



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**PERİODONTAL HASTALIKTA DİSBIYOZİSİN
ÖNLENMESİNDE PROBİYOTİKLERİN ROLÜ**

TUĞBA ŞAHİN

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

EYLÜL 2021



**PERİODONTAL HASTALIKTA DİSBIYOZİSİN ÖNLENMESİNDE
PROBİYOTİKLERİN ROLÜ**

Tuğba ŞAHİN

**DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

G.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 03/2020-18 kodu ile desteklenmiştir.

EYLÜL 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Tuğba ŞAHİN

28/09/2021

PERİODONTAL HASTALIKTA DİSBIYOZİSİN ÖNLENMESİNDE PROBİYOTİKLERİN ROLÜ

(Doktora Tezi)

Tuğba ŞAHİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2021

ÖZET

Randomize kontrollü klinik çalışmada periodontitisli hastaların başlangıç periodontal tedavisine ek probiyotik (çiğneme tableti) ve kefir tüketiminin oral mikrobiyotanın değişimine ve tedaviye etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne tedavi için başvuran 36 sistemik olarak sağlıklı, periodontitis teşhisi konulmuş gönüllüler araştırmamıza dahil edilmiştir. Dahil edilme kriterlerinin yanında araştırma kapsamında hastaların beslenme alışkanlıkları da anket ile ölçülmüştür. Periodontal inceleme için plak indeks, gingival indeks, sondlamada kanama, periodontal cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi ölçümleri yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır; probiyotik, kefir ve kontrol grubu. İlk seansta hastaların klinik indeks kayıtları alındıktan sonra periodontal teşhis konulmuş ve subgingival mikrobiyal dental plak örneklemeleri yapılmıştır. Supragingival mikrobiyal dental plak örneği uzaklaştırılıp, steril gracey küretle nazıkçe subgingival mikrobiyal dental plak örneği alınmıştır. Aynı seansta periodontal başlangıç tedavisine başlanmıştır ve tedaviyle eş zamanlı olarak dahil oldukları gruplara göre 14 gün boyunca günde bir kere çiğneme tableti olarak probiyotik ya da sıvı olarak kefir tüketmeleri, kontrol grubunda ise ilave bir gıda takviyesi tüketmemeleri önerilmiştir. İndeksler 1. ve 3. aylarda tekrarlanmıştır. Subgingival mikrobiyal dental plak örnekleri, başlangıç ve 3. ayda alınıp DNA dizileme analizi ile *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) değerlendirilmiştir. Grup içi plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama, periodontal cep derinliği ölçümleri ve klinik ataşman seviyesinde tüm gruplarda anlamlı fark görülürken ($p < 0,001$), gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,0167$). Tüm gruplarda *T. forsythia* grup içi anlamlı azalma olmuştur ($p = 0,006$). Gruplar arası değerlendirmede *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* için anlamlı bir farklılık oluşmamıştır ($p > 0,0167$). Probiyotikler ve kefirin periodontitis tedavisinde klinik ve mikrobiyolojik olarak benzer sonuçlar verdiği izlenmiştir.

Bilim Kodu : 6268
Anahtar Kelimeler : DNA dizileme analizi, kefir, periodontal hastalıklar, probiyotikler.
Sayfa Adedi : 148
Danışman : Prof. Dr. Nurdan Özmeriç

THE ROLE OF PROBIOTICS FOR PREVENTING DYSBIOSIS IN PERIODONTAL DISEASE

(Ph. D. Thesis)

Tuğba ŞAHİN

GAZI UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

September 2021

ABSTRACT

In this randomized controlled trial, it was aimed to evaluate the effect of probiotic (chewable tablet) and kefir consumption in the initial periodontal treatment of periodontitis patient on the change of oral microbiota and treatment. In this clinical trial, 36 systemically healthy volunteers who were diagnosed with periodontitis who admitted to Gazi University Faculty of Dentistry, Department of Periodontology were included. Besides the inclusion criteria, nutritional habits of the patients were evaluated by questionnaire. For diagnosis, plaque index, gingival index, bleeding on probing, probing pocket depth and clinical attachment level were examined. Patients were randomly divided into 3 groups; probiotic, kefir and control group. Following the periodontal diagnosis, clinical index records of the patients and subgingival microbial samples were obtained. The supragingival plaque sample was removed and the subgingival microbial dental plaque sample was gently taken with a sterile gracey curette. In the same session, periodontal initial treatment was started. According to the groups, they were involved simultaneously with the treatment, kefir group was advised to consume kefir as liquid once a day in 14 days; probiotics group was advised to consume as a chewable tablet once a day in 14 days; control group was advised without additional food supplements. Periodontal indexes were repeated in the 1st and 3rd months. Subgingival plaque samples were taken at baseline and at 3 months and DNA sequencing was performed for *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), and *Treponema denticola* (*T. denticola*). While significant differences were observed in all groups in intragroup comparisons regarding plaque index, gingival index, bleeding on probing, pocket probing depth and clinical attachment level ($p < 0.001$), no significant differences were found between groups ($p > 0.0167$). There was significant decrease in *T. forsythia* in all groups ($p = 0.006$). Though the intergroup evaluation, there was no significant differences for *T. forsythia*, *P. gingivalis* and *T. denticola* ($p > 0.0167$). Probiotics and kefir consumption have similar results in the treatment of periodontitis.

Science Code : 6268

Key Words : DNA sequencing analysis, kefir, periodontal disease, probiotics.

Page Number : 148

Supervisor : Prof. Dr. Nurdan Özmeriç

TEŞEKKÜR

Yönetimi sırasında Gazi Üniversitesi'nde çalışmaktan onur duyduğum rektörümüz sayın Prof. Dr. Musa YILDIZ'a,

Geniş akademik bilgi birikimini benimle paylaşan ve her şeyden önce sağlığını düşünen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ'e,

Doktora hayatım boyunca gerek bilgisi gerek eğitimle ilgili tecrübesiyle benim için hep açık bir kapı olan ve kendime örnek aldığım Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR'e,

Tezimin mikrobiyoloji kısmı için birlikte çalıştığım ve neşesiyle hep yüzümü gülümseten Doç. Dr. Gülçin AKCA'ya,

Başta bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Altan DOĞAN olmak üzere bölümümüzün çok değerli öğretim üyelerine,

Varlığını hep yanımda hissettiğim ve tüm eğitim hayatım boyunca manevi yönden beni destekleyen biricik annem Zeynep ŞAHİN'e,

Benim için sağlam bir dayanak olan ve tezimle ilgili evrak işlerinde tecrübesiyle bana yol gösteren canım babam Av. Recep ŞAHİN'e,

Küçük kardeşi olmaktan gurur duyduğum Neva ŞAHİN'e,

Tezimle ilgili teknik konulardaki yardımları için kuzenim Mustafa ŞAHİN'e,

Tezimin klinik kısmında indeks alırken her zaman yardımına koşan Arş. Gör. Mukaddes YEREBAKAN'a,

Ellerinden geldiğince indeks almama yardım eden Arş. Gör. İsmail ACAR ve Arş. Gör. Abdülnasır GÜRBÜZ'e,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

G.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 03/2020-18 kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontal Hastalıklar	5
2.1.1. Sağlıklı dişeti	5
2.1.2. Gingivitis	6
2.1.3. Periodontitis.....	6
2.2. Biyofilm ve mikrobiyal dental plak	14
2.2.1. Plak teorileri	15
2.2.2. Polimikrobiyal sinerji ve disbiyozis	15
2.3. Probiyotikler.....	17
2.3.1. Probiyotiklerin tarihçesi	17
2.3.2. Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler	18
2.3.3. Probiyotikler ve antibiyotikler.....	19
2.3.4.Probiyotiklerin etki mekanizması	19
2.3.5. Probiyotik bakterileri.....	21
2.3.6. Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin özellikleri	22

Sayfa

2.3.7. Probiyotiklerin tıpta kullanımı.....	23
2.3.8. Probiyotik formları	25
2.3.9. Probiyotiklerin ağız içerisindeki etkileri ve mekanizması	25
2.3.10. Probiyotiklerin diş hekimliği'nde kullanım alanları.....	26
2.4. Kefir	37
2.4.1. Kefirin tarihi	37
2.4.2. Kefirin tanımı, içeriği ve kefir bakterileri	37
2.4.3. Kefirin özellikleri	40
2.4.4. Kefir ve tıpta kullanım alanları.....	40
2.4.5. Kefirin ağız içerisindeki etkileri	40
2.4.6. Kefirin diş hekimliği'nde kullanım alanları	40
2.5. DNA Dizi Analizi.....	48
2.5.1. Tanım.....	48
2.5.2. Genom analizinin seçilme nedeni ve tespit edilmesi istenen bakteriler	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. Hasta Seçim Kriterleri.....	51
3.2. Örneklem Büyüklüğü Kestirimi	53
3.3. Randomizasyon ve Çalışma Grupları.....	53
3.4. Çalışma Protokolü.....	55
3.5. Klinik Ölçümler.....	59
3.5.1. Plak indeksi.....	59
3.5.2. Gingival indeks.....	59
3.5.3. Sondlamada kanama indeksi	60
3.5.4. Sondlama derinliği.....	60
3.5.5. Klinik ataşman kaybı.....	60
3.6. Tedavi.....	60

Sayfa

3.7. Tedavi Sırasında Kullanılan Ürünler.....	62
3.7.1. Probiyotik tablet	62
3.7.2. Atatürk orman çiftliği kefir	62
3.8. Mikrobiyolojik Örneklerin Toplanması ve Analiz Edilmesi.....	63
3.8.1. Mikrobiyolojik Örneklerin Toplanması.....	63
3.8.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme.....	63
3.8.3. DNA dizi ile bakterilerin tanımlanması.....	70
3.9. İstatiksel Değerlendirme	70
3.9.1. Verilerin istatistik değerlendirme yöntemleri.....	70
4. BULGULAR	73
4.1. Genel Bulgular	73
4.2. Klinik Bulgular.....	73
4.2.1. Grup içi karşılaştırmalar	78
4.2.2. Gruplar arası karşılaştırmalar	81
4.3. Mikrobiyolojik Bulgular	84
4.3.1. Grup içi Sonuçlar.....	84
4.3.2. Gruplar arası sonuçlar.....	89
5. TARTIŞMA.....	91
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	101
KAYNAKLAR	105
EKLER.....	133
EK-1. Etik Kurul Raporu	134
EK-2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kabul Yazısı	137
EK-3. Olgü Raporu	139
EK-4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam formu	143
ÖZGEÇMİŞ	147

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Periodontitis şiddet, kompleksite ve yayılım-dağılımı	10
Çizelge 2.2. Periodontitisin derecesi, primer kriterleri ve modifiye edici faktörleri	10
Çizelge 2.3. Probiyotik bakteri türleri ve cinsi	22
Çizelge 2.4. Kefir ve kefir tanelerinde rapor edilen mikroflora	38
Çizelge 2.5. Kefirle ilgili Diş Hekimliğindeki çalışmalar	42
Çizelge 3.1. Randomizasyon grupları	54
Çizelge 3.2. Probest Defense® (Abdi İbrahim™, Türkiye)'in içeriği.....	62
Çizelge 3.3. Örnek içerisindeki genetik şifre miktarı	66
Çizelge 3.4. İndeks barkod miktarları.....	67
Çizelge 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri	73
Çizelge 4.2. Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre olguların periodontal klinik ölçümleri	80
Çizelge 4.3. Gruplara göre olguların başlangıç klinik ölçümleri.....	81
Çizelge 4.4. Herhangi iki izlem zamanında klinik ölçümlerde meydana gelen değişimler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar	82
Çizelge 4.5. Gruplara ve izlem zamanlarına göre olguların 4-6 mm periodontal cep derinlikleri	83
Çizelge 4.6. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası toplam bakteri sayıları	84
Çizelge 4.7. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası bakteri sayılarının tüm bakteriler içerisinde görülme oranları.....	87
Çizelge 4.8. Gruplara göre olguların tedavi öncesi toplam bakteri sayıları ve görülme oranları.....	90

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Çalışma akış şeması.....	56
Şekil 3.2. Çalışma dizaynı	58
Şekil 3.3. Probest Defense® (Abdi İbrahim™, Türkiye)	61
Şekil 3.4. Kefir (AOÇ®, Türkiye)	61
Şekil 3.5. Analiz Adımları	69
Şekil 4.1. Bakterilerin % hesabına göre görülme oranı verilmiştir.....	86
Şekil 4.2. Hastaların başlangıçtaki bakteriyel DNA miktarları	88
Şekil 4.3. Hastaların 3. aydaki bakteriyel DNA miktarları.....	89

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Deney grubu (probiyotik tablet) hastasının 0. gün klinik görüntüsü	74
Resim 4.2. Deney grubu (probiyotik tablet) hastasının 30. gün klinik görüntüsü	74
Resim 4.3. Deney grubu (probiyotik tablet) hastasının 90. gün klinik görüntüsü	75
Resim 4.4. Deney grubu (kefir) hastasının 0. gün klinik görüntüsü	75
Resim 4.5. Deney grubu (kefir) hastasının 30. gün klinik görüntüsü	76
Resim 4.6. Deney grubu (kefir) hastasının 90. gün klinik görüntüsü	76
Resim 4.7. Kontrol grubu hastasının 0. gün klinik görüntüsü	77
Resim 4.8. Kontrol grubu hastasının 30. gün klinik görüntüsü	77
Resim 4.9. Kontrol grubu hastasının 90. gün klinik görüntüsü	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
cfu/ml	colony forming unit/mililitre
ml	mililitre
uL	mikrolitre
mm	milimetre
mm ²	milimetrekare
mM	molarite
µg	mikrogram
mg	miligram
kob	koloni oluşturan birim
°C	santigrat
ng	nanogram
ng/Ul	nanogram/numune litre başı
Kısaltmalar	Açıklamalar
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
AMD	antimikrobiyal direnç
<i>B. animalis</i> spp. <i>lactis</i> HN019	<i>Bifidobacterium animalis</i> spp. <i>lactis</i> HN019
<i>B. breve</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>
<i>B. lactis</i>	<i>Bifidobacterium animalis</i> spp. <i>lactis</i>
<i>B. lactis</i> Bb12	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12
<i>B. lactis</i> HN019	<i>Bifidobacterium</i> spp. <i>lactis</i> HN019
<i>B.bifidum</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>

Kısaltmalar**Açıklamalar**

Balb/c	immün kompetan fareler
BPT	başlangıç periodontal tedavi
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
<i>C. showae</i>	<i>Campylobacter showae</i>
Caco-2	kolon adeno karsinoma hücresi
dNTP	deoksinükleosidtrifosfat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
GALT	bağırsakla ilişkili lenfoid doku
GTÖ	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
H ₂ S	hidrojen sülfür
HbA1C	hemogloblin A1C
hs-CRP	yüksek hassasiyetli CRP
IFN-c	interferon c
IFN-γ	interferon gama
IL-10	interlökin 10
IL-12	interlökin 12
IL-17	interlökin-17
IL-17A	interlökin 17A
IL-17C	interlökin 17C
IL-1b	interlökin-1b
IL-1β	interlökin 1β
IL-22	interlökin 22
<i>K. marxianus</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
KAK	kllinik ataşman kaybı
<i>L. acidophilus</i>	<i>Lactococcus acidophilus</i>
<i>L. brevis</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>
<i>L. brevis</i> CD2	<i>Lactobacillus brevis</i> CD2
<i>L. bulgaricus</i>	<i>Lactobacillus bulgaricus</i>
<i>L. casei</i>	<i>Lactobacillus casei</i>

Kısaltmalar**Açıklamalar***L. casei* Shirota*Lactobacillus casei* Shirota*L. casei**Lactobacillus casei**L. caucasi**Lactobacillus caucasi**L. helveticus* SBT2171*Lactobacillus helveticus* SBT2171*L. johnsonii**Lactobacillus johnsonii**L. kefiranofaciens* DD2*Lactobacillus kefiranofaciens* DD2*L. kefir**Lactobacillus kefir**L. lactis**Lactococcus lactis**L. lactis* spp. *diacetylactis**Lactococcus lactis* spp. *diacetylactis**L. mesenteroides**Leuconostoc mesenteroides**L. mesenteroides* spp. *cremoris**Leuconostoc mesenteroides* spp. *cremoris**L. salivarius**Lactobacillus salivarius**L. paracasei**Lactobacillus paracasei**L. paracasei* 8700:2*Lactobacillus paracasei* 8700:2*L. paracasei* SD1*Lactobacillus paracasei* SD1*L. paracasei* spp. *paracasei* NTU 101*Lactobacillus paracasei* spp. *paracasei* NTU 101*L. plantarum**Lactobacillus plantarum**L. plantarum* 423*Lactobacillus plantarum* 423*L. plantarum* HEAL9*Lactobacillus plantarum* HEAL9*L. plantarum* L 137*Lactobacillus plantarum* L 137*L. reuteri**Lactobacillus reuteri**L. rhamnosus* GG*Lactobacillus rhamnosus* GG*L. rhamnosus* SP1*Lactobacillus rhamnosus* SP1*L. spp. cremoris**Lactobacillus spp. cremoris*

LAB

laktik asit bakterileri

Lf

laktoferrin

LPS

lipopolisakkarit

m.d.p.

mikrobiyal dental plak

M.Ö.

milattan önce

MDA

malondialdehit

MMP

matriks metalloproteinaz

Kısaltmalar**Açıklamalar**

MMP-3	matriks metalloproteinaz-3
MMP-8	matriks metalloproteinaz-8
MPO	myeloperoksidaz
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NH ₄	amonyum nitrat
NO	nitrik oksit
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>P. nigrescens</i>	<i>Prevotella nigrescens</i>
<i>P. pentosaceus</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>P. plantarum</i>	<i>Pseudo plantarum</i>
PBS	fosfat buffer salin solüsyonu
PgE2	prostoglandin E2
PSD	polimikrobiyal sinerji ve disbiyozis
PZR Invader	polimeraz zincir reaksiyonu invader
RANKL	nükleer faktör B ligand
RKK	radyografik kemik kaybı
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>S. cremoris</i>	<i>Streptococcus cremoris</i>
<i>S. diacetylactis</i>	<i>Streptococcus diacetylactis</i>
<i>S. exiguus</i>	<i>Saccharomyces exiguus</i>
<i>S. intermedius</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>S. oralis</i> KJ3	<i>Streptococcus oralis</i> KJ3
<i>S. rattus</i> JH145	<i>Streptococcus rattus</i> JH145
<i>S. salivarius</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>S. sobrinus</i>	<i>Streptococcus sobrinus</i>
<i>S. thermophilus</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>S. uberis</i> KJ2	<i>Streptococcus uberis</i> KJ2
<i>S. uberis</i> KJ2	<i>Streptococcus KJ2</i>
<i>S. uniporus</i>	<i>Saccharomyces uniporus</i>
Salgısal Ig A	salgısal immünglobulin A
<i>T. forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>

Kısaltmalar*T. denticola*

TH-1

TNF

TNF- α

TRAP

Açıklamalar*Treponema denticola*

t yardımcı hücreler

tümör nekroz faktör

tümör nekroz faktörü alfa

tartarat dirençli asit fosfataz



1. GİRİŞ

Periodontitis, disbiyotik mikrobiyal dental plak biyofilmleriyle ilişkili ve diş-destek dokularının yıkımı ile karakterize olan kronik çok faktörlü, inflamatuvar bir hastalıktır [1]. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*)'nın periodontitisle ilişkili olduğu bulunmuştur [2]. Bu bakteriler biyofilmin virülansını düzenleyebilmektedir ve periodontal hastalıkların patogenezi için önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [3]. Supra ve subgingival mikrobiyal dental plak içindeki bakterilerin periodontal hastalıkların gelişmesinde ana etiyolojik faktör olarak rol oynadığının ortaya konmasından bu yana, hastalıklardan korunma ve tedavi için periodontal patojenlerin baskılanması ve epitel bariyerin güçlendirilmesi yoluyla kişilerin enfeksiyonlara yatkınlıklarının azaltılması konusuna odaklanılmıştır [4].

Probiyotikler, temel beslenmenin ötesinde yeterli miktarda tüketildiğinde insan sağlığına yararlı etkilere sahip başta bakteriler olmak üzere canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır [5]. Prebiyotikler, kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konağı faydalı bir şekilde etkileyen ve böylece konak sağlığını iyileştiren sindirilemeyen gıda bileşenidir [6]. Çoğu prebiyotik, probiyotiklerin aksine bisküviler, tahıllar, çikolata, ekmeğe sürülen ürünler ve süt ürünlerinde oligofruktoz, inülin vs. gibi gıda içeriği olarak yer almaktadır [7]. Probiyotiklerde en yaygın bulunan laktik asit bakterileri *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir [8]. Probiyotikler ürünlerde dört temel yolla sağlanır: Bir içeceğe veya yiyeceğe (meyve suyu gibi) eklenen bir kültür konsantresi, prebiyotik liflere aşılması, süt bazlı gıdalara (süt, süt içeceği, yoğurt, kefir gibi süt ürünleri) aşılması ve konsantre edilmiş- kurutulmuş diyet takviyesi (tabletler, sakız) [9]. Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği'nde kefir, “*Fermentasyonda spesifik olarak Lactobacillus kefir* (*L. kefir*), *Leuconostoc*, *Lactococcus* ve *Acetobacter* cinslerinin değişik suşları ile laktozu fermente eden *Kluyveromyces marxianus* (*K. marxianus*) ve etmeyen mayaları (*Saccharomyces unisporus* (*S. unisporus*), *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) ve *Saccharomyces exiguus* (*S. exiguus*)) içeren başlatıcı kültürler ya da kefir tanelerinin kullanıldığı fermente süt ürünü” olarak tanımlanmaktadır [10].

Probiyotik bakterilerin özellikle gastrointestinal alanda [11] etkisi görüldükçe ağız içerisinde kullanımı merak uyandırmıştır. Probiyotiklerin ağız içerisinde patojenlerle antagonizma, oral bakterilerle agresyon ve oral epitel ile etkileşimde olması [12] sebebiyle oral hastalıklar

için de kullanabileceği yönünde fikir vermiştir [4]. Ayrıca probiyotiklerin oral bakterilerle olan etkileşimi dışında özellikle mikrobiyal dental plaka da direkt ve indirekt etkileri vardır [13]. Bu etkileri dolayısıyla *Streptococcus*, *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* içerikli probiyotik ürünlerinin tüketiminin diş çürükleri [14] ve periodontal tedavide [15-19] kullanımı değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarla probiyotiklerin periodontal tedavide kullanımı ile olumlu sonuçlar alınabileceği görülmüştür. Probiyotik bakteri içeren diğer bir içecek olan kefirin de karyojenik bakterileri azalttığına dair bulgular elde edilmiştir [20-22]. Bu durum, kefirin de probiyotik tabletler gibi bu konuda seçenek oluşturabileceğini düşündürmüştür ve özellikle çürük üzerindeki etkisi araştırılmaya devam edilmiştir. Klinik çalışmalar göstermiştir ki; kefirin *Streptococcus* ve *Lactobacillus* bakterilerinin kantitesine etkisi incelenmesine rağmen periodontal hastalıkların tedavisine dair veriler bulunmamaktadır. Farklı probiyotik türlerin, farklı miktarlarda ve farklı sürelerde kullanımının, periodontal sağlık idamesinde ve tedavide etkileri açısından uzun süre kullanımlı/takipli, farklı periodontal cep derinliklerinde kıyaslamalı çalışmalar yapılması ve mevcut bulguların randomize klinik çalışmalarla geliştirilip etkisinin ve tedavi protokolünün netleştirilmesi gerekmektedir.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi mekanik terapinin en yaygın kullanılanıdır. Bu terapiyle sadece periodontal hastalıkları tedavi etmek için değil, tedavi sonrası nüksün oluşması da önlenir [23]. Bunlar içinde subgingival enstrümantasyon, periodontitis tedavisinin en temel adımlarındandır [24]. Sadece kök yüzeyi düzleştirmesinin genel olarak periodontopatojenleri tamamen uzaklaştıramadığına ve subgingival mikrobiyota üzerinde az miktarda değişime neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır [23, 25]. Ayrıca kronik periodontitisli hastalarda başlangıç sonda derinliği arttıkça periodontopatojenlere rezervuar görevi gören rezidüel cep oranının da arttığını ve çok köklü dişlerde rezidüel periodontal cep olarak kalma ihtimalinin yüksek olduğu görülmektedir [26]. Bundan dolayı klinik araştırmalarda defalarca kullanıldıktan sonra bile travmaya veya başka zararlara neden olmadan bakterileri uzaklaştırmada uzun süreli kullanımda etkili olan yeni ürünlerin değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir [27]. Periodontitisli hastaların başlangıç periodontal tedavisine ek olarak probiyotiğin çiğneme tableti olarak ve kefirin sıvı olarak tüketiminin oral mikrobiyotanın değişimine ve dişeti sağlığının iyileşmesine etkisinin değerlendirilmesi amacımızdır.

Bu tez çalışması probiyotiklerin ve kefirin başlangıç periodontal tedavisi ile birlikte tüketiminin oral mikrobiyota üzerindeki etkisinin ortaya koyulması, klinik parametrelere ek olarak

kırmızı kompleks bakterilerin sayısındaki değişimin saptanması, periodontal hastalığın tedavi sonuçları ile ilgili hem klinik hem de mikrobiyolojik veriler elde edilmesi, periodontal tedavi için probiyotik bakteri içeren iki ürünün etkisinin karşılaştırılması ve elde edilen sonuçlarla kefirin ve probiyotiğin mekanik tedavinin yanında kullanılabilecek ek ürünler olup olamayacağının incelenmesi açısından önem taşımaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) [28] "*Sağlık tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal refah halidir ve sadece hastalık ya da sakatlığın yokluğu değildir.*" tanımına dayanarak periodontal sağlık, inflamatuvar periodontal hastalıktan uzak bir durum olarak tanımlanır ve mevcut ya da geçirilmiş hastalığa bağlı sonuçlar (zihinsel ve fiziksel) gözlenmez [29]. Periodontal hastalıklar, dişi çevreleyen dişeti, alveolar kemik, sement ve periodontal ligamenti içeren destekleyici doku olarak işlev gören periodonsiyumu etkilemektedir [30]. Periodontal hastalıklar 2017 yılında, Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu ile işbirliği içinde yaptığı sınıflama ile 3'e ayrılmıştır [31]:

1. Periodontal sağlık, gingival hastalık ve durumlar
 - a. Dişeti sağlığı
 - b. Plağa bağlı gingivitis
 - c. Plağa bağlı olmayan gingivitis
2. Periodontitis
 - a. Nekrotizan periodontal hastalık
 - b. Periodontitis
 - c. Sistemik hastalıkla ilişkili periodontitis
3. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar
 - a. Periodontal dokuyu etkileyen sistemik hastalıklar/durumlar
 - b. Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar
 - c. Mukogingival deformiteler ve durumlar
 - d. Travmatik oklüzal kuvvetler
 - e. Diş ve protezlere bağlı faktörler

2.1.1. Sağlıklı dişeti

Sağlıklı dişeti, bütünlüğü bozulmamış bir periodonsiyumla birlikte klinik olarak sondlamada kanamanın %10'nun altında ve periodontal cep derinliğinin 3 mm ya da altında olmasını içerir [32].

2.1.2. Gingivitis

Gingivitis, inflamasyonun periodontal dokuları etkilemeden gingival dokularda sınırlı kaldığı bir hastalıktır. Gingivitisin mikrobiyal dental plağa bağlı ve bağlı olmayan iki tipi vardır [32]. Plağa bağlı gingivitis, dişeti marjinde ve apikalinde kalıcı mikrobiyal dental plak birikimi ile karakterize spesifik olmayan bir inflamatuvar durumdur [33]. Plağa bağlı olmayan gingivitis, dişetin yanında oral dokularda sistemik bir durumla veya tıbbi bir bozukluğun belirtileriyle, mikrobiyal dental plak kaynaklı olmayan çeşitli patolojik lezyonlar sergileyebilen gingival bir hastalıktır [34]. Gingivitis klinik bir tanıdır. İnflamasyonun klinik belirtileri eritem, ödem, ağrı, ısı ve fonksiyon kaybıdır. Dişeti marjinde ve papillada ödem, kanama ve şekil bozukluğu gözlenir. Ayrıca metalik tat, ağız kokusu bulgular arasındadır. Radyografik olarak tanısı konulamaz [32].

2.1.3. Periodontitis

Periodontitis, diş destek dokularında ilerleyici yıkımla karakterize disbiyotik mikrobiyal dental plağa bağlı kronik çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır. Birincil olarak klinik ataşman kaybı, radyografik olarak değerlendirilmiş alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu, dişeti kanaması ve periodontal doku kaybını içerir [1]. Periodontitis %20-50 prevalansı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur [35]. Diş kaybına yol açabileceğinden çiğneme işlevini, estetiği olumsuz yönde etkiler ve yaşam kalitesini bozar [1].

Tanı

Periodontitis tanısında periodontal cep derinliğine, klinik ataşman kaybına, mobilite, kemik kaybına, alveoler kret defektine, periodontal furkasyon tutulumuna ve etkilenen diş sayısına bakılmaktadır.

Periodontitisin tanısı konulurken iki parametre önemlidir;

- 1) Komşu olmayan iki dişte veya daha fazla sayıda dişte interdental klinik ataşman kaybı,
- 2) Travmatik orjinli dişeti çekilmesi, dişin servikal alanına uzanan diş çürüğü, üçüncü moların çekimiyle ya da malpozisyonu nedeniyle ikinci moların distalinde oluşan klinik ataş-

man kaybı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar ve vertikal kök kırıkları gibi periodontitise bağlı olmayan durumlar içermeyen hastalarda komşu olmayan iki dişte bukkal veya oral bölgede klinik ataşman kaybı ≥ 3 mm ve periodontal cep derinliğinin ≥ 3 mm olmasıdır [1].

Tarihçe

Periodontal hastalık, 4000 yıl önce Çinliler ve Mısırlılar tarafından inflamatuvar bir durum olarak isimlendirilmiştir. Hippocrates periodontal hastalığı "*dişetleri kanıyor veya çürümüş*" olarak tarif etmiştir [36].

On dokuzuncu yüzyılın ortalarında, John W. Riggs (1811-1885), Amerika Birleşik Devletleri'nde periodontal hastalık ve tedavisi konusunda önde gelen bir otorite haline gelmiştir. Bu alanda bilinen ilk uzman olarak çalışmış ve o zamanlar periodontitis "Riggs hastalığı" olarak anılmıştır [37]. Hunter [38] 1802'de diş hastalıkları üzerine inceleme yapmış, dişetindeki inflamatuvar süreçleri alveolar kemiğinin kaybında önemli bir faktör olarak tanımlamış ve periodontal hastalıkların sınıflandırılmasını önermiştir. Miller [39] bakteri ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi ilk olarak incelemiştir. Periodontal hastalığın ileri aşamalarında bakterilerin periodontal patojen olarak rol oynadığını ima etmiştir [36].

Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1949 İsimlendirme Komitesi Raporu'nda periodontitis "*Periodontitis, periodonsiyumun iltihaplı tutulumudur. Periodontitis simplex-gingivitisin sonucu gelişir. Periodontitis complex-periodontitise sekonder olarak gelişir. Bu durum şu şekilde tanımlanabilir: akut, kronik, ülseratif, pürülan (süperatif) vb.*" olarak isimlendirilmiştir [40].

1977'den 1989'a kadar Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) periodontitisi farklı şekillerde sınıflamıştır. 1989 periodontal hastalık sınıflandırmasında önceki sınıflandırmalara göre sistemik etkinin periodontal sağlık üzerindeki etkisi kabul edilmiştir ve kategorize edilmiştir. Ayrıca, erken başlangıçlı hastalıklar için daha fazla kriter dahil edilmiştir. Bununla birlikte 1989 sınıflandırmasında gingival hastalıkların kategorisinin olmaması, hastalık kategorileri arasında örtüşmeme, belirli hastalıkları mevcut kategorilerden herhangi birine uydurmada zorluk, farklı hastalıklarda mikrobiyolojik ve konak yanıt özelliklerinin benzerliği,

başlangıç yaşı ile ilgili sorun ve bazı belirsiz sınıflandırma kriterleri gibi eksiklikler vardır [41].

Periodontitis, Armitage (1999) sınıflamasına [42] göre aşağıdaki gibi gruplara ayrılmıştır:

1. Kronik periodontitis
2. Agresif periodontitis
3. Sistemik hastalıkla ilişkili periodontitis
4. Nekrotizan periodontal hastalıklar

Yukarıdaki sınıflandırma 17 yıl boyunca periodontolojide hem klinik uygulamada hem de bilimsel araştırmalarda uygulanabilir bir çerçeve sunmuştur. Sistem kategoriler arasında örtüşmeme, patobiyoloji bilgisinin yetersizliği, teşhis belirsizliği ve uygulama zorlukları gibi birçok önemli eksiklikten muzdariptir. Vaka tanımlarıyla birlikte epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patogenezi içeren yeni bir sınıflandırma önerilmiştir. Eski sınıflamaya göre kronik ve agresif periodontitis tek bir "periodontitis" başlığı altında toplanmıştır [1].

Sınıflandırma

2018'de yapılan yeni sınıflamaya göre periodontitis formları üç gruba ayrılmaktadır [31]:

1. Nekrotizan periodontal hastalıklar
 - a. Nekrotizan gingivitis
 - b. Nekrotizan periodontitis
 - c. Nekrotizan stomatitis
2. Sistemik hastalıkların belirtisi periodontitis
3. Periodontitis
 - a. Evre
 - I. Başlangıç Periodontitis
 - II. Orta Seviyede (Şiddette) Periodontitis
 - III. Şiddetli periodontitis-Ek diş kaybı potansiyeline sahip
 - IV. Şiddetli periodontitis-Ek dentisyon kaybı potansiyeline sahip
 - b. Kapsam ve dağılım: Lokalize, generalize ve molar-kesici tutulumu
 - c. Derece

- I. Yavaş ilerleme hızı
- II. Orta ilerleme hızı
- III. Hızlı ilerleme hızı

Periodontitis tanısı koyulurken evre, derece, kapsam ve dağılıma bakılmaktadır. İlk aşama klinik ataşman kaybı kullanılarak belirlenmelidir; eğer mevcut değilse radyografik kemik kaybı kullanılmalıdır. Öncelikle periodontitise atfedilebilen diş kaybı varsa evre tanımını değiştirebilir. Bu faktörler kompleksite yokluğunda bile geçerlidir. Kompleksite faktörlerinden furkasyon tutulumları, bağımsız olarak aşamayı I-II'den III veya IV'e kaydırabilir. Evre III ve IV arasındaki ayrım öncelikle kompleksite faktörlerine dayanmaktadır. Örneğin, ileri derece mobilite ve/veya ısırma kollapsı evre IV tanıyı gösterir. Belirli bir durumda hepsi değil, sadece bazı kompleksite faktörleri mevcut olabilir. Genel olarak sadece tanıyı daha yüksek bir aşamaya kaydırmak için bir karmaşıklık faktörü yeterlidir. Tedavi sonrası hastalar için, klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı hala birincil evre belirleyicisidir. Aşama belirlenirken kompleksite faktörleri tedavi ile ortadan kaldırılırsa, daha önceki aşamaya geri çekilebilir. Evre çoğunlukla şiddete bağlı olmasının yanında kompleksiteye ayrıca hastalığın dentisyondaki yayılım ve dağılımına bağlıdır (Çizelge 2.1). Derece tanımı yapılırken öncelikle direkt ve indirekt kanıtlar olan primer kriterlere ve bunları düzenleyen modifiye edici faktörlere bağlıdır. Derece, periodontitis ilerleme oranının bir göstergesi olarak kullanılmalıdır. Birincil kriterler ya doğrudan ya da dolaylı ilerlemenin kanıtıdır. Mümkün olduğunca doğrudan kanıt kullanılır; yokluğunda dolaylı tahmin kriterlerine bakılır. En çokta etkilenen dişteki kemik kaybının hastanın yaşına bölünmesi ile oluşan yüzde değerlendirilir. Klinisyen hastanın başlangıçta derece B olduğunu varsayıyor ise derece A veya C'ye geçmek için spesifik kanıtları araştırması gerekir. Bir kez oluşturulduktan sonra ilerleme, risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak değiştirilebilir (Çizelge 2.2) [1].

Çizelge 2.1. Periodontitis şiddet, kompleksite ve yayılım-dağılımı [1].

Periodontitis evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental alandaki en fazla ataşman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (< % 15)	Koronal üçlü (% 15-33)	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan
	Diş kaybı	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok		Periodontitis nedeniyle ≥ 4 diş kaybı	Periodontitis nedeniyle ≥ 5 diş kaybı
Kompleksite	Lokal	Maximum cep derinliği ≤ 4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maximum cep derinliği ≤ 5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: cep derinliği ≥ 6 mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm Furkasyon tutulumu Klas II ya da III	Sekonder oklüzal travma (diş mobilite derecesi ≥ 4) Ciddi kret defekti Isırma kollapsı dişlerin yer değiştirmesi, bukkal yöne doğru açısının değişmesi, Ağızda 20 diştten daha az sayıda diş kalması (10 karşıt diş)
Yayılım ve dağılım	Evre tanımlayıcı	Her evre için yayılım lokalize (<%30), generalize ya da molar/paterni olarak belirlenmiştir.			

Çizelge 2.2. Periodontitisin derecesi, primer kriterleri ve modifiye edici faktörleri [1]

Periodontitis Derecesi			Derece A: Yavaş ilerleme hızı	Derece B: Orta ilerleme hızı	Derece C: Hızlı ilerleme hızı
Primer kriter	İlerlemenin direkt kanıtları	Uzun vadeli veri Radyografik kemik kaybı ya da KAK	5 yıl içerisinde kemik kaybı yok	5 yıl içerisinde < 2 mm kemik kaybı	5 yıl içerisinde ≥ 2 mm kemik kaybı
	İlerlemenin indirekt kanıtı	% kemik kaybı/yaş	< 0.25	0.25-1 mm	> 1.0
		Vaka fenotipi	Düşük seviyedeki yıkımla birlikte yoğun biyofilm depozitleri	Biyofilm depozitleri ile orantılı yıkım	Biyofilmdepozitlerine oranla daha fazla yıkım; hızlı ilerleyen ve/veya erken başlangıçlı periodontitis(örn. Molar-kesici patern, standart bakteriyel tedaviye beklenen cevabı göstermeyen)
Modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen	Günde < 10 sigara	Günde ≥ 10 sigara
		Dişabet	Normoglisemik/ Dişabet teşhisi konulmamış	HbA1c <7.0	HbA1c ≥ 7.0

KAK = klinik ataşman kaybı; HbA1c = glikozillenmiş hemoglobin A1c; RKK = radyografik kemik kaybı

Epidemiyoloji ve etiyoloji

Periodontal hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygındır ve küresel nüfusun yaklaşık %20-50'sini etkiler [43]. Periodontitis yetişkinlerde yaygındır; ancak çocuklarda ve ergenlerde de ortaya çıkabilir. Doku yıkım miktarı genellikle mikrobiyal dental plak düzeyleri, konak savunması ve risk faktörleri ile ilgilidir [44]. Yapılan bir araştırmada küresel nüfusun yaklaşık %10'u şiddetli periodontitisten etkilenmiştir [45].

Risk faktörleri

Periodontal hastalık riskini arttıran bazı faktörler vardır. Değiştirilebilir ve değiştirilemez olan bu risk faktörleri periodontal hastalıklarda etkilidir. Modifiye edilebilen faktörler; sigara kullanımı, diyabet, stress ve mikroorganizmalar. Modifiye edilemeyen faktörler; yaş, genetik, konak yanıtı, osteoporozis ve diğer sistemik rahatsızlıklardır (Chediak Higashi, Down Sendromu) [46].

Mikrobiyoloji

Periodontal hastalıklar polimikrobiyal, çok faktörlü hastalıklardır. Konak bireysel duyarlılığın belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Periodontal mikrobiyota ve konak arasında genellikle iyi yönde bir ilişki varken belirli bakteri türleri subgingival bölgede periodontal inflamasyona neden olabilmektedir [47]. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) ve *P. gingivalis* gibi yalnızca birkaç tür, klasik periodontal patojenler olarak kabul edilmektedir [48]. Socransky ve diğerleri [49] periodontal hastalıkların periodontal bölgelerde bireysel patojenler yerine organizma konsorsiyumu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ve bu hastalıkları, deneklerin subgingival mikrobiyal dental plağında bulunan çeşitli mikrobiyal komplekslerle ilişkilendirmişlerdir. 1990'ların sonunda kırmızı kompleks olarak adlandırılan *P. gingivalis*, *T. forsythia* (daha önce *Bacteroides forsythus*) ve *T. denticola* periodontopatojenler olarak bildirilmiştir [49].

