



**KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA CERRAHİ
OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİYE DESTEK OLARAK
PROBİYOTİK KULLANIMININ KLİNİK,
MİKROBİYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşenur ŞAHİN

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI

Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi-2025

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİYE DESTEK OLARAK PROBİYOTİK
KULLANIMININ KLİNİK, MİKROBİYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşenur ŞAHİN

Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI

Tez Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

Doç. Dr. Kübra ARAL

Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından

TDH-2024-3422 Proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA

2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalıklar ve Sınıflandırması	4
2.1.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar	4
2.1.2. Periodontitis	5
2.2. Periodontitis Mikrobiyolojisi	7
2.3. Periodontitiste Konak Faktörü	10
2.3.1. Sitokinler.....	10
2.3.2. Sitokinler ve Diş Eti Oluğu Sıvısı.....	11
2.4. Periodontitis Tedavisi.....	12
2.5. Prebiyotikler.....	13
2.6. Probiyotikler	13
2.6.1. Probiyotiklerin Tarihçesi	13
2.6.2. Probiyotiklerde Bulunması Gereken Özellikler.....	13
2.6.3. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar.....	14
2.6.4. Probiyotiklerin Genel Etki Mekanizması	14
2.6.5. Probiyotiklerin Oral Kavitedeki Etki Mekanizması	15
2.6.6. Probiyotiklerin Uygulama Şekilleri	15
2.6.7. Probiyotiklerin Tıpta Kullanımı.....	15
2.6.8. Probiyotiklerin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları	16
2.6.9. Probiyotiklerin Periodontal Hastalıkta Rolü.....	18

3. MATERYAL VE METOT.....	22
3.1. Hasta Seçimi	22
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.1.2. Hastaların Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri.....	22
3.2. Hasta Sayısının Belirlenmesi	23
3.3. Çalışma Protokolü.....	23
3.4. Çalışma Ürünü	23
3.5. Klinik İndeks ve Ölçümler.....	24
3.5.1. Plak İndeksi.....	25
3.5.2. Gingival İndeks.....	25
3.5.3. Sondalamada Kanama İndeksi.....	25
3.5.4. Sondalama Derinliği	25
3.5.5. Klinik Ataşman Seviyesi	25
3.6. Mikrobiyolojik Örneklerin Alınması	26
3.7. Biyokimyasal Örneklerin Alınması	27
3.8. Mikrobiyolojik Analiz.....	31
3.9. Biyokimyasal Analiz.....	35
3.10. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. Demografik Bulgular	37
4.2. Klinik Bulgular	37
4.3. Biyokimyasal Bulgular	44
4.4. Mikrobiyolojik Bulgular	49
4.4.1. Toplam bakteri sayılarının değerlendirilmesi	51
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR	69

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaştan, bu süre içerisinde desteğini esirgemeyen, tezimin tamamlanması konusunda sonsuz sabır ve özveri gösteren değerli danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Arife SABANCI'ya,

Eğitimim boyunca çalışmalarında bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaştan değerli hocalarım Prof. Dr. Cüneyt Asım ARAL, Doç. Dr. Kübra ARAL, Dr. Öğr. Üyesi Vesile Elif TOY, Dr. Öğr. Üyesi Ömer Alperen KIRMIZIGÜL'e

Asistanlık sürecinin her aşamasında birbirimize destek olduğumuz saygıdeğer asistan hekim arkadaşlarıma,

Çalışmamın mikrobiyolojik aşamalarının tamamlanmasında büyük emeği bulunan, teknik ve bilgi olarak desteğini hep hissettiğim sevgili Dr. Öğr. Üyesi Elif Seren TANRIVERDİ'ye,

Projemizi desteklediği için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Yetişmemde büyük çaba ve özveri gösteren, beni her zaman destekleyen sevgili annem Ganimet DAĞ, ablalarım Funda TUNCAY ve Güler YİĞİT, kardeşim Bilge Buket DAĞ'a,

Mesleğe başladığım günden bu yana elimi bırakmayan ve her şeye rağmen hayatta şanslı olduğumu hissettiren, bu yolda bana güç vererek destek olan, canım eşim Doğancan ŞAHİN'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kronik Periodontitisli Hastalarda Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Destek Olarak Probiyotik Kullanımının Klinik, Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Parametrelere Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Periodontitis, dişleri destekleyen dokuların yıkımını uyararak bakterilerin neden olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. Probiyotiklerin, periodontopatojenlerin kolonizasyonunu önlediği ve inflamatuvar bulguları azalttığı düşünülmektedir. Çalışmanın amacı evre 3 periodontitis hastalarında DYT+KYD'ye destek olarak *S. salivarius* K12 probiyotik tablet kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine başvuran sistemik olarak sağlıklı, evre 3 periodontitis 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar test (DYT+KYD+Probiyotik) ve kontrol (DYT+KYD) grubu olarak ikiye ayrıldı. Başlangıç, 1. ay ve 3. ayda klinik (Pİ, Gİ, SK, SD, KAS), mikrobiyolojik (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* ve *F. nucleatum*) ve biyokimyasal (IL-6, IL-8, IL-10) ölçümler yapıldı. Elde edilen mikrobiyolojik ve biyokimyasal örnekler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda analiz edildi.

Bulgular: Klinik parametreler, her iki grupta da tedaviden sonraki 1. ve 3. aylarda anlamlı şekilde iyileşmiştir. 3. ayda, test grubunda *P. gingivalis* ve *T. denticola* seviyeleri anlamlı şekilde azalırken, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. intermedia* seviyeleri her iki grupta da değişmeden kalmıştır. IL-6 ve IL-8 total seviyeleri her iki grupta da anlamlı şekilde azalırken, IL-6 ve IL-8 total miktarı 1. ay ve 3. ayda; IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu ise 1. ayda test grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Başlangıca göre IL-10 total miktarı (1. ay ve 3. ay) ve konsantrasyonu (1. ay) iki grupta anlamlı düzeyde artmıştır.

Sonuç: *S. salivarius* K12 içeren tabletlerin, DYT+KYD'ye destek kullanımı periodontitisin klinik ve inflamatuvar sonuçlarını iyileştirmede ve patojen mikroorganizmaların yeniden kolonizasyonunu yavaşlatmada yararlı bir adjuvan ajan olabilir.

Anahtar kelimeler: Mikrobiyoloji, Periodontitis, Probiyotik, Sitokin

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Probiotics as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy on Clinical, Microbiological, and Biochemical Parameters in Chronic Periodontitis Patients

Aim: Periodontitis is an inflammatory disease caused by bacteria that stimulate the destruction of the tissues that support the teeth. Probiotics are thought to inhibit the colonization of periodontopathogens and reduce inflammatory responses. This study evaluated the adjunctive effects of *S. salivarius* K12 probiotics with SRP on clinical, microbiological, and biochemical parameters in Stage 3 periodontitis.

Materials and Methods: Thirty systemically healthy Stage 3 periodontitis patients from İnönü University Faculty of Dentistry, Periodontology Clinic were included in the study. Participants were divided into test (SRP+Probiotic) and control (SRP) groups. Clinical (PI, GI, PD, CAL, BOP), microbiological (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* and *F. nucleatum*) and biochemical (IL-6, IL-8, IL-10) measurements were performed at baseline, 1st, and 3rd months. Microbiological samples and biochemical samples were analyzed at the Inonu University Faculty of Medicine, Department of Microbiology.

Results: Clinical parameters significantly improved in both groups at 1 and 3 months post-treatment. At 3 months, *P. gingivalis* and *T. denticola* levels significantly decreased in the test group, while *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, and *P. intermedia* levels remained unchanged in both groups. Total IL-6 and IL-8 levels significantly decreased in both groups; however, total IL-6 and IL-8 amounts at 1 and 3 months and IL-6 and IL-8 concentrations at 1 month were lower in the test group compared to controls. IL-10 total amounts (1st and 3rd months) and concentrations (1st month) significantly increased from baseline in both groups.

Conclusion: Tablets containing *S. salivarius* K12 may serve as a beneficial adjunct to SRP by improving clinical and inflammatory outcomes in periodontitis and slowing the recolonization of pathogenic microorganisms.

Keywords: Cytokines, Microbiology, Periodontitis, Probiotics

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	: <i>Aggregatibacter Actinomycetemcomitans</i>
<i>A. naeslundii</i>	: <i>Actinomyces Naeslundii</i>
<i>B. animalis lactis</i> BB-12	: <i>Bifidobacterium Animalis Lactis</i> BB-12
<i>B. longum</i>	: <i>Bifidobacterium Longum</i>
<i>B. megaterium</i>	: <i>Bifidobacterium Megaterium</i>
<i>B. pumilus</i>	: <i>Bacillus Pumilus</i>
<i>B. subtilis</i>	: <i>Bacillus Subtilis</i>
Dk	: Dakika
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
DYT	: Diş Yüzey Temizliği
ELISA	: Enzim Bağlı İmmunosorbant Analiz
<i>F. nucleatum</i>	: <i>Fusobacterium Nucleatum</i>
Gİ	: Gingival İndeks
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IL	: İnterlökin
KAK	: Klinik Ataçman Kaybı
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
Kob/g	: Koloni Oluşturan Birim/Gram
KYD	: Kök Yüzey Düzleştirme
<i>L. asidophilus</i>	: <i>Lactococcus Acidophilus</i>
<i>L. brevis</i>	: <i>Lactobacillus Brevis</i>
<i>L. plantarum</i>	: <i>Lactobacillus Plantarum</i>

<i>L. reuteri</i>	: <i>Lactobacillus Reuteri</i>
<i>L. rhamnosus</i> GG	: <i>Lactobacillus Rhamnosus</i> GG
<i>L. salivarius</i>	: <i>Lactobacillus Salivarius</i>
ml	: Mililitre
<i>P. acidilactici</i>	: <i>Pediococcus Acidilactici</i>
PGE2	: Prostoglandin E2
PI	: Plak İndeksi
<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas Gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	: <i>Prevotella İntermedia</i>
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Sn	: Saniye
SD	: Sondalama Derinliği
SK	: Sondalamada Kanama
SRP	: Scaling Root Planning
<i>S. mutans</i>	: <i>Streptococcus Mutans</i>
<i>S. salivarius</i>	: <i>Streptococcus Salivarius</i>
<i>T. denticola</i>	: <i>Treponema Denticola</i>
TNF-α	: Tümör Nekrozis Edici Faktör- α
<i>T. forsythia</i>	: <i>Tannerella Forsythia</i>
VSC	: Uçucu Kükürt Bileşikleri
%	: Yüzde
�C	: Santigrad Derece
�l	: Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Çalışma ürünü.....	24
Şekil 3.2. Çalışma protokolü.....	24
Şekil 3.3. Mikrobiyolojik örneklerin alınması.....	26
Şekil 3.4. PZR cihazı	27
Şekil 3.5. Biyokimyasal örneklerin alınması	28
Şekil 3.6. Periotron 8000® cihazı.....	28
Şekil 3.7. ELISA cihazı.....	29
Şekil 3.8. Kontrol grubundaki hastanın başlangıç klinik görüntüsü.....	29
Şekil 3.9. Kontrol grubundaki hastanın 1. ay klinik görüntüsü	30
Şekil 3.10. Kontrol grubundaki hastanın 3. ay klinik görüntüsü	30
Şekil 3.11. Test grubundaki hastanın başlangıç klinik görüntüsü.....	30
Şekil 3.12. Test grubundaki hastanın 1. ay klinik görüntüsü	31
Şekil 3.13. Test grubundaki hastanın 3. ay klinik görüntüsü	31
Şekil 3.14. Elektroforez cihazı.....	35
Şekil 4.1. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-6 konsantrasyonu	45
Şekil 4.2. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-8 konsantrasyonu	45
Şekil 4.3. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-10 konsantrasyonu	46
Şekil 4.4. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-6 total miktarı	47
Şekil 4.5. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-8 total miktarı	48
Şekil 4.6. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-10 total miktarı	49
Şekil 4.7. Çalışma süresi boyunca yapılan mikrobiyolojik ölçümlerin sonuçları	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Periodontal hastalıklar ve durumlar	4
Tablo 2.2. Periodontitis şiddet, kompleksite ve yayılım-dağılımı	6
Tablo 2.3. Periodontitisin derecesi, primer kriterleri ve modifiye edici faktörleri	7
Tablo 2.4. Periodontal patojenler ve üye oldukları kompleks	8
Tablo 2.5. Probiyotik bakteri cinsi ve türleri	14
Tablo 2.6. Probiyotiklerin oral kavitedeki etki mekanizması	15
Tablo 3.1. Kullanılan primerler	33
Tablo 3.2. Karbapenemaz genleri için hazırlanan PZR reaksiyon karışımının içeriği ...	33
Tablo 3.3. Amplifikasyon programı	34
Tablo 4.1. Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi	37
Tablo 4.2. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası tüm dişlere ait periodontal klinik parametrelerin değerlendirilmesi	37
Tablo 4.3. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası DOS alınan diş a ait periodontal klinik parametrelerin değerlendirilmesi	39
Tablo 4.4. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası subgingival plak örneği alınan diş a ait periodontal klinik parametrelerin değerlendirilmesi	42
Tablo 4.5. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi	44
Tablo 4.6. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin total miktarlarının değerlendirilmesi	46
Tablo 4.7. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası mikrobiyolojik parametrelerin değerlendirilmesi	49
Tablo 4.8. Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre olguların toplam bakteri sayıları	51

1.GİRİŞ

Periodontitis, dişleri destekleyen kemik ve gingival dokuların yıkımını uyaran bakterilerin neden olduğu inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalığa katkıda bulunan birincil mikrobiyal faktör, oral mikrofloranın içeriğindeki bir değişiklik iken; birincil immünolojik faktör, yıkıcı konak inflamatuvar yanıtıdır (2).

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) periodontopatojenlerin periodontal hastalıktan sorumlu olan ana patojenler olduğu bilinmektedir. Diğer periodontal patojenler ise *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*)'dır (3). Bunlar, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyen, bağışıklık hücresi toplanmasına, doku tahribatına ve sonunda kemik kaybına yol açan bakterilerdir. Bu yıkıcı döngüde önemli olan sitokinler arasında IL-1 β (İnterlökin-1 β) (kemik rezorpsiyonu, metaloproteinaz üretimi), IL-6 (B hücresi aktivasyonu), IL-8 (nötrofillerin çekimi ve aktivasyonu) ve TNF- α (Tümör nekrozis faktör- α) (kemik rezorpsiyonu) yer almaktadır (4).

Periodontal tedavi geleneksel olarak başlangıçta cerrahi olmayan tedaviyi ve ardından yeniden değerlendirmeyi içerir (5). Periodontal enfeksiyonların kontrolü için yapılan tedavilerin çoğunluğu mekaniktir ve supragingival ve subgingival plağın fiziksel olarak uzaklaştırılmasına dayanır (6). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkisini arttırmak için fotodinamik tedavi, antiseptikler veya antibiyotikler gibi yardımcı tedaviler önerilmiştir (7). Antimikrobiyal ajanların lokal uygulamasının periodontal patojenleri daha da baskılayabileceği ve böylece mekanik debridmanın klinik ve mikrobiyal faydasını arttırabileceği görülmektedir (8, 9). Antibiyotik kullanımı yan etkilere ve antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (10). Patojenik biyofilmlerin mikrobiyal kompozisyonunu mekanik tedaviyle birlikte düzenlemek için alternatif bir yöntem olarak probiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (11)

Probiyotikler; 2002'de Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen, yeterli miktarda tüketildiğinde konakçıya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (12). Probiyotiklerin immünolojik tepkileri,

epitelyal geçirgenliği, bakteriyel translokasyonu ve düzenleyici metabolitlerin salgilanmasını modüle ederek sağlığı iyileştirdiği bilinmektedir (13).

Klinik düzeyde, periodontal hastalıkların tedavisinde probiyotiklerin etkisini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (14-16). Bu çalışmalarda test edilen probiyotik suşları temel olarak *Laktobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacillus*'u içermektedir (17).

Probiyotiklerin periodontal hastalıklardan sorumlu olan *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi bakteriler üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (18). Probiyotiklerin ağızdan uygulanması zararlı mikrobiyotanın büyümesini önleyerek veya ağız boşluğundaki mukozal bağışıklığı modüle ederek ağız sağlığına fayda sağlayabilmektedir (19). Yapılan in vitro bir çalışmada *S. salivarius* (*Streptococcus salivarius*) K12 suşunun *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *F. nucleatum* tarafından indüklenen IL-6 ve IL-8 salınımını inhibe ettiği görülmüştür (20). Ayrıca probiyotik uygulamasının sondalamada kanama (SK), gingival indeks (Gİ) ve plak indeksi (Pİ) gibi klinik parametreler üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (21).

Probiyotiklerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkisini değerlendiren çalışmalar daha önce yapılmıştır. Fakat yaptığımız literatür taramasına göre bugüne kadar *S. salivarius* K12 içeren probiyotik tabletin cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkisini değerlendiren klinik bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı evre 3 periodontitis hastalarında *S. salivarius* K12 içeren probiyotik tabletin diş yüzey temizliği ve kök yüzey d zleştirmesi (DYT+KYD) olarak bilinen cerrahi olmayan periodontal tedaviye destek kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Bizim hipotezimize göre DYT+KYD'ne destek olarak kullanılan probiyotik tablet mikrobiyolojik ve inflamatuvar parametreleri olumlu yönde etkileyebilir. Çalışmamızda kronik periodontitis tedavisine destek olarak kullanımı daha önce araştırılmamış olan probiyotik suşun etkinliği araştırılmıştır. Bu bakımdan çalışmamızın  zg n ve yenilikçi olduğunu düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar ve Sınıflandırması

Periodontal hastalıklar, dişlerin çevresindeki yumuşak dokunun, alveolar kemikğin ve dişleri destekleyen bağ dokusunun kronik inflamatuvar durumlarını kapsamaktadır (22). Gingivitis, periodontal hastalığın hafif bir şeklidir ancak tedavi edilmeyen gingivitis diş kaybına neden olabilecek derin periodontal ceplerin oluşumuna yani periodontitise neden olabilmektedir (23). Periodontal hastalık, insan popülasyonunda en sık görülen oral rahatsızlıktır (24). Dünya genelinde nüfusun yaklaşık %20-50'sini etkilemektedir (25). Periodontitis, dişsizlik ve çiğneme bozukluğunun önemli bir bölümünü oluşturmakta, genel sağlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmakta ve önemli diş bakımı maliyetlerine yol açmaktadır (26).

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun 2017 yılındaki çalıştayında periodontal hastalıklar ve peri-implant hastalıklar yeni bir sınıflandırılmaya tâbi tutulmuştur. Gerçekleştirilen bu çalıştayda periodonsiyumu etkileyen hastalıklar periodontal hastalıklar ve peri-implant hastalıklar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (27) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Periodontal hastalıklar ve durumlar (27)

Periodontal Hastalıklar ve Durumlar			
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar		Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
• Periodontal ve Gingival Sağlık • Diş Biyofilmine Bağlı Gingivitis • Diş Biyofilmine Bağlı Olmayan Gingivitis		• Periodontitis • Nekrotizan Periodontal Hastalıklar • Sistemik Hastalıklara Bağlı Periodontitis	• Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Durumlar • Periodontal Apseler ve Endo-Perio Lezyonlar • Mukogingival Deformiteler ve Durumlar • Travmatik Oklüzal Kuvvetler • Diş ve Proteze Bağlı Faktörler
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-implant Sağlık	Peri-implant Mukozitis	Peri-implantitis	Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.1.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar

Gingival sağlık, klinik olarak tespit edilebilir inflamasyonun yokluğu ile tanımlanmaktadır. Klinik gingival sağlık, sağlam bir periodonsiyumda, yani klinik

ataçman kaybı(KAK) veya alveolar kemik kaybı olmayan bir hastada veya periodontitis öyküsü olan ve şu anda periodontal olarak stabil olan bir hastada azalmış bir periodonsiyumda bulunabilir. Bozulmamış, sağlam periodonsiyuma sahip ve klinik olarak sağlıklı dişetinde SK, kızarıklık, ödem, KAK ve kemik kaybı görülmez. Azalmış bir periodonsiyuma sahip fakat klinik olarak sağlıklı dişeti ise, azalmış klinik ataçman ve kemik seviyelerinin varlığında SK, kızarıklık ve ödem olmaması ile karakterizedir (28).

Gingival hastalıklar dental plağa bağlı olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Dental plağa bağlı gingivitis; dental plak biyofilminden kaynaklanan, gingival dokularda sınırlı kalan ve periodontal ataçmana uzanmayan inflamatuvar lezyondur. Bu lezyon dişeti ile sınırlı kalır ve mukogingival bağlantının ötesine uzanmaz (28). Dental plağa bağlı olmayan gingivitis, plaktan kaynaklanmayan ve genellikle plak temizliğinden sonra düzelmeyen çeşitli rahatsızlıkları kapsamaktadır (29). Bu hastalığın oluşması plağa bağlı olmasa da klinik durumun şiddeti plak birikimine ve sonrasında oluşan dişeti iltihabına bağlı olabilmektedir (30).

2.1.2. Periodontitis

Periodontitis, dişlerin destekleyici aparatı olan periodonsiyumu etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal dokuların ilerleyici yıkımına neden olarak diş mobilitesinin artmasına ve nihayetinde diş kaybına yol açabilir (31).

Bir hasta, klinik anlamda aşağıdaki durumlarda periodontitis vakası olarak kabul edilmektedir:

- 1) Komşu olmayan iki dişte veya daha fazla sayıda dişte interdental KAK,
- 2) Komşu olmayan iki dişte ≥ 3 periodontal cep derinliği ile bukkal veya oral KAK ≥ 3 mm olması.

Bahsedilen KAK aşağıdaki sebeplere bağlı olmamalıdır:

- a) Travmatik kaynaklı dişeti çekilmesi
- b) Servikal bölgeye uzanan çürük
- c) Üçüncü büyük azı dişi kaynaklı ikinci büyük azı dişin distal tarafında KAK olması
- d) Marjinal periodonsiyuma çıkışı olan endodontik lezyon
- e) Vertikal kök kırığı (32)

2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun işbirliği yaparak tasarladıkları periodontal hastalık sınıflamasında periodontitis üç gruba ayrılmıştır:

- Periodontitis
- Sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen periodontitis
- Nekrotizan periodontal hastalıklar (33)

Çalıştay periodontitisi evreleme ve derecelendirme sistemine göre sınıflandırmıştır (32). Evreleme, periodontal hastalığın başlangıçtaki şiddetine bağlı olarak derecelendirme hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi sunmaktadır (31, 32). Evreleme dört kategoriye içermektedir (evre 1-4) ve KAK, alveolar kemik kaybının şiddeti, sondalama derinliği (SD), furkasyon tutulumu, mobilite ve periodontitis kaynaklı diş kaybı gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulur (Tablo 2.2). Derecelendirme üç seviyeyi içermektedir (derece A ila C) ve periodontitis ilerlemesiyle ilgili yönler ek olarak hastanın sistemik durumu, diyabette metabolik kontrol seviyesi ve sigara içme gibi faktörleri de kapsamaktadır (Tablo 2.3). Bu nedenle, derecelendirme klinisyenin tanıya bireysel hasta faktörlerini dahil etmesine olanak tanımaktadır ve bu faktörler kapsamlı vaka yönetimi için çok önemlidir (27).

Tablo 2.2. Periodontitis şiddet, kompleksite ve yayılım-dağılımı (31)

Periodontitis Evresi		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Şiddet	İnterdental alandaki en fazla ataçman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü	Koronal üçlü	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan
	Diş kaybı	Periodontal hastalığa bağlı diş kaybı bulunmamaktadır		Periodontitis nedeniyle ≤4 diş kaybı	Periodontitis nedeniyle ≥5 diş kaybı
Kompleksite	Lokal	Maksimum cep derinliği ≤4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maksimum cep derinliği ≤5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Evre 2 ye ek olarak: Cep derinliği ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf 2 veya 3 furkasyon tutulumu	Evre 3 e ek olarak: Sekonder oklüzal travma Isırma kollapsı Ciddi kret defekti Dişlerin bukkale doğru yer değiştirmesi Ağızda 20 diştten daha az sayıda diş kalması (10 karşıt çift)
Yayılım ve dağılım	Evre tanımlayıcı	Yayılmı tanımlamak için, her evreye, lokalize, generalize veya molar/keser dağılımlı olarak eklemeler yapılabilir.			

