

MURAT TOKGÖZ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2019

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

(DOKTORA TEZİ)

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA (T2DM)
İKİ FARKLI YAPIDA PROBİYOTİK UYGULAMASININ
AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

MURAT TOKGÖZ

**DANIŞMAN
PROF. DR. HATİCE FERDA DOĞAN**

**HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI
HALK SAĞLIĞI DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Halk Sağlığı Programında Doktora öğrencisi Murat TOKGÖZ tarafından Prof. Dr. Hatice Ferda DOĞAN'ın danışmanlığında hazırlanan "Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu Hastalarda (T2DM) İki Farklı Yapıda Probiyotik Uygulamasının Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 24 / 06 / 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Bilge HAPÇIOĞLU

İstanbul Yenyüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

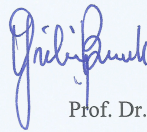
 **Jüri-Danışman**  **Jüri**

Prof. Dr. Hatice Ferda DOĞAN

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Diş Hekimliği Temel Bilimler Anabilim Dalı

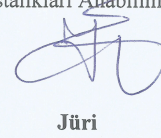
Prof. Dr. İlhan SATMAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

 **Jüri**

Prof. Dr. Gülçin BERMEK

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Diş Hekimliği Temel Bilimler Anabilim Dalı

 **Jüri**

Doç Dr. Seyhan HİDİROĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Murat Tokgöz

İTHAF

Anneme ve Rahmetli Babama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada büyük emeği olan ve her zaman beni teşvik edip cesaretlendiren Sayın Hocam Prof. Dr. H. Ferda Doğan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Diyabet Kliniğindeki çalışma ortamını sağlayan ve desteğini esirgemeyen Sayın Hocam Prof.Dr. İlhan Satman'a, Dr. Cemile İdiz'e ve tüm klinik personeline teşekkür ederim.

Mikrobiyolojiyle ilgili bölümlerin gerçekleştirilmesindeki çok değerli katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr. Zerrin Aktaş'a ve hocalarım Sayın Doç.Dr. Fahriye Keskin ve Doç.Dr. Sevgi Çiftçi'ye teşekkürü borç bilirim.

Serolojik bölümün tamamlanmasındaki emeklerinden dolayı Sayın Hocam Prof.Dr. İlhan Yaylım ve Prof.Dr. Ş.Ümit Zeybek'e ve Araştırma Görevlisi M.Tolgahan Hakan'a teşekkür ederim.

Bu doktora çalışmasını eğitimime yaptıkları katkılarla mümkün kılan İ.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalının kıymetli öğretim üyelerine ve istatistik analizlerini gerçekleştiren hocam Sayın Prof.Dr. Halim İşsever'e teşekkürü borç bilirim.

Katkıları için dostum Sayın Dr. Yeliz Mercan'a, çalışmam boyunca her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen kardeşim Hayriye Tezcan'a ve bana huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve hayatıma anlam katan annem ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Toplum Ağız-Diş Sağlığı Bölümündeki çalışmalarım boyunca bana yardımcı olan Sayın Hocam Prof.Dr. Gülçin Bermek'e ve arkadaşım Muzaffer Gülsoy'a teşekkür ederim.

Çalışmada kullanılan probiyotik preparatları hibe eden Bluestone-Pharma'dan Dr. Karsten Brandt'a ve Klaire Laboratuvarlarından Dr. Stephen Olmstead ile İhsan Buçkun'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2016-20104 ve TOA-2016-20353

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	5
2.1.1. Diyabet Sınıflaması.....	7
2.1.1.1. Tip 1 diyabet	7
2.1.1.2. Tip 2 diyabet	8
2.1.1.3. Gestasyonel diyabet	8
2.1.2. Diyabet Tanı Testleri	8
2.1.3. Fiziopatoloji	9
2.1.4. Diyabet Risk Faktörleri.....	14
2.2. Ağız-Diş Hastalıkları	16
2.2.1. Diş Çürükleri.....	17
2.2.1.1. Diş Çürüğü Patogenezi.....	18
2.2.1.2. Diş Çürüğünün önlenmesi.....	21
2.2.2. Periodontal Hastalıklar.....	22
2.2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyoloji ve Patogenezi	23
2.2.2.2. Periodontal Hastalıkların Risk Faktörleri.....	25
2.2.2.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	27
2.2.2.4. Periodontal Hastalıklarda Önleme, Tanı ve Tedavi	28