P. gingivalis, periodontal yıkımın başlaması ve ilerlemesi ile ilişkili Gram-negatif, non-motil, asakkarolitik çubuk benzeri bir zorunlu anaerobdur. Fagositoz, fimbria (yapışma için) ve

veziküllere karşı koruyan ve bir dizi virülans faktörü üreten bir kapsüle sahiptir. Bu kapsül-den proteazlar (immünoglobulinlerin ve kompleman faktörlerinin imhası ve konak hücre kolajenaz inhibitörlerinin bozulması için), kollajenaz, hemolizin (hem sekestre edici prote-inler), endotoksin, yağ asitleri, hidrojen sülfür (H_2S) ve amonyum nitrat (NH_4) salınır.

T. forsythia, aktif yıkımın yanı sıra hastalık nüksü ile birlikte periodontal bölgelerde bulunan Gram-negatif, hareketsiz çubuk benzeri bir zorunlu anaerobdur. Bu tür immünoglobulinleri ve kompleman faktörlerini yok edebilen ve apoptotik hücre ölümünü indükleyebilen bazı proteolitik enzimler üretmektedir.

T. denticola periodontal lezyonlarla ilişkili Gram-negatif hareketli bir anaerobdur. Sağlıklı periyodonsiyum veya gingivitisi olan hastalarda değil, şiddetli periodontitisli hastalarda bulun-maktadır. Bu mikroorganizma, immünoglobulinleri (IgA, IgM, IgG) ve tamamlayıcı fak-törleri yok edebilen proteolitik enzimler üretmektedir [47]. Diğer bilinen ancak daha az önemli patojenler turuncu komplekste yer almaktadır. Turuncu kompleks, *Prevotella inter-media* (*P. intermedia*), *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) ve *Campylobacter showae* (*C. showae*) gibi Gram-negatif türlerinin yanında aynı zamanda Gram-pozitif *Parvimonas micra*, *Eubacte-rium nodatum* ve *Streptococcus constellatus* türlerini içermektedir [50].

Periodontal tedavi

Periodontitis tedavisinin başarılı olarak nitelendirilmesi için oral hijyenin iyi olması en önemli unsurlardan biridir. Oral hijyenin iyileştirilmesi için tedavinin başında diş fırçası (elektrikli veya normal) ve interdental fırçanın düzenli, yeterli kullanılması alışkanlık haline getirilmelidir. Oral hijyenin iyi olması diş ve kemik kaybına neden olan periodontitiste bile idameyi sağlar [51]. Ayrıca mikrobiyal dental plağın kontrolünde mikrobiyal dental plağı azaltabilen ve genellikle dirençli bir mikrobiyotanın ortaya çıkmasıyla ilişkili olmayan çe-şitli biyositler, sürfaktanlar, polimerler veya diğer bileşenleri içeren gargaralar ve diş ma-cunları kullanılabilmektedir [52].

Cerrahi olmayan başlangıç periodontal tedavide mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi tedavinin başarısı için anahtar unsurlardan biridir. Cerrahi olmayan tedaviler daha konservatiftir ve daha sık periodontal ceplerde idame tedavisi ile sürdürülmektedir [53].

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin tamamlanmasının ardından, bağ dokusunun iyileşmesinin değerlendirilmesine 4-6 hafta sonra bakılmaktadır. Yeniden değerlendirme randevusu sırasında tanısal klinik ölçümler tekrar kaydedilir ve ilk tedaviye yanıt değerlendirilir [44]. Periodontal stabilite, lokal ve sistemik risk faktörlerinin kontrolü, sondlamada kanamanın %10'nun altında olması, 4 mm ve altında periodontal cep derinlikleri, klinik parametrelerde optimal iyileşme, progresif periodontal yıkımın azalmasını içerir [32]. Bununla birlikte, rezidüel inflamasyon ve aktif hastalık varsa inflamasyonun derecesine ve şiddetine bağlı olarak lokalize ya da generalize cerrahi veya cerrahi olmayan ek tedavi yapılmaktadır [44].

Antibiyotikler, konvansiyonel mekanik tedaviye yanıt vermeyen periodontal hastalarda, sistemik belirtilerle ilişkili akut periodontal enfeksiyonları olanlarda, tıbbi olarak tehlike altındaki profilaksi hastalarında cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak reçete edilebilmektedir [54-56]. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kombinasyonunun kullanımı üzerine yapılan çalışmaların sistematik derlemeler ve meta-analizlerin orta-güçlü derecede kanıtları gözden geçirildiğinde antibiyotik kullanımı ile mekanik temizliğin sadece periodontal cep derinliği azaltılması, klinik ataşman seviyesinde kazanım ve sondlamada kanamanın azaltılmasında tek başına diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden daha iyi klinik sonuçlar doğurmaktadır. Bu iyi sonuçlar başlangıçta 6 mm'den derin periodontal ceplerin olduğu bölgelerde daha da belirgindir [57]. Arweiler ve diğerlerinin (2013) yaptığı çalışmada agresif periodontitisli hastalarda sistemik antibiyotikle tedavisinin periodontal cep derinliklerinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur [58]. Sistemik antibiyotiklerin başlangıç periodontal tedaviye ek kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları umut vericidir; bununla birlikte, antibiyotik kullanımını başlatmak için cerrahi olmayan tedavi sırasında ilaç dozu, yardımcı tedavi süresi ve uygun zamanlama gibi çeşitli tedavi yöntemleri hakkında spesifik önerileri tanımlamak için ek araştırmalar gerekmektedir [57]. Noyan ve diğerlerinin (1997) kök yüzeyi düzleştirilmesi ile birlikte metronidazolü lokal veya

sistemik uyguladığı periodontitisli hastalarda, sadece kök yüzeyi düzleştirmesine göre periodontal cep derinliğinin azalmasında, klinik ataşman kazancında ve bakteri miktarında azalmada daha iyi sonuçlar görülmüştür [59].

Cerrahi periodontal tedavi periodontal cepteki iltihaplı dokuyu ve bakteri depozitlerini uzaklaştırmada etkilidir ve destrüktif hastalık sürecinden sonra oluşan periodontal dokuların yeniden şekillendirilmesi için rejeneratif periodontal cerrahi de gerekebilir [60].

Periodontal hastalığın tedavisinin başarılı olması aktif tedavi tamamlandıktan sonra düzenli bakıma ve destekleyici takip tedavisine bağlıdır. Bu süreç bireye özgü uyarlanırken diş yüzeyi temizliği, oral hijyeninin güçlendirilmesi ve bu konularda profesyonel talimat ve uygulamaları içermektedir [61]. Periodontal idame fazı 3 ila 6 ay arasında değişmektedir [62].

2.2. Biyofilm ve Mikrobiyal Dental Plak

Biyofilm, hücre dışı bir polimerik madde matrisi içine alınmış, yüzeyle ilişkili mikrobiyal hücrelerin bir birleşimidir [63]. Mikrobiyal dental plak, diş yüzeyinde biyofilm olarak bulunan, konak ve bakteri kökenli polimer matrisine gömülü mikroorganizmalar topluluğudur [64]. Bakteriyel mikrobiyal dental plak diş yüzeylerine, restorasyonlara ve protezlere kararlı bir şekilde yapışır. Biyofilm içindeki bakteri türleri arasında birçok moleküler ve biyokimyasal etkileşim meydana gelir ve bu da ya karbondioksit ve hidrojen gradyanlarına ya da tamamen anaerobik bir ortama yol açar [65]. Mikrobiyal dental plak, subgingival ve supragingival mikrobiyal dental plak olarak ikiye ayrılmıştır. Supragingival mikrobiyal dental plak, dişin gingival üçlüsünde, interproksimal alanlarda, pit-fissürler, diğer irregüler alanlarda genel olarak dişeti sınırında veya üstünde bulunur [66]. *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* hem sağlıklı hem de periodontitis hastalarının supragingival mikrobiyal dental plak örneklerinde tespit edilebilir [67]. Subgingival mikrobiyal dental plak, dentogingival birleşimin altında birleşim epiteline yerleşir [66]. Subgingival mikrobiyal dental plakta minör değişikliklerle, supragingival mikrobiyal dental plak örneklerindeki mikroorganizmalara benzer bir mikrobiyata mevcuttur [68].

2.2.1. Plak teorileri

Yıllar boyunca, periodontal hastalığın mikrobiyal etiyolojisini açıklamak için üç ana hipotez önerilmiştir: spesifik olmayan, spesifik ve ekolojik [69]. Theidale'nin (1986) spesifik olmayan plak teorisine göre tek bir türden ziyade yerli bakterilerin farklı kombinasyonları, dişeti iltihabından yıkıcı periodontitise ve ilerlemeye neden olmak için gerekli patojenik potansiyeli üretebilmektedir [70]. Loesche'nin (1979) spesifik plak teorisinde subgingival mikrobiyal dental plağın, spesifik patojenik bakterilerin ve subgingival mikrobiyal dental plak içinde toksik ürünlerin varlığına veya artışına bağlı olan patojenik potansiyelleri de farklıdır [71]. Subgingival ortamın spesifik mikrobiyal kompozisyonu dikte ettiği veya seçtiği ve bunun da sağlıktan hastalığa geçişi yönlendirdiği ileri sürülmektedir. Daha spesifik olarak, ekolojik plak teorisi hipotezi, spesifik olmayan mikrobiyal dental plak birikiminin dişeti dokuları içinde iltihaplanmaya ve dişeti iltihabının gelişmesine neden olduğunu önermektedir. Bu, dişeti oluşu içinde çevresel değişikliklere yol açmaktadır ve bu da Gram-negatif ve proteolitik bakteri türlerinin büyümesini kolaylaştırmaktadır [69].

2.2.2. Polimikrobiyal sinerji ve disbiyozis

Patojen, bir hastalığa neden olan ajan (özellikle bakteri, protozoa veya virüs gibi mikroorganizma) olarak tanımlanmaktadır. Ortak organizma, bir türün fayda sağladığı, diğerinin etkilenmediği simbiyotik ilişkiye katılan bir organizmadır. Bu klasik tanımın periodontitis gibi kronik polimikrobiyal hastalıkları yeterince açıkladığı iddia edilmiştir. Bununla birlikte bir organizmanın hastalığa neden olma veya hastalıkla ilişkili olma yeteneği, genellikle sağlıklı ilişkili olan ortak organizmaların uygun çevresel koşullar altında patojenitesinin artmasıyla oluşur [69].

Bakteriyel topluluk kompozisyonundaki değişimler iki şekilde açıklanmaktadır: Birincisi, hastalıkla ilişkili mikrobiyota sağlıklı durumda bulunmayan veya zor tespit edilebilen yeni türler ve periodontal patojenler içermektedir dolayısıyla periodontitis etiyolojisinde belirli bakterilerin rol oynadığı düşünülebilir. İkincisi, hastalığın periodontal mikrobiyotanın disbiyozundan kaynaklandığı ve yeterli büyüklükte olan mikrobiyotanın inflamatuvar hastalığı başlatmak için konak-mikroorganizma çapraz iletişimindeki değişikliklere yol açtığıdır. Özellikle subgingival diş bölgelerine kolonize olan belirli periodontal patojenlerin belirlen-

mesi ve Gram-negatif anaerobik bakterilerin tanımlanması da dahil olmak üzere önemli ilerlemeler kaydedilmiştir [72]. Bu gruplar arasında en başta kırmızı kompleks olarak adlandırılan, sıklıkla birlikte izole edilen ve ağızdaki hastalıklı bölgelerle güçlü bir şekilde ilişkili olan üç tür vardır: *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *T. forsythia* [73].

Disbiyozis, faydalı simbiyozların sayısında azalma ve/veya patojen sayısında artış ile bazı hastalıkların ortaya çıktığı bir konsept olarak kabul edilmektedir [74]. Son araştırmalarda ağızdaki disbiyozisin periodontitise yol açtığı görülmüştür. Oral mikrobiyaya öncelikle Gram-pozitif aeroblardan Gram-negatif anaeroblara kayar ve periodontitisle sonuçlanır [75]. Bulunduğu ortamdaki mikrobiyal topluluğun hastalık yönünde değişmesini teşvik eden türlere "kilit taşı patojenleri" denilmektedir [76]. Kilit taşı patojenitesindeki gibi az sayıda bulunan ve kronik inflamatuvar patolojiye sadece belirli genetik veya çevresel değişikliklerle sahip konakları teşvik eden patobiyonlar (bozulmuş konak hemostazisi altında patolojiyi destekleyen mikroorganizmalar) hastalığa neden olmak için bozulmuş ana homeostaza ilave olarak etkiyi arttırıp mikrobiyotayı disbiyozise sokmaktadır [77, 78].

Deri ve mukozal membranlarda başlayan birçok hastalığın etiolojisinin, bakterilerin monokültürlerini değil, heterotipik organizma topluluklarını içerdiği açıktır [78]. Bu topluluklardaki organizmalar genellikle polimikrobiyal sinerji sergiler ve topluluklar disbiyotik hale gelir. Bu durum doku homeostazın bozulmasına ve bağışıklık yanıtlarına neden olmaktadır. Periodontal hastalıklar, polimikrobiyal toplulukların uyumluluğunu içeren inflamatuvar bir hastalığın örneğidir ve periodontal hastalıkların patojenitesi, Polimikrobiyal Sinerji ve Disbiyoz (PSD) modeli ile açıklanabilmektedir. Periodontal hastalık etiolojisinin PSD modelinde dişeti oluşunda çeşitli mikrobiyota ve uyumlu organizmalar heterotipik topluluklar halinde bir araya gelir. Bu topluluklar konak ile denge içindedir [79]. Periodontal mikrobiyotanın disbiyozunda bakteriyel topluluğun bireysel bileşenleri, göreceli olarak sağlıklıdaki duruma kıyasla bir değişiklik göstermektedir. Konak ve mikrobiyota yıkıcı inflamasyona aracılık etmek için yeterli değişikliklere ve kemik kaybına yol açmaktadır. *P. gingivalis*, doğuştan gelen bağışıklığa müdahale eder ve oral kommensal mikrobiyotanın sayısında ve bileşiminde değişikliklere yol açar. Ortaya çıkan disbiyotik mikrobiyal topluluk, konak ve mikrobiyal homeostazın bozulmasına neden olarak inflamatuvar kemik kaybına yol açar [80]. İnflamofilik (inflamasyonu seven ya da çeken) bakteriler patobiyont (belirli koşullar altında zarar verebilecek organizmalar) olarak davranıp seçici bir şekilde gelişerek daha fazla doku

yıkımı ve bakteriyel büyüme için kendi kendine beslenen bir 'kısır döngü' başlatma potansiyeline sahiptirler [76]. Periodontitise geçiş, karmaşık bir inflamatuvar iletişim geliştirerek hem disbiyotik bir mikrobiyota hem de duyarlı bir konak oluşturmaktadır. Disbiyotik mikrobiyal topluluklar artmış kolonizasyon, besin maddesi (özellikle enerji için karbonhidrat olmayan kaynaklara zorunlu olan asakkarolitik bakteriler) alımı ve adaptif durumları destekleyen inflamatuvar bir ortamda kalıcılık sağlamaktadırlar. Buna karşılık *P. gingivalis* gibi kilit taşı patojenleri konak yanıtını bozabilir. Diğer bakteriler homeostaz yıkımını tetikleyen patobiyontlar olarak hareket edebilmektedirler, hem doğal hem de adaptif immün elementleri içeren inflamasyonu oluşturabilirler [81].

2.3. Probiyotikler

2.3.1. Probiyotiklerin tarihçesi

Probiyotiklerin tarihi insanlığın tarihi kadar eskidir ve 10.000 yıl öncesine dayanmaktadır [82]. Fermente süt ürünleri eski Mısırlılara, Fenikelilere ve Doğu kültürlerine kadar uzanmaktadır [83]. Eski Doğu halkları, beyaz Frig, Sarmatya ve Makedon göçebe çobanları, deriden veya aynı hayvanın midesinden yapılan şişelerde inek, koyun, keçi, at ve deveden sağılan sütleri muhafaza etmişlerdir. Burada muhtemelen yoğurdun ataları olan *Acidophilus* ve *Bulgaricus* ile temas etmişlerdir. Bu yeni ürün “yoğurt” olarak adlandırılmıştır. Kökeni ne olursa olsun, yoğurt ve diğer fermente sütlerin faydalı sağlık özellikleri ve terapötik kullanımı, bakterilerin varlığından önce, eski zamanlardan beri bilinmektedir [84]. Sümer tabletlerinin çevirilerine dayanan bilgiler sütün fermentasyonu ve peynir üretimine ait tariflere ait kayıtlar M.Ö. 2000 yılına dayanmaktadır [85].

Bu süt ürünlerinin sağlık özellikleri, probiyotik kavramı ortaya çıkana kadar folklorun bir parçasıydı. Probiyotik bakteriler içeren fermente sütler ve yoğurtlar ortaya çıktığında daha sistemli bir hale gelmiştir. Fonksiyonel gıdalar böylece konak sağlığı ve refahı için besin değerlerinin ötesinde olumlu etkileri olan bir gıda veya gıda bileşeni olarak gelişmiştir ve probiyotik bakteri içeren fermente süt yine bu yeni gıda kategorisinin önemli temsilcisi haline gelmiştir [84].

Modern probiyotik tarihi 1900'lü yılların başında, Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nde çalışan bir Rus bilim adamı olan Nobel ödüllü Elie Metchnikoff'un öncü çalışmalarıyla başlamıştır [86].

Louis Pasteur, fermentasyon sürecinden sorumlu mikroorganizmaları tanımlarken [87] Metchnikoff, ilk önce bu mikroorganizmaların insan sağlığı üzerindeki olası etkisini bulmaya çalışmıştır. Bulgar kırsal kesiminde yaşayanların insanların uzun ömürlerini yoğurt gibi fermente gıdaları tüketmeleriyle ilişkilendirmiştir [88]. Bu durumu 27 yaşındaki Bulgar doktor Stamen Grigorov tarafından keşfedilen *Lactobacillus bulgaricus*'a (*L. bulgaricus*) bağlamıştır ve daha sonra Laktobasillerin, gastrointestinal metabolizmadaki hastalığa ve yaşlanmaya katkıda bulunan çürütücü (putrefikasyon) etkilere karşı koyabileceğini önermiştir. Metchnikoff ayrıca kalın bağırsakta bakteriyel çürüme (putrefikasyon) kaynaklı toksinlerin ve oradan dolaşımda salınan toksinlerin yaşlanmanın nedeni olduğunu iddia etmiştir [84].

İlk olarak "probiyotik" terimi Lilley ve Stillwell tarafından 1965'te "*Bir bakteri tarafından diğer bakterilerin büyümesini uyaran maddeleri salgılatan ürünler*" olarak açıklanmıştır [89]. Probiyotikler, Avrupa ve Asya'da onlarca yıldır kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer bölgelerde probiyotik mekanizması ve etkileri anlaşıldıkça daha popüler hale gelmektedir [90].

2.3.2. Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler

"Pro" ve "biota" olmak üzere iki kısımdan oluşan probiyotik terimi "for life" (yaşam için) anlamını taşımaktadır [91]. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun tanımına göre probiyotikler, "*yeterli miktarda tüketildiğinde konak sağlığı üzerine olumlu etkiler yapan canlı mikroorganizmalar*"dır [5]. Güncel araştırmalar ve kullanım alanlarına bağlı olarak probiyotikler, "*kalitatif veya kantitatif olarak bağırsak mikroflorasını etkileyen veya immün sistemin durumunu değiştirerek yararlı etkilerini tetikleyen, insan ve hayvanlar tarafından tüketilen canlı mikroorganizmalar*" olarak tanımlanmaktadır [92].

2013 yılında probiyotik teriminin kapsamı ve uygun kullanımı konusunda bir uzlaşma belgesi yayınlanmıştır ve "*yeterli miktarlarda uygulandığında konağa bir sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar*" olarak belirtilmiştir [93]. Prebiyotikler, kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici bir şekilde uyarak konağı faydalı şekilde etkileyen sindirilemeyen bir gıda bileşeni (inülin, oligofruktoz vb.) olarak tanımlanmaktadır [7, 94]. Sinbiyotikler, yerli bifidobakterilerin teşvikiyle hem probiyotikler hem de

prebiyotikler içeren gıda veya ek ürünleri kapsamaktadırlar. Terim, probiyotikler ve prebiyotikler arasında önerilen bir sinerjizmden türemiştir [95].

2.3.3. Probiyotikler ve antibiyotikler

Antibiyotikler, insanlık tarihinin en kötü hastalıklarından olan tüberküloz ve zatürrenin etkeni bakterilere etkiyerek sayısız hayat kurtarmıştır; fakat mucizeler sonsuza kadar sürmemiştir [96]. Antimikrobiyal Direnç (AMD) sorununun artması nedeniyle dünya şimdi antibiyotik sonrası çağa girmektedir. Dirençli bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlar daha yaygın hale gelmiştir ve bazı patojenler, çok sayıda antibiyotik sınıfına direnç oluşturmuştur. AMD'nin yayılması, tüm bulaşıcı hastalıkların tedavisini tehlikeye atmaktadır ve hem çağdaş hem de gelecekteki küresel halk sağlığının karşı karşıya olduğu ciddi sorunlardan biridir [97]. Dünya çapında artan antibiyotiğe dirençli mikroorganizma salgını tehdidi, WHO'nun sadece antibiyotik kullanımının kısıtlanmasını değil, aynı zamanda patojenleri kontrol etmek için patojenik olmayan bakterilerin kullanılması gibi mikrobiyal girişim tedavisinin kullanımını da önermesine yol açmıştır [98].

Bakteriyoterapi, patojenik mikro organizmayı ortadan kaldırmak için zararsız bakteriler kullanılarak enfeksiyonlarla savaşmanın alternatif ve ümit verici bir yoludur [9]. Tükürük ve mide-bağırsak salgılarının yanı sıra flora (probiyotikler) ve tedarik edilen lifler (prebiyotikler) optimal işlev için önemlidir. Prebiyotikler ve probiyotikler çeşitli endemik ve akut hastalıklara karşı hem koruma hem de tedavi sağlar [99]. Bu nedenle probiyotik alanındaki araştırmalar son 20 yılda önemli ölçüde ilerlemiştir. Belirli probiyotik kültürlerinin seçiminde, karakterizasyonunun oluşturulmasında ve tüketimleriyle oluşan sağlık yararının kanıtlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir [100].

2.3.4. Probiyotiklerin etki mekanizması

Probiyotik etki mekanizmaları şu şekildedir [101]:

1. Epitel bariyerinin güçlendirilmesi [102],
2. Bağırsak mukozasına yapışmanın artması ve eşlik eden patojen yapışmasının engellenmesi [103],
3. Patojenik mikroorganizmaların rekabetçi dışlanması [104],

4. Anti-mikrobiyal maddelerin üretimi [105],
5. Bağışıklık sisteminin modülasyonu yer almaktadır [106].

Epitel bariyerinin güçlendirilmesi

Bağırsak bariyeri, epitel bütünlüğünü korumak ve organizmayı çevreden korumak için kullanılan önemli bir savunma mekanizmasıdır. Bağırsak bariyerinin savunması, mukoza tabakası, antimikrobiyal peptitler, salgısal IgA ve epitelyal bağlantı adezyon kompleksinden oluşur [107].

Epitelin başlıca güçlendirilme yolları aşağıdaki gibidir:

1. Müsin uyarılması [108] ve yüzey proteinlerinin değişimini gerçekleştirmek.
2. Sıkı bağlantı alanlarında gen ekspresyonunu güçlendirmek [109].

Bağırsak mukozasına yapışmanın artması ve eşlik eden patojen yapışmasının engellenmesi

Son yıllarda probiyotik organizmaların bağırsak hücrelerine in vitro yapışması konusundaki farklılıklar, modellerin doğrulanması ve yeniden tanımlanması ihtiyacını doğurmuştur. *Caco-2* (Kolon adeno karsinoma hücresi) hücreleri gibi insan bağırsak epitel hücrelerinin, probiyotik suşların yapışkan özellikleri üzerinde karşılaştırmalı çalışmalar yapmak için yararlı araçlar olduğu gösterilmiştir [110].

Patojenik mikroorganizmaların rekabetçi dışlanma ilkesi

İki rakipten biri her zaman diğerine göre avantajlı olmaktadır. Bu durum ikinci rakibin yok olmasına veya bu türün başka bir nişe kaymasına neden olmaktadır.

Faydalı bakteri tarafından kullanılan rekabetçi dışlama mekanizması iki düzeyde ortaya çıkabilir:

1. Patojenik bakterilerin yapışmasının engellenmesi,
2. Aynı besinler için rekabet edilmesi [111].

Anti-mikrobiyal maddelerin üretimi

Bakteriyosinler laktik asit bakterileri gibi çeşitli bakterilerden üretilen ısıya dayanıklı ribozomal olarak sentezlenmiş antimikrobiyal peptitlerdir [112]. Laktik asit bakterileri, bakteriyosinleri salgılayarak Gram-pozitif mikroorganizmalarla savaşmaktadırlar [113]. Birincisi yeterli miktarlarda bakteriyosin üretimi, aynı ekolojik niş veya aynı besin havuzu için rekabet eden bakterileri öldürebildiği veya engelleyebildiği için üretici açısından avantajlı olarak değerlendirilebilir [114] İkincisi aynı zamanda olası hedef mikroorganizmalarındaki direnç mekanizmalarının gelişmesine karşı koymaya da yardımcı olabilmektedir [113].

Bağışıklık sisteminin modülasyonu

Kommensal ve probiyotik bakteriler, bağırsak epitel hücre bariyeri ve dendritik hücreler ile etkileşime girer [115]. Perdigon ve diğerlerine [116] göre laktik asit bakterilerinin konak üzerindeki etkileri zararsızdır ve bu bakterileri seçmek en etkili şekilde bağışıklık tepkisini güçlendirmektedir. Bağışıklık fonksiyonlarının genel modülasyonunda diyet ve probiyotiklerin, canlı, cansız veya hücre duvarı bileşenlerinin özellikle bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun (GALT) tam rolünü anlamamız gerekmektedir. Özellikle GALT ile ilişkili immün fonksiyon belirteçlerin geliştirilmesi ve doğrulanması gerekmektedir; çünkü immün sistemin uyarılması, yerli mikroflorayı mutlaka etkilemektedir [117].

2.3.5. Probiyotik bakterileri

Probiyotiklerde en yaygın bulunan laktik asit bakterileri: *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir [118]. Laktik asit bakterileri (LAB) probiyotik olarak en çok kullanılan mikroorganizmalar olup, sınıflandırmada 6 grup olarak (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, ve *Pediococcus*) değerlendirilmektedir [119]. Probiyotik bakterilerin türleri ve cinsleri Çizelge 2.3.'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.3. Probiyotik bakteri türleri ve cinsi

Tür	Cins	
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. salivarius</i>	[19]
	<i>L. reuteri</i>	[19, 18]
	<i>L. acidophilus</i>	[120]
	<i>L. casei</i>	[120]
	<i>L. paracasei</i>	[120]
	<i>L. casei</i>	[120]
	<i>L. johnsonii</i>	[120]
	<i>L. rhamnosus GG</i>	[20]
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. animalis</i> spp. <i>lactis</i> HN019	[121,122]
	<i>B. bifidum</i>	[123]
	<i>B. breve</i>	[124]
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>	[125]
	<i>E. faecalis</i>	[125]
<i>Streptococcus</i>	<i>S. oralis</i> KJ3	[126]
	<i>S. uberis</i> KJ2	[126]
	<i>S. rattus</i> KJ145	[126]
	<i>S. cremoris</i>	[125]
	<i>S. salivarius</i>	[125]
	<i>S. diacetylactis</i>	[125]
	<i>S. intermedius</i>	[125]
<i>Leuconostoc</i>	<i>L. mesenteroides</i>	[127]
<i>Pediococcus</i>	<i>P. pentosaceus</i>	[127]

Lactobacillus GG, inhibitör etkisi olan bakteriyosin üreterek antibakteriyel etki göstermektedir [128]. *Streptococcus thermophilus* (*S. thermophilus*) ve *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) tükürük-hidroksiapatit kaplı olarak ağız içerisinde asidojenik olarak etki etmektedirler [129]. Gıdalar içerisinde yer alan probiyotik suşlarının, diğer bakterilerin yapışmasını spesifik olarak önleyerek ve tükürük zarının protein bileşimini değiştirerek oral ekolojiyi etkileyebileceği gösterilmiştir [130]. *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), asidolin üreterek antibakteriyel aktivite sağlamaktadır [131]. *Lactobacillus plantarum* 423 (*L. plantarum* 423) bakteriyosin üreterek antibakteriyel aktivite göstermektedir [132].

2.3.6. Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin özellikleri

1. Bağışıklık sistemini güçlendirmek [133].
2. Yiyeceklerin hazmını kolaylaştırmak [134].
3. Vitaminlerin (K vitamini, biotin, B₁₂, niasin vb.) sentezini yapmak [135].
4. Bağırsak geçirgenliğini azaltmak [136].
5. Besin alerjilerini [137] ve egzemayı önlemek [138].

6. Kronik inflamatuvar (iltihabi) hastalıkların oluşumunu engellemek [139].
7. Kanseri önlemek [140].
8. Yağlanmayı yavaşlatmak [141].
9. Depresyonu hafifletmek [142].
10. Otizm bulgularını hafifletmek [143].
11. İshali önlemek ve tedavi etmek [144].
12. İdrar yolu iltihaplarını önlemek [145].
13. Kabızlığı tedavi etmek [146].
14. Böbrek taşlarının (okzalit) oluşumunu azaltmak [147].

2.3.7. Probiyotiklerin tıpta kullanımı

Probiyotikler gastrointestinal problemlerde [148], psikolojik sorunlarda [149], dermatolojik sorunlarda [150], kanser [140, 151] ve kardiyovasküler rahatsızlıklarda [152] tedavi için kullanılır.

Probiyotiklerin kanıta dayalı tıp kriterlerine göre gastroenterolojide dereceye göre kullanım önerileri bulunmaktadır. Seviye 1A kanıtı, yüksek istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara çok az sınırlamaya sahip, kaliteli randomize kontrollü veya sistematik çalışmaların gözden geçirilmesinin sonuçlarıdır. Seviye 1B kanıtları, yüksek kaliteli tek klinik çalışmalardan olumlu veya olumsuz sonuçları dar güven aralıklarına sahip çalışmaların sonuçlarıdır. Derece B önerileri Seviye 2 tarafından desteklenen terapötik bir seçeneği tercih eden kanıtlardır. Bu kanıt, randomize kontrollü çalışmalarla ilgilidir. Çalışma metodolojilerinde bazı sınırlamalar veya sonuçlar geniş güven aralıkları göstermektedir. B Sınıfı öneriler gelecekte değişebilir. Özellikle 1. seviye yeni çalışmalardan elde edilen kanıtlar ortaya çıkmaktadır [153].

Derece A önerisi (seviye 1A kanıtı)

- Çocuklarda akut bulaşıcı ishalin tedavisi [154],
- Antibiyotikle ilişkili ishalin önlenmesi [155],
- Çocuklarda nazokomiyal ve toplum kaynaklı ishalin önlenmesi [156],
- Laktoz malabsorbsiyonlarının tedavisi [157].

A sınıfı öneri (seviye 1B kanıtı)

- Pouchitisin önlenmesi ve remisyonun sürdürülmesi [158],
- Postoperatif enfeksiyonların önlenmesi [159],
- Pediatrik atopi hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi [160].

Derece B önerisi (seviye 2B kanıtı)

- Yolcu diyaresinin önlenmesi [161],
- Şiddetli akut pankreatitis ile ilişkili sepsisten korunma [162]
- Ülseratif kolitin remisyonunun sürdürülmesi [163],
- Kan kolesterolünün düşürülmesi [164].

Probiyotiklerin kardiyovasküler hastalıklara etkisi risk faktörleri (yüksek tansiyon, vücut kitle indeksi yüksek, yüksek kolesterol ve trigliseritler, yüksek HbA1c ve serum glukozu) ile ilişkili sonuçlara bakılarak incelenmiştir [165, 166]. Ayrıca probiyotik çalışmaları, leptin/adipektin konsantrasyonundaki azalma ile kalp yetmezliğine [167], TNF- α (tümör nekroz faktörü alfa) ve oksidatif stresin zayıflaması yoluyla miyokard enfarktüsüne [168], kan basıncını azaltarak hipertansiyona [169], total kolesterol ve trigliserid seviyesini azaltarak dislipidemiye [170] etkilidir ve doğal öldürücü T hücrelerini modüle ederek insülin direncini azaltırlar [171].

Probiyotikler kanser tedavisinde çok çeşitli alanlarda kullanılmıştır. Probiyotikler, TNF- α , IL-17A (*İnterlökin 17A*), IL-17C (*İnterlökin 17C*), IL-22 (*İnterlökin 22*), IL-10 (*İnterlökin 10*) ve IL-12 (*İnterlökin 12*) seviyelerini azaltarak kolorektal kanserde [172] ve gastrik kanserlerde bağışıklığını arttırmada, inflamasyonu azaltmada ve hastaların mikrobiyal çeşitliliğini geri kazanmada kullanılır [173].

Probiyotikler, psikiyatrik hastalıklarda serum kinurenin/triptofan oranını önemli ölçüde azaltılması ile etkimektedir [174]. Malondialdehit (MDA) azaltma ve yüksek hassasiyetli c-reaktif proteinini (hs-CRP), insülin metabolizması belirteçlerini, serum trigliseritini, çok düşük yoğunluklu protein seviyelerini artırma yoluyla Alzheimer hastalığının tedavisinde yararlı bulunmuştur [149].

Bazı iltihaplı cilt hastalıklarının iyileşmesinde, cilt kanserlerinin tedavisinde ve yara iyileşmesinde inflamatuvar yanıtı değiştirerek, patojen kolonizasyonunu sınırlayarak oral yolla alınan ya da topikal uygulanan probiyotiklerin tedavi için etkili olduğu görülmektedir [150].

Probiyotiğin bazı hastalıklar üzerindeki etkisiyle ilgili çalışmalar sürmektedir. Bunlardan bazıları: Parkinson hastalığı [175], depresyon ve anksiyetedir [176].

2.3.8. Probiyotik formları

Probiyotikler temel yollarla dört gıda maddesi olarak sağlanmaktadır: (1) Kültür konsantresi olarak (meyve suyu); (2) Prebiyotik liflere aşılınmış probiyotik bakterilerin büyümesi; (3) Süt ve süt bazlı gıdalar (süt, yoğurt, peynir, kefir ve biyo-içecekler); ve (4) Liyofilize edilmiş, kurutulmuş diyet takviyeleri (tabletler, sakız) [9].

2.3.9. Probiyotiklerin ağız içerisindeki etkileri ve mekanizması

Oral mikrobiyom, ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmaların kolektif genomu olarak tanımlanmaktadır. Oral mikrobiyota en az gastro-intestinal veya vajinal mikrobiyota kadar komplekstir ve bağırsaklardan sonra insanlardaki en büyük ikinci mikrobiyal topluluktur [177]. Bu bakteriler, planktonik veya çeşitli ağız yüzeyleri veya nişlerin oral biyofilmine entegredirler. Bu durum ve probiyotiklerin farklı sağlık alanlarındaki cesaret verici etkileri, son zamanlarda ağız sağlığı için probiyotiklerin kullanılmasına neden olmaktadır [178].

Bu konudaki artan araştırmalar ağız boşluğunda probiyotiklerin aşağıdaki aktivitelere neden olduğunu göstermektedir:

1. Patojenlerle antagonizma [179]
2. Oral bakterilerle agregasyon [180]
3. Oral epitel ile etkileşim [12]
4. Bakterilerin adezyonunun azaltılması [181]

Probiyotikler ayrıca ağız boşluğunda mikrobiyal dental plak ile doğrudan etkileşir ya da dolaylı olarak etkimektedir [13]:

1. Mikrobiyal dental plak ile doğrudan etkileşim

- a. Oral mikroorganizmanın proteinle bağlanmasına katılım (biyofilm oluşumu) [182]
- b. Mikrobiyal dental plak oluşumu ve karmaşık ekosistemle bakteri eklerine (flagella, fimbria) müdahale etmek [183]
- c. Antimikrobiyal substratların oral bakterileri inhibe etmesi [13]

2. Dolaylı Eylemler

- a. Bağışıklık fonksiyonunu modüle etmek [184]
- b. İmmünolojik olmayan savunma mekanizmasına etkisi [185]
- c. Mukozanın geçirgenliğinin düzenlenmesi [186]
- d. Mikroflorada daha az patojenik türlerin kolonizasyonu [187]

2.3.10. Probiyotiklerin diş hekimliği'nde kullanım alanları

Birçok çalışma *Streptococcus*, *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* içerikli probiyotik ürünlerinin tüketiminin diş çürükleri [14], ağız kokusu [188], *Candida albicans* (*C. albicans*) enfeksiyonlarında [189], oral kanser [190], peri-implant mukozitis [191, 192], peri-implatitits tedavisinde [192] ve periodontal tedavide [15-19, 193] yararlı olduğunu desteklemiştir.

Probiyotikler ve diş çürüğü

Diş çürükleri, karmaşık biyofilm içindeki mikrobiyolojik değişimlerle başlayan ve tükürük akışı ve bileşimi, florüre maruz kalma, diyet şekerlerinin tüketimi ve koruyucu alışkanlıklardan (dişlerin temizlenmesi) etkilenen çok faktörlü bir hastalıktır [194].

Probiyotik içeren tabletlerin [*Lactobacillus reuteri* (DSM 17938 and ATCC PTA 5289)] erken çürükler üzerindeki etkisi, ışık florasan uygulaması ile floresan ışığındaki değişiklik ve lezyon alanının miktarı 36 hastada değerlendirilmiştir. Floresan ışığının değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir, ancak kavite oluşturmamış lezyonlarda probiyotik bakterilerin remineralizasyona neden olduğu görülmüştür [195]. Okul öncesi 487 çocuğa altı ay boyunca günlük süt, günlük probiyotikli süt ve üç haftada bir probiyotikli süt tüketirilmiş.

Günlük veya üç haftalık probiyotik uygulaması *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) miktarlarını azaltmıştır ve üç ay içerisinde *S. mutans* ve laktobasil sayılarında azalma görülmüştür. Sütle takviye edilmiş *Lactobacillus paracasei* SD1'in (*L. paracasei* SD1) günlük veya üç haftada bir tüketimi diş çürüklerinin önlenmesine yardımcı olabilmektedir [196].

Bebeklerde probiyotik tüketiminin çürük risk faktörleri ve tükürük antikorları üzerindeki etkisini gösteren çok sınırlı veri bulunmaktadır. Altı-sekiz aylık sağlıklı yirmi bebekte kısa süreli probiyotik yoğurt (*Bifidobacterium longum* BB536, *Bifidobacterium bifidum* Bb12, *Lactobacillus rhamnosus* HN001) tüketiminin, tükürüklerinde pH, tamponlama kapasitesi ve *S. mutans*, *Lactobacillus* ve sIgA düzeyleri değerlendirilmiştir. Üç hafta sonunda tükürük tamponlama kapasitesinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bebeklerin yaşamının erken dönemlerinde kısa süreli probiyotik yoğurt kullanımının bile ağız sağlığına fayda sağlayabileceği görülmüştür [197].

Javid ve diğerleri (2020), *Bifidobacterium lactis* Bb12 (*B. lactis* Bb12) içeren probiyotik yoğurt tüketiminin, tükürük *S. mutans* ve *Lactobacillus* üzerine etkisinin araştırılması amaçlanan randomize kontrollü çift kör çalışmada, 66 kişiyi iki gruba ayırmışlardır. Deney grubuna iki hafta boyunca 300 mg probiyotikli yoğurt (*B. lactis* Bb12- min.10⁶ cfu/mL) verilirken kontrol grubunun probiyotik içermeyen 300 mg yoğurt tüketmeleri istenmiştir. Uyarılmamış tükürük başlangıçta ve sekiz hafta sonunda toplanmıştır. Yapılan çalışma sonucunda *S. mutans* ve *Lactobacillus* sayısı azalmıştır. *B. lactis* Bb12 içeren yoğurt tüketiminin oral biyofilmi değiştirebileceği öne sürülmektedir [198].

Her ne kadar çalışmaların çoğu probiyotiklerin çürük önleyici etkisi olduğunu gösterse de diş çürüğünün önlemek ve tedavi etmek için probiyotik önerilmeden önce daha fazla uzun dönemli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Probiyotikler ve ortodonti

Probiyotiğin, sabit ortodontik tedavi gören hastaların ağız sağlığındaki etkisinin incelendiği dokuz randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik derlemede, probiyotiğin olumlu etkileri bulunmuştur. Yedi çalışmada oral patojenik bakterileri, tükürükte ve biyofilmde azaltmıştır. Probiyotikler, oral patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite sergilemektedir;

ancak değerlendirilen çalışmaların sınırlılıkları nedeniyle daha iyi randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır denilmiştir [199].

