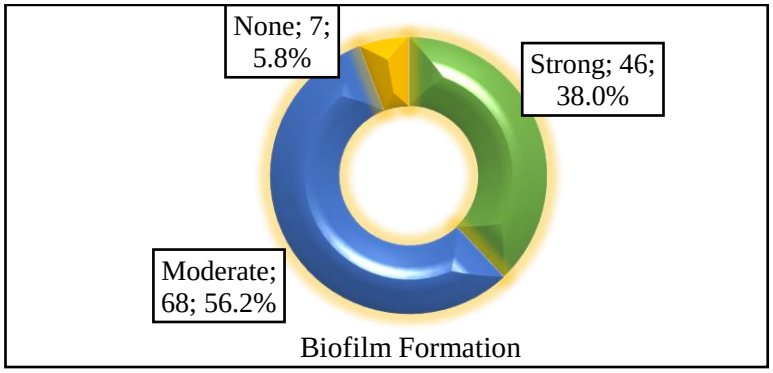
Şekil 4.17 DC'den izole edilen SVG ile hemolizin üretim oranları

4.7.12 Biyofilm oluşumu

SVG izolatlarının biyofilm oluşturma yeteneği Çizelge 4.23 ve Şekil 4.18'de gösterilmiştir. İzolatların çoğunluğunu (%56,2) orta düzeyde biyofilm oluşturan izolatların oluşturduğu, bunu güçlü biyofilm oluşturan izolatların (%38,0) ve en az biyofilm oluşturmayan izolatların (%5,8) izlediği açıktır.

Çizelge 4.23 DC'den izole edilen SVG'nin biyofilm oluşum hızı

Biyofilm Oluşumu		***Streptococcus Viridans* Grubu**	
		No	**%**
Biyofilm Oluşumu	Güçlü	46	38,0
	Ilıman	68	56,2
	Hiçbiri	7	5,8



Şekil 4.18 DC'den izole edilen SVG ile biyofilm oluşum oranları

DC'den izole edilen SVG, hemolizin üretiminin yanı sıra proteazları serbest bırakma yeteneğine sahipti. Bu SVG izolatlarının biyofilm oluşturma yeteneği de tespit edildi. Bu virülans faktörlerinin DC patogenezinde merkezi bir rol oynadığı görülmektedir (Ryan and Ray 2004, Ardizzoni *et al.* 2018).

4.8 Antibiyotik Duyarlılık Testi

Çizelge 4.24, Şekil 4.19 ve Şekil 4.20 antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarını göstermektedir. Diş çürüklerinden izole edilen Streptococcus viridans'ın antibiyotik duyarlılık modelleri. Sonuçlar, SV izolatlarının çoğunluğunun Ampisiline dirençli (%79,2), %17,5'inin duyarlı olduğunu ve geri kalanının (%3,3) orta düzeyde duyarlı olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde izolatların çoğunluğu Pipracillin'e (%68,3) dirençli, (%25,0) duyarlı ve %6,7'si orta duyarlılığa sahiptir. Penisilin ile ilgili olarak izolatların %90,8'i dirençli, sadece %5,0'ı duyarlı ve %4,2'si orta düzeydedir.Sonuçlar ayrıca izolatların %80,7'sinin Amoxacillin'e dirençli, %13,4'ünün duyarlı ve sadece %5,9'unun orta duyarlılığa sahip olduğunu bulunmuştur. Eritromisin benzer bir yapıya sahiptir, çünkü izolatların %85,8'i dirençli, izolatların %9,2'si duyarlı ve sadece %5,0'ı orta duyarlılığa sahiptir. Vankomisin tarafında ise izolatların %73,9'u dirençli, %20,2'si duyarlı ve %5,9'u orta düzeyde duyarlıydı. Klindamisin %53,8 direnç oranı ve %37,0 duyarlılık oranı göstermiştir.

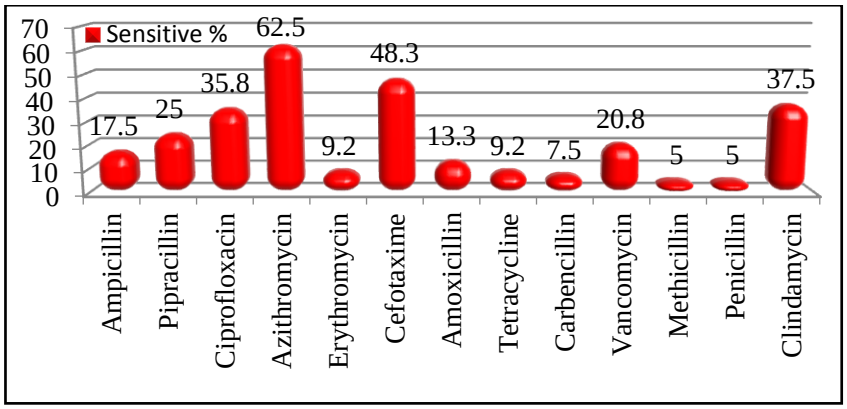
Çizelge 4.24 DC'den geri kazanılan SVG'nin antibiyotik duyarlılık paterni

Antibiyotiklar	Hassas	Orta	Dayanikli

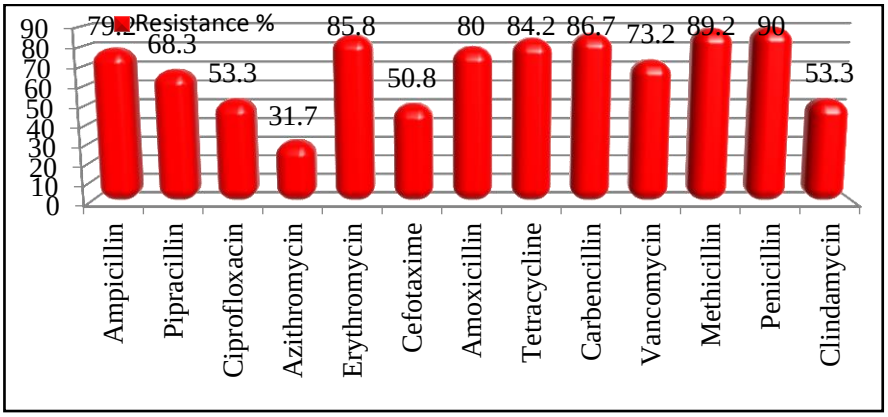
	No.	%	No.	%	No.	%
Ampisilin	21	17,5	4	3,3	95	79,2
Piprasilin	30	25,0	8	6,7	82	68,3
Siprofloksasin	43	35,8	13	10,8	64	53,3
Azitromisin	75	62,5	7	5,8	38	31,7
Eritromisin	11	9,2	6	5,0	103	85,8
Sefotaksim	58	48,3	1	0,8	61	50,8
Amoksisilin	16	13,4	7	5,9	96	80,7
Tetrasiklin	11	9,2	7	5,9	101	84,9
Karbensilin	8	6,7	7	5,9	104	87,4
Vankomisin	24	20,2	7	5,9	88	73,9
Metisilin	6	5,0	6	5,0	107	89,9
Penisilin	6	5,0	5	4,2	108	90,8
Klindamisin	44	37,0	11	9,2	64	53,8

Siprofloksasin izolatların %53,3'üne dirençli ve %35,8'inde duyarlı iken, izolatların %10,8'inde orta düzeyde duyarlı bulunmuştur. Ayrıca izolatların %50,8'i Sefotaksim'e dirençli, izolatların %48,3'ü duyarlı ve sadece bir izolatın %0,8'i orta duyarlılığa sahiptir. En düşük direnç oranı (%31,7) Azitromisine karşı %62,5 duyarlılık oranı ile kaydedilirken, izolatların geri kalan %5,8'i orta derecede duyarlıdır..

