

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

# **PROBİYOTİK AJAN KULLANIMININ PLAK GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ: KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Dt. Bahar ALKAYA

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI  
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANI  
Prof. Dr. Cenk HAYTAÇ

ADANA-2015

## KABUL VE ONAY

### Çukurova Üniversitesi Dekanlığı

Periodontoloji Anabilim Dalı

Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan  
“**Probiyotik Ajan Kullanımının Plak Gelişimi Üzerine Etkileri: Klinik  
Değerlendirme**” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Diş Hekimliği'nde  
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarihi: 10/07/2015**

### TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet Cenk HAYTAÇ  
Çukurova Üniversitesi  
**Başkan**

Prof. Dr. Onur UÇAK ÖZÇELİK  
Çukurova Üniversitesi  
**Üye**

Prof. Dr. Berrin ÜNSAL  
Gazi Üniversitesi  
**Üye**

Prof. Dr. Deniz ÇETİNER  
Gazi Üniversitesi  
**Üye**

Doç. Dr. Ufuk TATLI  
Çukurova Üniversitesi  
**Üye**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca benden desteğini, bilgisini, yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, insani ve ahlaki değerleri ile kendime örnek edindiğim, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden faydalanırken gösterdikleri hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Cenk HAYTAÇ, değerli hocam sayın Prof Dr. Onur UÇAK ÖZÇELİK başta olmak üzere;

Birlikte çalıştığım periodontoloji ana bilim dalındaki değerli asistan arkadaşlarım

Murat CÖMERT'e, Eftal YILMAZ'a, Mine idil BALTALI'ya, Serpil ÇEKİN YÜCEL'e,

Büyük bir mutluluk keyifle çalıştığım, çok güzel anılar paylaştığım, uzmanlık eğitimimin en güzel hediyesi olan Seray KEÇELİ'ye,

Değerli çalışma arkadaşlarım Ebru YAVRI'ya, Çiğdem UÇAR YAVAŞ'a, Gül KURTAR'a, Sevil ESENKURT'a,

Her konuda destek ve sevgileriyle yanımda olan Hacer Nida UĞUZ'a ve Melis DARAOĞLU' na,

Manevi desteklerini esirgemeyen dostlarım İlkay ALUÇ'a, Hilal KAPLAN'a, İlkay ZENCİRLİ'ye,

Kardeş kadar yakınım olan, aramızda mesafeler olsa da her zaman yanımda hissettiğim Bengü TÜRK' e, PELİN KARADENİZ'e,

Beni her koşulda sevip destekleyen, karşılıksız sevgileri ve emekleri için sevgili anne- babam Hatice-Mustafa ALKAYA, ablam ve kardeşlerim Refika-Gizem-Ahmet ALKAYA' ya İyi günde kötü günde yanımda olan bütün asistan arkadaşlarım ve hocalarıma...

İçtenlikle teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                                  | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                                              | ii   |
| ÇİZELGELER DİZİNİ .....                                                        | iv   |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                       | v    |
| ÖZET .....                                                                     | vii  |
| ABSTRACT .....                                                                 | viii |
| 1. GİRİŞ .....                                                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                        | 3    |
| 2.1. Dental Plak Yapısı .....                                                  | 3    |
| 2.2. Dental Plak Oluşumu .....                                                 | 5    |
| 2.2.1. Pelikül Formasyonu .....                                                | 5    |
| 2.2.2. Başlangıç Adezyonu ve Bakteri Ataçmanı .....                            | 5    |
| 2.2.3. Kolonizasyon ve Plak Matürasyonu .....                                  | 6    |
| 2.3. Periodontal Sağlıkta ve Hastalıkta Periodontal Bölgedeki Mikroflora ..... | 7    |
| 2.4. Plağa Bağlı Gingivitis .....                                              | 8    |
| 2.4.1. Gingivitis Gelişimindeki Farklı Evreler .....                           | 9    |
| 2.4.1.1. Başlangıç Diş Eti Lezyonu .....                                       | 9    |
| 2.4.1.2. Erken Diş Eti Lezyonu .....                                           | 10   |
| 2.4.1.3. Yerleşik Diş Eti Lezyonu .....                                        | 11   |
| 2.5. Plağa Bağlı Gingivitis Tedavisi .....                                     | 11   |
| 2.6. Probiyotikler .....                                                       | 14   |
| 2.7. Probiyotiklerin Taşınması Gereken Özellikler .....                        | 17   |
| 2.8. Probiyotiklerin Sınıflandırılması .....                                   | 18   |
| 2.9. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları .....                                  | 21   |
| 2.10. Probiyotiklerin Sağlığa Faydaları .....                                  | 22   |
| 2.11. Prebiyotikler .....                                                      | 23   |
| 2.12. Diş Hekimliğinde Probiyotiklerin Kullanımı .....                         | 23   |
| 2.12.1. Periodontolojide Probiyotik Kullanılması .....                         | 26   |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                                       | 30   |
| 3.1. Hastalar .....                                                            | 30   |
| 3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....                      | 30   |
| 3.1.2. Hastaların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri .....                        | 31   |

|                                               |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| 3.2. Randomizasyon ve Çalışma Grupları .....  | 31        |
| 3.3. Çalışma Ürünü .....                      | 31        |
| 3.4. Çalışma Protokolü.....                   | 32        |
| 3.5. Klinik Ölçümler .....                    | 33        |
| 3.5.1. Plak indeks (Pİ).....                  | 33        |
| 3.5.2. Gingival İndeks (Gİ) .....             | 34        |
| 3.5.3. Kanama İndeksi (Kİ) .....              | 34        |
| 3.5.4. Cep Derinliği (CD).....                | 34        |
| 3.5.5. Diş Eti Çekilmesi (DEÇ).....           | 35        |
| 3.5.6. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS) .....    | 35        |
| 3.5.7. Dil Boyama İndeks Skorları .....       | 35        |
| 3.6. İstatistiksel Analiz.....                | 38        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                      | <b>39</b> |
| 4.1. Klinik Değerlendirme Bulguları .....     | 39        |
| 4.1.1. Plak İndeks Bulguları .....            | 39        |
| 4.1.2. Gingival İndeks Bulguları .....        | 39        |
| 4.1.3. Kanama İndeksi Bulguları .....         | 40        |
| 4.1.4. Cep Derinliği Bulguları .....          | 40        |
| 4.1.5. Diş Eti Çekilmesi Bulguları.....       | 41        |
| 4.1.6. Klinik Ataçman Seviyesi Bulguları..... | 41        |
| 4.1.7. Dil İndeks Bulguları.....              | 42        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                       | <b>43</b> |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>          | <b>51</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                         | <b>52</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                         | <b>64</b> |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|                    |                                                                                |    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Çizelge 1.</b>  | Probiyotiklerin Tanımı .....                                                   | 16 |
| <b>Çizelge 2.</b>  | Probiyotiklerin Sınıflandırılması .....                                        | 19 |
| <b>Çizelge 3.</b>  | Probiyotiklerle Yapılan Çürük Araştırmalar .....                               | 25 |
| <b>Çizelge 4.</b>  | Probiyotiklerle Yapılan Gingivitis Araştırmaları .....                         | 27 |
| <b>Çizelge 5.</b>  | Probiyotiklerle Yapılan Kronik Parodontitis Araştırmaları .....                | 29 |
| <b>Çizelge 6.</b>  | Klinik ölçümlerin, probiyotik ve plasebo tabletlerin uygulama aralıkları ..... | 36 |
| <b>Çizelge 7.</b>  | Çalışma Akış Grafiği .....                                                     | 37 |
| <b>Çizelge 8.</b>  | Gruplara ait plak indeks skorları .....                                        | 39 |
| <b>Çizelge 9.</b>  | Gruplara Ait Gingival İndeks Skorları .....                                    | 40 |
| <b>Çizelge 10.</b> | Gruplara ait kanama indeks skorları .....                                      | 40 |
| <b>Çizelge 11.</b> | Gruplara ait Cep Derinliği Skorları .....                                      | 41 |
| <b>Çizelge 12.</b> | Diş eti çekilmesi skorları .....                                               | 41 |
| <b>Çizelge 13.</b> | Gruplara ait klinik ataçman seviyesi skorları .....                            | 42 |
| <b>Çizelge 14.</b> | Gruplara ait dil indeks skorları .....                                         | 42 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                       |                             |
|-----------------------|-----------------------------|
| <b>A. israelii</b>    | : Actinomyces israelii      |
| <b>A. naeslundii</b>  | : Actinomyces naeslundii    |
| <b>A. viscosus</b>    | : Actinomyces viscosus      |
| <b>B. clausii</b>     | : Basillus clausii          |
| <b>B. indicus</b>     | : Basillus indicus          |
| <b>B. subtilis</b>    | : Basillus subtilis         |
| <b>B. megaterium</b>  | : Basillus megaterium       |
| <b>B. pumilis</b>     | : Basillus pumilis          |
| <b>CD</b>             | : Cep derinliği             |
| <b>C. difficile</b>   | : Clostridium difficile     |
| <b>CFU</b>            | : Colony forming units      |
| <b>DEÇ</b>            | : Diş eti çekilmesi         |
| <b>DOS</b>            | : Diş eti oluğu sıvısı      |
| <b>EPS</b>            | : Egzopolisakkarit          |
| <b>E faecium</b>      | : Enterococcus faecium      |
| <b>F. nucleatum</b>   | : Fusobacterium nucleatum   |
| <b>Gİ</b>             | : Gingival indeks           |
| <b>KAS</b>            | : Klinik ataçman seviyesi   |
| <b>Kİ</b>             | : Kanama indeksi            |
| <b>L. acidophilus</b> | : Lactobacillus acidophilus |
| <b>L. bifidum</b>     | : Lactobacillus bifidum     |
| <b>L. bulgaricus</b>  | : Lactobacillus bulgaricus  |
| <b>L. brevis</b>      | : Lactobacillus brevis      |
| <b>L. casei</b>       | : Lactobacillus casei       |
| <b>L. reuteri</b>     | : Lactobacillus reuteri     |
| <b>L. rhamnosus</b>   | : Lactobacillus rhamnosus   |
| <b>L. sporogenes</b>  | : Lactobacillus sporogenes  |
| <b>L. termophilus</b> | : Lactobacillus termophilus |
| <b>MDP</b>            | : Mikrobiyal dental plak    |
| <b>P. gingivalis</b>  | : Porphyromonas gingivalis  |

|                      |                            |
|----------------------|----------------------------|
| <b>P. intermedia</b> | : Prevotella intermedia    |
| <b>PI</b>            | : Plak indeks              |
| <b>S. aureus</b>     | : Staphylococcus aureus    |
| <b>S. miller</b>     | : Streptococcus miller     |
| <b>S. mutans</b>     | : Streptococcus mutans     |
| <b>S. oralis</b>     | : Streptococcus oralis     |
| <b>S. salivarius</b> | : Streptococcus salivarius |
| <b>S. sanguis</b>    | : Streptococcus sanguis    |
| <b>S. sanguinis</b>  | : Streptococcus sanguinis  |
| <b>T. denticola</b>  | : Treponema denticola      |
| <b>T. forsythia</b>  | : Tannerella forsythia     |
| <b>W. cibaria</b>    | : <i>Weissella cibaria</i> |
| <b>WHO</b>           | : Dünya sağlı örgütü       |



## ÖZET

### Probiyotik Ajan Kullanımının Plak Gelişimi Üzerine Etkisi: Klinik Değerlendirme

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmanın amacı gingivitis hastalarında probiyotik ajan kullanımının plak gelişimi üzerine etkilerini klinik olarak değerlendirmektir.

Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı, 18-30 yaşları arasında 40 gingivitis hastası dahil edildi. Hastalar rastgele test (20 hasta - probiyotik içerikli fırça temizleme solüsyonu, probiyotik içerikli diş macunu, probiyotik içerikli ağız gargarası) ve kontrol (20 hasta - plasebo içerikli fırça temizleme solüsyonu, plasebo içerikli diş macunu, plasebo içerikli ağız gargarası) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların başlangıç klinik ölçümlerinin (cep derinliği, ataçman kaybı, gingival çekilme, plak indeks, gingival indeks, sondalamada kanama, dil boyama indeksi) alınmasından sonra hastaların periodontal tedavilerine başlandı. Başlangıç periodontal tedavinin ardından hastalar 3 hafta sonra tekrar çağırıldı. İki tüp diş macunu, iki kutu ağız gargarası, 10 adet fırça temizleme solüsyonu hastalara verildi. Hastalar ürünleri 8 hafta kullanmaları konusunda bilgilendirildi. 3. Hafta ve 11. hafta klinik ölçümler tekrar edildi.

Çalışmanın sonucunda test grubunda plak indeksi, gingival indeks, kanama indeksi skorları kontrol grubuna göre daha az çıksa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Gingivitis, plak, periodontal tedavi, probiyotik

## **ABSTRACT**

### **Effects Of Probiotic Containing Agents On plaque Growth; Clinical Analysis**

The aim of this randomized, double-blind, placebo-controlled study was to evaluate the effects of probiotic agents on plaque regrowth in gingivitis patients.

After baseline clinical measurements (pocket depth, attachment loss, gingival recession, plaque index, gingival index, bleeding on probing, tongue index) 40 gingivitis patients (aged between 18-30) were randomized in test group (20 patients- probiotic toothbrush cleaner, probiotic toothpaste and probiotic mouth wash) and control group (20 patients- placebo toothbrush cleaner, placebo toothpaste, placebo mouthwash). 3 weeks after scaling and root planning, the patients were asked to use the products for 8 weeks. All clinical measurements repeated at 3rd and 11th weeks.

The results of this study showed that the test group had less plaque index, gingival index, bleeding on probing scores (although not statistically significant) compared to the controls.

**Key Words:** Gingivitis, plaque, periodontal treatment, probiotic

# 1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, gelişiminde plak biyofilmin rol oynadığı, diş eti ve dişleri destekleyen dokuları etkileyen iltihabi hastalıklardır. Periodontal hastalıklar genellikle diş eti iltihabı (gingivitis) ile başlar. Gingivitis, en sık görülen periodontal hastalıktır. Periodontal dokulardan sadece diş etinin sağlığını kaybetmesiyle ortaya çıkan klinik tablodur. Diğer periodontal dokularda henüz hasar yoktur. Gingivitisin etkili bir ağız bakımıyla iyileşmesi mümkündür. Gingivitis tedavi edilmezse periodontitise ilerleyerek diş eti ve dişleri destekleyen alveol kemiğinde geri dönüşümü olmayan bir hasar oluşturabilir.

Diş eti hastalıklarının erken safhalardaki tedavisi diş yüzey temizliğidir. Bu aşamada dişlerin etrafındaki ceplerden bakteri birikintileri, biofilm ve diş taşları uzaklaştırılır. Bu işlemlerle iltihaba neden olan bakteriler ve toksin maddeler ağızdan uzaklaştırılır. Diş eti hastalıklarının erken safhalarında uygulanan bu işlemler genellikle yüz güldürücü sonuçlar için yeterli olmaktadır.

Ağız yolu ile yeterli miktarda alındığında, genel sağlığı daha iyi hale getirebilen, doğal yollarla elde edilen, sağlıklı bağırsak bakteri florasını destekleyen yaşayan mikroorganizmalar (m.o.) probiyotik olarak tanımlanmıştır.

Mekanik tedaviyi desteklemek için; standart periodontal tedaviyi takiben oral ekolojinin probiyotik olarak adlandırılan yararlı türler ile kolonizasyonlarını sağlamak günümüzdeki yeni yaklaşımlardandır. Bu yaklaşımın dayandığı prensip, yararlı bakteri türlerinin uygulanmasının oral kavitede patojenik türlerin yeniden kolonizasyonlarını inhibe etmeleri ve tedavi sonrası patojenik türlerin kolonizasyonlarını engellemeleri yolu ile gerçekleşmesi düşüncesidir. Bu tedavi stratejisinin amacı kısa ve uzun dönem klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını periodontal tedavi sonrası daha yararlı biyofilm oluşumuna yönlendirerek gerçekleştirmektir.

Probiyotik olarak sınıflanabilecek çok sayıda değişik organizma bulunmaktadır. En genel probiyotik aileleri laktobasiller ve bifidobakterilerdir. Diş hekimliğinde bu iki probiyotik türü ile ilgili periodontal sağlığa katkılarını kanıtlayan çok sayıda çalışma olmasına rağmen basillus türleri üzerine çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız basillus içeren probiyotik ajanların plak gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum; diş eti, periodontal ligament, sement ve alveoler kemiğin oluşturduğu, diş destekleyen yapıların tamamını ifade eden bir terimdir<sup>1</sup>. Bu doku ünitesinde meydana gelen hastalıklar periodontal hastalık olarak isimlendirilir<sup>2</sup>. Periodontal hastalıklar etyolojisinde primer olarak mikrobiyal dental plağın yer aldığı, multifaktoriyel, kronik enflamatuvar hastalıklardır. Birçok farklı faktör bu bölgeyi etkileyebilecek olsa da, diş üzerinde biriken mikroorganizmalar (bakteri plağı ve ürünleri) hastalık etiyolojisinde baskın rolü oynamaktadır. Bakteriyal plak yokluğunda, periodonsiyumu etkileyen sistemik hastalıklardan hiçbirisinin periodontitisi başlatıcı etkisi yoktur<sup>3</sup>. Periodontal hastalıkların ilerleme hızı ve şiddeti mikrobiyal dental plak (MDP) içindeki patojen mikroorganizmalara, konağa ve mikroorganizmaların konakla olan ilişkisine bağlıdır<sup>4,5,6</sup>.

### 2.1. Dental Plak Yapısı

Biyofilm tabakası, 'canlı veya cansız yüzeylere tutunarak kendi ürettikleri polimerik matriks içerisinde yaşayan hücre topluluğu', 'yoğun bir ekzopolimerik matriks içerisinde mikroorganizmaların organize olarak oluşturduğu fonksiyonel ortaklık' ya da 'bir yüzeye tutunmuş mikroorganizmaların organik polimer matrikse gömülerek oluşturduğu birlik' gibi farklı ifadelerle tanımlanmıştır<sup>7</sup>. Bu tanımlardan da anlaşılacağı üzere bir oluşuma biyofilm adını verebilmemiz için "mikroorganizma", "matriks" ve "yüzey" bileşenlerinin olması zorunludur. Bu üç bileşenden birisinin olmaması halinde biyofilmden söz edilemez. Biyofilm tabakasının esas bileşenleri bu üç öge olsa da, tabakanın içerisinde bunlardan başka az miktarlarda glikoprotein, protein, enzim, nükleik asit, lipit, fosfolipit, iyon, metabolik atıklar, hücre kalıntıları ve çevresel kalıntılar da bulunmaktadır.

Biyofilmin büyük kısmını oluşturan matriks, terminolojide "hücre dışı polimerik maddeler", "ekzopolisakkaritler (EPS)" ya da "ekzopolimerler" terimlerinin karşılığı olarak kullanılmaktadır. EPS, biyofilm tabakasında bakterilerin hücre dışına saldıkları maddelerdir ve bakterileri bir arada tutan çimento gibi düşünülmektedir<sup>8</sup>. Aynı zamanda biyofilm tabakasının bütünlüğünü

ve mimari yapısını da korumaktadır. EPS'nin üstünlüğü, aracısız olarak tüm katı yüzeylere tutunmayı sağlamasıdır. EPS matriks, moleküler bir filtre olarak davranıp bakterileri bir örtü gibi sarar<sup>7</sup>. Onları antimikrobiyal ajanlardan, besinsizlikten, geçici kuraklıktan, pH dalgalanmalarından, oksijen radikallerinden, toksinlerden, bakte- riyofajlardan ve avcı protozoonlardan korur; hücreleri bir arada tutar, iz miktardaki organik molekülleri, iyonları ve besin maddelerini biriktirir<sup>9,10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>. Bu faktörler biyofilm halindeki mikroorganizmaların plaktonik (serbest yaşayan) hücrelerden daha dirençli olmasına yol açar.