Tablo 2.3. Periodontitisin derecesi, primer kriterleri ve modifiye edici faktörleri (31)

Periodontitis Derecesi			Derece A	Derece B	Derece C
Primer kriter	İlerlemenin direkt kanıtları	Uzun vadeli veri Radyografik kemik kaybı ya da KAK yok	5 yıl içerisinde kemik kaybı yok	5 yıl içerisinde <2 mm kemik kaybı	5 yıl içerisinde ≥ 2 mm kemik kaybı
	İlerlemenin indirekt kanıtları	% kemik kaybı/yaş	<0.25 mm	0.25-1 mm	>1 mm
		Vaka fenotipi	Düşük seviyedeki yıkımla birlikte yoğun biyofilm depozitleri	Biyofilm depozitleri ile orantılı yıkım	Biyofilm depozitlerine oranla daha fazla yıkım; yıkım hızı fazla ve/veya erken yaşta görülebilir.
Modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara kullanmayan	Günlük kullandığı sigara <10	Günlük kullandığı sigara ≥ 10
		Diyabet	Kan şekeri normal olan diyabetik olmayan birey	HbA1c <7.0	HbA1c ≥ 7.0

KAK: Klinik ataçman kaybı

HbA1c: Hemoglobin A1c

2.2. Periodontitis Mikrobiyolojisi

Periodontal hastalıklar polimikrobiyal, multifaktöriyel hastalıklardır ve bireyin hastalığa yatkınlığını belirlemede rol oynayan birçok konak faktörü vardır. Periodontal mikrobiyota ile konak arasındaki ilişkinin genellikle iyi huylu olduğu, ancak spesifik bakteri türlerinin subgingival boşluklarda aşırı büyümesinin, ataçman kaybı ve kemik kaybı ile periodontal inflamasyon ve yıkıma neden olabileceği kabul edilmektedir (34). Bakteri türlerinin patojenik potansiyellerini gerçekleştirebilmeleri için subgingival bölgede kolonize olabilmeleri, doğrudan (enzimler ve toksinler) veya dolaylı olarak (antijenler ve aktivatörler) bireyde yıkıcı bir inflamatuvar reaksiyonun başlamasına ve periodontal dokuların zarar görmesine yol açan virülans faktörlerini üretebilmeleri gerekmektedir (35-37). Oral mikroorganizmalar üzerinde yapılan çalışmalar, oral bölgede 700'den fazla bakteri türünün kolonize olduğunu göstermektedir (38). *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* bakteri türleri, subgingival dental plakta en sık bulunan patojenlerdir ve Socranskys'in subgingival mikrobiyota renk kodlama sınıflandırmasında kırmızı kompleksi temsil etmektedir (39). *P. gingivalis*, geniş virülans faktörleri ile periodontal hastalığın ortaya çıkması ve ilerlemesinde kritik bir etiyolojik ajan olarak rol

oynamaktadır (40). Dişeti iltihabına katkıda bulunan diğer türler de *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* ve *Eikenella corrodens*'tir (41).

Socransky ve ark. periodontitis mikrobiyolojisinde rol oynayan mikrobiyal türleri bulundukları bölgeler ve patojeniteleri temelinde farklı renk grupları altında sınıflandırılmıştır (42). Periodontal hastalıkla ilişkilendirilen bazı mikroorganizmaların üye oldukları kompleksler Tablo 2.4' te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Periodontal patojenler ve üye oldukları kompleks (43)

Bakteri türleri	Kompleks
Actinomyces Veillonella	Mor
Streptococcus gordonii Streptococcus intermedius Streptococcus mitis Streptococcus sanguinis	Sarı
Eikenella corrodens Capnocytophaga	Yeşil
Campylobacter rectus Fusobacterium nucleatum Prevotella intermedia	Turuncu
Tannerella forsythia Porphyromonas gingivalis Treponema denticola	Kırmızı
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	Gruplandırılmamış

F. nucleatum, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia* ve dahil olmak üzere birkaç türün periodonsiyumun yıkımıyla ilişkili olduğu görülmektedir (44).

A. actinomycetemcomitans periodontal hastalıkların, özellikle agresif periodontitisin patogeneğinde önemli bir rol oynayan, gram-negatif, fakültatif anaerobik bir bakteri türüdür (45). Periodontal ceplerde biyofilm toplulukları oluşturmakta bu sayede antimikrobiyal ajanlara karşı direnç sağlamaktadır (46). Bu mikroorganizma, lökotoxin, kolajenaz, proteaz ve endotoksin gibi çok sayıda virülans faktörüne sahiptir (47). Osteoklastları aktive eden inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırarak alveolar kemik kaybına neden olmaktadır (48).

P. gingivalis hareketsiz, gram negatif, anaerobik bir bakteridir (49). *P. gingivalis*, periodontal hastalığın patogeneğinde ve ilerlemesinde kritik rol oynayan bakterilerden biridir (41). Diş yüzeylerinde ve periodontal ceplerde biyofilm oluşturabilmektedir. Bu biyofilm sayesinde bağışıklık sisteminden korunmaktadır ve periodontal hastalıkların

ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir (50). Fimbria, kapsül, lipopolisakkarit, lipoteikoik asit, hemagglütinin, gingipain, dış zar proteinleri ve dış zar vezikülleri gibi virülans faktörlerine sahiptir (40). *P. gingivalis*, diğer periodontopatojenlerle, özellikle *T. denticola* ve *T. forsythia* ile sinerjik bir şekilde çalışarak hastalık şiddetini artırmaktadır. Bu üç bakteri birlikte "kırmızı kompleks" olarak adlandırılır ve bu kompleks periodontal hastalıkların ilerlemesinde anahtar bir rol oynamaktadır (43, 51).

T. forsythia periodontal hastalıkların gelişiminde etkili olan gram-negatif, hareketsiz, anaerob bir bakteridir (52). *T. forsythia*, periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (53). *T. forsythia*, proteazlar ve fosfolipazlar gibi periodontal dokularda hücre dışı matriksin parçalanmasına neden olarak, doku yıkımına yol açan enzimler üretmektedir (54). Bu enzimler sayesinde periodontal hastalıkta bağ dokusu yıkımı ve alveolar kemik rezorpsiyonunu başlatmaktadır (55).

T. denticola periodontal lezyonlarla ilişkili gram negatif, anaerob bir spirokettir (56). *T. denticola* sağlıklı periodonsiyum veya diş eti iltihabı olan hastalardan ziyade şiddetli periodontitisi olan hastalarda bulunmaktadır (34). Bu bakteri periodontal doku hasarına yol açarak hastalığın ilerlemesine neden olan proteazlar üretmektedir (57).

P. intermedia, periodontal hastalıkların etiyolojisinde önemli bir yer tutan, gram-negatif, anaerobik bir bakteridir (43). *P. intermedia*'nın, diş eti iltihabının şiddetini artırarak ve bağışıklık yanıtını tetikleyerek periodontal dokularda inflamasyona neden olabilmektedir (58). Bunun yanı sıra, *P. intermedia* özellikle *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* gibi diğer periodontopatojenlerle sinerjik etkileşime girerek hastalığın şiddetini artırmaktadır (43).

F. nucleatum periodontal hastalıklarla ilişkili gram-negatif, anaerobik bir bakteridir. *F. nucleatum*, periodontal ceplerde bulunan bakteriyel biyofilm içinde yer alarak, diş eti iltihabının ilerlemesine neden olmaktadır (59) Ayrıca bu bakteri, diğer patojenik mikroorganizmalarla sinerjik etkileşimler kurarak, periodontal hastalığın şiddetini artırabilmektedir (60-62). Yapılan çalışmalarda *F. nucleatum*'un bağışıklık sistemi ile etkileşimde bulunduğu ve inflamatuvar mediatörlerin (IL-1, TNF- α) salınımını artırarak periodontal dokularda hasara yol açtığı gösterilmiştir (63).

Başarılı periodontal tedavi ve idamesi için gerekli olan faktör periodontal ceplerden patojen bakterilerin eliminasyonu veya azaltılması ve periodontal sağlıklı

uyumlu mikrobiyotanın oluşturulmasıdır. Bu nedenle, periodontal ceplerde iyi bilinen periodontal patojenlerin hem kalitatif hem de kantitatif tayinini yapmak önemli olmaktadır (34).

2.3. Periodontitiste Konak Faktörü

Periodontitis, periodontal bölgedeki hem yumuşak hem de sert dokuların yıkımını içeren inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin başlaması ve ilerlemesi, en önemlileri lokal mikrobiyota ve konak bağışıklık yanıtı olan birden fazla etiyolojik ve risk faktörü ile ilişkilidir (48). Hastalığın etiyolojisinde mikrobiyal dental plak birincil faktör olsa da patolojik sürecin ilerlemesinde konak yanıtı belirleyici olmaktadır (51).

2.3.1. Sitokinler

Periodontal hastalıklarda sitokinler, inflamatuvar yanıtı tetikleyen anahtar moleküllerdir. Pro-inflamatuvar sitokinler patojenlere karşı savunmayı sağlarken, aynı zamanda periodontal doku ve kemik yıkımına yol açabilmektedir. Anti-inflamatuvar sitokinler ise bu yıkımı sınırlamaya çalışmaktadır (64).

Sitokinler, hem homeostaz hem de bağışıklık sisteminde görev alan ve önemli rollere sahip, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen çözünür proteinlerdir (65). Periodontal dokularda lokal olarak üretilir ve klinik olarak kolayca toplanabilen inflamatuvar bir eksüda olan dişeti oluğu sıvısında (DOS) kolayca tespit edilebilirler (66).

IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-17 gibi pro-inflamatuvar sitokinler inflamasyona ve doku hasarına neden olurken IL-4, IL-10, TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinler bu etkileri antagonize etmektedir (64). Pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivitesi sağlıklı anti-inflamatuvar sitokinler ve birçok mediatörlerle dengede tutulmaktadır. Kan, tükürük, DOS ve doku biyopsilerinde yapılan çalışmalarda periodontal hastalıkta bu dengenin bozulduğu görülmektedir (4). Proinflamatuvar sitokinlerin periodontal doku yıkımına katkıda bulunduğu (4, 67, 68), anti-inflamatuvar sitokinlerin ise alveoler kemik kaybını azalttığı ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı (64, 69) görülmektedir.

IL-6 ailesi

IL-6; makrofajlar, T hücreleri ve B hücreleri ile birçok hücre tarafından salgılanan önemli bir interlökindir (70). Bağışıklık yanıtını, akut faz yanıtını ve hematopoietik işlevi düzenleyebilir; ayrıca, vücudun enfeksiyon karşısı ve bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynayabilir (71). Pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-6, inflamasyon sırasında kemik

yıkımında rol oynamaktadır ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periodontitisli hastalarda yüksek olduğu bulunmuştur (72, 73). IL-6 gingival dokularda inflamasyonu artırarak bağ dokusu yıkımına neden olmaktadır (68). Çalışmalar, IL-6 düzeylerinin özellikle şiddetli vakalarda hastalığın ilerlemesiyle arttığını ve periodontal tedaviye yanıt verdiğini göstermektedir (74).

IL-8 ailesi

IL-8; anti-enfeksiyon, bağışıklık tepkisi ve tümör baskılanmasında önemli bir rol oynayan inflamatuvar hastalıkların önemli aracısı olan sitokindir. Enfeksiyon ve belirli otoimmün hastalıkların varlığında inflamasyon bölgelerinde ve serumda önemli ölçüde yüksek IL-8 seviyeleri bulunmaktadır (75). Ayrıca güçlü bir kemokin olup, nötrofillerin inflamasyon bölgelerine göçünü sağlamaktadır (76). Periodontal dokulardaki IL-8 artışı, nötrofil artışı tetiklemektedir (77). Yapılan çalışmalarda periodontisteki inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu ve periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere oranla DOS'ta daha yüksek seviyelerde bulunduğu görülmüştür (78). IL-8 periodontal lezyonun başlangıcında subklinik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (79, 80).

IL-10 ailesi

IL-10; aktive B hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan güçlü bir anti-inflamatuvar sitokindir (81). IL-10, periodontal hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır. IL-10 düzeyinin azalması, alveolar kemik kaybının hızlanmasına ve kemik oluşumunun azalmasına neden olabilir (82). IL-10, inflamasyonu baskılayarak periodontal dokuların korunmasına yardımcı olmaktadır (77). Yapılan bir hayvan çalışmasında IL-10 eksikliği olan farelerde alveolar kemik kaybının daha fazla olduğu görülmüştür (83).

2.3.2. Sitokinler ve Diş Eti Oluğu Sıvısı

DOS inflamasyon sırasında dokulardan salınan biyolojik bir sıvıdır (84). Dişeti ceplerinden salgılanan bu sıvı çeşitli hücreler ve enzimler, doku yıkım ürünleri, sitokinler içermektedir. Bu nedenle periodontal hastalıkların patofizyolojisi, DOS bileşiminin analiziyle ölçülebilmektedir (85). Aynı zamanda DOS periodontal hastalıkların tanı ve tedavi takibi açısından büyük bir öneme sahiptir çünkü sıvı içerisinde hastalığın şiddetini yansıtan biyokimyasal belirteçler bulunmaktadır (86). Sitokinler periodontal hastalıkların

patogenezinde önemli role sahip olup DOS'taki seviyeleri ölçülebilmektedir. Böylece inflamasyonun seviyesi ve hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılabilirler (87).

DOS hacmi periodontal dokulardaki inflamasyonun erken bir göstergesidir ve hastalığın şiddetiyle paralel olarak artmaktadır (88). Bunun nedeni inflamasyon, bakteriyel enfeksiyon ve bağışıklık tepkileriyle dokularda sıvı birikmesidir (87). DOS hacmindeki azalma inflamasyonun kontrol altına alındığını göstermektedir (89).

2.4. Periodontitis Tedavisi

Periodontal hastalığın tedavisinde geleneksel yaklaşımlar, öncelikle biyofilmin mekanik olarak parçalanmasını ve kalıcı faktörlerin cerrahi olmayan periodontal tedavi ile uzaklaştırılmasını içermektedir (6, 90-92). Çoğu durumda bu, dişlerin supra ve subgingival bölgelerinin mekanik enstrümantasyonu ile sağlanmaktadır (92-94). DYT ve KYD'nin klinik faydaları, biyofilmin ve diş taşının uzaklaştırılmasına bağlı olarak periodontal patojenlerin azaltılmasıdır (6, 90, 95, 96). Bununla birlikte, cep derinliği fazla olan bölgelerin uygun ve kapsamlı mekanik debridmanını gerçekleştirmek zor olmaktadır (97, 98). Veriler, tek başına DYT ve KYD'nin bazı patojenik türler üzerinde sınırlı etkisi olduğunu ve subgingival bakterilerin tamamen elimine edilemediğini göstermektedir (6, 99). Bunun nedeninin, bu türlerin bazılarının yumuşak dokularda, dentin tübüllerinde veya kök yüzeyindeki düzensizliklerde bulunabilmesi ve bunun da tedavi başarısızlığına katkıda bulunması olduğu düşünülmektedir (90, 100-102). Ayrıca, mekanik enstrümantasyonu takiben bakterilerin yeniden büyümesi ve yeniden kolonizasyonu oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir (101, 103). Antibiyotikler, antimikrobiyal dezenfektanlar ve antimikrobiyal fotodinamik tedavi içeren yardımcı tedaviler, mekanik tedaviye yardımcı olarak kullanılmış ve etkileri araştırılmıştır (104-106). Araştırılan bu ajanların etkileri kısa sürmekte, yan etkileri bulunmakta ve kullanımları sonucunda direnç gelişebilmektedir. Bu özellikleri kullanımlarını sınırlı hale getirmektedir (8, 9). Periodontal hastalığın tedavisinde hastalıkla ilişkili türlerin ortadan kaldırılması yerine mikrobiyal ekolojik dengenin yeniden sağlanmasına dayalı önleyici yaklaşımlar önerilmektedir (107). Probiyotikler periodontal patojenlerin inhibisyonu yoluyla faydalı bakterilerin oranını artırarak oral mikrobiyal ekolojik dengeyi yeniden sağlayabilir ve sonraki konak yanıtını modüle edebilir. Bu nedenle, probiyotik kullanımının periodontitisin klinik yönetiminde potansiyel faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir (108).

2.5. Prebiyotikler

Prebiyotikler, belirli gıdalarda doğal olarak bulunan veya sentetik olarak üretilen, konakçıyı kolonize eden yararlı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substratlardır (109). Sindirim sisteminde fermentasyona uğrayarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri gibi faydalı bakterilerin büyümesini desteklemektedir. Periodontal tedavide, ağız mikrobiyotasını dengelemek ve patojenik bakterilerin çoğalmasını engellemek için kullanılabilmektedir (110). Özellikle fruktooligosakkaritler ve inülin gibi prebiyotiklerin, inflamasyonu azaltarak periodontal sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (111).

2.6. Probiyotikler

“Pro” ve “biota” bölümlerinden oluşan probiyotikler “yaşam için” anlamına gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ile Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü’ne göre yeterli düzeyde alındığında konakçıya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (112).

2.6.1. Probiyotiklerin Tarihçesi

Probiyotiklerin genel sağlık üzerindeki yararlı etkileri üzerine yapılan ilk çalışmalar yirminci yüzyılın başlarında Elie Metchnikoff’un öncü çalışmalarıyla başlamıştır (113). Metchnikoff, Bulgar nüfusunun uzun ömürlülüğünü yoğurt yeme alışkanlıklarına ve içinde bulunan bakterilerin diğer bakteri türleri tarafından üretilen bağırsak fermentasyonunu azaltabildiğine bağlamıştır (114). Probiyotikler, Avrupa ve Asya’da onlarca yıldır kullanılmaktadır. Probiyotiklerin etki mekanizması anlaşıldıkça Amerika Birleşik Devletleri’nde ve diğer bölgelerde kullanımı daha popüler hale gelmektedir (115).

2.6.2. Probiyotiklerde Bulunması Gereken Özellikler

Mikroorganizmaların probiyotik olarak değerlendirilmesi için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekmektedir:

- İntestinal epitel yüzeyde kolonize olabilmeli
- Gıda ve klinik kullanım için güvenilir olmalı
- Mukozal yüzeylere tutunabilmeli
- Antimikrobiyal maddeleri üretebilmeli
- Bakteriler üzerinde inhibitör etki gösterebilmeli

- Depolama süreci boyunca canlılığını koruyabilmeli ve endüstriyel işlemler sonucunda özelliklerini kaybetmemeli (116)

2.6.3. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar

Çalışmalar probiyotiklerin ağız mikrobiyotasını değiştirme potansiyeline sahip olduğunu ve diş çürüğü ve periodontal hastalıklar gibi ağız boşluğu hastalıklarını önlemek veya tedavi etmek için araştırıldığını öne sürmektedir (117). *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* türleri en sık kullanılan probiyotik suşlarıdır (118). Probiyotik olarak kullanılan bakteri cinsi ve türleri Tablo 2.5'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5. Probiyotik bakteri cinsi ve türleri (119)

Cins	Tür
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. cellebiosus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> ,
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. thermophilum</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. subtilis</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>B. megaterium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i>
<i>Bacteriodes</i>	<i>B. capillus</i> , <i>B. amylophilus</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. shermanii</i>
<i>Leuconostoc</i>	<i>L. mesenteroides</i>

2.6.4. Probiyotiklerin Genel Etki Mekanizması

Probiyotiklerin insan sağlığı üzerinde direkt ve indirekt etkileri bulunmaktadır. Probiyotiklerin en temel görevleri bağırsak epitelini koruma ve iyileştirme, bağışıklık sistemine yön verme ve patojenlerle mücadeledir (120).

Probiyotiklerin yararlı etkilerinin altında yatan mekanizmalar, moleküler ve genetik çalışmalarla açıklanmış olup dört temel süreci içermektedir. Bu mekanizmalar; antimikrobiyal bileşiklerin üretimi yoluyla antagonist etkinin sağlanması (121), patojenlerle yarışarak epitelyuma bağlanma ve besin maddeleri için rekabet (122), konakçının bağışıklık sisteminin modüle edilmesi (123) ve bakteriyel toksin üretiminin engellenmesi (124) şeklinde sıralanmaktadır.

2.6.5. Probiyotiklerin Oral Kavitedeki Etki Mekanizması

Bir probiyotik bakterinin oral bölgede etki gösterebilmesi için oral biyofilme yapışması ve başarılı bir şekilde entegre olması gerekmektedir. Ayrıca, ağızda canlı kalabilmek için bağlanma bölgeleri için rekabet etmesi gerekmektedir (125).

Probiyotiklerin oral kavitedeki etki mekanizması Tablo 2.6’ da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Probiyotiklerin oral kavitedeki etki mekanizması (126)

Direkt Etki Mekanizması	İndirekt Etki Mekanizması
Oral mikroorganizmaların proteinlere bağlanmasında rol (biyofilm oluşumu)	Sistemik immün fonksiyonun modüle edilmesi
Bakteriler arası bağlantılarla rekabet ederek ve bunlara müdahale ederek plak oluşumu ve karmaşık ekosistem üzerinde etki.	Lokal bağışıklık üzerine etki
Substratların metabolizmasına katılım (mevcut substratların oral mikroorganizmaları ile rekabet)	İmmünolojik olmayan savunma mekanizmaları üzerindeki etkisi
Ağız bakterilerini inhibe eden kimyasalların (antimikrobiyal maddeler) üretimi	Gelişmekte olan ağız mikroflorası üzerinde daha az patojenik türler tarafından kolonizasyona yönelik seçim baskısı
	Mukozal geçirgenliğin düzenlenmesi

2.6.6. Probiyotiklerin Uygulama Şekilleri

Probiyotikler bir içecek veya yiyeceğe eklenen kültür konsantresi olarak, probiyotik liflerle zenginleştirilmiş formda, süt kaynaklı gıdalara ilave edilmiş olarak, konsantre veya kurutulmuş hücreler şeklinde diyet takviyesi olarak kullanılabilir (127).

2.6.7. Probiyotiklerin Tıpta Kullanımı

Probiyotikler, yeterli miktarda verildiğinde bağırsaktaki mikrobiyal dengeyi iyileştirerek ve metabolizmaya katılarak konakçıya fayda sağlayan canlı, patojen olmayan mikroorganizmalardır (128). Probiyotikler bağırsak hareketliliğinin düzenlenmesi (129), osteoporozun önlenmesi (130), hipokolestremik etki (131), antimikrobiyal ajanların, organik asitlerin ve bakteriyosinlerin üretimi (132), kanser önleyici ve antimutajenik etkisiyle (133) tıp alanında kullanılmaktadır.

2.6.8. Probiyotiklerin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

İlk olarak bağırsak sağlığı ile ilişkilendirilen probiyotiklerin, ağız sağlığında da önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (134). Diş hekimliğinde probiyotikler, periodontal hastalıklar, diş çürükleri ve ağız kokusu gibi yaygın oral sorunların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (135). Probiyotikler, rekabetçi inhibisyon, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, inflamasyonun baskılanması ve epitel bariyer fonksiyonlarının güçlendirilmesi yoluyla bu hastalıkların yönetiminde etkili olmaktadır (17). Araştırmalar, probiyotiklerin periodontal cep derinliğini azalttığını, dişeti kanamasını iyileştirdiğini ve patojenik bakterilerin sayısını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermektedir (15, 136-139).