İzolatların muhtemelen en yüksek direnç oranı Carbeniicillin'e (%87,4) karşıydı. İzolatların sırasıyla %6,7 ve %5,9'u duyarlı ve orta derecede duyarlıdır. Metisilin ile ilgili olarak, sonuçlar izolatların %89,9'unun dirençli, %5,0'ının duyarlı ve orta düzeyde olduğunu bulunmuştur. Son olarak izolatların %84,9'u Tetrasikline dirençli iken, izolatların sırasıyla %9,2 ve %5,9'u duyarlı ve orta derecede duyarlıdır.



Şekil 4.19 SVG izolatlarının farklı antibiyotiklere duyarlılık oranları



Şekil 4.20 SVG izolatlarının farklı antibiyotiklere direnç oranı

4.9 Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

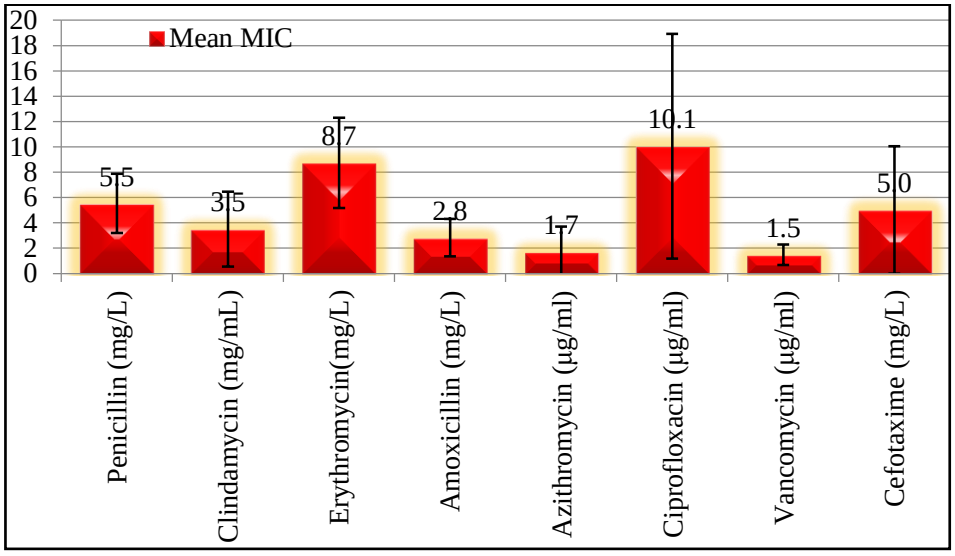
Çizelge 4.25 ve Şekil 4.21 minimum inhibitör konsantrasyonunu göstermektedir. DC'den alınan 119 SVG izolatı için bazı antibiyotiklerin inhibitör konsantrasyonlarının ve aralıklarının minimum ± SD'si anlamına gelir. Çizelgedan da anlaşılacağı gibi, Penisilinin (mg/L) Ortalama ± SD MİK değeri 0,03 - 9,70 mg/L aralığında 5,53 ± 2,34 mg/L'dır. Klindamisinin Ortalama ± SD MIC'si (mg/L), 0,02-8,30 mg/L aralığında 3,50 ± 2,96 mg/L'dır. Eritromisin ile ilgili olarak sonuçlar, Ortalama ± SD MIC'nin 8,74 ± 3,57 mg/L ve aralığın 0,01 - 12,50 mg/L olduğunu bulunmuştur.

Sonuçlar ayrıca amoksisilin'in (mg/L) Ortalama ± SD MIC'sinin 0,12-5,90 mg/L aralığında 2,83 ± 1,47 mg/L olduğunu buldu, ek olarak, Azitromisinin ortalama ± SD MIC'si (µg/mL) 1,71 ± 2,00 µg/mL ve aralık 0,10 - 6,20 µg/mL'dır oysa Siprofloksasinin ortalama ± SD MİK değeri (µg/mL) 0,20 – 19,70 µg/mL aralığında 10,05 ± 8,88 µg/m^2'dır. Sefotaksim (mg/L) 5,02 ± 5,03 mg/mL ve 0,01-12,40 mg/mL aralığında ve son olarak vankomisinin ortalama ± SD MIC'si (µg/mL) 1,49 ± 0,81 µg/mL'dır 0,01-12,40 µg/mL aralığında olmaktadır.

Çizelge 4.25 SVG'nin belirli antibiyotiklerinin minimum inhibitör konsantrasyonu

Antibiyotikler	***Streptococcus Viridans* Grubu**	
	Ortalama ± SS MIC'ı	**MIC aralığı**
MIC Penicillin (mg/L)	5,53 ± 2,34	(0,03 – 9,70)

MIC Clindamycin (mg/mL)	3,50 ± 2,96	(0,02 - 8,30)
MIC Erythromycin(mg/L)	8,74 ± 3,57	(0,01 – 12,50)
MIC Amoxicillin (mg/L)	2,83 ± 1,47	(0,12 – 5,90)
MIC Azithromycin (µg/mL)	1,71 ± 2,00	(0,10 – 6,20)
MIC Ciprofloxacin (µg/mL)	10,05 ± 8,88	(0,20 – 19,70)
MIC Vancomycin (µg/mL)	1,49 ± 0,81	(0,11 – 2,50)
MIC Cefotaxime (mg/L)	5,02 ± 5,03	(0,01 – 12,40)



Şekil 4.21 SVG izolatlarının belirli antibiyotiklerinin MIC'si

Bu çalışmada antibiyotik duyarlılığı iki yöntemle test edilmiştir, standart Mullar-Hinton agar yöntemlerinde Kirby-Bauer disk difüzyonu ve minimum inhibitör yöntemler (MIC). Kirby-Bauer tekniği kullanılarak, bu çalışmada elde edilen SVG'nin antibiyotik duyarlılığı 13 antibiyotiğe karşı ölçülmüştür. Direnç oranı dört kategoride toplanabilir, İlk olarak, Penisilin, Metisilin, Karbenisilin, Tetrasiklin, Amoxacillin ve eritromisin dahil olmak üzere %80-90 direnç oranı gösterdiler, ikinci olarak, %70-80 direnç oranı gösterenler arasında Ampisilin ve Vankomisin bulunur. Üçüncüsü, %60-70 direnç oranı sadece Pipracillin'i içerir ve dördüncü olarak %50-60 direnç oranı gösterenler arasında Siprofloksasin, Cefatoksim ve Klindamisin bulunur. Son olarak, Azitromisin en az dirençli oranı %31,7 gösterildi. Bu nedenle ve yukarıdaki sonuçlara göre, DC sürüntülerden elde edilen bu SVG izolatlarının ticari olarak mevcut çoğu antibiyotiğe dirençli olduğu sonucuna varılabilmektedir. Antibiyotik direnci, bakterilerin hayatta

kalmak için potansiyel antibiyotiklerin inhibitör etkisini taklit eden direnç genlerini kodlamak için genetik yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Blair *et al.* 2015).

Diğer taraftan SVG izolatlarının 8 antibiyotiğe karşı direncini belirlemek için ikinci bir teknik izlendi, Penisilin, Klindamisin, Eritromisin, Amoksisilin, Azitromisin, Siprofloksasin, Vankomisin ve Sefotaksim. Bu teknikte, mg/ mL veya µg/ml cinsinden en az etkili konsantrasyon ölçüldü, bunlara minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) de deniliyordu. Sonuçlarımız, yukarıdaki antibiyotiklerin MİK'lerinin Ortalama ± SS'sinin 1-10 mg/mL veya µg/ml arasında olduğunu göstermiştir.