Mikroorganizmalar biyofilm sınırları içinde çoğaldıklarında aralarında bir iletişim kurmaktadır. Bakteriler otoindüktör adı verilen küçük, difüze olabilen ve sinyal gibi davranan molekülleri üreterek ve bu molekülleri cevaplayarak iletişim kurabilmektedir. Bu sinyaller aracılığıyla bakteriler birbirini algılayabilmektedir. Bu algılama 'quorum sensing' olarak adlandırılmaktadır. Bu sayede bakteriler çevresel şartların değişimine hızlı ve toplu bir şekilde yanıt verebilmekte ve ortam koşullarına kolaylıkla adapte olabilmektedir<sup>19,20</sup>.

Yumuşak doku içerisinde geçerek dış çevreye açılan vücuttaki tek mineralize yapı olan, dişler üzerinde oluşan; periodontal hastalık etiolojisinde primer rol oynayan MDP, biyofilm yapısındadır<sup>21,22</sup>. Biyofilm tabakası periodontal hastalık oluşumunda primer etiyolojik ajan olduğundan klinik olarak çok büyük öneme sahiptir. Başlangıçta dişler bakteri etkileşimi sonucu oluşan biyofilm tabakası daha sonra mikrobiyal kitle içerisindeki farklı bakteri türlerinin fiziko- kimyasal etkileşimleri sonucu olgunlaşır. Böylece, mikroorganizmaların içinde yaşayabilecekleri, çoğalabilecekleri, genetik yapılarını paylaşabilecekleri, birbirleri ile sinerjistik ve antagonistik etkileşimler kurabilecekleri, tamamen dinamik bir ortam sağlanmış olur<sup>23,24</sup>.

Dental plak başlıca mikroorganizmalardan oluşur. Ağırlığı yaklaşık 1 mg olan 1 mm<sup>3</sup> bakteriyel plak içinde 10<sup>11</sup> bakteri bulunmaktadır<sup>25,26</sup>. Bakteriyel plak içinde yaşayan 500'den fazla türün izole edilmesine karşın hala tanımlanamayan mikro-organizmalar mevcuttur. Diş eti kenarı ile olan ilişkisine göre MDP supragingival ve subgingival olarak iki kategoride incelenir<sup>27</sup>. Supragingival plağın diş yüzeyine yapışık kısmı, ekstrasellüler matriks

içerisinde sıkıca paketlenmiş gibi görünen koklardan ve kısa rodlardan meydana gelmiştir. Plâğın dış yüzeyinde ise spiroketler gibi gram negatif rod ve filamentler baskındır. Subgingival ortam pek çok yönden supragingival ortamdaki farklıdır. Subgingival ortam anaerobik bir ortamdır. Kan elemanlarını içerir, düşük redoks potansiyeline sahiptir. Supragingival ortamdaki dilin, yiyeceklerin ve diş fırçalama gibi olayların mekanik etkisi yoktur ve oksijen farkı mevcuttur.

## **2.2. Dental Plak Oluşumu**

Dental plak oluşumu 3 ana faza ayrılabilir. (1) Dış yüzeyinde pelikül formasyonu, (2) Başlangıç adezyonu ve bakteri ataçmanı, (3) Kolonizasyon ve plak matürasyonu.

### **2.2.1. Pelikül Formasyonu**

Ağız kavitesinde, bütün yüzeyler (sert ve yumuşak dokular) pelikül ile kaplıdır. Bu plak formasyonunun ilk fazıdır. Dişlerin fırçalanmasından hemen sonra birkaç saniye içinde, hücresiz, mikroorganizma bulundurmeyen tükürük kaynaklı pelikül diş yüzeylerini kaplar. Pelikül, diş yüzeyine adsorbe olan tükürük bileşenlerinden oluşur. Bu bileşenler glikoproteinler (müsin), albumin, lizozom, amilaz, fosfoprotein (staterin gibi), prolinden zengin protein gibi bakteri adezyonunu sağlayabilecek reseptörleri içerir. Pelikül kaygan bir tabaka oluşturup bakteriyel yapışma için bir zemin hazırlar. Pelikülün oluşumu plâğın oluşumunun ilk adımıdır. Hücresiz pelikül kalınlığı 0.1-1.0 µm arasında değişir<sup>28</sup>. Pelikülün diş yüzeyine tutunmasında elektrostatik, vander Waals ve hidrofobik kuvvetler rol oynar. Pelikülün komponentleri tutunduğu yüzeyin özelliklerine bağlıdır<sup>29,30,31,32,33</sup>.

### **2.2.2. Başlangıç Adezyonu ve Bakteri Ataçmanı**

İkinci safha başlangıç adezyonu ve bakteri ataçmanıdır. Mikroorganizmaların pelikülün üzerine göç etmesiyle başlar ve diş yüzeyine tutunmasıyla devam eder. Tükürükten gelen diş yüzeyine tutunmayı sağlayan fimbriya yüzey yapısına sahip Streptococcus sanguis (S.sanguis), Streptococcus mutans (S.

mutans) ve *Actinomyces viscosus* (A.viscosus) gibi gram pozitif bakterilerin bulunduğu ilk bakteri kolonileri pasif olarak bu pelikula yapışır. Yapışma işlemi kompleks bir iştir. 4 fazda gerçekleşir. İlk aşamada sıvı akışı, Brown hareketi ile difüzyon yaparlar veya aktif bateriyel hareketler gibi etkenlerle bakterilerin yüzeyle rastgele temasları sağlanır. İkinci aşamada 10-100 nm mesafede van der Waals zayıf kuvvetleri ve elektrostatik kuvvetler oluşmaya başlar. Bu kuvvetler dinamik olup çevredeki tükürük iyon içeriğini harekete geçirir. Bakteri ile yüzey arasında geri dönüşümlü adezyon gerçekleşir. Bu aşamaya başlangıç adezyonu denir. Üçüncü aşamada kovalent, iyonik veya elektrostatik bağ gibi devamlı bağlanmalar sayesinde bakteri ve yüzey arasında sıkı bağlantı gözlenir. Konak üzerindeki ligand adı verilen özel reseptörlerle bakteriler üzerindeki adezinler arasında bağ kurulur. Bakteri ve pelikül arasındaki bağlanma türe özgüdür. Dördüncü aşamada bakteri mine yüzeyine bağlandığında bölünmeye başlar. Hücre dışı ürünler açığa çıkar ve mikrokoloniler oluşur<sup>34</sup>.

### **2.2.3. Kolonizasyon ve Plak Matürasyonu**

Olgunlaşma dış yüzeyine önceden yapışmış bakterilerin çoğalması, bu bakterilere yeni bakteri türlerinin yapışması ve çoğalması ile sağlanır. Mikrokolonilerin gelişmesi ve bakterilerin birbirine tutunması sonucu biyofilmin kalınlığı artar. Zamanla yapı daha karmaşık hale gelir bakteriler arasındaki birbirini tanıma olayına koagregasyon denir, gram pozitif aerob türlerin artması ve oksijeni tüketmesiyle gram negatif anaerobik mikroorganizmalar için uygun zemin hazırlanır. İkincil yığılını oluşturan bu türler pelikül yüzeyine tutunamayan ancak pelikülda bulunan diğer mikroorganizmalara tutunabilen *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis), *Fusobacterium nucleatum* (F. nucleatum), *Prevotella intermedia* (P. intermedia) gibi mikroorganizmalardır<sup>35</sup>.

MDP varlığı periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde en önemli etiyolojik faktördür. Plak birikiminden sonra her zaman gingivitis gelişmektedir. Ancak gingivitisten periodontitise geçiş süreci halen tam olarak çözülememiştir<sup>36</sup>. Bazı gingivitis vakaları periodontitisle sonuçlanırken, bazıları tedavi edilmemiş olsa dahi periodontitise dönüşmemektedir<sup>37,38,39</sup>.

1900'lü yılların ortalarında dental plak miktarının zamanla artarak konak



cevabını azalttığı ve yaşlanma ile birlikte konak hassasiyetinin arttığına inanılırken (Russel 1967), daha sonra Loesche (1976) tarafından nonspesifik ve spesifik plak hipotezleri ileri sürülmüştür. Nonspesifik plak hipotezine göre plak bir bütün olarak patojendir, plak bakterilerinin hastalık yapma potansiyeli eşittir, plak miktarı arttıkça zararlı ürünlerin oranı artar; dolayısı ile periodontal doku yıkımı da artar<sup>39,40</sup>. Spesifik plak hipotezine göre dental plağın sadece bir kısmı patojeniktir ve içeriğinde bulunan spesifik periodontal patojenlerin düzeyi periodontal doku yıkım şiddetini belirlemektedir.

Dental plak kalsifiye olduğunda ortaya çıkan yapı diş taşı olarak adlandırılır. Kalsifikasyon kalsiyum iyonlarının organik matristeki karbonhidrat protein komplekslere bağlanması ve kalsiyum fosfat tuz kristallerinin çökmesi ile başlar. Diş taşı daima plakla örtülüdür düzgün olmayan gözenekli yüzey yapısı dental plağın tutuculuğunu kolaylaştırır. Diş taşı geçirgendir ve toksik ürünleri barındırır. Bu nedenle hem fiziksel hem de kimyasal olarak zararlı etkiye sahiptir. Serbest diş eti kenarı ile olan ilişkisine göre supragingival ve subgingival diş taşı olmak üzere iki gruba ayrılır<sup>41,42</sup>.

### **2.3. Periodontal Sağlıkta ve Hastalıkta Periodontal Bölgedeki Mikroflora**

Sağlıklı gingival sulkusta, %85 oranında gram pozitif mikroorganizmalar bulunur ve bunların %75' i fakültatif anaeroptur. Sağlıklı floranın %5 ten az bir kısmını spiroketler ile hareketli çomaklar oluşturur<sup>43</sup>. Gram negatif mikroflorayı oluşturan mikroorganizma arasında *Streptococcus sanguinis* (S. sanguinis), *Streptococcus oralis* (S.oralis), *Actinomyces naeslundii* (A. Naeslundii), *A. viscosus*, *Veillonella* alt türleri, *P. intermedia*, *F.nucleatum*, *Capnocytophaga*, *Neisseria* sayılabilir<sup>43</sup>. Total bakterilerin %40' ini *actinomyces* ve *streptococcus* oluşturur.

Periodontal dokularda sağlıktan hastalığa geçişte, mikrobiyal kompozisyon gram(+) aerobik koklardan gram(-) anaerobik bakterilere doğru değişiklik gösterir<sup>44</sup>. Gram(-) basiller ve gram(-) koklar artar. Gingivitiste var olan bakteriyel floranın kompozisyonu sağlıklı diş etinin olduğu durumdan farklıdır, ancak spesifik bakteriyel floradan söz edilemez. Gingivitis hastalarında gingival

sulkusta hücrelerin yaklaşık %55' i gram(+) tir. Az sayıda spiroket ve hareketli çomaklar mevcuttur. Streptococcus milleri (S. milleri), Actinomyces israelii (A. israelii), A. naeslundii, P. intermedia, Capnocytophaga alt türleri, F. nucleatum, Veillonella alt türleri tabloya hakim olan mikroorganizmalardır.

#### **2.4. Plağa Bağlı Gingivitis**

MDP bakterilerinin temiz diş yüzeyi ve komşu diş eti bölgelerinde birikmesi gingival dokularda enflamatuvar cevabı başlatır<sup>41</sup>. Bakteriler ve konağın savunma cevabı arasındaki dengenin konak aleyhinde bozulması ile ortaya çıkan lokal enfeksiyonel hastalığa gingivitis denilmektedir<sup>45</sup>. Başka bir deyişle gingivitis, gelişiminde plak biyofilmin rol oynadığı, ataşman kaybı olmaksızın diş eti iltihabıyla karakterize bir hastalıktır<sup>46,47</sup>. Klinik semptomları diş etlerinde kızarıklık, kanama, stipling görünüşünde azalma veya kayıp, diş etlerinde kıvam ve kontür değişikliği ile karakterizedir<sup>41</sup>. Periodontal ataşman ve alveol kemiği kaybı yoktur. Etken ortadan kaldırıldığında geri dönüşümlüdür<sup>48</sup>. Sadece yumuşak dokuyu ilgilendiren bir hastalık olduğu için radyografik bulgu yoktur.

Gingival enflamasyonun iki erken belirtisinden biri diş eti oluşu sıvısında artış diğeri ise sondlamada kanamadır<sup>41</sup>.

Gingivitiste, diş etine sondla yapılan uyarılarda, sağlıklı diş etinde olmayan, kanama görülür. Hatta şiddetli vakalarda spontan kanamalar bile olabilir. Kanamanın sebepleri epitel ve bağ dokuda meydana gelen epitel tabakada hücre proliferasyonu, bağlantı epiteline komşu kan damarlarında vaskülit, keratinizasyonun azalması, cep epitelinde bütünlüğün bozulması ve damar sayısının artması gibi histopatolojik değişiklikler olabilir<sup>46</sup>.

Diş eti oluşu sıvısı (DOS), sağlıklı durumda serum kaynaklı bir eksudadır ve az miktarda salgılanır. Periodontal eflamasyon şiddetinin artması ile anlamlı olarak artar<sup>49</sup>. Artan DOS akışı bakteri kolonilerini ve metabolizma ürünlerini sulkustan yıkayarak uzaklaştırır, dokulara girişlerini kısıtlar ve bu sebeple periodontal dokuların önemli bir savunma mekanizmasıdır<sup>50</sup>.

Gingival dokularda gözlenen renk değişikliği plağa bağlı gingival hastalıkların önemli bir klinik belirtisidir. Sağlıklı gingivanın rengi açık pembedir. Vaskü- larizasyondaki artış veya epitelin keratinizasyonundaki azalma

gingivanın daha kırmızı renkte görünmesine neden olacaktır. İltihabi diş eti bu nedenle hipere- miktir. Diş etinin rengi iltihabi sürecin artmasıyla değişkenlik gösterebilir<sup>41</sup>.

Sağlıklı durumda sıkı kıvamda olan diş eti gingivitis halinde ödematöz bir hal alır. Sağlıklı diş etinin mat ve portakal kabuğunu andıran görüntüsü gingivite yerini parlak düz bir yüzey görünümüne bırakır. Ödem, fibröz doku artışı nedeniyle diş eti kenarlarındaki bıçak sırtı görünümü kaybolur; kenar diş eti yuvarlak bir hal alır, interdental diş eti ise küntleşir<sup>41</sup>.

Bazı sistemik faktörler de konak cevabı üzerinde etkili olarak gingivitisin oluşumuna katkıda bulunabilir.

Hastalığın seyir vesüreine göre gingivitis; akut, rekürrent ve kronik olarak sınıflandırılır. Plağa bağlı gingivitis, ağzın yalnızca bir bölgesinde (lokalize) ya da her yerinde (generalize) görülebilir. Ayrıca diş etinin etkilenen kısmına göre papiller, marjinal ya da diffüz gingivitis olarak da adlandırılabilir<sup>41,46</sup>

Plağa bağlı gingivitiste tedavi plağın uzaklaştırılması ile başlar. Diş ve kök yüzeyi temizliği ile birlikte hastaya plak kontrol yöntemlerinin uygulamasının da öğretilmesi gerekmektedir. Tedavi edildiği zaman, kesinlikle geri dönüşümü olan bir hastalıktır. Eğer tedavi edilmezse gingivitis periodontitise dönüşebilir<sup>51</sup>. Ancak gingivitisten periodontitise geçiş süreci halen tam olarak çözülememiştir<sup>52</sup>.

#### **2.4.1. Gingivitis Gelişimindeki Farklı Evreler**

Page ve Schroeder (1976) histopatolojik özelliklerine göre gingivitisin patogeneğinde birbirini izleyen üç safha olduğunu bildirmişlerdir. Bu safhalar başlangıç diş eti lezyonu, erken diş eti lezyonu, yerleşik diş eti lezyonudur. Histopatolojik olarak başlangıç ve erken lezyon safhalarında gingivitisin akut veya erken safhası söz konusudur. Histopatolojik olarak yerleşik lezyon safhası ise klinikte kronik gingivitis olarak görülür.

##### **2.4.1.1. Başlangıç Diş Eti Lezyonu**

Plağın diş eti kenarında, diş yüzeyinin gingival 1/3 ünde birikmesiyle 2-4 gün gibi bir zaman dilimi içerisinde; bağlantı epiteline komşu olan

mikrovasküler pleksusta değişiklikler meydana gelir. Dento-gingival pleksustan bölgeye kan akımında artış; arteriol, kapiller ve venüllerde dilatasyon gözlenir. Bu durum mikrosirkülasyondaki hidrostatik basıncın yükselmesine sebep olur. Yükselen hidrostatik basınç sebebiyle komşu endotel hücreleri arasında boşluklar oluşur, hücreler arası mesafe artar. Bu da protein ve eksudanın doku aralıklarına sızmasına sebep olur.

DOS artar. Bu şekilde diş eti oluşunda bulunan bakterilerin salgıladıkları zararlı ürünler dilüe edilir ve yıkanarak bölgeden uzaklaştırılır. Var olan diş eti enflamasyonunun şiddetine göre bu sıvının hacmi artar.

Lökositler, esas olarak nötrofiller kapillerden ayrılıp, diş eti oluşu sıvısına doğru göç ederler. Polimorfonükleer lökosit'ler (PMN) doku aralıklarındaki ilgili bölgeyi kemoatraktanlar sayesinde bulur. Bu lezyon safhasında kan damarlarının çevresindeki bağ doku matriksinde değişiklikler olur. Bakteriler ve nötrofiller tarafından üretilen kollejenaz üretimi ile kollajen yıkımı görülür.

Bu evrede diş eti klinik olarak sağlıklıdır.

#### **2.4.1.2. Erken Diş Eti Lezyonu**

Plak akümülyasyonun devam etmesiyle birlikte 7-10 gün içerisinde erken lezyon gelişir. Başlangıç lezyonunun tüm özelliklerini içerir. Bağlantı epitelinin altındaki damarlar dilatedir, kapiller yataklardaki açılmalarla damarların sayısı artmıştır. Bu da kliniğe bu fazın belirgin görüntüsü olan eritemli diş etleri olarak yansımaktadır. Sondalamada kanama barizleşir.

Nötrofillerin varlığı akut enflamatuar cevabın sürdüğünü gösterir. Ancak erken diş eti lezyonunun karakteristik hücreleri lenfositlerdir, enflamatuar hücrelerin % 75 ini oluştururlar. Bu evrede nötrofiller ve lenfositler dışında ortamda çok az sayıda da olsa plazma hücreleri bulunduğu tespit edilmiştir.

Kollajen yıkım miktarı artar, böylece bölgeye gelen hücreler için alan sağlanmış olur. Etkilenen fibril grupları sirküler ve dentogingival fibril gruplarıdır. Fibroblastların fonksiyonları bozulur.

Bağlantı ve sulkuler epitelin bazal hücrelerinde çoğlama meydana gelerek, plak bakterilerine karşı doğal bir bariyer oluşturur. Lezyonun koronal kısmında epitelyal retepegler görülebilir.

Konağın hastalığa olan yatkınlığı bireyden bireye değiştiği için erken lezyonun süresi tam olarak belirlenememiştir.