Ek gıda olarak verilen probiyotik yoğurt [*Lactobacillus casei* Shirota (*L. casei* Shirota)] uygulamasının etkinliği, sabit ortodontik tedavi gören hastalarda değerlendirilmiştir. Hastaların uyarılmamış tükürüklerindeki *S. mutans* seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 10 kişi sabah ve akşam olmak üzere günde iki kere probiyotik 200 ml yoğurt tüketirken, diğer 10 kişi probiyotik olmayan yoğurt tüketmiştir. Probiyotik yoğurt tüketenlerde *S. mutans* seviyelerinde önemli bir miktarda azalma olmuştur. Bu durum, *L. casei* Shirota'nın günlük kullanımının bir yoğurt formu aracılığıyla olduğunda; ortodontik braketler, bantlar ve teller etrafındaki tükürükteki *S. mutans* seviyelerini azaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca beyaz nokta lezyonları ve çürük üzerinde etkili olmaktadır denilmiştir [200].

Probiyotiklerin daha uzun süreli kullanıldığı daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Probiyotikler ve halitozis

"Halitozis" olarak da bilinen ağız kokusu, yetişkin nüfusun büyük bir bölümünü etkileyen bir sorundur ve birçok insanın düzenli ağız hijyenini sürdürme motivasyonunun en önemli nedenlerinden biridir. Ağız kokusu, proteoliz ile deskuamasyon hücrelerinin metabolik ürünlerinin ve bakteriyel saflaştırmaların da dahil olduğu ağız boşluğundan yayılan kötü bir kokuyu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Kötü ağız kokusunun nedenlerinin büyük çoğunluğu, baskın faktörler olarak gingivitis, periodontitis ve dil üzerindeki mikrobiyal dental plak ile ağız boşluğuyla ilgilidir [19].

Ağız kokusu olan 20 hastaya günde $2,0 \times 10^9$ *Lactobacillus salivarius* WB21 (*L. salivarius* WB21) ya da ksilitol tablet verilmiştir. Ağız kokusu ve klinik parametreler (plak indeksi, periodontal cep derinliği ve sondlamada kanama) iki ve dört hafta sonra her hasta için günün aynı saatinde değerlendirilmiştir. Fizyolojik ağız kokusu olan kişilerde ağız kokusu parametreleri iki haftada önemli ölçüde azalmıştır. Oral patolojik halitozisi olan deneklerde organoleptik test ve sondalamadaki kanama skorlarında 4. haftada önemli ölçüde azalmıştır [188]. Ağız kokusu olan 26 hastaya 14 gün *L. salivarius* WB21 (günde $2,0 \times 10^9$ koloni oluşturan

birim) içeren tabletler veya plasebo tabletler verilmiştir. Uçucu kükürt bileşiklerinin, sondalamada kanamanın ve *F. nucleatum*'un azalması ile Laktobasil içeren tabletlerin günlük oral tüketiminin, halitozisi kontrol etmeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür [201].

Probiyotiğin halitozis tedavisinde potansiyeli olduğuna dair sonuçlara rağmen daha uzun dönem takipli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Probiyotikler ve mantar enfeksiyonları

Hem sistemik (diabetes mellitus, pernisiyöz anemi ve AIDS) hem de lokal (salivanın azalması, protezler) faktörler oral mukozada *Candida* türlerinin aşırı çoğalmasına neden olabilmektedir ve bu da oral kandidiyazisi önemli bir ağız hastalığı haline getirmiştir. İnsanlarda hem sağlıklı ağız mukozasında hem de oral kandidiyaziste bulunan en yaygın *Candida* türü, yapışma özellikleri ve daha yüksek patojenite seviyesi nedeniyle *C. albicans*'tır [202].

Ağzında çürük olmayan 41 hastada 30 *Lactobacillus* suşunun *C. albicans* üzerindeki etkisini hastalardan tükürük toplanarak değerlendiren çalışmada, *Lactobacillus fermentum* 20.4 (*L. fermentum* 20.4), *Lactobacillus paracasei* 28.4 (*L. paracasei* 28.4) ve *Lactobacillus rhamnosus* 5.2 (*L. rhamnosus* 5.2) içeren probiyotiğin kandida türleri üzerinde etkisinin olduğu görülmüştür [203]. On altı hafta boyunca 276 yaşlı bireye günde 50 g probiyotik içeren peynir veya içermeyen peynir verilmiştir. Alınan tükürük örneklerinde probiyotikli bakteri tüketenlerde kandida sayısı azalmıştır. Probiyotik bakterilerin yaşlılarda oral kandida ve hiposalivasyonu kontrol etmede etkili olabileceği bulunmuştur [189].

Probiyotiklerin oral kandidalar üzerinde etkili olabileceği görülmüştür ve bu konuda ilgi çekici bir araştırma alanıdır.

Probiyotikler ve oral kanserler

Oral kanserlerden %90'ı skuamöz hücrelerden kaynak alan, çoğunlukla ağız ve farinkste görülen skuamöz hücreli karsinomdur [204]. Dudak, dil, ağız tabanı, damak, dişeti, alveolar mukoza, yanak mukozası, orofarenks ve retromolar bölge ağız içerisinde oral kanserlerin görüldüğü alanlardır [205].

Beş çalışmanın incelendiği sistematik derleme ve meta-analizde kanser tedavisinin neden olduğu oral mukozitis 435 hastada değerlendirilmiştir. Probiyotik ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir; ancak probiyotiklerin kanser tedavisine bağlı oral mukozitisin görülme sıklığını ve şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir [206]. *Lactobacillus plantarum*'un (*L. plantarum*) ağız sağlığına ve oral mukozitisin üzerindeki etkisine gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak değerlendirilmiştir. *L. plantarum*'un ağız sistemindeki istenmeyen kanser gelişimini kontrol etmede anahtar bir rol oynadığı öne sürülmüştür [207].

Yapılan çalışmalar sonucunda probiyotikler, kanser tedavisine yardımcı potansiyel bir aday olarak önerilmektedir.

Probiyotiklerin peri-implant hastalıkları

Peri-implant hastalıkları ve durumları Tonetti sınıflamasına göre dörde ayrılmıştır: peri-implant sağlığı, peri-implant mukozitis, peri-implantitis ve yumuşak-sert doku eksiklikleri [31]. Peri-implant mukozitis temel klinik özelliği sondlamada kanamadır. Eritem, şişme ve/veya süpürasyon da mevcut olabilir. Peri-implantitis, peri-implant mukozasında iltihaplanma ve bunu takiben ilerleyici destekleyici kemik kaybı ile karakterize, diş implantlarında meydana gelen mikrobiyal dental plakla ilişkili patolojik bir durumdur [208].

Lactobacillus reuteri (*L. reuteri*) içeren probiyotik tabletin peri-implantitis tedavisine etkisinin incelendiği çalışmada, 30 peri-implantitisli hasta probiyotik ya da plasebo tablet kullanan iki gruba ayrılmıştır. Periodontal cep derinliği, sondlamada kanama, modifiye plak indeksi, modifiye gingival indeks ölçülmüş ve mikrobiyal inceleme başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda yapılmıştır. Probiyotikler ve plasebo gruplarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu Invader (PZR Invader) yöntemi kullanılarak yapılan bakteriyolojik değerlendirmelerde, implantların etrafındaki bakteri florasında ihmal edilebilir değişiklikler gözlenmiştir. Peri-implantitisin inflamatuvar durumunun değerlendirmesi için ölçülen sondlamada kanamada, probiyotiklerin önemli bir etkisi gözlenmemesine rağmen periodontal cep derinliği ve sondlamada kanamada etkili olduğu gözlenmiştir [209]. Diğer bir çalışmada peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinde *L. reuteri* içeren probiyotik damla ya da pastil kullanımının etkisini tespit edebilmek için sondlama kanama, periodontal cep derinliği ve plak indeksi ölçülmüş-

tür ve dil, tükürük, implant çevresinden mikrobiyal dental plak örneği toplanmıştır. Tüm parametrelerde gruplardan bağımsız olarak düşüş gözlenmiştir, dolayısıyla peri-implantitis tedavisinde probiyotik kullanımının tedaviye yardımcı etkisi bulunmamıştır [210].

Peri-implantitis tedavisinde probiyotiğin rutin kullanımı için probiyotiğin etkisini gösteren kanıta dayalı çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Probiyotiklerin periodontal hastalıklara etkisi

Periodontal hastalıklar 2017 yılında, Amerikan Periodontoloji Akademisi, Avrupa Periodontoloji Federasyonu ile işbirliği içinde yaptığı sınıflama ile 3'e ayrılmıştır:

1. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar
2. Periodontitis
3. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar [31]

Periodontitis, diş destek dokularında ilerleyici yıkımla karakterize disbiyotik mikrobiyal dental plağa bağlı kronik ve çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır [1]. 1990'ların sonunda kırmızı kompleks olarak adlandırılan *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* köklü periodontal patojenler haline gelmiştir [49].

Yıllar boyunca probiyotikler çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Probiyotiklerin oral hastalıklardaki kullanımıyla birlikte probiyotiğin bu hastalıklara neden olan patojenler üzerindeki etkisi klinik çalışmalarda tespit edildikçe, mikrobiyal dental plak orjinli bir diğer hastalık olan periodontitisin tedavisi için iyi bir seçenek oluşturduğu düşünülebilir.

Probiyotiklerin periodontal hastalıklara etkisi ile ilgili hayvan çalışmaları

Ligatürle oluşturulmuş periodontitis olan farelerde probiyotiğin etkisinin incelendiği çalışmada, 32 fare; kontrol, probiyotik kullanılan, ligatürle periodontitis oluşturulan ve ligatürle periodontitis oluşturulup probiyotik kullanılan olarak, dörde ayrılmıştır. Kontrol grubu dışındakilere 44 gün boyunca probiyotikli (*Bacillus subtilis* CH201) su içirmişlerdir. Klinik ataşman kaybı ve birinci moların distalindeki kemik seviyesi incelenmiştir. Probiyotik, ligatürle indüklenmiş farelerde klinik ataşman kaybı ve alveolar kemik kaybını azaltmıştır [211].

Otuz iki farede yapılan çalışmada gruplar; kontrol, deneysel periodontitis oluşturulmuş, C-HN019 (kontrol+probiyotik) ve EP-HN019 (deneysel periodontitis oluşturulan+probiyotik) olarak dörde ayrılmıştır. Deneyin 0. gününde EP ve EP-HN019 gruplarındaki hayvanların mandibular birinci azı dişlerine pamuk ligatür uygulanmıştır. C-HN019 ve EP-HN019 gruplarında, *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* HN019 (*B. lactis* HN019) 0., 3. ve 7. günlerde mandibular birinci azı dişlerinin subgingival bölgesinde topikal olarak tatbik edilmiştir. *B. lactis* HN019' un topikal kullanımı, alveolar kemik kaybının ve sıçanlarda deneysel periodontitis sonucu oluşan klinik ataşman kaybının azalması yönündeki etkiyi teşvik etmiştir. Ayrıca immünoinflamatuar (interlökin-1 β , interlökin-10, reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı ve osteoprotegerin) ve mikrobiyolojik parametreleri (*Actinomyces* ve *Streptococcus* benzeri türler, *Veillonella parvula*, *Capnocytophaga sputigena*, *Eikenella corrodens* ve *P. intermedia* benzeri türler) etkilemektedir [122].

Teughels ve diğerlerinin (2007) çalışmasında, sekiz beagle köpeğine kök yüzeyi düzleştirilmesi ek olarak probiyotik verilmesinin etkisinin incelenmesi için periodontal cep oluşturulmuştur. Başlangıç, 2., 4., 6., 8. ve 12. haftada subgingival mikrobiyal dental plak örneği alınmıştır. Sondlamada kanama, periodontal cep derinliğinde ve klinik ataşman kaybında azalmalar gözlenmiştir. Kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak probiyotik kullanımının etkili olabileceği sonucuna varılmıştır [212].

Hayvan çalışmalarında probiyotik kullanımı periodontitisin klinik parametrelerinde düzelmeye yol açmıştır.

Probiyotiklerin periodontal hastalıklara etkisi ile ilgili klinik çalışmaları

Penala ve diğerleri (2016) kronik periodontitis ve halitozis hastalarında probiyotiklerle birlikte diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi tedavisinin etkisine bakmışlardır. Otuz iki kronik periodontitis hastasında randomize, plasebo kontrollü ve çift kör çalışma yapılmıştır. Hastalar deney (probiyotik + kök yüzeyi düzleştirmesi) ve kontrol (plasebo + kök yüzeyi düzleştirmesi) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. 15 gün boyuca subgingival olarak probiyotik ve probiyotikli gargara verilmiştir. 1. ve 3. aylarda plak indeksi, kanama indeksi ve modifiye gingival indeksi değerlendirilmiştir. Ayrıca 3. ayda periodontal cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi ölçülmüştür. 1. ve 3. ayda mikrobiyolojik değerlendirme yapılmıştır. Klinik ve mikrobiyolojik değerlerin hepsi çalışma sonunda azalmıştır [19].

Iwasaki ve diğerlerinin (2016), 12 hafta boyunca günlük 10 mg *Lactobacillus plantarum* L-137 (*L. plantarum* L-137) içeren kapsül ile plasebo kapsül alan kronik periodontitisli 36 hastayı karşılaştırmıştır. Plak, gingival indeksi, sondlamada kanama ve periodontal cep derinliği 1., 2. ve 3. ayda değerlendirmiştir. Tüm gruplarda sondlamada kanama ile hastaların 4 mm ve üstü periodontal ceplerinde azalma gözlenmiştir. Ayrıca 3. ay sonuçlarında deney grubunda 4 mm ve üstü periodontal ceplerde kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur [213].

İnvernici ve diğerleri (2018) kronik generalize periodontitis hastalarında yaptığı randomize kontrollü klinik araştırmada, *Bifidobacterium* spp. *lactis* HN019 (*B. lactis* HN019) içeren probiyotik pastilin kök yüzeyi düzleştirilmesiyle birlikte etkisi değerlendirilmiştir. Kırk bir hasta klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik olarak tedaviden önce, 30 gün ve 90 gün tedaviden sonra monitorize edilmiştir. Deney grubu (probiyotik + kök yüzeyi düzleştirme) ve kontrol grubu (plasebo + kök yüzeyi düzleştirme) olarak ikiye ayrılmıştır. 30 gün boyunca günde 2 kere probiyotik tablet kullanılmıştır. Periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kazancında, deney grubunda (probiyotiklerde) iyileşme izlenmiştir. Kök yüzeyi düzleştirilmesiyle birlikte *B. lactis* HN019 içeren probiyotik kullanımında daha fazla başarı sağlanmıştır [121].

Laleman ve diğerlerinin (2015), 48 periodontitisli hastayı iki gruba ayırıp, on iki gün boyunca günde iki kere probiyotik (en az 10^8 /tablet) ya da plasebo tablet verdiği randomize kontrollü çalışmada, konvansiyonel tedaviye ek olarak *Streptococcus oralis* KJ3 (*S. oralis* KJ3), *Streptococcus uberis* KJ2 (*S. uberis* KJ2) ve *Streptococcus rattus* JH145 (*S. rattus* JH145) içeren probiyotik tablet kullanımının, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine yardımcı etkileri değerlendirilmiştir. Klinik değerlerin (periodontal cep derinliği, sondlamada kanama ve klinik ataşman kaybı) ve mikrobiyolojik kantitenin (*F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *T. forsythia*) haftalar arasındaki değişimi değerlendirilmiştir. Klinik değerlerdeki düşüşle birlikte *P. intermedia* sayısında azalma gözlenmiştir [126].

Cabezas ve diğerlerinin (2016) yaptığı derlemede (4 sistematik derleme ve 3 meta-analizde), kronik periodontitisli hastalarda kök yüzeyi düzleştirme ile plasebo ve probiyotik kullanımı değerlendirilmiştir. Temmuz 2015 itibarıyla veritabanları taranmıştır. Periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kazançları birincil sonuçlar olarak seçilmiştir. Meta-analizlerde,

periodontal cep derinliği ve sondlamada kanamada azalma sadece kök yüzeyi düzleştirmesine karşı kök yüzeyi düzleştirmesi + plasebo hastalarında gözlenmiştir. Çalışmadaki kısıtlamalara rağmen *L. reuteri* içeren probiyotiklerin kısa dönem çalışmalarda derin periodontal ceplerde etkili olduğu gözlenmiştir. Özellikle derin ve orta seviye periodontal ceplerde fark görölmemiştir [18].

Teughels ve diğerleri (2013) yaptığı çalışmada, 30 kronik periodontitis hastasını tedaviden sonra 3., 6., 9. ve 12. haftalarda mikrobiyolojik ve klinik olarak değerlendirmiştir. Tek aşamalı tüm ağız dezenfeksiyonu yapılmıştır. Gruplar, deney (probiyotik + kök yüzeyi düzleştirmesi=15) ve kontrol (plasebo + kök yüzeyi düzleştirmesi=15) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Günde iki kere probiyotik tablet 12 hafta boyunca verilmiştir. 12. haftanın sonunda deney grubunda orta ve derin periodontal ceplerde, periodontal cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı ile birlikte *P. gingivalis* seviyesinde düşüş gözlenirken iki grupta da tüm parametrelerde azalma görölümüştür. *L. reuteri* içeren tabletlerin kronik periodontitisli hastaların tedavisinde daha etkili olduğu ileri sürölümüştür [17].

Vivekananda ve diğerleri (2010) yaptığı çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmaya yaşları 34 ile 50 arasında değişen 30 (19 erkek ve 11 kadın) hastayı dahil etmiştir. İki yarım çenede kök yüzeyi düzleştirmesi uygulanmıştır, diğer iki yarım çene kontrol olarak bırakılmıştır. Probiyotik ya da plasebo tablet 21. günden 42. güne kadar alınmıştır. Plak, gingival kanama indeksi, periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kaybı ile *A. actinomycetecomitans*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* seviyeleri değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler kök yüzeyi düzleştirmesinden önceki gün, 21. gün ve 42. günde yapılmıştır. 42. günde plak, gingival ve gingival kanama indekslerinde tüm tedavi modellerinde azalma görölümüştür. Plak, gingival ve gingival kanama indekslerin oran olarak azalmasına bakıldığında kök yüzeyi düzleştirmesi + Probiyotik (Prodentis®, Biogaia, İsveç) > Probiyotik (Prodentis®, Biogaia, İsveç) > kök yüzeyi düzleştirmesi + plasebo > plasebo şeklinde sıralanmıştır. Klinik ataşman seviyesi ve periodontal cep derinliğinde en iyi sonuç; kök yüzeyi düzleştirmesi + Probiyotik (Prodentis®, Biogaia, İsveç) tedavisinde görölümüştür. Probiyotik (Prodentis®, Biogaia, İsveç) tek başına kullanılsın ya da kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte kullanılsın, patojen miktarını azaltmıştır. Plasebonun patojenlere etkisi olmamıştır. Randomize kontrollü alışmalar *L. reuteri* probiyotik tabletin (Prodentis®, Biogaia, İsveç) antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve plak inhibisyonu etkisi olduğunu göstermiştir. Probiyotikle tedavinin kök yüzeyi düzleştirmesi kontrendike olduğuunda, tedavi alternatifi olduğu iddia edilmektedir [16].

Morales ve diğerleri (2018) *Lactobacillus rhamnosus* SP1 (*L. rhamnosus* SP1) içeren şase ve azitromisin kullanımını periodontal tedavide karşılaştırmışlardır. Kırk yedi kronik periodontitisli sağlıklı gönüllülerde 3., 6. ve 9. ayda *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *A. actinomycesetemcomitans* sayısı, periodontal cep derinliği, sondlama derinliği ve klinik ataşman kaybı değerlendirilmiştir. Tüm parametrelerde her iki grup içinde plasebo grubunda iyileşme gözlenmiştir ve bakteri sayısı azalmıştır. Tüm gruplarda klinik iyileşme gözlenmiştir. Probiyotik ve antibiyotik gruplarında bakteri sayısında başlangıca göre anlamlı azalma gözlenmiştir. Plasebo grubunda ise özellikle *P. gingivalis*'te azalma olmuştur. Antibiyotik ve probiyotik kullanımının başlangıç tedavisi ile birlikte kullanımında anlamlı bir fark bulunmamıştır [214].

Alanzi ve diğerleri (2018) 13-15 yaş aralığında 101 okul öğrencisinde *Lactobacillus rhamnosus* GG (*L. rhamnosus* GG) ve *Bifidobacterium lactis* BB-12'nin (*B. Lactis* BB-12) dişeti sağlığı, mikrobiyal dental plak ve periodontopatojenlere (*A. actinomycesetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*) etkisine bakmışlardır. Hastalar probiyotik kombinasyonu (*L. rhamnosus* GG- *B. Lactis* BB-12) pastil olarak dört hafta boyunca günde iki kere kullanmışlardır. Plasebo grubuna kıyasla probiyotik grubunun gingival indeks sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Probiyotik pastiller, tükürükte *A. actinomycesetemcomitans* ve *F. nucleatum* düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır ve kontrol grubunda *P. gingivalis* seviyelerinde ise önemli bir değişiklik bulunmamıştır [215].

Shimauchi ve diğerlerinin (2008) şiddetli olmayan periodontitisli 66 hastada probiyotiklerin dişetinin üzerine etkisinin değerlendirilmesi için planlanan randomize bir çalışmada, ksilitollü *Lactobacillus salivarius* WB21 içeren tablet ve ksilitolsüz plasebo tablet (280 mg) günde üç kere verilmiştir. Periodontal klinik parametreler (periodontal cep derinliği, plak indeksi, sondlamada kanama ve gingival indeks) ve tüm tükürük numuneleri başlangıçta, 4. hafta ve girişimsel sürenin sonunda (8. hafta) elde edilmiştir. Tükürük laktoferrin (Lf) seviyeleri enzimle bağlanmış imünosorbent deneyi ile ölçülmüştür. Tükürük ve mikrobiyal dental plak örneklerindeki Laktobasiller, 16S rRNA primerleri kullanılarak yarı kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile tespit edilmiştir. Periodontal klinik parametrelerde, 8 haftalık bir müdahaleden sonra her iki grupta da iyileşme olmuştur. Deney grubundaki halihazırda sigara içenler, plasebo grubundakilere kıyasla, başta plak indeksinde ve periodontal cep derinliğinde önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Tükürük Lf düzeyi de deney grubu sigara içenlerde önemli ölçüde azalmıştır [216].

Mayanagi ve diğerlerinin (2009) Laktobasillerin subgingival ve supragingival bakterilerde değişikliğe neden olabilmesi amacıyla yapılan çalışmasında, 66 hasta iki gruba ayrılarak xy-litol (280 mg) ile birlikte probiyotik (6.7×10^8 cfu/tab) ya da plasebo tablet günde üç kere, sekiz hafta boyunca verilmiştir. Periodontal cep derinliği, gingival indeks, sondlamada ka-nama ve plak indeksi ölçülmüştür. Subgingival ve supragingival plak başlangıç, 1. ay ve 2. ayda toplanmıştır. *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *T. forsythia* sayısı sayımsal gerçek zamanlı polimer zincir reaksiyonu ile değerlendirilmiştir. Dört hafta sonunda deney grubunda beş bakterinin sayısı azalmıştır. Çok değişkenli analizde *T. forsythia* sayısında 4. ve 8. haftada anlamlı derecede azalma olmuştur [15].

Szkaradkiewicz ve diğerleri (2014) 24 hastaya (deney grubu) probiyotik tablet (10^8 cfu *L. reuteri* ATCC PTA 5289, Prodentis®) verirken 14 hastaya (kontrol grubu) hiçbir şey verme-mişlerdir. Probiyotik tabletler proinflatuar sitokin (*TNF- α* , *IL-1b* ve *IL-17*) yanıtlarında azalmaya ve klinik parametrelerinde (periodontal cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve dişeti oluğu kanama indeksi) iyileşmeye yol açmıştır [217].

Vives-Soler ve diğerlerinin (2020) yaptığı sistematik derlemede, cerrahi olmayan periodon-tal tedavide probiyotiklerin, periodontal tedavi ve plasebo ile karşılaştırıldığı 23 çalışma de-ğerlendirilmiştir. Periodontal cep derinliğinde önemli bir iyileşme sağlanmamasına rağmen 4 ile 6 mm'lik periodontal ceplerde çalışma gruplarında ameliyat ihtiyacını azaltabilecek kadar ölçümlerde düşüş gözlenmiştir. Ayrıca sondlamada kanamada ve plak indeksinde azalma olmuştur [218]. Bu bulguların aksine Pelekos ve diğerlerinin (2019) çalışmasında 28 gün boyunca cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte günde iki kere probiyotik tablet (*L. reuteri* DSM17938 ve *L. reuteri* ATCC PTA5289- 10^8 cfu) ya da plasebo tablet kullandı-rılan hastalarda 3. ve 6. ayda klinik ataşman kaybı, sondlamada kanama, periodontal cep derinliği ve görünür mikrobiyal dental plak değerlendirilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi gören hastalara göre klinik ataşman kaybında, sondlamada kanamada ve periodontal cep derinliğinde (5mm'den küçük ve eşit) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenme-miştir. Sadece derin periodontal ceplerde azalma olmuştur [193].

Kronik periodontitisli 30 hastanın yarısına antibiyotik 7 gün boyunca 3 kere (amoxicillin 500 mg ve metronidazole 400 mg) diğer yarısına 3 ay boyunca günde 3 kere probiyotik şase (1,2 milyar cfu/g *L. reuteri*) verilmiştir. Antibiyotik ağız yoluyla alınırken, şase poşet bir bardak su içine koyulup, karıştırılmıştır ve günde iki kere beş dakika dişler bu karışımla

fırçalanmıştır. Plak indeksi, periodontal cep derinliği, klinik ataşman kaybı, sondlamada kanama ve klinik ataşman seviyesi başlangıç, 6. hafta ve 12. haftada ölçülmüştür. Kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte *L. reuteri* içeren probiyotik tablet ya da antibiyotik kullanımı ile bu klinik parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Plak indeksinde gruplar arasında önemli fark görülmüştür. Sondlamada kanamada ve periodontal cep derinliğinde gruplar arası değerlerde benzer düşüşler gözlenirken her ölçüm periyodunda klinik ataşman kazancı benzer bulunmuştur [219].

Çeşitli formlarda kullanılan probiyotiklerin periodontitisli hastaların başlangıç durumuna göre klinik ve mikrobiyal sonuçlarındaki değişim, hastalarda probiyotik bakteri içeren diğer ürünlerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

2.4. Kefir

2.4.1. Kefirin tarihi

Kefir, kökeni Kafkasya'dan gelen asitli, hafif alkollü ve efervesan bir içecektir [220]. Kafkasya'da kefir, koyun torbasında kontrolsüz koşullarda sürekli fermentasyonla yapılmıştır [221]. Gezinler kefiri 18. ve 19. yüzyılda Avrupa'ya götürmüşlerdir. Kefirin ilk şişesi Eylül 1908 yılında tıbbi amaçlı olarak Moskova'da satılmaya başlanmıştır. 1930'larda kefir ürünlerinin satışı Rusya'da endüstrileşmiştir. Satışlar Amerika'ya ve Avrupa'ya yayılmıştır [222].

2.4.2. Kefirin tanımı, içeriği ve kefir bakterileri

Fermentasyonda spesifik olarak *L. kefiri*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* ve *Acetobacter* cinslerinin değişik suşları ile laktozu fermente eden (*K. marxianus*) ve etmeyen mayaları (*S. unisporus*, *S. cerevisiae* ve *S. exiguus*) içeren başlangıç kültürleri veya kefir tanelerinin kullanıldığı fermente süt ürünüdür [10].

Kefir, laktik asit ve kefir tanelerinin alkolik fermentasyonu ile oluşan yoğurda benzer lezzeti, aroması ve kıvamı olan süt içeren içecektir. Yaklaşık 15-16 *Lactobacillus*, yaklaşık 7-9 *Streptococcus/Lactococcus*, 8 maya ve 2 *Acetobacter*'den oluşmaktadır. Fermentasyon etkileri olan kefir bakterileri ve mayalar sütün biyolojik değerini ve sindirime yardımcı olan B grubu vitaminlerin sentezini artırır. Kefirin özelliklerinden bir diğeri de süt ürünleri gibi

kalsiyum, fosfor ve magnezyum içermesidir. Zararlı bakterileri ve mayaları bağırsakta yok ederler. Yararlı ve koruyucu bakteri popülasyonunu arttırmaktadırlar ve probiyotik bir gıda olarak birçok terapötik uygulamaya sahiptirler. Kolayca sindirilebilen bir üründür [223].

Kefir tanesi esas olarak laktik asit bakterileri ve mayaların oluşturduğu kefiran adı verilen polisakkarit bileşimine sahiptir. Süt yağı ve denatüre olmuş süt proteinleri bu polisakkarit bileşiminin oluşmasında etkilidir. Bu yapı içinde bir miktar yağ ve kazein mevcuttur. Mikroorganizmalar kefir tanesi içinde simbiyoz (iki canlının tek bir organizmada yaşaması) halde yaşarlar. Bir tanede süt asidi bakterileri, asetik asit bakterileri ve mayalar mevcuttur. Süt asidi ve asetik asit bakterileri ise kefir tanesinin yüzeyine hâkimdir. Tanedeki mikroorganizma türü ve bunların birbirine oranı, tanelerin orjinine ve fermentasyon metoduna bağlı olarak değişmektedir [224]. Kefir tanelerinde *L. kefir*'den hazırlanan starter kültür, *Leuconostoc*, *Lactococcus* cinsinin türleri ve *Acetobacter* güçlü bir özel ilişki içinde büyümektedir. Kefir tanelerinde hem laktozu fermente eden mayalar (*K. marxianus*) ve laktozu fermente etmeyen mayalar (*S. unisporus*, *S. cerevisiae* ve *S. exiguus*) bulunmaktadır. [225]. Yaygın olarak kefir tanesinde; laktik asit bakterileri (*Lactobacillus brevis* (*L.brevis*), *L. kefir*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactobacillus caucasi* (*L.caucasi*), *L. bulgaricus*, lökonostoklar (*Leuconostoc dextranicum*), asetik asit bakterileri (*Acetobacter aceti*, *Acetobacter rasens*), mayalar (*Kluuyveromyces maxionus*, *Torulaspora delbrueckii*, *Candida*, *Saccharomyces cerevisia*), streptokoklar (*Streptococcus lactis*, *Streptococcus durans*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus citrovorum*, *Streptococcus diacetylactis*) bulunduğu belirlenmiştir [224]. Kefir ve kefir tanelerinde rapor edilen mikroflora türleri Çizelge 2.4'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. Kefir ve kefir tanelerinde rapor edilen mikroflora

<i>Lactobacillus</i>	
<i>L. kefiranofaciens</i>	[226, 227]
<i>L. brevis</i>	[228-230]
<i>L. kefir</i>	[227, 228]
<i>L. lactis</i>	[228, 229]
<i>L. delbrueckii</i> spp. <i>bulgaricus</i>	[231]
<i>L. helveticus</i>	[229, 231]

Çizelge 2.4. (devam) Kefir ve kefir tanelerinde rapor edilen mikroflora

<i>L. casei</i> spp. <i>pseudopantarum</i>	[231]
<i>L. acidophilus</i>	[229]
<i>L. plantarum</i>	[229, 232]
<i>L. parakefiri</i>	[227, 233]
<i>L. paracasei</i>	[227, 234]
Lactococcus	
<i>L. lactis</i>	[226]
<i>L. lactis</i> spp. <i>lactis</i>	[228, 235]
<i>L. lactis</i> spp. <i>cremoris</i>	[235]
Leuconostoc	
<i>L. mesenteroids</i>	[233, 236]
Asetik Asit Bakterileri	
<i>Acetobacter syzgyi</i>	[237]
Streptococcus	
<i>S. thermophilus</i>	[229, 238]
Mayalar	
<i>Kluyveromyces marxianus</i>	[226, 231]
<i>Kluyveromyces lactis</i>	[234, 239]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	[231, 240]
<i>Candida inconspicua</i>	[231]
<i>Candida maris</i>	[231]
<i>Candida lambica</i>	[236]
<i>Candida kruse</i>	[236]
<i>Saccharomyces turicensis</i>	[231, 240]
<i>Pichia fermentans</i>	[241]
<i>Saccharomyces unisporus</i>	[239, 240]

2.4.3. Kefirin özellikleri

Kefir; antibakteriyel [242], immunolojik [243], antitümöral [244], hipokolesterolemik [245] antiinflatuar [246], antioksidan [247], antikanserojen [248], antidiyabetik [249], antialerjik [250], antigenotoksik [251] ve kan basıncını düzenleme [252] gibi etkilerinden dolayı çok yararlıdır.

2.4.4. Kefir ve tıpta kullanım alanları

Kefir, kanser (deri, gastrik, kolon ve sarkoma) [253], hiperglisemi [254], tüberküloz [255], laktoz intolerans [256], *H. pylori* enfeksiyonu [257], inflamatuvar bağırsak hastalığı [258] ve *Salmonella-Shigella* enfeksiyonu tedavisinde kullanılmıştır [259].

2.4.5. Kefirin ağız içerisindeki etkileri

1. Ağız içerisinde oluşan biyofilm, karyojenik bakterilerin ve periodontal patojenlerin büyümelerine karşı rekabet eder. Probiyotik bakteriler; organik asit, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriyosin ve adezyon inhibitörleri gibi çeşitli antimikrobiyal maddeleri salgırlar [260].
2. *B. lactis* Bb12'nin hidroksiapatit üzerindeki pelikülda tükürük bileşimini etkilediğini ve böylece *S. mutans* yapışmasını engelleyebildiğini in vitro olarak göstermişlerdir [130].
3. Süt ağız boşluğunda hızlı bir şekilde temizlenen bir üründür. Kefir ise süttten daha viskoz olduğı içi ağız boşluğunda daha uzun süre kalır [21] ve kısa süreli tüketiminde tükürük mikrobiyal sayılarını etkileyebilir [14].

2.4.6. Kefirin diş hekimliğı'nde kullanım alanları

Kefir ve çürük

Kefirin kısa süreli tüketiminin tükürükteki *Lactobacillus* ve *S. mutans* sayısına etkisini incelemek isteyen bir çalışmada 20-27 yaşları arasında 104 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmıştır: kefir (100 mg, n: 35), kefir (200 mg, n: 35) ve süt (100 mg, n: 34). Tükürük akışı, tamponlama kapasitesi ve bakteri miktarları değerlendirilmiştir. Özellikle günde 200 ml kefir içen grupta *Streptococcus* ve *Lactobacillus* düzeyleri azalmıştır. Ayrıca

uygulanan kefir miktarının da bu durumu etkilediği bulunmuştur [21]. Kefirin sodyum florür içeren gargaranın ağız içeresindeki etkisine alternatif olabileceği düşünülerek başlatılan bir çalışmada kefirin ve sodyum floridli gargaranın *S. mutans* sayısına etkisi karşılaştırılmıştır. 22-32 yaşları arasındaki 22 sağlıklı gönüllü iki gruba ayrılmıştır. A grubuna (n:11) iki hafta boyunca 100 ml kefir ve B grubuna (n: 11) %0.05 sodyum florid gargara verilmiştir. Hastaların tükürük pH'sı ve *S. mutans* sayısı değerlendirilmiştir. İki grupta da aynı sayıda *S. mutans* azalmıştır. Buna göre kefirin de kullanılabileceği iddia edilmiştir [22].

Chulibert ve diğerleri (2020) sığır kesici dişlerinin (n: 68) 72 saat farklı solüsyonlara koyulduğu çalışmada dişleri dört gruba ayırmışlardır: birinci grubu (n:17) pH 7,2'de yapay tükürüğe, ikinci grubu (n:17) pH 4.5teki demineralize edici solüsyona, üçüncü grubu (n:17) pH 4.5'te kefir süpernatantı fermente süte ve dördüncü grubu (n: 17) pH 4.5'te süt süpernatanta yerleştirmişlerdir. Grup II ve IV'de negatif bir ağırlık farkı (diş demineralizasyonu olduğu) varken grup I ve III arasında pozitif ağırlık farkı (diş demineralizasyonu olmayan) bulunmuştur. Kefir, minenin Ca miktarını arttırarak demineralizasyonunu azaltmıştır [261]. *Lactobacillus kefiranofaciens* DD2, ATCC 10012, ATCC 7469 ve JCM 1022 (*L. kefiranofaciens* DD2, ATCC 10012, ATCC 7469 ve JCM 1022) suşları en iyi oral sağ kalıma sahiptir. *S. mutans* ve *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*) oluşumu aerotolerans ve enzimatik direnç ile birlikte biyofilmi inhibe etmiştir. Bu sonuçlar, yeni kefir izolatu *L. kefiranofaciens* DD2'nin etkili ve doğrudan *S. mutans* ile *S. sobrinus* 'u inhibe ettiğini göstermektedir [262].

Kefirin ve miktarının antibakteriyel ajanlara alternatif olabileceği, demineralizasyonda etkili olduğu ve karyojenik bakteriler üzerinde etkisinin var olduğu görülmüştür. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kefir ve ortodonti

Alp ve diğerleri (2018) ortodontik hastalarda düzenli probiyotik tüketiminin tükürükte mikrobiyal kolonizasyon üzerine etkisini belirlemeyi ve probiyotik ürünlerin sistemik tüketimi ile lokal uygulama arasındaki farkı karşılaştırmayı amaçladıkları çalışmada hastaları 15'er kişilik üç gruba ayırmışlardır. Kontrol grubu hiçbir probiyotik ürünü kullanmazken, bir grup günde bir kere kefir (200 ml) diğer grup günde iki kere probiyotikli macun kullanmıştır. Tükürük örnekleri başlangıçta, 3. haftada ve 6. haftada toplanmıştır. Tükürük akış hızı, tampon kapasitesi ve *S. mutans* ile tükürükteki *Lactobacillus* seviyeleri değerlendirilmiştir. Kefir ve probiyotik içerikli diş macununun kullanıldığı deney ve kontrol grubunda tükürük *S. mutans* ve *Lactobacillus* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir. Sabit

ortodontik tedavi sırasında düzenli probiyotik macunu ve kefir kullanımının tükürükteki *S. mutans* ve *Lactobacillus* seviyelerini azalttığı gözlenmiştir [20]. Kefirin diş hekimliğindeki çalışmaları Çizelge 2.5'te özetlenmiştir.

Çizelge 2.5. Kefirle ilgili Diş Hekimliğindeki çalışmalar

YAZARLAR	HASTA TİPİ	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ	ÇALIŞMA GRUPLARI(N)	UYGULANANTÜR	UYGULAMA ŞEKLİ/SIKLIĞI	UYGULAMA MİKTARI	PARAMETRE	SONUÇLAR
Alp ve diğ. (2018)[20]	Ortodonti Hastaları (45)	Çift kör Randomize kontrollü	42	Test (Probiyotik-15) Test (Kefir-15) Kontrol (Herhangi bir ürün kullanmayan)	Bakteriyosin (<i>Lactococcus lactis</i> ssp, <i>Leuconostoc</i> sp, <i>Lactobacillus</i> ssp ve <i>S. thermophilus</i>) ve mayalar	Sıvı Probiyotik içerikli macun	2 × 100 ml kefir (Her gün) Günde 2 kere	Tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi, tükürük <i>S. mutans</i> ve <i>Lactobacillus</i> seviyeleri	Sabit ortodontik tedavi sırasında probiyotiklerin düzenli olarak kullanımı tükürükteki <i>S. mutans</i> ve <i>Lactobacillus</i> seviyelerini azaltmıştır. Günlük kefir tüketimi ve probiyotik diş macunu kullanımı, çalışmamızda ortodontik hastalarda tükürük mikrobiyal kolonizasyonlarını azaltmıştır. Probiyotik grubunda daha fazla azalma gözlenmiştir.