MIC, bakterilerin gözle görülür büyümesini önleyen en düşük antibiyotik veya antibakteriyel konsantrasyonudur. MIC, mikroorganizmaya, etkilenen insana ve antibiyotiğin kendisine bağlıdır. Genellikle µg/mL veya mg/L olarak ifade edilir (McKinnon and Davis 2004). MIC, bakteri üremesini engellemek için gerekli olan bir antibakteriyel maddenin en düşük konsantrasyonu iken, minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC), bakteri ölümüyle sonuçlanan bir antibakteriyel maddenin minimum konsantrasyonudur. MIC, MBC'ye ne kadar yakınsa, bileşik o kadar bakteri çoktur.

Besinsel olarak değişken streptokoklar bir zamanlar SVG'ye dahil edilmiş ancak moleküler verilere dayalı olarak yeni bir Abiotrophia cinsine çıkarılmıştır (Whiley and Beighton 1998).

Penisiline dirençliliğe ilişkin sonuçlarımız (Chun *et al.* 2015) genel olarak penisiline duyarsızlığın %40,0 (dirençli, %11,2 ve orta dirençli, %28,8) olduğunu ve gruplar arasında eşit olmayan bir dağılım gösterdiğini ifade etmiştir.

28 yaşlı kişinin normal florasından 161 *viridans streptokok* için 16 antimikrobiyalin in vitro duyarlılığında. Eritromisine dirençli izolatların direnç mekanizmaları çift disk testi ve PCR ile gen tespiti ile incelenmiştir. İzolatların %16,8'i penisiline duyarlı değildir (MİK ≥ 0,25 mg/L), ancak hiçbiri yüksek düzeyde direnç göstermemiştir (MİK ≥ 4

mg/L). İzolatların sırasıyla %22,4, tetrasiklin, kinopristin/dalfopristin, levofloksasin ve moksifloksasine karşı direnç %13,0, %1,9 ve %1,9'unda bulunmuştur. Eritromisin ve tetrasikline karşı kombine direnç izolatların %13,0'ında bulundu. Eritromisine dirençli izolatların %80,6'sı M fenotipinde ve %19,4'ü makrolid-linkosamid-streptogramin B (MLSB) fenotipindeydi. M fenotipli izolatlarda mef (A) geni, MLSB fenotipli izolatlarda erm (B) geni bulunmuştur (Guideline 2007). İzolatlarımızın %72,0'sinde ermB, %80,0'ında tet M geni saptandığı için bu sonuçlar bizim çalışmamızla elde edilene benzer ancak daha düşük oranlardadır. Ancak çalışmamızda eritromisin ve tetrasikline karşı kombine dirençlilik saptanmamıştır.

Sonuçlarımız, çok merkezli bir çalışmada elde edilen sonuçlara kısmen benzer olup, nötropenik hastaların 156 bakteriyemik streptokok enfeksiyonu atağı değerlendirilmiştir. *Streptococcus oralis* (%26,3), *S. pneumoniae* (%26,3), *S.* agalactiae (%11,5), *S. mitis* (%9) ve *S. pyogenes* (%5,8) baskın türlerdi. 4 (%2,6) suş penisiline orta derecede dirençli bulunmaktadır. 1 (%0,6) suşun penisiline (MİK, 8 mg/L) yüksek dirençli olduğu bulunmuştur. *S. oralis* (%14,6), *S. mitis* (%7,1) ve *S. pneumoniae* (%4,9) izolatları arasında penisiline karşı azalmış duyarlılık saptanmış, ancak *S. agalactiae* ve *S. pyogenes* arasında kaydedilmemiştir. Diğer antimikrobiyaller için direnç oranları ve ara direnç oranları şu şekildeydi: amoksisilin, %1,3 ve %3,2, Eritromisin, %16 ve %2,6, Klindamisin, %5,8 ve %0, Siprofloksasin, %1,9 ve %7,7 (Reinert *et al.* 2001). Farklı enfeksiyonlara sahip hastalardan elde edilen 207 SVG izolatı için 13 antimikrobiyal ajanın in vitro duyarlılığı belirlendi. Dokuz tür arasında değişken duyarlılıklar vardır. Yüksek düzeyde penisilin direnci (MİK 4,0 mg/L) en sık *Streptococcus oralis* 'te (%35), ardından *Streptococcus mitis* (%20) ve *Streptococcus salyarius*'ta (%8) bulunmuştur. Bununla birlikte, penisiline en düşük duyarlılık oranını (%50) S. salivarius göstermiştir. Makrolid direnci de en sık *S. oralis* izolatlarında (%55) meydana gelmektedir anccak *Streptococcus mutans*'ın hiçbirinde görülmemiştir. İmipenem, penisiline dirençli izolatlara karşı en aktif olanıdır. Ofloksasin, vankomisin ve teikoplanin, sırasıyla 2, 1 ve 0,25 mg/L MIC 90s ile tüm izolatlara karşı iyi in vitro aktivite göstermektedir. Bu izolatların hiçbiri gentamisin'e yüksek düzeyde direnç göstermedi ve çoğu izolat kloramfenikol'e duyarlıydı, bu da özellikle penisilin, makrolidler ve tetrasikline karşı türe bağlı duyarlılık değişkenliğini gösterir. SVG türleri

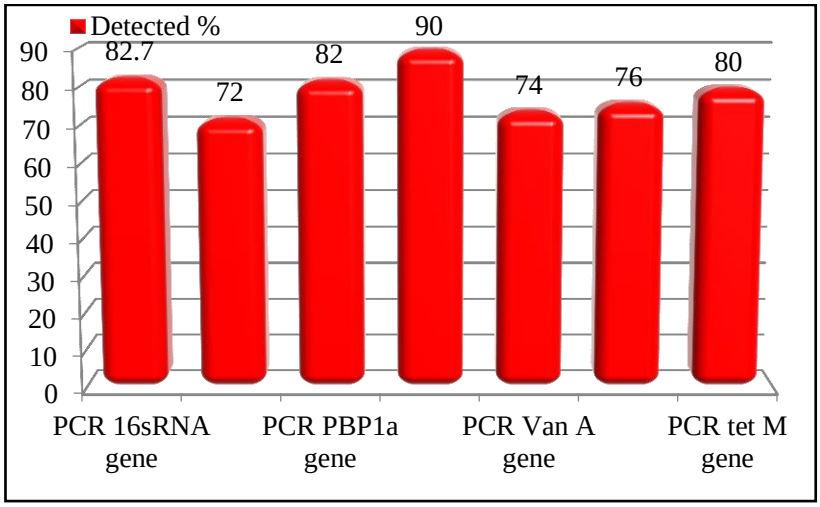
arasındaki duyarlılık farkı, doğru tanımlamanın önemini ve antimikrobiyal direncin sürekli gözetiminin gerekliliğini göstermektedir. İzolasyon bölgesi dışında, bu sonuçlar kısmen bizim sonuçlarımıza benzemektedir.