#### **2.4.1.3. Yerleşik Diş Eti Lezyonu**

Diş etindeki geri dönüşümlü enflamatuar değişikliklerin son safhasını oluşturur. Plak birikimini takiben ortalama 14-21 gün içerisindeki zaman dilimini kapsar. Kan damarları kan hücumu ile tıkanır ve venöz staz oluşur. Bu durum kırmızı renkteki diş eti üzerinde mavimsi bir renk olarak gözlenebilir. Kırmızı kan hücrelerinin kan damarlarından çıkarak bağ dokusunda yer alması ve hemoglobinin kendi komponent pigmentlerine yıkılması da kronik iltihaplı diş etinin rengini koyulaştırmaktadır.

Yerleşik lezyonun karakteristik hücreleri plazma hücreleri ve B lenfositleridir. Lökosit infiltrasyonunun % 10-30 unu plazma hücreleri oluşturur.

Bağlantı epitelinde intersellüler aralık genişlemiştir. Yine bazal lamina yer yer yıkıma uğramıştır. Kollajen liflerin yıkımı artmıştır, yıkım devam ederse madde kaybı gerçekleşir. Bağ dokusundaki enflamatuar hücre infiltrasyonunu takip eden kollajen yıkımı lateral ve apikal yönde ilerler. Kollajen yıkımın olduğu bölgelerde epitelyal retepegler bağ dokusuna doğru proliferé olur. Ülsere bağlantı epitelinin dişle bağlantısı kaybolur, böylece cep oluşumu görülür. Bağlantı epitelinin büyük kısmı cep epiteline dönüşür.

İki tip yerleşik lezyon vardır. Bunlardan biri stabil lezyondur; bu lezyon aylarca hatta yıllarca ilerlemeden kalabilir. İkincisi daha aktif, yıkıcı, ve progresif olan ileri lezyondur.

Yerleşik lezyon safhasında yıkım ve tamir olayları denge halindedir. Ancak bu denge yıkım lehine bozulursa ataşman kaybı ve alveol kemik yıkımıyla karakterize ileri diş eti lezyonu safhası başlar. Gingivitis periodontitise dönüşmüş olur.

#### **2.5. Plağa Bağlı Gingivitis Tedavisi**

Plak kontrolü; diş yüzeylerinden ve komşu gingival yüzeylerden düzenli olarak plağın uzaklaştırılması ve plak birikiminin önlenmesi ile mümkün olmaktadır. MDP diş çürüğü ve periodontal hastalıkların temel sebebidir<sup>41,46</sup>.

MDP kontrolü gingivitis oluşumunun engellenmesinde ve tedavisinde en etkili yoldur. Mikrobiyal dental plağın gingivitise neden olduğu ilk kez Loe ve ark. ları tarafından deneysel gingivitis modeli ile gösterilmiştir<sup>41,46</sup>. Çalışmaya katılan bireylerden diş fırçalama özelliklerini ve tüm plak kontrol ajanı kullanımlarını bırakmaları istenmiştir. 7-21 gün içerisinde tüm bireylerde gingivitis gelişimi gözlenmiştir. Bakteri plağı kompozisyonu gram(-) mikroorganizmaların lehine olacak şekilde değişmiştir. Bu değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyal plağın günlük uzaklaştırılmasıyla birlikte gingival enflamasyon tüm bireylerde bir haftada gerilemiştir.

Mikrobiyal dental plağın gingivitis sebebi olduğu 1960'larda Loe ve arkadaşları tarafından kesin olarak doğrulanmasından sonra, gingivitis gelişiminde plağın etyolojik rolü çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmiştir. Mekanik yollarla ya da kimyasal antimikrobiyal ajanların kullanılması ile plağın azaltılması veya ortadan kaldırılması, hastalığın gerilemesine sebep olur<sup>53</sup>. Mekanik plak kontrol yöntemleri diş fırçalama, diş ipi ve ara yüz fırçası kullanımı irrigasyon araçları; kimyasal plak kontrol yöntemleri diş macunları, ağız gargaraları, ağız spreyleri, cila pastalarıdır. Bu kimyasal ajanlar içerisinde en sık kullanılanlar diş macunları ve ağız gargaralarıdır <sup>54,55,56</sup>. Günümüzde kullanılan kimyasal ajanların çoğu antimikrobiyal ve antiseptik etkilidir, plak gelişiminde mikroorganizmaların çoğaldığı faz üzerinde rol oynarlar. Kimyasal plak ajanları ağız içerisinde uzun süreli retansiyona sahiptirler ve diş yüzeyindeki pelikül tarafından absorbe edilebilirler; plak üzerinde antimikrobiyal etkiye sahiptirler; yavaş salınım gösterirler.

Diş macunu dişlerin ulaşılabilir yüzeylerinin temizlenmesi amacıyla diş fırçası ile birlikte kullanılan madde olarak tanımlanmaktadır<sup>57,58</sup>. Genel olarak bir diş macununun içeriğini nemlendiriciler, su, mekanik temizleyiciler, bağlayıcı ajanlar, yüzey aktif ajanlar, tatlandırıcılar, koruyucular ve tedavi edici aktif ajanlar oluşturmaktadır<sup>59</sup>. Son yıllar da probiyotik içerikli diş macunları da popüler olmaya başlamıştır.

Nemlendiriciler, diş macunu havaya maruz kaldığında yapısındaki su kaybını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. %20-70 oranında bulunmaktadır. Gliserin, sorbitol, propilen glikol yaygın olarak kullanılır<sup>60</sup>.

Bağlayıcı veya koyulaştırıcı ajanlar, diş macunu formülasyonunu stabilize ederek sıvı ve katı fazların ayrılmasını önlemek amacıyla kullanılmakta; aynı zamanda da macunun ağızda kolay dağılımını etkilemektedir<sup>48</sup>. En yaygın olarak kullanılan bağlayıcı ajanlar doğal sakızlar, ağaç sakızı ve karaya sakız, sodyum aljinat gibi deniz yosunu kolloidleri, metil selüloz gibi sentetik selülozlar ve bentonit gibi mineral kolloidlerdir<sup>61,62</sup>.

Yüzey aktif ajanlar, yemek artıklarının uzaklaştırılmasını kolaylaştıran köpürmeyi sağlar ve ürünün ağız içinde dağılmasına yardım eder ancak tek başlarına dental plağı kaldıramazlar. En yaygın kullanılan yüzey aktif ajanlar sodyum lauril sülfat (SLS) ve N-lauril sarkosinattır<sup>62,59</sup>. Tatlandırıcılar, diş macununun aroma, koku, renk ve dayanıklılığı toplum tarafından tercih edilmesini sağlayan önemli karakteristiklerdir. Aromanın kabul edilebilir olması için hoş olması, hemen ağızda dağılması ve etkisinin uzun sürmesi gerekmektedir. Tatlı nane, acı nane, tarçın ve diğer aromalar diş macununa hoş ve ferahlatıcı bir tat vermektedir<sup>57</sup>. Diş macunlarının mekanik temizlik yapılmadan tek başlarına kullanılmaları önemli bir kazanç sağlamamaktadır<sup>63</sup>.

Ağız gargaraları genel olarak plak oluşumunu önlemek, ağız kokusunu gidermek, hoş bir koku vermek ve yıkayıcı özelliği bakımında günlük ağız bakımına destek amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde popüler ağız gargaraları klorheksidin, esansiyel yağlar, florid, çinko, triklosan içermektedir<sup>64</sup>. Yapılan araştırmalarda esansiyel yağ esaslı ağız gargaralarının plak oluşumunu ve gingiviti azalttığı kanıtlanmıştır. Plak oluşumunu ve gingival hastalıkları engellemek amacıyla kullanılan ve en etkili ağız gargarası, altın standart olarak da kabul edilen, klorheksidin içeren ağız gargaralarıdır<sup>65,66</sup>.

Diş fırçası kontaminasyonu ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda kullanıldıktan sonra fırça yüzeyinde önemli bakteri retansiyonu olduğu gözlenmiştir<sup>67,68</sup>. Diş fırçalarının hem sağlıklı hem de periodontal açıdan hasta olan tüm bireylerde patojen bakteriler ve Escherichia coli, Pseudomonas gibi virüslerle kontamine olduğu çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır<sup>66</sup>. Diş fırçasının kullanım sayısı ile kontaminasyon arasında sıkı bir ilişki vardır<sup>67,68</sup>. Gingivitis kontrolü, dolayısıyla ağız hijyeni kontrolü, periodontal doku yıkımını engellemek için primer basamaktır<sup>70</sup>. Araştırmacılar bu patojenik yapıdaki bakteriyel biyofilmin

kompozisyonunun değiştirilmesi fikri ile periodontal hastalıklara karşı verilen m¼cadelede ilgi çekici bir strateji olan probiyotik kullanımına yönelmiştir<sup>71</sup>. Gingivitis kontrolünde son yıllarda destekleyici olarak probiyotiklerden yararlanılmıştır. Probiyotik ürünler çiğlet, tablet, süt, yoğurt, ağız gargarası, diş macunu, likit formlarda kullanılmış ve destekleyici yararlarının olduğu ileri sür¼lm¼řtür.

## 2.6. Probiyotikler

Probiyotik kelimesi, Yunanca 'pro' ve 'biotos' kelimelerinden türetilmiş ve 'hayat için' anlamına gelmektedir<sup>72</sup>. Streptokok, laktobasil ve bifido bakterilerin belirli türlerini içeren; yeterli ve uygun miktarda alındığında bağırsak florasını dengeleyip kişinin sağlığına olumlu katkıları olan canlı mikroorganizmalar ve onların komponentleri olarak tanımlanmışlardır<sup>73</sup>. Probiyotik uygulamalarını, patojen olmayan bakterilerin patojen bakterileri kontrol etme amacı ile kullanılması olarak da tanımlayabiliriz.

Probiyotiklerin tarihi, insanlık tarihi ile başlar. Yunan ve Romalıları'n, peynir ve süt tüketimini özellikle çocuklara ve iyileşme döneminde olan hastalara önerdikleri bilinmektedir<sup>74</sup>. Yapılan araştırmalar zararsız bakterilerin insan indijenöz mikrobiyatasında bulunduğunu, bu bakterilerin enfeksiyona direnç ya da enfeksiyonun tedavisi için kullanıldığını göstermektedir<sup>75</sup>. Pasteur ve Joubert 1877'de, şarbon basilinin büyümesi ile yaygın basillerin baskılandığını belirtmişler ve bu durumun tedavi edici ilaçlar için ümit verdiğini belirtmişlerdir<sup>76</sup>.

1907 yılında Pasteur enstitüsünde çalışan Nobel ödüllü Ukraynalı Mikrobiyolog Elia Metchnikoff tarafından ortaya atılan, Lactobacillus spp içeren fermente süt ürünlerini tüketen bireylerde yaşam süresinin uzadığına yönelik teori ile probiyotik mikroorganizmaları bilim dünyasının ilgi odağı haline gelmiştir<sup>77</sup>. Yaptığı çalışmalar sonucunda Elia Metchnikoff Bulgar toplumunda her 1000 kişiden 4'ünün 100 yaşın üzerinde olduğunu bildirmiştir. Bu noktada yaşam süresini, Bulgarların yaşam şekillerindeki en belirgin farklılık olan çok fazla fermente süt tüketmeleri ile ilişkilendirmiştir. Laktobasil içeren yoğurtların tüketimiyle bağırsakta bulunan toksin üreten bakterilerin sayıca azaldığını ve buna



bağlı olarak konağın ömrünün uzadığını belirtmiştir<sup>78</sup>. Metchnikoff barsak florasının alınan besinler ile ilişkili olmasından dolayı floradaki zararlı mikroorganizmaları yararlı mikroorganizmalar ile modifiye etme yönünde önlemler almayı önermiştir<sup>78</sup>. Fransız pediatrişi Henry Tissier anne sütü ile beslenen diyareli çocukların dışkılarında düşük sayıda Y formu gösteren bakteriler olduğunu gözlemlemiştir<sup>79</sup>. Öte yandan bu bifid bakterilerin (daha sonra Bifidobakterium olarak adlandırılmıştır) sağlıklı çocuklarda daha çok sayıda oldukları gözlemlenmiştir<sup>79</sup>. Tissier, diyareli hastalarda bu bakterilerin, sağlıklı bağırsak florası oluşmasına yardımcı olması için verilebileceğini ileri sürmüştür. Alfred Nissle, 1. Dünya Savaşı sırasında ishal salgını gözlenirken askerler üzerinde yaptığı klinik araştırmalarında, sağlıklı askerlerin dışkılarında yararlı bakteriler izole etmiş ancak diyare şikayeti olan askerlerin dışkılarında bakteri izole edememiştir<sup>80</sup>. 1917 yılında Nissle, kronik aktif ülseratif koliti olan 20 yaşındaki bir kadında izole ettiği bir bakteriyi (*Escherichia coli*) tedavi amacıyla uygulamış ve başarılı olmuştur<sup>81</sup>. İkinci Dünya Savaşı'nın sonu ile birlikte tüberküloz, şarbon ve difteri için çeşitli koruyucu tedaviler geliştirilmiştir<sup>82</sup>. Kemoterapötikler, endojen ve ekzojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. 20. yy.'da etkili antibiyotiklerin yaygınlaşması ile, gelişmiş ülkelerde enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde devrim yaşanmış ve ölüm oranlarında belirgin düşüşler kaydedilmiştir. Ancak patojenlerin antibiyotiklere direnç geliştirmeleri, antibiyotik kullanımının çok dikkatle uygulanması gerektiğini göstermiştir<sup>83</sup>. Gerek gelişme faktörü olarak, gerekse hastalıkların iyileştirilmesi amacıyla antibiyotiklerin yerine organizmadaki metabolik faaliyetleri olumlu yönde etkileyen, destekleyen doğal ürünler olan probiyotikler, bir alternatif olarak kullanılmıştır. Patojenik bakterilerde artan antibiyotik direnci ve tüketicilerin ilaçlar yerine doğal ürünleri talep etmeleri, probiyotiklerle daha fazla ilgilenilmesini sağlamıştır<sup>84</sup>. Benzer şekilde et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde antibiyotik ve hormon kalıntıları sonucunda bunları tüketen insanlarda toksisite, kanser gibi sorunlar görülmeye başladığı için, bu olumsuz etkileri ortadan kaldıracak alternatif kaynak olarak "probiyotikler" gündeme gelmiştir. Probiyotikler için literatürde kullanılan tanımlamalar aşağı Çizelge 1' de verilmiştir.

**Çizelge1. Probiyotiklerin Tanımı**

| YIL  | TANIM                                                                                                                                                                                                                                        | YAZAR                                  |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1965 | Bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve diğer bir mikroorganizmanın büyümesini stimüle eden yapılardır.                                                                                                                                  | Lilly ve Stillwell <sup>85</sup>       |
| 1974 | Bağırsak mikrobiyal dengesini düzenleyen organizmalar veya maddelerdir.                                                                                                                                                                      | Parker <sup>86</sup>                   |
| 1989 | Konak hayvanda mikrobiyal dengeyi iyileştirerek yararlı etkiler gösteren canlı mikrobiyal besin desteğidir.                                                                                                                                  | Fuller <sup>87</sup>                   |
| 1992 | İndijenöz mikrobiyanın özelliklerini geliştirerek konak üzerinde olumlu etkileri olan, insan ve hayvana uygulanabilen tekli ya da karışık mikroorganizmalar kültürüdür.                                                                      | Havenaar ve Huisint'Veld <sup>88</sup> |
| 1996 | Belli miktarda alındığında, doğal temel beslenmenin ötesinde, sağlık için yarar etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır.                                                                                                                 | Schaafsma <sup>89</sup>                |
| 1999 | Sindirim sisteminde besinsel ve mikrobiyal dengeyi arttırarak mukozal ve sistemik bağışıklığı düzenleyen ve böylece konak fizyolojisi üzerine yararlı etkiler sağlayan mikrobiyal besin desteğidir.                                          | Naidu ve ark. <sup>90</sup>            |
| 2001 | Konak canlıda (ekim veya kolonizasyon yoluyla) mikroflorayı değiştirerek konak canlıının sağlığı üzerinde yararlı etkiler gösteren, belirli sayıda ve belirlenmiş tipte canlı mikroorganizmalar içeren ürün veya hazırlanmış preparatlardır. | Schrezenmeir ve DeVrese <sup>91</sup>  |
| 2001 | Yeterli miktarda verildiğinde konak canlıının sağlığı üzerinde yararlı etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır.                                                                                                                          | WHO/Dünya Sağlık Örgütü <sup>92</sup>  |

## 2.7. Probiyotiklerin Taşınması Gereken Özellikler

Fizyolojik fonksiyonlar üzerine besin içeriğinin etkisi, besinler ve sağlık arasındaki ilişkiyi kapsayan; kronik hastalıklar riskini azaltabilen besinlere fonksiyonel besin adı verilmektedir<sup>93</sup>. Probiyotik terimi fonksiyonel besin terimi ile ilişkilidir. Fonksiyonel gıda çerçevesinde, gıda teknolojisi uzmanlarının besleyici özelliği artırılmış probiyotik ürünlerinin üretilmesine yönelik çalışmaları artmıştır. Probiyotiklerin belirli bir etkinliğe ulaşabilmeleri için bazı özelliklerinin olması gerekir<sup>94,95</sup>. Bu özellikler aşağıda sıralanmaktadır<sup>96,97,98</sup>.

- Patojenik olmamalı, güvenilir olmalıdır. Kullanıldığı insan ve hayvanda yan etki oluşturmamalıdır.
- Canlı olmalı uygun koşullar sağlandığında kullanım ve saklama sırasında özelliklerini koruyabilmelidir.
- Antimikrobiyal maddeler üretebilmelidir.
- Patojen bakterilere karşı antagonizma gösterebilmelidir.
- İnsan vücudunda adezyon ve belli bir süre kolonizasyon gösterebilmelidir.
- Konak sağlığını olumlu şekilde etkileyecek mukozal ve sistemik immün yanıtı uyatabilmelidir.
- Kanserojenik ve patojenik bakterilere antagonist etkili olmalıdır.
- Stabil olmalıdır, düşük pH ve safra tuzları gibi olumsuz çevre koşullarından etkilenmeden bağırsakta metabolize olmalıdır.
- Canlılarda büyümeyi teşvik etme ve geliştirme özelliklerine sahip olmalıdır.
- Antibiyotiklere dirençli olmalıdır. Antibiyotiğe bağlı (diyare) ortaya çıkan hastalıklarda bağırsak florasını düzeltmek amacıyla kullanılabileceğinden, bağırsaktaki antibiyotiklerden etkilenmemelidir.
- Önemli metabolik aktivitelere sahip olmalıdır, (vitamin sentezleme, disakk- ridaz ve laktaz aktivitesi, kolesterol asimilasyonu gibi)
- Non invaziv olmalıdır, (istilacı olmayan)

## 2.8. Probiyotiklerin Sınıflandırılması

Bugüne kadar yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, probiyotiklerin farklı türlerinin, değişik alanlarda ve birbirinden farklı mekanizmalarla etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bir probiyotiğin gösterdiği laboratuvar ya da klinik etkiyi başka bir probiyotik türünün ya da aynı türün farklı bir suşunun göstermesi beklenmemektedir". Probiyotik bakteriler türe değil, suşa bağlıdır. Bir probiyotik bakterinin sağlık üzerine yararlı etkisi sadece o suşa aittir.

Probiyotikler tek veya birden fazla türde bakteri içerecek suşlar halinde hazırlanabilir. Monostrain probiyotikler belirgin türde tek bir probiyotik bakteri içeren suşlar iken, multistrain probiyotikler aynı cinse ait birden fazla bakteri içeren suşlar olarak tanımlanmaktadır<sup>100</sup>.