2.6.8.1. Probiyotikler ve Diş Çürüğü

Diş çürüğü, dişlerden mineral kaybına neden olan bulaşıcı, bakteriyel orjinli bir hastalıktır (140). Son çalışmalar, diş çürüğünün çeşitli türlerin sinerjistik etkisinin bir sonucu olduğunu göstermektedir. *Streptococcus mutans* (*S. mutans*)'ın diş çürüğünün başlaması ve gelişmesinde rol oynayan ana patojenik tür olduğu düşünülmektedir (141). Probiyotiklerin diş çürüğünü önleyici mekanizmaları arasında aktif metabolitlerin sentezi, karyojenik mikrobiyal biyofilmin inhibisyonu, rekabetçi adezyon ve kolonizasyon, patojenlerle koagregasyon ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi yer almaktadır (142). Cagetti ve ark. probiyotiklerin diş çürüğünün önlenmesindeki terapötik etkisini araştırmıştır. Probiyotiklerin *S. mutans*'a karşı etkili olduğu ve sayılarını azalttığı görülmüştür (135). Villavicencio ve ark. yaptıkları çalışmada *Lactobasillus rhamnosus*(*L. rhamnosus*) ve *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) içeren sütün tüketilmesinin tükürükteki *S. mutans* sayısını azaltabileceğini göstermiştir (143).

2.6.8.2. Probiyotikler ve Halitozis

Halitozis; zayıf ağız hijyeni, diş çürükleri, periodontal hastalıklar veya dişler arasında kalan yiyecek artıklarının bozulması gibi çeşitli nedenlerden dolayı oluşmaktadır (144). Hidrojen sülfür(H_2S) ve metil merkaptan(CH_3SH) içeren uçucu kükürt bileşikler (VSC) ağız kokusu için gösterge olarak kullanılmaktadır (145). Bu bileşiklerin, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* dahil olmak üzere gram-negatif anaerobik bakteriler tarafından üretildiğine inanılmaktadır (146, 147). Probiyotiklerin halitozis üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada *L. salivarius* WB21 ve ksilitol içeren bir probiyotik tablet kullanılmıştır. Test grubundaki hastalar probiyotik tableti 14 gün

boyunca tüketirken, plasebo grubundaki hastalar plasebo tableti almıştır. İki haftalık bir arınma döneminden sonra gruplar değiştirilerek 14 gün süren ikinci çapraz geçiş dönemi uygulanmıştır. Bu çalışmada probiyotik döneminde, plasebo dönemine kıyasla VSC konsantrasyonunun anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (148).

2.6.8.3. Probiyotikler ve Kandida

Oral kandidiyazis, ağız mukozasının fırsatçı bir enfeksiyonudur ve *Candida* cinsine ait çeşitli mayaların aşırı büyümesi ve virülan hale gelmesiyle oluşmaktadır (149). *Candida albicans*, insan enfeksiyonlarıyla en sık ilişkilendirilen türdür ve sağlıklı insanların %40-75'inde bulunmaktadır (150). *Candida* ile ilişkili enfeksiyonlar geleneksel olarak antifungal ilaçlarla ortadan kaldırılmaktadır (151). Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde probiyotiklerin etkisi de değerlendirilmiştir. Miyazima ve ark. hareketli protez kullanan, *L. acidophilus* veya *L. rhamnosus* içeren peynir tüketen hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında 8. haftada oral candida seviyelerinin azaldığını bulmuşlardır (152). Oral kandidiyazis için nistatin ile konvansiyonel tedaviden sonra, *L. reuteri* içeren pastil alan hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında oral kandidiyazis tekrarlaması veya semptomatik tedaviye ihtiyaç duyulması açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (153).

2.6.8.4. Probiyotikler ve Oral Kanserler

Ağız boşluğu, dudaklar, farenks ve nazofarinkste yer alan malign neoplazmlar oral kanser kapsamına alınmakta ve oral kanserlerin dünyadaki malign neoplazmlar arasında altıncı ile sekizinci sırada yer aldığı tahmin edilmektedir (154). Oral mukozit, kanser tedavisi (kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi) ile ilişkili yaygın bir yan etkidir ve ağız ve gastrointestinal mukoza zarlarının iltihabı ile birlikte çok sayıda karmaşık mukozal ve submukozal değişiklik olarak karakterize edilmektedir (155). Feng ve ark. kanser tedavisi kaynaklı oral mukozitte probiyotiklerin etkinliğini araştırmak için bir meta-analiz gerçekleştirmişlerdir. Probiyotiklerin kanser hastalarında oral mukozite karşı önemli bir koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir (156). Yapılan bir hayvan çalışmasında *S. salivarius* K12 probiyotiğinin farelerde radyoterapi kaynaklı oral mukozit üzerinde oral mikrobiyotayı düzenleyerek ve radyoterapiyi takiben oral mukozitin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan mikrobiyal disbiyozu iyileştirerek önleyici bir etkisi olduğu görülmüştür (157).

2.6.9. Probiyotiklerin Periodontal Hastalıkta Rolü

Periodontal hastalığın gelişmesi için, bakteri florasının kütlesinde veya patojenik özelliklerinde artış, yararlı bakteri türlerinin baskılanması ve konak duyarlılığında artış gibi belirli koşulların mevcut olması gerekmektedir (158). Periodontal tedavi geleneksel olarak başlangıçta cerrahi olmayan tedaviyi ve ardından yeniden değerlendirmeyi içermektedir (5). Periodontal enfeksiyonların kontrolü için yapılan tedavilerin çoğunluğu mekaniktir ve supragingival ve subgingival plağın fiziksel olarak uzaklaştırılmasına dayanmaktadır (6). Mekanik debridman, periodontal patojenlerin sayısını önemli ölçüde azaltmasına rağmen, patojenik türlerle yeniden kolonizasyon kısa bir süre içinde gerçekleşmektedir (159). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkisini arttırmak için fotodinamik tedavi, antiseptikler veya antibiyotikler gibi yardımcı tedaviler önerilmiştir (7). Antibiyotikler, konvansiyonel mekanik tedaviye yanıt vermeyen hastalara, sistemik bulgularla ilişkili akut periodontal enfeksiyonları olan hastalara ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak reçete edilebilmektedir (160). Literatür, cerrahi olmayan periodontal tedaviyle birlikte sistemik antibiyotiklerin kullanımının olumlu sonuçlar ve klinik iyileşmeler gösterebildiğini, ancak bunlara gastrointestinal rahatsızlık, bulantı, ishal ve yanma hissi gibi yan etkilerin eşlik edebileceğini göstermektedir (161, 162). Bu nedenle, antibiyotik kullanımına alternatif olarak periodontal debridmanla birlikte probiyotik uygulaması önerilmiştir (163, 164).

Ağız mikrobiyal ekolojisini değiştirebilen bir probiyotik, periodontitisin klinik yönetiminde periodontal patojenlerin rekabetçi inhibisyonu yoluyla disbiyozla mücadele etmek ve periodontitisin yıkıcı inflamasyonunu azaltmak için yararlı bir ajan olabilir (165). Periodontolojide probiyotiklerle ilgili; plak indeksi, kanama indeksi ve cep derinliğinde azalma, mikrobiyal kolonizasyon üzerindeki etki gibi konularda araştırmalar yapılmıştır (166).

2.6.9.1. Periodontal Hastalıkta Kullanılan Probiyotik Türleri

Lactobacillus reuteri (*L. reuteri*) ve *Lactobacillus brevis* (*L. brevis*), gingival indeksi ve plak indeksini olumlu yönde etkileyebilen probiyotik türleridir. Bu probiyotiklerin iki haftalık kullanımından sonra gingival kanamada önemli bir azalma ve gingivitis seviyesinde düşüş gözlemlenmiştir. Klinik durumdaki bu iyileşme, kullanılan probiyotik bakterilerin ağız boşluğunda etkili kolonizasyonuna atfedilmektedir (125, 167). *L. salivarius* WB21 içeren bir tabletin oral yolla uygulanması, sigara kullanan

bireylerde P ve cep sondalama derinliğini belirgin şekilde azaltmıştır. Bu klinik çalışmanın diğer bir bulgusu, *L. salivarius* WB21'in periodontal patojenlerin prevalansını başarıyla azaltma yeteneğidir (19). Kronik periodontitisin cerrahi olmayan periodontal tedavisine destek olarak *L. reuteri* suşları içeren pastilin kullanıldığı bir çalışmada, probiyotikle tedavi edilen grupta tükürük, subgingival ve supragingival plaktaki *P. gingivalis* düzeyinde önemli azalmalar bildirilmiştir (168).

Probiyotik mikroorganizmalardan olan *Bifidobacterium* türlerinin *P. gingivalis* üzerinde baskılayıcı etki gösterdiği ve bu etkisi sayesinde periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (169). Bir in vitro çalışmada *Bifidobacterium* türlerinin subgingival biyofilme güçlü bir şekilde yapışabildiği ve *P. gingivalis* sayısını önemli ölçüde azaltabildiği gösterilmiştir (170). *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173010 (*B. animalis lactis* DN-173010) ile takviye edilmiş yoğurdun plasebo yoğurda karşı 4 haftalık kullanımının ve ardından 5 günlük fırçalamama döneminin gingivitis üzerindeki etkilerini araştıran klinik çalışmaya göre probiyotığın plak birikimi ve dişeti inflamatuvar parametreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği görülmüştür (171).

S. salivarius'un periodontopatojenler üzerindeki düzenleyici etkileri in vitro deneylerde gözlenmiştir. *S. salivarius* M18 ve *S. salivarius* K12 probiyotik suşları; *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum* ve *P. intermedia* üzerinde inhibitör etki göstermektedir (172, 173). *S. salivarius* K12 ve M18, periodontopatojenler tarafından oluşturulan bağışıklık aktivasyonunu inhibe etmekte ve dişeti fibroblastlarındaki *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* tarafından uyarılan IL-6 ve IL-8 düzeylerini azaltmaktadır (20). K12 suşu ayrıca immünomodülatör özelliklere sahiptir ve konak savunma sürecine aktif olarak katkıda bulunmaktadır. NF-kB (Nüklear Faktör-kappa B) yolunu inhibe ederek, IL-8 sentezine müdahale ederek ve IL-8 sekresyonunu baskılayarak inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır (174). *S. salivarius*'un mide ve ince bağırsağın içinde de kolonize olduğu bu nedenle ağız ve sindirim sistemi ekolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (175, 176).

Probiyotiklerin periodontal hastalığı etkileyebileceği moleküler mekanizmalarını inceleyen bir çalışma, bu türlerin prostaglandin E2 (PGE2) ve interferon- γ gibi inflamasyonla ilişkili moleküllerin seviyelerini etkili bir şekilde azaltabileceğini ve tükürükteki matriks metalloproteinaz aktivitelerini zayıflatabileceğini ortaya

koymaktadır (167). Gingivitis hastasında yapılan bir çalışma *L. reuteri* içeren probiyotik ürünlerin pro-inflamatuar bir sitokin olan TNF- α seviyesinde azalma olduğunu göstermektedir (21).

2.6.9.2. Probiyotikler ve Peri-İmplant Hastalıklar

2017 yılında yapılan sınıflamada, peri-implant hastalıklar; peri-implant sağlık, peri-implant mukozitis, peri-implantitis olarak sınıflandırılmıştır (25). Sondalama işlemi sonrasında kanama ve inflamasyon belirtilerinin görülmemesi, peri-implant sağlık durumunu göstermektedir (136). Peri-implant mukozitis, sondalamada kanama ve görsel inflamasyon belirtileriyle karakterizedir ve etken ortadan kaldırıldığında geriye döndürülebilir (137). Peri-implantitis, implantı çevreleyen sert ve yumuşak dokuların ilerleyici ve geri döndürülemez bir hastalıktır ve alveolar kemik rezorpsiyonu, azalmış osseointegrasyon ve artmış cep derinliği ile karakterizedir (138).

Sargolzaei ve arkadaşları yaptıkları randomize, çift kör bir çalışmada, peri-implant mukoziti olan hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra probiyotik tablet kullanımının etkisini plasebo tablet kullanımının etkisiyle karşılaştırmıştır. 28 günlük probiyotik uygulamasından sonra sondlamada kanama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (139). Bir çalışmada *L. reuteri* içeren probiyotik tabletin peri-implantitis tedavisine etkisi incelenmiştir. 30 peri-implantitis hastası probiyotik ve plasebo olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Başlangıç, 1, 3. ve 6. ayda SD, SK, modifiye Pİ, modifiye Gİ, bakteri düzeyleri ölçülmüştür. İki grup arasında bakteri sayıları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Probiyotik grubunda SD, başlangıca göre 1. ve 6. ayda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Plasebo grubunda anlamlı bir fark görülmemiştir (140).

Bu çalışmanın amacı, Evre 3 periodontitis hastalarında DYT+KYD'ye destek probiyotik tablet kullanımının Gİ, Pİ, SK, SD ve klinik ataçman seviyesi (KAS) ve DOS hacmini içeren klinik parametrelere, DOS'taki IL-6, IL-8 ve IL-10 total miktar ve konsantrasyonlarına, subgingival plaktaki *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* bakterilerine etkisini değerlendirmektir. Çalışmada periodontitis hastalarında DYT+KYD'ye destek kullanımının etkisinin değerlendirildiği bir klinik çalışma yapılmayan *S. salivarius* K12 içeren probiyotik tabletler kullanılmıştır. Çalışmamızın hipotezi; probiyotik tablet takviyesinin periodontal

hastalıkların tedavisine yardımcı olabileceği, klinik, mikrobiyolojik ve inflamasyon bulguları üzerinde olumlu etkisi olacağı yönündedir.



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun etik kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmiş olup, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.10.2023'te 2023/68 numarası ile onaylanmıştır (Ek-2). Araştırmaya katılan tüm bireylere tedavi öncesinde çalışma hakkında ayrıntılı bilgi sunulmuş ve Etik Kurul tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile katılımlarına onay alınmıştır. Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TDH-2024-3422 kodu ile desteklenmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çift kör, randomize kontrollü çalışmaya İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji bölümüne başvuran 30 Evre 3 periodontitis hastası dahil edilmiştir. Ekim 2023-Haziran 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmada, hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanımı ve her bireye ait dental ve medikal geçmişler kaydedilmiştir.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-60 yaşları arasında kadın veya erkek
- Herhangi bir sistemik problemi bulunmayan
- Son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş
- Son 6 ay içinde antibiyotik tedavisi almamış
- 2017 periodontal hastalık sınıflandırmasına göre Evre 3 periodontitis teşhisi konulmuş hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1.2. Hastaların Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- Hamilelik/laktasyon durumu
- Sigara kullanımı
- Diyabet, romatolojik ve nörolojik hastalıklar, akciğer ve böbrek hastalıkları gibi sistemik sağlık problemi olan hastalar
- Akut oral lezyonlar veya nekrotizan ülseratif periodontitis durumları bulunan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastalara evre 3 periodontitis tanısı konulurken 2017 yılında Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun ve Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin çalıştayında yaptıkları sınıflamadaki kriterler dikkate alınmıştır.

3.2. Hasta Sayısının Belirlenmesi

Çalışmamızda güç analizi G*Power programı kullanılarak yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda (168, 177) gruplar arası ortalama cep derinliğinde yaklaşık 2.016 mm farklılık olduğunda standart sapmanın 0.35 olduğu varsayılmıştır. Power analizine göre, $1-\beta$ (güç) değeri 0.80 ve α değeri 0.05 olacak şekilde grup başına minimum örneklem sayısı $n=6$ kişi olarak belirlenmiştir.

3.3. Çalışma Protokolü

Dahil edilme kriterlerine uygun bireyler çalışmaya alındı. Katılımcılardan detaylı anamnez alındı ve çalışma protokolü gereğince katılımcılar test ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrıldı:

- 1) Test grubu ($n=15$): DYT+KYD+Probiyotik
- 2) Kontrol grubu ($n=15$): DYT+KYD

Çalışma randomize kontrollü, çift kör ve 3 aylık takip süresi olacak şekilde gerçekleştirildi. Başlangıç radyografik muayene ve periodontal muayeneler yapıldı. Klinik parametrelerin ölçümleri, DOS örneği ve subgingival plak örneği alınmasından sonra tedavi başlatıldı. Diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi tek seansta gerçekleştirildi. Hastalara tedavi sonrası oral hijyen eğitimi verildi. Oral hijyen eğitiminde hastaların dişlerini günde 2 kere doğru bir teknikle fırçalaması söylenmiştir ve hastaya nasıl fırçalanacağı anlatılmıştır. Ayrıca dişlerinin arayüz genişliğine göre günde bir kere diş ipi ve/veya arayüz fırçası önerilmiş ve doğru şekilde kullanımı model üzerinde uygulamalı olarak anlatılmıştır. Her seans oral hijyen kontrolüne devam edilmiştir. Test grubundaki hastalar 1×10^9 kob/g (koloni oluşturan birim/gram) *S. salivarius* K12 içeren tabletleri (Bactoblis®, Enafarma Türkiye) gece diş fırçalama sonrası günde 1 adet kullanmıştır. Tüm katılımcılara tabletleri ağızda çözerek kullanmaları ve yutmamaları gerektiği bilgisi verilmiştir.

3.4. Çalışma Ürünü

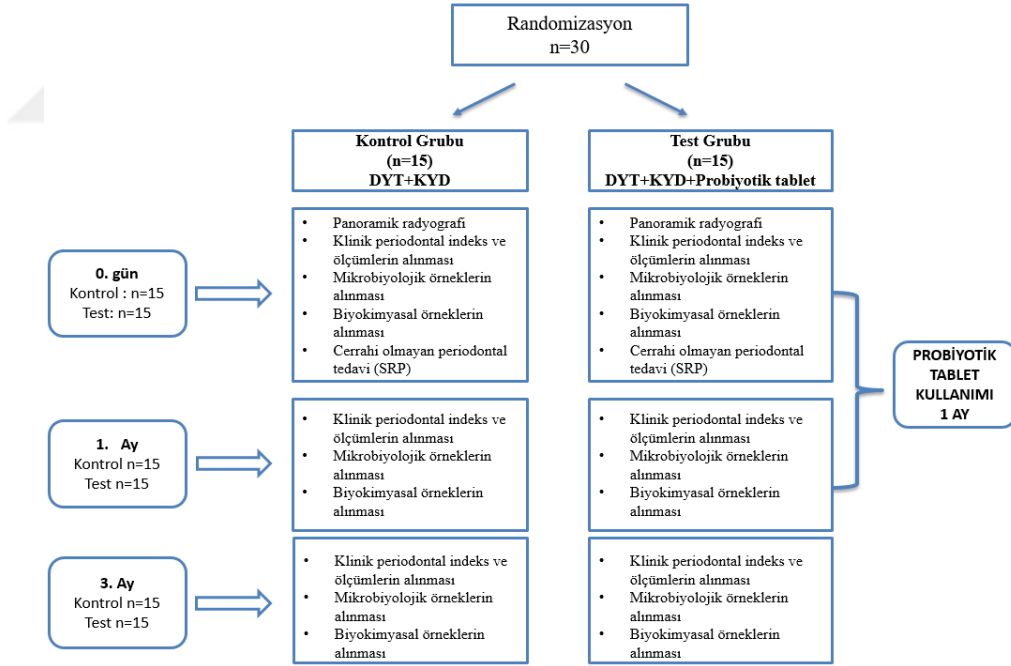
Test grubundaki hastalar 1×10^9 kob/g *S. salivarius* K12 içeren tableti (Bactoblis®, Enafarma Türkiye) (Şekil 3.1) günde bir defa yatmadan önce diş fırçaladıktan sonra kullanmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma ürünü

Katılımcılardan klinik parametre ölçümleri, subgingival plak örneği ve DOS örnekleri başlangıçta, 1. ayda ve 3. ayda alındı. Çalışma Ekim 2023’de başlatıldı ve Haziran 2024’te bitirildi.

Hastaların 3 aylık takip süresince probiyotik içeren ürünleri, anti-inflamatuvar ilaçları, antibiyotikleri, klorheksidin ya da farklı bir gargarayı kullanmamaları önerildi. İlk seansta anlatıldığı şekilde oral hijyenlerini sağlamaları istendi. Probiyotik kullanan gruptaki hastalardan tableti aldıktan sonra 2 saat bir şey yeyip içmemeleri istendi. Çalışma protokolü Şekil 3.2’de belirtilmiştir.



Şekil 3.2. Çalışma protokolü

3.5. Klinik İndeks ve Ölçümler

Klinik ölçümler (Pİ, Gİ, SK, SD, KAS) UNC-15 sondu ile yapıldı. Tüm klinik ölçümler her diş için altı bölgeden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual) ölçüldü. Araştırma kapsamındaki ölçümler tek bir araştırmacı

(Dt. A.Ş.) tarafından yapıldı ve her hasta için hazırlanmış olan veri kayıt formlarına kaydedildi.

3.5.1. Plak İndeksi

Hastaların plak indekslerinin kayıtları Silness ve Loe Pİ'ne göre yapılmış ve 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir (178).

0: Diş yüzeyinde mikrobiyal dental plak bulunmamaktadır.

1: Serbest dişeti kenarına ve dişin komşu bölgesine yapışan mikrobiyal dental plak vardır. Mikrobiyal dental plak sadece sondun diş üzerinde gezdirilmesi ile görülebilir.

2: Dişeti oluşunda, diş üzerinde ya da dişeti kenarında çıplak gözle görülebilen orta derecede yumuşak mikrobiyal dental plak birikimi vardır.

3: Dişeti oluşu, dişeti kenarını ve diş kaplayan mikrobiyal dental plak vardır.

3.5.2. Gingival İndeks

Gİ, dişetinin inflamasyonunun şiddetini gösteren indekstir. Hastaların gingival indekslerinin kayıtları Loe ve Silness Gİ'ne göre yapılmış ve 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir (179).

0: Sağlıklı dişeti (İnflamasyon yok).

1: Hafif inflamasyon vardır. Sondalama sırasında kanama yoktur, dişeti renginde ve dokusunda hafif değişiklik görülür.

2: Orta derecede inflamasyon, hiperemi, ödem ve hipertrofi vardır. Sondalama sırasında kanama görülmektedir.

3: Şiddetli inflamasyon, spontan kanama, hiperemi ve ülserasyon görülmektedir.

3.5.3. Sondalamada Kanama İndeksi

SK indeksi sondalama sonucu 20 sn beklendikten sonra ölçülmüştür. Kanama olması durumunda "+", olmaması durumunda "-" olarak değerlendirilmiştir (180).

3.5.4. Sondalama Derinliği

SD, serbest dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesiyle elde edilmiştir (180).

3.5.5. Klinik Ataşman Seviyesi

KAS, mine-sement birleşimi ve dişeti oluşu tabanı arası mesafenin ölçülmesiyle elde edilmiştir (181).

3.6. Mikrobiyolojik Örneklerin Alınması

Hastadan başlangıçta, 1. ayda ve 3. ayda subgingival mikrobiyal dental plak örnekleri alındı. Örnekleme yapılacak diş bölgesinde mevcut supragingival plak ve eklentiler, periodontal küret kullanılarak dikkatlice uzaklaştırıldı. İlgili bölgenin pamuk peletlerle izolasyonu sağlandıktan sonra hava spreyi ile kurutma işlemi gerçekleştirildi. Mikrobiyolojik analiz için gerekli olan bakteri örnekleri, en derin cebe sahip dişlerden birinin periodontal cebinden steril *paper pointler* yardımıyla toplandı (Şekil 3.3). İki adet 40 numaralı steril *paper point* örnek alınacak dişin periodontal cebine hafif direnç hissedilecek şekilde yerleştirildi ve 30 saniye bekletildi. Paper pointler bölgeden uzaklaştırılırken çevre dokularla teması ve tükürük ile kontaminasyonu engellendi. *Paper pointler*, aseptik koşullar altında 1 ml distile su içeren tüplere aktarılarak, mikrobiyolojik analize kadar -80°C’de saklandı.