4.10 Gen Tespiti

50 SVG izolatı arasında PCR tekniği kullanılarak belirli genlerin tespiti ile temsil edilen moleküler araştırmalar Şekil 4.22 ve Çizelge 4.26'da gösterilmiştir. İzolatların 43'ünde (84,3) 16sRNA geni saptandı ve 7'sinde (%15,7) saptanmadı. İzolatların 36'sında (%72,0) emB geni saptanırken, izolatların 14'ünde (%28,0) saptanılmamıştır. İzolatların %82,0'ında PBP1a geni saptanırken, izolatların 9'unda (%18,0) yoktur. PBP2b geni ise izolatların 45'inde (%90,0) bulunurken, 5'inde (%10,0) bulunmamıştır. İzolatların 37'sinde (%74,0) Van A geni saptanırken, 13'ünde (%26) saptanmadı. Benzer şekilde izolatların 38'inde (%76) Van C geni bulunurken, bu izolatların 12'sinde (%24) yoktur. Son olarak izolatların 40'ında (%80) tet M geni saptanmış, 10'unda (%20) ise yoktur.

Çizelge 4.26 SVG izolatlarının belirli gen algılama oranları

Antibiyotiklar	***Streptococcus Viridans Grubu* (N 50)**			
	Algilandi		**Algilanmadi**	
	No	%	No	%
PCR 16sRNA gen	43	84,3	7	15,7
PCR *emB* gen	36	72,0	14	28,0
PCR *PBP1a* gen	41	82,0	9	18,0
PCR *PBP2b* gen	45	90,0	5	10,0
PCR *Van A* gen	37	74,0	13	26,0
PCR *Van C* gen	38	76,0	12	24,0
PCR *tet M* gen	40	80,0	10	20,0



Şekil 4.22 DC'den geri kazanılan SVG izolatlarındaki gen saptama oranları

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Diş çürükleri, büyük olasılıkla sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve ihmal edilen diş sağlığı nedeniyle toplumumuzda geniş bir yaş aralığında yaygın olarak görülmektedir. Diş çürüğü sürüntülerinin %80'inden fazlası bakteriyolojik kültür için pozitiftir. Diş çürüğü sürüntü kültürü arasında en yüksek pozitiflik oranını oluşturan *Streptococcus Viridans* grubudur.Bu izolatların çoğu alfa hemolitiktir ve biyofilm oluşumunun yanı sıra yüksek proteaz serbest bırakma yeteneğine sahiptir. En çok etkilenen yaşlar 40-49 yaş olup, cinsiyet, yerleşim yeri, sigara kullanımı, diş çürüğünün yeri ve sıklığı, ağrı ve şişlik varlığı ve süresinin anlamlı bir etkisi yoktur. Eşzamanlı hipertansiyon ve diabetes mellitus ve periodontitis varlığı, SVG pozitifliği ile önemli ölçüde ilişkilidir. SVG izolatları, disk difüzyon Kirby-Bauer tekniğinin yanı sıra 9 antibiyotiğe karşı minimum inhibitör konsantrasyon ile ölçüldüğü üzere piyasada bulunan 13 antibiyotiğe karşı daha yüksek direnç oranı göstermiştir. SVG izolatları, saptanabilir antibiyotiklere dirençli genlere sahipti, ermB geni, PBP1a geni, PBP2b geni, Van A geni, Van C geni ve tet M geni yüksek orandadır.

5.2 Öneriler

Katkıda bulunan faktörlerin değerlendirilmesi ile farklı yaş grupları arasında diş çürüğü prevalansı üzerine gelecekteki ulusal ölçekli çalışma. En yaygın türleri belirlemek için SVG farklılaşması üzerine moleküler çalışma. SVG'nin antibiyotik duyarlılığına ilişkin daha büyük moleküler çalışma, daha ticari olarak mevcut antibiyotikler dahildir. Diş çürükleriyle mücadelede diş sağlığının rolünü güçlendirmek için TV programı veya sosyal medya aracılığıyla kısa mesajlar.

KAYNAKLAR

Aas, J. A., Griffen, A. L., Dardis, S. R., Lee, A. M., Olsen, I., Dewhirst, F. E. and Paster, B. J. 2008. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. Journal of clinical microbiology, 46: 1407-1417.

Aggarwal, S., Stewart, P. S. and Hozalski, R. M. 2015. Biofilm cohesive strength as a basis for biofilm recalcitrance: are bacterial biofilms overdesigned. Microbiology Insights, 8: MBI-S31444.

Ahmed, N. A., Åstrøm, A. N., Skaug, N. and Petersen, P. E. 2007. Dental caries prevalence and risk factors among 12-year old schoolchildren from Baghdad, Iraq: a post-war survey. International dental journal, 57: 36-44.

Ajdić, D., McShan, W. M., McLaughlin, R. E., Savić, G., Chang, J., Carson, M. B. and Ferretti, J. J. 2002. Genome sequence of Streptococcus mutans UA159, a cariogenic dental pathogen. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99: 14434-14439.

Akpata, E. S., Alomari, Q., Mojiminiyi, O. A. and Al-Sanae, H. 2012. Caries experience among children with type 1 diabetes in Kuwait. Pediatric dentistry, 34: 468-472.

Al-Ani, N. M. and El-Samarrai, S. K. 2014. Dental caries and treatment needs among 12 year-old school children in Heet city/Al-Anbar governorate/Iraq. Journal of Baghdad College of Dentistry, 26: 160-163.

Al-Darwish, M., El Ansari, W. and Bener, A. 2014. Prevalence of dental caries among 12–14 year old children in Qatar. The Saudi dental journal, 26: 115-125.

Alhabdan, Y. A., Albeshr, A. G., Yenugadhati, N. and Jradi, H. 2018. Prevalence of dental caries and associated factors among primary school children: a population-based cross-sectional study in Riyadh, Saudi Arabia. Environmental health and preventive medicine, 23: 1-14.

Alkarimi, H. A., Watt, R. G., Pikhart, H., Sheiham, A. and Tsakos, G. 2014. Dental caries and growth in school-age children. Pediatrics, 133: e616-e623.

Alm, A., Fåhraeus, C., Wendt, L. K., Koch, G., Andersson-Gäre, B. O. and Birkhed, D. 2008. Body adiposity status in teenagers and snacking habits in early childhood in relation to approximal caries at 15 years of age. International journal of paediatric dentistry, 18: 189-196.

Al-Mendalawi, M. D. and Karam, N. T. 2014. Risk factors associated with deciduous tooth decay in Iraqi preschool children. Avicenna journal of medicine, 4: 56-62.

Al-Mutawa, S. A., Shyama, M., Al-Duwairi, Y. and Soparkar, P. 2006. Dental caries experience of Kuwaiti schoolchildren. Community dental health, 23: 31-37.

Alves, L. S., Susin, C., Damé-Teixeira, N. and Maltz, M. 2013. Overweight and obesity are not associated with dental caries among 12-year-old South Brazilian schoolchildren. Community dentistry and oral epidemiology, 41: 224-231.

Alzayer, Y. M., Gomez, G. F., Eckert, G. J., Levon, J. A. and Gregory, R. L. 2020. The impact of nicotine and cigarette smoke condensate on metabolic activity and biofilm formation of Candida albicans on acrylic denture material. Journal of Prosthodontics, 29: 173-178.

Aracil, B., Minambres, M., Oteo, J., Torres, C., Gomez-Garces, J. L. and Alos, J. I. 2001. High prevalence of erythromycin-resistant and clindamycin-susceptible (M phenotype) viridans group streptococci from pharyngeal samples: a reservoir of mef genes in commensal bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 48: 592-594.

Arcella, D., Ottolenghi, L., Polimeni, A. and Leclercq, C. 2002. The relationship between frequency of carbohydrates intake and dental caries: a cross-sectional study in Italian teenagers. Public Health Nutrition, 5: 553-560.