Probiyotik olarak sınıflanabilecek çok sayıda değişik mikroorganizma bulunmaktadır. (Çizelge 2).

**Çizelge 2. Probiyotiklerin Sınıflandırılması**

|                 |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| Laktobasillus   | L. acidophilus R0052                        |
|                 | L. acidophilus LAFTIL10                     |
|                 | L. acidophilus NCFM                         |
|                 | L. acidophilus La                           |
|                 | L. acidophilus LA1                          |
|                 | L. bulgaricus                               |
|                 | L. brevis                                   |
|                 | L. casei                                    |
|                 | L. casei Shirota                            |
|                 | L. curvatus                                 |
|                 | L. delbrueckii ssp. Bulgaricus Lb12         |
|                 | L. gasseri (PA 16/8)                        |
|                 | L. johnsonii Lal                            |
|                 | L. lactis L1A                               |
|                 | L. helveticus                               |
|                 | L. paracasei LAFTI L26                      |
|                 | L. paracasei F19                            |
|                 | L. plantarum (299 ve 299v)                  |
|                 | L. plantarum                                |
|                 | L. rhamnosus R0011                          |
| Bifidobacterium | L. rhamnosus GG1                            |
|                 | L. rhamnosus LB21                           |
|                 | L. rhamnosus 271                            |
|                 | L. rhamnosus HN001 (DR 20)                  |
|                 | L reuteri SD2112                            |
|                 | L. salivarius UCC118                        |
|                 | B. adolescentis                             |
|                 | B. animalis (B. Animalis ssp. Lactis BB-12) |
|                 | B. bifidum DN 173 010                       |
|                 | B. breve                                    |
|                 | B. lactis HN019(DR 10)                      |
|                 | B. lactis LAFTI B94                         |
|                 | B. longum (BB536)                           |
|                 | B. longum (SP 07/3)                         |
|                 | B. longum SBT- 29281                        |
|                 | B. infantis                                 |
|                 | B. thermophilum                             |

|                   |                                        |
|-------------------|----------------------------------------|
| Basillus          | B. subtilis                            |
|                   | B. pumilis                             |
|                   | B. megaterium                          |
|                   | B.licheniformis                        |
|                   | B. coagulans                           |
|                   | B. sereus<br>B.sereus "toyoi" sporları |
| Streptococcus     | S. cremoris                            |
|                   | S. thermophilus                        |
|                   | S. intermedius                         |
|                   | S. lactis                              |
|                   | S. diacetylactis                       |
| Pediococcus       | P. cerevisiae                          |
|                   | P. acidilactici                        |
| Leuconostoc       | L. mesenteroides                       |
| Enterococcus      | E. faecalis                            |
|                   | E. faecius                             |
| Bacteriodes       | B. capillus                            |
|                   | B. juis                                |
|                   | B. ruminicola                          |
|                   | B. amylophilus                         |
| Propionibacterium | P. shermanii                           |
|                   | P. freudenreichii                      |
| Küfler            | Aspergillus niger                      |
|                   | Aspergillus oryzae                     |
| Mayalar           | Saccharomyces cerevisiae               |
|                   | Saccharomyces boulardii                |
|                   | Candida torulopsis                     |

En genel probiyotik aileleri laktobasiller ve bifidobakterierdir<sup>101</sup>.

## 2.9. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, probiyotiklerin farklı türlerinin, değişik alanlarda ve birbirinden farklı mekanizmalarla etkili olduğunu ortaya koymaktadır".

### 1 .Mikrobiyal antagonizma<sup>102,103</sup>

- 1.1. Antimikrobiyal maddelerin üretimi
- 1.2. Besin maddeleri için yarışma
- 1.3. Kompetitif içeri almama yoluyla antagonizma

### 2. İmmun Yanıtın Düzenlenmesi<sup>104,105,106,107,108,109</sup>

- 2.1. a. Doğal immunitenin güçlendirilmesi (upregulate)
- 2.1. b. Peyer plaklarında T hücre aktivitesinin artması
- 2.1. c. Mukozal bariyerin sağlamlaştırılması
- 2.1. d. Komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu
- 2.1. e. Komplemana bağlı fagositozun artması

### 2.2. Enflamasyon ve alerjik yanıtın baskılanması ( downregulate)

### 2.3. Kanser gelişiminin engellenmesi

### 3. Metabolik Etki<sup>110</sup>

- 3.1. Enzimatik aktivite
- 3.2. Emilim kapasitesini artırarak vitamin ihtiyacının sağlanması
- 3.3. Safra tuzlarının dekonjugasyon ve sekresyonu

### 4. Antitoksik Aktivite<sup>111</sup>

### 5. İntestinal Mikrofloranın Düzenlenmesi <sup>112>113 114</sup>

### 5.1. İntestinal mikrofloranın kurulması ve korunması

## 5.2. Patojen mikroorganizmaların kolonizasyon, adezyon ve translokasyonun engellenmesi

### 2.10. Probiyotiklerin Sağlığa Faydaları

- Ağız ve diş - diş eti sağlığının geliştirilmesi<sup>115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126</sup>
- Akut rota virus diarezi - gastroenteritinin önlenmesi ve tedavisi<sup>126</sup>
- Antibiyotikle ilişkili yan etkilerin ve diyarenin engellenmesi<sup>127</sup>
- Kanser riskinin azaltılmasında<sup>128,129</sup>
- Sağlıklı bireylerde nonspesifik ve irregular gastrointestinal şikayetlerin önlenmesinde veya azaltılmasında<sup>130</sup>
- Helicobacter pylori infeksiyonunun tedavisi<sup>131</sup>
- Tekrarlayan konstipasyon tedavisi<sup>132</sup>
- Yiyecek alerjisi ve atopik egzemanın önlenmesi<sup>133,134</sup>
- Akut solunum sistemi infeksiyonlarının önlenmesi<sup>135</sup>
- Clostridium difficile infeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi<sup>136</sup>
- Vajinitin tedavisi ve önlenmesi ( Candida ve bakteriyel vajinozis)<sup>137,138,139</sup>
- Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisi<sup>132</sup>
- Kistik fibroz tedavisi (bağırsak semptomlar ve solunum episodları)<sup>140</sup>
- İrritabl barsak sendromunun tedavisi<sup>141</sup>
- Yoğun bakım ünitesinde potansiyel patojenlerin kolonizasyonunun engellemesi<sup>142,143</sup>
- Kolon kanserinin önlenmesinde<sup>144</sup>
- Romatoid artrit tedavisi<sup>132</sup>
- Oral aşıların etkisini artırıcı immunoadjuvant olarak<sup>132</sup>
- Turist diyaresinin önlenmesi<sup>132</sup>
- Cinsel yolla geçen hastalıkların önlenmesinde<sup>132</sup>
- Yoğun bakımdaki yetişkin hastalarda immün destekleme amaçlı tedavisinde<sup>145</sup>
- Karaciğer hastalıklarının önlenmesinde<sup>146</sup>



- Yeni doğan ünitelerinde, doğan bebeklerin immün sistemini desteklemek amacıyla kullanılmaktadır<sup>147,148,149</sup>

### **2.11. Prebiyotikler**

Prebiyotikler üst gastro intestinal sistemde sindirime uğramadan kolona ulaşabilen, kolon bakterilerinin aktivitelerini artıran, enteropatojen olmayanların çoğalmalarını kolaylaştıran, bakteriler tarafından fermente olabilen karbonhidratlardır<sup>150,151</sup>. Prebiyotikler inülinleri, frukto-oligosakkaritleri-galakto-oligosakkaritleri ve laktulozları içermektedir.

Bir besin birleşeninin prebiyotik özellik taşıyabilmesi için şu özelliklere sahip olması gerekmektedir; sindirime dirençli olmalı, kolon mikroflorası tarafından hidrolize edilmeli, bir veya kısıtlı sayıda olmak üzere daha çok bakterinin çoğalmasını stimüle etmeli, konakçının sağlığı üzerinde olumlu etkileri olmalıdır<sup>152,153</sup>.

Prebiyotiklerin yararlı etkileri arasında patojen bakteri çoğalmasını inhibe etmesi, laksatif etki yapması, ishal gelişme riskini azaltması, mineral absorpsiyonunu artırması, serum trigliserid düzeyini düşürmesi sayılabilir<sup>152,153</sup>.

Prebiyotik yaklaşımı, esasen probiyotikler ile aynı hedefe sahip olup, ko-nağın sağlığını intestinal floranın düzenlenmesi yolu ile geliştirmeyi hedefler. Bazı durumlarda probiyotikler için prebiyotikler; özellikle bifidobakteriler yararlı olabilirler. Buna “sinbiyotik etki” denilmektedir. Sinbiyotikler canlı mikrobiyal besin desteğinin canlılığını ve gastro intestinal flora ya yerleşimini olumlu yönde etkileyen probiyotik ve prebiyotik karışımı olarak tanımlanabilir<sup>154</sup>.

### **2.12. Diş Hekimliğinde Probiyotiklerin Kullanımı**

Diş çürüğü kalsifiye dokuların yıkımı ve lokalize çözünmesiyle sonuçlanan patolojik bir olaydır. Sadece yeterince asidik ortam üretebilme yeteneği olan çok sayıda bakterinin diş yapısını demineralize etmesiyle oluşur. Diş çürüğü pek çok faktörün bir araya gelmesi ile oluşan bir süreçtir. Çürük oluşumu için karyo- jenik mikroflora, fermente olabilen karbonhidratlar, plak ve süre etmenlerinin bir araya gelmesi gereklidir. Bu faktörlerden bir tanesi dahi yoksa çürük oluşumu gözlenmez. Geleneksel hastalık önleme stratejilerinin

sınırlarının üstesinden gelmek için araştırmacılar, karyojenik bakterilerin kolonizasyonuna etki etmek için probiyotik bakteri uygulama metodlarını geliştirmişlerdir. Probiyotiklerin ne şekilde verildiği veya ağız ortamına nasıl alındığı, probiyotiklerin ağız ortamında kolonizasyonunu ve karyojenik bakterilere karşı etkilerini değiştirebilmektedir. Farklı probiyotik türlerinin ağız sağlığı üzerine etkileri Çizelge 3' de verilmiştir.



Çizelge 3. Probiyotiklerle Yapılan Çürük Araştırmaları

| Araştırmacılar        | Çalışma Yöntemi                    | Takip Süresi (ay) | Çalışma Grupları                                       | Hasta Sayısı         | Uygulama        | Sıklık                            | Probiyotik Türleri                                                                                                                                     | Etki                                                                                                                                     |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ahola ve ark. (155)   | Çift kör Randomize Plasebo Kontrol | 1,5               | Plasebo<br>Probiyotik                                  | 36<br>38             | Peynir          | 3 hafta boyunca günde 5 kez 15 gr | L.rhamnosus GG ATCC53103                                                                                                                               | Probiyotik ürün kullanan hastalara plasebo ürün kullanan hastalara göre S. mutans sayısında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.        |
| Nase ve ark.(156)     | Çift kör Randomize Plasebo Kontrol | 7                 | Plasebo<br>Probiyotik                                  | 220<br>231           | Süt             | Haftada 5 gün +250ml              | L.rhamnosus GG ATCC53103                                                                                                                               | Gruplar arasında çürük prevalansı ve S. mutans sayısı arasında anlamlı farklilik bulunmamıştır.                                          |
| Montalto ve ark.(157) | Çift kör Randomize Plasebo Kontrol |                   | Plasebo<br>Probiyotik A                                | 5<br>14              | Kapsül ve iğnit | 45 gün                            | L.sporogenes,<br>L.bifidum<br>L.bulgaricus<br>L.termophilus<br>L.acidophilus<br>L.casei<br>L.rhamnosus                                                 | Her iki probiyotik içeren grupta lactobacillus sayısında önemli derecede azalma gözlenirken, S. mutans sayısında değişim gözlenmemiştir. |
| Nikawa ve ark. (158)  | Çift kör İki yönlü Crossover       | 1                 | Kontrol<br>Kontrol                                     | 40<br>40             | Yoğurt          | 2 hafta boyunca günde 1 kez       | L.sporogens<br>L.bifidum<br>L.bulgaricus<br>L.termophilus<br>L.acidophilus<br>L.casei<br>S.thermophilus<br>L.bulgaricus<br>S.thermophilus<br>L.reuteri | Probiyotik kullanan grupta S.mutans sayısında anlamlı azalma gözlenmiştir.                                                               |
| Çağlar ve ark.(123)   | Çift kör Randomize Crossover       | 1,5               | Kontrol<br>Kontrol                                     | 21<br>21             | Yoğurt          | 2 hafta boyunca günde 1 kez       | Bifidobacterium DN-173 010                                                                                                                             | Probiyotik kullanan grupta S.mutans sayısında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.                                                      |
| Çağlar ve ark.(124)   | Randomize Plasebo Kontrol          | 0,75              | Plasebo a<br>Probiyotik a<br>Plasebo b<br>Probiyotik b | 30<br>30<br>30<br>30 | Tablet          | 3 hafta boyunca günde 1 kez       | L.reuteri ATCC 55730<br>L.reuteri ATCC 55730                                                                                                           | Tükürük S.mutans sayısında azalma gözlenmiştir.                                                                                          |

### **2.12.1. Periodontolojide Probiyotik Kullanılması**

Periodontal hastalıklar, bakteri kaynaklı, dişi destekleyen kemik ve bağ dokusunda yıkıma yol ağan enfeksiyöz, inflamatuvar hastalıklardır. Bakteri plağının sebebiyet verdiği, marjinal diş etinde başlayan bir lokal fırsatçı enfeksiyon olarak tanımlanabilecek gingivitis, her ne kadar periodontitis öncesi gelişse ve periodontal doku yıkımının bir habercisi olarak görölse de, her zaman yıkıcı periodontal hastalıkla sonuçlanmayabilir. Gingival enflamasyonun daima periodontitis'e dönüşmemesi sebebi, bu dönüşümü yönlendiren konak cevabı (bireysel yatkınlık), biyofilm mikrobiyotası ve periodontal hastalığa dair risk faktörlerinin her birey için farklı olmasından kaynaklanmaktadır<sup>51,159, 160</sup>. Periodontal hastalığın ortaya çıkması için yeterli sayıda kolonize olan periodontopatojenler, yatkın bir konak, yararlı mikroorganizma türlerinin az olması veya ortamda hiç bulunmaması gerekmektedir. Bu nedenle 'bakterilere karşı en etkili müttefik yine bakterilerin kendisinin olabileceği' yaklaşımının destekçisi probiyotikler, ağız sağlığı için umut vaat etmektedirler. Patojenkonak etkileşimleri ile ilgili hızla artan bilgilerimizle birlikte, yararlı bakterilerin patojenik türlerden korunmaya dair rolleri ve ağız sağlığı üzerine etkileri ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar aşağıda Çizelge 4' de görölmektedir.

Çizelge 4. Probiyotiklerle Yapılan Gingivitis Araştırmaları

| Araştırmacılar         | Çalışma Yöntemi                                     | Takip süresi (ay) | Çalışma Grupları | Hasta Sayısı | Uygulama                         | Sıklık                                | Probiyotik Türleri                                   | Etki                                                                                                                                                            |
|------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|------------------|--------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hilman Shivers(161)    | Paralel<br>Plasebo kontrol                          | 1,25              | Plasebo A        | 6            | Pamuk çubuklarla steril besiyeni | Tedavi başlangıcında uygulama         | Hidrojen peroksitle mutant edilmiş S.sanguinis KJ3sm | Tüm gruplarda patojen mikroorganizma seviyesinde azalma                                                                                                         |
|                        |                                                     | 1,25              | Plasebo B        | 6            | Pamuk çubuklarla steril besiyeni |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                 |
|                        |                                                     | 1,25              | Probiyotik A     | 6            | Pamuk çubuklarla steril besiyeni |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                 |
|                        |                                                     | 1,25              | Probiyotik B     | 6            | Pamuk çubuklarla steril besiyeni |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                 |
| Ishikawa ve ark. (116) | Paralel                                             | 1                 | Kontrol          | 21           | Tablet                           | 8 hafta boyunca günde 5 kere 5 tablet | L.salivarius T1 2711 2X 10                           | Total bakteri sayısında önemli değişiklik yok, her iki probiyotik içeren grupta siyah pigmente anaerobik rod sayısında azalma                                   |
|                        |                                                     |                   | Probiyotik a     | 27           |                                  |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                 |
|                        |                                                     |                   | Probiyotik b     | 28           |                                  |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                 |
| Krasse ve ark. (117)   | Paralel<br>Çift kör<br>Plasebo Kontrol<br>Randomize | 0,5               | Plasebo          | 18           | sakız                            | 14 gün boyunca günde 2 kez            | L.salivarius T1 2711 1X 10                           | Uç grupta gingivitis sayısında azalma, probiyotik kullanan gruplarda plak skorlarında azalma gözlenirken, plasebo içeren grupta plak skorlarında azalma yoktur. |
|                        |                                                     |                   | Probiyotik a     | 20           |                                  |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                 |
|                        |                                                     |                   | Probiyotik b     | 21           |                                  |                                       |                                                      |                                                                                                                                                                 |
| Kang ve ark. (162)     | Crossover<br>Plasebo Kontrol                        | 1 gün             | Plasebo          | 72           | Ağız çalkalama solüsyonu         | Günde 3 kez 2 dakika boyunca          | L.reuteri strain 1                                   | Probiyotik içeren grupta plak skorlarında azalma                                                                                                                |
|                        |                                                     |                   | Probiyotik       | 72           |                                  |                                       | W. cibaria CMSI                                      |                                                                                                                                                                 |

Kronik periodontitis tedavisinde mekanik tedaviye ilave olarak probiyotik kullanımını araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçları izelge 5’ de özetlenmiştir. Buna göre probiyotikler, kronik periodontitis tedavisinde çeşitli klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmesi sağlamıştır.