Şekil 3.3. Mikrobiyolojik örneklerin alınması

Mikrobiyolojik örnekler, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda analiz edildi. Mikroorganizma ve klinik materyallerden nükleik asit izolasyonu sonrası uygulanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemiyle patojenler tespit edildi. Çalışmada kullanılan PZR cihazı Şekil 3.4'te belirtilmiştir.



Şekil 3.4. PZR cihazı

3.7. Biyokimyasal Örneklerin Alınması

Hastadan DOS örnekleri çalışma başlangıcında, 1. ayda ve 3. ayda toplandı. Örnekleme yapılacak diş bölgesinde mevcut supragingival plak ve eklentiler, periodontal küret kullanılarak dikkatlice uzaklaştırıldı. İlgili bölgenin pamuk peletlerle izolasyonu sağlandıktan sonra, hava spreyi ile kurutma işlemi gerçekleştirildi. Hava spreyinin gingival sulkusa doğrudan uygulanmamasına özen gösterildi. DOS örnekleri, standart boyutlarda özel hazırlanmış kağıt stripler (Periopaper®, Ora Flow Inc., Amityville, NY, USA) kullanılarak alındı. Stripler en derin cebe sahip dişlerden birinin periodontal cebine hafif direnç hissedilecek şekilde yerleştirildi ve 30 saniye bekletildi (Şekil 3.5). Striplerin çıkarılması sırasında çevre dokulara temas etmemesi ve tükürük ile kontaminasyonun önlenmesi sağlandı. Daha sonra, örnekleme bölgesinden elde edilen kağıt striplerdeki DOS miktarı, Periotron 8000 (Periotron 8000®, Harco Electronics, Winnipeg, CANADA) (Şekil 3.6) cihazı ile ölçüldü ve kaydedildi. Stripler, aseptik koşullar altında 1 ml distile su içeren eppendorf tüplerine transfer edilerek -80°C’de saklandı.



Şekil 3.5. Biyokimyasal örneklerin alınması



Şekil 3.6. Periotron 8000® cihazı

Biyokimyasal örnekler, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda analiz edildi. DOS interlökin düzeyleri, Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz (ELİSA) yöntemi kullanılarak belirlendi ve bireylerin DOS'ndaki IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri değerlendirildi. Kullanılan ELİSA cihazı Şekil 3.7'de gösterilmiştir.



Şekil 3.7. ELISA cihazı

Her iki gruptaki tüm hastalara, başlangıç periodontal tedavi protokolü kapsamında DYT ve KYD işlemleri başlangıç seansında uygulandı. DYT ve KYD işleminde ultrasonik cihazlar (Woodpecker®, UDS-P LED, Guilin, China) ve Gracey küretler (Hu-Friedy, Chicago, USA) kullanıldı.

Kontrol (Resim 3.8, 3.9 ve 3.10) ve test (Resim 3.11, 3.12 ve 3.13) grubuna ait hastaların başlangıç, 1. ay ve 3. ay klinik görüntüleri sunulmuştur.



Şekil 3.8. Kontrol grubundaki hastanın başlangıç klinik görüntüsü



Şekil 3.9. Kontrol grubundaki hastanın 1. ay klinik görüntüsü



Şekil 3.10. Kontrol grubundaki hastanın 3. ay klinik görüntüsü



Şekil 3.11. Test grubundaki hastanın başlangıç klinik görüntüsü



Şekil 3.12. Test grubundaki hastanın 1. ay klinik görüntüsü



Şekil 3.13. Test grubundaki hastanın 3. ay klinik görüntüsü

3.8. Mikrobiyolojik Analiz

DNA Ekstraksiyonu

Örneklerden DNA izolasyonu, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak, otomatize bir DNA ekstraksiyon sistemi (QIAasymphony, Qiagen, Almanya) ve DNA midi kiti (QIAamp, Qiagen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde, 1,5 ml'lik tüplere 20 µl proteinaz K ilave edilmiş, ardından 200 µl serum örneği ve 200 µl Buffer AL eklenerek tüpler 15 saniye boyunca karıştırılmıştır. 56 °C'de 10 dakika inkubasyona bırakılmıştır. Lizatlar, mikrosantrifüj cihazında 3-4 saniye boyunca santrifüj edilmiştir. Ardından, her bir lizata 200 µl etanol eklenmiş ve 15 saniye süreyle karıştırılmıştır. Tüpler, kenarlarda biriken sıvıların toplanması için tekrar kısa bir süre santrifüj edilmiştir. Daha sonra, 2 ml'lik toplama tüplerine spin kolonlar yerleştirilmiş ve lizatlar bu spin kolonlara aktarılmıştır. Tüpler, 8000 rpm hızında 1 dakika boyunca

santrifüj edilmiştir. Filtratları içeren tüpler atılmış, spin kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirilmiştir. Daha sonra, spin kolonlara 500 µl Buffer AW1 eklenmiştir. Tüpler, 8000 rpm hızında 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Filtratları içeren toplama tüpler atılmış, spin kolonlar temiz 2 ml'lik toplama tüplerine yerleştirilmiştir. Ardından, spin kolonların üzerine 500 µl Buffer AW2 eklenmiştir. Daha sonra tüpler, 14000 rpm hızında 3 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Filtratları içeren toplama tüpleri atıldıktan sonra spin kolonlar, yeni 2 ml'lik kapaksız toplama tüplerine yerleştirilmiştir. Ardından, 14000 rpm hızında 1 dakika süreyle yeniden santrifüj edilmiştir. Toplama tüpleri atıldıktan sonra, spin kolonlar 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiştir. Her bir kolonun üzerine 200 µl Buffer AE eklenmiş ve oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilmiştir. Ardından tüpler, 8000 rpm hızında 1 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Mikrosantrifüj tüplerinin kapakları kapatılmış ve elde edilen DNA örnekleri, amplifikasyon işlemi gerçekleştirilinceye kadar -20 °C'de saklanmıştır.

DNA Amplifikasyonu:

Ekstraktlardan DNA amplifikasyonu, kit içeriğinde üretici firma tarafından belirtilen protokole uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Kit bileşenleri ve ekstraktlar, -20 °C'den oda sıcaklığına getirilmiştir. Kit içerisinde hazır ve liyofilize halde bulunan primer/nükleotid karışımı, pozitif kontrol ve internal kontrol, 5 saniye boyunca maksimum hızda santrifüj edilmiştir. Ardından, belirtilen miktarda deiyonize ve DNA içermeyen su ile sulandırılmış ve 5 dakika süreyle oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Karışım, vorteks yardımıyla homojen hale getirildikten sonra yeniden santrifüj edilmiştir.

Master Mix'in Hazırlanması:

Master mix'in hazırlanması için, her bir reaksiyon için 2,5 µl 10X reaksiyon buffer, 2,5 µl primer/nükleotid karışımı, 2,5 µl internal kontrol, 0,2 µl polimeraz (5 U/µl) ve 12,3 µl deiyonize DNA-free su kullanılmıştır. 25 reaksiyon için ise sırasıyla 62,5 µl 10X reaksiyon buffer, 62,5 µl primer/nükleotid karışımı, 62,5 µl internal kontrol, 5 µl polimeraz (5 U/µl) ve 307,5 µl deiyonize DNA-free su eklenmiştir.

Tüm PZR tüpleri thermocycler'a yerleştirilmiştir. DNA amplifikasyonu, 94 °C'de 2 dakika (1 siklus) ısıtma ile başlatılmıştır. Ardından sırasıyla 30 saniye boyunca 94 °C'de, 60 °C'de ve 72 °C'de 35 döngü gerçekleştirilmiştir. Tüpler, amplifikasyon tamamlanana kadar thermocycler içerisinde 4 °C'de bekletilmiştir.

Moleküler yöntemler kullanılarak *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. forsythia* ve *F. nucleatum* PZR yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız primerler Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan primerler (182, 183)

Gen	Sekans
<i>P. gingivalis</i>	F 5’-AGG CAG CTT GCC ATA CTG CG -3’ R 5’-ACT GTT AGC AAC TAC CGA TGT -3’
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	F 5’- TCGCGAATCAGCTCGCCG -3’ R 5’- GCTTTGCCAGCTCCTCACC-3’
<i>T. forsythia</i>	F 5’-GCG TAT GTA ACC TGC CCG CA-3’ R 5’-TGC TTC AGT GTC AGT TAT ACC T-3’
<i>F. nucleatum</i>	F 5’-CAACCATTACTTTAACTCTACCATGTTCA-3’ R 5’-GTTGACTTTACAGAAGGAGATTATGTAAAAATC-3’
<i>T. denticola</i>	F 5’-TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T-3’ R 5’-TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA-3’

Kullanılan PZR karışımı Tablo 3.2’de belirtilmiştir.

Tablo 3.2. Karbapenemaz genleri için hazırlanan PZR reaksiyon karışımının içeriği

İçerik	Miktar (µl)
Su	15
Taq DNA polimeraz	0.5
MgCl ₂	1.5
dNTP	0.5
Primer OXA-48 F	0.3
Primer OXA-48 R	0.3
Primer KPC F	0.3
Primer KPC R	0.3
Primer NDM F	0.3
Primer NDM R	0.3
Primer IMP F	0.3
Primer IMP R	0.3
Primer VIM F	0.3
Primer VIM R	0.3
PZR tampon	2.5
Kalıp DNA	2
Toplam	25

PZR amplifikasyonu:

DNA amplifikasyonu GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon aşamaları Tablo 3.3'te belirtilmiştir.

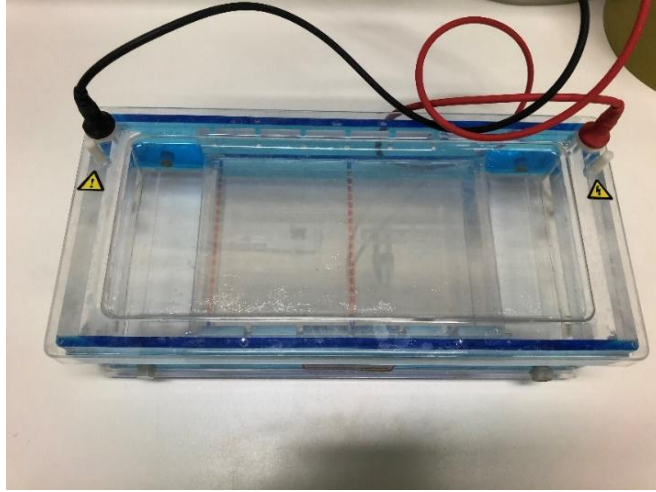
Tablo 3.3. Amplifikasyon programı

Aşamalar	Karbapenemaz	
	Sıcaklık (°C)	Süre
1. İlk denatürasyon	94	10 dk
2. Denatürasyon	94	30 sn
3. Primer birleşme	52	40 sn
4. Primer uzama	72	50 sn
5. Son uzama	72	5 dk

İlk denatürasyon aşamasından sonra, denatürasyon, primer birleşme ve primer uzama basamakları sırasıyla 36 döngü olacak şekilde programlanmıştır. Ardından, son uzama işlemi ile reaksiyon tamamlanmıştır.

DNA Agaroz Jel Elektroforezi

Seçilen gen bölgelerini göstermek için, %1,5 agaroz jel 1xTBE tamponu ile hazırlanmış, 60 °C'ye soğutulan jelde 20 µl etidyum bromid eklenmiştir. Jel, uygun taraklarla yatay elektroforez kabına dökülüp soğutulmuştur. 8 µl amplifikasyon ürünü ve 2 µl yükleme tamponu karıştırılarak uygulanmış, büyüklüğü bilinen bir marker referans olarak eklenmiştir. DNA bantları, 80V elektrik akımıyla 180 dakika ayrıştırılarak, Gel Logic 2200 imaging system ile fotoğraflanmıştır. Kullanılan cihaz Şekil 3.14'te gösterilmiştir.



Şekil 3.14. Elektroforez cihazı

3.9. Biyokimyasal Analiz

Biyokimyasal analiz için kullanılan kitler (Elk Biotechnology, Çin), üretici firma tarafından belirtilen yönteme göre hazırlanmış ve IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri araştırılmıştır. Örnekler ve kit bileşenleri oda sıcaklığına getirilmiştir. Ayrıca, 25 ml'lik 20X yıkama solüsyonu 500 ml distile su ile sulandırılarak kullanılmaya hazır hale getirilmiştir. A1 kuyucuğuna 2 damla (yaklaşık 100 μ l) negatif kontrol, B1 kuyucuğuna ise 2 damla pozitif kontrol konulmuştur. Sırasıyla C1, D1, E1 ve diğer kuyucuklara test edilecek sıvı örneklerinden 100'er μ l eklenmiş ve plakanın üzeri kapatılmıştır. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra, her bir kuyucuk 300'er μ l yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Ardından, her bir kuyucuğa 2'şer damla konjugat ilave edilmiş ve plakanın üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklar 3 kez yıkandıktan sonra, her bir kutucuğa 2'şer damla kromojen solüsyonu eklenmiş ve oda sıcaklığındaki 5 dakika inkübasyon sonrası her kuyucuğa 2'şer damla stop solüsyonu ilave edilmiştir. Sonuçlar, ELISA okuyucusu ile 620 nm dalga boyunda ölçülüp değerlendirilmiştir. Optical density (OD) değerlerine göre, 0,15'in altındaki değerler negatif, 0,15'in üstündeki değerler ise pozitif olarak kabul edilmiştir. Testin geçerliliği, negatif ve pozitif kontrollerin değerlerine bakılarak kontrol edilmiştir. Pozitif kontrollerin en az 0,5 OD değerine, negatif kontrollerin ise 0,15 OD değerinden daha düşük olması, testin doğru çalıştığını göstermiştir.

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların analizi IBM SPSS Statistics 22 programı ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve

Shapiro-Wilks testleriyle değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak ortalama, standart sapma, medyan ve frekans kullanılmıştır. Niceliksel verilerin analizinde, normal dağılım gösteren parametreler için iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren parametrelerde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (post hoc Bonferroni testi), normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Friedman testi (post hoc Wilcoxon işaret testi) tercih edilmiştir. Niteliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) düzeltmesi, grup içi değerlendirmelerde ise Cochran's Q testi (post hoc McNemar testi) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Bu çalışma, 30 ila 58 yaşları arasında 18 kadın, 12 erkekten oluşan toplam 30 periodontitisli birey üzerinde tamamlandı. Gruplardaki katılımcıların demografik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Test (DYT+KYD+Probiyotik) ve kontrol (DYT+KYD) grubu arasında kadın-erkek oranı ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.1.Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

	Test	Kontrol	p
Yaş Ort±SS	44.8±8.04	41.8±9.52	¹ 0.359
Cinsiyet n (%)			
Kadın	9 (%60)	9 (%60)	² 1.000
Erkek	6 (%40)	6 (%40)	

¹Student t test

²Continuity (yates) düzeltmesi

4.2. Klinik Bulgular

Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası tüm dişlere ait periodontal klinik ölçümler yönünden yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.2’de bulunmaktadır.

Tablo 4.2. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası tüm dişlere ait periodontal klinik parametrelerin değerlendirilmesi

		Test	Kontrol	
		Ort±SS	Ort±SS	¹ p
PI	Başlangıç	1.95±0.33	2.03±0.27	0.462
	1.ay	1.58±0.19 ^a	1.70±0.25 ^a	0.171
	3.ay	1.38±0.14 ^{ab}	1.45±0.20 ^{ab}	0.280
	² p	0.001*	0.001*	
GI	Başlangıç	1.67±0.17	1.69±0.18	0.701
	1.ay	1.42±0.16 ^a	1.45±0.24 ^a	0.710
	3.ay	1.26±0.11 ^{ab}	1.20±0.19 ^{ab}	0.286
	² p	0.001*	0.001*	
SD	Başlangıç	4.38±0.95	4.17±0.78	0.500
	1.ay	4.20±0.90 ^a	3.97±0.76 ^a	0.454
	3.ay	3.99±0.86 ^{ab}	3.79±0.68 ^{ab}	0.497

	² p	0.001*	0.001*	
SK(%)	Başlangıç	66.20±17.32	70.00±16.52	0.543
	1.ay	41.76±15.59 ^a	49.80±21.74 ^a	0.255
	3.ay	25.65±11.29 ^{ab}	30.60±13.91 ^{ab}	0.293
	² p	0.001*	0.001*	
KAS	Başlangıç	3.15±0.56	2.96±0.78	0.462
	1.ay	2.88±0.63 ^a	2.65±0.80 ^a	0.399
	3.ay	2.38±0.69 ^{ab}	2.33±0.85 ^{ab}	0.858
	² p	0.001*	0.001*	

¹Student t test, ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, *p<0.05, Grup içi anlamlı fark*, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataçman seviyesi

^a: Başlangıca göre anlamlı fark

^b: 1. aya göre anlamlı fark

Gruplar arasında Pİ düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 4.2).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay Pİ seviyelerindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p:0.001; p<0.05). İki grupta da başlangıç Pİ seviyesiyle karşılaştırıldığında, 1. ay (p:0.001) ve 3. ay (p:0.001) seviyelerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Ayrıca, 1. ay ile 3. ay arasındaki düşüş de istatistiksel anlamlılık göstermiştir (p:0.001; p<0.05) (Tablo 4.2).

Gruplar arasında Gİ düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 4.2).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1.ay ve 3.ay Gİ düzeylerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001; p<0.05). İki grupta da başlangıç Gİ düzeyine göre 1.ay (p:0.001) ve 3.ay (p:0.001) düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). 1.aya göre ve 3.ayda görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001; p<0.05) (Tablo 4.2).

Gruplar arasında SD düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 4.2).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay SD düzeylerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001; p<0.05). İki grupta da başlangıç SD düzeyine göre 1.ay (p:0.001) ve 3.ay (p:0.001) düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak

anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre ve 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.2).

Gruplar arasında KAS düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1.ay ve 3.ay KAS’de görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$). İki grupta da başlangıç KAS’ye göre 1.ay ve 3.ay düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre ve 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Gruplar arasında SK düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Test ve kontrol grubunda 1.ay ve 3.ay SK düzeylerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$). İki grupta da başlangıç SK düzeyine göre 1.ay ve 3.ay düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre ve 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası DOS alınan dişe ait periodontal klinik parametrelerin değerlendirilmesi

		Test	Kontrol	
		Ort±SS	Ort±SS	¹ p
Pİ	Başlangıç	2.19±0.54	1.89±0.50	0.128
	1.ay	1.73±0.39 ^a	1.46±0.37 ^a	0.065
	3.ay	1.48±0.34 ^{ab}	1.45±0.29 ^a	0.842
	² p	0.001*	0.001*	
Gİ	Başlangıç	1.83±0.27	1.78±0.31	0.600
	1.ay	1.54±0.31 ^a	1.57±0.29	0.771
	3.ay	1.40±0.31 ^{ab}	1.26±0.25 ^{ab}	0.205
	² p	0.001*	0.001*	
SD	Başlangıç	6.03±1.12	5.69±0.74	0.328
	1.ay	5.60±1.14 ^a	5.51±0.65	0.796
	3.ay	5.35±1.15 ^{ab}	5.23±0.61 ^{ab}	0.720
	² p	0.001*	0.003*	
SK(%)	Başlangıç	88.73±20.79	77.60±30.84	0.256
	1.ay	63.20±20.04 ^a	64.13±23.51	0.908
	3.ay	44.07±27.35 ^{ab}	39.53±23.44 ^{ab}	0.630
	² p	0.001*	0.001*	

KAS	Başlangıç	5.37±1.27	5.46±0.75	0.807
	1.ay	4.99±1.11 ^a	5.30±0.60	0.351
	3.ay	4.58±1.05 ^{ab}	5.13±0.44	0.074
	² p	0.001*	0.119	
DOS Hacmi (µl)	Başlangıç	0,39±0,13	0,4±0,12	0,787
	1.ay	0,27±0,07 ^a	0,28±0,14 ^a	0,868
	3.ay	0,3±0,11 ^a	0,31±0,11	0,787
	² p	0,038*	0,007*	

¹Student t test, ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, *p<0.05, *: Grup içi anlamlı fark, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataçman seviyesi, DOS: Dişeti oluğu sıvısı

^a: Başlangıca göre anlamlı fark

^b: 1. aya göre anlamlı fark

Gruplar arasında Pİ düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 4.3).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay Pİ düzeylerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001; p<0.05) (Tablo 4.3).

Test grubunda başlangıç Pİ düzeyine göre 1.ay (p:0.007) ve 3.aydaki (p:0.001) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). 1.aya göre ve 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.031; p<0.05) (Tablo 4.3).

Kontrol grubunda başlangıç Pİ düzeyine göre 1.ay (p:0.003) ve 3.aydaki (p:0.029) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). 1.aya göre ve 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p:1.000; p>0.05) (Tablo 4.3).

Gruplar arasında Gİ düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 4.3).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay Gİ düzeylerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001; p<0.05) (Tablo 4.3)

Test grubunda başlangıç Gİ düzeyine göre 1.ay (p:0.004) ve 3.aydaki (p:0.001) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). 1.aya göre ve 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.014; p<0.05) (Tablo 4.3).

Kontrol grubunda başlangıç Gİ düzeyine göre 1.ayda görülen düşüş anlamlı bulunmazken (p:0.181; p>0.05), başlangıç ve 1. aya göre 3.aydaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001; p<0.05). (Tablo 4.3).

Gruplar arasında SD düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay cep derinliği düzeylerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.3)

Test grubunda başlangıç SD düzeyine göre 1.ay ($p:0.001$) ve 3.ay ($p:0.001$) düzeylerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre ve 3.ayda görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.005$; $p<0.05$) (Tablo 4.3).

Kontrol grubunda başlangıç SD düzeyine göre 1.ayda görülen düşüş anlamlı bulunmazken ($p:0.144$; $p>0.05$), başlangıç ve 1. aya göre 3.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$)(Tablo 4.3).

Gruplar arasında SK düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay SK düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.3)

Test grubunda başlangıç SK düzeyine göre 1.ay ($p:0.001$) ve 3.aydaki ($p:0.001$) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.003$; $p<0.05$)(Tablo 4.3).

Kontrol grubunda başlangıç SK düzeyine göre 1.aydaki düşüş anlamlı bulunmazken ($p:0.331$; $p>0.05$), başlangıç ve 1. aya göre 3.aydaki görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$)(Tablo 4.3).

Gruplar arasında KAS düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Test grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay KAS'deki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$). Başlangıç KAS'ne göre 1.ay ($p:0.001$) ve 3.aydaki ($p:0.003$) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.aydaki görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.047$; $p<0.05$) (Tablo 4.3).

Kontrol Grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay klinik ataçman düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p:0.119$; $p>0.05$) (Tablo 4.3).

Gruplar arasında DOS hacimleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1.ay ve 3.ay DOS hacimlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.038$, $p<0.05$) (Tablo 4.3).

Test grubunda başlangıç DOS hacmine göre 1.ay (p:0.012) ve 3.aydaki (p:0.047) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). 1.aya göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi (p:0.551; p>0,05)(Tablo 4.3).