Ardizzoni, A., Pericolini, E., Paulone, S., Orsi, C. F., Castagnoli, A., Oliva, I. and Blasi, E. 2018. In vitro effects of commercial mouthwashes on several virulence traits of Candida albicans, viridans streptococci and Enterococcus faecalis colonizing the oral cavity. PLoS One, 13: e0207262.

Arpin, C., Canron, M.H., Maugein, J. and Quentin, C. 1999. Incidence of mefA and mefE genes in viridans group streptococci. Antimicrob. Agents Chemother, 43: 2335–2336.

Ashkanane, A., Gomez, G. F., Levon, J., Windsor, L. J., Eckert, G. J. and Gregory, R. L. 2019. Nicotine upregulates coaggregation of Candida albicans and Streptococcus mutans. Journal of Prosthodontics, 28: 790-796.

Balsalobre, L., Ferrándiz, M. J., Liñares, J., Tubau, F. and de la Campa, A. G. 2003. Viridans group streptococci are donors in horizontal transfer of topoisomerase IV genes to Streptococcus pneumoniae. Antimicrobial agents and chemotherapy, 47: 2072-2081.

Bashirian, S., Shirahmadi, S., Seyedzadeh-Sabounchi, S., Soltanian, A. R., Karimi-Shahanjarini, A. and Vahdatinia, F. 2018. Association of caries experience and dental plaque with sociodemographic characteristics in elementary school-aged children: a cross-sectional study. BMC oral health, 18: 1-12.

Bener, A., Al Darwish, M. S., Tewfik, I. and Hoffmann, G. F. 2013. The impact of dietary and lifestyle factors on the risk of dental caries among young children in Qatar. The Journal Of The Egyptian Public Health Association, 88: 67-73.

Benzian, H., Monse, B., Heinrich-Weltzien, R., Hobdell, M., Mulder, J. and van Palenstein Helderman, W. 2011. Untreated severe dental decay: a neglected determinant of low Body Mass Index in 12-year-old Filipino children. BMC public health, 11: 1-10.

Blair, B. J. 2015. Ogbolu DO Piddock LJ Nat. Rev. Microbiol, 13: 42-51.

Brioukhanov, A. L., Netrusov, A. I. and Eggen, R. I. 2006. The catalase and superoxide dismutase genes are transcriptionally up-regulated upon oxidative stress in the strictly anaerobic archaeon Methanosarcina barkeri. Microbiology, 152: 1671-1677.

Broumand, S., Sharififar, S. and Alikhani, S. 2006. The study of caries free indicator of milk teeth in children age 3–6 at dare care center affiliated to health centers of Army. Annals of Military and Health Sciences Research, 4(4): 828-835.

Bruckner, L. and Gigliotti, F. 2006, July. Viridans group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. In Seminars in pediatric infectious diseases, 17: 153-160.

Chambers, H. F. 1999. Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci. The Journal of infectious diseases, 179: 353-359.

Chen, X., Clark, J. J., Preisser, J. S., Naorungroj, S. and Shuman, S. K. 2013. Dental caries in older adults in the last year of life. Journal of the American Geriatrics Society, 61: 1345-1350.

Cho, G. J., Kim, S. Y., Lee, H. C., Kim, H. Y., Lee, K. M., Han, S. W. and Oh, M. J. 2020. Association between dental caries and adverse pregnancy outcomes. Scientific reports, 10: 1-6.

Christen, G. L. 1987. A rapid method for measuring protease activity in milk using radiolabeled casein. Journal of dairy science, 70: 1807-1814.

Chun, S., Huh, H. J. and Lee, N. Y. 2015. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci. Annals of Laboratory Medicine, 35: 205-211.

Dawes, C. 2003. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid. Journal-Canadian Dental Association, 69: 722-725.

Dhotrea, S., Jahagirdar, V., Suryawanshi, N., Davane, M., Patil, R. and Nagoba, B. 2018. Assessment of periodontitis and its role in viridans streptococcal bacteremia and infective endocarditis. Indian heart journal, 70: 225-232.

Doichinova, L., Bakardjiev, P. and Peneva, M. 2015. Assessment of food habits in children aged 6–12 years and the risk of caries. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 29: 200-204.

Douglass, J. M., Li, Y. and Tinanoff, N. 2008. Association of mutans streptococci between caregivers and their children. Pediatric dentistry, 30: 375-387.

Dowson, C. G., Hutchison, A., Woodford, N., Johnson, A. P., George, R. C. and Spratt, B. G. 1990. Penicillin-resistant viridans streptococci have obtained altered

penicillin-binding protein genes from penicillin-resistant strains of Streptococcus pneumoniae. Proceedings of the National Academy of Sciences, 87: 5858-5862.

Eid, S. A., Khattab, N. M. A. and Elheeny, A. A. H. 2020. Untreated dental caries prevalence and impact on the quality of life among 11 to14-year-old Egyptian schoolchildren: a cross-sectional study. BMC Oral Health, 20: 1-11.

Elamin, A., Garemo, M. and Gardner, A. 2018. Dental caries and their association with socioeconomic characteristics, oral hygiene practices and eating habits among preschool children in Abu Dhabi, United Arab Emirates—the NOPLAS project. BMC oral health, 18: 1-9.

Elamin, A., Garemo, M. and Mulder, A. 2021. Determinants of dental caries in children in the Middle East and North Africa region: a systematic review based on literature published from 2000 to 2019. BMC Oral Health, 21: 1-30.

Ergin, A., Ercis, S. and Hasçelik, G. 2003. In vitro susceptibility, tolerance and MLS resistance phenotypes of Group C and Group G streptococci isolated in Turkey between 1995 and 2002. International journal of antimicrobial agents, 22: 160-163.

Everson, T. M., Niedzwiecki, M. M., Toth, D., Tellez-Plaza, M., Liu, H., Barr, D. B. and Gribble, M. O. 2021. Metal biomarker mixtures and blood pressure in the United States: cross-sectional findings from the 1999-2006 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Environmental Health, 20: 1-11.

Farrell, D. J., Flamm, R. K., Sader, H. S. and Jones, R. N. 2014. Ceftobiprole activity against over 60,000 clinical bacterial pathogens isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010. Antimicrobial agents and chemotherapy, 58: 3882-3888.

Fejerskov, O., Nyvad, B and Kidd, E.A. 2008 Pathology of dental caries. In Fejerskov O, Kidd EAM (eds) Dental caries: The disease and its clinical management. Oxford, Blackwell Munksgaard, 2: 20-48.

Ferrándiz, M. J., Oteo, J., Aracil, B., Gómez-Garcés, J. L. and De La Campa, A. G. 1999. Drug efflux and parC mutations are involved in fluoroquinolone resistance in viridans group streptococci. Antimicrobial agents and chemotherapy, 43: 2520-2523.

Garcia-Closas, R., Garcia-Closas, M. and Serra-Majem, L. 1997. A cross-sectional study of dental caries, intake of confectionery and foods rich in starch and sugars, and salivary counts of Streptococcus mutans in children in Spain. The American journal of clinical nutrition, 66: 1257-1263.

Gershon, A. S., de Azavedo, J. C., McGeer, A., Ostrowska, K. I., Church, D., Hoban, D. J. and Low, D. E. 2002. Activities of new fluoroquinolones, ketolides, and other antimicrobials against blood culture isolates of viridans group streptococci from across Canada, 2000. Antimicrobial agents and chemotherapy, 46: 1553-1556.