Çizelge 5. Probiyotiklerle Yapılan Kronik Periodontitis Araştırmaları

| Araştırmacılar         | Çalışma Yöntemi                               | Takip süresi (ay) | Çalışma Grupları                        | Hasta Sayısı   | Uygulama                                | Sıklık                                                                                                                                            | Probiyotik Türleri                                                                                                                                         | Etki                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matsuoka ve ark. (118) | Çift kör<br>Plasebo Kontrol<br>paralel        | 4                 | Plasebo<br>Probiyotik a<br>Probiyotik b | 45<br>50<br>13 | Tablet                                  | Günde 5 kez<br>5 tablet<br>12 hafta                                                                                                               | L.salivarius<br>TI 27112X108<br>L.salivarius<br>TI 27112X107                                                                                               | Tüm gruplarda kanama, cep derinliği ve total subgingival bakteri sayısında azalma. Gruplar arasında önemli değişiklik bulunmadı. Probiyotik içeren gruplarda P. gingivalis sayısında azalma.                                           |
| Teughels ve ark. (163) | Split mouth<br>Çift kör<br>(hayvan çalışması) | 3<br>3<br>3       | Tedavi yok<br>Kontrol<br>Probiyotik a   | 8<br>8<br>8    | Kök yüzey temizliği sonrasında uygulama | Supragingival uygulama 1 kez                                                                                                                      | S. salivarius<br>S. mitis<br>S. sanguinis                                                                                                                  | Probiyotik içeren 2 grup kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Günde total anaerobik bakteri, siyah pigmente bakteri, campylobacter rectus sayısında başlangıça göre azalma. Probiyotik kullanan gruplarda kanama indeksinde ciddi azalma. |
| Teughels ve ark. (164) | Randomize<br>Çift kör<br>Plasebo-kontrol      | 3                 | Plasebo<br>Probiyotik                   | 15<br>15       | Kök yüzey temizliği sonrasında uygulama | Subgingival uygulama 4 kez                                                                                                                        | S. salivarius<br>S. mitis<br>S. sanguinis                                                                                                                  | Her iki tedavi grubunda anlamlı iyileşme, probiyotik içeren grupta orta ve derin ceplerde daha fazla cep derinliği azalması ve daha fazla P. gingivalis sayısında azalma.                                                              |
| Yılmaz ve ark. (165)   | Randomize Çift kör<br>Plasebo-kontrol         |                   | Plasebo<br>Probiyotik                   | 24<br>24       | Tablet                                  | Tüm ağız dezenfeksiyonunu takiben 12 hafta günde 3 kez plasebo tablet<br>Tüm ağız dezenfeksiyonunu takiben 12 hafta günde 3 kez probiyotik tablet | Lactobacillus reuteri DSM17938<br>Lactobacillus reuteri ATCCPTA 5289<br>Streptococcus oralis KJ3<br>Streptococcus uberis KJ2<br>Streptococcus rattus JH145 | Her iki tedavi grubunda da periodontal sağlığta istatistiksel olarak anlamlı derecede gelişme. Tedavi grupları arasında fark olmadığı tespit edilmiştir.                                                                               |
| Tekce ve ark. (166)    | Randomize<br>Plasebo-Kontrol                  | 12                | Plasebo<br>Probiyotik                   | 20<br>20       | Tablet                                  | 3 hafta boyunca günde 2 kez<br>3 hafta boyunca günde 2 kez                                                                                        | Lactobacillus Reuteri                                                                                                                                      | Probiyotik grubunda plak, gingival indeks ile kanama ve cep derinliğinde daha fazla azalma gözlenmiştir.                                                                                                                               |
| İnce ve ark. (167)     | Randomize<br>Plasebo-Kontrol                  | 12                | Plasebo<br>Probiyotik                   | 15<br>15       | Tablet                                  | 3 hafta boyunca günde 2 kez<br>3 hafta boyunca günde 2 kez                                                                                        | Lactobacillus Reuteri                                                                                                                                      | Probiyotik grubunda plak, gingival indeks ile kanama ve cep derinliğinde daha fazla azalma ve daha fazla ataşman kazancı gözlenmiştir.                                                                                                 |

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmanın amacı probiyotik ajan kullanımının plak gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışma 07/03/2014 tarihinde TDH-2015-3119 proje kodu ile Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Komite'si tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için gerekli olan Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alındı.

#### 3.1. Hastalar

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine Mart 2013 - Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran 40 gingivitis hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet ve sigara kullanım durumları (hiç kullanmamış, daha önceden kullanmış ve kullanan), medikal ve dental hikayeleri her birey için kaydedildi.

##### 3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Sistemik olarak sağlıklı
- 18-35 yaş arası kadın veya erkek
- En az 20 doğal dişi bulunan
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik ve antienflamatuar ilaç tedavisi uygulanmamış
- Gingivitis teşhisi konulmuş, klinik ölçümlerde; ortalama sondalamada kanama indeksi  $>30$ , gingival indeks  $\geq 60$  dan fazla bölgede 1, cep derinliği veya klinik ataçman kaybı 5 mm den küçük, ortalama plak indeksi  $>2$  olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.



### 3.1.2. Hastaların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Sistemik hastalığı bulunan hastalar. Diyabet, romatoid artrit, nörolojik hastalıklar, akciğer ve böbrek hastalıkları, periodontal dokuları etkileyen ilaç kullanımı (fenitoin, siklosporin, nifedipin, kronik NSAİ)
- Hamile ya da emziren
- Ortodontik tedavisi devam eden
- Sigara kullanan
- Akut oral lezyon veya nekrozitan ülseratif gingivitisli bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.2. Randomizasyon ve Çalışma Grupları

Hastalara ağız gargarası, diş macunu, fırça temizleme solüsyonu periodontal tedavi sonrası hekim tarafından rastgele seçilerek verilmiştir. Üzerinde sadece kod numarası bulunan, probiyotik ajan ya da plasebo ajan içerip içermediği hakkında bir bilgi bulunmayan ürünler hastalara kapalı kutularda verilmiştir.

- 1) diş yüzey temizliği- plak temizliği + 8 hafta probiyotik içerikli diş macunu, probiyotik içerikli ağız gargarası, probiyotik içerikli fırça temizleme solüsyonu
- 2) diş yüzey temizliği- plak temizliği + 8 hafta plasebo içerikli diş macunu, plasebo içerikli ağız gargarası, plasebo içerikli fırça temizleme solüsyonu

### 3.3. Çalışma Ürünü

Test grubundaki hastalar  $5 \times 10^7$  ml CFU (colony forming unit) konsantrasyonunda basillus subtilis( B.subtilis), basillus megaterium (B.megaterium), basillus pumilus (B. pumilus) probiyotik bakteri türlerini ve tatlandırıcı içeren ürünleri ve plasebo gruptaki hastalar sadece tatlandırıcı içeren ürünleri kullanmıştır.

Hastalara 1 adet diş fırçası, 2 tüp diş macunu, 2 kutu ağız gargarası ve 10 tüp fırça temizleme solüsyonu verilmiştir. Hastalar ürünlerin kullanımı konusunda; 'diş macununu günde 2 kere en az 2 dakika boyunca; ağız

gargarasını uyumadan önce şişeyi çalkalayarak 30 saniye boyunca; 1 tüp fırça temizleme solüsyonunu temiz bardağa boşaltılıp bardağın kalan kısmına mineralli su eklenerek, fırçalama seansları arasında fırça başı solüsyonun içerisinde kalacak şekilde bekletilmesi ve hazırlanan karışımın haftada bir değiştirilmesi' şeklinde detaylı olarak bilgilendirilmişlerdir.



### 3.4. Çalışma Protokolü

Çalışma çift kör, randomize ve plasebo kontrollü; 11 haftalık test periyodu olacak şekilde gerçekleştirildi.

Başlangıç periodontal muayeneden ve klinik parametrelerin ölçümlerinden sonra tedavi başlatıldı. Başlangıç periodontal tedavi diş yüzey temizliğini kapsamaktadır. Diş yüzey temizliği için ultrasonik kazıyıcı(NSK Various 750) ve periodontal el aletleri (aesculap kretuar-küret) kullanıldı. Hastalara oral hijyen eğitimi verildi. Tüm bireyler başlangıç ve takip işlemlerinden 8 saat önce herhangi bir oral hijyen ürünü kullanmamaları konusunda uyarıldı. 3 hafta sonra hastalar tekrar çağırılıp ölçümler tekrar edildi. Hastalara kullanması için (probiyotik içeren/plasebo) diş macunu, ağız gargarası, fırça temizleme solüsyonu verildi. Hastalara günde 2 kere diş fırçalama , günde 1 kere gece yatmadan önce 30 saniye ağız gargarası yapmaları önerildi. Fırçalama seansları arasında diş fırçasının başı hazırlanan fırça temizleme solüsyonun içinde kalacak şekilde bekletilmesi hususunda hastalar bilgilendirildi. Hastalara

aynı tip diş fırçası verildi ve çalışma boyunca bu diş fırçalarını kullanmaları önerildi. Hastalara çalışma boyunca probiyotik içerikli ürünleri kullanmamaları bildirildi.

Hastalar 8 hafta sonra tekrar çağırılıp aynı klinik ölçümler tekrar edildi. Hastalara uygulanan tedavilerin klinik değerlendirmelerinde cep derinliği, sondalama sonrası kanama, gingival indeks, plak indeksi , diş eti çekilmesi, klinik ataçman kaybı, dil boyama indeksi kaydedildi. Ara seanslarda gerektiğinde ağız bakım eğitimi tekrar verildi. Bu randevularda, hastaların probiyotik veya plasebo tabletleri çalışma protokoluna uygun şekilde kullanıp kullanmadıkları kontrol edildi.

### **3.5. Klinik Ölçümler**

Klinik ölçümler (Plak indeks, gingival indeks, kanama indeksi, cep derinliği, gingival çekilme, klinik ataçman seviyesi, dil boyama indeksi) UNC-15 sondu ile değerlendirilmiştir.

#### **3.5.1. Plak indeks (Pİ)**

Dişler üzerindeki plak miktarını gösteren indekstir. Dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki MDP gözle ve muayene sondu ile tüm ağızda incelendi; her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal olmak üzere 6 yüzünde 0-5 arasında indeks değerleri verildi.

Plak indeksinin değerlendirilmesi için Modifiye Ouigley Hein Turesky plak indeks skorlaması kullanılmıştır.

- 0: Diş üzerinde plak yoktur.
- 1: Servikal bölgede küçük plak odakları
- 2: Servikal bölgede 1mm' ye kadar devamlı plak şeridi
- 3: 1 mm' den fazla ancak kronun 1/3'ünü geçmeyen plak şeridi
- 4: Kronun 1/3'ü ile 1/4'si arasında yer kaplayan plak bandı
- 5: Kronun 2/3'ünü veya daha fazlasını kapsayan plak şeridi

### 3.5.2. Gingival İndeks (Gİ)

Gİ (Löe-Silness, 1963) tüm ağızda her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal meziyo- lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal olmak üzere 6 yüzünde diş etinin renk, ödem, kıvam ve kanama durumuna göre 0-3 arasında değer verildi<sup>168</sup>.

0: Normal diş eti

- 1) Diş etinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak sondalamada kanama yoktur.
- 2) Orta derecede iltihap görülür, diş etinde kırmızılık, ödem ve parlaklık vardır, sondalamada kanama mevcuttur.
- 3) Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır, ülserasyon olabilir Kendiliğinden kanamaya eğilim söz konusudur.

### 3.5.3. Kanama İndeksi (Kİ)

(Löe 1967) Periodontal ceplerde sondalamada kanama görülebilmektedir

Bu ölçüm periodontal cepteki enflamasyonun objektif belirtisidir. Sondalama sonucu kanama; kanamanın olmaması durumunda 0, varlığında 1 olarak değerlendirilmiştir<sup>169</sup>.

Her diş için 6 bölgeden değerlendirilmiştir. (Mezio-bukkallabial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingualpalatinal, disto-lingual palatinal).

### 3.5.4. Cep Derinliği (CD)

Periodontal cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasındaki ölçümdür. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür. (Meziobukkal- labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, midlingual- palatinal, disto-lingual-palatinal).

### 3.5.5. Diş Eti Çekilmesi (DEÇ)

Mine-sement birleşimi ile diş eti kenarı arasındaki mesafedir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkallabial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal).

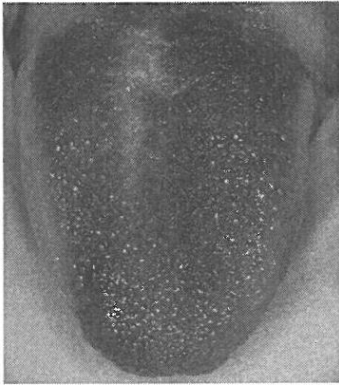
### 3.5.6. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Mine-sement birleşimi ile cep tabanı arasındaki mesafedir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkallabial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal).

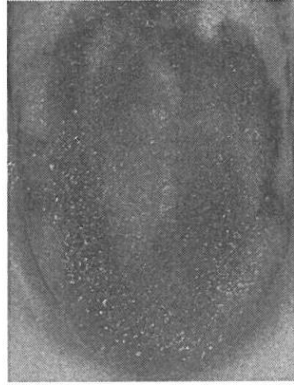
### 3.5.7. Dil Boyama İndeks Skorları

Dil yüzeyindeki mikrobiyal yığılım değerlendirildi. Dil yüzeyi üç parçaya bölündü. Mira 2 plak boyama ajanı ile boyandı. 3 bölgenin ortalaması alındı.

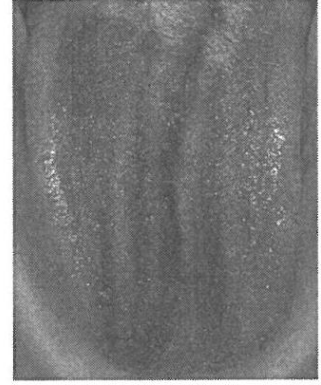
- 1) Dil yüzeyi açık pembe,
- 2) Dil yüzeyi tamamen boyalı



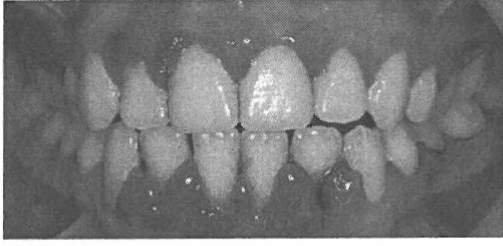
**Başlangıç dil yüzeyi  
boyama**



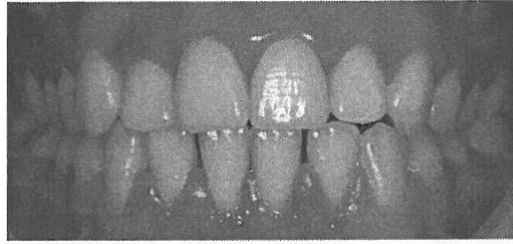
**3. Hafta**



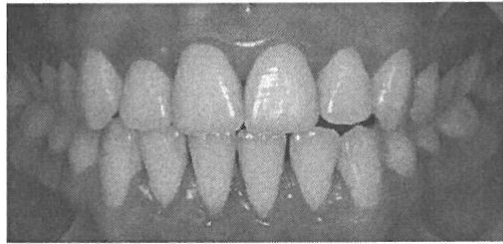
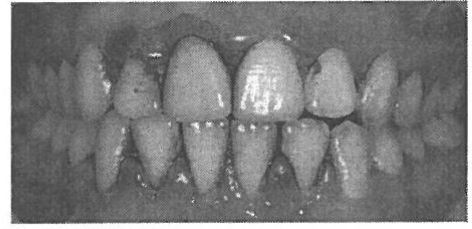
**11. Hafta**



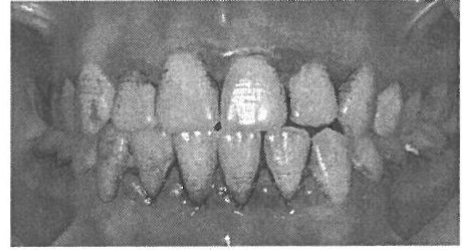
**Başlangıç Ağız İçi Görünüm**



**3. Hafta Ağız İçi Görünüm**



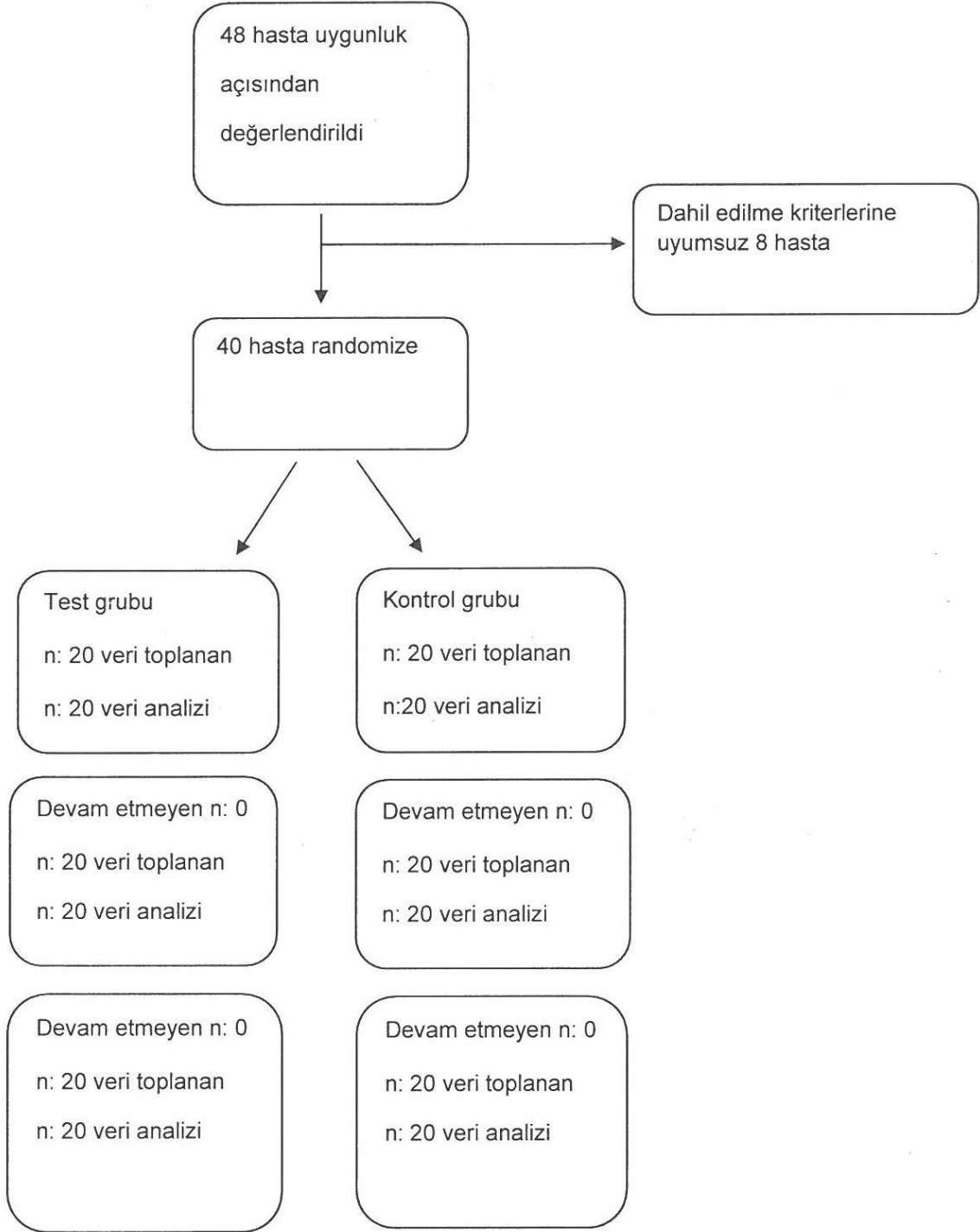
**11. Hafta Ağız İçi Görünüm**



**Çizelge 6.** Klinik ölçümlerin, probiyotik ve plasebo tabletlerin uygulama aralıkları

|                    | Başlangıç | 3. Hafta | 11. Hafta |
|--------------------|-----------|----------|-----------|
| PI                 | X         | X        | X         |
| GI                 | X         | X        | X         |
| Kİ                 | X         | X        | X         |
| CD                 | X         | X        | X         |
| DEÇ                | X         | X        | X         |
| KAS                | X         | X        | X         |
| Dil Boyama İndeksi | X         | X        | X         |
| Ürün Kullanımı     |           | X        | X         |

**Çizelge 7. Çalışma Akış Grafiği**



### 3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin parametrik ve parametrik olmayan testlerin uygunluğunun belirlenmesi için Kolmogrov-Smirnov normal dağılım Testi yapılmıştır. Parametrik olmayan verilerin analizinde iki bağımsız grup arasındaki fark Mann-Whitney U testi, zamana göre bağımlı gruplar arasındaki fark ise Wilcoxon ve Friedman testi ile analiz edilmiştir. Yapılan İstatistiksel analiz sonucunda  $p < 0,05$  olması İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler ortalama  $\pm$  Standart Sapma ve medyan olarak özetlenmiştir. Verilerin analizi IBM SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.





## 4. BULGULAR

Çalışmaya 40 gingivitis hastası dahil edilmiştir ve tüm hastalar çalışmayı tamamlamıştır. Ürünlerin kullanımına bağlı herhangi bir yan etki görülmemiştir. Elde edilen klinik değerlendirme bulguları aşağıdadır.