Çizelge 2.5. (devam) Kefirle ilgili Diş Hekimliğindeki çalışmalar

Cogulu ve diğ. (2010) [21]	Diş çürüğü hastaları (104)	Paralel, randomize kontrollü	21 gün	Grup I günde 100 mL kefir (n = 35) Grup II günde 2×100 mL kefir (n=35) Grup III 100 mL süt (n = 34)	<i>Lactococcus lactis</i> spp. <i>lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> spp. <i>cremoris</i> , <i>Lactococcus lactis</i> spp. <i>diacetylactis</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> spp. <i>cremoris</i> , <i>Lactobacillus kefir</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i> ve <i>Saccharomyces unisporus</i> .	Sıvı	100 ml kefir (günde 1) $10^6 - 10^{10}$ colony-forming units 2×100 ml kefir (günde 1) 100 ml süt	Tükürük akış hızı, tampon kapasitesi, tükürük <i>S. mutans</i> ve laktobasillerin sayısı	Tüm gruplarda <i>Lactobacillus</i> ve <i>Streptococcus</i> sayısında azalmasına rağmen en fazla ikinci grupta görülmüştür.
Ghasempour ve diğ. (2014) [22]	Sağlıklı (22)	Randomize kontrollü, paralel çalışma	21 gün	Grup A 100 ml kefir Grup B %0.05 NaF gargara	<i>Lactobacillus casei</i> spp. <i>pseudoplanatarum</i> and <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Sıvı	100 ml kefir	Asidite ve <i>S. mutans</i> sayısı	Kefir ve sodyum florür içeren gargara tükürük <i>S. mutans</i> sayısını azaltmada aynı oranda etkilidir.
Chulibert ve diğ. [261]	Sağlıklı dişler (68)	-	72 saat	1.grup pH 7,2, 2.grup yapay tükürük: demineralize pH 4,5, 3.grup çözelti: kefir süpernatantı pH 4,5'te fermente süt, 4.grup: pH 4,5'te süt süpernatantı.	<i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i>	Solüsyon	3 ml	Kalsiyum konsantrasyonu	Kefir süt süpernatantının laboratuvar ortamında mine demineralizasyonunda koruyucu bir etki sağlar.

Kefirde bulunan probiyotik bakterilerinin periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi

Kefirde bulunan probiyotik bakterilerinin periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi- in vitro çalışmalar

Liu ve diğerleri (2018) *Lactobacillus paracasei* spp. *paracasei* NTU 101 (*L. paracasei* spp. *paracasei* NTU 101) kullanılarak üretilen fermente yağsız sütün periodontitise karşı aktivitesini araştırmayı amaçlamıştır. İlk analizde etanol ekstraktının anti-oksidatif aktivite gös-

terdiği bulunmuştur. Patojen büyüme inhibisyon bölgelerinin, minimum inhibitör konsantrasyonların ve minimum bakterisidal konsantrasyonların araştırılması, *L. paracasei* spp. *paracasei* NTU 101 etanol özütünün ayrıca periodontitis karşıtı etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ek olarak, *L. paracasei* spp. *paracasei* NTU 101 etanol özütü, RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde lipopolisakarit (LPS) tarafından indüklenen proinflatuar sitokinlerin salınımını önemli ölçüde azaltmıştır. Son olarak *L. paracasei* spp. *paracasei* NTU 101 etanol özütünün, tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) aktivitesini ve TRAP-pozitif çok çekirdekli osteoklastların sayısını azaltarak nükleer faktör-B ligand (RANKL) kaynaklı osteoklast farklılaşmasının reseptör aktivatörünü inhibe ettiği bulunmuştur. Özetle bu çalışma *L. paracasei* spp. *paracasei* NTU 101'den hazırlanan etanol özütünün periodontitisi sınırlamaya yönelik bir ajan olarak potansiyel kullanıma sahip olduğunu göstermiştir [263].

In vitro çalışmalarda antiinflatuar etki ve periodontitise neden olan biyobelirteçlerde azalmalar görülmektedir.

Kefirde bulunan probiyotik bakterilerinin periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi- hayvan çalışmaları

Maekawa ve diğerleri (2014), yaptığı hayvan çalışmasında altı aylık altı erkek farede *Lactobacillus brevis* CD2'nin (*L. brevis* CD2) deneysel periodontitiste inflamasyonu ve kemik kaybını inhibe edip edemeyeceğini araştırmışlardır. Farelerin ikinci molar maksiller dişinin dişeti ile bukkal mukoza arasına *L. brevis* CD2 içeren 1 mm² liyopatch (8×10^5 cfu) yerleştirilmiştir. Farelere beş gün sonra ötenazi uygulanmıştır ve kemik kaybı ölçülmüştür, proinflatuar sitokinler kantitatif gerçek zamanlı PZR ile belirlenmiştir, aerobik ve anaerobik kültürden sonra periodontitis ile ilişkili bakterilerin cfu sayıları değerlendirilmiştir. *L. brevis* CD2 ile topikal olarak tedavi edilen fareler, plasebo ile tedavi edilen farelere kıyasla azalmış kemik kaybı ve tümör nekroz faktörünün (TNF) ve interlökin 1 β (IL-1 β), 6 ve 17A'nın daha düşük eksprese edildiğini göstermişlerdir. *L. brevis* CD2 uygulayarak tedavi edilen fareler, plasebo ile tedavi edilen farelere göre daha düşük anaerobik bakteri sayılarına sahiptir; ancak daha yüksek aerobik bakteri sayıları sergilemişlerdir. *L. brevis* CD2 uygulanması, konak yanıtını ve periodontal mikrobiyota üzerindeki modüle edici etkiler yoluyla periodontal inflamasyonu ve kemik kaybını dolayısıyla periodontitisi engelleyebileceği öne sürülmüştür [264].

Mandibular 1. molarlarında ligatürle periodontitis oluşturulmuş 72 farede *S. cerevisiae* 'nin monoterapi olarak lokal kullanımı ve mekanik tedavi uygulanmasının değerlendirilmesi yapılmıştır. Yedi gün sonra ligatürleri uzaklaştırılan fareler dört gruba ayrılmıştır: 1. gruba (18) hiçbir tedavi uygulanmamıştır, 2. gruba (18) diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmıştır, 3. gruba (18) lokal irrigasyon uygulanmıştır ve 4. gruba (18) diş yüzeyi temizliği ile kök yüzeyi düzleştirmesini takiben lokal irrigasyon yapılmıştır. Her gruptan altışar fareye 7., 15. ve 30. günde ötenazi uygulanmıştır. Ligatürlenmiş bölgenin histolojik özellikleri, alveolar kemik kaybı, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), IL-1 β , interlökin-10 (IL-10) ve birinci azı dişinin furkasyon alanındaki TRAP değerlendirilmiştir. Sadece lokal irrigasyon yapılan grupta doku onarımı hızlanmıştır. 15. günde kontrol grubuna göre kök yüzeyi düzleştirilmesi- lokal irrigasyon yapılan grupta kemik kaybı azalmıştır. 30. günde kök yüzeyi düzleştirilmesi ve kök yüzeyi düzleştirilmesi- lokal irrigasyon yapılan gruplarda TRAP pozitif hücre daha azdır. TNF- α için kök yüzeyi düzleştirilmesi ve kök yüzeyi düzleştirilmesi- lokal irrigasyon yapılan gruplarda ve IL-1 β için lokal irrigasyon grubunda daha az immün boyama vardır. Ancak, 15. günde lokal irrigasyon yapılan grupta IL-10 için daha fazla immün boyama bulunmuştur. *S. cerevisiae* 'nin lokal olarak uygulanması sadece kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmasına göre anlamlı bulunmuştur [265].

Vieira ve diğerleri (2021) kefirin sıçanlarda periodontitis üzerindeki anti-inflamatuar ve antirezorptif etkilerini değerlendirilmiştir. *L. kefir*i varlığını doğrulamak için farklı fermantasyon sürelerinde kefir üzerinde Mikro Raman Spektroskopisi yapılmıştır. Wistar sıçanları gruplara ayrılmıştır: Kontrol; deneysel periodontitis; K1 (bir günlük fermantasyonlu süt kefir alan hayvanlar); K1+deneysel periodontitis; K4 (dört günlük fermantasyonlu süt kefir kullanan deneysel periodontisi olmayan hayvanlar) ve K4+deneysel periodontitis (dört günlük fermantasyonlu süt kefir kullanan deneysel periodontitisli hayvanlar). Süt kefir, deneysel periodontitis indüksiyonundan 28 gün önce ve hastalık gelişim döneminde (11 gün) uygulanmıştır. 28. günde deneysel periodontitis gruplarında periodontitis indüklenmiştir. Hayvanlara 39. günde ötenazi yapılmıştır. Hemimaksillalar çıkarıldıktan sonra aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir: inflamasyon varlığının mikro-raman analizi; alveolar kemik kaybının histomorfometrik analizi ve periodontal ligamentte IL-6, TNF- α , IL-1 β ve IL-10 için immünohistokimyasal ölçüm. Mikro Raman analizi, dört günlük fermantasyon süt kefirinde *L. kefir*i'nin daha yüksek yoğunluk spektrumuna sahip olduğunu göstermiştir. K4+deneysel periodontitis grubundaki hayvanların, deneysel periodontitis gruplarına kıyasla alve-

olar kemik kaybında önemli azalma; ayrıca daha düşük IL-6, TNF- α ve IL-1 β immünoekspresyonu ve daha yüksek IL-10 immünoekspresyon gösterdiği gözlenmiştir. Süt kefirinin sıçanlarda periodontitis üzerinde antiinflamatuvar ve antirezortif etkileri olduğu ve bu etkilerin fermentasyon süresine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır [266].

Kobatake ve diğerleri (2019) *Lactobacillus helveticus* SBT2171 (*L. helveticus* SBT2171)'in periodontal hastalıklara etkisine baktığı çalışmada 13 tane sekiz haftalık dişi BALB/c (immün kompetan) farelerini üç gruba ayırırken birinci ve ikinci gruba uygulanan *L. helveticus* SBT2171'in süspansiyonu (10^9 cfu/200 μ l/fare) veya 5 hafta boyunca günde bir doz ile %25 trehaloz solüsyonu enjekte edilmiştir. Oral uygulamaya başladıktan üç hafta sonra farelerin ağız boşluğuna 2 hafta boyunca günde bir kez canlı *P. gingivalis* 381 (1×10^8 cfu/100 μ l, %5 karboksimetilselülöz/fare ile) inoküle edilmiştir. Aşılanmış farelere oral olmayan yolla %5 karbometilselülöz uygulanmıştır. *P. gingivalis* 381 inokülasyonu sonrası fareler, 30 gün boyunca normal koşullar altında tutulmuştur. Sonuç olarak, *L. helveticus*'in β -defensinlerin ekspresyonunu arttırmak yoluyla düzenlediği gösterilmiştir. *L. helveticus*'in uygulanması, *P. gingivalis*'in neden olduğu deneysel periodontal hastalığı iyileştirmiştir. Bu sonuçlar *L. helveticus*'in β -defensin ekspresyonunun indüklenmesi yoluyla patojenik oral bakterileri önleyebileceğini göstermiştir. Bu nedenle *L. helveticus*'un, periodontal hastalıklar için koruyucu uygulamaların geliştirilmesinde yararlı olabileceği görülmüştür [267].

Khasenbekova ve diğerleri (2013) kronik periodontitisli sıçanlarda nötr aromalı, kokusuz, %6 jelatin plakaya dayalı bir probiyotik bakteri konsorsiyumunun (*Lactobacillus casei* spp. *pseudopantarum*, *Lactobacillus casei* spp. *casei*, *Lactobacillus fermentum* ve *Lactobacillus helveticus*) uygulanmasıyla lokal ve genel inflamasyon faktörleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, üç ay sonra sıçanlarda orta ve şiddetli kronik periodontitis ile ilişkili semptomlar gözlenmiştir. Sıçanların ağız mukozasına 14 gün boyunca günde bir kez uygulama yapılmıştır. Plasebo olarak mikroorganizma konsorsiyumu olmayan plakalar kullanılmıştır. Deney grubundaki sıçanların 14. gününde yapılan muayene sonrası periodontal ceplerin iyileştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca dişetinin rengi gül kurusu rengine dönmüştür. Lokal değişikliklere, kan eozinofili ve nötrofilinin azalması gibi hematolojik parametrelerde iyileşme ve probiyotik kompleksi alan grup içinde beyaz kan hücrelerinin sayısının normal düzeylere dönmesi eşlik etmiştir. Kronik periodontitis modelinde, jelatin bazlı probiyotik bakteri konsorsiyumunun 14 günlük tedavisinin, periodontitisin lokal inflamatuvar belirtilerinin azalmasına yol açtığı ileri sürülmüştür [268]

Periodontitis oluşturulmuş fareler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, kefirin içerdiği probiyotik bakterilerinin klinik çalışmalar için de kullanılabileceği konusunda umut vermektedir.

Kefirde bulunan probiyotik bakterilerinin periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi- insan çalışmaları

L. brevis ekstraktlarının periodontitis hastaları üzerindeki antiinflamatuvar etkilerini analiz etmek ve *in vitro* aktiveleştirilmiş makrofajları araştırmayı amaçlayan çift kör çalışmaya, sekiz sağlıklı ve 21 periodontitisli hasta dahil edilmiştir. Tedavi sonrası tüm hastalarda analiz edilen klinik parametreler (plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama ve sıcaklık duyarlılık skoru) olumlu yönde değişmiştir. Tükürük örneklerinde, nitrit/nitrat, prostoglandin E₂ (PGE₂), matriks metalloproteinaz (MMP) ve interferon c (IFN-c) seviyelerinde önemli bir düşüş görülmüştür. Sonuçlar *L. brevis*'in antiinflamatuvar etkisini, nitrik oksit (NO) oluşumunu engelleyen arjinin deaminazın varlığı ile göstermiştir [269].

L. casei Shirota içeren süt ürününün (Yakult®, Homsha Co., Japan) gingival sağlık ve dişeti inflamasyonunun gelişimine etkisini belirlemek için bir çalışma yürütülmüştür. Bu amaçla dört gün hastaların diş fırçalaması durdurulmuştur ve deneysel gingivitis modeli oluşturulmuştur. Başlangıç, deneysel gingivitis oluşturulmasından dört gün sonra ve sekiz hafta sonra papilla kanama indeksi, interproksimal plak, Turesky plak indeksi ve dişeti oluğu sıvısında polimorfonükleer elastaz, myeloperoksidaz (MPO) ve matrix metalloproteinaz-3 (MMP-3) ölçülmüştür. *L. casei Shirota*'nın dişeti oluğu sıvısı polimorfonükleer elastaz ve MMP-3 aktivitesini azaltarak deney grubunda gingival inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Veriler *L. casei Shirota* içeren süt içeceğinin gingival inflamasyon üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu göstermiştir [270].

Kefirde bulunan probiyotik bakterilerin gingivitis üzerindeki etkisi, periodontal hastalıklar için ümit vericidir.

2.5. DNA Dizi Analizi

2.5.1. Tanım

DNA dizi analizi, bir DNA parçasındaki A, C, G, T nükleotid sıralarının belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu analiz, DNA bölgesinin hangi proteini kodlayabileceğine ilişkin bilgilerin elde edilmesinde, genomik DNA dizisi ile tamamlayıcı DNA'ya ait dizi bilgilerinin karşılaştırılarak ekson ve intronların ortaya çıkarılmasında ve gen aktivitesini kontrol eden bölgelerin tanımlanmasında spesifik DNA dizilerinin belirlenmesi için kullanılmaktadır [271]. DNA'nın belirli bölgeleri PZR yöntemiyle çoğaltılıp floresan bir madde ile işaretlenir. Ardından kapiller elektroforez sisteminde bazlara ayrıştırılarak veriler DNA dizilerine dönüştürülür. İlk olarak DNA'nın tanımlanmış hedef bölgesinin PZR yöntemiyle çoğaltılması gerekir. Duyarlılığı en üst düzeye getirmek ve hedef dizilerin okunabilirliğini arttırmak için yeterli miktarda hedef DNA'nın çoğaltılması gerekir. Elektroforez öncesinde DNA dizi analizi reaksiyonlarında kullanılan DNA'nın konsantrasyonu, sinyal yoğunluğu ve çözünürlüğü, reaksiyonu etkilemektedir. Bundan dolayı hedef DNA elektroforez ve işaretleme yapılmadan önce hedef dizi PZR ile çoğaltılır [272].

Nükleotit dizilerin belirlenmesinde iki temel teknik kullanılmaktadır.

1. Sanger dideoksi yöntemi (Zincir sonlandırma yöntemi): Belirli rezidüellerin sentezlendiği zincirlerini sonlandıran inhibitörleri kullanan DNA polimeraz ile hazırlanmış sentez yoluyla dizilenme metodudur [273, 274].

2. Maxam-Gillbert kimyasal degradasyon yöntemi: Kimyasal ajanlar ile DNA molekülünü parçalayarak adenin, guanin, sitozin veya timin bazlarına ayrıştırarak terminal olarak işaretlenmiş nükleotid dizisini belirlemeye yönelik bir yöntemdir [275].

Son yıllarda bu yöntemlere ek olarak geliştirilen yeni nesil DNA dizileme teknolojileri de kullanılmaktadır. Bu yöntem, genetik/epigenetik düzenleyici ağların, kromatin yapısı, nükleer yapılanma ve genom varyasyonları (çeşitliliği) hakkında bilgi üretimini sağlayan önemli bir araç olmuştur. Yüksek doğruluk ile ultra hızlı dizileme yapılabilmektedir. Ayrıca araştırmacılara diğer deneysel moleküler yöntemlere göre daha zengin ve özgün bilgi sağlamaktadır [276].

Hedeflenen genomik dizileme, genomun spesifik olarak amplifiye edilmiş bir bölgesinin DNA dizilimidir. 16S rRNA ve 18S rRNA genleri sırasıyla bakteri/arke ve ökaryotlar için en sık kullanılan hedeflerdir [277]. 16S rRNA geni, oldukça kısa (~1500 baz) nükleotid uzunluğuna sahip olup, bakteri türleri arasında korunmuş olan bölgelere ilave olarak 9 adet yüksek oranda değişkenlik gösteren (V1-V9) bölgelerini de içermektedir [278]. Çoğunlukla 16S rRNA (transkripsiyon sonrası) geni ya da bazen 16S rDNA olarak adlandırılan yaklaşık 1,500 baz-çifti uzunluğundaki gen; bir taraftan tüm bakterilerde aynı diziye sahip ve son derece korunmuş bölgeler içermekle birlikte aynı zamanda bakterilerin tür ve alt-tür seviyesinde flogenetik ayırımına ve sınıflandırılmasına olanak sağlamaktadır. Bu sayede farklı genomlar arasındaki evrimsel uzaklığa orantılı olarak farklılık gösteren değişken bölgelere sahiptir. Böylelikle 16S rDNA dizisi bir belirteçte olması istenen birçok özelliği taşıyan optimal bir çalışma hedefi olarak görülmektedir [279].

2.5.2. Genom analizinin seçilme nedeni ve tespit edilmesi istenen bakteriler

Enfeksiyon teşhisi için patojenik mikroorganizmaları belirleyen, izole eden ve tanımlayan büyük ölçüde kültür yoluyla olan konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler oldukça zaman alabilmektedirler. Bazı güç üreyen veya yavaş büyüyen mikroorganizmaların, doğru mikrobiyolojik tanısında hatalar veya gecikmeler olabilmektedir. Kültür yöntemlerinin diğer sakıncaları arasında duyarlılık, maliyet ve potansiyel güvenlik endişeleri ile ilgili sorunlar yer almaktadır [280]. Mikroskop ve kültür çalışmalarının sonuçlarına göre oral bakterilerinin sadece %50'sinin kültürünün yapılabildiği rapor edilmiştir [281]. Bu nedenle günümüzde daha özgün mikrobiyal tiplendirme olanağı sunan DNA dizi analizi ve yeni nesil DNA dizileme teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknolojiler, bir mikrobiyal topluluktaki bireysel taksonomik belirteçleri, 16S ribozomal alt birim geni üzerinden veya tüm topluluğun birleşik metagenomunu inceleyerek DNA dizilimi sağlamaktadır [282].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü, klinik paralel çalışma tek merkezde (Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı) Ocak 2021- Mayıs 2021 tarihlerinde 18-70 yaşları arasında dişetinde kanama şikâyeti ile başvuran, yapılan klinik ve radyografik incelemeler sonucunda periodontitis teşhisi konulan 36 periodontitis hastası ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçim Kriterleri

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1) Sistemik olarak sağlıklı,
- 2) 18 yaş üstü,
- 3) Her yarım çenede 20 yaş dışı dışında 3 diş olan,
- 4) Tedavi edilememiş periodontitis hastaları (4-6 mm periodontal cep varlığı).

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1) 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı,
- 2) Emzirme ya da hamilelik,
- 3) Akut oral lezyonlar ya da nekrotizan ülseratif periodontitis,
- 4) Diyabet, romatizmal ateş, akciğer, böbrek rahatsızlıkları geçmişi ve periodontal dokuları etkileyecek ilaç kullanımı,
- 5) Sigara kullanımı ya da geçen yıla kadar bırakılmamış olması,
- 6) Probiyotik tablet/ kapsül ve benzeri probiyotik ibareli ürün kullanımı,
- 7) Probiyotik gıda tüketiminin haftada 3-4'ten fazla olması.

Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen bu çalışma Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.07.2020 tarihinde ve GÜDHKA EK.2020.14/1 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm bireylere tedavi öncesinde araştırma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra katılımları için Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alınmıştır. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, klinik araştırmanın 14.08.2020 tarihinde ve E.185038 sayılı kararı ile Klinik Araştırma Mevzuatına

ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtip, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığını bildirerek onaylamıştır (Ek-2). Bu araştırma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 03/2020-18 kodu ile desteklenmiştir.

Hastalara periodontitis tanısı konulurken Papapanou ve diğerlerinin (2017) klasifikasyonu olan "Periodontal Hastalık Sınıflaması"nda geçen iki parametreye dikkat edilmiştir [1]. Bunlar;

- 1) Komşu olmayan iki diş ve üstünde interdental klinik ataşman kaybı varlığı,
- 2) Hastalarda travmatik orjinli dişeti çekilmesi, dişin servikal alanına uzanan diş çürüğü, üçüncü moların çekimiyle ya da malpozisyonu nedeniyle ikinci moların distalinde oluşan klinik ataşman kaybı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar ve vertikal kök kırıkları gibi periodontitise bağlı olmayan lezyonlar içermeyen hastalarda komşu olmayan iki dişte bukkal veya oral bölgede klinik ataşman kaybının ≥ 3 mm ve periodontal cep derinliğinin ≥ 3 mm olmasıdır.

Bunların yanında dahil edilen hastalarda 4-6 mm'lik periodontal cep derinliği bulunması gerekmektedir.

Dahil edilme kriterlerini sağlayan ve dahil edilmeme kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmada yer almıştır. Hastalara Ek-3'deki "Probiyotik ve Kefir Kullanımı ile İlgili Hasta Anketi" uygulanmıştır. Bu anketle hastanın haftalık probiyotik ve prebiyotik tüketimi değerlendirilmiştir. Haftada 3-4 kereden fazla probiyotik ve prebiyotik tüketen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu koşulları sağlayan hastalara Ek-3'deki "Olgu Raporu"nda yer alan periodontal indeksler uygulanarak dişeti hastalığı değerlendirilmiştir.

Dahil edilme kriterlerine uygunluk gösteren hastalara periodontitis hastalığına sahip oldukları, çalışmanın amacının periodontitisli hastaların tedavisinde başlangıç periodontal tedaviye ek probiyotiğin tablet olarak, kefir tüketiminin sıvı olarak yapılmasının patolojik oral mikrobiyota değişimindeki ve dişeti sağlığının iyileşmesindeki etkisinin ölçülmesinin klinik

ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi olduğu anlatılmıştır. Çalışmada 3 grup bulunduğu, çalışmaya katılmaları durumunda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin yanında kefir ya da probiyotik kullanabilecekleri, kontrol grubunda da herhangi bir ek gıda almayacakları söylenmiştir. Bu grup seçimi için hekim tarafından rastgele atanma olasılıkları olduğu belirtilmiştir. Kefir ve probiyotiğin yararları ve yan etkilerinden bahsedilmiştir. Tedavi sırasında periodontal hastalığı belirlemek ve iyileşmeyi takip edebilmek için periodontal indeksler ve DNA dizileme yöntemiyle analiz yapabilmek için subgingival mikrobiyal dental plak alınacağı anlatılmıştır.

Özel olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formları (Ek 4) doldurularak hastaların hem klinik çalışmaya katılımı hem de onlardan alınan subgingival örneklerin incelenmesi için onayları alınmıştır.

3.2. Örneklem Büyüklüğü Kestirimi

Başlangıca göre herhangi bir takip zamanı içerisinde plak indeks, sondlamada kanama ve gingival indeks ölçümlerinde meydana gelen değişim miktarları yönünden $d=1.20$ etki büyüklüğü dikkate alındığında gruplardan en az ikisi arasındaki farkın %80 güç ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için çalışmaya en az 36 (grupların her birine en az 12'ser) olgunun dahil edilmesi planlanmıştır. 1.20'lik etki büyüklüğüne klinik öngörüler doğrultusunda karar verilmiş olup, örneklem genişliği hesaplamaları G*Power 3.0.10. (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) paket programında yapılmıştır.

3.3. Randomizasyon ve Çalışma Grupları

Sabit olasılıklı rastgeleleştirmelerden blok rastgeleleştirme yöntemi olan kapalı zarf yöntemiyle [283] rastgele olarak gruplar belirlenmiştir. Toplamda 36 kâğıt üçe ayrılmıştır. 12'şerli grup oluşturularak probiyotik, kefir ve "-" yazılmıştır. Zarflar kapatılmıştır, karıştırılmıştır. Her gelen hasta bu zarflardan birini çekmiştir. Zarflar hekim tarafından açılmıştır ve çıkan sonuçlara göre dahil oldukları gruba yazılmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Randomizasyon grupları

Hasta no	Grup	Hasta No	Grup
1	Probiyotik tablet	19	Probiyotik tablet
2	Kefir	20	Kefir
3	Probiyotik tablet	21	Probiyotik tablet
4	Kefir	22	Probiyotik tablet
5	Kefir	23	-
6	-	24	-
7	Probiyotik tablet	25	Kefir
8	Probiyotik tablet	26	-
9	Probiyotik tablet	27	Kefir
10	Kefir	28	-
11	-	29	-
12	Kefir	30	-
13	Kefir	31	Probiyotik tablet
14	Probiyotik tablet	32	-
15	Kefir	33	-
16	Kefir	34	-
17	Probiyotik tablet	35	Probiyotik tablet
18	Kefir	36	-

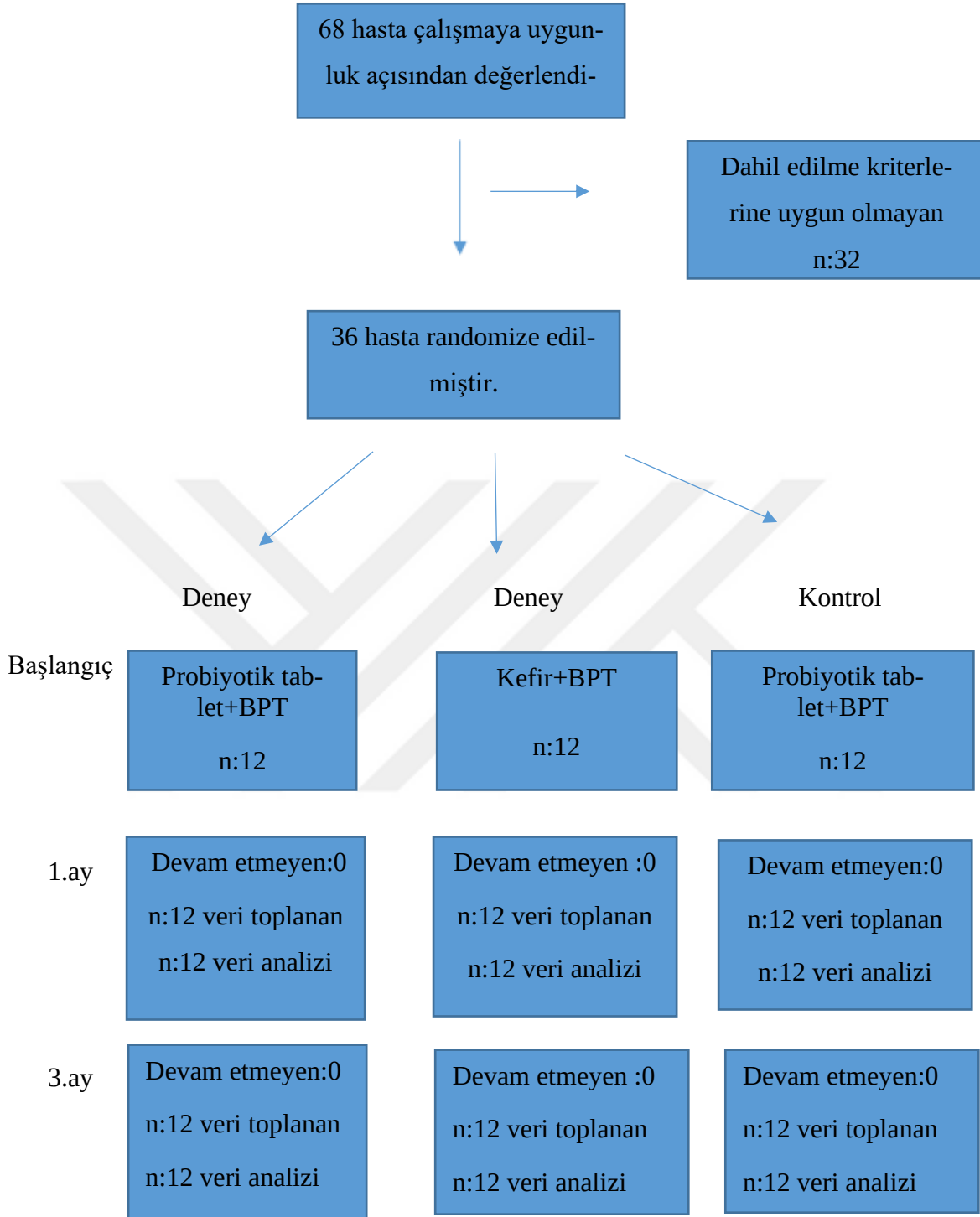
3.4. Çalışma Protokolü

Başlangıçta periodontal durumu değerlendirmek için periodontal kayıtlar alınmıştır. Bu amaçla; plak indeksi (Silness- L  e 1964), gingival indeks (Ainoma-Bay 1975), sondlamada kanama (L  e-Silness 1963), periodontal cep derinliği   l   mleri ve klinik ataşman seviyesi değerlendirilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır; probiyotik, kefir ve kontrol grubu (şekil 3.1).

Grup 1: Probiyotik + Başlangıç periodontal tedavi (probiyotik-deney)

Grup 2: Kefir + Başlangıç periodontal tedavi (kefir-deney)

Grup 3: Başlangıç periodontal tedavi (herhangi bir gıda takviyesi verilmeyecek-kontrol)



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması

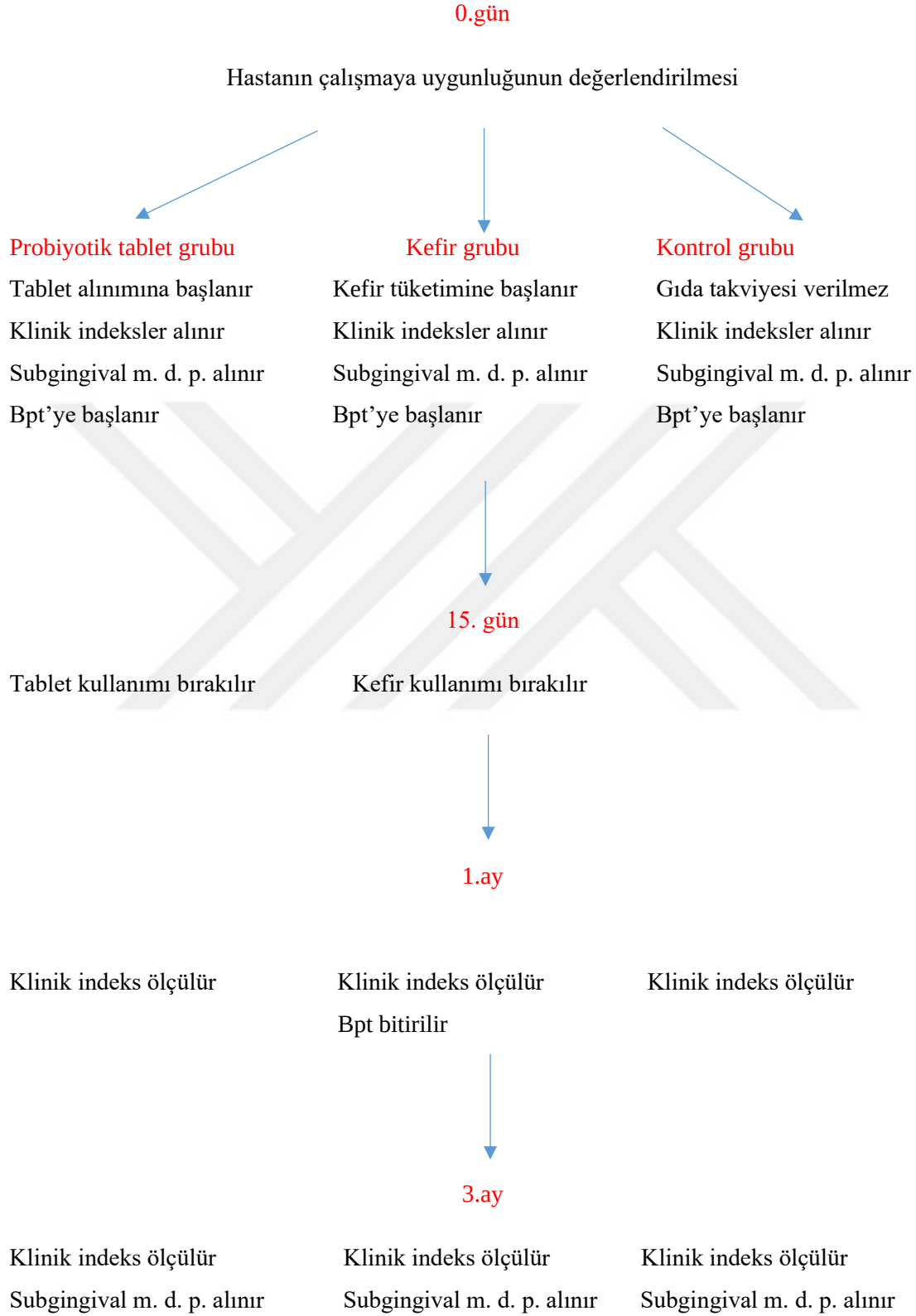
BPT: Başlangıç periodontal tedavi

İlk seansta klinik indeks kayıtları alındıktan sonra periodontal teşhis konulmuştur. Subgingival mikrobiyal örneklemeleri yapılmıştır. Aynı seansta periodontal başlangıç tedavisine (dış yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi) başlanmıştır ve tedaviyle eş zamanlı ola-

rak dahil oldukları gruplara göre 14 gün boyunca günde bir kere çiğneme tableti olarak probiyotik tablet (Probest Defense®, Abdi İbrahim™, Türkiye) ve 250 ml sıvı olarak kefir (Kefir, Atatürk Orman Çiftliği®, Türkiye) ağızda çalkalamadan içerek tüketmeleri, kontrol grubunda ise ilave bir gıda takviyesi tüketmemeleri önerilmiştir. Probiyotik tablet ve kefir sabah 9.00-10.00 saatleri arasında kahvaltıyı takiben tüketildikten sonra hastalara 2 saat herhangi bir şey sıvı ya da katı olarak yememeleri ya da içmemeleri söylenmiştir. Çalışma sonuçlarını etkilememesi için 3 aylık tedavi boyunca aşağıda belirtilen yiyecek ve içecekleri haftada 3'ten fazla tüketmemeleri söylenmiştir:

- Yoğurt
- Probiyotikli yoğurt
- Boza
- Tarhana
- Sucuk
- Pastırma
- Soya sosu
- Turşu
- Ekşi mayalı ekmek
- Tam tahıllı ekmek
- Çavdar ekmeği
- Kepekli ekmek
- Ayran
- Kefir
- Şalgam

İndeksler 1. ve 3. aylarda tekrarlanmıştır. Başlangıçta ve başlangıçtan sonra 3. ayda supra-gingival mikrobiyal dental plak örneği uzaklaştırılıp, steril gracey küretle hastaların en derin periodontal ceplerinden nazıkçe subgingival mikrobiyal dental plak örneği alınmıştır ve mikrobiyolojik tiplendirme yapılmıştır. Tedavi protokülündeki indeks ve subgingival mikrobiyal dental plak örneklerinin zamanlaması ve gıda takviyesi süreleri Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Subgingival m.d. p.: Subgingival mikrobiyal dental plak
Bpt: Başlangıç periodontal tedavi

Şekil 3.2. Çalışma dizaynı

3.5. Klinik Ölçümler

Plak indeksi (Silness Loe 1964) [284], gingival indeks (Loe Silness 1963) [285], sondlamada kanama (Ainoma Bay 1975) [286], periodontal cep derinliği ölçümleri ve klinik ataşman seviyesi UNC-15 periodontal sond (Hu-Friedy®, USA) ile değerlendirilmiştir. Araştırma kapsamındaki ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ölçümler özel hazırlanmış veri kayıt formlarına kaydedilmiştir. Birincil sonuç ölçümleri; plak, sondlamada kanama, gingival indeksi, periodontal cep derinliği ve mikrobiyolojik değerlendirmedir. İkinci sonuç ölçümü klinik ataşman kaybıdır.

3.5.1. Plak indeksi

Plak indeksi, dişler üzerindeki mikrobiyal dental plak miktarını gösteren indekstir. 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir. Her diş için 6 bölgeden (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual) ölçülmüştür.

0 Mikrobiyal dental plak yok.

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 [284].

3.5.2. Gingival indeks

Gingival indeks, dişetinin inflamasyonunun şiddeti ve kantititesini gösteren indekstir. 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual).

0 Sağlıklı dişeti (İnflamasyon yok).

1 Hafif inflamasyon vardır. Sondalamada kanama görülmez, dişeti renginde ve dokusunda hafif değişiklik görülür.

2 Orta şiddette inflamasyon, ödem, hiperemi ve hipertrofi vardır. Sondalamada kanama görülür.

3 Şiddetli inflamasyon, hipertrofi, hiperemi, spontan kanama ve ülserasyon görülür [285].

3.5.3. Sondlamada kanama indeksi

Sondlamada kanama indeks ölçümüdür. Sondalama sonucu 20 sn beklendikten sonra kanamanın olmaması durumunda "-", varlığında "+" olarak değerlendirilmiştir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (mezio-bukkal/labial, midbukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal) [286].

3.5.4. Sondlama derinliği

Her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere 6 noktasından serbest dişeti kenarı ile dişeti oluğu tabanı arasındaki mesafe ölçülerek kaydedilmiştir.

3.5.5. Klinik ataşman kaybı

Klinik ataşman seviyesi, mine-sement birleşimi ile dişeti oluğu arasındaki mesafedir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (meziyo-bukkal/labial, midbukkal/labial, disto-bukkal/labial, meziyo-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal).

3.6. Tedavi

Başlangıç periodontal tedavi kapsamında her hastaya periodontal el aletleri kullanılarak diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılmıştır. Tüm katılımcılara diş fırçası (Triple Clean, Watsons®, Hong Kong), diş macunu (Çürüğe Karşı Nane Ferahlığı, Signal®, İngiltere) temin edilmiştir ve oral hijyen eğitimi verilmiştir. Her katılımcıya bulunduğu gruba göre probiyotik tablet, kefir verilmiştir ya da hiçbir gıda takviyesi verilmemiştir. 14 gün boyunca probiyotik tablet grubundan (deney grubu) günde 09.00-10.00 saatleri arasında 1 kez probiyotik tablet çiğnemeleri (Probest Defense®, Abdi İbrahim™ Türkiye) (Şekil 3.3) istenmiştir. Diğer deney grubu olan kefir grubundan ağızda çalkalamadan 14 gün boyunca 250 ml kefir (Kefir, AOÇ®, Türkiye) (Şekil 3.4) 09.00-10.00 saatleri arasında kullanmaları istenmiştir. Kontrol grubu hiçbir gıda takviyesi kullanmamıştır. Probiyotik ve kefir tüketimi sonrası iki saat herhangi bir şey yenilip içilmemiştir. İlk seans diş yüzeyi temizliği bitirilmiştir ve oral hijyen eğitimi verilmiştir. Oral hijyen eğitiminde günde 2 kere hastaların dişlerini modifiye stilmann tekniği ile fırçalaması söylenmiştir ve hastaya nasıl fırçalanacağı açıklanmıştır (Triple Clean, Watsons®, Hong Kong). Ayrıca dişlerinin arayüz genişliğine

göre günde bir kere diş ipi (Prokudent, Rossman[®], Almanya) ve/veya arayüz fırçası (Prokudent, Rossman[®], Almanya) kullanması model üzerinde uygulamalı olarak anlatılmıştır. İkinci seansta hastadan tüm oral hijyen malzemelerini getirmesi istenmiştir ve hastanın oral hijyen malzemelerini kullanımı kontrol edilmiştir. Her seans oral hijyen kontrolüne devam edilmiştir. Probiyotik ve kefir kullanımının devam ettiği süreçte haftada bir telefonla aranarak probiyotik ve kefir kullanımı kontrol edilmiştir. Diğer seanslarda hastaların kaç bölge ya da kaç diş kök yüzeyi düzleştirmesi yapılmasına ihtiyacı varsa ona göre kök yüzeyi düzleştirmesi tamamlanmıştır. Son olarak kontrol seanslarına çağrılmışlardır ve profesyonel supragingival mikrobiyal dental plak kontrolü yapılmıştır. Hastalardan başlangıç, 1. ve 3. ayda indeksleri alınmıştır. Başlangıç ve 3. ayda subgingival mikrobiyal dental plak örneği toplanmıştır.