Ghazal, T. S., Levy, S. M., Childers, N. K., Carter, K. D., Caplan, D. J., Warren, J. J. and Kolker, J. 2018. Mutans streptococci and dental caries: A new statistical modeling approach. Caries research, 52: 246-252.

Giuca, M. R., Cei, G., Gigli, F. and Gandini, P. 2010. Oral signs in the diagnosis of celiac disease: review of the literature. Minerva stomatologica, 59: 33-43.

Gomez, J., Tellez, M., Pretty, I. A., Ellwood, R. P. and Ismail, A. I. 2013. Non-cavitated carious lesions detection methods: a systematic review. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 41: 55-66.

Guerin, F., Varon, E., Hoï, A. B., Gutmann, L. and Podglajen, I. 2000. Fluoroquinolone resistance associated with target mutations and active efflux in oropharyngeal colonizing isolates of viridans group streptococci. Antimicrobial agents and chemotherapy, 44: 2197-2200.

Guideline, A. H. A. 2007. Prevention of Infective Endocarditis Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation, 116: 1736-1754.

Guo, T., Rudnick, P. A., Wang, W., Lee, C. S., DeVoe, D. L. and Balgley, B. M. 2006. Characterization of the human salivary proteome by capillary isoelectric focusing/nanoreversed-phase liquid chromatography coupled with ESI-tandem MS. Journal of proteome research, 5: 1469-1478.

Hafez, H. S., Shaarawy, S. M., Al-Sakiti, A. A. and Mostafa, Y. A. 2012. Dental crowding as a caries risk factor: a systematic review. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 142: 443-450.

Hallett, K. B. and O'Rourke, P. K. 2006. Pattern and severity of early childhood caries. Community dentistry and oral epidemiology, 34: 25-35.

Hamila, N. A. 2013. Early childhood caries and certain risk factors in a sample of children 1-3.5 years in Tanta. Dentistry, 4: 10-4172.

Hardie, J. M. 1982. The microbiology of dental caries. Dental update, 9: 199-200.

Holloway, P. J. and Moore, W. J. 1983. The role of sugar in the aetiology of dental caries: 1. sugar and the antiquity of dental caries. Journal of dentistry, 11: 189-190.

Hoskins, J., Alborn Jr, W. E., Arnold, J., Blaszczak, L. C., Burgett, S., DeHoff, B. S. and Glass, J. I. 2001. Genome of the bacterium Streptococcus pneumoniae strain R6. Journal of bacteriology, 183: 5709-5717.

Hurley, E., Barrett, M. P., Kinirons, M., Whelton, H., Ryan, C. A., Stanton, C. and O'Toole, P. W. 2019. Comparison of the salivary and dentinal microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children. BMC Oral Health, 19: 1-14.

Ioannidou, S., Papaparaskevas, J., Tassios, P. T., Foustoukou, M., Legakis, N. J. and Vatopoulos, A. C. 2003. Prevalence and characterization of the mechanisms of macrolide, lincosamide and streptogramin resistance in viridans group streptococci. International journal of antimicrobial agents, 22: 626-629.

Ismail, A. I., Pitts, N. B. and Tellez, M. 2015. The International Caries Classification and Management System (ICCMS™) an example of a caries management pathway. In BMC Oral Health, 15: 1-13.

Jakovljevic, M. and Ostojic, L. 2013. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. Psychiatr Danub, 25: 18-28.

Jamel, H., Plasschaert, A. and Sheiham, A. 2004. Dental caries experience and availability of sugars in Iraqi children before and after the United Nations sanctions. International dental journal, 54: 21-25.

Janoir, C., Podglajen, I., Kitzis, M. D., Poyart, C. and Gutmann, L. 1999. In vitro exchange of fluoroquinolone resistance determinants between Streptococcus pneumoniae and viridans streptococci and genomic organization of the parE-parC region in S. mitis. The Journal of infectious diseases, 180: 555-558.

Jensen, A., Scholz, C. F. and Kilian, M. 2016. Re-evaluation of the taxonomy of the Mitis group of the genus Streptococcus based on whole genome phylogenetic analyses, and proposed reclassification of Streptococcus dentisani as Streptococcus oralis subsp. dentisani comb. nov., Streptococcus tigurinus as Streptococcus oralis subsp. tigurinus comb. nov., and Streptococcus oligofermentans as a later synonym of Streptococcus cristatus. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 66: 4803-4820.

Jindal, L., Dua, P., Mangla, R., Gupta, K., Vyas, D. and Gupta, P. 2020. Dental Caries in Relation to Socioeconomic Factors of 6 and 12-year-old Schoolchildren of Paonta Sahib, Himachal Pradesh, India: An Epidemiological Study. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 13: 395-9.

Joury, E., Al-Kaabi, R. and Tappuni, A. R. 2016. Constructing public health policies in post crisis countries: lessons to learn from the associations between free-sugars consumption and diabetes, obesity and dental caries before, during and after sanctions in Iraq. Journal of Public Health, 24: 563-569.

Kawamura, Y., Hou, X. G., Sultana, F., Miura, H. and Ezaki, T. 1995. Determination of 16S rRNA sequences of Streptococcus mitis and Streptococcus gordonii and phylogenetic relationships among members of the genus Streptococcus. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 45: 406-408.

Kazeminia, M., Abdi, A., Shohaimi, S., Jalali, R., Vaisi-Raygani, A., Salari, N. and Mohammadi, M. 2020. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis. Head & face medicine, 16: 1-21.

Kern, W. V. and Kurrle, E. 1991. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. Infection, 19: 73-80.

Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A. and Batayha, W. Q. 2006. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. Journal of diabetes and its complications, 20: 59-68.

Khadri, F. A., Gopinath, V. K., Hector, M. P. and Davenport, E. S. 2018. Evaluating the risk factors that link obesity and dental caries in 11–17-year-old school going children in the United Arab Emirates. European journal of dentistry, 12: 217-224.

Kidd, E. A. and Fejerskov, O. 2004. What constitutes dental caries. Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. Journal of dental research, 83: 35-38.

Krzysciak, W., Pluskwa, K. K., Jurczak, A. and Kościelniak, D. 2013. The pathogenicity of the Streptococcus genus. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 32: 1361-1376.

Kumar, D., Gandhi, K., Maywad, S., Malhotra, R., Ahuja, S. and Kapoor, R. 2020. Prevalence and Correlation of Dental Caries with its Specific Risk Factors in 5–15-year-old School-going Children in Urban Population of Ghaziabad. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 13: 72-9.

Lalla, E., Cheng, B., Lal, S., Kaplan, S., Softness, B., Greenberg, E. and Lamster, I. B. 2007. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. Journal of clinical periodontology, 34: 294-298.

Lancefield, R. C. 1933. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. The Journal of experimental medicine, 57: 571-595.

Laudenbach, J. M. and Simon, Z. 2014. Common dental and periodontal diseases: evaluation and management. Medical Clinics, 98: 1239-1260.

Leclercq, R. 2002. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clinical infectious diseases, 34: 482-492.

Lempert, S. M., Froberg, K., Christensen, L. B., Kristensen, P. L. and Heitmann, B. L. 2014. Association between body mass index and caries among children and adolescents. Community dentistry and oral epidemiology, 42: 53-60.

Lindgren, M., Jalava, J., Rantakokko-Jalava, K. and Meurman, O. 2007. In vitro susceptibility of viridans group streptococci isolated from blood in southwest Finland in 1993–2004. Scandinavian journal of infectious diseases, 39: 508-513.

Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Thornhill, M., Michalowicz, B. S., Noll, J., Bahrani-Mougeot, F. K. and Sasser, H. C. 2009. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis–related bacteremia. The Journal of the American Dental Association, 140: 1238-1244.

Ludwig, W., Seewaldt, E., Kilpper-Bälz, R. E., Heinz, K., Magrum, L., Woese, C. R. and Stackebrandt, E. 1985. The phylogenetic position of Streptococcus and Enterococcus. Microbiology, 131: 543-551.

Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Piessens, J. and Goossens, H. 2005. Multiplex PCR for simultaneous detection of macrolide and tetracycline resistance determinants in streptococci. Antimicrobial agents and chemotherapy, 49: 4798-4800.

Mantzourani, M., Gilbert, S. C., Sulong, H. N. H., Sheehy, E. C., Tank, S., Fenlon, M. and Beighton, D. 2009. The isolation of bifidobacteria from occlusal carious lesions in children and adults. Caries research, 43: 308-313.

Marsh, P. D. 1994. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. Advances in dental research, 8: 263-271.

Marsh, P. D., Head, D. A. and Devine, D. A. 2015. Dental plaque as a biofilm and a microbial community—Implications for treatment. Journal of oral biosciences, 57: 185-191.

Marshall, T. A., Eichenberger-Gilmore, J. M., Broffitt, B. A., Warren, J. J. and Levy, S. M. 2007. Dental caries and childhood obesity: roles of diet and socioeconomic status. Community dentistry and oral epidemiology, 35: 449-458.

Martinez-Beneyto, Y., Vera-Delgado, M. V., Pérez, L. and Maurandi, A. 2011. Self-reported oral health and hygiene habits, dental decay, and periodontal condition among pregnant European women. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 114: 18-22.

Mathus-Vliegen, E. M. H., Nikkel, D. and Brand, H. S. 2007. Oral aspects of obesity. International dental journal, 57: 249-256.

Matsui, N., Ito, M., Kuramae, H., Inukai, T., Sakai, A. and Okugawa, M. 2013. Infective endocarditis caused by multidrug-resistant Streptococcus mitis in a combined immunocompromised patient: an autopsy case report. Journal of Infection and Chemotherapy, 19: 321-325.

McKinnon, P. S. and Davis, S. L. 2004. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 23: 271-288.

Mellberg, J. R. 1986. Demineralization and remineralization of root surface caries. Gerodontology, 5: 25-31.

Mendes, R. E., Flamm, R. K., Hogan, P. A., Ross, J. E. and Jones, R. N. 2014. Summary of linezolid activity and resistance mechanisms detected during the 2012 LEADER surveillance program for the United States. Antimicrobial agents and chemotherapy, 58: 1243-1247.

Merglova, V., Koberova-Ivancakova, R., Broukal, Z. and Dort, J. 2014. The presence of cariogenic and periodontal pathogens in the oral cavity of one-year-old infants delivered pre-term with very low birthweights: a case control study. BMC Oral Health, 14: 1-8.

Miko, S., Ambrus, S. J., Sahafian, S., Dinya, E., Tamas, G. and Albrecht, M. G. 2010. Dental caries and adolescents with type 1 diabetes. British dental journal, 208: E12.

Milgrom, P., Riedy, C. A., Weinstein, P., Tanner, A. C. R., Manibusan, L. and Bruss, J. 2000. Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6-to 36-month-old children. Community dentistry and oral epidemiology, 28: 295-306.

Mobeen, N., Jehan, I., Banday, N., Moore, J., McClure, E. M., Pasha, O. and Goldenberg, R. L. 2008. Periodontal disease and adverse birth outcomes: a study from Pakistan. American journal of obstetrics and gynecology, 198: 514-e1.

Moreira, P. V., Rosenblatt, A. and Severo, A. M. 2006. Prevalence of dental caries in obese and normal-weight Brazilian adolescents attending state and private schools. Community dental health, 23: 251-253.

Mueller, J. H. and Hinton, J. 1941. A protein-free medium for primary isolation of the Gonococcus and Meningococcus. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 48: 330-333.

Mughamis, A. M. and Mohammed, A. T. 2014. Oral health status among fifteen years-old students in Maysan governorate\Iraq. Journal of baghdad college of dentistry, 26: 147-151.

Namal, N., Vehit, H. E. and Can, G. 2005. Risk factors for dental caries in Turkish preschool children. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 23: 115-121.

Nibali, L., D'Aiuto, F., Griffiths, G., Patel, K., Suvan, J. and Tonetti, M. S. 2007. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case–control study. Journal of clinical periodontology, 34: 931-937.

Nobbs, A. H., Lamont, R. J. and Jenkinson, H. F. 2009. Streptococcus adherence and colonization. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 73: 407-450.

de Oliveira, K. M., Nemezio, M. A., Romualdo, P. C., da Silva, R. A., de Paula, E. S. and Küchler, E. C. 2017. Dental flossing and proximal caries in the primary dentition: a systematic review. Oral Health Prev Dent, 15: 427-34.

Oliveira, L. B., Sheiham, A. and Bönecker, M. 2008. Exploring the association of dental caries with social factors and nutritional status in Brazilian preschool children. European journal of oral sciences, 116: 37-43.

Orloff, N. C., Flammer, A., Hartnett, J., Liquorman, S., Samelson, R. and Hormes, J. M. 2016. Food cravings in pregnancy: Preliminary evidence for a role in excess gestational weight gain. Appetite, 105: 259-265.

Papas, A. S., Palmer, C. A., Rounds, M. C., Herman, J., McGandy, R. B., Hartz, S. C. and Depaola, P. 1989. Longitudinal relationships between nutrition and oral health. Annals of the New York Academy of Sciences, 561: 124-142.

Parahitiyawa, N. B., Jin, L. J., Leung, W. K., Yam, W. C. and Samaranayake, L. P. 2009. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. Clinical microbiology reviews, 22: 46-64.

Petersen, P. E. 2003. Tobacco and oral health-the role of the World Health Organization. Oral Health and Preventive Dentistry, 1: 309-316.

Pihlajamaki, M., Kataja, J., Seppälä, H., Elliot, J., Leinonen, M., Huovinen, P. and Jalava, J. 2002. Ribosomal mutations in Streptococcus pneumoniae clinical isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy, 46: 654-658.

Prère, M. F. and Fayet, O. A. 2011. A specific polymerase chain reaction test for the identification of Streptococcus pneumoniae. Diagnostic microbiology and infectious disease, 70: 45-53.

Pretty, I. A. and Ekstrand, K. R. 2016. Detection and monitoring of early caries lesions: a review. European Archives of Paediatric Dentistry, 17: 13-25.

Qadri, G., Nourallah, A. and Splieth, C. H. 2012. Early childhood caries and feeding practices in kindergarten children. Quintessence International, 43: 503-510.

Rafatjou, R., Razavi, Z., Tayebi, S., Khalili, M. and Farhadian, M. 2016. Dental health status and hygiene in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Journal of research in health sciences, 16: 122-129.

Raja, M., Garg, A., Yadav, P., Jha, K. and Handa, S. 2016. Diagnostic methods for detection of cotinine level in tobacco users: a review. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 10: ZE04.

Reinert, R. R., von Eiff, C., Kresken, M., Brauers, J., Hafner, D., Al-Lahham, A. and Multicenter Study On Antibiotic Resistance In Staphylococci and Other Gram-Positive Cocci (Mars) Study Group. 2001. Nationwide German multicenter study on the prevalence of antibiotic resistance in streptococcal blood isolates from neutropenic patients and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin and eight other antimicrobials. Journal of clinical microbiology, 39: 1928-1931.