### 4.1. Klinik Değerlendirme Bulguları

#### 4.1.1. Plak İndeks Bulguları

Çalışmanın plak indeks ölçümleri Modifiye Ouigley Hein Turesky plak indeks skorlamasına göre yapılmıştır.

Plak indeks skorlarında her iki grupta başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında hem 3 hem de 8 hafta değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p:0.0001$ ); iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ). Gruplara ait plak indeks skorları Çizelge 8’de gösterilmiştir.

Çizelge 8. Gruplara ait plak indeks skorları

|    |           | Test          |        | Kontrol       |        |            |
|----|-----------|---------------|--------|---------------|--------|------------|
|    |           | Ortalama±SS   | Medyan | Ortalama±SS   | Medyan | <b>p**</b> |
| PI | Başlangıç | 3,38±0,52     | 3      | 3,19±0,61     | 3      | 0,344      |
|    | 3. hafta  | 2,56±0,50     | 2      | 2,40±0,56     | 2      | 0,456      |
|    | 8. hafta  | 1,49±0,63     | 1      | 1,33±0,44     | 1      | 0,425      |
|    | Fark      | 1,89±0,43     | 2      | 1,86±0,41     | 2      | 0,882      |
|    | <b>p*</b> | <b>0.0001</b> |        | <b>0.0001</b> |        |            |

\* Friedman test, \*\* Mann-Whitney U test

#### 4.1.2. Gingival İndeks Bulguları

Çalışmanın Gİ ölçümleri Loe ve Silness’a göre yapılmıştır.

Gingival indeks skorlarında her iki grupta başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında hem 3 hem de 8 hafta değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p:0.0001$ ); iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ). Gruplara ait gingival indeks skorları Çizelge 9’ da gösterilmiştir.

**Çizelge 9.** Guruplara Ait Gingival İndeks Skorları

|    |           | Test        |        | Kontrol     |        |       |
|----|-----------|-------------|--------|-------------|--------|-------|
|    |           | Ortalama±SS | Medyan | Ortalama±SS | Medyan | p**   |
| GI | Başlangıç | 2,04±0,23   | 2      | 2,07±0,20   | 2      | 0,516 |
|    | 3. Hafta  | 1,61 ±0,21  | 2      | 1,60±0,21   | 2      | 0,766 |
|    | 8. Hafta  | 0,94±0,32   | 1      | 0,90±0,26   | 1      | 0,797 |
|    | Fark      | 1,10±0,29   | 1      | 1,17±0,22   | 1      | 0,417 |
|    | P*        | 0.0001      |        | 0.0001      |        |       |

\* Friedman test, \*\* Mann-Whitney U test

#### 4.1.3. Kanama İndeksi Bulguları

Kanama indeks skorlarında her iki grupta başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında hem 3 hem de 8 hafta değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (p:0.0001); iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0.05). Gruplara ait kanama indeks skorları Çizelge 10'da gösterilmiştir.

**Çizelge 10.** Gruplara ait kanama indeks skorları

|    |           | Test        |        | Kontrol     |        |       |
|----|-----------|-------------|--------|-------------|--------|-------|
|    |           | Ortalama±SS | Medyan | Ortalama±SS | Medyan | p**   |
| Kİ | Başlangıç | 0,72±0,11   | 1      | 0,67±0,08   | 1      | 0,119 |
|    | 3. Hafta  | 0,37±0,14   | 0      | 0,34±0,09   | 0      | 0,606 |
|    | 8. Hafta  | 0,15±0,05   | 0      | 0,13±0,06   | 0      | 0,143 |
|    | Fark      | 0,57±0,09   | 1      | 0,54±0,08   | 1      | 0,158 |
|    | p*        | 0.0001      |        | 0.0001      |        |       |

\* Friedman test, \*\* Mann-Whitney U test

#### 4.1.4. Cep Derinliği Bulguları

Cep derinliği skorları her iki grupta başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında hem 3 hem de 8 hafta değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (p: 0.0001); iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0.05). Gruplara ait cep derinliği skorları Çizelge 11' de gösterilmiştir.

**Çizelge 11.** Gruplara ait Cep Derinliği Skorları

|    |           | Test        |        | Kontrol     |        |       |
|----|-----------|-------------|--------|-------------|--------|-------|
|    |           | Ortalama±SS | Medyan | Ortalama±SS | Medyan | p**   |
| CD | Başlangıç | 2,61±0,30   | 3      | 2,54±0,40   | 3      | 0,440 |
|    | 3. Hafta  | 2,20±0,22   | 2      | 2,17±0,35   | 2      | 0,525 |
|    | 8. Hafta  | 1,92±0,19   | 2      | 1,86±0,25   | 2      | 0,330 |
|    | Fark      | 0,71±0,22   | 1      | 0,68±0,21   | 1      | 0,903 |
|    | P*        | 0.0001      |        | 0.0001      |        |       |

\* Friedman test, \*\* Mann-Whitney U test

#### 4.1.5. Diş Eti Çekilmesi Bulguları

Diş eti çekilmesi skorları her iki grupta da hem grup içerisinde hem de gruplar arasında başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık göstermemiştir. Gruplara ait Diş eti çekilmesi skorları Çizelge 12’ de gösterilmiştir

**Çizelge 12.** Diş eti çekilmesi skorları

|     |           | Test      |        | Kontrol   |        |       |
|-----|-----------|-----------|--------|-----------|--------|-------|
|     |           | Mean±SS   | Median | Mean±SS   | Median | p**   |
| DEÇ | Başlangıç | 0,04±0,07 | 0      | 0,02±0,06 | 0      | 0,122 |
|     | 3. Hafta  | 0,04±0,08 | 0      | 0,02±0,05 | 0      | 0,176 |
|     | 8. Hafta  | 0,04±0,08 | 0      | 0,02±0,05 | 0      | 0,271 |
|     | Fark      | 0,00±0,01 | 0      | 0,00±0,02 | 0      | 0,781 |
|     | P*        | 0.210     |        | 0.368     |        |       |

\* Friedman test, \*\* Mann-Whitney U test

#### 4.1.6. Klinik Ataçman Seviyesi Bulguları

Klinik ataçman seviyesi skorları her iki grupta da başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında hem 3 hem de 8 hafta değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (p:0.0001); iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edile-

memiştir ( $p>0.05$ ). Gruplara ait klinik ataçman seviyesi skorları Çizelge 13’ de gösterilmiştir.

**Çizelge 13.** Gruplara ait klinik ataçman seviyesi skorları

|     |           | Test             |          | Kontrol          |          |              |
|-----|-----------|------------------|----------|------------------|----------|--------------|
|     |           | Ortalama±SS      | Medyan   | Ortalama±SS      | Medyan   | p**          |
| KAS | Başlangıç | <b>2,65±0,31</b> | <b>3</b> | <b>2,56±0,39</b> | <b>3</b> | <b>0,364</b> |
|     | 3. Hafta  | <b>2,24±0,22</b> | <b>2</b> | <b>2,19±0,34</b> | <b>2</b> | <b>0,323</b> |
|     | 8. Hafta  | <b>1,96±0,19</b> | <b>2</b> | <b>1,89±0,24</b> | <b>2</b> | <b>0,261</b> |
|     | Fark      | <b>0,70±0,22</b> | <b>1</b> | <b>0,67±0,21</b> | <b>1</b> | <b>0,925</b> |
|     | P*        | 0.0001           |          | 0.0001           |          |              |

\* Friedman test, \*\* Mann-Whitney U test

#### 4.1.7. Dil İndeks Bulguları

Dil indeks skorları her iki grupta başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında hem 3 hem de 8 hafta değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p:0.0001$ ); iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ). Gruplara ait dil indeks skorları Çizelge 14’ de gösterilmiştir.

**Çizelge 14.** Gruplara ait dil indeks skorları

|     |           | Test             |          | Kontrol          |          |              |
|-----|-----------|------------------|----------|------------------|----------|--------------|
|     |           | Ortalama±SS      | Medyan   | Ortalama±SS      | Medyan   | p**          |
| DİL | Başlangıç | <b>1,87±0,17</b> | <b>2</b> | <b>1,77±0,24</b> | <b>2</b> | <b>0,202</b> |
|     | 3. Hafta  | <b>1,57±0,29</b> | <b>2</b> | <b>1,55±0,27</b> | <b>2</b> | <b>0,739</b> |
|     | 8. Hafta  | <b>1,23±0,24</b> | <b>1</b> | <b>1,25±0,26</b> | <b>1</b> | <b>0,872</b> |
|     | Fark      | <b>0,64±0,26</b> | <b>1</b> | <b>0,52±0,30</b> | <b>1</b> | <b>0,157</b> |
|     | p*        | <b>0.0001</b>    |          | <b>0.0001</b>    |          |              |

\* Friedman test, \*\* Mann-Whitney U test

## 5. TARTIŞMA

Gingivitis tedavisi hastanın ağız bakımı konusunda eğitilmesi ve mekanik periodontal tedavi ile MDP ve MDP birikiminden oluşan diş taşlarının el aletleri ve ultrasonik aletler yardımıyla supragingival ve subgingival bölgelerden temizlenmesini ve etkilenen kök yüzeylerinin düzleştirmesini kapsar. Mekanik periodontal tedavi periodontal hastalıkların tedavisinin ilk basamağıdır ve etkinliği ortaya konmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda rekolonizasyon ile birkaç hafta içerisinde mikroorganizma sayısının tekrardan tedavi öncesi sayıya ulaştığı gözlenmiştir<sup>170</sup>. Bu nedenle mekanik periodontal tedavi ile birlikte antibiyotikler uzun yıllardır kullanılmıştır. Ancak patojenlerin antibiyotiklere direnç geliştirmeleri, antibiyotik kullanımının çok dikkatle uygulanması gerektiğini göstermiştir<sup>83</sup>. Ayrıca birçok faydalarına karşın, giderek artan kullanımlarına bağlı olarak antibiyotiklerle ilişkili yan etkilere daha sık rastlanmaktadır. Bu yan etkiler antibiyotiğin kesilmesini gerektirmeyecek kadar basit etkilere hayati tehdit eden ciddi etkilere kadar değişebilmektedir. Alerjik reaksiyonlar, döküntü, hepatotoksisite, nefrotoksisite, ishal ve hematolojik değişiklikler en sık karşılaşılan antibiyotik ilişkili yan etkilere<sup>171</sup>. Bu sebeplerden dolayı araştırmacılar alternatif antimikrobiyal yaklaşımlara yönelmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda bazı bakteri türlerinin periodontal patojenlerinin kolonizasyonlarını engelledikleri görülmüş ve bunlar probiyotikler olarak adlandırılmışlardır. Patojenlerin subgingival kolonizasyonlarının engellenmesi, fizikokimyasal çevredeki değişiklikler, gerekli besinler için yarış, patojenlerin kolonizasyonlarının veya canlılıklarının inhibisyonu, patojenlerin virulans faktörlerinin inhibisyonu ve immün yanıtın uyarılması probiyotik olarak kullanılan bakterilerin periodontal enfeksiyonlardan korunmada etki gösterdikleri mekanizmalardır<sup>172, 173, 174</sup>. Tonetti ve ark.'nın 7. Avrupa Periodontoloji çalıştayındaki konsensüs raporunda “başarılı periodontal tedavinin; periodontal enflamasyonun tedavisi ve yararlı veya sağlıklı biyofilmin oluşturulması ile sağlanabileceği” bildirilmiştir<sup>175</sup>.

Probiyotikler ağız florasında bulunan patojenik bakterilerle yer değiştirerek periodontal hastalıkları önlemede ümit vadeden bir yöntemdir ve son za-

manlarda sıklıkla araştırılmaktadır.

Çalışmamızda *B. subtilis*, *B. megaterium*, *B. pumilis* içeren probiyotik ürün kullanımının plak gelişimi üzerine etkileri klinik parametrelerle değerlendirilmiştir. Çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü, tedavi sonrası 11 haftalık süreci kapsayan çalışmadır. Çalışmaya 40 gingivitis hastası dahil edilmiştir. Hastalar ürünlerin kullanımı konusunda; 'diş macununu günde 2 kere en az 2 dakika boyunca; ağız gargarasını uyumadan önce şişeyi çalkalayarak 30 saniye boyunca; 1 tüp fırça temizleme solüsyonunu temiz bardağa boşaltılıp bardağın kalan kısmına mineralli su eklenerek, fırçalama seansları arasında fırça başı solüsyonun içerisinde kalacak şekilde bekletilmesi ve hazırlanan karışımın haftada bir değiştirilmesi' şeklinde detaylı olarak bilgilendirilmişlerdir. Bu çalışmada; diş taşı ve plak temizliği+probiyotik ajan kullanımı(20 hasta, test grubu) ile diş taşı ve plak temizliği +plasebo ajan kullanımı (20 hasta kontrol grubu) grupları oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışmayı tamamlamıştır.

Probiyotik olarak sınıflanabilecek çok sayıda değişik organizma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda *L. rhamnosus* CG, *L. casei*, *L. reuteri* ve *Bifidobacterium* DN-173 010 türlerinin periodontal hastalığa neden olan bakterilerin sayısını azalttıkları gösterilmiştir<sup>176,177</sup>. Gingivitis ile ilgili yapılan çalışmalarda;

Krasse ve ark.'ı yaptıkları paralel, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü gingivitis hastalarını kapsayan çalışmada hastaları üç gruba ayırmışlardır. 14 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere diş fırçalama yapıldıktan sonra 1. gruptaki hastalar plasebo içeren, 2. gruptaki hastalar  $1 \times 10^8$  dozunda *L. reuteri* LR-1 strain 1 içeren, 3. gruptaki hastalar  $1 \times 10^8$  dozunda *L. reuteri* LR-1 strain 2 içeren sakızları çiğnemişlerdir. Araştırmacılar *L. reuteri*'nin gingivitis tedavisine etkisini incelemişlerdir. *L. reuteri*'nin patojen bakteriler üzerine inhibitor etki gösterdiğini ve gingivitis tedavisi sırasında faydalı olabileceğini belirtmişlerdir<sup>117</sup>.

Twetman ve ark.'ı yaptıkları paralel, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü, gingivitis hastalarını kapsayan çalışmada hastaları üç gruba ayırmışlardır. 14 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere diş fırçalama yapıldıktan sonra 1. gruptaki hastalar plasebo içeren, 2. gruptaki hastalar  $1 \times 10^8$ cfu/gün *L. reuteri* ATCC 55730 ve ATCC PTA 5289 içeren, 3. gruptaki hastalar  $2 \times 10^8$  cfu/gün *L. reuteri* ATCC55730 ve ATCC PTA 5289 içeren sakızları çiğnemişler-

dir. Tüm gruplarda kanama indekslerinde ve diş eti oluşu sıvısında azalma gözlenmiştir, istatistiksel olarak probiyotik kullanan gruplardaki gelişme daha fazladır. Tnf a ve interlökin 8 seviyesi en fazla 3. Grupta azalmıştır<sup>178</sup>.

Kang ve ark.'ı yaptıkları çaprazlama, plasebo-kontrollü çalışmada gingivitis hastalarını iki gruba ayırmışlardır. Günde 2 kez 2 dakika boyunca; 1. gruptaki hastalar plasebo içeren, 2. gruptaki hastalar  $1 \times 10^9$  ml dozunda W. Cibaria CMS1 içeren ağız gargarasını kullanmışlardır. Probiyotik kullanan grupta plak skorlarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir<sup>162</sup>.

Zahradnik ve ark.'ı gingivitis hastalarını kapsayan çalışmalarında; hastalara 4 hafta boyunca günde 2 kez  $2 \times 10^8$  dozunda S. oralis KJ3sm, S. uberis KJ2sm, S. rattusJH145 içeren ağız gargaraları kullandırmışlardır. Subgingival mikrofloradaki C. rectus ve P gingivalis sayısında azalma olduğunu bildirmişlerdir. P. intermedia sayısında ise değişiklik olmamıştır<sup>179</sup>.

Stabb ve ark.'ı yaptıkları randomize, paralel, deneysel olarak gingivitis oluşturulan bireylerden oluşan hastaları iki gruba ayırmışlardır. 8 hafta boyunca günde 1 defa olmak üzere 1. gruptakiler plasebo içeren, 2. gruptakiler L.casei Shirota içeren süt tüketmişlerdir. Araştırmanın sonucunda probiyotikli süt tüketen bireylerde gingival enflamasyonda azalma görüldüğü bildirilmiştir<sup>180</sup>.

Shimauchi ve ark.'ı yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada hastaları iki gruba ayırmışlardır. 8 hafta boyunca günde 3 kez olmak üzere 1. gruptaki hastalara ksilitol, 2. gruptaki hastalara  $2.01 \times 10^9$ /gün dozunda L. salivarius VVB211 ksilitol 840 mg/gün içerikli tabletler kullandırılmıştır. Her iki grupta da özellikle cep derinliği ölçümlerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır<sup>119</sup>.

Harini ve Anegundi' nin yaptıkları paralel, çift kör, plasebo kontrollü, gingivitis hastalarını kapsayan çalışmada, probiyotik içerikli gargaranın plak birikiminin ve gingival enflamasyonun azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür<sup>181</sup>.

Iniesta ve ark.'ı yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü, randomize, gingivitis hastalarını kapsayan çalışmada hastaları iki gruba ayırmışlardır. 28 gün boyunca; 1. gruptaki hastalara plasebo içerikli, 2. gruptaki hastalara  $2 \times 10^9$  dozunda L.

reuteri içeren tablet kullandırılmıştır. 8 haftanın sonunda gruplar arasında klinik olarak anlamlı fark gözlenmemesine rağmen probiyotik tablet kullanan

grupta *P. gingivalis* sayısında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir<sup>182</sup>.

Slavvik ve ark.'nın sağlıklı bireylerde 14 günlük *L. casei* Shirota içeren süt tüketmelerini sağladıkları, takibinde deneklere 14 gün süreyle fırçalamalarını bıraktırıp gingivitis gelişimini bekledikleri çalışmada; diş fırçalanmasının kesilmesine bağlı olarak Pİ değerlerindeki artışın kontrol grubu ile benzer olduğu ifade edilmiştir<sup>183</sup>.

Probiyotik uygulamasının gingivitis tedavisi üzerine benzer olumlu etkiler yaratabileceği varsayımını değerlendirmek amacıyla araştırmamızda probiyotik bakteri olarak *B. subtilis*, *B. megaterum*, *B. pumilus* kullanılmıştır. Çalışmamızda basillus türlerinin seçilme sebebi Dünya Sağlık Örgütü'nce (WHO) güvenli probiyotik tür olarak belirlenmesi, literatürde periodontopatojenlerin kolonizasyonlarına engel olduğunun gösterilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın sonucunda 8 hafta boyunca günde 2 kere probiyotik içeren diş macunu, günde 1 kere probiyotik içeren ağız gargarası ve fırçalama seansları arasında probiyotik içeren fırça temizleme solüsyonu kullanan grup ile placebo ajan kullanan grup arasında klinik parametreler (GÎ, Pİ, Kİ, CD, DEÇ, KAS, Dil Boyama İndeksi) istatistiksel olarak değerlendirilmiştir ve fark bulunamamıştır.

Probiyotiklerin kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli kriterler arasında probiyotik ajanın seçimi ve güvenilirliği, uygulama yolu, uygulama miktarı ve kullanım süresi yer almaktadır.