Kontrol grubunda başlangıç DOS hacmine göre 1.aydaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.008; p<0.05). Başlangıç ve 1.ay DOS hacmine göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p:0.088; p:0.532; p>0,05)(Tablo 4.3)

Tablo 4.4. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası subgingival plak örneği

alınan dişe ait periodontal klinik parametrelerin değerlendirilmesi

		Test	Kontrol	
		Ort±SS	Ort±SS	¹ p
Pİ	Başlangıç	2.48±0.55	2.11±0.55	0.078
	1.ay	1.93±0.54 ^a	1.74±0.38 ^a	0.276
	3.ay	1.75±0.56 ^{ab}	1.47±0.39 ^a	0.117
	² p	0.001*	0.001*	
Gİ	Başlangıç	1.85±0.22	1.82±0.31	0.735
	1.ay	1.53±0.32 ^a	1.60±0.32 ^a	0.575
	3.ay	1.44±0.30 ^a	1.48±0.38 ^a	0.787
	² p	0.001*	0.020*	
SD	Başlangıç	6.12±1.33	5.49±1.04	0.157
	1.ay	5.75±1.25 ^a	5.15±1.03 ^a	0.161
	3.ay	5.45±1.29 ^{ab}	4.92±0.93 ^{ab}	0.205
	² p	0.001*	0.001*	
SK(%)	Başlangıç	87.60±17.40	84.27±21.47	0.644
	1.ay	56.27±19.64 ^a	58.53±28.19 ^a	0.800
	3.ay	37.40±17.32 ^{ab}	49.6±31.02 ^a	0.197
	² p	0.001*	0.010*	
KAS	Başlangıç	5.97±1.05	5.57±1.37	0.387
	1.ay	5.54±0.90 ^a	5.27±1.31 ^a	0.519
	3.ay	5.20±0.99 ^{ab}	5.02±1.16 ^{ab}	0.653
	² p	0.001*	0.001*	

¹Student t test, ²Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, *p<0.05, Gruplar arası anlamlı fark*, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SD: Sondalama derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAS: Klinik ataçman seviyesi

^a: Başlangıca göre anlamlı fark

^b: 1. aya göre anlamlı fark

Gruplar arasında Pİ düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay Pİ düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.4)

Test grubunda başlangıç Pİ düzeyine göre 1.ay ($p:0.001$) ve 3.aydaki ($p:0.001$) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.004$; $p<0.05$) (Tablo 4.4).

Kontrol grubunda başlangıç Pİ düzeyine göre 1.ay ($p:0.002$) ve 3.aydaki ($p:0.002$) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.aydaki istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p:0.100$; $p>0.05$) (Tablo 4.4).

Gruplar arasında Gİ düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay Gİ düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İki grupta da başlangıç Gİ düzeyine göre 1.ay ve 3.aydaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre ve 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Gruplar arasında SD düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay SD düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$). İki grupta da başlangıç SD düzeyine göre 1.ay ve 3.aydaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Gruplar arasında SK düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay SK düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.4)

Test grubunda başlangıç SK düzeyine göre 1.ay ($p:0.001$) ve 3.aydaki ($p:0.001$) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.4).

Kontrol grubunda başlangıç SK düzeyine göre 1.ay ($p:0.014$) ve 3.aydaki ($p:0.006$) düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p:0.268$; $p>0.05$) (Tablo 4.4).

Gruplar arasında KAS düzeyleri, başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

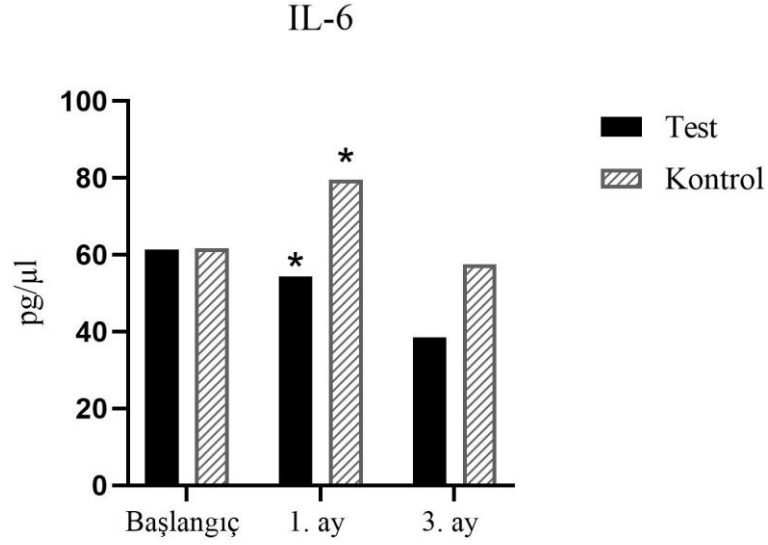
Test ve kontrol grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay KAS'deki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$). İki grupta da başlangıç KAS'ne göre 1.ay ve 3.aydaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1.aya göre 3.aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 4.5. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi

		Test	Kontrol	
		Ort±SS(medyan)	Ort±SS(medyan)	¹ p
IL-6 konsantrasyon (pg/μl)	Başlangıç	61.35±54.33 (45,26)	23.44±10.65 (56,01)	0.237
	1.ay	61.71±24.39 (41,43)	20.12±10.68 (75,07)	0.012*
	3.ay	38.58±34.14 (28,85)	57.49±37.52 (47,62)	0.051
	² p	0.165	0.155	
IL-8 konsantrasyon (pg/μl)	Başlangıç	168.26±113.82(135,02)	191,18±119,56(158,42)	0.395
	1.ay	148.95±88.1(131,63)	242.82±149.7(175,99)	0.036*
	3.ay	110.55±68.23(85,94)	167.5±106.21(134,38)	0.051
	² p	0.127	0.155	
IL-10 konsantrasyon (pg/μl)	Başlangıç	30.96±19.59 (23,83)	30.85±17.19(24,15)	0.694
	1.ay	45.85±28.37(35,16) ^a	55.28±29.69(51,26) ^a	0.330
	3.ay	42.38±27.94(36,86)	44.01±18.3(39,42)	0.351
	² p	0.038**	0.002**	

¹Mann Whitney U test, ²Friedman Test, * $p<0.05$, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *:Gruplar arası anlamlı fark, **: Grup içi anlamlı fark, ^a: Başlangıca göre anlamlı fark

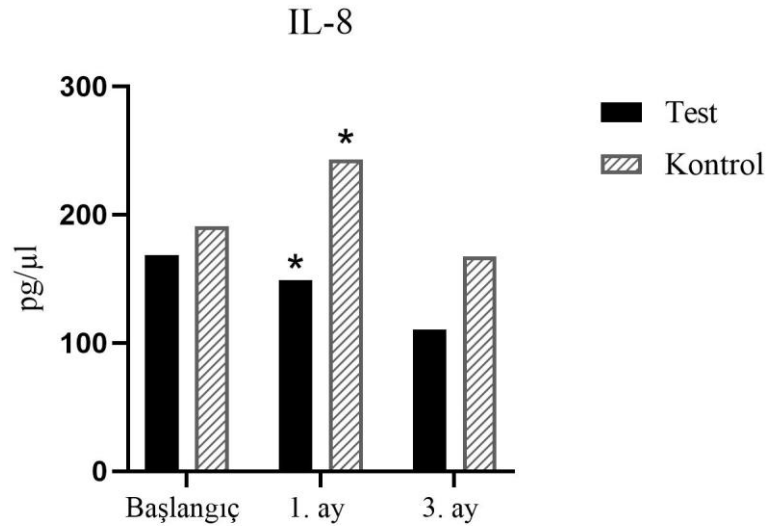


*: Gruplar arası anlamlı fark

Şekil 4.1. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-6 konsantrasyonu

Gruplar arasında, başlangıç ve 3. ay IL-6 konsantrasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). 1. ayda kontrol grubunun IL-6 konsantrasyonu, test grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.012$; $p<0.05$) (Tablo 4.5).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-6 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).



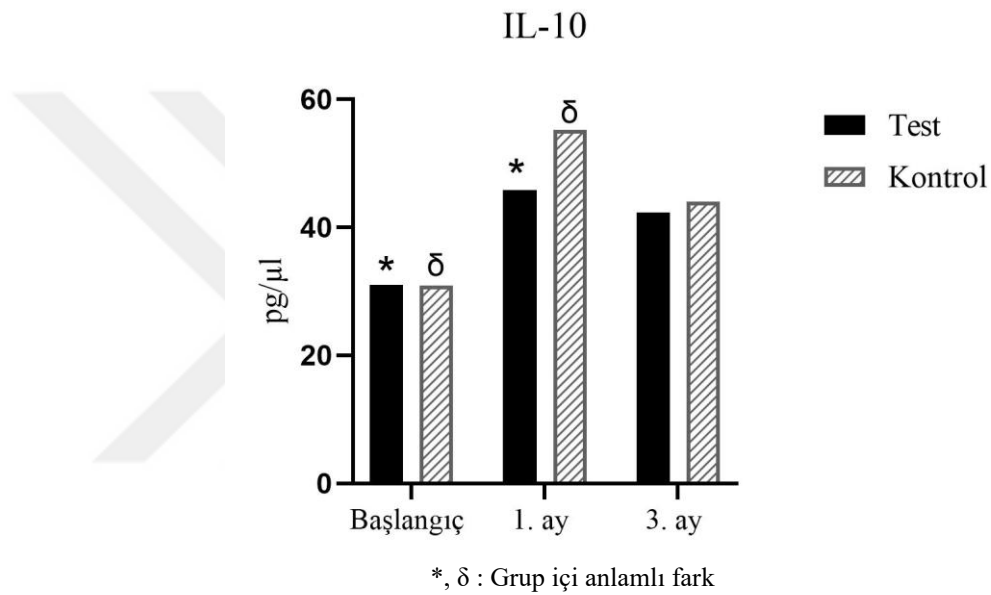
* : Gruplar arası anlamlı fark

Şekil 4.2. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-8 konsantrasyonu

Gruplar arasında, başlangıç ve 3. ay IL-8 konsantrasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). 1. ayda kontrol grubunun IL-8 konsantrasyonu, test grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.036$; $p<0.05$)(Tablo 4.5)

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-8 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0.05$)(Tablo 4.5).

Kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-8 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0.05$)(Tablo 4.5).



Şekil 4.3. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-10 konsantrasyonu

Gruplar arasında, başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-10 konsantrasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) Tablo 4.5).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-10 konsantrasyonundaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İki grupta da başlangıç IL-10 düzeyine göre 1. aydaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1. aya göre ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin total miktarlarının değerlendirilmesi

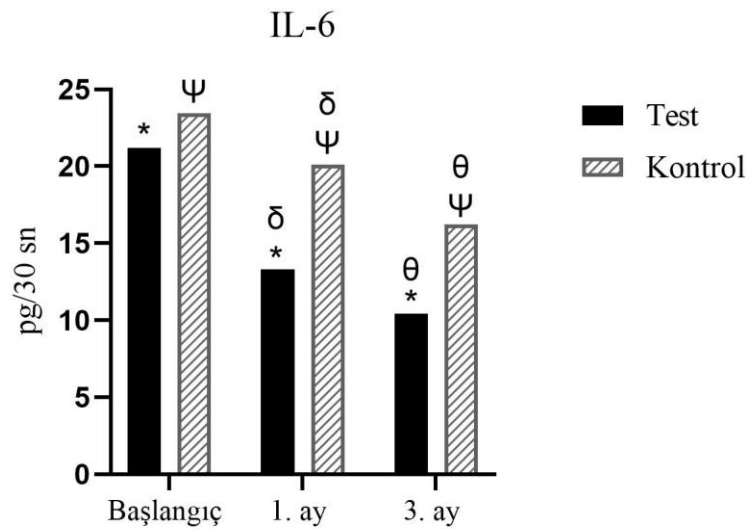
		Test	Kontrol	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	¹ p
IL-6 total (pg/30 sn)	Başlangıç	21.21±15.53 (16.29)	23.44±10.65 (22.34)	0.206
	1.ay	13.32±10.79 (11.29) ^a	20.12±10.68 (17.98) ^a	0.007*

	3.ay	10.45±9.17 (9.41) ^{ab}	16.21±8.77 (13.84) ^{ab}	0.004*
	² p	0.001**	0.001**	
IL-8 total (pg/30 sn)	Başlangıç	58.57±32.17 (48.18)	69.07±33.56 (60.14)	0.191
	1.ay	37.25±17.91 (28.38) ^a	58.43±31.48 (51.82) ^a	0.026*
	3.ay	29.72±16.38 (21.91) ^{ab}	47.12±25.73 (41.87) ^{ab}	0.014*
	² p	0.001**	0.001**	
IL-10 total (pg/30 sn)	Başlangıç	10.56±4.98 (9.02)	11.07±4.22 (9.6)	0.604
	1.ay	11.25±5.73 (9.98) ^a	12.70±5.01 (10.24) ^a	0.184
	3.ay	11.48±5.88 (10.02) ^a	12.98±5.36 (10.87) ^a	0.206
	² p	0.017**	0.002**	

¹Mann Whitney U test, ²Friedman Test, *p<0.05, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, *: Gruplar arası anlamlı fark, **: Grup içi anlamlı fark

^a: Başlangıca göre anlamlı fark

^b: 1. aya göre anlamlı fark



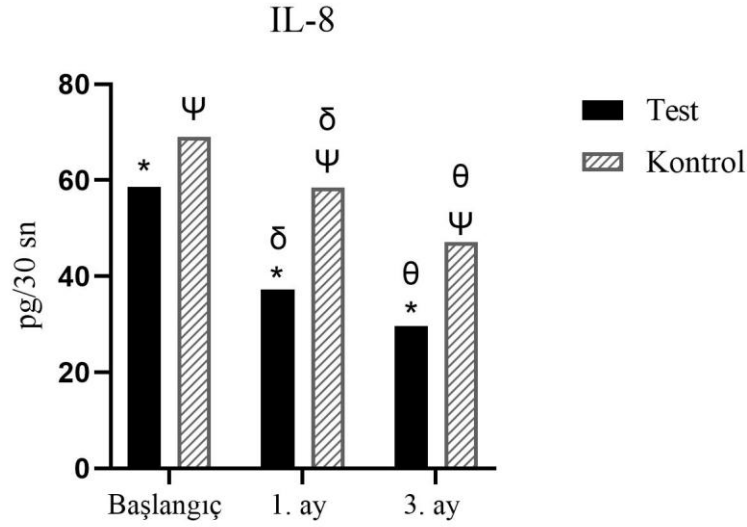
*, ^Ψ : Grup içi anlamlı fark ^δ, ^θ: Gruplar arası anlamlı fark

Şekil 4.4. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-6 total miktarı

Gruplar arasında, başlangıç IL-6 total miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). 1. ayda ve 3. ayda kontrol grubunun IL-6 düzeyi, test grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05) (Tablo 4.6).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-6 total miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). İki grupta da başlangıç IL-6 düzeyine göre 1. ay

ve 3. ay düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1. aya göre 3. aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.6).

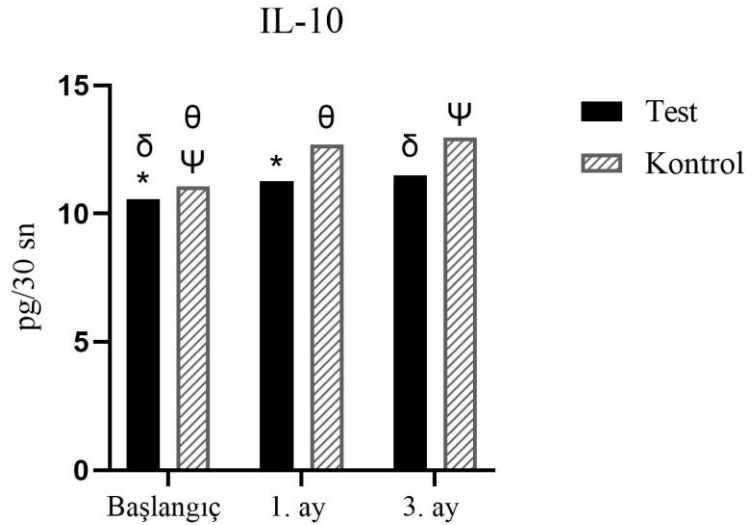


*, ψ : Grup içi anlamlı fark δ , θ : Gruplar arası anlamlı fark

Şekil 4.5. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-8 total miktarı

Gruplar arasında, başlangıç IL-8 total miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). 1. ay ve 3. ayda kontrol grubunun IL-8 düzeyi, test grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-8 total miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İki grupta da başlangıç IL-8 düzeyine göre 1. ay ve 3. aydaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1. aya göre 3. aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.6).



*, ψ , δ , θ : Grup içi anlamlı fark

Şekil 4.6. Çalışma süresi boyunca gruplar arası IL-10 total miktarı

Gruplar arasında, başlangıç, 1.ay ve 3.ay IL-10 total miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Test ve kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay IL-10 total miktarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İki grupta da başlangıç IL-10 düzeyine göre 1. ay ve 3. ay düzeylerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1. aya göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

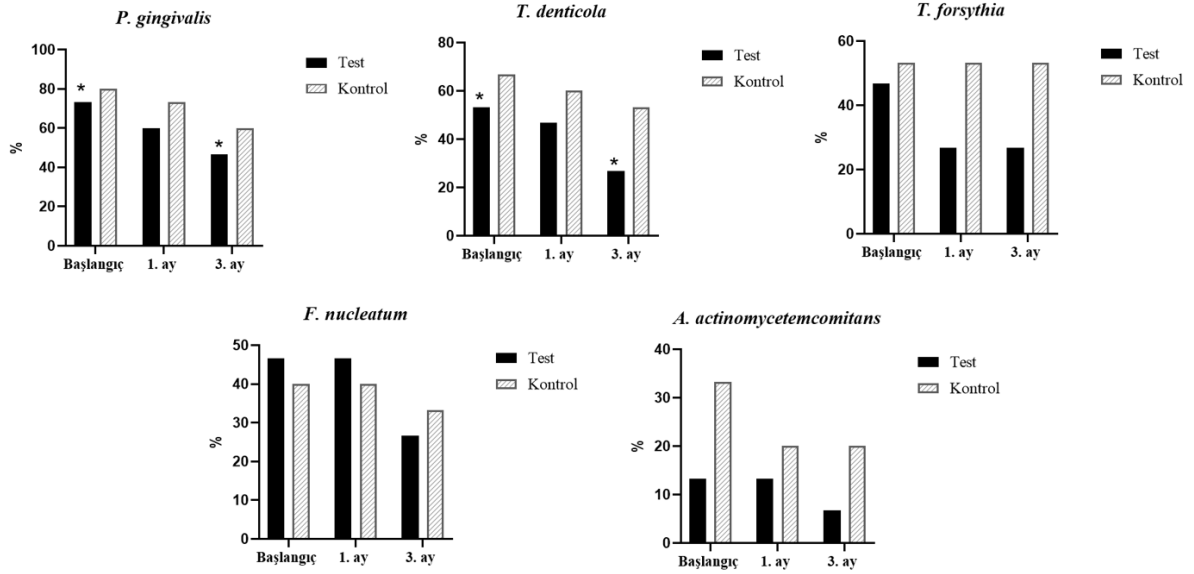
4.4. Mikrobiyolojik Bulgular

Tablo 4.7. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası mikrobiyolojik parametrelerin değerlendirilmesi

		Test	Kontrol	
		n (%)	n (%)	p
<i>P. Gingivalis</i>	Başlangıç	11 (%73.3)	12 (%80)	¹ 1.000
	1.ay	9 (%60)	11 (%73.3)	² 0.699
	3.ay	7 (%46.7) ^a	9 (%60)	² 0.714
	³ p	0.050*	0.097	
<i>T. denticola</i>	Başlangıç	8 (%53.3)	10 (%66.7)	² 0.709
	1.ay	7 (%46.7)	9 (%60)	² 0.714
	3.ay	4 (%26.7) ^a	8 (%53.3)	² 0.264
	³ p	0.039*	0.223	
<i>T. Forsythia</i>	Başlangıç	7 (%46.7)	8 (%53.3)	² 1.000
	1.ay	4 (%26.7)	8 (%53.3)	² 0.264
	3.ay	4 (%26.7)	8 (%53.3)	² 0.264
	³ p	0.065	1.000	
<i>F. Nucleatum</i>	Başlangıç	7 (%46.7)	6 (%40)	² 1.000
	1.ay	7 (%46.7)	6 (%40)	² 1.000
	3.ay	4 (%26.7)	5 (%33.3)	¹ 1.000
	³ p	0.065	0.368	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	Başlangıç	2 (%13.3)	5 (%33.3)	¹ 0.390
	1.ay	2 (%13.3)	3 (%20)	¹ 1.000
	3.ay	1 (%6.7)	3 (%20)	¹ 0.598
	³ p	0.368	0.135	

¹Fisher's Exact Test, ²Continuity (yates) düzeltmesi, ³Cochran's Q test, * $p<0.05$, *: Grup içi anlamlı fark

^a: Başlangıca göre anlamlı fark



P. gingivalis: *Porphyromonas gingivalis*, *T. denticola*: *Treponema denticola*, *T. forsythia*: *Tannerella forsythia*, *F. nucleatum*: *Fusobacterium nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* *:Grup içi anlamlı fark

Şekil 4.7. Çalışma süresi boyunca yapılan mikrobiyolojik ölçümlerin sonuçları

Gruplar arasında, başlangıç, 1.ay ve 3.ay *P. gingivalis* ve *T. denticola* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7)

Test grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay *P. gingivalis* görülme oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.050$; $p<0.05$). Başlangıçta *P. gingivalis* görülme oranına göre (%73.3), 1. ayda (%60) anlamlı bir değişim görülmezken ($p:0.157$; $p>0.05$), başlangıca göre 3. aydaki düşüş (%46.7) istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.046$; $p<0.05$). 1. aya göre ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p:0.157$; $p>0.05$) (Tablo 4.7).

Kontrol grubunda başlangıçta *P. gingivalis* görülme oranı %80, 1.ayda %73.3, 3.ayda %60 olup, aylara göre *P. gingivalis* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p:0.097$; $p>0.05$) (Tablo 4.7).

Test grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay *T. denticola* görülme oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.039$; $p<0.05$). Başlangıçta *T. denticola* görülme oranına göre (%53.3), 1. ayda (%46.7) anlamlı bir değişim görülmezken ($p:0.317$; $p>0.05$), başlangıca göre 3. ayda görülen düşüş (%26.7) istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0.046$; $p<0.05$). 1. aya göre ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p:0.083$; $p>0.05$) (Tablo 4.7).

Kontrol grubunda başlangıçta *T. denticola* görülme oranı %66.7, 1. ayda %60, 3. ayda %53.3 olup, aylara göre *T. denticola* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0.223; p>0.05) (Tablo 4.7).

Gruplar arasında başlangıç, 1. ay ve 3. ayda *T. forsythia*, *F. nucleatum* ve *A. actinomycetemcomitans* görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.7).

Test grubunda başlangıçta *T. forsythia* görülme oranı %46.7, 1. ayda %26.7, 3. ayda %26.7 olup, aylara göre *T. forsythia* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0.065; p>0.05) (Tablo 4.7).

Kontrol grubunda başlangıçta *T. forsythia* görülme oranı %53.3, 1. ayda %53.3, 3. ayda %53.3 olup, aylara göre *T. forsythia* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0.223; p>0.05) (Tablo 4.7).

Test grubunda başlangıçta *F. nucleatum* görülme oranı %46.7, 1. ayda %46.7, 3. ayda %26.7 olup, aylara göre *F. nucleatum* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0.065; p>0.05) (Tablo 4.7).

Kontrol grubunda başlangıçta *F. nucleatum* görülme oranı %40, 1. ayda %40, 3. ayda %33.3 olup, aylara göre *F. nucleatum* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0.368; p>0.05) (Tablo 4.7).

Test grubunda başlangıçta *A. actinomycetemcomitans* görülme oranı %13.3, 1. ayda %13.3, 3. ayda %6.7 olup, aylara göre *A. actinomycetemcomitans* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0.368; p>0.05) (Tablo 4.7).

Kontrol grubunda başlangıçta *A. actinomycetemcomitans* görülme oranı %33.3, 1. ayda %20, 3. ayda %20 olup, aylara göre *A. actinomycetemcomitans* görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0.135; p>0.05) (Tablo 4.7).