Şekil 3.3. Probest Defense[®] (Abdi İbrahim[™], Türkiye)



Şekil 3.4. Kefir (AOÇ[®], Türkiye)

3.7. Tedavi Sırasında Kullanılan Ürünler

3.7.1. Probiyotik tablet

Probiyotik tabletin içinde probiyotik mikroorganizma *Lactobacillus plantarum* HEAL9 (*L. plantarum* HEAL9) (%2,75), *Lactobacillus paracasei* 8700:2 (*L. paracasei* 8700:2) (%2,75), vitamin D₃, folik asit, vitamin B₁₂, İzomalt (E953), Mikrokrystalin selüloz (560i), limon aroması, vanilya aroması, malik asit (E296), magnezyum stearat (E470b) bulunmaktadır. Etken maddeleri ve miktarı Çizelge 3.2’de bildirilmiştir.

Çizelge 3.2. Probest Defense® (Abdi İbrahim™, Türkiye)’in içeriği

Etken Maddeler	Miktar (1 tablet)	BRD*
Probiyotik mikroorganizma <i>L. plantarum</i> HEAL9 (5x10 ⁸) <i>L. paracasei</i> 8700:2 (5x10 ⁸)	10 ⁹ kob/tablet	-
Vitamin D3	0,75 µg	%15
Vitamin B12	0,38 µg	%15
Folik asit	30 µg	%15

*Günlük porsiyonun Beslenme Referans Değeridir.

18 yaş ve üzeri bireyler için günde bir çiğneme tableti kullanılması tavsiye edilmektedir. Bir kutu içerisinde 11 g (20 tablet x 550 mg) bulunmaktadır. Hastaya günlük olarak 1 tablet verildiğinde toplamda 10⁹ kob *L. plantarum* HEAL9 (5x10⁸) ve *L. paracasei* 8700:2 (5x10⁸) verilmiş olur.

3.7.2. Atatürk orman çiftliği kefir

Kefir (AOÇ®, Türkiye) probiyotik bakteri kadar maya ve mantar içeren süt fermentasyon ürünüdür. Kalsiyum, amino asit, folik asit, K, B₁ ve B₂ vitaminler içermektedir. Ayrıca kompozisyonunda kefir taneleri, kefir mayaları, laktik asit bakterileri (*Lactococcus lactis*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus* ve *S. thermophilus*) bulunmaktadır.

3.8. Mikrobiyolojik Örneklerin Toplanması ve Analiz Edilmesi

3.8.1. Mikrobiyolojik Örneklerin Toplanması

Hastadan subgingival mikrobiyal dental plak örnekleri başlangıçta ve 3. ayda alınmıştır. Rulo pamuklarla subgingival mikrobiyal dental plak alınacak bölge izole edilmiştir. Hastanın supragingival mikrobiyal dental plağı uzaklaştırılmıştır. Subgingival mikrobiyal dental plak kanama olmadan nazikçe diş yüzeyinden küretle alınmıştır. Alınan örnekler, 500 uL fosfat buffer salin solüsyonu (PBS) içeren Eppenderf tüplere (BM Labosis®, Türkiye) yerleştirilmiştir ve bekletilmeden Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına götürülmüştür. Kullanılan PBS buffer 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8 mM Na₂HPO₄ ve 2 mM KH₂PO₄ içermektedir (Bioshop®, Kanada). Örnekler burada analiz yapılacağı zamana kadar -30°C'de saklanmıştır. Mikrobiyal dental plak örneklerinde değerlendirilecek bakteriler (*T. forysthia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola*) DNA dizileme analizi yöntemi ile analiz edilmiştir.

3.8.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme

DNA izolasyonu ve kütüphane analizi

Örneklerin DNA izolasyonu, GeneMATRIX Tissue & Bacterial DNA Pürifikasyon kiti (EurX®, Polonya) (Catalogue No E3551) kullanılarak üretici firmanın kullanma talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir.

DNA çalışma protokolü:

I. DNA bağlayıcı spin-kolon aktivasyonu

1. DNA bağlayıcı döndürme kolonuna 30 µl aktivasyon Tampon T uygulanmış ve lizatı döndürme kolonuna aktarana kadar oda sıcaklığında en az 10 dakika tutulmuştur.

II. Örnek hazırlama

Örnekler daha iyi DNA eldesi sağlamak için bir gece süreyle lizis edilerek bekletilmiştir.

1. DNA izolasyon protokolü için III. bölüm takip edilmiştir.

III. DNA izolasyonu

1. Örneklerin üzerine sıvı örnekler için 200 µl ve katı örnekler için 350 µl Solüsyon T ekleyip vorteksleyerek veya birkaç kat ters çevirerek iyice karıştırılmıştır.
2. 70 °C'de 10 dakika inkübe edilmiştir.
3. 200 µl (%96–100) ya da 350 µl etanol (%96–100) eklenmiştir.
4. Tüp birkaç kez ters çevrilerek iyice karıştırılmıştır.
5. 1 dakika boyunca 12000 x g'de santrifüjlenmiştir.
6. Tüm lizat veya 600 µl süpernatant toplama tüpündeki DNA bağlayıcı spin kolonuna yerleştirilmiştir.
7. 11 000 x g'de 1 dakika boyunca DNA bağlayıcı döndürme kolonunda santrifüjlenmiştir. Lizatın tamamı kolondan geçmediyse, maksimum hızda santrifüjlemeye devam edilmiştir.
8. Spin kolonu çıkarılmıştır, alttaki tüp atılmıştır ve sonra spin kolon başka bir toplama tüpüne yerleştirilmiştir. Sıvı dokular için 500 µl Wash TX1 tamponu eklenmiştir ve 1 dakika boyunca 11 000 x g'de santrifüjlenmiştir. Katı dokular için kalan süpernatant yerleştirilen DNA bağlayıcı spin kolonuna aktarılmıştır, toplama tüpüne yerleştirilmiştir. Lizatı reçineden tamamen geçirmek için 11 000 x g'de 2 dakika santrifüj işlemi tekrarlanmıştır.
9. DNA bağlama spin kolonu çıkarılmıştır, alttaki tüp atılmıştır ve sonra spin kolon yeni toplama tüpüne konulmuştur.
10. Toplama tüpünün üzerine 500 µl Wash TX2 tamponu eklenmiştir ve 1 dakika boyunca 11 000 x g'de santrifüjlenmiştir.
11. Wash TX2 tamponunun artıklarını gidermek için bir dakika boyunca 11 000 x g'de santrifüjlenmiştir.
12. DNA bağlayıcı spin kolonu yeni bir toplama tüpüne (1,5–2 ml) yerleştirilmiştir ve üzerine 50–150 µl Elüsyon tamponu eklenmiştir.
13. Oda sıcaklığında iki dakika boyunca DNA bağlama spin kolonu / toplama tüpü düzeneğini inkübe edilmiştir.
14. Bir dakika boyunca 11000 x g'de santrifüjlenmiştir.

15. Döndürme kolonu çıkarılmıştır ve toplama tüpü kapatılmıştır. DNA analizi için hazır hale getirilmiştir. İşlem yapılınca kadar 2–8 °C'de veya -20 °C'de saklanmıştır.

İzole edilen DNA eldesinin miktarının ölçümü Qubit 3.0 florometre cihazında (ThermoFisher Scientific®, ABD) Picogreen boyası kullanılarak ölçülmüştür. Genomik DNA dışında elde edilen DNA konsantrasyonunun normalden fazla görünmesine yol açan RNA kalıntıları veya diğer kontaminantlar Picogreen boyası ile etkileşmediği için sadece DNA ölçümünün yapıldığı doğrulanmıştır. Qubit 3.0 ile ölçülmüş DNA konsantrasyonları 50 ng/uL'den az olan örneklerin DNA izolasyonu tekrar edilmiştir.

DNA izolasyonundan sonraki aşamalar aşağıdaki gibidir:

- 1) PZR: Tür tespitinde en sık kullanılan değişken bölge, 16S ribozomal RNA geninin V3 ve V4 bölgeleridir. V3 ve V4 bölgelerinin çoğaltılması için kullanılacak ileri ve geri yönlü primer dizileri aşağıda verilmiştir. Bu primer çifti yaklaşık 460 bazlık bir bölgeyi çoğaltılmıştır. Yeni nesil dizileme okumasından önce, amplikon kütüphanesi hazırlığı sırasında PZR ile örnekteki 16S V3 ve V4 bölgeleri çoğaltılmıştır.

16S Amplikon PZR Forward Primer = 5'

TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG

16S Amplikon PZR Reverse Primer = 5'

GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTA-
ATCC

Bakteri tür tayininde kullanılan universal primer dizileri aşağıdaki gibidir:

27F 5' AGAGTTTGATCMTGGCTCAG 3'

1492R 5' TACGGYTACCTTGTTACGACTT 3'

Örnek içerisindeki genetik şifre miktarları Çizelge 3.3'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Örnek içerisindeki genetik şifre miktarı

	Hacim
Mikrobiyal DNA (5 ng/µl)	2.5 µl
Forward Primer 1 µM	5 µl
Reverse Primer 1 µM	5 µl
PZR Mix (2X KAPA HotStart®, İs- viçre)	12.5 µl
TOPLAM	25 µl

PZR koşulları:

a) 95 °C’de 3 dakika

b) Takip eden 25 döngü için

- 95 °C’de 30 saniye

- 55 °C’de 30 saniye

- 72 °C’de 30 saniye

c) 72 °C’de 5 dakika

d) 4 °C’de örnekler saklanmıştır.

2) PZR Ürünü Temizliği: AMPure XP (Beckman Coulter®, ABD) manyetik boncuklar kullanılarak primer dimerler ve serbest primerler uzaklaştırılmıştır. Bu aşama iki adımda gerçekleşmiştir.

a) İlk adımda her örneğe 20 mikrolitre AMPure XP manyetik boncuk (Beckman Coulter®, ABD) eklenmiştir ve pipetlenmiştir. Manyetik stand kullanılarak istenilen PZR ürünlerinin manyetik boncuklara tutunması sağlanmıştır.

b) Kontaminasyonu önlemek için, 200 mikrolitre %80’lik etanol ile manyetik boncuk ekli örnekler iki kere yıkanmıştır. Yıkandıktan sonra saf PZR ürünü, 50 mikrolitre 10 Mm pH 8.5 Tris solüsyonunda saklanmıştır.

- 3) İndeks PZR: PZR ürünlerine, yeni nesil dizileme okuması sırasında farklı örneklerin ayırt edilebilmesi ve birden fazla örneğin tek okumada sonuç verebilmesi için “indeks barkod” görevi gören özel baz dizileri ve PZR ürünlerinin yeni nesil dizileme cihazındaki özel oligo bağlanma bölgelerine tutunabilmesini sağlayan “adaptör” dizileri eklenmiştir.

İndeks kiti (Nextera XT[®], ABD) kullanılarak yapılan bu işlemde her örneğe 2 indeks barkod bölgesi, aşağıdaki kısa PZR koşullarında bağlanmıştır. İndeks barkod miktarları Çizelge 3.4.’te gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. İndeks barkod miktarları

	Hacim
DNA	5 µl
İndeks Primer 1(N7xx) (Nextera XT [®] , ABD)	5 µl
İndeks Primer 2 (S5xx) (Nextera XT [®] , ABD)	5 µl
PZR Mix (2X KAPA HotStart [®] , İsviçre)	25 µl
Su	10 µl
TOPLAM	50 µl

- a) 95 °C’de 3 dakika
- b) Takip eden 8 döngü için
 - 95 °C’de 30 saniye
 - 55 °C’de 30 saniye
 - 72 °C’de 30 saniye
- c) 72 °C’de 5 dakika
- d) 4 °C’de örnekler saklanmıştır.

4) PZR Ürünü Temizliği 2: AMPure XP (Beckman Coulter®, ABD) manyetik boncuklar kullanılarak, primer dimerler ve serbest primerler uzaklaştırılmıştır. Bu aşama iki adımda gerçekleştirilmiştir.

a) İlk adımda, her örneğe 56 mikrolitre AMPure XP manyetik boncuk (Beckman Coulter®, ABD) eklenmiştir ve pipetlenmiştir. Manyetik stand kullanılarak istenilen PZR ürünlerinin manyetik boncuklara tutunması sağlanmıştır.

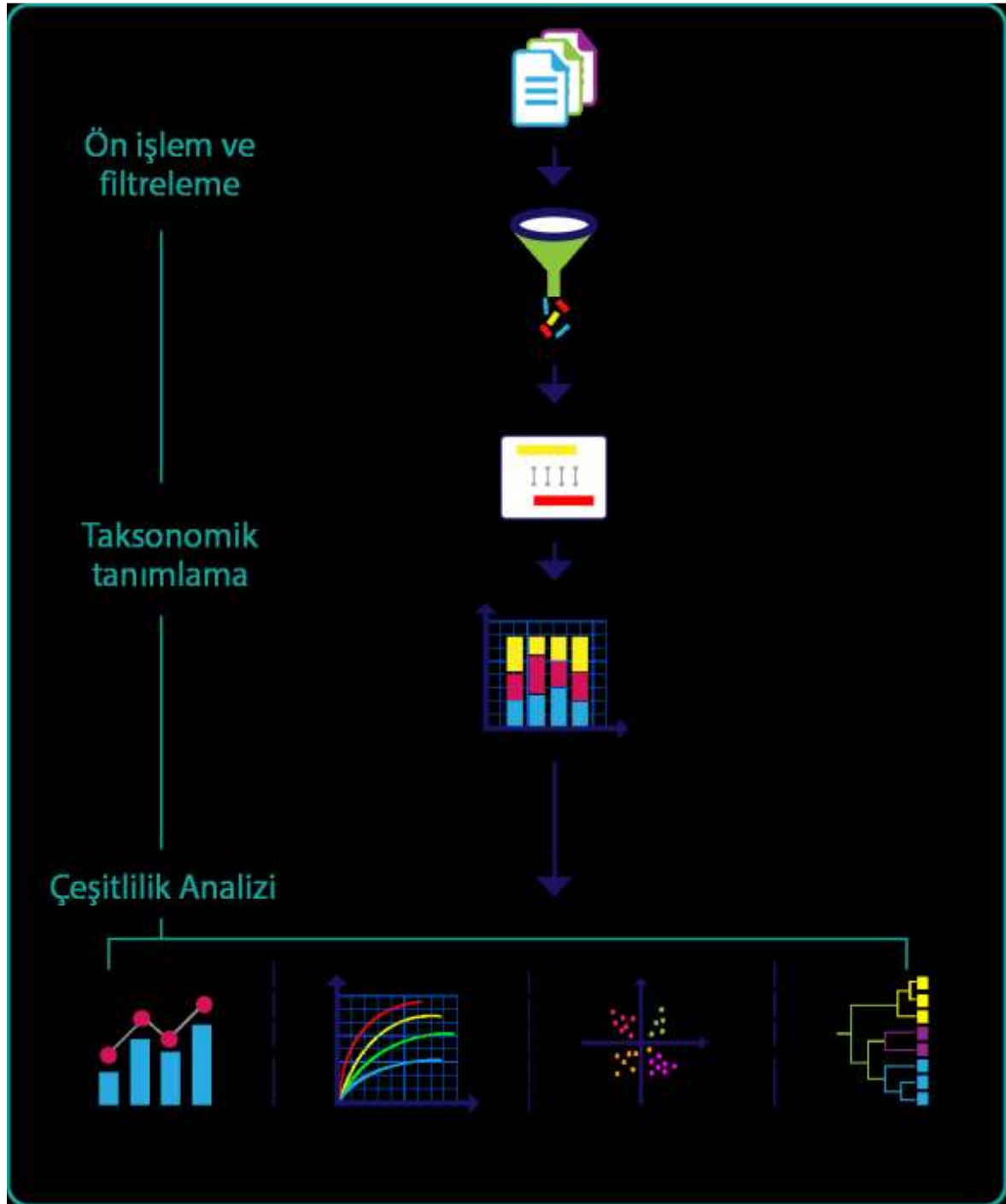
b) Kontaminasyonu önlemek için, 200 mikrolitre %80'lik etanol ile manyetik boncuk ekli örnekler 2 kere yıkanmıştır. Yıkandıktan sonra saf PZR ürünü, 25 mikrolitre 10 Mm pH 8.5 Tris solüsyonunda saklanmıştır.

5) Kütüphane Miktar Tayini, Normalizasyon ve Birleştirilmesi: MiSeq cihazından (Illumina®, ABD) yüksek kalitede veri elde etmek için, cihazdaki her akışkan hücre üzerinde optimum kümelenmeyi sağlamak gerekmektedir. Bu yüzden kütüphane miktar tayininin daha hassas tespiti için, spektroskopi yerine gerçek zamanlı PZR tekniğiyle oluşturulan kütüphanelerin kantifikasyonu yapılmıştır. Kütüphane birleştirilmeden önce eşit oranda temsili için normalizasyon aşaması, manyetik boncuklar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Manyetik boncukların kütüphaneye tutunma kapasitesi benzer olduğundan her örnek kütüphaneler birleştirilince eşit oranda temsil edilmiştir.

6) MiSeq Okuması: MiSeq cihazında (Illumina®, ABD), birleştirilmiş kütüphane akış hücresine (flow cell) eklenmiştir. Akış hücresi içinde yüzeye yapışık halde bulunan oligolar, kütüphanedeki adaptör dizilerine tamamlayıcı dizilerdir. Köprü amplifikasyonu ile her fragment, ayrı ve klonlanmış kümeler (clustering) halinde çoğaltılmıştır. Kümelenme bittikten sonra kalıp DNA dizilenmeye hazır hale gelmiştir.

Illumina'nın "Sequencing by Synthesis" teknolojisiyle, her baz, dizileme sırasında DNA kalıbı üzerinde eklenirken tespit edilmiştir. Dizilemede kullanılan deoksinükleosidtrifosfatlar (dNTP) özel tersinir, terminatör bağlı dNTP'lerdir. Bu dNTP'ler her dizileme döngüsünde, özel kimyasal yapılarından dolayı hata payını ve yanlış baz eklenme olasılığını düşürmektedir. Böylece elde edilen sonuç, her bazda yüksek doğruluğa sahip hale gelmiştir.

Aynı zamanda, kalıp DNA üzerindeki tekrar eden bölgeler ya da homopolimer DNA dizileri, diğer dizileme tekniklerinde yanlış okumalara ya da okumanın bu noktalarda bitmesine yol açmaktadır. Sequencing by Synthesis teknolojisi ve bu özel dNTP'ler sayesinde homopolimer DNA dizileri ya da tekrar bölgeleri sıkıntısız okunmuştur (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Analiz Adımları

3.8.3. DNA dizi ile bakterilerin tanımlanması

Araştırmanın moleküler yöntemler için başlangıç ve 3. ayında, BPS buffer içine toplanan subgingival mikrobiyal dental plak örneklerindeki mikrobiyota içindeki bakterilerin DNA izolasyonu yapılmıştır. DNA eldeleri saflaştırılarak ve seçilen bakterilerin genomu üzerindeki türe yönelik tanımlama bölgeleri hedef alınarak tasarlanan 5'-3' primer dizileri ve Tagman probolar kullanılarak hedef nükleik asit dizi bölgesi çoğaltılmıştır ve duyarlılığı, özgüllüğü yüksek otomatik DNA dizileme cihazında DNA dizileme analizi yöntemi ile *T. forysthia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* türlerinin varlığı tür düzeyinde belirlenmiştir. Bu yöntem ile dizi, benzerlikler ve protein kodlama potansiyeli yönünden araştırılarak genler belirlenmiştir, gendeki mutasyonlar saptanmıştır ve aranan bakteriye ait diziler NCBI (GenBank®, ABD) kayıtlı diğer dizilerle birlikte bilgisayar programı yardımıyla karşılaştırılmıştır, biyoinformatik olarak *T. forysthia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* türlerinin varlığı belirlenmiştir.

3.9. İstatiksel Değerlendirme

3.9.1. Verilerin istatistik değerlendirme yöntemleri

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik–75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile kadın-erkek dağılımının benzer olup olmadığı ise Fisher Freeman Halton testiyle değerlendirilmiştir. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler açısından gruplar arasındaki farkların önemliliği Kruskal Wallis testiyle araştırılmıştır. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunduğu yerlerde Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan grup(lar) saptanmıştır. Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası toplam bakteri sayıları açısından anlamlı değişim olup olmadığı Bağımlı t-testi ile incelenirken tedavi sonrası *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* sayısının zamana göre değişiminin önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirilmiştir. Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre sırasıyla; plak indeks, gingival indeks,

periodontal cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman kaybı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı ise Friedman testiyle değerlendirilmiştir. Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunduğu yerlerde ise yine Dunn-Bonferroni oklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan izlem zaman(lar)ı tespit edilmiştir. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.





4. BULGULAR

36 hastada başlangıçta, 1.ay ve 3. ayda plak, gingival indeks, periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kaybı ölçümü yapılmıştır. Ayrıca başlangıç ve 3. ayda DNA dizileme yöntemi ile *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* değerlendirilmiştir.

4.1. Genel Bulgular

Hastalara ait gruplara göre olguların demografik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar Çizelge 4.1’ te gösterilmiştir. Grup 1 (probiyotik-deney), Grup 2 (kefir-deney) ve Grup 3 (kontrol) arasında yaş ortalamaları ve kadın-erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,528$ ve $p=0,429$).

Çizelge 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
Yaş (yıl)	48,4±7,2	44,7±7,5	46,4±8,8	0,528†
Cinsiyet				0,429‡
Erkek	5 (%41,7)	2 (%16,7)	2 (%16,7)	
Kadın	7 (%58,3)	10 (%83,3)	10 (%83,3)	

† Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Fisher Freeman Halton testi.

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

4.2. Klinik Bulgular

Hastaların probiyotik (Resim 4.1,4.2 ve 4.3), kefir (Resim 4.4, 4.5 ve 4.6) ve kontrol (Resim 4.7, 4.8 ve 4.9) gruplarına ait başlangıç, 1. ay ve 3. aya ait klinik görüntüleri sunulmuştur.



Resim 4.1. Deney grubu (probiyotik tablet) hastasının 0. gün klinik görüntüsü



Resim 4.2. Deney grubu (probiyotik tablet) hastasının 30. gün klinik görüntüsü



Resim 4.3. Deney grubu (probiyotik tablet) hastasının 90. gün klinik görüntüsü



Resim 4.4. Deney grubu (kefir) hastasının 0. gün klinik görüntüsü



Resim 4.5. Deney grubu (kefir) hastasının 30. gün klinik görüntüsü



Resim 4.6. Deney grubu (kefir) hastasının 90. gün klinik görüntüsü



Resim 4.7. Kontrol grubu hastasının 0. gün klinik görüntüsü



Resim 4.8. Kontrol grubu hastasının 30. gün klinik görüntüsü



Resim 4.9. Kontrol grubu hastasının 90. gün klinik görüntüsü

4.2.1. Grup içi karşılaştırmalar

Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre olguların klinik ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar Çizelge 4.2’de bulunmaktadır.

Grup 1’de (probiyotik-deney) izlem zamanları arasında plak indeks ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p < 0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre sırasıyla; 1.ay (T1) ve 3.ay (T2) plak indeks düzeyleri azalmıştır ($p = 0,007$ ve $p < 0,001$). Grup 2’de (kefir-deney) de izlem zamanları arasında plak indeks ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p < 0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre sırasıyla; T1 ve T2’de plak indeks düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p = 0,009$ ve $p < 0,001$). Grup 3’te (kontrol) izlem zamanları arasında plak indeks ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p < 0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre sırasıyla; T1 ve T2’de plak indeks düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p = 0,007$ ve $p < 0,001$). Gruplar içerisinde T1 ile T2 arasında ise plak indeks düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,0167$).

Grup 1’de (probiyotik-deney) izlem zamanları arasında gingival indeks ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p < 0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a

göre T2’de gingival indeks düzeylerinin azalmasıdır ($p<0,001$). Grup 2’de (kefir-deney) de izlem zamanları arasında gingival indeks ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de gingival indeks düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 3’te (kontrol) izlem zamanları arasında gingival indeks ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de gingival indeks düzeyleri azalmasıdır ($p<0,001$). Gruplar içerisinde T0 ile T1 arasında ve T1 ile T2 arasında ise gingival indeks düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$).

Grup 1’de (probiyotik-deney) izlem zamanları arasında periodontal cep derinliği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de periodontal cep derinliğinin azalmasıdır ($p<0,001$). Grup 2’de (kefir-deney) de izlem zamanları arasında periodontal cep derinliği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de periodontal cep derinliğinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 3’te (kontrol) izlem zamanları arasında periodontal cep derinliği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de periodontal cep derinliğinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Gruplar içerisinde T0 ile T1 arasında ve T1 ile T2 arasında ise periodontal cep derinliği düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$).

Grup 1’de (probiyotik-deney) izlem zamanları arasında sondalamada kanama ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de sondalamada kanama düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 2’de (kefir-deney) de izlem zamanları arasında sondalamada kanama ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de sondalamada kanama düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 3’te (kontrol) izlem zamanları arasında sondalamada kanama ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de sondalamada kanama düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Gruplar içerisinde T0 ile T1 arasında ve T1 ile T2 arasında ise sondalamada kanama düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$).

Grup 1’de (probiyotik-deney) izlem zamanları arasında klinik ataşman kaybı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de klinik ataşman kaybı düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 2’de (kefir-deney) de izlem zamanları arasında klinik ataşman kaybı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de klinik ataşman kaybı düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 3’te (kontrol) izlem zamanları arasında klinik ataşman kaybı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de klinik ataşman kaybı düzeyleri azalmıştır ($p<0,001$). Gruplar içerisinde T0 ile T1 arasında ve T1 ile T2 arasında ise klinik ataşman kaybı düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$).

Çizelge 4.2. Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre olguların periodontal klinik ölçümleri

	Başlangıç	1.ay	3.ay	p-değeri †
Plak indeks				
Grup 1	1,21 (1,00 - 1,52) ^{a,b}	0,31 (0,22 - 0,45) ^a	0,16 (0,05 - 0,21) ^b	<0,001
Grup 2	1,16 (0,89 - 1,24) ^{a,b}	0,29 (0,18 - 0,53) ^a	0,13 (0,09 - 0,21) ^b	<0,001
Grup 3	1,07 (0,92 - 1,64) ^{a,b}	0,16 (0,10 - 0,21) ^a	0,10 (0,05 - 0,19) ^b	<0,001
Gingival indeks				
Grup 1	1,20 (1,00 - 1,36) ^b	0,44 (0,35 - 0,69)	0,13 (0,09 - 0,30) ^b	<0,001
Grup 2	1,35 (0,83 - 1,54) ^b	0,42 (0,35 - 0,52)	0,25 (0,07 - 0,44) ^b	<0,001
Grup 3	1,20 (1,01 - 1,53) ^b	0,39 (0,27 - 0,58)	0,10 (0,05 - 0,16) ^b	<0,001
Periodontal cep derinliği				
Grup 1	2,91 (2,79 - 3,00) ^b	2,40 (2,26 - 2,63)	2,23 (2,13 - 2,29) ^b	<0,001
Grup 2	2,91 (2,74 - 3,05) ^b	2,43 (2,33 - 2,64)	2,29 (2,13 - 2,44) ^b	<0,001
Grup 3	2,85 (2,65 - 3,36) ^b	2,37 (2,22 - 2,52)	2,15 (2,10 - 2,32) ^b	<0,001
Sondalamada kanama				
Grup 1	95,70 (92,75 - 99,00) ^b	57,07 (49,25 - 72,75)	32,50 (23,75 - 49,75) ^b	<0,001
Grup 2	93,50 (85,00 - 97,00) ^b	66,50 (52,75 - 69,75)	37,50 (31,78 - 46,50) ^b	<0,001
Grup 3	94,50 (88,50 - 99,00) ^b	73,00 (42,00 - 83,75)	22,50 (10,00 - 46,75) ^b	<0,001

Çizelge 4.2. (devam) Gruplar içerisinde izlem zamanlarına göre olguların periodontal klinik ölçümleri

Klinik ataşman kaybı				
Grup 1	3,14 (3,06 - 3,32) ^b	2,69 (2,37 - 2,89)	2,22 (2,12 - 2,62) ^b	<0,001
Grup 2	3,03 (2,77 - 3,21) ^b	2,59 (2,44 - 2,64)	2,38 (2,14 - 2,56) ^b	<0,001
Grup 3	2,86 (2,64 - 3,45) ^b	2,39 (2,26 - 3,00)	2,21 (2,14 - 2,73) ^b	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik – 75.yüzdelik) biçiminde ifade edilmiştir, † Friedman testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. a: Başlangıç ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$), b: Başlangıç ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

4.2.2. Gruplar arası karşılaştırmalar

Çizelge 4.3’de gruplara göre olguların başlangıç klinik ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmaları verilmiştir. Gruplar arasında başlangıç (T0) plak indeks, gingival indeks, periodontal cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman kaybı düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Çizelge 4.3. Gruplara göre olguların başlangıç klinik ölçümleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
PI	1,21 (1,00 - 1,52)	1,16 (0,89 - 1,24)	1,07 (0,92 - 1,64)	0,680
GI	1,20 (1,00 - 1,36)	1,35 (0,83 - 1,54)	1,20 (1,01 - 1,53)	0,906
PCD	2,91 (2,79 - 3,00)	2,91 (2,74 - 3,05)	2,85 (2,65 - 3,36)	0,960
SK	95,70 (92,75 - 99,00)	93,50 (85,00 - 97,00)	94,50 (88,50 - 99,00)	0,279
KAK	3,14 (3,06 - 3,32)	3,03 (2,77 - 3,21)	2,86 (2,64 - 3,45)	0,270

PI: Plak indeks, GI: Gingival indeks, CD: Periodontal cep derinliği, SK: Sondalamada kanama, KAK: Klinik ataşman kaybı, Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik- 75.yüzdelik) biçiminde ifade edilmiştir, † Kruskal Wallis testi

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

Herhangi iki izlem zamanında klinik ölçümlerde meydana gelen değişimler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar Çizelge 4.4’de yer almaktadır.

Gruplar arasında T0'a göre T1'de, T0'a göre T2 ve T1'e göre T2'de sırasıyla; plak indeksi, gingival indeks, periodontal cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman kaybı ölçümlerinde meydana gelen değişim miktarları yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$).

Çizelge 4.4. Herhangi iki izlem zamanında klinik ölçümlerde meydana gelen değişimler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri †
Plak indeksi				
1.ay – başlangıç	-1,03 (-1,26 – -0,57)	-0,81 (-0,99 – -0,57)	-0,99 (-1,33 – -0,77)	0,281
3.ay – başlangıç	-1,13 (-1,23 – -0,86)	-1,00 (-1,13 – -0,70)	-1,01 (-1,31 – -0,78)	0,483
3.ay – 1.ay	-0,14 (-0,41 – 0,02)	-0,19 (-0,31 – -0,02)	-0,03 (-0,09 – 0,00)	0,129
Gingival indeks				
1.ay – başlangıç	-0,78 (-1,00 – -0,33)	-0,86 (-0,97 – -0,34)	-0,82 (-1,08 – -0,60)	0,693
3.ay – başlangıç	-1,06 (-1,31 – -0,58)	-1,14 (-1,29 – -0,42)	-1,15 (-1,36 – -0,94)	0,770
3.ay – 1.ay	-0,29 (-0,52 – -0,18)	-0,28 (-0,39 – -0,05)	-0,26 (-0,43 – -0,21)	0,789
Periodontal cep derinliği				
1.ay – başlangıç	-0,51 (-0,60 – -0,32)	-0,46 (-0,61 – -0,26)	-0,49 (-0,64 – -0,36)	0,762
3.ay – başlangıç	-0,68 (-0,87 – -0,55)	-0,57 (-0,80 – -0,40)	-0,70 (-0,90 – -0,47)	0,442
3.ay – 1.ay	-0,25 (-0,31 – -0,18)	-0,18 (-0,20 – -0,12)	-0,18 (-0,28 – -0,12)	0,122
Sondalamada kanama				
1.ay – başlangıç	-38,13 (-45,75 – -27,00)	-28,00 (-32,50 – -25,93)	-27,00 (-44,50 – -12,25)	0,322
3.ay – başlangıç	-63,00 (-71,50 – -48,25)	-53,00 (-63,75 – -35,75)	-69,00 (-78,00 – -50,25)	0,136
3.ay – 1.ay	-24,50 (-39,00 – -8,50)	-26,00 (-33,25 – -13,98)	-34,50 (-40,75 – -26,00)	0,115
Klinik ataşman kaybı				
1.ay – başlangıç	-0,57 (-0,71 – -0,34)	-0,47 (-0,60 – -0,19)	-0,41 (-0,60 – -0,35)	0,390
3.ay – başlangıç	-0,89 (-1,20 – -0,56)	-0,60 (-0,85 – -0,40)	-0,66 (-0,81 – -0,45)	0,135
3.ay – 1.ay	-0,24 (-0,39 – -0,15)	-0,18 (-0,40 – -0,05)	-0,16 (-0,24 – -0,10)	0,422

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik – 75.yüzdelik) biçiminde ifade edilmiştir, † Kruskal Wallis testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

4-6 mm periodontal cep derinliklerine göre gruplar içerisinde ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar Çizelge 4.5’de verilmiştir.

Gruplar arasında başlangıç 4-6 mm periodontal cep derinliği düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,804$). Grup 1’de (probiyotik-deney) izlem zamanları arasında periodontal cep derinliği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de periodontal cep derinliğinin

azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 2’de (kefir-deney) de izlem zamanları arasında periodontal cep derinliği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de periodontal cep derinliğinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Grup 3’te (kontrol) izlem zamanları arasında periodontal cep derinliği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum T0’a göre T2’de periodontal cep derinliği düzeylerinin azalmış olmasıdır ($p<0,001$). Gruplar içerisinde T0 ile T1 arasında ve T1 ile T2 arasında ise periodontal cep derinliği düzeyleri yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$). Son olarak gruplar arasında T0’a göre T1’de, T0’a göre T2 ve T1’e göre T2’de periodontal cep derinliği ölçümlerinde meydana gelen değişim miktarları yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$).

Çizelge 4.5. Gruplara ve izlem zamanlarına göre olguların 4-6 mm periodontal cep derinlikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri †¶
Periodontal cep derinliği				
Başlangıç	4,56 (4,41-4,73) ^a	4,53 (4,37-4,75) ^a	4,59 (4,44-4,79) ^a	0,804
1.ay	2,89 (2,70-3,28)	3,19 (2,87-3,66)	3,00 (2,76-3,37)	n/a
3.ay	2,49 (2,33-2,78) ^a	2,73 (2,31-3,21) ^a	2,51 (2,27-3,01) ^a	n/a
p-değeri ‡¶	<0,001	<0,001	<0,001	
Değişimler				
1.ay – başlangıç	-1,72 (-1,87 – - 1,31)	-1,27 (-1,51 – - 1,20)	-1,51 (-1,88 – - 1,36)	0,096
3.ay – başlangıç	-2,01 (-2,17 – - 1,81)	-1,82 (-2,03 – - 1,51)	-1,98 (-2,34 – - 1,70)	0,265
3.ay – 1.ay	-0,51 (-0,63 – - 0,23)	-0,53 (-0,59 – - 0,42)	-0,40 (-0,52 – - 0,34)	0,522

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde ifade edilmiştir, † Kruskal Wallis testi, ‡ Friedman testi, ¶ Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n/a: Değerlendirme yapılmamıştır, a: Başlangıç ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

4.3. Mikrobiyolojik Bulgular

4.3.1. Grup içi Sonuçlar

Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası toplam tedavi sonrası bakteri sayıları açısından yapılan karşılaştırmalar Çizelge 4.6 da yer almaktadır.

Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia* sayısında istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktur ($p>0,05$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia* sayısında meydana gelen değişim gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,954$).

Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *P. gingivalis* sayısında da istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktur ($p>0,05$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası *P. gingivalis* sayısında meydana gelen değişim gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,657$).

Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. denticola*'nın sayısında istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktur ($p>0,05$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. denticola* sayısında meydana gelen değişim gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,968$).

Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası toplam bakteri sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ($p<0,001$). Ancak, tedavi öncesine göre tedavi sonrası bakteri sayısındaki artış yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,760$).

Çizelge 4.6. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası toplam bakteri sayıları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p- değeri A	Değişim	p- değeri B
<i>T. forsythia</i>					0,954¶
Grup 1	204,0 (132,75-305,0)	35,5 (9,5-183,0)	0,050†	-134,5 (-190,5 – -17,0)	
Grup 2	273,0 (162,2-534,2)	306,5 (70,0-391,25)	0,117†	-126,5 (-230,5 – 45,5)	
Grup 3	384,0 (46,25-959,75)	117,0 (6,0-314,0)	0,433†	-42,0 (-456,2 – 161,5)	

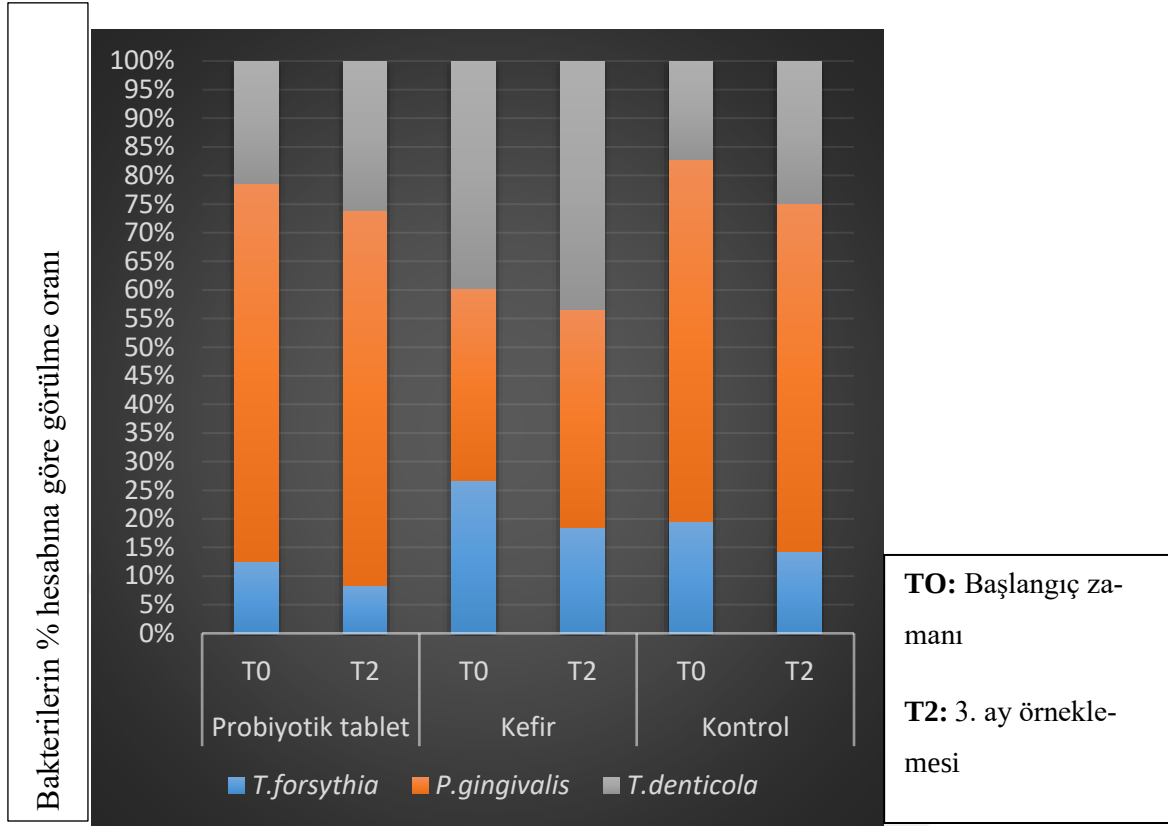
Çizelge 4.6. (devam) Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası toplam bakteri sayıları

<i>P. gingivalis</i>					0,657¶
Grup 1	852,5 (87,25-1394,5)	108,0 (12,75-1218,75)	0,248†	-332,0 (-1038,0 – 6,7)	
Grup 2	294,5 (0,0-643,7)	109,5 (0,0-602,75)	0,484†	0,0 (-248,0 – 1,5)	
Grup 3	937,0 (164,5-2982,5)	922,0 (8,25-1981,5)	0,721†	0,0 (-2146,2 – 952,0)	
<i>T. denticola</i>					0,968¶
Grup 1	316,5 (178,75-538,5)	261,0 (2,5-496,0)	0,401†	0,0 (-196,7 – 18,7)	
Grup 2	440,5 (335,0-663,5)	462,0 (295,75-801,25)	0,959†	0,0 (-332,7 – 280,0)	
Grup 3	408,5 (153,75-689,0)	239,5 (87,5-698,25)	>0,999†	-20,0 (-605,7 – 539,7)	
Toplam					0,760¥
Grup 1	26824,9±5935,7	66302,4±11702,2	<0,001‡	39477,5±16029,1	
Grup 2	27555,5±6119,4	66774,3±10208,3	<0,001‡	39218,8±11295,1	
Grup 3	26209,7±8829,4	69149,2±10071,2	<0,001‡	42939,5±13277,9	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edilmiştir, ^A: Gruplar içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası bakteri sayıları yönünden yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmesine göre p<0,0167 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, ^B: Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası bakteri sayılarındaki değişim yönünden yapılan karşılaştırmalar, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, † Wilcoxon işaret testi, ‡ Bağımlı t-testi, ¶ Kruskal Wallis testi, ¥ Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA).