Probiyotik olarak sınıflanabilecek çok sayıda değişik organizma bulunmaktadır. En genel probiyotik aileleri laktobasiller ve bifidobakterlerdir<sup>101</sup>. Diş hekimliğinde bu iki probiyotik türü ile ilgili periodontal sağlığa katkılarını kanıtlayan çok sayıda çalışma olmasına rağmen basillus türleri üzerine çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı çalışmamızda *B. subtilis*, *B. megaterum*, *B. pumilus* türleri tercih edilmiştir.

Basillus türleri gram pozitif, aerobik, çubuk şeklinde ve endospor oluşturan canlılardır. Probiyotik olarak değerlendirilmeleri oluşturdıkları spordardan kaynaklanmaktadır. Basillus türlerinin çok sayıda antimikrobiyal madde ürettikleri bildirilmiştir. Bu antimikrobiyal maddeler ribozomal olarak sentezlenen, protein yapısındaki bakteriyosinler ve bakteriyosin benzeri maddeler ile enzimatik ola-



rak sentezlenen küçük peptidler olmak üzere iki gruba ayrılır<sup>184</sup>. Ayrıca basillus türleri salgıladıkları vitamin ve enzimler aracılığı ile de yararlı etki sağlayabilmektedirler<sup>185</sup>. Basillus türlerinin probiyotik bakteri olarak kullanılmasıyla ilgili sınırlı sayıda yapılmıştır.

Probiyotik basillus türleri genellikle; insanlar için besin takviyesi, hayvanlar için büyümeyi teşvik edici, su ürünleri içinse büyüme düzenleyici veya hastalıklara karşı direnç sağlayıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yurt dışında genel temizlik alanında okul ve hastane zeminlerinin temizlenmesinde de kullanılmaktadır.

Basillus türevi bakterilerin genel sağlık alanında probiyotik olarak kullanıldığı çalışmalar şu şekildedir: Zhao ve ark.'ı tarafından sirozlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada B. subtilis ve E. faecium içeren probiyotik preparasyonunun plazma endotoksin miktarını düşürdüğü tespit edilmiştir. Hong ve ark'ı B. subtilis ve B. indicus'un gıda katkısı olarak kullanılabileceğini ifade etmişler, in vivo denemelerle her iki bakterinin de toksik olmadığını virülans faktörü taşımadığını belirtmişlerdir<sup>186</sup>. Patel ve ark'ı inceledikleri basillus türleri arasından potansiyel probiyotik kullanımına en uygun suşun B.subtilis olduğunu saptamışlardır<sup>187</sup>. Sreekumar ve Krihnan yaptıkları çalışmada B. subtilis SK09 suşunun laktozu fermente etme yeteneğine dayanarak, laktoz intolerans rahatsızlığı olanlar için katkı olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>188</sup>. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada B. subtilis ve Bacterioides fragilis kombinasyonunun; sindirim bağışıklık sistemi olarak bilinen, gut ilişkili lenfoid dokuların geliştirilmesinde önemli rol oynadığı belirlenmiştir<sup>189</sup>.

Diş hekimliği alanında basillus bakterilerinin kullanıldığı araştırmalar ise şu şekildedir; Tsubura ve ark.'nın çalışmalarında, 54 kronik periodontitisli hastaya periodontal tedavilerini takiben, 14 gün boyunca probiyotik bakteri olarak B. subtilis: E-300 içeren ağız gargarası kullandırmışlardır, periodontitisin tedavisindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda plak indeks ve gingival indeks skorlarında başlangıç seviyeleri ile karşılaştırıldığında önemli azalmalar görmüşlerdir<sup>190</sup>. Başka bir çalışmada L.reuteri, L.brevis, L.casei, L.salivarius WB21 ve B. subtilis'in diş eti kanamasını azaltarak gingivitis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>117,178</sup>.

Literatürde probiyotik kullanımının periodontal sağlığı pozitif yönde etkilediğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda probiyotik grubu ile kontrol grubu arasında klinik parametrelerde istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonucun muhtemel sebepleri arasında uygulama metodu, kullanılan basillus türlerinin istenilen konsantrasyonlara ulaşamamış olması, diğer çalışmalarda kullanılan probiyotik türlerinin daha etkili olması, çalışma süresinin 8 hafta olarak belirlenmiş olması ve bu sürenin probiyotiklerin istenilen etkiyi göstermeleri için yeterli olmaması, hastaların ürünlerin kullanımı konusunda bilgilendirilmelerine ve takip edilmelerine rağmen kullanım çerçevesine uymamış olma ihtimali, klinik verilerin mikrobiyolojik verilerle desteklenmemiş olması, gerekli önlemler alındığı halde ürünlerin uluslararası ulaşım sırasında uygun olmayan saklama koşullarına maruz kalması gibi sebepler rol oynamış olabilir.

Probiyotiklerin oral yoldan uygulanmasında birçok farklı metod bulunmaktadır. Probiyotik bakteriler yiyecek ve içeceklere ilave edilerek, emzik, pipet aracılığı ile tablet, kapsül, toz formunda veya damla şeklinde uygulanabilmektedir<sup>123</sup>. Probiyotikler genel olarak ağız yoluyla alındıklarında güvenilirdirler ve iyi tolere edilirler. Mukozal epitelyum bütünlüğü bozulmuş bireylerde invaziv enfeksiyona neden olma riskleri vardır. Plak ve probiyotikler arasında kontakt zamanı kısa olduğundan, aktiviteleri zayıf bulunmuş ve ancak probiyotikler oral çevrede uzun süre tutulabilirse aktivitelerin devamlı olabileceği bildirilmiştir<sup>191</sup>. Yapılan ağız içi çalışmaların sonuçlarına göre probiyotik bakterilerin en etkin türlerinden bir veya daha fazlasının gargara, macun sakız vb. gibi sık kullanılan araçlara eklenmesi söz konusu olabilir. Ayrıca probiyotik bakteriler ağız içinde ve bağırsakta daimi olarak kolonize olamamaktadırlar. Probiyotik etkinin gözlenebilmesi, probiyotik içerikli ürünlerin günlük tüketilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda hastalara diş macunu (günde 2 kez); ağız gargarası (günde 1 kez) olmak üzere kısa aralıklarla tükettirilmiştir.

Probiyotikler çok farklı şekillerde ve dozlarda uygulanmaktadır. Tek bir uygulama şekli kesin olarak tavsiye edilememektedir. Yapılan çalışmalarda probiyotik bakterilerin optimal etkisi için uygun doz ile ilgili farklılıklar mevcuttur.

Yapılan araştırmalarda probiyotiklerin oral olarak tüketilen ürün içerisinde en az  $10^6$  cfu olması gerektiğine dikkat çekilmiştir<sup>192</sup>. Literatür incelendiğinde

farklı dozlarda (Mayanagi ve ark  $2.1 \times 10^9$  cfu/gün, Krasse ve ark  $2 \times 10^8$  cft/gün, Çağlar ve ark  $7 \times 10^7$  cfu/g) çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda test grubunda  $5 \times 10^7$  cfu/gün konsantrasyonunda probiyotik bakteri içeren ürünler 8 hafta süreyle kullanılmıştır.

Probiyotik ürünün içerdiği canlı bakteri sayısı; depolama süresi, nem, sıcaklık gibi koşullardan etkilenmektedir. Bu nedenle probiyotik suşların canlılığı ve stabilitesi üzerine teknolojik süreçlerin etkisinin incelenmesi, son kullanım tarihini belirlemek için önemlidir<sup>193</sup>.

Basillus türlerinin ürettiği bakteriyosinler, gram(+) ve (-) bakterilerden maya ve küflere kadar geniş bir inhibisyon alanına sahiptir. B. clausii'nin ürettiği antimikrobiyal maddelerin de S. aureus, E. faecium ve C. difficile'e karşı inhibisyon etkisi gösterdiği belirlenmiştir<sup>194</sup>. Hosoi ve ark.'nın invitro olarak yürüttükleri bir çalışmada B. subtilis suşunun, muhtemelen ürettiği katalaz ve subtilisin aracılığıyla, Lactobacillus türlerinin gelişimini ve/veya canlılığını arttırdığını tespit etmişlerdir<sup>195</sup>. Çalışmamızda basillusların bölgede ne kadar kolonize olduğunu ya da hangi konsantrasyona ulaştığını gösteren mikrobiyolojik analiz olmaması çalışmanın limitasyonlarından biridir.

Probiyotik ürünlerinin bazen tadını artırmak için üretici firmalar tarafından çok fazla şeker ilave edilebileceği unutulmamalıdır. Bu durum ağız sağlığı açısından risk oluşturabilir<sup>196</sup>. Bu durumun engellemek için uzun dönem takip gerekmektedir. Böylece probiyotiklerin uzun dönem kullanımları ile oluşabilecek ağız sağlığı risklerinin elimine edilmesi sağlanabilecektir. Çalışmamızda iki gruptan da detaylı sistemik anamnez alınmıştır. Çalışma süresince probiyotik kullanan gruplarda herhangi bir yan etki (intestinal bozukluklar ve çürük insidansında artış) görülmemiştir.

Probiyotiklerle yapılan klinik araştırmaların büyük bir bölümünde erişkin hastalar denek olarak tercih edilmiştir<sup>197</sup>. Bizim çalışmamızda da yaşın muhtemel etkilerini ortadan kaldırmak için hastalar mümkün olduğunca benzer yaş gruplarından seçilmiştir. Böylece motivasyon, davranış biçimi ve manipülasyon yeteneği gibi hastanın mekanik plak kontrolünü etkileyen faktörler bir dereceye kadar standardize edilmeye çalışılmıştır. Gingivitisin temel sebebi yetersiz plak kontrolüdür. Plak kontrolünün önemli bir kısmını birey tarafından yapılan meka-

nik ağız hijyeni işlemleri ile plağın optimal düzeyde kaldırılması oluşturur.

Sağlıklı periodonsiyumda gram(+) kok ve çomaklardan oluşan doğal bakteriye! flora ile konak savunma sistemi denge içerisinde bulunmaktadır. Bu denge nin değişik faktörlere bağlı olarak konak aleyhine bozulması, dişin destek dokularının zarar görmesine ve periodontal hastalıkların meydana gelmesine sebep olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar probiyotik mikroorganizmaların bu dengeyi yeniden sağlayarak oral mikroflorayı olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Probiyotik bakterilerin patojenik türlerden korunmaya dair rolleri ve ağız sağlığı üzerine etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Probiyotik ürünler geçmiş yıllarda endüstriyel alanlarda ve tıbbi amaçlarla kullanılmışlardır. Ağız sağlığının sağlanması için son yıllarda probiyotikler yeni tedavi yöntemlerindendir.
- Her iki çalışma grubunda da 3. ve 11. haftalarda klinik parametlerde iyileşme gözlenirken gruplar arası önemli bir istatistiksel fark gözlenememiştir.
- Probiyotikler ile ilgili çalışmalar, yeni ve daha etkili efektör türlerin seçimi ve daha uzun süre kolonizasyonlarının sağlanması için devam ettirilmelidir.



## KAYNAKLAR

1. MARAKOĞLU, Ğ., ATAÖĞLU, T., KURTOĞLU, F., SERPEK, B. (1998). Periodontitisli bireylerde non-steroidal antienflamatuar ilaç (Tenoxicam)'in diÇeti cep sıvısı beta-glukuronidaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerine etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 1: 1-10.
2. The Biofilm Community-Rebels with a Cause Aruni AW, Dou Y, Misura A, Fletcher Hm. Curr Oral Health Rep. 2015 Mar 1 ; 2(1):48-56
3. SOCRANSKY S, Haffajee A D. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *Journal of Periodontal Research* 1991: 26:195-212.
4. Consensus report for periodontal diseases. Pathogenesis and microbial factors. Ann. Periodontol, 1: 926-932, 1996.
5. Socransky SS, Haffajee A.D., Cuigini M. A., Smith C., Kent Jr. R.L. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol, 25: 134-144, 1998.
6. Suzuki N, Yoshida A, Nakano Y. Quantitive analysis of multi-species oral biofilms by taqman real-time PCR. Clin Med Res, 3: 176-185, 2005.
7. DUNNE, M.W., 2002, Bacterial adhesion: Seen any good biofilms lately?, *Cli. Microbiol Rev*, 15, 155-16.
8. ZHANG, X., BISHOP, P.L., KINKLE B.K., 1999, Comparison of extraction methods for quantifying extracellular polymers in biofilms, *Wat Sci Tech*, 39, 211-218.
9. FLEMMING, H.C., 2003, Role and levels of real-time monitoring for successful anti-fouling strategies - an overview, *Wat Sci Tech*, 47, 1-8.
10. JEFFERSON, K.K.,2004, What drives bacteria to produce a biofilm? *FEMS Microbiol Lett*, 236, 163-173.
11. CODONY, F., MORATO, J., RIBAS, F., MAS, J., 2002, Effect of chlorine,biodegradable dissolved organic carbon and suspended bacteria on biofilm,development in drinking water systems, *J Basic Microbiol*, 42, 311-319.
12. HCAPMAN, J.S, 2003, Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance, *Int Biodet Biodeg*, 51, 271-276.
13. BUTTERFIELD, P.W., CAMPER, A.K., ELLIS, B.D., JONES, W.L., 2002,Chlorination of model drinking water biofilms: implications for growth and organic carbon removal, *Wat Res*, 36, 4391-4405.
14. SCHWARTZ, T., HOFFMANN, S., OBST, U., 1998, Formation and bacterial composition of young, natural biofilms obtained from public bank-filtered drinking water systems, *Wat Res*, 2787-2797.
15. FANG, H.H.P., XU, L., CHAN, K., 2002, Effect of toxic metals and chemicals on biofilm and biocorrosion, *Wat Res*, 36, 4709-4716.
16. BOE-HANSEN, R., 2001, *Microbial growth in drinking water distribution systems*, Thesis

(PhD), Denmark Technical University.

17. CLOETE, T.E., BROZEL, V.S., 1992, Practical aspects of biofouling control in industrial water systems, *Int Biodegrad Biodegrad*, 29, 299-341.
18. LEWIS, K., 2001, Riddle of biofilm resistance, *Antimic Agents Chem*, 45, 99.
19. Antunes LC, Ferreira RB, Buckner MM, Finlay BB. Quorum sensing in bacterial virulence. *Microbiology*, 2010; 156(Pt 8): 2271-82.
20. Miller MB, Bassier BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2001; 55:165-99.
21. Suzuki N, Yoshida A, Nakano Y. Quantitative analysis of multi-species oral biofilms by taqman real-time PCR. *Clin Med Res*, 3: 176-185, 2005.
22. Marsh PD. Dental plaque: Biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol*, 32: 7-15, 2005.
23. Dentifrices and Mouthwashes Accepted Dental Therapeutics by Council on American Dental Associations. Chicago: American Dental Association; p. 306- 309, 1975.
24. Baehni PC, Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Diseases* 9 (suppl. 1), 23-29, 2003.
25. Schroeder HE, De Boever J. The structure of microbial dental plaque. McHugh WD ed., London: DC Thomson Publishing Company, 1970.
26. Socrnsky SS, Gibbons RJ, Dale AC. The microbiota of the gingival crevice area of man-I. Total microscopic and viable counts of specific microorganisms. *Arch Oral Biol* 1953; 8: 275-280.
27. Fehr FR, Loe H, Theilade E. Experimental caries in man. *Caries Res*. 4: 131-48, 1970.
28. Garcia-Godoy F, Hicks J. Maintaining the integrity of the enamel surface: The role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *J Am Dent Assoc*, 139;25S-34S, 2008.
29. Baier RE, Giantz PO. Characterization of oral in vivo films formed on different types of solid surfaces. *Acta Odontol Scand* 1978; 36: 289-301.
30. Fine DH, Wilton JM, Caravana C. In vitro sorption of albumin, immunoglobulin G, and lysozyme to enamel and cementum from human teeth, *Infect Immun* 44:332, 1984.
31. Lee RG, Adamsan C, Kim SW. Competitive adsorption of plasma proteins onto polymer surfaces. *Thromb Res* 1974; 4:485-490.
32. Ruan MS, Di Paola C, Mandel ID. Quantitative immunochemistry of salivary proteins adsorbed in vitro to enamel and cementum from caries-resistant and caries-susceptible human adults. *Arch Oral Biol* 1986; 31:597-601.
33. Rykke M, Sonju T. Amino acid composition of acquired enamel pellicle collected in vivo after 2 hours and after 24 hours. *Scand J Dent Res* 1991; 99:463-469.
34. Tanzer JM, Microbiology of dental caries. In contemporary oral microbiology and immunology. (ed. J Slots and MA Taubman), Chapter 22. pp112-5 Mosby Year Book, St Louis, 1992

35. Quirynen M. Microbiology of Periodontal Disease In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (eds), Clinical Periodontology. WB Saunders Co Newyork, pp 134-169, 2006.
36. Goodson JM. Clinical measurements of periodontitis. J Clin Periodontol. 1986; 13(5):446-60. 1986
37. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. Periodontol 2000 1993; 2, 57-71.
38. Loe H, Morrison E. Periodontal health and disease in young people: screening for priority care. Int Dent J. 1986; 36(3):162-7
39. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997; 14:9-11
40. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS: The host response to the challenge in periodontitis: assembling the players, Periodontol 2000, 1997; 14:33-53
41. Carranza, FA.: Glickman's Clinical Periodontology, 6<sup>th</sup> éd., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1984.
42. Grant, D.A., Stern, I.B., Everett, F.G.: periodontics, In the Tradition of Orban and Gotlieb. The C.V.Mosby Co. St. Louis, 1979
43. Socransky S, Haffajee A D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology* 1992; 63: 322-331.
44. The American Academy of Periodontology. (1999). The pathogenesis of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol*; 70(4):457-470.
45. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontology 2000 2001; 25: 8-2057.
46. Lindhe, J., Karring, T. ve Lang, N.P. (2003). Clinical Periodontology and Implant Dentistry (4. bs). Oxford: Blackwell Munksgaard, a Blackwell Publishing Company.
47. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. (2001). Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis and other clinical condition. *Journal of Periodontology*, 72 (12), 1790-1800.
48. Fiorellini JP. Clinical features of gingivitis. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (eds), Clinical Periodontology. pp 362-373, 2006.
49. Kasnak G, Gürel N, Yılmaz M, Kafaoğlu M, Yeşil S, Fıratlı E. Crevicular fluid levels of IL-1p, IL-6 and TNF-a in periodontitis patients. İADR, 2008 July 2-5, Toronto.
50. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ. (2003). Structure and function of the toothepithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000*, 31: 12-31.
51. Ataoğlu, T., Gürsel, M. (1997). Periodontoloji. Konya: Damla Ofset A.Ş.
52. Goodson JM. Clinical measurements of periodontitis. J Clin Periodontol. 1986; 13(5):446-1986
53. Bosman CW, Powell RN. The reversal of localized experimental gingivitis. A comparison between mechanical toothbrushing procedures and a 0.2% chlorhexidine mouthrinse. Jour-



nal of Clinical Periodontology 1977; 4: 161-172.