4.4.1. Toplam bakteri sayılarının değerlendirilmesi

Tablo 4.8. Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre olguların toplam bakteri sayıları

		Test	Kontrol	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	¹ p
Toplam Bakteri Sayısı	Başlangıç	2.33±1.05 (2)	2.73±1.33 (3)	0.414
	1.ay	1.93±1.28 (2) ^a	2.47±1.41 (2) ^a	0.302
	3.ay	1.33±1.40 (1) ^{ab}	2.20±1.47 (2) ^{ab}	0.092
	² p	0.001*	0.002*	

¹Mann Whitney U test, ²Friedman Test, * $p<0.05$, *: Grup içi anlamlı fark

^a: Başlangıca göre anlamlı fark

^b: 1. aya göre anlamlı fark

Gruplar arası başlangıç, 1. ay ve 3. ayda toplam bakteri sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8)

Test ve kontrol grubunda 1. ay ve 3. ay bakteri sayılarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İki grupta da başlangıç bakteri sayısına göre 1. ay ve 3. aydaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 1. aya göre 3. aydaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.8)



5. TARTIŞMA

Randomize kontrollü bu çalışmanın amacı Evre 3 periodontitis hastalarında DYT+KYD'ye destek olarak kullanılan probiyotik tabletin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisini değerlendirmektir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre test ve kontrol grubunda klinik bulgulara anlamlı azalma olmuştur. Test ve kontrol grubunda IL-6 ve IL-8 total miktarı başlangıca göre 1. ay ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalırken IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Test grubu IL-6 ve IL-8 total miktarı 1. ay ve 3. ayda; IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu ise 1. ayda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Test ve kontrol grubunda IL-10 total miktarı başlangıca göre 1. ayda ve 3. ayda, IL-10 konsantrasyonu ise başlangıca göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Mikrobiyolojik analizlerde elde edilen verilere göre *P. gingivalis* ve *T.denticola* seviyesi test grubunda başlangıca göre 3. ayda anlamlı azalma göstermiştir. *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* ve *F. nucleatum* seviyelerinde test ve kontrol grubunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Tablet takviyesinin, mikrobiyolojik ve inflamatuvar yanıtı olumlu etki ettiği görülmüştür.

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen yumuşak dokunun, alveolar kemiğin ve dişleri destekleyen bağ dokusunun kronik inflamatuvar durumlarını kapsamaktadır (1, 31). Periodontitisin özellikleri arasında dişeti iltihabı, KAK, alveoler kemik kaybı, mobilité, sondalama sırasında kanama ve patolojik migrasyon yer almaktadır (184, 185).

Periodontal hastalıkların, kompleks dental biyofilmdeki nispeten sınırlı sayıda periodontal patojen tarafından başlatıldığı bilinmektedir (186, 187). Periodontal ortamdaki gingival doku iltihabına ve kemik yıkımına neden olabilecek bakteri suşları periodontal patojenler olarak tanımlanmaktadır (188). Periodontitis ile ilişkili ana patojenik ajanlar *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'dır (189).

Periodontal tedavi geleneksel olarak başlangıçta cerrahi olmayan tedaviyi ve ardından yeniden değerlendirmeyi içermektedir (5). Periodontal enfeksiyonların kontrolü için yapılan tedavilerin çoğunluğu mekaniktir ve supragingival ve subgingival plağın fiziksel olarak uzaklaştırılmasına dayanmaktadır (6). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkisini arttırmak için fotodinamik tedavi, antiseptikler veya antibiyotikler gibi yardımcı tedaviler önerilmiştir (7). Antimikrobiyal ajanların lokal uygulamasının periodontal patojenleri daha da baskılayabileceği ve böylece mekanik debridmanın klinik

ve mikrobiyal faydasını arttırabileceği mantıklı görünmektedir (8, 9). Ancak bu ajanların etkileri kısa sürmekte, yan etkileri bulunmakta ve kullanımları sonucunda direnç gelişebilmektedir. Bu özellikleri kullanımlarını sınırlı hale getirmektedir (8, 9). Periodontal hastalığın tedavisinde hastalıkla ilişkili türlerin ortadan kaldırılması yerine mikrobiyal ekolojik dengenin yeniden sağlanmasına dayalı önleyici yaklaşımlar önerilmektedir (107). Probiyotikler periodontal patojenlerin inhibisyonu yoluyla faydalı bakterilerin oranını artırarak oral mikrobiyal ekolojik dengeyi yeniden sağlayabilir ve sonraki konak yanıtını modüle edebilir. Bu nedenle, probiyotik kullanımının periodontitisin klinik yönetiminde potansiyel faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir (108).

Probiyotiklerin oral mikroflorada yaşamlarını sürdürebileceği ve mikrobiyal dental plağın karmaşık ekosisteminde işlev görebilecekleri tahmin edilmektedir (126). Probiyotiklerin aynı zamanda ağız boşluğundaki mukozal immüniteyi modüle edebileceği düşünülmektedir (19). Son zamanlarda, probiyotiklerin ağızdaki rolü ve etkileri üzerine in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmıştır (118, 138, 168-170, 177, 190, 191). Probiyotiklerin oral mukozada etkili olabilmeleri için diş dokusuna yapışmaları, kolonize olmaları ve biyofilmin bir parçası olmaları gerekmektedir (126).

En yaygın kullanılan probiyotik suşlar *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacillus* cinslerine aittir (192). Tekçe ve ark. yaptıkları çalışmada, periodontitis hastalarında *L. reuteri* içeren pastilleri kullandırmışlardır. Pastillerin klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar üzerindeki etkisini ve periodontal ceplerdeki *L. reuteri* kolonizasyonunu değerlendirmişlerdir (118). Vivekananda ve ark. kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada *L. reuteri* içeren pastilin klinik ve mikrobiyolojik etkilerini değerlendirmişlerdir (177). Benzer şekilde Teughels ve ark. yaptıkları plasebo kontrollü klinik çalışmada *L. reuteri* içeren probiyotik pastillerin klinik ve mikrobiyolojik etkilerini değerlendirmişlerdir (168). İnce ve ark. çalışmasında kronik periodontitis hastalarında *L. reuteri* içeren pastil kullanmışlar ve pastillerin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir (193). Toiviainen ve ark. yaptıkları çalışmada oral yoldan uygulanan *B. animalis subsp. lactis* BB-12 ve *L. rhamnosus GG*'nin tükürük mutans streptokok sayısı, plak miktarı, dişeti iltihabı ve ağız mikrobiyotası üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir (138). Mayanagi ve ark. laktobasillerin oral yoldan uygulanmasının supra/subgingival plaktaki bakteri popülasyonuna etkisini değerlendirmek için *L. Salivarius* WB21 içeren

tabletleri kullanmışlardır (194). Alkaya ve ark. gingivitis hastalarında yaptıkları çalışmada içerisinde *Bacillus pumilus* (*B. pumilus*), *Bacillus megaterium* (*B. megaterium*) ve *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) probiyotik bakterileri bulunan diş macunu, gargara, diş fırçası temizleyicisi kullanımının klinik etkilerini değerlendirmişlerdir (195). Kang ve ark. yaptıkları çalışmada *W. cibaria*'nın halitozis üzerine etkilerini in vitro ve in vivo değerlendirmişlerdir (196). He ve ark. halitozis üzerine yaptıkları çalışmada *S. salivarius* K12 içeren tablet kullanmışlardır (197). Bizim çalışmamızda *S. salivarius* K12 içeren probiyotik tablet kullanılmıştır. *S. Salivarius*, ağız boşluğunun mikrobiyal ekolojisinde erken kolonize olan ve dil sürüntüsünden izole edilen bir türdür (198). *S. Salivarius* K12 suşu salivarisin A2 ve salivarisin B olmak üzere iki bakteriyosin üretmektedir (199). Bakteriyosin üretimine ek olarak, immünomodülatör özelliklere sahiptir ve konak savunma sürecine aktif olarak katkıda bulunmaktadır (174). Bu probiyotiğin insan tüketimi için güvenli olduğu (200, 201) ve insan ağız boşluğunda, özellikle dil sırtında ve diğer mukozal yüzeylerde varlığını sürdürebildiği belirtilmiştir (202). Ayrıca *S. Salivarius* K12 ağız boşluğundan izole edildiğinden ve antibakteriyel maddeler salgıladığından oral hastalıklarının tedavisinde tercih edilmektedir (203). Bu bakterinin çeşitli bakteri ve mantarlara karşı güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (204). Yapılan bir çalışmada oral patojen olan *Streptococcus pyogenes*'e karşı in vitro inhibe edici aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (205). *S. salivarius* K12, ağız boşluğunda kullanılması amaçlanan bir probiyotiktir (201). Şimdiye kadar *S. salivarius* K12 içeren tabletin periodontal tedaviye destek olarak kullanımının etkisini değerlendiren klinik bir çalışma yapılmamıştır. Boğaz florasının korunmasına yardımcı olmak ve bağışıklık yanıtını güçlendirmek için önerilen bu probiyotiğin ağız ortamında da etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Probiyotikler sakız, süt, pastil, tablet, gargara şeklinde uygulanabilmektedir (127). Krasse ve ark. gingivitis hastalarında yaptıkları çalışmada *L. Reuteri* içeren probiyotikli sakız kullanmışlardır (125). Mayanagi ve ark. çalışmasında *L. Salivarius* içeren tablet kullanmışlardır (194). Staab ve ark. probiyotik içeren sütün gingival sağlık üzerine etkisini araştırmışlardır (14). Teughels ve ark. periodontitis hastalarında *L. Reuteri* içeren pastilleri kullanmışlardır (168). Kuru ve ark. gingivitis hastalarına probiyotik içeren yoğurt kullandırmışlardır (171). Alkaya ve ark. *B. subtilis*, *B. megaterium* ve *B. pumilus* içeren diş macunu, ağız gargarası ve diş fırçası temizleyici kullanmışlardır (195). Kullanılan bu formların her birinin ağızda maruz kalma süresinin farklı olmasından

dolayı en etkili yolun hangi taşıyıcı olduğu bilinmemektedir (206). Bizim çalışmamızda probiyotiğin tablet formu kullanılmıştır. Tablet formunun ağızda eritilerek kullanılmasıyla ağız ortamının probiyotiğe maruz kalma süresi artacağından hastalara gece yatmadan önce ağız hijyenlerini sağladıktan sonra bir tane tableti ağızda emerek kullanmaları önerilmiştir.

Oral olarak kullanılan probiyotiklerin etkili olabilmesi için tüketilen ürün içerisinde en az 10^6 cfu olması gerektiği belirtilmektedir (207). Çalışmamızda kullandığımız *S. salivarius* K12 içeren probiyotik tabletlerin her birinde 10^9 cfu probiyotik bakteri bulunmaktadır. Bu doz günlük alınması gereken probiyotik düzeyini karşılamaktadır.

Probiyotik tabletlerin günlük uygulama dozları ve toplam kullanım süreleri farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda günlük alınan probiyotik tablet miktarı birden dörde kadar değişiklik göstermektedir (206). Vivekananda ve ark. tedaviden 21 gün sonra başlayarak 21 gün boyunca günde 1 adet tablet kullandırmışlardır (177). Vicario ve ark. yaptıkları çalışmada 30 gün boyunca günde 1 adet probiyotik tablet kullandırmışlardır (208). Szkaradkiewicz ve ark. yaptığı çalışmada hastalar 2 hafta boyunca günde 2 adet probiyotik tablet kullanmıştır (209). İnce ve ark. 21 gün boyunca günde 2 adet probiyotik tablet kullandırmışlardır (193). Tekce ve ark. hastalara 21 gün boyunca günde 2 adet tablet kullandırmışlardır (118). Shimauchi ve ark. çalışmasında 56 gün boyunca günde 3 adet tablet kullandırmıştır (19). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada 14 gün boyunca günde 3 adet probiyotik tablet kullandırmışlardır (137). Toiviainen ve ark. çalışmasında 4 hafta boyunca günde 4 adet probiyotik tablet kullandırmıştır (138). Bizim çalışmamızda da hastalar 1 ay boyunca günde 1 defa probiyotik tablet kullanmışlardır.

Periodontal indeksler, ortaya çıktıkları yıllardan bu yana periodontal hastalığın tanımlanmasına, önlenmesine ve tedavisine katkıda bulunmuştur (210). Diş yüzeyindeki mikrobiyal dental plak ve eklenti miktarını ölçmek için Pİ (178) , dişeti inflamasyonunu belirlemek amacıyla Gİ (179) kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar probiyotik uygulamasının kronik gingivitis ve periodontitis hastalarında Pİ, Gİ, SK'da azalma sağladığını göstermektedir (21, 125, 167, 211). Lee ve ark. çalışmasında *L. brevis* CD2'yi, deneysel gingiviste kullanmış ve gingival indeksi azalttığını görmüşlerdir. Bu etkisini DOS'taki güçlü proinflamatuvar aracı olan nitrik oksit üretimini azaltmasıyla sağladığı düşünülmüştür (137). Tekçe ve ark. 40 periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada Pİ, Gİ ve SK indekslerindeki azalmanın DYT+KYD'ye destek olarak *L. reuteri* tablet kullanılan grupta daha fazla olduğunu bulmuşlardır (118). Kuru ve ark. gingivitis

hastalarında yaptığı çalışmada *B. animalis subsp. lactis* DN-173010 ile takviye edilmiş yoğurdun 4 haftalık kullanımının ve ardından 5 günlük fırçalamama döneminin plasebo yoğurda karşı etkisini değerlendirmişlerdir. 5 günlük fırçalamama döneminden önce test ve kontrol grubu arasında klinik ölçümlerde anlamlı fark görülmediği fırçalamama döneminden sonra ise test grubunda Pİ, Gİ ve SK indekslerindeki azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı olduğu görülmüştür (171). Alkaya ve ark. çalışmalarında *B. pumulus*, *B. subtilis* ve *B. megaterium* içeren gargara, diş fırçası temizleyici ve diş macunu kullanmışlardır. 8 haftalık takipte test ve plasebo grubu arasında Pİ, Gİ, SK açısından anlamlı bir fark bildirmemişlerdir (195). Alanzi ve ark. yaptıkları çalışmada test grubuna 4 hafta süreyle *B. animalis subsp. lactis* BB-12 ve *L. rhamnosus* GG (LGG) ve içeren pastilleri kullandırmışlardır. 4 hafta sonunda, test grubunda gingival indeks değerlerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir (212). Iniesta ve ark. çalışmasında test grubuna 28 gün boyunca *L. reuteri* DSM 17938 / ATCC 5289 içeren tabletleri kullandırmışlardır. Pİ, Gİ, SK düzeylerinde probiyotik grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (15). Jagadeesh ve ark. *Bacillus coagulans* içeren probiyotik tabletin klinik etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada tablet verilen grubun Gİ ve SK indekslerinde görülen azalmanın kontrol grubundan daha fazla olduğunu görmüşlerdir (213). Montero ve ark. gingivitis hastalarında yaptıkları çalışmada *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*), *L. brevis* ve *Pediococcus acidilactici* (*P. acidilactici*) probiyotik bakterilerinin Gİ ve Pİ düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Test grubuna bu bakterileri içeren tabletler verilmiştir. Test ve kontrol grubunda başlangıca göre Gİ ve Pİ skorları azalmıştır. İki grup arasında istatistiksel düzeyde fark bulunmamıştır (214). Bizim çalışmamızda da başlangıca göre 1. ayda ve 3. ayda Pİ, Gİ ve SK düzeylerinde görülen azalma test ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızın sonucuna göre cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda klinik bulgulara iyileşme görülürken probiyotik kullanımının bu iyileşmeye ek faydası olmadığı görülmüştür.

Son zamanlarda yapılan sistematik bir inceleme, probiyotiklerin DYT+KYD ile birlikte kullanımının önemli fayda sağladığını, 3 ve 12 ayda daha fazla SD azalması ve KAS kazanımı sağladığını bildirmiştir (215). Buna karşılık bir derlemede, 6 aylık takip süresi olan çalışmalarda probiyotiklerin DYT+KYD'ye ek olarak kullanılmasının etkisi incelenmiş ve net bir klinik faydası doğrulanmamıştır (216). Tekçe ve ark. kronik periodontitisi olan 40 hastada yaptığı çalışmada DYT+KYD sonrası test grubuna *L.*

reuteri içeren probiyotik tablet verilmiş kontrol grubuna plasebo tablet verilmiştir. Klinik ölçümler başlangıç 21, 90, 180 ve 360. günde yapılmıştır. Tedaviden sonra ölçülen Pİ, Gİ, BOP ve SD tüm zaman noktalarında test grubunda daha düşük bulunmuştur. 360. günde cerrahi müdahale gereken diş sayısının kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (118). İnce ve ark. çalışmasında 30 kronik periodontitis hastasını test ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayırmıştır. DYT+KYD'yi takiben test grubuna *L. reuteri* içeren probiyotik tablet, kontrol grubuna plasebo tablet verilmiştir. Klinik ölçümler başlangıç, 21. gün, 90. gün, 180. gün ve 360. günde yapılmıştır. Tüm zaman noktalarında KAS kazancı ve SD azalması test grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (193). Minic ve ark. 80 periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada test grubunda periodontal cebe probiyotik uygulamışlar kontrol grubuna herhangi bir müdahalede bulunmamışlardır. Klinik ölçümler başlangıç, 7. gün ve 30. günde yapılmıştır. SD skorunun başlangıca göre 7. günde gruplar arasında anlamlı fark göstermediği fakat başlangıca göre 30. günde test grubunda anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür (217). Invernici ve ark. 41 kronik periodontitis hastasını dahil ettikleri çalışmada *B. animalis* subsp. *lactis* HN019 içeren probiyotik pastillerin klinik etkilerini incelemişlerdir. Klinik ölçümler başlangıç, 30. gün ve 90. günde yapılmıştır. Probiyotik grubunun 90. günde kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha fazla SD azalması ve KAS kazancı gösterdiği bulunmuştur (218). Bizim çalışmamızda başlangıç düzeylerine göre 1. ay ve 3. ayda test ve kontrol grubunda KAS ve SD'de anlamlı azalma gözlenmiştir. Ancak bu klinik ölçümler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak probiyotiklerin DYT+KYD'ye destek olarak kullanımının ataçman kazancı ve cep derinliği azalması üzerinde ek bir fayda sağlamadığı görülmektedir.

Çalışmamızda en derin cebe sahip bir diştan başlangıç, 1. ay ve 3. ayda subgingival plak örneği alınmış ve mikrobiyolojik olarak analiz edilmiştir. Subgingival plak örnekleri *paper pointler*, küretler, özel tasarlanmış cihazlar ve gingival yıkama yöntemiyle elde edilebilmektedir (219, 220). Bunlardan en sık kullanılanları steril küret ve *paper point* yöntemidir. *Paper point* yönteminin dokuları daha az travmatize ettiği ve bundan dolayı daha az kanamaya sebep olduğu bilinmektedir (42, 43). Bizim çalışmamızda subgingival plak örnekleri steril 40 numaralı endodontik *paper point* kullanılarak elde edilmiştir.

Patojen mikroorganizmaları tespit etmek ve sayılarını belirlemek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar mikroskopi, bakteri kültürü, enzimatik testler,

immünolojik testler, DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ve PZR yöntemleridir (221). Bu yöntemlerden bazıları probiyotiklerin periodontal hastalıklarda kullanımının etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda kullanılmıştır. Invernici ve ark. yaptıkları çalışmada subgingival mikrobiyolojik örnekleri dama tahtası DNA-DNA hibridizasyon yöntemiyle analiz etmişlerdir (218). Iniesta ve ark. tükürük ve subgingival bölgedeki patojenleri incelemek için PZR yönteminin kullanmışlardır (15). Tekçe ve ark. çalışmasında bakteriyel kültür yöntemi kullanmışlardır (118). Bu teknikler arasındaki PZR tekniği, periodontal bakterilerin tespiti, tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için kullanılan doğru, hassas ve hızlı uygulanabilir bir tekniktir (222, 223). Bu nedenle bizim çalışmamızda da mikrobiyolojik örnekleri analiz etmek için PZR yöntemi kullanılmıştır.

Periodontal hastalıklar, dentogingival kompleksin inflamatuvar ve destrüktif hastalıklarıdır. Hastalığın genellikle multifaktöriyel etiyolojiye sahip olduğu düşünülse de, veriler subgingival plak biyofilmindeki bazı spesifik gram-negatif mikroorganizmaların periodontitisin başlamasında ve ilerlemesinde majör rol oynadığını göstermektedir (34). *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *T. forsythia* majör periodontal patojenler olarak kabul edilmektedir (43). *A. actinomycetemcomitans* ve *P. intermedia* da periodontitis hastalarında subgingival bölgeden izole edilen bakterilerdir (224-226). Periodontal hastalıkların tedavisi için dental biyofilm kontrolünün önemini destekleyen bilimsel kanıtlar vardır (90, 91). Çoğu durumda bu, dişlerin supra ve subgingival bölgelerinin mekanik enstrümantasyonu ile sağlanmaktadır (93, 95). DYT+KYD, biyofilmin düzensizleşmesi ve diş taşının temizlenmesini bunun sonucunda periodontal patojenlerin azalması ve sağlıkla uyumlu bir mikrobiyotanın yeniden oluşmasını sağlamaktadır (96, 227). Yapılan çalışmalarda DYT+KYD sonrası *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* seviyelerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür (96, 227-229). Colombo ve ark. yaptıkları çalışmada kronik periodontitisli hastalarda yapılan DYT+KYD sonrası periodontal patojenlerin sayısını değerlendirmiş ve tedavi öncesine göre anlamlı düşüş olduğunu görmüşlerdir (230). Bununla birlikte, bazı bölgeler DYT+KYD sonrası iyileşmeye zayıf yanıt verebilir. Bunun nedeninin DYT+KYD'den sonra periodontal cepte kalan subgingival biyofilm olduğu düşünülmektedir (231). Bu nedenle subgingival enstrümantasyonun sonuçlarını iyileştirebilecek ek tedaviler için sürekli bir arayış vardır (232). Antimikrobiyal ajanlar ve antibiyotikler mekanik tedaviye destek olarak kullanılabilmektedir (104). Fakat bu ajanların yan etkileri ve direnç geliştirme olasılıklarından dolayı probiyotik fikri gündeme gelmiştir (9). Yapılan çalışmalarda probiyotikler mekanik tedaviye destek olarak kullanılmış ve patojen

mikroorganizmalar üzerindeki etkisiyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Laktik asit üreten bakterilerin çeşitli periodontopatojenler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla belgelenmiştir (233-235). Teughels ve ark. periodontitisli bireylerde *L. reuteri* içeren pastillerin cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Katılımcılar test ve kontrol gruplarına ayrılmış, test grubuna *L. reuteri* içeren pastiller, kontrol grubuna plasebo pastiller verilmiştir. 12 hafta sonunda, test grubundaki *P. gingivalis* sayısındaki azalma istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda, *L. reuteri* içeren pastillerin kronik periodontitisli bireylerde mikrobiyolojik açıdan faydalı olabileceği bildirilmiştir. (168). Tekçe ve ark. 40 periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada katılımcıları test ve kontrol grubu olarak ikiye ayırmışlardır. Test grubuna DYT+KYD sonrası *L. reuteri* içeren tablet, kontrol grubuna plasebo tablet vermişlerdir. Mikrobiyolojik ölçümler başlangıç, 21. gün, 90. gün, 180. gün ve 360. günde yapılmış ve anaerobik bakteri yüzdesi ve toplam bakteri sayısı değerlendirilmiştir. Test grubundaki bakteri sayısı 360. gün haricindeki zaman noktalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. 360. günde ise her iki gruptaki değerlerin neredeyse başlangıç seviyelerine geri döndüğü gözlemlenmiştir (118). Iniesta ve ark. 40 gingivitis hastasında 8 hafta süren çalışma yürütmüşlerdir. Katılımcıları test ve kontrol olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Test grubuna *L. reuteri* içeren tablet, kontrol grubuna plasebo tablet vermişlerdir. Probiyotik tabletin subgingival ve tükürük mikrobiyotası üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. 4 hafta sonra test grubunda toplam anaerobik bakteri sayısı ve subgingival *P. gingivalis* sayısı anlamlı azalma görülmüştür. 8 hafta sonra test grubunda *P. intermedia* sayısı anlamlı azalma göstermiştir. (15). Montero ve ark. gingivitis hastasında yaptıkları çalışmada katılımcıları test ve kontrol grubu olarak ikiye ayırmıştır. Test grubuna *P. acidilactici*, *L. brevis* ve *L. plantarum* içeren probiyotik tabletleri, kontrol grubuna plasebo tabletleri vermişlerdir. Başlangıçta ve 6 hafta sonra *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *Campylobacter rectus* düzeyleri ölçülmüş ve sadece *T. forsythia* düzeyinin test grubunda anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür (214). Oliviera ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında deneysel periodontitis oluşturmuşlar ve periodontal ceplere lokal olarak *B. animalis subsp. lactis* HN019 uygulamışlardır. Kontrol bölgesine kıyasla probiyotik uygulanan bölgede *P. intermedia* düzeyi anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (236). Zhao ve ark. *L. acidophilus* ve *B. adolescents*'in *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* üzerindeki olası inhibitör etkinliğini değerlendirmek için in vitro çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda *L.*