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

T. forsythia, *P. gingivalis* ve *T. denticola* 'nın başlangıçta ve 3 ay sonra % hesabına göre görülme oranı Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Bakterilerin % hesabına göre görülme oranı verilmiştir.

Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası bakteri sayılarının tüm bakteriler içerisinde görülme oranları yönünden yapılan grup içi ve gruplar arası kıyaslamalar Çizelge 4.7’de bulunmaktadır. Grup 1’de (probiyotik-deney) tüm bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia*’nın görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,006$). Grup 2’de (kefir-deney) de tüm bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia*’nın görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,008$). Grup 3’te (kontrol) tüm bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia*’nın görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,012$). Buna karşın tüm bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia*’nın görülme oranındaki azalma gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,623$).

Her bir grupta tüm bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *P. gingivalis*’in görülme oranında azalma saptanmış olmasına karşın Bonferroni düzeltmesine göre söz konusu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,0167$). Tüm bakteriler içerisinde

tedavi öncesine göre tedavi sonrası *P. gingivalis*'in görülme oranındaki azalma gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,688$).

Her bir grupta tüm bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. denticola*'nın görülme oranında azalma saptanmış olmasına karşın Bonferroni düzeltmesine göre söz konusu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,0167$). Tüm bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. denticola*'nın görülme oranındaki azalma gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,694$).

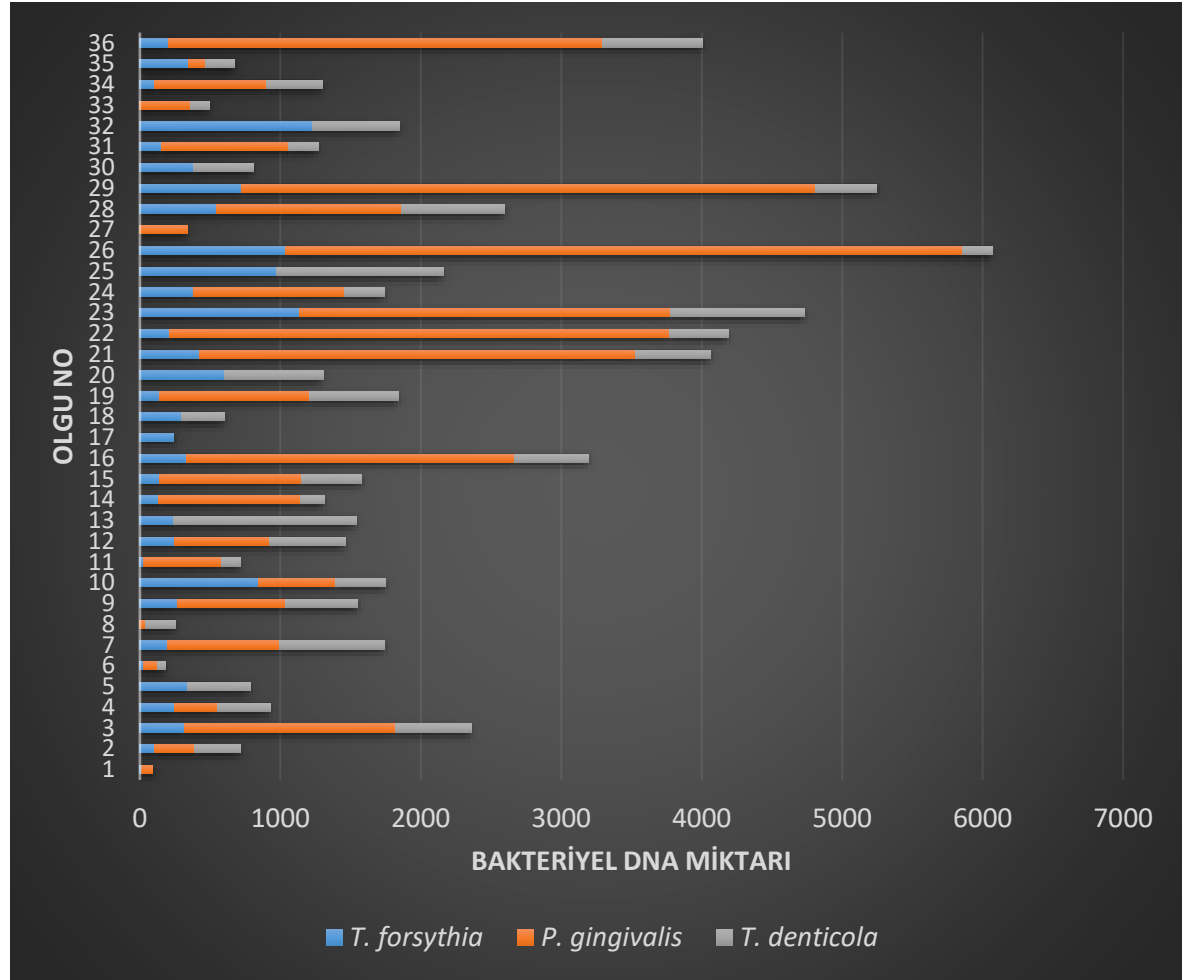
Çizelge 4.7. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası bakteri sayılarının tüm bakteriler içerisinde görülme oranları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p-değeri †	Değişim	p-değeri ‡
<i>T. forsythia</i>					0,623
Grup 1	0,73 (0,53-1,44)	0,05 (0,01-0,29)	0,006	-126,6 (-195,2 – -91,7)	
Grup 2	1,08 (0,58-1,71)	0,41 (0,12-0,63)	0,008	-105,9 (-151,2 – -58,0)	
Grup 3	1,34 (0,23-2,86)	0,16 (0,01-0,43)	0,012	-127,0 (-198,3 – -7,5)	
<i>P. gingivalis</i>					0,688
Grup 1	3,25 (0,33-6,62)	0,19 (0,02-2,10)	0,062	-156,1 (-198,0 – -18,2)	
Grup 2	0,99 (0,00-2,36)	0,16 (0,00-0,86)	0,123	-97,6 (-169,9 – -47,2)	
Grup 3	4,53 (0,80-10,93)	1,17 (0,01-3,50)	0,017	-128,3 (-192,8 – -31,2)	
<i>T. denticola</i>					0,694
Grup 1	1,17 (0,56-2,48)	0,53 (0,04-0,74)	0,017	-106,7 (-178,1 – -41,2)	
Grup 2	1,56 (1,31-2,04)	0,76 (0,48-1,13)	0,026	-78,3 (-120,6 – -26,4)	
Grup 3	1,31 (1,01-2,64)	0,35 (0,13-0,87)	0,060	-69,3 (-171,7 – -50,8)	

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) biçiminde ifade edilmiştir, † Gruplar içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası bakteri oranları yönünden yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon işaret testi, Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, ‡ Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası bakteri oranlarındaki değişim yönünden yapılan karşılaştırmalar, Kruskal Wallis testi, $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

Olguların bakteriyel DNA miktarının (*T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola*'nın) başlangıcı Şekil 4.2.'de ve 3 ay sonrası Şekil 4.3.'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların başlangıçtaki bakteriyel DNA miktarları

Çizelge 4.8. Gruplara göre olguların tedavi öncesi toplam bakteri sayıları ve görülme oranları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p- değeri
Bakteri sayısı				
<i>T. forsythia</i>	204,0 (132,75-305,0)	273,0 (162,2-534,2)	384,0 (46,25-959,75)	0,320†
<i>P. gingivalis</i>	852,5 (87,25-1394,5)	294,5 (0,0-643,7)	937,0 (164,5-2982,5)	0,073†
<i>T. denticola</i>	316,5 (178,75-538,5)	440,5 (335,0-663,5)	408,5 (153,75-689,0)	0,506†
Toplam	26824,9±5935,7	27555,5±6119,4	26209,7±8829,4	0,898‡
Tüm bakteriler için-deki oranı				
<i>T. forsythia</i>	0,73 (0,53-1,44)	1,08 (0,58-1,71)	1,34 (0,23-2,86)	0,443†
<i>P. gingivalis</i>	3,25 (0,33-6,62)	0,99 (0,00-2,36)	4,53 (0,80-10,93)	0,055†
<i>T. denticola</i>	1,17 (0,56-2,48)	1,56 (1,31-2,04)	1,31 (1,01-2,64)	0,573†

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik - 75.yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edilmiştir, † Kruskal Wallis testi, ‡ Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA).

Grup 1: Probiyotik-deney, Grup 2: Kefir-deney ve Grup 3: Kontrol

5. TARTIŞMA

Periodontitis, diş destek dokularında ilerleyici yıkımla karakterize disbiyotik mikrobiyata dental plaklarına bağlı kronik çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Periodontitiste bulunan bakteriler artık dokulara ve çevredeki periodonsiyumun daha derinine nüfuz edebilmektedir [287]. Periodontal hastalık gingivitisten periodontitise doğru ilerledikçe, daha fazla sayıda anaerobik organizma, konak inflamatuvar yanıtını tetikleyen *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* gibi bakteriler daha derin periodontal ceplerde kolonize olur [60].

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi, çoğu klinisyen için tercih edilen birincil tedavidir ve periodontitis tedavisi için “altın standart” olarak kabul edilir [74]. Kök yüzeyi düzleştirmesinden önce profesyonel diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirmesinin klinik sonuçlarını iyileştirmeyebilir [288]. Kök yüzeyi düzleştirmesi tek başına genellikle vakalarda istenen klinik sonuçları üretmez [289] ve subgingival mikrobiyatada da azalmaya neden olmaz [23]. Bu durum periodontitisin altında yatan mikrobiyal temelden (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*) kaynaklanmaktadır [290-292] ve patojenlerin yeniden kolonizasyonu sebebiyle hastalığın tekrarlamasına neden olur. Bu yüzden antimikrobiyal tedavi, özellikle diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak verilebilmektedir [74]. Antimikrobiyal tedavi dışında antibiyotik tedavisi [55], fotodinamik tedavi [293] ve probiyotik tedavi de [121] uygulanabilmektedir. Ağız, gastrointestinal sistemin ilk bölümünü temsil ettiğinden bazı laktik asit bakterilerinin, organik asit (laktik asit, asetik asit), hidrojen peroksit, karbondioksit ve bakteriyosin gibi çeşitli antimikrobiyal maddeleri salgılamasını içeren mekanizmalarla [294] ağız içerisinde de rol oynayabileceğine dair anlamlı bulgular vardır [295]. Eldeki bu verilerle probiyotiklerin manuel tedaviye ek bir fayda sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (Vives-Soler & Chimenos-Küstner, 2020). Probiyotiklerin oral mikroflorada var olabileceği ve mikrobiyal dental plağın karmaşık ekosisteminde ve genel olarak oral biyofilmlerin oluşumunda ve gelişiminde işlev görebilecekleri de tahmin edilmektedir [13].

Randomize, paralel ve kontrollü planlanan bu çalışmanın amacı, periodontitisli hastaların başlangıç periodontal tedavisine (diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi) ek olarak probiyotik çığneme tableti olarak ve kefirin sıvı olarak tüketiminin patolojik oral mikrobiyotanın değişimine ve dişeti sağlığının iyileşmesine etkisinin değerlendirilmesidir.

Bizim çalışmamızda mekanik periodontal tedaviye ek olarak probiyotik tabletler verilmiştir. Günümüze kadar bu amaçta olan bazı çalışmalar yapılmıştır [15-17, 19, 126, 193, 216-218].

Probiyotiklerde en az bulunması gereken probiyotik bakteri sayısı 10^6 'dır [296]. Çalışmalarda kullanılan probiyotik tabletlerdeki bakteri miktarı 10^8 cfu/gün [16], 2×10^8 - 2×10^7 [297], *L. rhamnosus* SP1 [298] ve 4×10^9 cfu/gün [19] gibi çeşitlilik göstermektedir. Probiyotiklerin optimal konsantrasyonun oluşturmak için sayı vermek zordur. Periodontitisin klinik parametrelerinin iyileştirilmesi için ideal doz profilini belirlerken daha fazla çalışma gerekmektedir [299]. Bizim çalışmamızda kullanılan bir probiyotik tablette 10^9 probiyotik bakteri bulunmaktadır. Kefir bizim çalışmamıza kadar periodontitis tedavilerinde kullanılmamıştır. Cogulu ve diğerlerinin (2010) kefir çürük patojenlerine karşı kullandığı çalışmada ürün içerisinde 10^6 - 10^{10} cfu/gün probiyotik bakteri bulunmaktadır [21]. Ghasemempour ve diğerlerinde (2014) olduğu gibi bizim çalışmamızda da kullanılan kefirin içerisindeki probiyotik bakterilerinin adı belirtilirken ürün içindeki miktarı belirtilmemiştir [22]. Alp ve diğerleri (2018) bizimle aynı kefir markasını kullanmışlardır ve bakteri miktarı belirtilmemiştir [20].

En yaygın olarak kullanılan probiyotik organizmalar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerine aittir [19]. Çalışmalarda, *L. reuteri* [300], *L. salivarius* TI 2711 [17, 301], *L. salivarius* WB214 [15, 216] ve *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* Bb-12 [215] kullanılmıştır. Diğer çalışmalarda bu bakteriler kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızda kullanılan probiyotik tablet *L. plantarum* HEAL9 ve *Lactobacillus paracasei* 8700:2 içermektedir. Laktobasillerin oral kavitede mikrobiyolojik dengenin korunmasında önemli bir rol oynayabileceğini gösterir. Heterofermentatif oral Laktobasiller (*L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. oris*) periodontal patojenlerin büyümesini durdururlar; ancak antimikrobiyal özellikleri suş, türlere ve kökene özeldir [302]. Çalışmalarda Türk Kodeksine Fermente Süt Ürünleri Tebliğine göre kefir, *Lactobacillus kefir* (*L. kefir*), *Leuconostoc*, *Lactococcus* ve *Acetobacter*, *K. marxianus*, *Saccharomyces unisporus* (*S. unisporus*), *S. cerevisiae* ve *S. exiguus* içeren fermente süt ürünüdür [10]. Kefirin periodontal hastalıkların üzerindeki etkisiyle ilgili daha önceden hiçbir çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda karyojenik bakterilere etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan kefirlerdeki bakteriler çeşitlilik göstermektedir. Ghasemempour ve diğerleri (2014) *Lactobacillus casei*, *Pseudo plantarum* (*P. plantarum*) ve *S. cerevisiae* içeren kefir kullanırken [22], Cogulu ve diğerleri (2010) *Lactococcus*

lactis (*L. lactis*), *Lactobacillus* spp. *cremoris* (*L. spp. cremoris*), *Lactococcus lactis* spp. *diacetylactis* (*L. lactis* spp. *diacetylactis*), *Leuconostoc mesenteroides* spp. *cremoris* (*L. mesenteroides* spp. *cremoris*) *Lactobacillus kefir* (*L. kefir*), *K. marxianus* ve *Saccharomyces unisporus* (*S. unisporus*) içeren kefir kullanmıştır [21]. Bunlarla birlikte Alp ve diğerleri (2018) bizim çalışmamızda olduğu gibi *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus* ve *S. thermophilus* (*Streptococcus thermophilus*) içeren AOC® Kefiri (Atatürk Orman Çiftliği, Türkiye) kullanmıştır [20].

Farklı çalışmalarda probiyotikler; tabletler, pastiller, yoğurt, gargara, pastil ve şase şeklinde kullanılmıştır [19, 121, 126, 198, 213, 298]. Bu araçların her birinin maruz kalma süresi farklı olabileceğinden ağız boşluğunda probiyotik kullanımda hangi formda verilmesinin en etkili yol olduğu bilinmemektedir. Günlük alınan probiyotik tablet miktarı birden dörde kadar değişmektedir [303]. Çoğunlukla çalışmalarda günde iki tablet kullanılmıştır [121, 126, 193]. Günde üç tablet alınan çalışmalar mevcuttur [15, 216]. Toivianinen ve diğerleri (2015) günlük dört tablet kullandırmıştır [304]. Vicario ve diğerlerinin (2013) çalışmasında hastalar günlük bir tablet almışlardır [305]. Bizim çalışmamızda da hastalara günde bir tablet kullanmaları söylenmiştir. Probiyotik kullanımı 12, 15 ve 28 gün gibi çeşitlilik göstermektedir [19, 126, 193]. Bizim çalışmamızda 14 gün kullandırılmıştır. Ghasempour ve diğerleri hastalara 100 ml'lik kefir 21 günde kullandırmışlardır [22]. Alp ve diğerlerinin (2018) çalışmadaki deney (kefir kullanan bireyler) grubu 200 ml'lik kefir 42 gün tüketmişlerdir [20]. Cogulu ve diğerlerinin (2010) Cogulu ve diğerlerinin (2010) çalışmaya katılan hastaları günde 200 ml kefir 21 gün içmişlerdir. Ayrıca kefir miktarını farklı gruplarda karşılaştırdığı bu çalışmada 100 ml tüketenlere göre 200 ml tüketen kişilerde anlamlı fark bulunmuştur [21]. Bizim çalışmamızda 250 ml kefir 14 gün boyunca tüketirilmişdir.

Uygulama şekli açısından probiyotik tiplerine göre farklılık görülmektedir. Probiyotik tabletlerin fırçalamadan sonra çiğnmeden ağız içerisinde çözünmesi [126], pastillerin fırçalandıktan sonra emilmesi [306], şase şeklinde verilenlerin fırçalamadan sonra su içinde eriyen sıvı karışım olarak içilmesi [298], gargara kullanımında hastalardan her randevudan iki saat önce yeme, içme, çiğneme, fırçalama ve ağzını çalkalama gibi oral aktivitelerden kaçınmaları istenmiştir. Hastalar gargara ağız içerisindeyken konuşmamış ve dudaklarını iki dakika kapalı tutmuştur [19]. Bu çalışmaların aksine Vicario ve diğerleri (2013) probiyotik tableti hastalara gece yatmadan önce kullandırmışlardır ve kullanımdan sonra hastalar sabaha kadar

herhangi bir içecek ya da gıda tketmemişlerdir [305]. Bizim alışmamızda probiyotik tabletler çiğnenerek kullanılmıştır. Tableti iğnedikten sonra su içmemeleri önerilmiştir. Kefir (250 ml) içtikten ya da da probiyotik tablet iğnedikten iki saat herhangi bir şey içmemeleri, yememeleri ya da iğnememeleri önerilmiştir.

Periodontitis tedavisinde oral hijyenin iyi olması en önemli unsurlardan biridir. Oral hijyenin iyileştirilmesi için tedavinin başında diş fırçası (elektrikli veya normal) ve interdental fırçanın düzenli, yeterli kullanılması alışkanlık haline getirilmelidir [51]. Günde iki kere diş fırçalamak dişeti sağlığını iyileştirmektedir [307]. Vivekenanda ve diğerleri (2010) hastalara günde minimum iki dakika ve iki kere dişlerini düzenli olarak roll yöntemi ile aynı diş fırçası ve diş macunu ile fırçalamalarını önermiştir [16]. Ikram ve diğerleri (2019) modifiye bass tekniği ile fırçalamaları söylenmiştir [219]. Alp ve diğerleri (2018) günde 2 kere önerilen diş fırçası ve diş macununu kullandırmışlardır [20]. Bizim alışmamızda oral hijyen eğitiminde günde iki kere hastaların dişlerini modifiye stilmann tekniği ile fırçalaması söylenmiştir ve hastaya nasıl fıralanacağı açıklanmıştır. Ayrıca dişlerinin arayüz genişliğine göre günde bir kere diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanması model üzerinde uygulamalı olarak anlatılmıştır.

Probiyotikler, “yeterli miktarda alındığında sağlığa yararlı etki sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlamaktadır [8]. Bu probiyotikler toz, tablet, kapsül, macun veya sprey formunda olabilmektedir [125]. Ayrıca probiyotikli yiyecek ve içecek içerisinde probiyotikli yoğurt [308], probiyotikli süt [309], peynir [310], kefir [241], amasi [311], ricera, boza [312], hardaliye [313], şalgam [314], saurkraut [315], turşu [316], koumiss [317], kombucha [318], yakult [319] ve doogh [320] vardır. Türkiye’de kullanılan probiyotikler içinde probiyotik yoğurt, kefir, boza [321], tarhana [322], sucuk [323], pastırma [324], turşu [316], şalgam [314], soya sosu [325], ekşi mayalı ekmek [326], tam tahıllı ekmek [327], avdar ekmeği [328], kepekli ekmek [329] ve ayrandır [330]. Zamanla enerji barları, tahıllar, meyve suları, bebek maması ve peynir gibi probiyotik içeren yeni gıda ürünleri ortaya çıkmıştır [125]. Bizim alışmamızda 3 aylık tedavi boyunca çalışma sonuçlarını etkilememesi için yoğurt, probiyotikli yoğurt, boza, tarhana, sucuk, pastırma, soya sosu, turşu, ekşi mayalı ekmek, tam tahıllı ekmek, avdar ekmeği, kepekli ekmek, ayran, kefir ve şalgam gibi yiyecek ve içecekleri haftada ten fazla tüketmemeleri söylenmiştir.

Periodontitis hastalarında ek gıda olarak probiyotik verilen klinik çalışmalarda demografik özelliklerde (yaş, cinsiyet) grup içi ve gruplararası önemli bir farklılık gözlenmemiştir [19, 198]. Bizim çalışmamızda da önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

İndeksler, periodontal hastalığın patogenezi ve ilerlemesine ilişkin bilgi sağlamaktadır [331]. Plak indeksi ile dişler üzerindeki mikrobiyal dental plak ve debrisin miktarı ölçülmektedir. Gingival indeks, dişetindeki değişikliklerle sınırlıdır [332]. Sondlamada kanamanın belirlendiği durumlarda periodontal hastalık varsayımı her zaman geçerli olmamakla birlikte, kanama olmadığı durumlarda da sondlanan bölgede iltihap olmama olasılığı yüksektir [333]. Vivekananda ve diğerlerinin (2010) tüm gruplarında (kök yüzeyi düzleştirilmesi+Pro-dentis, Prodentis, kök yüzeyi düzleştirilmesi+plasebo ve plasebo) 42. günde plak, gingival indeks ve gingival kanama indeksinde anlamlı azalma olmuştur. Morales ve diğerlerinin (2018) çalışmasında probiyotik tablet (*L. rhamnosus* SP1) günde bir kere 3 ay boyunca verilmiştir. Tüm gruplarda (probiyotik, antibiyotik ve kontrol) plak indeksinde anlamlı düzeyde azalma olmuştur. Gruplar arası sondlamada kanamada ve mikrobiyal dental plak akümü-lasyonunda anlamlı fark yoktur [298]. Bu durum kök yüzeyi düzleştirmesinin tek başına yeterli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaların aksine Alanzi ve diğerleri (2018) günde iki kere probiyotik tableti (*L. rhamnosus* GG ve *Bifidobacterium lactis* Bb-12) bir ay boyunca kullanıldığında deney grubu (probiyotik kullananlarda) 1. ayın sonunda gingival indekste önemli derecede azalma gözlenmiştir. Deney grubunda plak indeksinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Probiyotik kullanan hastalarda oluşan farklılığın probiyotiğin immünomodülatör etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir [215]. İnce ve diğerleri (2015) yaptığı çalışmada tüm gruplarda grup içi sonuçlarda tüm zaman dilimlerinde (21. gün, 3. ay, 6. ay ve 12. ay) plak, gingival indeks ve sondlamada kanamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görmüştür [306]. Vicario ve diğerlerinin (2013) yaptığı çalışmada plak indeksi ve sondlamada kanamada kontrol grubuna göre probiyotik kullanan grupta anlamlı düzeyde azalmıştır [305]. Bu anlamlı düzeydeki azalma *L. reuteri*'nin proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α ve IL-8) uyarması ve immün sistemin modifiye edilmesiyle oluşmuştur [334]. Penala ve diğerleri (2016) bizim çalışmaya benzer olarak 15 gün boyunca 32 kronik periodontitis hastasına 1. ve 3. ayda değerlendirme yapmıştır. Başlangıç periodontal tedavi ile birlikte probiyotik kullanılan grupta probiyotik kullanılmayan gruba göre 3 ayda plak indeksi, modifiye gingival indeks ve sondlamada kanamada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olmuştur. Kök yüzeyi düzleştirmesinin inflamasyonu kontrol etmedeki etkisini probiyotiklerin arttırdığı görülmüştür [19]. Shimauchi ve diğerleri (2008) sekiz ay boyunca günde

üç kere probiyotik tablet (*L. salivarius* WB21) kullanmalarını önerdikleri hastalarda, 1. ve 2. ayda plak, gingival indeks ve sondlamada kanamada tüm gruplarda anlamlı azalma belirlenmiştir [216]. Pelekos ve diğerleri (2018) gruplar arasında günde iki kere 28 gün boyunca probiyotik tablet (*L. reuteri*) kullanımında 3. ay ve 6. ayda klinik indekslerde anlamlı bir fark bulmamıştır; fakat grup içinde (probiyotik ve kontrol) görünür mikrobiyal dental plak ve sondlamada kanamada anlamlı azalma olmuştur [193]. Ikram ve diğerleri (2019) proinflatuar sitokinlerde görülen azalmayla periodontal parametrelerden plak indeksi ve sondlamada kanamanın grup içi (hem probiyotik hem de antibiyotik grubu) analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit etmiştir; ancak gruplar arası karşılaştırma klinik periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir [219]. Bizim çalışmamızda plak, gingival indeks ve sondlamada kanamada deney (probiyotik ve kefir) ve kontrol gruplarında başlangıç ve 3. ay arasında grup içi sonuçlarda anlamlı azalma gözlenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında hiçbir grubun birbirine karşı anlamlı farkı yoktur.

Periodontal tedavi başlangıç değerlerine kıyasla periodontal cep derinliği ve klinik ataşman seviyesinde değişikliğe neden olabilmektedir [335]. Martin-Cabezas ve diğerleri (2016) yaptıkları meta-analizde probiyotik tablet (*L. reuteri* DSM 17938 ve *L. reuteri* ATCC PTA 5289) kullanımının periodontal cep derinliğinde anlamlı derecede azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir [18]. Szkaradkiewicz ve diğerlerinin (2014) çalışmasında diğer bir probiyotik tabletin (*L. reuteri*) kullanıldığında periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kaybında anlamlı azalma sağlamıştır [217]. Pelekos ve diğerlerinin (2019) çalışmasında grup içinde deney (probiyotik) ve kontrol gruplarında periodontal cep derinliği ve klinik ataşman seviyesinde anlamlı azalma olmuştur [193]. Bazı çalışmalarda ise farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Teughels ve diğerleri (2013) gruplar arası (probiyotik ve kontrol grubu) periodontal cep derinliğinde anlamlı bir fark bulamamıştır [17]. Morales ve diğerleri (2018) periodontal cep derinliğinde ve klinik ataşman kaybında gruplar arası anlamlı fark olmadığını bulmuştur. Probiyotik grubunda periodontal cep derinliğinde tüm zamanlar arasında azalma olurken klinik ataşman kazancı 3. ve 9. ay arasında sağlanmıştır [298]. İnce ve diğerleri (2015) yaptığı çalışmada, 5 mm ve üstü periodontal cepler ile tüm periodontal cep derinliklerinde anlamlı azalma ve klinik ataşman kazancı sağlamıştır. Ayrıca periodontitisteki doku yıkımından sorumlu olduğu bilinen aktif matriks metalloproteinaz 8 (MMP-8) sayısında tüm gruplarda (probiyotik kullanan ve kullanmayan) 21. gün, 3. ay ve 6. ayda azalma olmuştur. Gruplar arasında MMP-8 değerleri 21. gün, 3. ay ve 6. ayda anlamlı düzeyde farklılık bulunmuş-

tur [306, 336]. Ikram ve diğerlerinin (2019) çalışma sonuçlarında bakteri sayısındaki ve pro-inflamatuar sitokinlerdeki azalma periodontal cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi kazanıcının, grup içi (hem probiyotik hem de antibiyotik grubu) analizinde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermesine neden olmuştur; ancak gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark görülmemiştir [219]. Bizim çalışmamızda da periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kaybında deney (probiyotik ve kefir) ve kontrol gruplarında başlangıç ve 3. ay arasında grup içi sonuçlarda anlamlı azalma gözlenmiştir; ama gruplar karşılaştırıldığında hiçbir grubun birbirine karşı anlamlı bir farkı yoktur.

Bazı çalışmalarda periodontal cep derinlikleri orta (4-6 mm) ve derin (7 mm ve üstü) olarak sınıflandırılmıştır ve bu sınıflamaya göre probiyotiklerin etkinlikleri değerlendirilmiştir [19, 337]. Haffajee ve diğerlerinin (1997) yaptığı çalışmada sadece kök yüzeyi düzleştirmesi 4-6 mm'de periodontal cep derinliğinde anlamlı azalmaya neden olmuştur; ama klinik ataşman kazancı olmamıştır [23]. Vicario ve diğerlerinin (2013) çalışmasında 4-5 ve 6 mm üstü periodontal cep derinliğinde istatistiksel anlamlı azalma olmuştur [305]. Teughels ve diğerlerinin (2013) çalışmasında 4-6 ve 6 mm üstü periodontal cep derinliği anlamlı düzeyde azalma olmuştur ve klinik ataşman kazancı sağlanmıştır [17]. Iwasaki ve diğerleri (2016) hastalar probiyotikli kapsül (*L. plantarum* L-137) kullandıklarında (deney grubu) 4 mm'nin üstündeki periodontal ceplerde 12. haftada anlamlı azalma gözlemlemişlerdir. Dört mm üstündeki periodontal ceplerde *L. plantarum* L-137 kapsül, IL-12'yi salgılatarak T yardımcı hücreler (TH-1) aracılıklı immün yanıt oluşturmuşlardır. IL-12, IFN- β ve IFN- γ miktarını arttırmıştır. Özellikle 4 mm üstündeki periodontal cep derinliği azalması IFN- β ve IFN- γ 'nın osteoklast oluşumunu inhibe etmesiyle gerçekleşmiştir [213]. Penala ve diğerleri (2016) probiyotik kapsül (*L. salivarius* (2×10^9 cfu) ve *L. reuteri* (2×10^9 cfu)) verilen deney grubunda kontrol grubuna göre 4-6 mm'lik periodontal ceplerde cep derinliğinde anlamlı azalma bulunmuştur [19]. Pelekos ve diğerleri (2018) deney grubunda tüm çalışma sürecinde 5 mm ve üzeri periodontal cepler ile 6 mm ve üzeri periodontal ceplerde anlamlı azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunda 6 mm ve üzeri periodontal ceplerde anlamlı bir azalma bulunmuştur. Gruplar arası herhangi bir zaman periyodunda istatistiksel anlamlı farklılık yoktur [193]. Bizim çalışmamızda da grup içi sonuçlarda 4-6 mm'lik periodontal ceplerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmuştur; ancak gruplar arası anlamlı bir fark yoktur.

Kırmızı kompleks bakteriler (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*) periodontitis hastalarında yüksek miktarda bulunmaktadır [2]. Haffajee ve diğerleri (1997) kök

yüzeyi düzleştirmesinin ardından *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'nın anlamlı derece azaldığı sonucuna ulaşmıştır [23]. Vivekananda ve diğerleri (2010) hastalara sadece *L. reuteri* probiyotik tableti kullandırdıklarında ya da tablet kullanımıyla birlikte kök yüzeyi düzleştirmesi yapıldığında diğer gruplara göre *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. intermedia* sayılarında azalma olmuştur. Bu azalmaya kullanılan probiyotik tabletin mikrobiyal dental plak inhibisyonu, antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri neden olmuştur [16]. Antibakteriyel etkilerini *L. reuteri*'nin organik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosin benzeri bileşik üretimiyle sağlamaktadır. Ayrıca *P. gingivalis*'teki azalmanın nedeni *L. reuteri*'nin metilmerkaptan üretimiyle bu bakterinin inhibisyonu ile sağlanmıştır [338]. Alanzi ve diğerlerinin (2018) probiyotik kullandırdıkları grupta sadece kök yüzeyi düzleştirmesi yapılan gruba göre *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*'te probiyotiğin immünomodülatör etkisi sayesinde azalma olmuştur [215]. Teughels ve diğerleri (2013) çalışmasında kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte probiyotik kullanımıyla probiyotiklerin rekabetçi dışlanma mekanizması ile *P. gingivalis* sayısında 9. ve 12. haftada anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur [17]. Morales ve diğerleri (2018) probiyotik bakterinin (*L. rhamnosus*) Gram-negatif periodontopatojenlere gösterdiği etkili antimikrobiyal etkisine rağmen gruplar arasında (probiyotik, antibiyotik ve kontrol) toplam bakteri miktarı ve *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* miktarında 3., 6. ve 9. ayda herhangi anlamlı bir değişim olmamıştır [298]. Bizim çalışmamızda da gruplar arası *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *T. forsythia* açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Yapılan grup içi karşılaştırmalarında *P. gingivalis* ve *T. denticola* sayısında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

T. forsythia ve *T. denticola* periodontitis hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [339]. *T. forsythia*'nın diğer periodontal patojenlerle birlikte inflamasyonda sinerjistik rol oynayabilen patojenik bir organizma olduğu bilinmektedir [340]. Wadhwani ve diğerlerinin (2013) yaptığı çalışmada kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra kronik periodontitisle ilişkili olan *T. forsythia* sayısında azalma olduğu bulunmuştur [341]. Laleman ve diğerleri (2015) *T. forsythia*'nın supragingival mikrobiyal dental plakta 1. ayda anlamlı azaldığını gözlemlemiştir [126]. Mayanagi ve diğerleri (2009) deney grubundaki (probiyotik) *T. forsythia* miktarında kontrol grubuna göre 4. ve 8. haftada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma bulmuştur. Probiyotiğin *P. gingivalis*'i hafif baskılaması ve *L. salivarius* WB21 ile *T. forsythia* sinerjik etkileşimi deney grubunda önemli ölçüde azalmasına neden olmuştur [15]. Bu durum hasta-

lığın şiddeti ve tedaviye cevapla ilişkilendirilmiştir [342, 343]. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre *T. forsythia*, tüm grupların kendi içindeki başlangıç verilerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Ek gıda takviye uygulamalarının *T. forsythia*'nın sayısının azalmasında etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Kontrol grubunda da başlangıç periodontal tedavinin bu bakteri açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı gözlenmiştir. Gruplar arası sonuçlarda *T. forsythia* için anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Patojen mikroorganizmaları tespit etmek ve tedavi sonrası miktarlarını hesaplamak için kültür, PZR ve kantitatif PZR yöntemleri, probiyotiklerin periodontitis üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda kullanılmıştır [121, 198, 298]. Uzun yıllardır probiyotiklerin, periodontitis üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda ağız içindeki bakteriler kültüre edilmiştir [16, 198]. Penala ve diğerleri (2016) BANA şeridinde renk değişikliği olarak gösterilen enzimatik bir reaksiyon aracılığıyla kırmızı kompleks bakterilerini niteliksel olarak değerlendiren BANA masabaşı test yöntemini kullanmışlardır [19]. Morales ve diğerleri (2018) bakterilerin final tanımlamasını PZR tekniği ile değerlendirmişlerdir [298]. Haffajee ve diğerleri (2008) DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile bakteri örneklerini değerlendirmiştir [68]. İnvercini ve diğerleri (2018) subgingival örneklerine DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile incelemişlerdir ve genomik DNA alınarak kantitatif PZR yapılmıştır [121]. Alanzi ve diğerleri (2018) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile bakterileri tespit etmişlerdir [215]. Shimauchi ve diğerleri (2018) tükürük ve mikrobiyal dental plak örneklerindeki laktobasilleri, 16S rRNA prim kullanarak yarı nicel gerçek zamanlı PZR ile saptamışlardır [216]. Mayanagi ve diğerleri (2009) mikrobiyal dental plak numunelerindeki bakterileri kantitatif PZR ile analiz etmişlerdir [15]. Bu araştırma, ülkemizde ek gıda takviyesi uygulanan periodontitisli bireylerdeki kırmızı kompleks bakteri grubundan *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* türlerinin DNA dizileme yöntemiyle tespiti ve miktarındaki değişiklikleri belirleyen bir öncü çalışmadır. DNA dizi analizi yöntemi moleküler yöntemler içerisinde PZR yöntemine göre duyarlılığı, özgüllüğü daha yüksek olduğu ve türleri daha yüksek güvenilirlikte belirlediği için kullanılmıştır. Bu nedenle günümüzde daha özgün mikrobiyal tiplendirme olanağı sunan DNA dizi analizi ve yeni nesil DNA dizileme teknikleri kullanılmaktadır. Bu yüzden bizim çalışmamızda tüm bu mikrobiyolojik analizlerden farklı olarak ve ilk kez DNA dizileme analizi yapılmıştır.

Literatür incelendiğinde, kefirin periodontal hastalıkların üzerindeki etkisinin araştırıldığı hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan çalışmalarda karyojenik bakterilere etkisi değerlendirilmemiştir. Çalışmada kullanılan kefirde, laktik asit bakterileri (*Lactococcus lactis*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus* ve *S. thermophilus*) bulunmaktadır [224]. Cogulu ve diğerlerinin (2010) çalışmasında 200 ml'lik kefir tüketimiyle kefirin antibakteriyel özelliği (hidrojen peroksit, bakteriyosin ve organik asit üretimi) ile tükürük *Streptococcus* ve *Lactobacillus* 'unda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlenmiştir [21]. Ghasempour ve diğerleri (2014) iki hafta boyunca hem 100 ml kefir hem de %0.05'lik NaF tüketimi *S. mutans* sayısında anlamlı azalmaya neden olmuştur. Çalışma grupları (NaF ve kefir kullananlar) arasında benzer etkiler bulunmuştur. *S. mutans* sayısında anlamlı azalmaya probiyotik bir içecek olan kefirin, dental mikrobiyal plak oluşumuna müdahalesi, patojenlerin hücresel yapışma ve kolonizasyonunu azaltma mekanizması neden olmuştur [22]. Alp ve diğerleri (2018) 200 ml kefir içen ya da probiyotikli macun kullananlarda grup içinde *S. mutans* ve *Lactobaciller*de azalma gözlenmiştir; ama birbirine kıyasla gruplar arası fark bulunmamıştır. Kefir bakterileri (*Lactococcus lactis*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*) karyojenik bakteriler ile rekabet edip onları antagonize etmişlerdir [20]. Bizim çalışmamızda kefir grubunda grup içi sonuçlarda *T. forsythia* için anlamlı azalma bulunurken, *P. gingivalis* ve *T. forsythia* arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Gruplar arası sonuçlarda üç bakteri için anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Farklı probiyotik ürünlerin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Alp ve diğerleri (2018) düzenli probiyotik macunu ve kefir kullanımının benzer sonuçlara neden olduğunu bulmuştur [20]. Bizim çalışmamızda da deney grupları olan probiyotik ve kefir, plak, gingival indeks, sondlamada kanama, periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kaybında benzer iyileşmeye neden olmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periodontitisli hastaların başlangıç periodontal tedavisine ek olarak probiyotiğin çiğneme tableti olarak ve kefirin sıvı olarak tüketiminin oral mikrobiyotanın değişimine ve dişeti sağlığının iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği bizim çalışmamızın sonunda elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Hastalar yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojen dağılım göstermektedir ($p=0,528$ ve $p=0,429$) (Çizelge 4.1).
2. Tüm gruplarda grup içi plak, gingival indeks, periodontal cep derinliği, sondlamada kanama ve klinik ataşman kaybında anlamlı fark vardır. Bu duruma başlangıç ve 3. ay arasındaki değişim neden olmuştur ($p<0,001$). Başlangıç ve 1. ay ya da 1. ve 3. arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,0167$) (Çizelge 4.2).
3. Gruplar arasında başlangıçta plak indeks, gingival indeks, periodontal cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman kaybı düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (Çizelge 4.3).
4. Gruplar arasında başlangıca göre 1. ayda, başlangıca göre 3. ayda ve 1. aya göre 3. ayda sırasıyla; plak indeks, gingival indeks, periodontal cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman kaybı ölçümlerinde meydana gelen değişim miktarlarında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,0167$) (Çizelge 4.4).
5. Tüm gruplarda 4-6 mm'lik periodontal cep derinliklerinde grup içi 4-6 mm periodontal cep derinliği düzeyleri yönünden anlamlı fark vardır. Bu duruma başlangıç ve 3. ay arasındaki değişim neden olmuştur ($p<0,001$). Başlangıç ve 1. ay ya da 1. ve 3. arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,0167$) (Çizelge 4.5).
6. Gruplar arasında başlangıç 4-6 mm periodontal cep derinliği düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,804$), (Çizelge 4.5).
7. Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* sayısında istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktur ($p>0,05$). Tedavi

öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* sayısında meydana gelen değişim gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,954$, $p=0,657$ ve $p=0,968$) (Çizelge 4.6).

8. Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası toplam bakteri sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ($p<0,001$); ancak tedavi öncesine göre tedavi sonrası bakteri sayısındaki artış yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,760$) (Çizelge 4.6).
9. Tüm gruplarda bütün bakteriler içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası *T. forsythia* görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur ($p=0,006$, $p=0,008$ ve $p=0,012$) (Çizelge 4.7).
10. Gruplar arasında tedavi öncesi toplam bakteri sayısı, *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktur (Çizelge 4.8) ($p>0,05$).
11. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası (T0-T2 arası) bakteri sayısındaki artış yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,760$).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında, kefir grubu probiyotik grubu ile benzer sonuçlara sahip olduğundan periodontitis tedavinde kök yüzeyi düzleştirmesine ek ve probiyotik tablete alternatif olarak kullanılabilir.

Çalışma sonuçlarından sonra verilebilecek öneriler şöyle sıralanabilir:

1. 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 mevcutken probiyotik içeceklerinin ya da yiyeceklerinin etkisi kısmen diğer diş hekimliği alanlarında değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda farklı probiyotik formları kullanılmıştır. Hatta daha önce kullanılmamış bir probiyotik içeceği olan kefir, periodontitis tedavisine ek olarak verilmiştir. Probiyotikler ile aynı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle kefir bu alan için ümit vadetmektedir. Kefirin bu konudaki etkisinin değer-

lendirileceği daha fazla sayıda birey içeren ve uzun ya da kısa dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca kefirin tablet dışındaki probiyotiklerle karşılaştırılabileceği araştırmalar yapılmalıdır.

2. Bizim çalışmamızda kullanılan probiyotik tablet çiğneme tableti formundadır. Su ile yutulan tabletlere göre ağız içerisinde daha uzun süre kalmaktadır ve ağız içerisindeki hastalıklar için daha uygun olabilir. Bundan sonraki çalışmalar için kullanıma uygun bir formda ve fonksiyonda olduğu için bu formdaki tabletler kullanılabilir.
3. Probiyotik ve kefir kullanımının başlangıç periodontal tedavisine ek olarak kullanılması grup içi klinik indekslerde anlamlı derecede azalma ile sonuçlansa bile kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu durumda yapılacak yeni çalışmalar için çalışmamız öncü olarak düşünülebilir. Bu ürünlerin ağızda daha kısa süre kaldığı varsayılırsa günde iki ve üzeri ürün kullanımı tercih edilebilir ve/ veya daha fazla gün ürün kullanılması denenebilir. Tek tablet kullanırlacaksa gün içerisindeki saatler yerine akşam yatmadan önce tercih edilebilir.
4. Çalışmamız sonunda bulunan *T. forsythia* ile ilgili sonuçlardan sonra periodontitis için hedef bakteri olarak görülebilen bu türün probiyotiklerle ilişkisi ve probiyotiklerin *T. forsythia*'yı nasıl etkilediği araştırılmalıdır. Ayrıca diğer kırmızı kompleks bakterileri ile *T. forsythia* tedavi sonunda değişimlerini inceleyebileceğimiz daha fazla çalışma yapılabilir.
5. Çalışmanın sonuçları ile birlikte probiyotik ve kefirin ilaç olmamaları nedeniyle ilaçların oluşturduğu yan etkiler, metabolizasyonları sonucu böbrek ve karaciğerde oluşturduğu etkiler göz önünde bulundurulduğunda ek gıda takviyesi olan bu ürünler rutin olarak kullanılabilecek ürünlerdir.
6. Tedavinin başlangıcı ve sonunda metagenom analizi yapılmasının yanında bakterilerin sayısının ara dönemde de değerlendirilmesi tedavi sürecindeki gelişmeleri görebilmemiz için bize iyi veriler sağlayabilir.



KAYNAKLAR

1. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., and Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, 173-182.
2. Scapoli, L., Girardi, A., Palmieri, A., Testori, T., Zuffetti, F., Monguzzi, R., Lauritano, D., and Carinci, F. (2012). Microflora and periodontal disease. *Dental Research Journal*, 9(2), 202.
3. Thurnheer, T., Belibasakis, G. N., and Bostanci, N. (2014). Colonisation of gingival epithelia by subgingival biofilms *in vitro*: Role of “red complex” bacteria. *Archives of Oral Biology*, 59(9), 977-986.
4. Stamatova, I., and Meurman, J. H. (2009). Probiotics: health benefits in the mouth. *American Journal of Dentistry*, 22(6), 329.
5. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. (2002). *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. Retrieved from London: www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
6. Gibson, G. R., and Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, 125(6), 1401-1412.
7. Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., Krabshuis, J., Lemair, T., Kaufmann, P., de Paula, J. A., Fedorak, R., Shanahan, F., Sanders, M. E., Szajewska, H., Ramakrishna, B. S., Karakan, T., Kim, N., and experts, R. T. o. (2012). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics October 2011. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(6), 468-481.
8. Food Agriculture Organization/World Health Organization. (2001). *Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria* Paper presented at the FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Argentina. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf?ua=1
9. Caglar, E., Kargul, B., and Tanboga, I. (2005). Bacteriotherapy and probiotics’ role on oral health. *Oral Diseases*, 11(3), 131-137.
10. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. (2009). *Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği*. (27143). Resmi Gazete: Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Retrieved from Erişim adresi <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/02/20090216-8.htm>.
11. Sullivan, Å., and Nord, C. (2005). Probiotics and gastrointestinal diseases. *Journal of Internal Medicine*, 257(1), 78-92.
12. Mahasneh, S. A., and Mahasneh, A. M. (2017). Probiotics: A Promising Role in Dental Health. *Dentistry Journal*, 5(4).

13. Meurman, J. H. (2005). Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *European Journal of Oral Sciences*, 113(3), 188-196.
14. Näse, L., Hatakka, K., Savilahti, E., Saxelin, M., Pönkä, A., Poussa, T., Korpela, R., and Meurman, J. H. (2001). Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Research*, 35(6), 412-420.
15. Mayanagi, G., Kimura, M., Nakaya, S., Hirata, H., Sakamoto, M., Benno, Y., and Shimauchi, H. (2009). Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(6), 506-513.
16. Vivekananda, M., Vandana, K., and Bhat, K. (2010). Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *Journal of Oral Microbiology*, 2(1), 5344.
17. Teughels, W., Durukan, A., Ozcelik, O., Pauwels, M., Quirynen, M., and Haytac, M. C. (2013). Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(11), 1025-1035.
18. Martin-Cabezas, R., Davideau, J. L., Tenenbaum, H., and Huck, O. (2016). Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(6), 520-530.
19. Penala, S., Kalakonda, B., Pathakota, K. R., Jayakumar, A., Koppolu, P., Lakshmi, B. V., Pandey, R., and Mishra, A. (2016). Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: a randomized controlled trial. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 5(2), 86.
20. Alp, S., and Baka, Z. M. (2018). Effects of probiotics on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* levels in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(4), 517-523.
21. Cogulu, D., Topaloglu-Ak, A., Caglar, E., Sandalli, N., Karagozlu, C., Ersin, N., and Yerlikaya, O. (2010). Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. *Journal of Dental Sciences*, 5(3), 144-149.
22. Ghasempour, M., Sefdgar, S. A., Moghadamnia, A. A., Ghadimi, R., Gharekhani, S., and Shirkhani, L. (2014). Comparative study of kefir yogurt-drink and sodium fluoride mouth rinse on salivary mutans streptococci. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 15(2), 214-217.
23. Haffajee, A., Cugini, M., Dibart, S., Smith, C., Kent Jr, R., and Socransky, S. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(5), 324-334.

24. Quirynen, M., Teughels, W., Soete, M. D., and Steenberghe, D. V. (2002). Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology 2000*, 28(1), 72-90.
25. Colombo, A. P. V., Teles, R. P., Torres, M. C., Rosalém Jr, W., Mendes, M. C. S., Souto, R. M., and de Uzeda, M. (2005). Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results. *Journal of Periodontology*, 76(5), 778-784.
26. Meşeli, S. E., Kuru, B., ve Kuru, L. (2015). Başlangıç sondalama derinliği ile mekanik periodontal tedavi sonrası rezidüel cep oranı arasındaki ilişki. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(1), 15-20.
27. Mombelli, A. (2018). Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 76(1), 85-96.
28. Organization, W. H. (1946). *Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference. Official Records of the World Health Organization; 19456 No. 2:1*. Paper presented at the International Health Conference, New York <http://www.who.int/library/historical/access/who/index.en.shtml>
29. Lang, N. P., and Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89(1), 9-16.
30. Williams, R. C. (1990). Periodontal Disease. *New England Journal of Medicine*, 322(6), 373-382.
31. Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., and Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*, 89, 1-8.
32. Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., and Goldstein, M. (2018). 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. *Journal of Periodontology*, 89, 74-84.
33. Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., and Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Periodontology*, 89 (1), 17-27.
34. Holmstrup, P., Plemons, J., and Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(20), 28-43.
35. Sanz, M., D'Aiuto, F., Deanfield, J., and Fernandez-Avilés, F. (2010). European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements*, 12, 3-12.

36. L  e, H. (1993). Periodontal diseases: a brief historical perspective. *Periodontology* 2000, 2(1), 7-12.
37. Maloney, W. J. (2010). A periodontal case report by Dr. S.L. Clemens. *Journal of Dental Research*, 89(7), 676-678.
38. Hunter, J. (1865). *The natural history of the human teeth: explaining their structure, use, formation, growth, and diseases*. (1). London: R. Hardwicke, 253.
39. Miller, D. (1890). *The Micro-Organisms of the Human Mouth* Philadelphia: Graphische Anstalt Sch  iler AG, Biel 333.
40. Lyons, H., Kerr, D. M., and Hine, M. K. (1950). Report from the 1949 Nomenclature Committee of the American Academy of Periodontology. *The Journal of Periodontology*, 21(1), 40-43.
41. Wiebe, C. B., and Putnins, E. E. (2000). The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. *Journal-Canadian Dental Association*, 66(11), 594-599.
42. Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6.
43. Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 72-80.
44. Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., and Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17038.
45. Frenc  en, J. E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Laverty, D., and Dietrich, T. (2017). Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis  a comprehensive review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, 94-105.
46. Van Dyke, T. E., and Sheilesh, D. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 7(1), 3-7.
47. Popova, C., Dosseva-Panova, V., and Panov, V. (2013). Microbiology of periodontal diseases. A review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 27(3), 3754-3759.
48. Slots, J., and Ting, M. (1999). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontology* 2000, 20(1), 82-121.
49. Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C., and Kent Jr, R. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134-144.
50. K  n  nen, E., and Kumar, P. S. (2015). Bacteriology of Periodontal Diseases. In Y.-W. Tang, M. Sussman, D. Liu, I. Poxton, & J. Schwartzman (Edit  rler). *Molecular Medical Microbiology (Second Edition)*. Boston: Academic Press, 957-968.

51. Internet IQWiG. (2, 2020). Gingivitis and periodontitis: Treating periodontitis: Professional cleaning and good oral care. Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279592/>.
52. Sreenivasan, P., and Gaffar, A. (2002). Antiplateau biocides and bacterial resistance: a review. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(11), 965-974.
53. Apatzidou, D. A., and Kinane, D. F. (2010). Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. *Dental Clinics*, 54(1), 1-12.
54. Barca, E., Cifcibasi, E., and Cintan, S. (2015). Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 49(3), 55-62.
55. Feres, M., Soares, G. M. S., Mendes, J. A. V., Silva, M. P., Faveri, M., Teles, R., Socransky, S. S., and Figueiredo, L. C. (2012). Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(12), 1149-1158.
56. Mdala, I., Olsen, I., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., De Blasio, B. F., and Thoresen, M. (2013). Multilevel analysis of bacterial counts from chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *Journal of Oral Microbiology*, 5(1), 20939.
57. Zandbergen, D., Slot, D. E., Niederman, R., and Van der Weijden, F. A. (2016). The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: a systematic review. *Biomed Central Oral Health*, 16(1), 27.
58. Arweiler, N. B., Pietruska, M., Skurska, A., Dolińska, E., Pietruski, J. K., Bläs, M., Ausschill, T. M., and Sculean, A. (2013). Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin*, 123(6), 532-544.
59. Noyan, Ü., Yilmaz, S., Kuru, B., Kadir, T., Acar, O., and Büget, E. (1997). A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(3), 158-165.
60. [Internet] Gasner, N. S., and Schure, R. S. 2020). Periodontal Disease. *StatPearls*. Web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>.
61. Axelsson, P., and Lindhe, J. (1981). The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 8(4), 281-294.
62. Farooqi, O. A., Wehler, C. J., Gibson, G., Jurasic, M. M., and Jones, J. A. (2015). Appropriate Recall Interval for Periodontal Maintenance: A Systematic Review. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 15(4), 171-181.
63. Donlan, R. M., and Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167-193.

64. Marsh, P. D. (2006). Dental plaque as a biofilm and a microbial community—implications for health and disease. *Biomed Central Oral Health*, 6(1), 1-7.
65. Chenicheri, S., Usha, R., Ramachandran, R., Thomas, V., and Wood, A. (2017). Insight into oral biofilm: primary, secondary and residual caries and phyto-challenged solutions. *The Open Dentistry Journal*, 11, 312.
66. Chetruş, V., and Ion, I. (2013). Dental plaque—classification, formation and identification. *International Journal of Medical Dentistry*, 3(2), 139-143.
67. Ximénez-Fyvie, L. A., Haffajee, A. D., and Socransky, S. S. (2000). Comparison of the microbiota of supra-and subgingival plaque in health and periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(9), 648-657.
68. Haffajee, A., Socransky, S., Patel, M., and Song, X. (2008). Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiology and Immunology*, 23(3), 196-205.
69. Bartold, P. M., and Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 203-217.
70. Theilade, E. (1986). The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(10), 905-911.
71. Loesche, W. J. (1979). Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. *Journal of Dental Research*, 58(12), 2404-2412.
72. Hajishengallis, G., Darveau, R. P., and Curtis, M. A. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews: Microbiology*, 10(10), 717-725.
73. Holt, S. C., and Ebersole, J. L. (2005). *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology 2000*, 38, 72-122.
74. Berezow, A. B., and Darveau, R. P. (2011). Microbial shift and periodontitis. *Periodontology 2000*, 55(1), 36.
75. Roberts, F. A., and Darveau, R. P. (2015). Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontology 2000*, 69(1), 18-27.
76. Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*, 35(1), 3-11.
77. Zaric, S. S., Lappin, M. J., Fulton, C. R., Lundy, F. T., Coulter, W. A., and Irwin, C. R. (2017). Sialylation of *Porphyromonas gingivalis* LPS and its effect on bacterial–host interactions. *Innate Immunity*, 23(3), 319-326.
78. Lamont, R. J., and Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in Molecular Medicine*, 21(3), 172-183.

79. Hajishengallis, G., and Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology*, 27(6), 409-419.
80. Olsen, I., Lambris, J. D., and Hajishengallis, G. (2017). *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1), 1340085.
81. Hajishengallis, G. (2014). The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Molecular Oral Microbiology*, 29(6), 248-257.
82. Ozen, M., and Dinleyici, E. (2015). The history of probiotics: the untold story. *Beneficial Microbes*, 6(2), 159-165.
83. Farnworth, E. R. T. (2008). *Handbook of fermented functional foods*. America: CRC press.
84. Gasbarrini, G., Bonvicini, F., and Gramenzi, A. (2016). Probiotics History. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50, 116-119.
85. Hallo, W. W. (1972). The house of ur-meme. *Journal of Near Eastern Studies*, 31(2), 87-95.
86. Metchnikoff, I. I. (2004). *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. Springer Publishing Company. xi.
87. Barnett, J. A. (2000). A history of research on yeasts 2: Louis Pasteur and his contemporaries, 1850–1880. *Yeast*, 16(8), 755-771.
88. McFarland, L. V. (2015). From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(2), 85-90.
89. Lilly, D. M., and Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748.
90. Johnson, B. R., and Klaenhammer, T. R. (2014). Impact of genomics on the field of probiotic research: historical perspectives to modern paradigms. *Antonie van Leeuwenhoek*, 106(1), 141-156.
91. Fuller, R. (1992). *Probiotics: the scientific basis*. Netherlands: Springer Science & Business Media, 1.
92. Fuller, R. (2006). Reasons for the apparent variation in the probiotic response. *Biologia (Lahore, Pakistan)*, 61(6), 751-754.
93. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., and Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506-514.

94. Schrezenmeir, J., and de Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 361-364.
95. Douglas, L. C., and Sanders, M. E. (2008). Definitions. *Journal of the American Dietetic Association*, 3(108), 510-521.
96. Travis, J. (1994). Reviving the antibiotic miracle? *Science*, 264(5157), 360-363.
97. Kardos, N. (2017). Overuse of antibiotics and antibiotic resistance in medical applications featuring carbapenemase resistant Enterobacteriaceae. *SOJ Microbiology & Infectious Diseases*, 5 (5), 1–21.
98. Tenover, F. C., and Hughes, J. M. (1995). WHO Scientific Working Group on monitoring and management of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Emerging Infectious Diseases*, 1(1), 37.
99. Bengmark, S. (2001). Pre-, pro- and synbiotics. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 4(6), 571-579.
100. Teughels, W., Van Essche, M., Sliepen, I., and Quirynen, M. (2008). Probiotics and oral healthcare. *Periodontology 2000*, 48, 111-147.
101. Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llrente, C., and Gil, A. (2012). Probiotic Mechanisms of Action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), 160-174.
102. Wang, J., Ji, H., Wang, S., Liu, H., Zhang, W., Zhang, D., and Wang, Y. (2018). Probiotic *Lactobacillus plantarum* Promotes Intestinal Barrier Function by Strengthening the Epithelium and Modulating Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 9(1953).
103. Resta-Lenert, S., and Barrett, K. (2003). Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*, 52(7), 988-997.
104. Hirano, J., Yoshida, T., Sugiyama, T., Koide, N., Mori, I., and Yokochi, T. (2003). The effect of *Lactobacillus rhamnosus* on enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection of human intestinal cells in vitro. *Microbiology and Immunology*, 47(6), 405-409.
105. Alakomi, H.-L., Skyttä, E., Saarela, M., Mattila-Sandholm, T., Latva-Kala, K., and Helander, I. (2000). Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(5), 2001-2005.
106. Fang, H., Elina, T., Heikki, A., and Seppo, S. (2000). Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 29(1), 47-52.
107. Ohland, C. L., and MacNaughton, W. K. (2010). Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(6), 807-819.

108. Mattar, A., Teitelbaum, D. H., Drongowski, R., Yongyi, F., Harmon, C., and Coran, A. (2002). Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. *Pediatric Surgery International*, 18(7), 586-590.
109. Anderson, R. C., Cookson, A. L., McNabb, W. C., Park, Z., McCann, M. J., Kelly, W. J., and Roy, N. C. (2010). *Lactobacillus plantarum* MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *Biomed Central Microbiology*, 10(1), 1-11.
110. Blum, S., Reniero, R., Schiffrin, E. J., Crittenden, R., Mattila-Sandholm, T., Ouwehand, A. C., Salminen, S., von Wright, A., Saarela, M., Saxelin, M., Collins, K., and Morelli, L. (1999). Adhesion studies for probiotics: need for validation and refinement. *Trends in Food Science & Technology*, 10(12), 405-410.
111. Teughels, W., Loozen, G., and Quirynen, M. (2011). Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 159-177.
112. Perez, R. H., Zendo, T., and Sonomoto, K. (2014). Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): various structures and applications. *Microbial Cell Factories*, 13(1), 1-13.
113. Eijsink, V. G., Axelsson, L., Diep, D. B., Håvarstein, L. S., Holo, H., and Nes, I. F. (2002). Production of class II bacteriocins by lactic acid bacteria; an example of biological warfare and communication. *Antonie van Leeuwenhoek*, 81(1-4), 639-654.
114. Deegan, L. H., Cotter, P. D., Hill, C., and Ross, P. (2006). Bacteriocins: Biological tools for bio-preservation and shelf-life extension. *International Dairy Journal*, 16(9), 1058-1071.
115. Gómez-Llorrente, C., Munoz, S., and Gil, A. (2010). Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 381-389.
116. Perdigon, G., Alvarez, S., Rachid, M., Agüero, G., and Gobbato, N. (1995). Symposium: probiotic bacteria for humans: clinical systems for evaluation of effectiveness. *Journal of Dairy Science*, 78, 1597-1606.
117. Salminen, S., Ouwehand, A., Benno, Y., and Lee, Y. K. (1999). Probiotics: how should they be defined? *Trends in Food Science & Technology*, 10(3), 107-110.
118. Senok, A., Ismaeel, A., and Botta, G. (2005). Probiotics: facts and myths. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(12), 958-966.
119. Tannock, G. W. (1997). Probiotic properties of lactic-acid bacteria: plenty of scope for fundamental R & D. *Trends in Biotechnology*, 15(7), 270-274.
120. Meurman, J. H., and Stamatova, I. (2007). Probiotics: contributions to oral health. *Oral Diseases*, 13(5), 443-451.
121. Invernici, M. M., Salvador, S. L., Silva, P. H., Soares, M. S., Casarin, R., Palioto, D. B., Souza, S. L., Taba Jr, M., Novaes Jr, A. B., and Furlaneto, F. A. (2018). Effects of

- Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(10), 1198-1210.
122. Oliveira, L. F., Salvador, S. L., Silva, P. H., Furlaneto, F. A., Figueiredo, L., Casarin, R., Ervolino, E., Palioto, D. B., Souza, S. L., and Taba Jr, M. (2017). Benefits of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* probiotic in experimental periodontitis. *Journal of Periodontology*, 88(2), 197-208.
 123. Borchers, A. T., Selmi, C., Meyers, F. J., Keen, C. L., and Gershwin, M. E. (2009). Probiotics and immunity. *Journal of Gastroenterology*, 44(1), 26-46.
 124. Floch, M., Ringel, Y., and Walker, W. A. (2017). *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology*.(1). Elsevier. 334.
 125. Parvez, S., Malik, K. A., Ah Kang, S., and Kim, H. Y. (2006). Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*, 100(6), 1171-1185.
 126. Laleman, I., Yilmaz, E., Ozcelik, O., Haytac, C., Pauwels, M., Herrero, E. R., Slomka, V., Quirynen, M., Alkaya, B., and Teughels, W. (2015). The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(11), 1032-1041.
 127. Kruszezwska, D., Lan, J., Lorca, G., Yanagisawa, N., Marklinder, I., and Ljungh, Å. (2002). Selection of lactic acid bacteria as probiotic strains by *in vitro* tests. *Microecology and Therapy*, 29, 37-49.
 128. Silva, M., Jacobus, N. V., Deneke, C., and Gorbach, S. L. (1987). Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 31(8), 1231-1233.
 129. Comelli, E. M., Guggenheim, B., Stingle, F., and Neeser, J. R. (2002). Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *European Journal of Oral Sciences*, 110(3), 218-224.
 130. Haukioja, A., Loimaranta, V., and Tenovu, J. (2008). Probiotic bacteria affect the composition of salivary pellicle and streptococcal adhesion *in vitro*. *Oral Microbiology and Immunology*, 23(4), 336-343.
 131. Hamdan, I., and Mikolajcik, E. (1974). Acidolin: an antibiotic produced by *Lactobacillus acidophilus*. *The Journal of Antibiotics*, 27(8), 631-636.
 132. Verellen, T. L., Bruggeman, G., Van Reenen, C. A., Dicks, L. M., and Vandamme, E. J. (1998). Fermentation optimization of plantaricin 423, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* 423. *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 86(2), 174-179.
 133. Berggren, A., Ahrén, I. L., Larsson, N., and Önning, G. (2011). Randomized, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. *European Journal of Nutrition*, 50(3), 203-210.

134. Szlufman, C., and Shemesh, M. (2021). Role of Probiotic Bacilli in Developing Synbiotic Food: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Microbiology*, 12(811).
135. Fabian, E., Majchrzak, D., Dieminger, B., Meyer, E., and Elmadfa, I. (2008). Influence of probiotic and conventional yoghurt on the status of vitamins B1, B2 and B6 in young healthy women. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(1), 29-36.
136. De Roos, N., Van Hemert, S., Rovers, J., Smits, M., and Witteman, B. (2017). The effects of a multispecies probiotic on migraine and markers of intestinal permeability—results of a randomized placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(12), 1455-1462.
137. Soh, S., Aw, M., Gerez, I., Chong, Y., Rauff, M., Ng, Y., Wong, H., Pai, N., Lee, B., and Shek, L. C. (2009). Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants—effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clinical and Experimental Allergy*, 39(4), 571-578.
138. Niers, L., Martín, R., Rijkers, G., Sengers, F., Timmerman, H., Van Uden, N., Smidt, H., Kimpfen, J., and Hoekstra, M. (2009). The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study). *Allergy*, 64(9), 1349-1358.
139. Matsumoto, S., Hara, T., Hori, T., Mitsuyama, K., Nagaoka, M., Tomiyasu, N., Suzuki, A., and Sata, M. (2005). Probiotic *Lactobacillus*-induced improvement in murine chronic inflammatory bowel disease is associated with the down-regulation of pro-inflammatory cytokines in lamina propria mononuclear cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 140(3), 417-426.
140. Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., and Chaiyasut, C. (2020). The Role of Probiotics in Colorectal Cancer Management. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 3535982.
141. Zhang, X. L., Wu, Y. F., Wang, Y. S., Wang, X. Z., Piao, C. H., Liu, J.M., Liu, Y. L., and Wang, Y. H. (2017). The protective effects of probiotic-fermented soymilk on high-fat diet-induced hyperlipidemia and liver injury. *Journal of Functional Foods*, 30, 220-227.
142. Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., and Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 213-222.
143. Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S., Saad, K., and El-Asheer, O. M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*, 21(9), 676-681.
144. Szajewska, H., and Mrukowicz, J. Z. (2001). Probiotics in the Treatment and Prevention of Acute Infectious Diarrhea in Infants and Children: A Systematic Review of Published Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 33, 17-25.

145. Lee, S. J., Cha, J., and Lee, J. W. (2016). Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts. *World Journal of Pediatrics*, 12(4), 425-429.
146. Coccorullo, P., Strisciuglio, C., Martinelli, M., Miele, E., Greco, L., and Staiano, A. (2010). *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Pediatrics*, 157(4), 598-602.
147. Abratt, V. R., and Reid, S. J. (2010). *Oxalate-Degrading Bacteria of the Human Gut as Probiotics in the Management of Kidney Stone Disease*. (72). Academic Press.
148. Ritchie, M. L., and Romanuk, T. N. (2012). A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *Public Library of Science One*, 7 (4), 34938.
149. Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., and Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(256).
150. Yu, Y., Dunaway, S., Champer, J., Kim, J., and Alikhan, A. (2020). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 182(1), 39-46.
151. Peek, R. M., and Blaser, M. J. (2002). *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature Reviews Cancer*, 2(1), 28-37.
152. Agerholm-Larsen, L., Raben, A., Haulrik, N., Hansen, A. S., Manders, M., and Astrup, A. (2000). Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(4), 288-297.
153. Gill, H. S., and Guarner, F. (2004). Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 80(947), 516-526.
154. Szymański, H., Pejcz, J., Jawień, M., Chmielarczyk, A., Strus, M., and Heczko, P. (2006). Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23(2), 247-253.
155. Blaabjerg, S., Artzi, D. M., and Aabenhus, R. (2017). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, 6(4), 21.
156. De Castro, J.-A. A., Guno, M. J. V.-R., and Perez, M. O. (2019). *Bacillus clausii* as adjunctive treatment for acute community-acquired diarrhea among Filipino children: a large-scale, multicenter, open-label study. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 5(1), 1-9.
157. Gingold-Belfer, R., Levy, S., Layfer, O., Pakanaev, L., Niv, Y., Dickman, R., and Perets, T. T. (2020). Use of a Novel Probiotic Formulation to Alleviate Lactose Intolerance Symptoms-a Pilot Study. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 12(1), 112-118.

158. Lichtenstein, L., Avni-Biron, I., and Ben-Bassat, O. (2016). The current place of probiotics and prebiotics in the treatment of pouchitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 73-80.
159. Lytvyn, L., Quach, K., Banfield, L., Johnston, B., and Mertz, D. (2016). Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hospital Infection*, 92(2), 130-139.
160. Jiang, W., Ni, B., Liu, Z., Liu, X., Xie, W., Wu, I. X. Y., and Li, X. (2020). The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatric Drugs*, 22(5), 535-549.
161. Bae, J. M. (2018). Prophylactic efficacy of probiotics on travelers' diarrhea: an adaptive meta-analysis of randomized controlled trials. *Epidemiol Health*, 40, 2018043.
162. Besselink, M. G., Timmerman, H. M., Buskens, E., Nieuwenhuijs, V. B., Akkermans, L. M., and Gooszen, H. G. (2004). Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial. *Biomed Central Surgery*, 4(1), 1-7.
163. Peng, L., Zhong, Y., Wang, A., and Jiang, Z. (2019). Probiotics combined with aminosalicic acid affiliates remission of ulcerative colitis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Bioscience Reports*, 39(1).
164. Majeed, M., Majeed, S., Nagabhushanam, K., Arumugam, S., Beede, K., and Ali, F. (2019). Evaluation of the *in vitro* cholesterol-lowering activity of the probiotic strain *Bacillus coagulans* MTCC 5856. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(1), 212-220.
165. Dixon, A., Robertson, K., Yung, A., Que, M., Randall, H., Wellalagodage, D., Cox, T., Robertson, D., Chi, C., and Sun, J. (2020). Efficacy of Probiotics in Patients of Cardiovascular Disease Risk: a Systematic Review and Meta-analysis. *Current Hypertension Reports*, 22(9), 74.
166. DiRienzo, D. B. (2014). Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets. *Nutrition Reviews*, 72(1), 18-29.
167. Gan, X. T., Ettinger, G., Huang, C. X., Burton, J. P., Haist, J. V., Rajapurohitam, V., Sidaway, J. E., Martin, G., Gloor, G. B., and Swann, J. R. (2014). Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circulation: Heart Failure*, 7(3), 491-499.
168. Sadeghzadeh, J., Vakili, A., Sameni, H. R., Shadnough, M., Bandegi, A.-R., and Zahedi Khorasani, M. (2017). The Effect of Oral Consumption of Probiotics in Prevention of Heart Injury in a Rat Myocardial Infarction Model: a Histopathological, Hemodynamic and Biochemical Evaluation. *Iranian Biomedical Journal*, 21(3), 174-181.

169. Robles-Vera, I., Toral, M., Romero, M., Jiménez, R., Sánchez, M., Pérez-Vizcaíno, F., and Duarte, J. (2017). Antihypertensive effects of probiotics. *Current Hypertension Reports*, 19(4), 26.
170. Wang, C., Zhang, C., Li, S., Yu, L., Tian, F., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W., and Zhai, Q. (2020). Effects of Probiotic Supplementation on Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Foods*, 9(11), 1540.
171. Ma, X., Hua, J., and Li, Z. (2008). Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *Journal of Hepatology*, 49(5), 821-830.
172. Zaharuddin, L., Mokhtar, N. M., Muhammad Nawawi, K. N., and Raja Ali, R. A. (2019). A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 131.
173. Zheng, C., Chen, T., Wang, Y., Gao, Y., Kong, Y., Liu, Z., and Deng, X. (2019). A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer. *Journal of Cancer*, 10(3), 568-576.
174. Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., and Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 38(2), 522-528.
175. Castelli, V., d'Angelo, M., Quintiliani, M., Benedetti, E., Cifone, M. G., and Cimini, A. (2020). The emerging role of probiotics in neurodegenerative diseases: new hope for Parkinson's disease? *Neural Regeneration Research*, 16(4), 628.
176. Liu, R. T., Walsh, R. F. L., and Sheehan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 13-23.
177. Deo, P. N., and Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology*, 23(1), 122-128.
178. Karuppaiah, R. M., Shankar, S., Raj, S. K., Ramesh, K., Prakash, R., and Kruthika, M. (2013). Evaluation of the efficacy of probiotics in plaque reduction and gingival health maintenance among school children-a randomized control trial. *Journal of international oral health*, 5(5), 33-37.
179. Bosch, M., Nart, J., Audivert, S., Bonachera, M. A., Alemany, A. S., Fuentes, M. C., and Cuñé, J. (2012). Isolation and characterization of probiotic strains for improving oral health. *Archives of Oral Biology*, 57(5), 539-549.
180. Collado, M. C., Meriluoto, J., and Salminen, S. (2007). Measurement of aggregation properties between probiotics and pathogens: *in vitro* evaluation of different methods. *Journal of Microbiological Methods*, 71(1), 71-74.

181. Tahmourespour, A., and Kermanshahi, R. K. (2011). The effect of a probiotic strain (*Lactobacillus acidophilus*) on the plaque formation of oral Streptococci. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 11(1), 37-40.
182. Söderling, E. M., Marttinen, A. M., and Haukioja, A. L. (2011). Probiotic *Lactobacilli* Interfere with *Streptococcus mutans* Biofilm Formation *In Vitro*. *Current Microbiology*, 62(2), 618-622.
183. Noordin, K., and Kamin, S. (2007). The Effect of probiotic mouthrinse on plaque and gingival inflammation. *Annals of Dentistry University of Malaya*, 14(1), 19-25.
184. Matsuzaki, T., and Chin, J. (2000). Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunology and Cell Biology*, 78(1), 67-73.
185. Gill, H. S. (2003). Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 755-773.
186. Liu, D., Jiang, X. Y., Zhou, L. S., Song, J. H., and Zhang, X. (2016). Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*, 95(15), 3342-3342.
187. Fooks, L. J., Fuller, R., and Gibson, G. R. (1999). Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. *International Dairy Journal*, 9(1), 53-61.
188. Iwamoto, T., Suzuki, N., Tanabe, K., Takeshita, T., and Hirofuji, T. (2010). Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: an open-label pilot trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 110(2), 201-208.
189. Hatakka, K., Ahola, A. J., Yli-Knuuttila, H., Richardson, M., Poussa, T., Meurman, J. H., and Korpela, R. (2007). Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly—a randomized controlled trial. *Journal of Dental Research*, 86(2), 125-130.
190. Jiang, C., Wang, H., Xia, C., Dong, Q., Chen, E., Qiu, Y., Su, Y., Xie, H., Zeng, L., and Kuang, J. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 125(7), 1081-1090.
191. Peña, M., Barallat, L., Vilarrasa, J., Vicario, M., Violant, D., and Nart, J. (2019). Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 23(4), 1673-1683.
192. Galofré, M., Palao, D., Vicario, M., Nart, J., and Violant, D. (2018). Clinical and microbiological evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of mucositis and peri-implantitis: a triple-blind randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 53(3), 378-390.
193. Pelekos, G., Ho, S. N., Acharya, A., Leung, W. K., and McGrath, C. (2019). A double-blind, paralleled-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(12), 1217-1227.

194. Selwitz, R. H., Ismail, A. I., and Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *The Lancet*, 369(9555), 51-59.
195. Keller, M. K., Nøhr Larsen, I., Karlsson, I., and Twetman, S. (2014). Effect of tablets containing probiotic bacteria (*Lactobacillus reuteri*) on early caries lesions in adolescents: a pilot study. *Beneficial microbes*, 5(4), 403-407.
196. Manmontri, C., Nirunsittirat, A., Piwat, S., Wattanarat, O., Pahumunto, N., Makeudom, A., Sastraruji, T., Krisanaprakornkit, S., and Teanpaisan, R. (2019). Reduction of *Streptococcus mutans* by probiotic milk: a multicenter randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 1-12.
197. Eden, E., Ak, A. T., Özgenç, F., Aksu, G., and Ergin, E. (2019). Effect of Short-term Probiotic Yogurt Consumption on Caries Risk Factors in Infants. *Health*, 2, 6-15.
198. Javid, A. Z., Amerian, E., Basir, L., Ekrami, A., Haghighizadeh, M. H., and Maghsoumi-Norouzabad, L. (2020). Effects of the consumption of probiotic yogurt containing *Bifidobacterium lactis* Bb12 on the levels of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli* in saliva of students with initial stages of dental caries: A double-blind randomized controlled trial. *Caries Research*, 54(1), 68-74.
199. Pietri, F. K., Rossouw, P. E., Javed, F., and Michelogiannakis, D. (2020). Role of Probiotics in Oral Health Maintenance Among Patients Undergoing Fixed Orthodontic Therapy: a Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(4), 1349-1359.
200. Swapna, S., Kumar, S. A., and Girija, A. (2020). The evaluation of cariogenic bacteria levels in subjects undergoing orthodontic treatment by assessing the efficacy of yogurt containing probiotic bacteria. *Drug Invention Today*, 14(2).
201. Suzuki, N., Yoneda, M., Tanabe, K., Fujimoto, A., Iha, K., Seno, K., Yamada, K., Iwamoto, T., Masuo, Y., and Hirofuji, T. (2014). *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets for the treatment of oral malodor: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(4), 462-470.
202. Zegarelli, D. J. (1993). Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 26(6), 1069-1089.
203. Rossoni, R. D., de Barros, P. P., de Alvarenga, J. A., Ribeiro, F. D. C., Velloso, M. D. S., Fuchs, B. B., Mylonakis, E., Jorge, A. O. C., and Junqueira, J. C. (2018). Antifungal activity of clinical *Lactobacillus* strains against *Candida albicans* biofilms: identification of potential probiotic candidates to prevent oral candidiasis. *Biofouling*, 34(2), 212-225.
204. Silverman, S. (2003). *Oral cancer*. (1). Hamilton London: PMPH-USA. 7(4),1.
205. Wong, T., and Wiesenfeld, D. (2018). Oral cancer. *Australian Dental Journal*, 63, 91-99.

206. Shu, Z., Li, P., Yu, B., Huang, S., and Chen, Y. (2020). The effectiveness of probiotics in prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 102, 104559.
207. Asoudeh-Fard, A., Barzegari, A., Dehnad, A., Bastani, S., Golchin, A., and Omid, Y. (2017). *Lactobacillus plantarum* induces apoptosis in oral cancer KB cells through upregulation of PTEN and downregulation of MAPK signalling pathways. *BioImpacts*, 7(3), 193.
208. Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., and Figuero, E. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, 313-318.
209. Tada, H., Masaki, C., Tsuka, S., Mukaibo, T., Kondo, Y., and Hosokawa, R. (2018). The effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics combined with azithromycin on peri-implantitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Prosthodontic Research*, 62(1), 89-96.
210. Laleman, I., Pauwels, M., Quirynen, M., and Teughels, W. (2020). The usage of a *lactobacilli* probiotic in the non-surgical therapy of peri-implantitis: a randomized pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 31(1), 84-92.
211. Messori, M. R., Oliveira, L. F., Foureaux, R. C., Taba Jr, M., Zangerônimo, M. G., Furlaneto, F. A., and Pereira, L. J. (2013). Probiotic therapy reduces periodontal tissue destruction and improves the intestinal morphology in rats with ligature-induced periodontitis. *Journal of Periodontology*, 84(12), 1818-1826.
212. Teughels, W., Newman, M., Coucke, W., Haffajee, A., Van Der Mei, H., Haake, S. K., Schepers, E., Cassiman, J. J., Van Eldere, J., and van Steenberghe, D. (2007). Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *Journal of Dental Research*, 86(11), 1078-1082.
213. Iwasaki, K., Maeda, K., Hidaka, K., Nemoto, K., Hirose, Y., and Deguchi, S. (2016). Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 decreases the probing depth in patients undergoing supportive periodontal therapy. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 14(3), 207-214.
214. Morales, A., Gandolfo, A., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Godoy, C., Garcia-Sesnich, J., Hoare, A., Diaz, P., and Gamonal, J. (2018). Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled trial with 9-month follow-up. *Journal of Applied Oral Science*, 26, 20170075.
215. Alanzi, A., Honkala, S., Honkala, E., Varghese, A., Tolvanen, M., and Söderling, E. (2018). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on gingival health, dental plaque, and periodontopathogens in adolescents: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Beneficial Microbes*, 9(4), 593-602.