54. Addy M., Moran J.: Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulation. *Periodontology* 2000, 15: 52-54, 1997.
55. Addy M., Moran J., Newcombe R., Warren P.: The comparative effect of staining of phenolic, chlorhexidine and anti-adhesive mouthrinses. *J Clin. Periodontol.*, 22: 923-928, 1995.
56. Barnett M.L.: The role of therapeutic antimicrobial mouthrinses in clinical practice. *JADA*, 134: 699-704, 2003.
57. Fischman SL, Yankell SL. Dentifrices, Mouthrinses and Chewing Gums. In: Harris NO, Garcia-Godoy F, editors. *Primary Preventive Dentistry*. New Jersey: Prentice Hall; 2004. p. 119-136.
58. Dentifrices and Mouthwashes Accepted Dental Therapeutics by Council on American Dental Associations. Chicago: American Dental Association; 1975: p. 306-309.
59. Fischman SL. The history of oral hygiene products: How far have we come in 6000 years *Periodontol* 2000; 15: 7-14, 1997.
60. Baig A, He T, Buisson J, et al. Extrinsic whitening effects of sodium hexametaphosphate - a review including a dentifrice with stabilized stannous fluoride. *Compend Cont Educ Dent*. 26 (suppl 1): 47-53, 2005.
61. Dentifrices and Mouthwashes Accepted Dental Therapeutics by Council on American Dental Associations. Chicago: American Dental Association; p. 306-309, 1975.
62. Özalp Ş. Kitosan ve propolis içeren yeni geliştirilmiş diş macunlarının diş dokuları üzerine etkilerinin ve biyomekanik özelliklerinin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi, Doktora tezi, Ankara, 2007.
63. Addy M, Hunter ML. Can toothbrushing damage your health? Effects on oral and dental tissues. *Int Dent J* 2003; 53: 177-186.
64. Moran JM. Home-use oral hygiene products: mouthrinses. *Periodontol* 2000. 2008;48:42-
65. 53.
66. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol* 2000 1997; 15: 55-62.
67. Arweiler NB, Netuschil L, Reich E. Alcohol-free mouthrinse solutions to reduce supragingival plaque regrowth and vitality. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 168-174.
68. R.T. Glass and M.M Lare, Toothbrush contamination: a potential health risk? ' *Quintessence International*, vol. 17, no.1, pp.39-42, 1986.
69. N. Grewal and K. Swaranjit, 'A study of toothbrush contamination at different time intervals and comparative effectiveness of various disinfecting solutions in reducing toothbrush contamination', ' *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, vol. no. 1, pp.10-13, 1996.
70. R.T. Glass, The infected toothbrush, the infected denture, and transmission of disease: a review, ' *Compendium*, vol. 13, no.7, pp. 592-598, 1992.

71. S. D. Caudry, A. Klitorinos, and E. C. Chan, 'Contaminated toothbrushes and their disinfection, 'Journal, vol. 61, no. 6, pp. 511-516, 1995.
72. R. T.Glassand H. G. Jensen, 'The effectiveness of a u-v toothbrush sanitizing device in reducing the number of bacteria , yeasts and viruses on toothbrushes, ' Journal Oklahoma Dental Association, vol. 84, no.4, pp. 24-28. 1994.
73. Hamilton-Miller JMT, Gibson GR, Bruck W. Some insight into the derivation early uses of the word probiotic'. *Brit Nutr*, 90: 845, 2003.
74. Bergonzelli GE, Blum S, Brussow H, Corthesy-Theulaz I. Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases? *Digestion* 2005; 72:57-68.
75. Gismondo MR, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *Int J Antimicrobial Agents* 1999; 12:287-292.
76. Wim Teughels, Mark Van Essche, Isabelle Sliepen-Marc Quirynen *Periodonlogy Probiotics and Oral Healthcare* 2000 Vol. 48,2008, 11-147.
77. Pasteur L.,Joubert JF. Charbon et septicemie. *C R Soc Biol Paris* 1877: 85: 101-115.
78. Metchnikoff E. *The prolongation of life*. New York: Putnam and Sons 1908.
79. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefactions. In: Metchnikoff E, Mitchell PC, editors. *The prolongation of life; optimistic studies*. W. Heinemann, pp. 161 183, London, United Kingdom,1907.
80. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la methode de la flore bacterienne de l intestin. *C R Soc Biol Paris* 1906;60:359-361.
81. Nishijima K, Shukunami K, Kotsuji F. Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 447-448.
82. Nissle A. Die antagonistische behandlung chronischer darmstorungen mit colibakterien. *Med Klein*, 2: 29- 33, 1918.
83. Sookkhee S, Chulasiri M, Prachyabrued W. Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *J Appl Microbiol* 2001: 90: 172- 179.
84. Van Winkelhoff A J, Herrera G D, Winkel E G, Dellemijn- Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls C M, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000: 27: 79-86.
85. Bergonzelli GE, Blum S, Brussow H, Corthesy-Theulaz I. Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases? *Digestion* 2005; 72:57-68.
86. Lilly DM, Stillwell RH. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Sci*, 147:747-748.
87. Parker RB. (1974). Probiotics the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health*, 29:4-
88. 8.
89. Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*, 66:365-378. .

90. Schaafsma, G. State-of-the-art concerning probiotic strains in milk products. *IDFNutr News*, 5: 23-24, 1996.
91. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr*, 39: 13-126, 1999.
92. Schrezenmeir, J, de Vrese, M. Probiotics, prebiotics, and synbioticsD Approaching a definition. *Am J Cli Nutr*, 73: 361-364, 2001.
93. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
94. Andersson H, Asp N G, Bruce A, Roos S, Wadstrom T, Wold A E. Health effects of probiotics and prebiotics: a literature review on human studies. *Scand J Nutr* 2001: 45: 58-75.
95. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek* 2002; 82:279-289.
96. Gursoy O, Akalin AS. Antibiyotik kullanımına bağlı diyarenin tedavisinde ve önlenmesinde probiyotikler. *Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2004; 34:131-134.
97. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Dig Liver Dis*, 34: 2-7, 2002.
98. Joint FAOA/VHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
99. De Morais MB, Jacob CMA. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice . *J Pediatr*, 82: 189-197, 2006.
100. Rastall RA. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr* 2004; 134:2022-2026.
101. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombout FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*, 96: 219- 233, 2004.
102. Mitsuoka T. The human gastrointestinal tract. *Lac Acid Bact*, 1: 69-114, 1992.
103. Servin AL. Antagonistic activities of Lactobacilli and Bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28:405-40.
104. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Current Pharmaceutical Design* 2002; 8:99-110.
105. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, Vos WM. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Current Opinion in Biotechnology* 2005; 16:204-211.
106. Bengmark S, Garcia de LorenzoA, Culebras. Use of pro-, pre- and synbiotics in the ICU - future options. *Nutr. Hosp* 2001; 16:239-256.
107. Kosikowski F, Mistry W. Cheese and fermented milk foodsDOrigins and principles, Vol. 1. Westport, CT, USA: F V Kosikowksi Lie. pp. 87-108, 1997.
108. Tuohy KM, Probert HM, Smejkal CW, Gibson GR. Using probiotics to improve gut health. *Drug Discovery Today* 2003; 8:692-700.
109. Ster T, Carpenter H, Tuohy K, Gibson GR. Perspectives on the role of the human gut mic-

- robiota and its modulation by pro- and prebiotics. *Nutr Res Revs* 2000; 13:229-254.
110. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E.coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276:941-950.
  111. Parvez S, Malik KA, Kang SA, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J App Microbiol* 2006; 100: 1171-1185.
  112. Czerucka D, Patrick R. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes and Infection* 2002; 4:733-739.
  113. Uisalminen S, Isolauri E. Intestinal colonization, microbiota and probiotics. *J Pediatr* 2006; 149:115-120.
  114. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek* 2002; 82:279-289.
  115. İslar M. enflamatuvar barsak hastalığı ve probiyotikler. *Güncel Gastroenteroloji* 2000; 9:134-140.
  116. 140.
  117. Çağlar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis*, 11: 131-137, 2005.
  118. Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *Eur J Oral Sei*, 103: 253-258, 1995.
  119. Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Oh-Hashi Y, Koga Y. (2003). Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of human by the administration of *Lactobacillus salivarius* TI2711. *J Jap Soc Periodontol*, 45:105-112.
  120. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. (2006). Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J*, 30:55-60.
  121. Matsuoka T, Sugano N, Takigawa S, Takane M, Yoshimura N, Ito K. (2006). Effect of oral *Lactobacillus salivarius* TI 2711 (LS1) administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque. *J Japn Soc Periodontol*, 48:315-324.
  122. Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, Shimauchi H. (2009). Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21- containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 36:506-513
  123. Riccia DND, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, Cifone MG. (2007). Anti-inflammatory effects of *L. brevis* (DC2) on periodontal disease. *Oral Dis*, 13:376-385.
  124. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Yto Y, Yamaki K, Hirata H. (2008). Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*, 35:897-905.
  125. Çağlar E, Sandallı N. Probiyotiklerin Diş Sağlığı Üzerine Etkileri. *Turk Orth*, 18: 287-292, 2005.

126. Çağlar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. Effect of yogurt with *Bifidobacterium* DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. *Acta Odontol Scand*, 63: 317-320, 2005.
127. Çağlar E, Çildir SK, Ergeneli S, Sandalli N, Twetman S. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontol Scand*, 64: 314-318, 2006.
128. Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuuttila H. Probiotics reduce the prevalence of oral Candida in the elderly - a randomized controlled trial. *J Dent Res*, 86: 125-130, 2007.
129. Bergonzelli GE, Blum S, Brüssow H, CorthDsy-Theulaz I. Probiotics as a Treatment Strategy for Gastrointestinal Diseases? *Digest*, 72:57-68, 2005.
130. McFarland L, Surawicz C, Greenberg R. (1995). Prevention of betalactam associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol*; 90:439-448.
131. 48.
132. Raiter JJ. (1995). The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention. *Scand J Gastroenterol*, 30:497-502.
133. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. (2001). Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr*, 73:451-455.
134. Saxelin M. *Lactobacillus* GG. A human probiotic strain with thorough clinical documentation. *Food Rev Int*; 13: 293-313, 1997.
135. Brzozowski T, Konturek PC, Mierzwa M, Drozdowicz D, Bielanski W, Kwiecien S, Konturek SJ, Stachura J, Pawlik WH, Hahn EG. Effect of probiotics and triple eradication therapy on the Cyclooxygenase (COX)-2 expression, apoptosis, and functional gastric mucosal impairment in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian.
136. Gorbach gerbils. *Helicobacter*, 11 : 10-20, 2006. SL. Probiotics in the third millennium. *Digest Liver Dis* 2002; 34:2-7.
137. Christensen U, Haagerup A, Binderup HG, Vestbo J, Kruse TA, Borglum AD. Family based association analysis of the IL2 and IL15 genes in allergic disorders. *Eur J Human Genetics*, 14: 227-235, 2006.
138. Hoppu U, Rinne M, Lampi A, Isolauri E. Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*, 41:335-338, 2005.
139. Borchers AT, Semli C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*, 44: 26-46, 2009.
140. Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI). *Ther Clin Risk Manag* ,4: 949-964, 2008.
141. Hilton E, Isenberg H D, Alperstein P, France K, Borenstein M T. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 353-357.
142. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 437S-443S.

143. Reid G, Bruce A, Taylor M. Installation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. Microecol Ther 1995; 23: 32-
144. 45.
145. Infante PD, Redecillas FS, Torrent VA, Segarra CO, Maldonado SM, Gartner TL, Hidalgo AE. Improvement of intestinal function in cystic fibrosis patients using probiotics. An Pediatr (Bare), 69: 501-505, 2008.
146. Brenner DM , Moeller MJ , Chey WD, Schoenfeld PS. The Utility of Probiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. Am J Gastroenterol, 104:1033-1049, 2009.
147. Hütt P, Shchepetova , Loivukene K, Kullisaar T, Mikelsaar M. Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. J App Microbiol, 100: 1324-1332, 2006.
148. Olivares M, Diaz-Ropero M.P, Martin R, Rodriguez JM, Xaus J. Antimicrobial potential of four Lactobacillus strains isolated from breast milk. J App Microbiol, 101: 72-79, 2006).
149. Mego M, M jek □, Koncekov R, Ebringer L, CiernikovD S, Rauko P, KovGc M, Trupl J, SlezDk P, Zajac V. Intramucosal bacteria in colon cancer and their elimination by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 with organic selenium. Folia Microbiol (Praha), 50: 443-447, 2005.
150. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
151. El-Nezami HS , Polychronaki NN , Ma J, Zhu H, Ling W, Salminen EK, Juvonen RO, Salminen SJ, Poussa T, Mykkainen HM. Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. Am J Clin Nutr, 83: 1199-1203, 2006.
152. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Pediatr, 122: 8-12, 2008.
153. Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor M, Garaiova I, Plummer SF, Wang D, Morgan G. Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during late pregnancy and early infancy. J Nutr, 140:483-488, 2010.
154. Chou I, Kuo H, Chang J, Wu S. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. J Pediatr, 156: 393-396, 2010.
155. Yağcı R. Prebiyotikler ve Probiyotikler Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 45:337-344, 2002.
156. Hanson L, Dahlman-Höglund A, Karlsson M et al. Probiotics, Other Nutritional Factors and Intestinal Microflora, Lipincott-Raven Publishers; USA, 217s., 1999.
157. Manning TS, Gibson GR. Prebiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 287-98.
158. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostini C, Axelsson I, Goulet O, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 465-73.

159. Andersson H, Asp N G, Bruce A, Roos S, Wadstrom T, Wold A E. Health effects of probiotics and prebiotics: a literature review on human studies. *Scand J Nutr* 2001; 45: 58-75.
160. Ahola AJ, Yli- Knuuttila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlstrom A , Meurman JH, Korpela R. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factor. *Arch Oral Biol* 2002; 47: 799-804.
161. Nase L, Hattaka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Meurman JH. Effect of long- term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in the children. *Caries Res* 2001; 35: 412-420.
162. Montalto M, Vastola M, Marigo L, Covino M, Graziosetto R, Curigliano V, Santoro L, Cuoco L, Manna R, Gasbarrini G. Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. *Digestion* 2004; 69: 53-56.
163. Nikawa H, Makihiro S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki Y, Ishida K, Darmawan S, Hamada T, Hara K, Matsumoto A, Takemoto T, Aimi R. *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol* 2004; 95: 219-223.
164. Hirschfeld L. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol* 1978;49(5):225-237
165. Kandilakis M. Plaque-induzierte gingivale Erkrankungen (Gingivitis). *Parodontologie* 2001; 12(2): 117-132
166. Hillman JD, Shivers M. Interaction between wild-type, mutant and revertant forms of the bacterium *Streptococcus sanguis* and the bacterium *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in vitro and in the gnotobiotic rat. *Arch Oral Biol* 1988; 33: 395-401.
167. Kang MS, Chung J, Kim SM, Yang KH, Oh JS. Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Caries Res* 2006; 40: 418-425.
168. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Kinder Haake S, Schepers E, Cassiman J, Van Eldere J, Steenberghe D, Quirynen M. (2007). Guiding Periodontal Pocket Recolonization: a Proof of Concept *J Dent Res*, 86:1078-1082.
169. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*, 2013 Nov; 40 (11): 1025-35. Doi:10.1111/jcpe.
170. Yılmaz E., Tüm Ağız Dezenfeksiyonu Uygulamasına Takiben Probiyotik Tablet Kullanımının Cep Rekolonizasyonuna etkisi: Mikrobiyolojik ve Klinik Değerlendirme Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
171. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in
172. the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol*, 2015 Apr; 42(4) 363-72. Doi: 10: 1111/jcpe. 12387 .Epub 2015 Apr 10
173. Clinical and Biomchemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* AS AN Adjunct to Non- surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2015 Jun, 86(6) 764-54.
174. Loe, H, Silness, J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* 1963;21: 533-551.

175. Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol* 1967; 38: 610-616.
176. Harper DS, Robinson PJ. Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol*. 1987; 14(4): 190-196.
177. Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions, *Crit Care Clin* 2008;24(2):421-42.
178. Roberts FA, Darveau RP. Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontol 2000* 2002; 30:40-50.
179. Wagner RD, Pierson C, Warner T, Dohnalek M, Farmer J, Roberts L, Hilty M, Balish E. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect Immun* 1997; 65:4165-4172.
180. Yli-Knuuttila H, Snail J, Kari K, Meurman JH. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21:129-131.
181. Tonetti MS, Chappie IL; Working Group 3 of Seventh European Workshop on Periodontology. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies-consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38:114-118.
182. 118.
183. Carlsson J, Grahnen H, Jonsson G, Wikner S. Early establishment of *Streptococcus salivarius* in the mouth of infants. *J Dent Res* 1970; 49: 415-418.
184. Caufield P W, Cutter G R, Dasanayake A P. Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. *J Dent Res* 1993; 72: 37-45.
185. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksen-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand*. 2009; 67(1): 19-24.
186. Zahradnik RT, Magnusson I, Walker C, McDonnell E, Hillman CH, Hillman JD. Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash. *J Appl Microbiol*. 2009; 107(2): 682-90.
187. Staab B, Eick S, Knofler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2009; 36(10): 850-6.
188. Harini PM, Anegundi RT. Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2010; 28(3): 179-82.
189. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marin MJ, Sanchez-Beltran MC, Llama-Palacio A, Sanz M. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012; 39(8): 736-44.
190. Slawik S, Staufenbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, Eberhard J. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(7): 857-63.
191. Baruzzi F, Quintieri L, Morea M, Caputo L. 2011. Antimicrobial compounds produced by *Bacillus* spp. and applications in food. In: Science against microbial pathogens: communi-



cating current research and technological advances, Mendez-Vilas A (ed), Volume 1, FORMATEX Microbiology Series No 3, Spain, pp. 1102-1111.

192. Sanders ME, Morelli L, Tompkins TA. 2003. Sporeformers as human probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus* and *Brevibacillus*. *Compr Rev Food Sci*, F 2: 101-110.
193. Hong HA, Huang JM, Khaneja R, Hiep LV, Urdaci MC, Cutting SM. 2008. The safety of *Bacillus subtilis* and *Bacillus indicus* as food probiotics. *J Appl Microbiol*, 105: 510-520.
194. Patel AK, Ahire J J, Pawar SP, Chaudhari BL, Chincholkar SB. 2009. Comparative accounts of probiotic characteristics of *Bacillus* spp. isolated from food wastes. *Food Res Int*, 42: 505-510.
195. Sreekumar G, Krishnan S. 2010. Isolation and characterization of probiotic *Bacillus subtilis* SK09 from dairy effluent. *Indian J Sci Technol*, 3 (8): 863-866.
196. Rhee KJ, Sethupathi P, Driks A, Lanning DK, Knight KL. 2004. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J Immunol*, 172 (2): 1118-1124.
197. Tsubura S, Mizunuma H, Ishikawa S, Oyake I, Okabayashi M, Katoh K, Shibata M, Lizuka T, Toda T. The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Nov;28(11): 1353-6.
198. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T. et al. Effect of longterm consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412-420.
199. Cabana MD, Shane AL, Chao C, Oliva-Hemker RDM. Probiotics in primary care Pediatrics. *Clin Pediatr*, 45: 405-410, 2006.
200. Sanders ve veld 1999.
201. Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. 2004. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. *J Clin Gastroenterol*, 38 (6): 86-90.
202. Hosoi T, Ametani A, Kiuchi K, Kaminogawa S. 2000. Improved growth and viability of *Lactobacilli* in the presence of *Bacillus subtilis* (natto), catalase, or subtilisin. *Can J Microbiol*, 46 (10): 892-897.
203. Boyle R J, Robins-Browne R M, Tang M L K. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-64.
204. Koll P, Mandar R, Marcotte H, Leibur E, Mikelsaar M, Hammarstrom L. Characterization of oral *Lactobacillus* as potential probiotics for oral health. *Oral Microbiol Immunol*, 23: 139-147, 2008.

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Tebük’de doğdu. İlköğrenimini Bedii Sabuncu İlköğretim okulunda, , lise öğrenimini 2005 yılında Hüseyin Özbuğday Lisesi’nde tamamladı. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden mezun oldu. 2012 yılı aralık ayında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periyodontoloji Anabilim Dalında diş hekimliğinde uzmanlık eğitime başladı. Uzmanlık eğitimi süresince Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde klinik ve akademik faaliyetlerde bulundu.