Ressler-Maerlender, J., Krishna, R. and Robison, V. 2005. Oral health during pregnancy: current research. Journal of women's health, 14: 880-882.

Richards, V. P., Palmer, S. R., Pavinski Bitar, P. D., Qin, X., Weinstock, G. M., Highlander, S. K. and Stanhope, M. J. 2014. Phylogenomics and the dynamic genome evolution of the genus Streptococcus. Genome biology and evolution, 6: 741-753.

Robinson, C., Shore, R. C., Brookes, S. J., Strafford, S., Wood, S. R. and Kirkham, J. 2000. The chemistry of enamel caries. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 11: 481-495.

Russell, S. L. and Mayberry, L. J. 2008. Pregnancy and oral health: a review and recommendations to reduce gaps in practice and research. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing, 33: 32-37.

Ryan, K. J. and Ray, C. G. 2004. Medical microbiology. McGraw Hill, 4: 370-378.

Sadeghi, M. and Alizadeh, F. 2007. Association between dental caries and body mass index-for-age among 6-11-year-old children in Isfahan in 2007. Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 1: 119-126.

Sader, H. S., Jones, R. N., Stilwell, M. G. and Flamm, R. K. 2014. Ceftaroline activity tested against uncommonly isolated Gram-positive pathogens: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2011). International journal of antimicrobial agents, 43: 284-286.

Savage, A., Eaton, K. A., Moles, D. R. and Needleman, I. 2009. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. Journal of clinical periodontology, 36: 458-467.

Sayegh, A., Dini, E. L., Holt, R. D. and Bedi, R. 2002. Food and drink consumption, sociodemographic factors and dental caries in 4–5-year-old children in Amman, Jordan. British dental journal, 193: 37-42.

Schwendicke, F., Dörfer, C. E., Schlattmann, P., Page, L. F., Thomson, W. M. and Paris, S. 2015. Socioeconomic inequality and caries: a systematic review and meta-analysis. Journal of dental research, 94: 10-18.

Sharma, S., Mishra, S. K. and Mittal, N. 2018. Influence of tobacco dependence on caries development in young male adults: A cross-sectional study. Journal of conservative dentistry: JCD, 21: 597-602.

Shelburne, S. A., Davenport, M. T., Keith, D. B. and Musser, J. M. 2008. The role of complex carbohydrate catabolism in the pathogenesis of invasive streptococci. Trends in microbiology, 16: 318-325.

Sherman, J. M. 1937. The streptococci. Bacteriological reviews, 1: 93-97.

Silk, H. 2014. Diseases of the mouth. Primary care: Clinics in office practice, 41: 75-90.

Silva, M. J., Kilpatrick, N. M., Craig, J. M., Manton, D. J., Leong, P., Ho, H. and Scurrah, K. J. 2020. A twin study of body mass index and dental caries in childhood. Scientific reports, 10: 1-7.

Silva, M. J., Scurrah, K. J., Craig, J. M., Manton, D. J. and Kilpatrick, N. 2016. Etiology of molar incisor hypomineralization–a systematic review. Community dentistry and oral epidemiology, 44: 342-353.

Silverstone, L. M. 1983. Remineralization and enamel caries: new concepts. Dental Update, 10: 261-273.

Sitkiewicz, I. 2018. How to become a killer, or is it all accidental. Virulence strategies in oral streptococci. Molecular oral microbiology, 33: 1-12.

Soltani, M. R. 2020. Dental caries status and its related factors in Iran: a meta-analysis. Journal of Dentistry, 21: 158-163.

Strużycka, I. 2014. The oral microbiome in dental caries. Polish journal of microbiology, 63: 127-132.

Sutcliffe, J., Tait-Kamradt, A. and Wondrack, L. 1996. Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. Antimicrobial agents and chemotherapy, 40: 1817-1824.

Tanner, T., Päkkilä, J., Karjalainen, K., Kämppi, A., Järvelin, M. R., Patinen, P. and Anttonen, V. 2015. Smoking, alcohol use, socioeconomic background and oral health among young Finnish adults. Community dentistry and oral epidemiology, 43: 406-414.

Urzua, B., Hermosilla, G., Gamonal, J., Morales-Bozo, I., Canals, M., Barahona, S. and Cifuentes, V. 2008. Yeast diversity in the oral microbiota of subjects with periodontitis: Candida albicans and Candida dubliniensis colonize the periodontal pockets. Sabouraudia, 46: 783-793..

Vazquez-Nava, F., Vázquez-Rodríguez, E. M., Saldívar-González, A. H., Lin-Ochoa, D., Martínez-Perales, G. M. and Joffre-Velázquez, V. M. 2010. Association between obesity and dental caries in a group of preschool children in Mexico. Journal of public health dentistry, 70: 124-130.

Vergnes, J. N., Kaminski, M., Lelong, N., Musset, A. M., Sixou, M., Nabet, C. and EPIPAP group. 2012. Frequency and risk indicators of tooth decay among pregnant women in France: a cross-sectional analysis. PLoS One, 7: e33296.

Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M. and Harrison, J. E. 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet, 380: 2163-2196.

Wade, W. G. 2013. The oral microbiome in health and disease. Pharmacological research, 69: 137-143.

Wagenknecht, D. R., BalHaddad, A. A. and Gregory, R. L. 2018. Effects of nicotine on oral microorganisms, human tissues, and the interactions between them. Current Oral Health Reports, 5: 78-87.

Wagle, M., D'Antonio, F., Reierth, E., Basnet, P., Trovik, T. A., Orsini, G. and Acharya, G. 2018. Dental caries and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ open, 8: e018556.

Weisblum, B. 1995. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrobial agents and chemotherapy, 39: 577-585.

Westphal, J. F. 2000. Macrolide–induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. British journal of clinical pharmacology, 50: 285-292.

Whiley, R. A. and Beighton, D. 1998. Current classification of the oral streptococci. Oral microbiology and immunology, 13: 195-216.

Willerhausen, B., Blettner, M., Kasaj, A. and Hohenfellner, K. 2007. Association between body mass index and dental health in 1,290 children of elementary schools in a German city. Clinical oral investigations, 11: 195-200.

Wong, A., Young, D. A., Emmanouil, D. E., Wong, L. M., Waters, A. R. and Booth, M. T. 2013. Raisins and oral health. Journal of food science, 78: 26-29.

WHO (World Health Organization). 2009. WHO Disease and injury country estimates. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/. Erişim Tarihi: 11.11.2021.

Wu, F. Y. and Liu, J. F. 2019. Asthma medication increases dental caries among children in Taiwan: An analysis using the National Health Insurance Research Database. Journal of dental sciences, 14: 413-418.

Wyne, A., Darwish, S., Adenubi, J., Battata, S. and Khan, N. 2001. The prevalence and pattern of nursing caries in Saudi preschool children. International journal of paediatric dentistry, 11: 361-364.

Yumoto, H., Hirota, K., Hirao, K., Ninomiya, M., Murakami, K., Fujii, H. and Miyake, Y. 2019. The pathogenic factors from oral streptococci for systemic diseases. International journal of molecular sciences, 20: 4571-4577.

Zolnikov, T. R. 2013. The maladies of water and war: addressing poor water quality in Iraq. American journal of public health, 103: 980-987.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Basim Jasim Mohammed ALKHADHAR

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji / Biyoloji Anabilim Dalı	2019-Halen
Lisans	Thi Qar Üniversitesi Bilim Fakültesi Patolojik Analizler Bölümü	2011-2016