216. Shimauchi, H., Mayanagi, G., Nakaya, S., Minamibuchi, M., Ito, Y., Yamaki, K., and Hirata, H. (2008). Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(10), 897-905.
217. Szkaradkiewicz, A. K., Stopa, J., and Karpiński, T. M. (2014). Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62(6), 495-500.
218. Vives-Soler, A., and Chimenos-Küstner, E. (2020). Effect of probiotics as a complement to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis: a systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25(2), 161-167.
219. Ikram, S., Hassan, N., Baig, S., Borges, K. J. J., Raffat, M. A., and Akram, Z. (2019). Effect of local probiotic (*Lactobacillus reuteri*) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis. *Journal of Investigate Clinical Dentistry*, 10(2), 12393.
220. la Rivière, J. W. M., Kooiman, P., and Schmidt, K. (1967). Kefiran, a novel polysaccharide produced in the kefir grain by *Lactobacillus brevis*. *Archiv für Mikrobiologie*, 59(1), 269-278.
221. Guzel-Seydim, Z., Kök-Taş, T., and Greene, A. K. (2010). Kefir and koumiss: microbiology and technology. *Development and manufacture of yogurt and other functional dairy products*, 143-163.
222. Yaman, H. (2011). Kefir: A fermented milk product and production methods. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 4(1).
223. Melo, A., and Silva, M. A. (2014). Development of fermented and flavoured kefir milk. *BMC Proceedings*, 8(4), 1-1.
224. Milli Eğitim Bakanlığı (2011). *Gıda İşletmesi Programı, Süt İşletme/Süt ve Süt Ürünleri Operatörü*. Ankara: Milli Eğitim Bakanlığı. <https://docplayer.biz.tr/18779435-T-c-mglli-eggtgm-bakanligi-gida-teknolojsgg-kefgr-541gi0031.html> adresinden alınmıştır.
225. Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2003). *Codex Standard For Fermented Milks*. CXS 243-2003.
226. Garrote, G. L., Abraham, A. G., and De Antoni, G. L. (2001). Chemical and microbiological characterisation of kefir grains. *Journal of Dairy Research*, 68(4), 639-652.
227. Hamet, M. F., Londero, A., Medrano, M., Vercammen, E., Van Hoorde, K., Garrote, G. L., Huys, G., Vandamme, P., and Abraham, A. G. (2013). Application of culture-dependent and culture-independent methods for the identification of *Lactobacillus kefirianofaciens* in microbial consortia present in kefir grains. *Food Microbiology*, 36(2), 327-334.

228. Pintado, M. E., Da Silva, J. L., Fernandes, P. B., Malcata, F. X., and Hogg, T. A. (1996). Microbiological and rheological studies on Portuguese kefir grains. *International Journal of Food Science & Technology*, 31(1), 15-26.
229. Yüksekdağ, Z. N., Beyath, Y., and Aslım, B. (2004). Metabolic activities of *Lactobacillus* spp. strains isolated from kefir. *Food/Nahrung*, 48(3), 218-220.
230. Vancanneyt, M., Mengaud, J., Cleenwerck, I., Vanhonacker, K., Hoste, B., Dawyndt, P., Degivry, M. C., Ringuet, D., Janssens, D., and Swings, J. (2004). Reclassification of *Lactobacillus kefirgranum* Takizawa et al. 1994 as *Lactobacillus kefiranoferiens* subsp. *kefirgranum* subsp. nov. and emended description of *L. kefiranoferiens* Fujisawa et al. 1988. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(2), 551-556.
231. Simova, E., Beshkova, D., Angelov, A., Hristozova, T., Frengova, G., and Spasov, Z. (2002). Lactic acid bacteria and yeasts in kefir grains and kefir made from them. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 28(1), 1-6.
232. Gao, J., Gu, F., Abdella, N. H., Ruan, H., and He, G. (2012). Investigation on culturable microflora in Tibetan kefir grains from different areas of China. *Journal of Food Science*, 77(8), 425-433.
233. Leite, A. M., Mayo, B., Rachid, C. T., Peixoto, R., Silva, J., Paschoalin, V., and Delgado, S. (2012). Assessment of the microbial diversity of Brazilian kefir grains by PCR-DGGE and pyrosequencing analysis. *Food Microbiology*, 31(2), 215-221.
234. Magalhães, K. T., Pereira, G. V. d. M., Campos, C. R., Dragone, G., and Schwan, R. F. (2011). Brazilian kefir: structure, microbial communities and chemical composition. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42(2), 693-702.
235. Yüksekdağ, Z. N., Beyatli, Y., and Aslım, B. (2004). Determination of some characteristics coccoid forms of lactic acid bacteria isolated from Turkish kefir with natural probiotic. *LWT - Food Science and Technology*, 37(6), 663-667.
236. Witthuhn, R., Schoeman, T., and Britz, T. (2005). Characterisation of the microbial population at different stages of Kefir production and Kefir grain mass cultivation. *International Dairy Journal*, 15(4), 383-389.
237. Miguel, M. G. d. C. P., Cardoso, P. G., de Assis Lago, L., and Schwan, R. F. (2010). Diversity of bacteria present in milk kefir grains using culture-dependent and culture-independent methods. *Food Research International*, 43(5), 1523-1528.
238. Köktaş, T., Ekıncı, F., and Guzel-Seydim, Z. (2012). Identification of microbial flora in kefir grains produced in Turkey using PCR. *International Journal of Dairy Technology*, 65(1), 126-131.
239. Latorre-García, L., del Castillo-Agudo, L., and Polaina, J. (2007). Taxonomical classification of yeasts isolated from kefir based on the sequence of their ribosomal RNA genes. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23(6), 785-791.

240. Wydes, M., Spillmann, H., and Puhon, Z. (1997). Investigation of the yeast flora in dairy products: a case study of kefir. *Food Technology and Biotechnology*, 35, 299-304.
241. Leite, A. M. d. O., Miguel, M. A. L., Peixoto, R. S., Rosado, A. S., Silva, J. T., and Paschoalin, V. M. F. (2013). Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(2), 341-349.
242. Jeong, D., Kim, D. H., Kang, I. B., Kim, H., Song, K. Y., Kim, H. S., and Seo, K. H. (2017). Characterization and antibacterial activity of a novel exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefirianofaciens* DN1 isolated from kefir. *Food Control*, 78, 436-442.
243. Vinderola, G., Perdigon, G., Duarte, J., Thangavel, D., Farnworth, E., and Matar, C. (2006). Effects of kefir fractions on innate immunity. *Immunobiology*, 211(3), 149-156.
244. de Moreno de LeBlanc, A., Matar, C., Farnworth, E., and Perdigon, G. (2007). Study of Immune Cells Involved in the Antitumor Effect of Kefir in a Murine Breast Cancer Model. *Journal of Dairy Science*, 90(4), 1920-1928.
245. Tamai, Y., Yoshimitsu, N., Watanabe, Y., Kuwabara, Y., and Nagai, S. (1996). Effects of milk fermented by culturing with various lactic acid bacteria and a yeast on serum cholesterol level in rats. *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 81(2), 181-182.
246. Rodrigues, K., Carvalho, J., and Schneedorf, J. (2005). Anti-inflammatory properties of kefir and its polysaccharide extract. *Inflammopharmacology*, 13(5), 485-492.
247. Chen, Z., Shi, J., Yang, X., Nan, B., Liu, Y., and Wang, Z. (2015). Chemical and physical characteristics and antioxidant activities of the exopolysaccharide produced by Tibetan kefir grains during milk fermentation. *International Dairy Journal*, 43, 15-21.
248. Alsha, I. A., Alokiah, B., Al-Deen, R. B., Aljamali, M., Alkadry, R., and Albiski, F. (2017). In Vitro Anticancer Properties of Kefir and Kefir Products Produced by a Novel Method in Syria. 6(5), 1-6.
249. Kwon, Y.-I., Apostolidis, E., and Shetty, K. (2006). Anti-diabetes functionality of kefir culture-mediated fermented soymilk supplemented with *Rhodiola* extracts. *Food Biotechnology*, 20(1), 13-29.
250. Hong, W. S., Chen, Y. P., and Chen, M. J. (2010). The antiallergic effect of kefir *Lactobacilli*. *Journal of Food Science*, 75(8), 244-253.
251. Grishina, A., Kulikova, I., Alieva, L., Dodson, A., Rowland, I., and Jin, J. (2011). Antigenotoxic effect of kefir and ayran supernatants on fecal water-induced DNA damage in human colon cells. *Nutrition and Cancer*, 63(1), 73-79.
252. Brasil, G. A., Silva-Cutini, M. d. A., Moraes, F. d. S. A., Pereira, T. d. M. C., Vasquez, E. C., Lenz, D., Bissoli, N. S., Endringer, D. C., de Lima, E. M., Biancardi, V. C., Maia, J. F., and de Andrade, T. U. (2018). The benefits of soluble non-bacterial

- fraction of kefir on blood pressure and cardiac hypertrophy in hypertensive rats are mediated by an increase in baroreflex sensitivity and decrease in angiotensin-converting enzyme activity. *Nutrition*, 51-52, 66-72.
253. Sharifi, M., Moridnia, A., Mortazavi, D., Salehi, M., Bagheri, M., and Sheikhi, A. (2017). Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties. *Medical Oncology*, 34(11), 183.
 254. Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasseri, M., Farrin, N., Payahoo, L., Gheshlaghi, Z. B., and Vahedjabbari, M. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Public Health*, 44(2), 228.
 255. Macuamule, C. L. S., Wiid, I. J., van Helden, P. D., Tanner, M., and Witthuhn, R. C. (2016). Effect of milk fermentation by kefir grains and selected single strains of lactic acid bacteria on the survival of *Mycobacterium bovis* BCG. *International Journal of Food Microbiology*, 217, 170-176.
 256. Hertzler, S. R., and Clancy, S. M. (2003). Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(5), 582-587.
 257. Bekar, O., Yilmaz, Y., and Gulten, M. (2011). Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Journal of Medicinal Food*, 14(4), 344-347.
 258. Yılmaz, İ., Dolar, M. E., and Özpınar, H. (2019). Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(3), 242.
 259. Alm, L. (1983). Survival rate of *Salmonella* and *Shigella* in fermented milk products with and without added human gastric juice: an *in vitro* study. *Progress in Food and Nutrition Science*, 7(3-4), 19-28.
 260. Maden, D. E. A., and Altun, C. (2012). Probiyotikler ve ağız sağlığı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2012(3), 334-339.
 261. Chulibert, M. E., Koch, K. E., Ferrer, A., and Rigalli, A. (2020). Effect of fermented milk with kefir grains on the *in vitro* demineralization of bovine tooth enamel. 15(3), 205-213.
 262. Jeong, D., Kim, D.-H., Song, K.-Y., and Seo, K.-H. (2018). Antimicrobial and anti-biofilm activities of *Lactobacillus kefirianofaciens* DD2 against oral pathogens. *Journal of Oral Microbiology*, 10(1), 1472985.
 263. Liu, T.-H., Tsai, T.-Y., and Pan, T.-M. (2018). The anti-periodontitis effects of ethanol extract prepared using *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101. *Nutrients*, 10(4), 472.
 264. Maekawa, T., and Hajishengallis, G. (2014). Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD 2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *Journal of Periodontal Research*, 49(6), 785-791.

265. Garcia, V., Knoll, L., Longo, M., Novaes, V., Assem, N., Ervolino, E., de Toledo, B., and Theodoro, L. (2016). Effect of the probiotic *Saccharomyces cerevisiae* on ligature-induced periodontitis in rats. *Journal of Periodontal Research*, 51(1), 26-37.
266. Vieira, L. V., de Sousa, L. M., Maia, T. A. C., Gusmão, J. N. F. M., Goes, P., Pereira, K. M. A., Miyajima, F., and Gondim, D. V. (2021). Milk Kefir therapy reduces inflammation and alveolar bone loss on periodontitis in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 139, 111677.
267. Kobatake, E., Kobayashi, R., Kabuki, T., and Kurita-Ochiai, T. (2019). *Lactobacillus helveticus* SBT2171 upregulates the expression of β -defensin and ameliorates periodontal disease caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and Immunology*, 63(8), 293-302.
268. Khasenbekova, Z., Saduakhasova, S., Gulayev, A., Kushugulova, A., Kozhakhmetov, S., Shakhbayeva, G., Tynybayeva, I., Nurgozhin, T., and Zhumadilov, Z. (2013). Effect of Probiotic Consortium on the Local Inflammatory Process in Chronic Periodontitis. *Central Asian Journal of Global Health*, 2, 109.
269. Riccia, D. D., Bizzini, F., Perilli, M., Polimeni, A., Trinchieri, V., Amicosante, G., and Cifone, M. (2007). Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* CD2 on periodontal disease. *Oral Diseases*, 13(4), 376-385.
270. Staab, B., Eick, S., Knöfler, G., and Jentsch, H. (2009). The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(10), 850-856.
271. Dönmez, D., Şimşek, Ö., ve Kaçar, Y. A. (2015). Yeni nesil DNA dizileme teknolojileri ve bitkilerde kullanımı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 8(1), 30-37.
272. Güzelgül, F. (1990). *Alfa Talasemi Mutasyonlarının DNA Dizi Analizi ile Belirlenmesi*. (Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). Adana, 49.
273. Sanger, F., and Coulson, A. R. (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *Journal of Molecular Biology*, 94(3), 441-448.
274. Sanger, F., Nicklen, S., and Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the national academy of sciences*, 74(12), 5463-5467.
275. Maxam, A. M., and Gilbert, W. (1977). A new method for sequencing DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(2), 560.
276. Üstek, D., ABACI, N., SIRMA, S., and Çakiris, A. (2011). Yeni nesil DNA dizileme. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 1(1), 11-18.
277. Mitreva, M. (2017). The microbiome in infectious diseases *Infectious Diseases*. Elsevier, 68-74.

278. Turan, M. K., Günay, Ö. C., Kayış, S. A., ve Çörtük, M. (2018). Mikrobiyotada 16S rRNA ve Basit Biyoinformatik Analizler. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2(1), 23-34.
279. Gürsoy, N. C., ve Barış, O. (2017). Mikrobiyota Çalışmalarında Moleküler Tanı Yöntemleri. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 56-67.
280. Bursle, E., and Robson, J. (2016). Non-culture methods for detecting infection. *Australian Prescriber*, 39(5), 171.
281. Wade, W. (2002). Unculturable bacteria-the uncharacterized organisms that cause oral infections. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 95(2), 81-83.
282. Morgan, X. C., and Huttenhower, C. (2012). Human Microbiome Analysis. *Public Library of Science Computational Biology*, 8(12), 1002808.
283. Chalmers, T. C., Smith Jr, H., Blackburn, B., Silverman, B., Schroeder, B., Reitman, D., and Ambroz, A. (1981). A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clinical Trials*, 2(1), 31-49.
284. Silness, J., and Loe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121-135.
285. Loe, H., and Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533-551.
286. Ainamo, J., and Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25(4), 229.
287. Allenspach-Petrzilka, G., and Guggenheim, B. (1983). Bacterial invasion of the periodontium; an important factor in the pathogenesis of periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology*, 10(6), 609-617.
288. Jentsch, H. F., Heusinger, T., Weickert, A., and Eick, S. (2020). Professional tooth cleaning prior to non-surgical periodontal therapy: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 91(2), 174-182.
289. Bonito, A. J., Lux, L., and Lohr, K. N. (2005). Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *Journal of Periodontology*, 76(8), 1227-1236.
290. Ridgeway, E. E. (2000). Periodontal disease: diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 12(3), 79-84.
291. Sanz, M., Lau, L., Herrera, D., Morillo, J. M., and Silva, A. (2004). Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(12), 1034-1047.

292. Socransky, S. S. (1970). Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 49(2), 203-222.
293. Berakdar, M., Callaway, A., Eddin, M. F., Roß, A., and Willershausen, B. (2012). Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/photodynamic therapy: six-month study. *Head & Face Medicine*, 8(1), 1-6.
294. Ouwehand, A. C., Kirjavainen, P. V., Shortt, C., and Salminen, S. (1999). Probiotics: mechanisms and established effects. *International Dairy Journal*, 9(1), 43-52.
295. Burton, J., Chilcott, C., Moore, C., Speiser, G., and Tagg, J. (2006). A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *Journal of Applied Microbiology*, 100(4), 754-764.
296. Korbekandi, H., Jahadi, M., Maracy, M., Abedi, D., and Jalali, M. (2009). Production and evaluation of a probiotic yogurt using *Lactobacillus casei* ssp. *casei*. *International Journal of Dairy Technology*, 62(1), 75-79.
297. Matsuoka, T., Sugano, N., Takigawa, S., Takane, M., Yoshimura, N., Ito, K., and Koga, Y. (2006). Effect of oral *Lactobacillus salivarius* TI 2711 (LS1) administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque. *The Journal of Japanese Society of Periodontology*, 48(4), 315-324.
298. Morales, A., Gandolfo, A., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Godoy, C., Garcia-Sesnich, J., Hoare, A., Diaz, P., and Gamonal, J. (2018). Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *Journal of Applied Oral Science*, 26.
299. Matsubara, V. H., Bandara, H., Ishikawa, K. H., Mayer, M. P. A., and Samaranayake, L. P. (2016). The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 14(7), 643-655.
300. Jansen, P. M., Abdelbary, M. M., and Conrads, G. (2021). A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. *Public Library of Science One*, 16(3), 0248308.
301. Ishikawa, H., Aiba, Y., Nakanishi, M., Oh-hashii, Y., and Koga, Y. (2003). Suppression of Periodontal Pathogenic Bacteria in the Saliva of Humans by the Administration of *Lactobacillus salivarius* TI 2711. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)*, 45(1), 105-112.
302. Köll-Klais, P., Mändar, R., Leibur, E., Marcotte, H., Hammarström, L., and Mikelsaar, M. (2005). Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiology and Immunology*, 20(6), 354-361.
303. Jayaram, P., Chatterjee, A., and Raghunathan, V. (2016). Probiotics in the treatment of periodontal disease: a systematic review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(5), 488.

304. Toiviainen, A., Jalasvuori, H., Lahti, E., Gursoy, U., Salminen, S., Fontana, M., Flannagan, S., Eckert, G., Kokaras, A., and Paster, B. (2015). 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. *Clinical Oral Investigations*, 19(1), 77-83.
305. Vicario, M., Santos, A., Violant, D., Nart, J., and Giner, L. (2013). Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 813-819.
306. İnce, G., Gürsoy, H., İpçi Ş, D., Cakar, G., Emekli Alturfan, E., and Yılmaz, S. (2015). Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 86(6), 746-754.
307. Kolawole, K. A., Oziegbe, E. O., and Bamise, C. T. (2011). Oral hygiene measures and the periodontal status of school children. *International Journal of Dental Hygiene*, 9(2), 143-148.
308. Lourens Hattingh, A., and Viljoen, B. C. (2001). Yogurt as probiotic carrier food. *International Dairy Journal*, 11(1-2), 1-17.
309. Benton, D., Williams, C., and Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 355-361.
310. Ross, R., Fitzgerald, G., Collins, K., and Stanton, C. (2002). Cheese delivering biocultures-probiotic cheese. *Australian Journal of Dairy Technology*, 57(2), 71.
311. Mokoena, M. P., Mutanda, T., and Olaniran, A. O. (2016). Perspectives on the probiotic potential of lactic acid bacteria from African traditional fermented foods and beverages. *Food & Nutrition Research*, 60(1), 29630.
312. Panghal, A., Janghu, S., Virkar, K., Gat, Y., Kumar, V., and Chhikara, N. (2018). Potential non-dairy probiotic products—A healthy approach. *Food Bioscience*, 21, 80-89.
313. Coskun, F. (2017). A traditional Turkish fermented non-alcoholic grape-based beverage, “Hardaliye”. *Beverages*, 3(1), 2.
314. Coskun, F. (2017). A traditional Turkish fermented non-alcoholic beverage, “Shalgam”. *Beverages*, 3(4), 49.
315. Orgeron II, R. P., Corbin, A., and Scott, B. (2016). Sauerkraut: a probiotic superfood. *Functional Foods in Health and Disease*, 6(8), 536-543.
316. Irkin, R., and Songun, G. E. (2012). Applications of probiotic bacteria to the vegetable pickle products. *Scientific Reviews and Chemical Communications*, 2(4), 562-567.

317. Guo, C.-F., Zhang, S., Yuan, Y.-H., Yue, T.-L., and Li, J.-Y. (2015). Comparison of *Lactobacilli* isolated from Chinese suan-tsai and koumiss for their probiotic and functional properties. *Journal of Functional Foods*, 12, 294-302.
318. Sengun, I. Y., and Kirmizigul, A. (2020). WITHDRAWN: Probiotic potential of Kombucha. *Journal of Functional Foods*, 104284.
319. Shimakawa, Y., Matsubara, S., Yuki, N., Ikeda, M., and Ishikawa, F. (2003). Evaluation of *Bifidobacterium breve* strain Yakult-fermented soymilk as a probiotic food. *International Journal of Food Microbiology*, 81(2), 131-136.
320. Mortazavian, A., Khosrokhavar, R., Rastegar, H., and Mortazaei, G. (2010). Effects of dry matter standardization order on biochemical and microbiological characteristics of freshly made probiotic Doogh (Iranian fermented milk drink). *Italian Journal of Food Science*, 22(1), 98-104.
321. Aksu, F. Y., Kahraman, T., ve Altunatmaz, S. S. (2010). Probiyotik gıdalar ve insan sağlığı üzerindeki etkileri. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi*(19), 90-95.
322. Gezginc, Y. (2016). Determination of Microbial Dynamics and Some Metabolite Formation of Semi-Dried Tarhana Produced from Home-Made Yoghurt. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19(3), 33-41.
323. Yuksekdog, Z. N., and Aslim, B. (2010). Assessment of potential probiotic and starter properties of *Pediococcus* spp. isolated from Turkish-type fermented sausages (Sucuk). *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 20(1), 161-168.
324. Topçu, K. C., Kaya, M., and Kaban, G. (2020). Probiotic properties of lactic acid bacteria strains isolated from pastırma. *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*, 134, 110216.
325. Singh, V. P., Sharma, J., Babu, S., Rizwanulla, S. A., and Singla, A. (2013). Role of probiotics in health and disease: a review. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 63(2), 253-257.
326. Chae, D.-J., Lee, K.-S., and Jang, K.-H. (2011). Effect of amount of probiotics and yeast as starter on quality characteristics of sourdough bread. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, 12(6), 2652-2659.
327. Lamsal, B., and Faubion, J. (2009). The beneficial use of cereal and cereal components in probiotic foods. *Food Reviews International*, 25(2), 103-114.
328. Mickowska, B., Romanova, K., and Urminska, D. (2019). Reduction of immunoreactivity of rye and wheat prolamins by lactobacilli and Flavourzyme proteolysis during sourdough fermentation--a way to obtain low-gluten bread. *Journal of Food & Nutrition Research*, 58(2).
329. Fekri, A., Torbati, M., Yari Khosrowshahi, A., Bagherpour Shamloo, H., and Azadmard-Damirchi, S. (2020). Functional effects of phytate-degrading, probiotic lactic acid bacteria and yeast strains isolated from Iranian traditional sourdough on the

- technological and nutritional properties of whole wheat bread. *Food Chemistry*, 306, 125620.
330. Ayar, A., and Burucu, H. (2013). Effect of whey fractions on microbial and physicochemical properties of probiotic ayran (drinkable yogurt). *International Food Research Journal*, 20(3), 1409.
 331. Dhingra, K., and Vandana, K. L. (2011). Indices for measuring periodontitis: a literature review. *International Dental Journal*, 61(2), 76-84.
 332. Löe, H. (1967). The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology*, 38(6), 610-616.
 333. Demirel, K., Dişçi, R., ve Meriç, H. (1996). Periodontal Yıkım Görülmeyen Bölgelerde Gingival İndeks ve Sondlamada Kanama Değerlendirmelerinin İlişkisi *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 30(1), 12-16.
 334. Twetman, S., Derawi, B., Keller, M., Ekstrand, K., Yucel-Lindberg, T., and Stecksen-Blicks, C. (2009). Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontologica Scandinavica*, 67(1), 19-24.
 335. Kaldahl, W. B., Kalkwarf, K. L., Patil, K. D., Dyer, J. K., and Bates Jr, R. E. (1988). Evaluation of four modalities of periodontal therapy: mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *Journal of Periodontology*, 59(12), 783-793.
 336. Mustafa, U., ve ELTAS, Ş. D. Periodontal hastalıklarda MMP-8'in rolü. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 25, 80-85.
 337. Laleman, I., Pauwels, M., Quirynen, M., and Teughels, W. (2020). A dual-strain *Lactobacilli reuteri* probiotic improves the treatment of residual pockets: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(1), 43-53.
 338. Kang, M.-S., Oh, J.-S., Lee, H.-C., Lim, H.-S., Lee, S.-W., Yang, K.-H., Choi, N.-K., and Kim, S.-M. (2011). Inhibitory effect of *Lactobacillus reuteri* on periodontopathic and cariogenic bacteria. *The Journal of Microbiology*, 49(2), 193-199.
 339. Wara-Aswapati, N., Pitiphat, W., Chanchaimongkon, L., Taweekaisupapong, S., Boch, J., and Ishikawa, I. (2009). Red bacterial complex is associated with the severity of chronic periodontitis in a Thai population. *Oral Diseases*, 15(5), 354-359.
 340. Sharma, A. (2010). Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontology 2000*, 54(1), 106.
 341. Wadhwani, R. B., Chaudhary, M. S., Tharani, D. A., and Chandak, S. A. (2013). Effect of scaling and root planing on detection of *Tannerella forsythia* in chronic periodontitis. *Journal of Oral Diseases*, 2013.
 342. Lanza, E., Magan Fernandez, A., Bermejo, B., De Rojas, J., Marfil Alvarez, R., and Mesa, F. (2016). Complementary clinical effects of red complex bacteria on generalized periodontitis in a caucasian population. *Oral Diseases*, 22(5), 430-437.

343. Ready, D., D'Aiuto, F., Spratt, D. A., Suvan, J., Tonetti, M. S., and Wilson, M. (2008). Disease severity associated with presence in subgingival plaque of *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Tannerella forsythia*, singly or in combination, as detected by nested multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(10), 3380-3383.





EK-1. Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 03.09.2020-E.20444



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 21071282-050.99-
Konu : Etik Kurul

Sayın Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Periodontal Hastalıkta Disbiyozisin Önlenmesinde Probiyotiklerin Rolü" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
Kurul Başkanı

Önemli Not 1: Yardımcı Araştırmacılar; Doç. Dr. Gülçin AKÇA ve Araş. Gör. Dt. Tuğba ŞAHİN

Önemli Not 2: Sağlık Bakanlığına başvuruda bulunacak çalışmaların, Kurulumuz tarafından incelenmiş ve onaylanmış "**Değerlendirilen Belgeler**" kısmında belirtilmiş olan **Tarih ve Versiyon/Revizyon numaralarının** yazılması gerekmektedir. Aksi takdirde Sağlık Bakanlığına teslim edilen belgelerde Tarih ve Versiyon/Revizyon numaralarında uyumsuzluk yaşanmaktadır ve bu nedenle dosyalar reddedilmektedir. Bu konuya önem verilmesi bilgilerinize sunulur.

Ek: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

EK-1. (devam) Etik Kurul Raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ tarafından gönderilen "Periodontal Hastalıkta Disbiyozisin Önlenmesinde Probiyotiklerin Rolü" konulu çalışmanın kabulüne,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVAN/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVAN/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVAN/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

EK-1. (devam) Etik Kurul Raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ tarafından gönderilen "Periodontal Hastalıkta Disbiyozisin Önlenmesinde Probiyotiklerin Rolü" konulu çalışmanın kabulüne.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.06.2020	VERSİYON 4	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	24.06.2020	VERSİYON 5	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	12.05.2020	VERSİYON 3	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	12.05.2020 - VERSİYON 3	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: GÜDHKAEK.2020.14/1	Tarih: 02.07.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığının toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *
Prof. Dr. Tüfay ALAÇAM	Endodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU (Başkan ve Üye Değil)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Hülya ERTEN	Restoratif Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Burcu BALOŞ TUNCER	Ortodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Şebnem GÜLEN	Fizyoloji	Ufuk Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ	Pedodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Orhan Mecit ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Doç. Dr. Ferhan EĞİLMEZ (Başkan ve Üye Değil)	Protetik Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR (Başkan ve Üye Değil)	Periodontoloji	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒

EK-2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kabul Yazısı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

14.08.2020

Prof. Dr. Nurdan Özmeriç Kurtuluş
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Bişkek Caddesi 82.Sok No:4 Emek/Ankara

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 20.02.2020 tarihli, E.95293 sayılı yazınız.
b) Kurum evrak kayıt 13.08.2020 tarihli, E.366322 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen ilaç dışı klinik araştırmaya ait başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Çalışmanın Adı:	Periodontal hastalıkta disbiyozisin önlenmesinde probiyotiklerin rolü
Koordinatör:	Prof. Dr. Nurdan Özmeriç Kurtuluş
Koordinatör Merkez:	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi KAEK

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı'na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkartılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu çalışmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar

Sığırcıca Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel : (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ttck-eizys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza adı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : YalUyM0Fyak1U2mxXYalUyQ3N8ZW36

EK-2. (devam) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kabul Yazısı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	12.06.2020	4
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	24.06.2020	5
Olgu Rapor Formu	12.05.2020	3
Hasta Anketi	12.05.2020	2
Bütçe	12.05.2020 imza tarihli	-
Etik Kurul Kararı	02.07.2020	GÜDHKAEK. 2020.14/1

İlgi a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

EK-3. Olgu Raporu

1

12.05.2020/Ver.2/2 sayfa

PROBİYOTİK ve KEFİR KULLANIMI İLE İLGİLİ HASTA ANKETİ**Gönüllü Kodu:**

1. Tıbbi olarak herhangi bir rahatsızlığa sahip misiniz? Evet ☐ Hayır ☐
2. 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı var mı? Evet ☐ Hayır ☐
3. Hamilelik veya hamilelik olasılığı var mı? Evet ☐ Hayır ☐
4. Emzirme döneminde misiniz? Evet ☐ Hayır ☐
5. Tıbbi bir rahatsızlığa sahip hastalarda ilaç kullanımı var mı? Evet ☐ Hayır ☐
6. Sigara kullanıyor musunuz? Evet ☐ Hayır ☐
7. Sigarayı 1 sene içerisinde bıraktınız mı? Evet ☐ Hayır ☐
8. Aşağıda yazan ürünleri kullanıyorsanız kullanım sıklığını belirtiniz.

Besinler ya da gıda takviyeleri	Her gün	Haftada 3-4	Haftada 1-2	Ayda 1	Ayda 2	Yılda 1	Hiç	Miktar
Yoğurt								
Probiyotikli yoğurt								
Boza								
Tarhana								
Sucuk								
Pastırma								
Soya sosu								
Turşu								

EK-3. (devam) Olgu Raporu

2

12.05.2020/Ver.2/2 sayfa

Ekşi mayalı ekmek								
Tam tahıllı ekmek								
Çavdar ekmeği								
Kepekli ekmek								
Bitter çikolata								
Ayran								
Şalgam								

9. Probiyotik tableti (Çiğneme tableti ya da tablet formunda) ya da kefiri düzenli olarak kullanıyor musunuz?

Kullanıyorsanız günün hangi saatlerinde tüketiyorsunuz?

- 09.00-11.00 (Sabah) ☐
- 11.00-13.00 ☐
- 13.00-15.00 (Öğle) ☐
- 15.00-19.00 ☐
- 19.00-21.00 (Akşam) ☐

EK-3. (devam) Olgu Raporu

1

12.05.2020/Ver.3/2

Çalışmanın Adı: "Periodontal hastalıkta disbiyozisin önlenmesinde probiyotiklerin rolü"

Gönüllü Kodu:

Randevu Tarihleri:

Başlangıç ☐

1. AY ☐

3. AY ☐

PLAK İNDEKSİ

GINGIVAL INDEXES

CEP DERİNLİĞİ

SONDLAMADA KANAMA

EK-3. (devam) Olgu Raporu

2

12.05.2020/Ver.3/2

ATAŞMAN KAYBI

EK-4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam formu

1
24.06.2020/Ver 5/4 sf

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı : "Periodontal hastalıkta disbiyozisin önlenmesinde probiyotiklerin rolü"

Sorumlu Araştırmacının Adı : Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

Diğer Araştırmacıların Adı: Doç .Dr. Gülçin AKCA

Diğer Araştırmacıların Adı: Dt. Tuğba ŞAHİN

"Periodontal hastalıkta disbiyozisin önlenmesinde probiyotiklerin rolü" isimli bir çalışmada yer almak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve /ve ya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve sorularınız tam olarak cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu katıldığınız çalışmanın amacı; periodontitisli hastaların tedavisinde başlangıç periodontal tedaviye ek probiyotiklerin tablet olarak, kefir tüketiminin sıvı olarak yapılmasının ağız içerisindeki hastalık yapan bakteri değişiminde ve dişeti sağlığının iyileşmesinde etkili olması için ölçülmesinin klinik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesidir.

Araştırmaya devam etmemiz için öngörülen süre 3 aydır.

Çalışmaya tek merkezde (Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği) 18-70 yaşları arasında dişeti hastalığı ile müracaat eden hastaların alınması planlanmaktadır. Yapılan istatistiksel hesaplama sonucunda 36 hastanın dahil edilmesi öngörülmüştür.

Katılacağınız bu çalışmada iki farklı gıda takviyesi yapılacaktır.

Grup 1: Probiyotik + Başlangıç periodontal tedavi

Grup 2: Kefir + Başlangıç periodontal tedavi

Grup 3: Başlangıç periodontal tedavi

EK 4. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam formu

2

24.06.2020/Ver 5/4 sf

Katılacağınız bu çalışmaya ait yukarıda belirtilen gruplara hekiminiz tarafından rastgele atanma (Gruplara rastgele yerleştirme) olasılığınız bulunmaktadır.

Çalışmaya katılmanız durumunda tarafımızdan belirlenen ölçümler (Plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama, cep derinliği ölçümleri, klinik ataşman seviyesi) klinikte kullanılan rutin bir sond (bölgeye özgü kullanılan alet) yardımıyla başlangıçta, 1. ayda ve 3. ayda yapılacaktır. İndeks alınımını takiben 14 gün boyunca günde bir kere çiğneme tableti olarak probiyotik, sıvı olarak kefir tükettirilecektir ya da hiçbir gıda takviyesi verilmeyecektir. Başlangıçta periodontal tedavide dış yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılacaktır. İlk seans ve 3. ayın sonunda rutin bir sond yardımıyla nazikçe dişeti seviyesi altından plak (eklenti) ve bakteri tanımlaması için DNAları (genetik yapısı) incelenecektir. DNA dizileme analizi yöntemi ile hastalığa özgü bakteri türlerinin varlığı belirlenecektir. Bu yöntemle, hastalığa özgü bakterilerin genetik şifreleri belirlendikten sonra diğer bilgilerle karşılaştırılıp bu bakteriler tespit edilecektir. Tüm işlemler Ankara'da laboratuvar ortamında yapılacaktır.

TEDAVİ ŞEMASI

Tedavi sırasında kullanılacak kefirin yararları:

- 1) Bağımsızlık sistemini güçlendirir.
- 2) Sindirim sisteminde mevcut bakteri ve mikropların temizlenmesine yardımcı olur.
- 3) Yüksek kalsiyum ve magnezyum içeriği ile kemik sağlığını korur.

Kefirin kullanımıyla ilgili literatüre geçmiş herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Tedavi sırasında kullanılacak probiyotiğin yararları:

- 1) Probiyotik mikroorganizmalar sindirim sistemini düzenler.
- 2) Bağımsızlık sistemini desteklemeye yardımcı olur.

Tedavi sırasında kullanılacak probiyotiğin yan etkileri:

- 1) Bulantı
- 2) Mide gurultusu
- 3) Gaz
- 4) Bağırsak ağrısı
- 5) Baş ağrısı
- 6) Yumuşak dışkı
- 7) İshal
- 8) Dişetlerinde yara oluşumuna düşük olasılıkla olsa bile neden olabilir.

Çalışmaya katılmanız durumunda herhangi bir mali yük altına girmeyeceksiniz ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Yapılacak işlem sonrası hekiminizin önerilerine uymanız ve kontrol randevularınıza düzenli, aksatmadan gelmeniz gerekmektedir.

EK 4. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam formu

3
24.06.2020/Ver 5/4 sf

Çalışmaya katılımınız sizin isteğinize bağlı olup, istediğiniz zaman herhangi bir cezaya ve ya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir ve ya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Herhangi bir yan etki ile karşılaştığınızda çalışmadan çekilme hakkına sahipsiniz.

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanılacaktır. Çalışmanın sonunda, bilgi isteme hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma sonunda tıbbi literatürde yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

İzleyicilerin, yoklama yapan kişilerin, etik kurulun, kurumların ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimi mümkün olabilir; ancak kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu formun kanuni temsilci tarafından imzalanması durumunda kanuni temsilci tarafından söz konusu erişime izin verilmiş sayılır.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılıp devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edilmesi durumunda siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz.

Herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişilebileceği telefon numaraları aşağıda belirtilmiştir:

Katılımcı / Hasta Beyanı-1

Bilgilendirilmiş gönüllü onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmacı ADI-SOYADI:

İMZASI:

TARİH:

Gönüllünün ADI-SOYADI :

İMZASI:

TARİH:

(Gerekliyse) onam işlemine tanık olan kişinin ADI SOYADI :

EK 4. (devam) Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam formu

4
24.06.2020/Ver 5/4 sf

Katılımcı / Hasta Beyanı-2

Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunda şahsımda dişetinin altından bakteri plağı (örnek) alınıp hastalığa özgü bakterilerin genetik şifrelerinin belirlenip değerlendirilmesi için DNA dizileme analizi yapılması gerektiği ile ilgili yukarıdaki açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Araştırmacı ADI-SOYADI:

İMZA:

TARİH:

Gönüllünün ADI-SOYADI :

İMZA:

TARİH:

(Gerekçiyorsa) onam işlemine tanık olan kişinin ADI SOYADI :

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ŞAHİN, Tuğba

Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lise	Ankara Atatürk Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2016 – Devam ediyor	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2014	Özel Muayenehane	Diş Hekimi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Şahin, T., Gürbüz, S., & Kaygisiz, E. (2021). Periodontal Approach of A Patient With Periodontitis Before Orthodontic Treatment: Long Term Follow-Up. *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*, 2(3), 4-11.

2. Şahin, T., & Özmeriç, N. Bakterilerilerden Gelen Yaşam: Diş Hekimliğinde Probiyotiklerin Kullanım Alanları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 10(2), 135-142.

Posterler

1. Generalize Agresif Periodontitis Vakasında Periodontal ve Ortodontik Tedavi: Vaka Raporu. Şahin, T., Gürbüz, S., & Kaygisiz, E., (2019). 49. Türk Periodontoloji Derneği Uluslararası Kongresi, İstanbul, Türkiye.
2. Travmatik Sublüksasyon Görülen Daimi Keser Dişte Periodontal ve Restoratif Tedavi: Olgu Raporu. Şahin, T. (2020). 1. Genç Akademisyenler Kongresi, Ankara, Türkiye.

Projeler

1. Periodontal hastalıkta disbiyozisin önlenmesinde probiyotiklerin rolü-Gazi Üniversitesi BAP- 03/2020-18/ Araştırmacı

Hobiler

Müzik (Ney üfleme, koro (Türk Sanat Müziği, Türk Halk Müziği), şan (Opera, Pop), org çalma), Ebru sanatı, Resim, Yemek (Uzakdoğu mutfağı)



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