acidophilus'un *P. gingivalis* üzerinde inhibitör etkisi olduğu buna karşılık *B. adolescents*'in iki periodontal patojen üzerinde de antagonist etkisi olmadığı görülmüştür (237). Kang ve ark. *L. reuteri*'nin periodontopatojen bakteriler üzerindeki etkisini değerlendirmek için in vitro çalışma yapmışlardır. Çalışmada *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* patojenik bakterileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak *L. reuteri*'nin patojen mikroorganizmaları inhibe ettiği görülmüştür (238). Benzer şekilde Baca-Castanon ve ark. *L. reuteri*'nin etkinliğini değerlendiren in vitro çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında *L. reuteri*'nin, *Actinomyces naeslundii*(*A. naeslundii*) ve *T. forsythia* üzerindeki inhibitör etkisini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak *L. reuteri*'nin, *T. forsythia* üzerinde anlamlı inhibitör etkiye sahip olduğu fakat *A. naeslundii* üzerinde böyle bir etkisi olmadığı görülmüştür (239). Jasberg ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada *B. animalis subsp. lactis* Bb12 ile oral *Bifidobacterium dentium* ve *B. longum* izolatlarının supragingival ve subgingival biyofilm üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamışlardır. Sonuç olarak tüm bifidobakterilerin *P. gingivalis*, *A. naeslundii* ve *F. nucleatum*'dan oluşan subgingival biyofilmlere entegre olduğunu ancak sadece *P. gingivalis* sayısını önemli ölçüde azalttığını görmüşlerdir. Ayrıca çalışmanın sonuçlarına göre bifidobakterilerin *A. naeslundii* içeren supragingival biyofilmlere entegrasyonunun daha düşük olduğu görülmüştür (170). Bu sonuç Baca-Castanon ve arkadaşlarının *L. reuteri* üzerinde yaptıkları in vitro çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. Laleman ve arkadaşları, *Streptococcus oralis* KJ3, *Streptococcus rattus* JH145 ve *Streptococcus uberis* KJ2 içeren probiyotik tabletlerin cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Katılımcılar test ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Mikrobiyolojik parametreler açısından 24 haftalık takip sonunda, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (190). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre, test grubunda *P. gingivalis* ve *T. denticola* seviyelerinde başlangıça kıyasla 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Ancak 3. ayda bu mikroorganizmaların düzeylerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise *P. gingivalis* ve *T. denticola* seviyelerinde, başlangıç ile 1. ay ve 3. ay arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç probiyotik kullanımının bu bakterilerin periodontal ceplerde yeniden kolonizasyonunu geciktirici etkisi olabileceğini düşündürülebilir. Başlangıç ve takip dönemlerinde *T. denticola* ve *P. gingivalis* düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Test ve kontrol gruplarında, başlangıç ile 1. ay ve 3. ay arasındaki karşılaştırmalarda *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* ve *T. forsythia* seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit

edilmemiştir. Bu sonuçlar DYT+KYD tedavisi ile *F. nucleatum* ve *A. actinomycetemcomitans*'in ile ağız içinde baskılanmasının veya ortadan kaldırılmasının çok zor olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur (240-243). Çalışmamızdan elde edilen sonuca göre DYT+KYD'ye destek olarak probiyotik kullanımı da bu sonucu değiştirmemiştir.

Test ve kontrol grupları arasında, başlangıç, 1. ay ve 3. ay toplam bakteri sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Başlangıç düzeylerine göre 1. ay ve 3. ayda iki grupta da toplam bakteri sayısında azalma gözlenmiştir. DYT+KYD'ye destek olarak probiyotik kullanımının toplam bakteri sayısı üzerinde ek bir üstünlüğü bulunmamıştır.

DOS invaziv olmayan bir şekilde kolayca elde edilebildiğinden, potansiyel bir yardımcı tanı aracı olarak önerilmektedir. DOS hem fizyolojik hem de inflamatuvar eksüda içermektedir. Bu nedenle dişeti ve mukozal inflamasyon ile doku ve kemik yıkımı için biyobelirteçlerin tanımlanmasını mümkün kılmaktadır (244). DOS, kapiller tüp yöntemi, dişeti oluğu yıkama yöntemi, kâğıt strip yöntemiyle toplanabilmektedir (245). Çalışmamızda DOS, Luchesi ve ark. tarafından açıklandığı gibi, emici kağıt stripler kullanılarak toplanmıştır (246). Yayınlanmış bir çalışmaya göre DOS örneğinin dişeti cebine 30 sn yerleştirilen kağıt strip yöntemiyle alınmasının standart ve ideal bir çalışma metodu olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda kağıt stripler dişeti oluğunda 30 sn bekletilmiştir (247). Alınan örnekler ELISA yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. İlk olarak Engvall ve Perlmann tarafından tanımlanan ELISA, enzimle işaretlenmiş bir antikor kullanılarak bir antijenin tespiti ve kantitasyonu için hızlı ve hassas bir yöntem olduğundan dolayı (248) çalışmamızda ELISA yöntemi kullanılmıştır.

DOS hacmi periodontal ve gingival hastalıkların teşhisinde ve takibinde kullanılabilmektedir (247). DOS hacmindeki artış, periodontal dokulardaki inflamasyonun erken bir göstergesidir (248). Periodontal tedavinin DOS hacmi üzerinde etkisi yapılan çalışmalarda incelenmiş ve periodontal tedavi sonucu DOS hacminde azalma meydana geldiği görülmüştür (249, 250). Periodontal tedaviye destek olarak probiyotik kullanılan çalışmalarda DOS hacmi değerlendirilmiştir. Twetman ve ark. gingivitis hastalarında yaptıkları çalışmada test grubundaki katılımcılar *L. reuteri* içeren tableti 14 gün boyunca kullanmışlardır. Başlangıçta ve 28 gün sonrasında DOS hacimleri ölçülmüştür. DOS hacmindeki azalmanın test grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede fazla olduğu görülmüştür (21). Slawik ve ark. sağlıklı diş etlerine

sahip 28 yetişkin dahil edildiği çalışmasında test grubuna 4 haftalık bir süre boyunca günlük olarak probiyotik süt içeceği tüketmeleri önermiştir. Kontrol grubuna herhangi bir probiyotik yiyecek veya içecek verilmemiştir. Probiyotik içeceğin tüketilmesinden 2 hafta sonra, katılımcılara 14 gün boyunca dişlerini fırçalamamaları önerilmiştir. Başlangıçta ve 1, 3, 5, 7 ve 14. günlerde DOS hacmi değerlendirilmiştir. Başlangıçta test grubundaki DOS hacmi kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. 14. günde ise test grubundaki DOS hacmi anlamlı seviyede düşüktür. DOS hacmi azalmasının test grubunda daha fazla olduğu görülmektedir (251). Bizim çalışmamızda DOS hacmi test grubunda başlangıca göre 1. ay ve 3. ayda; kontrol grubunda ise başlangıca göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Test ve kontrol grubunda 1. ayda DOS hacminin azalması inflamasyonun baskılandığını göstermektedir. Probiyotik kullanılan grupta 3. ayda meydana gelen azalmanın anlamlı bulunması probiyotiklerin lokal inflamasyonu baskılama etkisinin devam ettiğini DYT+KYD uygulamasına ek fayda sağladığını göstermektedir.

Periodontal hastalıklarda sitokinler, inflamatuvar yanıtı tetikleyen anahtar moleküllerdir. Pro-inflamatuvar sitokinler patojenlere karşı savunmayı sağlarken, aynı zamanda periodontal doku ve kemik yıkımına yol açabilmektedir. Anti-inflamatuvar sitokinler ise bu yıkımı sınırlamaya çalışmaktadır (64). IL-1 β , IL-6 ve IL-8 pro-inflamatuvar fonksiyonlara; TGF- β , IL-4 ve IL-10 anti-inflamatuvar fonksiyonlara sahip sitokinlerdendir (76). Proinflamatuvar sitokinlerin periodontal doku yıkımına katkıda bulunduğu (4, 67, 68), anti-inflamatuvar sitokinlerin ise alveoler kemik kaybını azalttığı ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı (64, 69) bilinmektedir.

Sistematik bir inceleme ve meta-analizde IL-1 β , IL-6'nın periodontitis tanısı konan deneklerde kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (252). Yapılan çalışmalarda DOS IL-6 düzeyinin kronik ve refraktör periodontitiste periodontal hastalık ilerlemesi sırasında arttığı gözlenmiştir (253, 254). Yapılan bir çalışmada sağlıklı katılımcılardan oluşan kontrol grubuna kıyasla periodontitis hastalarında dişeti olduğu sıvısında anlamlı derecede daha yüksek TNF- α IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-8 seviyeleri olduğu görülmüştür (255). Buna karşılık Teles ve diğerleri periodontitisli denekler ve kontroller arasında IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α düzeyleri açısından önemli bir farklılık bildirmemiştir (256). DOS IL-10 seviyeleri üzerine yapılan çalışmalar çelişkili bulgularla sonuçlanmıştır. Gamonal ve ark. periodontal tedavi sonucunda DOS IL-10 miktarında bir azalma bildirmişlerdir (257). Del Peloso Ribeiro ve diğerleri DOS IL-10 düzeyinin cerrahi olmayan periodontal

tedaviyi takiben istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır (258). Goutoudi ve ark. periodontal açıdan sağlıklı ve inflamasyonlu bölgelerdeki DOS IL-10 düzeyleri açısından fark olmadığını ve mekanik debridman sonrasında IL-10 düzeyinde anlamlı farklılık meydana gelmediğini bildirmişlerdir (259).

DYT+KYD'ye destek olarak probiyotik kullanımının sitokinler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Tükürük, DOS ve dişeti biyopsilerini inceleyen bazı klinik ve klinik öncesi çalışmalar, probiyotik alımının çeşitli proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerin seviyelerini etkileyebileceğini göstermektedir (19, 167, 260, 261). Probiyotiklerin, pro-inflamatuvar sitokinler üzerinde inhibisyon ve anti-inflamatuvar sitokinler üzerinde aktivasyon etki gösterdiği öne sürülmektedir (21, 262). Invernici ve ark. 41 periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada katılımcıları test ve kontrol grubu olarak ikiye ayırmışlardır. Test grubuna *B. animalis subsp. lactis* (B. lactis) HN019 içeren probiyotik tabletler kontrol grubuna plasebo tabletler 30 gün boyunca günde 2 adet verilmiştir. İmmünolojik ölçümler başlangıç ve DYT+KYD işleminden sonra 30. gün ve 90. günde yapılmıştır. Kontrol grubu, test grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek IL-1 β (30 ve 90 gün) ve IL-8 (30 gün) seviyeleri göstermiştir. IL-10 düzeyi yalnızca test grubunda 30. günde başlangıç seviyesine kıyasla daha yüksek seviyede bulunmuştur (218). Twetman ve ark. 42 gingivitis hastasında yaptıkları çalışmada katılımcıları üç gruba ayırmışlardır. Birinci gruba günde bir adet probiyotikli bir adet plasebo sakız, ikinci gruba iki adet probiyotikli sakız, üçüncü gruba iki adet plasebo sakız vermişlerdir. DOS örnekleri başlangıçta ve 7, 14, 28. günde alınmıştır. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri ölçülmüştür. 7. gün ve 14. günde TNF- α ve IL-8 düzeylerinin iki adet probiyotikli sakızın kullanıldığı grupta anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür (21). Kuru ve ark. çalışmasında *B. animalis subsp. lactis* DN-173010 takviyeli yoğurdun plasebo yoğurda karşı 28 günlük kullanımı ve ardından 5 günlük fırçalamama süresinin etkisini değerlendirmişlerdir. İmmünolojik ölçümler başlangıçta, 28 gün sonra ve 5 günlük plak birikiminden sonra yapılmıştır. 28. günde probiyotik grubuyla plasebo grubu arasında IL-1 β seviyesi açısından fark bulunmamıştır. 5 günlük plak birikiminden sonra ise IL-1 β seviyesi plasebo grubuna kıyasla probiyotik grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (171). Yapılan bir hayvan çalışmasında deneysel periodontitis oluşturulmuş ve gruplar kontrol, ligasyon, *Bifidobacterium longum* (BL986), *L. rhamnosus* (LRH09) ve kombinasyon olmak üzere beşe ayrılmıştır. Ligasyon grubuna kıyasla probiyotik gruplarda TNF- α , IL-1 β , IL-6 anlamlı düzeyde azalmış, IL-10 düzeyi artmıştır (263). Ramos ve ark. periodontitis hastalarında yaptıkları çalışmada *L. reuteri* içeren tabletin

cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkisini değerlendirmişlerdir. Tedaviden önce ve tedavi sonrası 30. gün ve 90. günde IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-12p40 ve IL-13 düzeyleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında probiyotik grubunda sitokin düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (264). *S. salivarius* K12'nin; *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *F. nucleatum* tarafından indüklenen bağışıklık yanıtı engellediği ve IL-6 ve IL-8 düzeyleri üzerinde inhibe edici etkisinin olduğu görülmüştür (20). *L. acidophilus*'un *P. gingivalis* tarafından indüklenen hücrel inflamatuvar yanıtları inhibe edip edemeyeceğini araştırmak amacıyla in vitro çalışma yapılmıştır. Sonuçlar *L. acidophilus*'un, *P. gingivalis* tarafından indüklenen hücrel inflamatuvar yanıtlar üzerinde inhibitör etkileri olduğunu IL-6, IL-8, IL-1 β seviyelerini azalttığını göstermiştir (265). DOS konsantrasyon değerleri total değerlerin DOS hacmine oranlanmasıyla elde edilen değerlerdir (266-269). Hacmin arttığı ve azaldığı durumlarda konsantrasyon değerleri farklılık göstermektedir. DOS hacmindeki farklılıkların DOS total ve konsantrasyon değerlerine yansımaları nedeniye çalışma bulgularını değerlendirirken iki değer de değerlendirilmesinin daha uygun olduğu görülmektedir (270). Bu nedenle çalışmamızda hem DOS konsantrasyon hem DOS total IL-6, IL-8, IL-10 düzeyleri değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda test ve kontrol grubunda IL-6 ve IL-8 total miktarı başlangıca göre 1. ay ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalırken IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Test grubu IL-6 ve IL-8 total miktarı 1. ay ve 3. ayda; IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu ise 1. ayda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. IL-6 ve IL-8 konsantrasyon değerleri açısından gruplar arası 1. ayda anlamlı fark olup, 3. ayda anlamlı fark olmamasının DOS hacminin test grubunda başlangıca göre 1. ay ve 3. ayda anlamlı olarak azalıp, kontrol grubunda ise sadece 1. ayda anlamlı azalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. 1. ayda test grubundaki pro-inflamatuvar sitokin seviyesi total miktarı ve konsantrasyonunun kontrol grubundan daha düşük olması probiyotiklerin oral bölgedeki inflamasyonla mücadeleye katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar probiyotik tedavisinin periodontal inflamatuvar süreç üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir.

IL-10 anti-inflamatuvar bir sitokindir ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenlemektedir (81). Çalışmamızda test ve kontrol grubunda IL-10 total miktarı başlangıca göre 1. ayda ve 3. ayda, IL-10 konsantrasyonu ise başlangıca göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Çalışmamızın sonucuna göre

cerrahi olmayan periodontal tedavinin anti-inflamatuar sitokin düzeyinde artışa neden olarak inflamasyonu baskılayıcı etkisi olduğu görülmüştür. Probiyotik tabletin periodontal tedaviye destek olarak kullanılmasının inflamasyonu baskılamada ve anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyini arttırmada periodontal tedaviye üstünlüğü bulunmamıştır.

Mevcut çalışma, *S. salivarius* K12 içeren probiyotik tabletin kronik periodontitisin cerrahi olmayan tedavisi üzerindeki potansiyel etkisini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızın birtakım limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamızda bakteri sayıları kalitatif olarak belirlenmiştir. Bakterilerin kantitatif analizi yapılabilir. Kullanılan ürünün daha uzun vadeli sonuçları çalışmalarla desteklenebilir. Bu hastaların uzun vadeli takibi, probiyotiklerin etkisinin ilerleyen süreçte devam edip etmediğini değerlendirmek için önemli olacaktır. Bu nedenle, daha büyük örneklem büyüklükleri ve daha uzun takip süreleri içeren klinik çalışmalar bu probiyotiğin periodontal tedaviye destek olarak kullanımının etkilerini daha iyi anlamaya yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Evre 3 periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye destek probiyotik tablet kullanımının subgingival mikrobiyotanın değişimine, inflamatuvar parametreler ve dişeti sağlığının iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği çalışmamızın sonunda elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. DYT+KYD'ye destek olarak probiyotik kullanımının klinik parametreler üzerinde ek bir üstünlüğü bulunmadı.
2. Test ve kontrol grubunda IL-6 ve IL-8 total miktarı başlangıca göre 1. ay ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı. Test ve kontrol grubunda IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu başlangıca göre 1. ay ve 3. ayda anlamlı değişiklik göstermedi. Test grubu IL-6 ve IL-8 total miktarı 1. ay ve 3. ayda; IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu ise 1. ayda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.
3. Test ve kontrol grubunda IL-10 total miktarı başlangıca göre 1. ayda ve 3. ayda, IL-10 konsantrasyonu ise başlangıca göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdi.
4. Test ve kontrol grubu arasında başlangıç, 1. ay ve 3. ayda *T. denticola*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Test grubunda başlangıca göre 3. ayda *P. gingivalis* ve *T. denticola* düzeyinin azaldığı görüldü. Bu sonuç probiyotiğin subgingival bölgedeki patojen mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etkisi olabileceğini gösterdi.
5. Probiyotiklerin farklı formlarda, sürelerde uygulandığı ve takip zamanlarının değişik aralıklarda olduğu birçok çalışma bulunmaktadır. Periodontitis tedavisinde ve diğer diş hekimliği alanlarında probiyotik formlarının karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda daha önce klinik çalışmalarda kullanılmayan *S. salivarius* K12 içeren probiyotik tablet kullanılmıştır. Bu probiyotiğin bu konudaki etkisinin değerlendirileceği daha fazla sayıda birey içeren ve uzun ya da kısa dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu tabletin farklı probiyotiklerle karşılaştırılabileceği araştırmalar yapılmalıdır.
6. Başlangıç periodontal tedavisine destek olarak probiyotik kullanımı klinik indekslerde kontrol grubuna üstünlük sağlayamamıştır. Bu sonuç yapılacak

yeni çalışmalara yol gösterici olabilir. Tablet kullanım dozu ve süresinin değiştirildiği yeni çalışmalar yapılabilir.

7. Tabletlerin ağız içerisindeki etkisinin ne kadar süre devam ettiğini anlayabilmek için daha uzun takipli çalışmalar yapılabilir.



KAYNAKLAR

1. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000. 2017;75(1):7-23.
2. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol* 2000. 2011;55(1):36-47.
3. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994;5:78-111.
4. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(3):248-66.
5. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol* 2000. 2004;36:35-44.
6. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997;24(5):324-34.
7. Yen CA, Damoulis PD, Stark PC, Hibberd PL, Singh M, Papas AS. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2008;79(1):104-13.
8. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol* 2000. 2002;28:72-90.
9. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8(1):79-98.
10. Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Grover D. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012;9(5):505-15.
11. Teughels W, Van Essche M, Sliepen I, Quirynen M. Probiotics and oral healthcare. *Periodontol* 2000. 2008;48:111-47.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
13. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12.

14. Staab B, Eick S, Knofler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2009;36(10):850-6.
15. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marin MJ, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(8):736-44.
16. Shah MP, Gujjari SK, Chandrasekhar VS. Evaluation of the effect of probiotic (inersan(R)) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis - a clinical and microbiological study. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(3):595-600.
17. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis*. 2007;13(5):443-51.
18. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health-Current molecular findings. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):254-67.
19. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, Hirata H. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2008;35(10):897-905.
20. MacDonald KW, Chanyi RM, Macklaim JM, Cadieux PA, Reid G, Burton JP. *Streptococcus salivarius* inhibits immune activation by periodontal disease pathogens. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):245.
21. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksen-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(1):19-24.
22. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
23. Zhang Y, Ding Y, Guo Q. Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:806463.
24. Raitapuro-Murray T, Molleson TI, Hughes FJ. The prevalence of periodontal disease in a Romano-British population c. 200-400 AD. *Br Dent J*. 2014;217(8):459-66.
25. Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, et al. Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of

Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe). *J Clin Periodontol*. 2023;50(6):819-41.

26. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-62.

27. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S1-S8.

28. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S74-S84.

29. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S28-S45.

30. Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI. The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. 2015;42(4):356-62.

31. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-S82.

32. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-S72.

33. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.

34. Christina Popovaa VD-P, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014

35. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.

36. Brochut PF, Marin I, Baehni P, Mombelli A. Predictive value of clinical and microbiological parameters for the treatment outcome of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 2005;32(7):695-701.
37. Dosseva-Panova VT, Popova CL, Panov VE. Subgingival microbial profile and production of proinflammatory cytokines in chronic periodontitis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014;56(3):152-60.
38. Kumar PS, Griffen AL, Moeschberger ML, Leys EJ. Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3944-55.
39. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*. 2005;38:135-87.
40. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000*. 1999;20:168-238.
41. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):717-25.
42. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002;28:12-55.
43. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
44. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001;183(12):3770-83.
45. Gholizadeh P, Pormohammad A, Eslami H, Shokouhi B, Fakhrzadeh V, Kafil HS. Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Microb Pathog*. 2017;113:303-11.
46. Krueger E, Brown AC. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: From mechanism to targeted anti-toxin therapeutics. *Mol Oral Microbiol*. 2020;35(3):85-105.
47. Johansson A, Claesson R, Hanstrom L, Sandstrom G, Kalfas S. Polymorphonuclear leukocyte degranulation induced by leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontal Res*. 2000;35(2):85-92.
48. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014;35(1):3-11.
49. How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol*. 2016;7:53.

50. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577-87.
51. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(7):481-90.
52. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol* 2000. 2010;54(1):106-16.
53. Malinowski B, Wesierska A, Zalewska K, Sokolowska MM, Bursiewicz W, Socha M, et al. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer. *Infect Agent Cancer.* 2019;14:3.
54. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):418-30.
55. Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, et al. Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *Pathog Dis.* 2015;73(3).
56. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Egland PG, Foster JS, Palmer RJ, Jr. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66(3):486-505, table of contents.
57. Sela MN. Role of *Treponema denticola* in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2001;12(5):399-413.
58. Eley BM, Cox SW. Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003;31:105-24.
59. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30-44.
60. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994;5:66-77.
61. Yang NY, Zhang Q, Li JL, Yang SH, Shi Q. Progression of periodontal inflammation in adolescents is associated with increased number of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, and *Fusobacterium nucleatum*. *Int J Paediatr Dent.* 2014;24(3):226-33.
62. Riep B, Edesi-Neuss L, Claessen F, Skarabis H, Ehmke B, Flemmig TF, et al. Are putative periodontal pathogens reliable diagnostic markers? *J Clin Microbiol.* 2009;47(6):1705-11.

63. Han YW, Shi W, Huang GT, Kinder Haake S, Park NH, Kuramitsu H, Genco RJ. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun*. 2000;68(6):3140-6.
64. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. 2010;89(12):1349-63.
65. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res*. 1993;28(6 Pt 2):500-10.
66. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2003;31:167-80.
67. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1991;26(3 Pt 2):230-42.
68. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1585-91.
69. Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000*. 2010;52(1):163-206.
70. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:1-21.
71. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-57.
72. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(2):140-7.
73. Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LT. The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review. *Int Endod J*. 2014;47(7):615-21.
74. Yue Y, Liu Q, Xu C, Loo WT, Wang M, Wen G, et al. Comparative evaluation of cytokines in gingival crevicular fluid and saliva of patients with aggressive periodontitis. *Int J Biol Markers*. 2013;28(1):108-12.
75. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, Amaral FA. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(5):593-619.
76. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):317-29.

77. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(1):17-34.
78. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*. 1995;66(10):852-9.
79. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):57-80.
80. Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:e7.
81. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991;147(11):3815-22.
82. Cohen SL, Moore AM, Ward WE. Interleukin-10 knockout mouse: a model for studying bone metabolism during intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(5):557-63.
83. Al-Rasheed A, Scheerens H, Srivastava AK, Rennick DM, Tatakis DN. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10: late onset. *J Periodontal Res*. 2004;39(3):194-8.
84. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*. 2003;31:43-54.
85. Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*. 2021;26(5).
86. Khurshid Z, Mali M, Naseem M, Najeeb S, Zafar MS. Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dent J (Basel)*. 2017;5(1).
87. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:230-51.
88. Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta*. 1970;14(1):21-6.
89. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):329-55.
90. Mousques T, Listgarten MA, Phillips RW. Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodontal Res*. 1980;15(2):144-51.

91. Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol.* 1992;63(2):118-30.
92. Supportive periodontal therapy (SPT). *J Periodontol.* 1998;69(4):502-6.
93. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11(7):448-58.
94. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Periodontol.* 1993;64(4):243-53.
95. Petersilka GJ, Ehmke B, Flemmig TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol 2000.* 2002;28:56-71.
96. Ali RW, Lie T, Skaug N. Early effects of periodontal therapy on the detection frequency of four putative periodontal pathogens in adults. *J Periodontol.* 1992;63(6):540-7.
97. Caffesse RG, Sweeney PL, Smith BA. Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *J Clin Periodontol.* 1986;13(3):205-10.
98. Chan YK, Needleman IG, Clifford LR. Comparison of four methods of assessing root surface debridement. *J Periodontol.* 2000;71(3):385-93.
99. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol.* 2000;27(1):30-6.
100. Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol.* 1988;59(4):222-30.
101. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol.* 1990;61(9):579-84.
102. Flemmig TF, Milian E, Karch H, Klaiber B. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol.* 1998;25(5):380-7.
103. Harper DS, Robinson PJ. Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol.* 1987;14(4):190-6.

104. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:136-59; discussion 60-2.
105. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam*. 2010;23(3):196-203.
106. Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 1997;24(3):158-65.
107. Devine DA, Marsh PD. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. *J Oral Microbiol*. 2009;1.
108. Allaker RP, Stephen AS. Use of Probiotics and Oral Health. *Curr Oral Health Rep*. 2017;4(4):309-18.
109. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
110. Seminario-Amez M, Lopez-Lopez J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jane-Salas E. Probiotics and oral health: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(3):e282-e8.
111. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417-35.
112. Brown AC, Valiere A. Probiotics and medical nutrition therapy. *Nutr Clin Care*. 2004;7(2):56-68.
113. Pujia AM, Costacurta M, Fortunato L, Merra G, Cascapera S, Calvani M, Gratteri S. The probiotics in dentistry: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1405-12.
114. Otles S, Cagindi O, Akcicek E. Probiotics and health. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003;4(4):369-72.
115. Johnson BR, Klaenhammer TR. Impact of genomics on the field of probiotic research: historical perspectives to modern paradigms. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2014;106(1):141-56.
116. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*. 2009;44(1):26-46.

117. Allaker RP, Ian Douglas CW. Non-conventional therapeutics for oral infections. *Virulence*. 2015;6(3):196-207.
118. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan Ipci S, Cakar G, Kadir T, Yilmaz S. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2015;42(4):363-72.
119. Lee DK, Jang S, Baek EH, Kim MJ, Lee KS, Shin HS, et al. Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content. *Lipids Health Dis*. 2009;8:21.
120. Lebeer S, Claes IJ, Verhoeven TL, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Exopolysaccharides of *Lactobacillus rhamnosus* GG form a protective shield against innate immune factors in the intestine. *Microb Biotechnol*. 2011;4(3):368-74.
121. Zommiti M, Feuilloley MGJ, Connil N. Update of Probiotics in Human World: A Nonstop Source of Benefactions till the End of Time. *Microorganisms*. 2020;8(12).
122. J.F G. Probiotic feed additives. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;26:52-5.
123. Markowiak P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9).
124. Brandao RL, Castro IM, Bambirra EA, Amaral SC, Fietto LG, Tropia MJ, et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64(2):564-8.
125. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J*. 2006;30(2):55-60.
126. Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci*. 2005;113(3):188-96.
127. Caglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis*. 2005;11(3):131-7.
128. Bezirtzoglou E, Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe*. 2011;17(6):369-74.
129. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv Nutr*. 2017;8(3):484-94.
130. Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, Parameswaran N, McCabe LR. The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(4).

131. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl_1):S49-S66.
132. LeBlanc JG, Chain F, Martin R, Bermudez-Humaran LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact.* 2017;16(1):79.
133. Drago L. Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms.* 2019;7(3).
134. Inchingolo F, Inchingolo AM, Malcangi G, De Leonardis N, Sardano R, Pezzolla C, et al. The Benefits of Probiotics on Oral Health: Systematic Review of the Literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(9).
135. Cagetti MG, Mastroberardino S, Milia E, Cocco F, Lingstrom P, Campus G. The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review. *Nutrients.* 2013;5(7):2530-50.
136. Hallstrom H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlen G, Renvert S, Twetman S. Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(3-4):828-33.
137. Lee JK, Kim SJ, Ko SH, Ouwehand AC, Ma DS. Modulation of the host response by probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 in experimental gingivitis. *Oral Dis.* 2015;21(6):705-12.
138. Toiviainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, et al. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clin Oral Investig.* 2015;19(1):77-83.
139. Dhingra K. Methodological issues in randomized trials assessing probiotics for periodontal treatment. *J Periodontal Res.* 2012;47(1):15-26.
140. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007;369(9555):51-9.
141. Shivakumar KM, Vidya SK, Chandu GN. Dental caries vaccine. *Indian J Dent Res.* 2009;20(1):99-106.
142. Luo SC, Wei SM, Luo XT, Yang QQ, Wong KH, Cheung PCK, Zhang BB. How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: an oral microbiota perspective. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024;10(1):14.
143. Villavicencio J, Villegas LM, Arango MC, Arias S, Triana F. Effects of a food enriched with probiotics on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. salivary counts in preschool children: a cluster randomized trial. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170318.

144. Yoneda M, Naito T, Suzuki N, Yoshikane T, Hirofuji T. Oral malodor associated with internal resorption. *J Oral Sci.* 2006;48(2):89-92.
145. Ratcliff PA, Johnson PW. The relationship between oral malodor, gingivitis, and periodontitis. A review. *J Periodontol.* 1999;70(5):485-9.
146. Persson S, Edlund MB, Claesson R, Carlsson J. The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 1990;5(4):195-201.
147. De Boever EH, Loesche WJ. Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor. *J Am Dent Assoc.* 1995;126(10):1384-93.
148. Suzuki N, Yoneda M, Tanabe K, Fujimoto A, Iha K, Seno K, et al. Lactobacillus salivarius WB21--containing tablets for the treatment of oral malodor: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):462-70.
149. Contaldo M, Di Stasio D, Romano A, Fiori F, Della Vella F, Rupe C, et al. Oral Candidiasis and Novel Therapeutic Strategies: Antifungals, Phytotherapy, Probiotics, and Photodynamic Therapy. *Curr Drug Deliv.* 2023;20(5):441-56.
150. Signoretto C, Burlacchini G, Faccioni F, Zanderigo M, Bozzola N, Canepari P. Support for the role of Candida spp. in extensive caries lesions of children. *New Microbiol.* 2009;32(1):101-7.
151. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
152. Miyazima TY, Ishikawa KH, Mayer M, Saad S, Nakamae A. Cheese supplemented with probiotics reduced the Candida levels in denture wearers-RCT. *Oral Dis.* 2017;23(7):919-25.
153. Keller MK, Kragelund C. Randomized pilot study on probiotic effects on recurrent candidiasis in oral lichen planus patients. *Oral Dis.* 2018;24(6):1107-14.
154. Gonzalez-Guevara MB, Linares-Vieyra C, Castro-Garcia ME, Muniz-Lino MA, Abaroa-Chauvet C, Bello-Torrejon F. [Oral squamous cell carcinoma. Case report and review of literature]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022;60(1):85-90.
155. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-31.

156. Feng J, Gao M, Zhao C, Yang J, Gao H, Lu X, et al. Oral Administration of Probiotics Reduces Chemotherapy-Induced Diarrhea and Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022;9:823288.
157. Wang Y, Li J, Zhang H, Zheng X, Wang J, Jia X, et al. Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 Alleviates Radiation-Induced Oral Mucositis in Mice. *Front Immunol.* 2021;12:684824.
158. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4 Suppl):322-31.
159. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol.* 1984;11(3):193-207.
160. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol* 2000. 2016;71(1):82-112.
161. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2015;50(3):294-314.
162. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):115-81.
163. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43(6):520-30.
164. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, et al. Clinical Effects of *Lactobacillus rhamnosus* in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial With 1-Year Follow-Up. *J Periodontol.* 2016;87(8):944-52.
165. Saha S, Tomaro-Duchesneau C, Tabrizian M, Prakash S. Probiotics as oral health biotherapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(9):1207-20.
166. Chatterjee A, Bhattacharya H, Kandwal A. Probiotics in periodontal health and disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(1):23-8.

167. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, Cifone MG. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis.* 2007;13(4):376-85.
168. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 2013;40(11):1025-35.
169. Kim HS, Kim YY, Oh JK, Bae KH. Is yogurt intake associated with periodontitis due to calcium? *PLoS One.* 2017;12(10):e0187258.
170. Jasberg H, Soderling E, Endo A, Beighton D, Haukioja A. Bifidobacteria inhibit the growth of *Porphyromonas gingivalis* but not of *Streptococcus mutans* in an in vitro biofilm model. *Eur J Oral Sci.* 2016;124(3):251-8.
171. Kuru BE, Laleman I, Yalnizoglu T, Kuru L, Teughels W. The Influence of a Bifidobacterium animalis Probiotic on Gingival Health: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017;88(11):1115-23.
172. Jansen PM, Abdelbary MMH, Conrads G. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248308.
173. Moman R, O'Neill CA, Ledder RG, Cheesapcharoen T, McBain AJ. Mitigation of the Toxic Effects of Periodontal Pathogens by Candidate Probiotics in Oral Keratinocytes, and in an Invertebrate Model. *Front Microbiol.* 2020;11:999.
174. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, Gardy JL, Chikatamarla A, Gellatly S, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun.* 2008;76(9):4163-75.
175. Wang M, Ahrne S, Jeppsson B, Molin G. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol.* 2005;54(2):219-31.
176. Hakalehto E, Vilpponen-Salmela T, Kinnunen K, von Wright A. Lactic Acid bacteria enriched from human gastric biopsies. *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:109183.
177. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol.* 2010;2.
178. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.

179. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-51.
180. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
181. Gerber JA, Tan WC, Balmer TE, Salvi GE, Lang NP. Bleeding on probing and pocket probing depth in relation to probing pressure and mucosal health around oral implants. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(1):75-8.
182. Tiwari S, Saxena S, Kumari A, Chatterjee S, Hazra A, Choudhary AR. Detection of Red complex bacteria, *P. gingivalis*, *T. denticola* and *T. forsythia* in infected root canals and their association with clinical signs and symptoms. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(4):1915-20.
183. Dregelies T, Haumaier F, Sterlacci W, Backert S, Vieth M. Detection of *Fusobacterium nucleatum* in Patients with Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Curr Microbiol.* 2023;80(9):293.
184. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(7 Suppl):1387-99.
185. Brunsvold MA. Pathologic tooth migration. *J Periodontol.* 2005;76(6):859-66.
186. Hillam DG, Hull PS. The influence of experimental gingivitis on plaque formation. *J Clin Periodontol.* 1977;4(1):56-61.
187. Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2004;36:14-26.
188. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000.* 2006;42:80-7.
189. Houle M, Grenier D. Maladies parodontales: connaissances actuelles. *Médecine et maladies infectieuses.* 2003;33(7):331-40.
190. Laleman I, Yilmaz E, Ozcelik O, Haytac C, Pauwels M, Herrero ER, et al. The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2015;42(11):1032-41.
191. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:159-77.
192. Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi BV, et al. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic

periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(2):86-93.

193. Ince G, Gursoy H, Ipci SD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yilmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2015;86(6):746-54.

194. Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, Shimauchi H. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009;36(6):506-13.

195. Alkaya B, Laleman I, Keceli S, Ozcelik O, Cenk Haytac M, Teughels W. Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. *J Periodontal Res.* 2017;52(3):497-504.

196. Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol.* 2006;33(3):226-32.

197. He L, Yang H, Chen Z, Ouyang X. The Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on Halitosis: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020;12(4):1321-9.

198. Tagg JR. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-*Streptococcus pyogenes* bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. *Indian J Med Res.* 2004;119 Suppl:13-6.

199. Barbour A, Wescombe P, Smith L. Evolution of Lantibiotic Salivaricins: New Weapons to Fight Infectious Diseases. *Trends Microbiol.* 2020;28(7):578-93.

200. Burton JP, Chilcott CN, Wescombe PA, Tagg JR. Extended Safety Data for the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2010;2(3):135-44.

201. Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, Chilcott CN, Tagg JR. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(4):3050-3.

202. Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol.* 2007;22(2):126-30.

203. Kim HJ, Yoo HJ. Inhibitory effects of *Streptococcus salivarius* K12 on formation of cariogenic biofilm. *J Dent Sci.* 2023;18(1):65-72.
204. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9(2):102-10.
205. Wescombe PA, Burton JP, Cadieux PA, Klesse NA, Hyink O, Heng NC, et al. Megaplasms encode differing combinations of lantibiotics in *Streptococcus salivarius*. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2006;90(3):269-80.
206. Jayaram P, Chatterjee A, Raghunathan V. Probiotics in the treatment of periodontal disease: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(5):488-95.
207. Sanders ME, Morelli L, Tompkins TA. Sporeformers as Human Probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacillus*. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2003;2(3):101-10.
208. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(3-4):813-9.
209. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpinski TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(6):495-500.
210. Dhingra K, Vandana KL. Indices for measuring periodontitis: a literature review. *Int Dent J.* 2011;61(2):76-84.
211. Harini PM, Anegundi RT. Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2010;28(3):179-82.
212. Alanzi A, Honkala S, Honkala E, Varghese A, Tolvanen M, Soderling E. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on gingival health, dental plaque, and periodontopathogens in adolescents: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes.* 2018;9(4):593-602.
213. A AJ, Suresh A. Oral microbial shift induced by probiotic *Bacillus coagulans* along with its clinical perspectives. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2023;13(3):398-402.
214. Montero E, Iniesta M, Rodrigo M, Marin MJ, Figuero E, Herrera D, Sanz M. Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(7):708-16.

215. Ho SN, Acharya A, Sidharthan S, Li KY, Leung WK, McGrath C, Pelekos G. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical, Immunological, and Microbiological Shift in Periodontitis After Nonsurgical Periodontal Therapy With Adjunctive Use of Probiotics. *J Evid Based Dent Pract.* 2020;20(1):101397.
216. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:199-238.
217. Minic I, Pejic A, Bradic-Vasic M. Effect of the local probiotics in the therapy of periodontitis A randomized prospective study. *Int J Dent Hyg.* 2022;20(2):401-7.
218. Invernici MM, Salvador SL, Silva PHF, Soares MSM, Casarin R, Palioto DB, et al. Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018;45(10):1198-210.
219. Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol.* 1983;10(5):465-86.
220. Renvert S, Wikstrom M, Dahlen G, Slots J, Egelberg J. Effect of root debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol.* 1990;17(6):345-50.
221. Suzuki N, Yoshida A, Saito T, Kawada M, Nakano Y. Quantitative microbiological study of subgingival plaque by real-time PCR shows correlation between levels of *Tannerella forsythensis* and *Fusobacterium* spp. *J Clin Microbiol.* 2004;42(5):2255-7.
222. Eick S, Pfister W. Comparison of microbial cultivation and a commercial PCR based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol.* 2002;29(7):638-44.
223. Riggio MP, Macfarlane TW, Mackenzie D, Lennon A, Smith AJ, Kinane D. Comparison of polymerase chain reaction and culture methods for detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque samples. *J Periodontal Res.* 1996;31(7):496-501.
224. Ashimoto A, Chen C, Bakker I, Slots J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol.* 1996;11(4):266-73.
225. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):879-925.

226. Loomer PM. Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2004;34:49-56.
227. Shiloah J, Patters MR. DNA probe analyses of the survival of selected periodontal pathogens following scaling, root planing, and intra-pocket irrigation. *J Periodontol*. 1994;65(6):568-75.
228. Lowenguth RA, Chin I, Caton JG, Cobb CM, Drisko CL, Killoy WJ, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: microbiological response. *J Periodontol*. 1995;66(8):700-7.
229. Simonson LG, Robinson PJ, Pranger RJ, Cohen ME, Morton HE. *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* as prognostic markers following periodontal treatment. *J Periodontol*. 1992;63(4):270-3.
230. Colombo AP, Teles RP, Torres MC, Rosalem W, Mendes MC, Souto RM, Uzeda M. Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results. *J Periodontol*. 2005;76(5):778-84.
231. Gellin RG, Miller MC, Javed T, Engler WO, Mishkin DJ. The effectiveness of the Titan-S sonic scaler versus curettes in the removal of subgingival calculus. A human surgical evaluation. *J Periodontol*. 1986;57(11):672-80.
232. Haas AN, Furlaneto F, Gaio EJ, Gomes SC, Palioto DB, Castilho RM, et al. New tendencies in non-surgical periodontal therapy. *Braz Oral Res*. 2021;35(Supp 2):e095.
233. Khalaf H, Nakka SS, Sanden C, Svard A, Hultenby K, Scherbak N, et al. Antibacterial effects of *Lactobacillus* and bacteriocin PLNC8 alphabeta on the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiol*. 2016;16(1):188.
234. Teanpaisan R, Piwat S, Dahlen G. Inhibitory effect of oral *Lactobacillus* against oral pathogens. *Lett Appl Microbiol*. 2011;53(4):452-9.
235. Zhao R, Hu H, Wang Y, Lai W, Jian F. Efficacy of Probiotics as Adjunctive Therapy to Nonsurgical Treatment of Peri-Implant Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:541752.
236. Oliveira LF, Salvador SL, Silva PH, Furlaneto FA, Figueiredo L, Casarin R, et al. Benefits of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probiotic in Experimental Periodontitis. *J Periodontol*. 2017;88(2):197-208.
237. Zhao JJ, Le KY, Feng XP, Ma L. [Antagonistic effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium adolescents* on periodontal pathogens in vitro]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2011;20(4):364-7.

238. Kang MS, Oh JS, Lee HC, Lim HS, Lee SW, Yang KH, et al. Inhibitory effect of *Lactobacillus reuteri* on periodontopathic and cariogenic bacteria. *J Microbiol.* 2011;49(2):193-9.
239. Baca-Castanon ML, De la Garza-Ramos MA, Alcazar-Pizana AG, Grondin Y, Coronado-Mendoza A, Sanchez-Najera RI, et al. Antimicrobial Effect of *Lactobacillus reuteri* on Cariogenic Bacteria *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, and Periodontal Diseases *Actinomyces naeslundii* and *Tannerella forsythia*. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2015;7(1):1-8.
240. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *J Clin Periodontol.* 2001;28(7):597-609.
241. Page RC. Critical issues in periodontal research. *J Dent Res.* 1995;74(4):1118-28.
242. Mombelli A, Gmur R, Gobbi C, Lang NP. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. II. Characterization of isolated strains and effect of mechanical periodontal treatment. *J Periodontol.* 1994;65(9):827-34.
243. Gunsolley JC, Zambon JJ, Mellott CA, Brooks CN, Kaugars CC. Periodontal therapy in young adults with severe generalized periodontitis. *J Periodontol.* 1994;65(3):268-73.
244. Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid? *Periodontol 2000.* 2005;39:53-72.
245. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, Sujith I, Joseph J, Syedshah YP. Gingival Crevicular Fluid: An Overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(Suppl 2):S135-S9.
246. Luchesi VH, Pimentel SP, Kolbe MF, Ribeiro FV, Casarin RC, Nociti FH, Jr., et al. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(8):781-8.
247. Gul SS, Griffiths GS, Stafford GP, Al-Zubidi MI, Rawlinson A, Douglas CWI. Investigation of a Novel Predictive Biomarker Profile for the Outcome of Periodontal Treatment. *J Periodontol.* 2017;88(11):1135-44.
248. Lin AV. Direct ELISA. *Methods Mol Biol.* 2015;1318:61-7.
249. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31:32-42.

250. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol.* 1986;13(8):799-804.
251. Slawik S, Staufienbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, Eberhard J. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(7):857-63.
252. Stadler AF, Angst PD, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016;43(9):727-45.
253. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *J Periodontol.* 1993;64(10):980-3.
254. Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995;22(11):885-90.
255. Rabelo MS, Gomes GH, Foz AM, Stadler AF, Cutler CW, Susin C, Romito GA. Short-term effect of non-surgical periodontal treatment on local and systemic cytokine levels: Role of hyperglycemia. *Cytokine.* 2021;138:155360.
256. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2009;44(3):411-7.
257. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000;71(10):1535-45.
258. Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Sallum EA, Nociti FH, Jr., Goncalves RB, Casati MZ. Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol.* 2008;35(9):789-98.
259. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent.* 2004;32(7):511-20.
260. Vuotto C, Longo F, Donelli G. Probiotics to counteract biofilm-associated infections: promising and conflicting data. *Int J Oral Sci.* 2014;6(4):189-94.

261. Maekawa T, Hajishengallis G. Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *J Periodontal Res.* 2014;49(6):785-91.
262. Stamatova I, Meurman JH. Probiotics and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2009;51:141-51.
263. Chen YW, Lee ML, Chiang CY, Fu E. Effects of systemic *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* probiotics on the ligature-induced periodontitis in rat. *J Dent Sci.* 2023;18(4):1477-85.
264. Ramos TCS, Boas MLV, Nunes CMM, Ferreira CL, Pannuti CM, Santamaria MP, Jardini MAN. Effect of systemic antibiotic and probiotic therapies as adjuvant treatments of subgingival instrumentation for periodontitis: a randomized controlled clinical study. *J Appl Oral Sci.* 2022;30:e20210583.
265. Zhao JJ, Feng XP, Zhang XL, Le KY. Effect of *Porphyromonas gingivalis* and *Lactobacillus acidophilus* on secretion of IL1B, IL6, and IL8 by gingival epithelial cells. *Inflammation.* 2012;35(4):1330-7.
266. Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(7):883-8.
267. Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Gustafsson A, Orrico SR. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing levels of interleukin-1beta and proteases in gingival crevicular fluid from patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2008;79(11):2143-50.
268. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, et al. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 2010;45(1):148-52.
269. Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugiishi S, Matsuoka M, et al. Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1beta in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodontal Res.* 2004;39(3):158-67.
270. Baltacioglu E, Akalin FA, Alver A, Deger O, Karabulut E. Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2008;53(8):716-22.