2.3. Diyabet ve Ağız-Diş Hastalıkları İlişkisi	29
2.3.1. Diyabet ve Periodontal Hastalık İlişkisi.....	33
2.4. Sitokinler	35
2.4.1. Sitokinlerin Sınıflaması.....	36
2.4.2. Sitokinlerin Fonksiyonları.....	39
2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)	40
2.6. Probiyotikler	41
2.6.1. Bağırsak Mikrobiotasının Hastalık ve Sağlıkta Rolü.....	42
2.6.1.1. Mikrobiotanın Bakteriyel Fermentasyon ve Metabolizma Görevi	44
2.6.1.2. Mikrobiotanın Epitel Bariyeri ve İmmün Sistem Görevi.....	44
2.6.2. Tarihçe	46
2.6.3. Probiyotiklerin Özellikleri	48
2.6.4. Toksisite ve Güvenilirlik.....	50
2.6.5. Probiyotiklerin Sağlık Etkileri ve Kullanımı	51
2.6.6. Oral Probiyotikler	55
2.6.6.1. Oral Mikrobiota.....	56
2.6.6.2. Oral Probiyotiklerin Özellikleri ve Kullanımı	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	65
3.2. Araştırmanın Tipi.....	65
3.3. Araştırmada Evren ve Örneklemi	65
3.4. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri.....	65
3.4.1. Dahil Edilme Kriterleri	65
3.4.2. Dahil Edilmeme Kriterleri	66
3.5. Araştırmanın Hipotezleri	66
3.6. Araştırmada Kullanılan Test Materyalleri	67
3.7. Araştırmaya Katılan Merkezler.....	67
3.8. Araştırmanın Veri Toplama Araçları	68
3.9. Araştırma Tasarımı ve Uygulama.....	68
3.9.1. Mikrobiyolojik Ölçümler: Tıbbi Mikrobiyoloji.....	71
3.9.1.1. Örneklerin Ekimi ve Çoğaltılması	71
3.9.1.2. Kullanılan Besiyerleri	72

Şekil 3-2: Kullanılan besiyerleri ve üreyen koloniler	72
3.9.2. Serolojik ölçümler : DETAE.....	73
3.9.3. Biyokimyasal Ölçümler	73
3.10. Araştırmanın Desteği ve Etik Yönü	73
3.11. Verilerin İstatistiksel Analizi	74
3.12. Araştırma Takvimi	75
4. BULGULAR.....	76
4.1. Mikrobiyolojik Kültür Sonuçları	76
4.2. Serolojik Ölçüm Sonuçları.....	81
4.3. Bağımsız Gruplar Arası Karşılaştırmalar.....	86
5. TARTIŞMA	94
5.1. Dentoblis® İle İlgili Değerlendirme Sonuçları.....	98
5.2. Prodegin® İle İlgili Değerlendirme Sonuçları.....	106
5.3. Plasebo İle İlgili Değerlendirme Sonuçları.....	110
5.4. Araştırmanın Kısıtlılıkları	117
5.5. Sonuç ve Öneriler	118
KAYNAKLAR	119
FORMLAR	147
ETİK KURUL KARARI	151
ÖZGEÇMİŞ	154

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Cinsiyet, yaş ve sigara içme durumlarına göre grupların karşılaştırması (N=83).

Tablo 4-2: Örneklemen (Tüm grupların) müdahale öncesi ve sonrası tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (n=83).

Tablo 4-3: Grup 1 (Dentoblis®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=33).

Tablo 4-4: Grup 2 (Prodegin®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=30).

Tablo 4-5: Grup 3 (Plasebo) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=20).

Tablo 4-6: Cinsiyet, yaş ve sigara içme durumlarına göre grupların karşılaştırması (N=80).

Tablo 4-7: Örneklemen (Tüm grupların) tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (N=80).

Tablo 4-8: Grup 1 (Dentoblis®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=32).

Tablo 4-9: Grup 2 (Prodegin®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=30).

Tablo 4-10: Grup 3 (Plasebo) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=18).

Tablo 4-11: Gruplar arasında mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Tablo 4-12: Gruplar arasında serolojik ölçüm sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Tablo 4-13: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 2 (Prodegin®) arasındaki mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Tablo 4-14: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 3 (Plasebo) arasındaki mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Tablo 4-15: Grup 2 (Prodegin®) ve Grup 3 (Plasebo) arasındaki mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Tablo 4-16: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 2 (Prodegin®) arasında serolojik sonuçlar açısından farkların karşılaştırması

Tablo 4-17: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 3 (Plasebo) arasında serolojik sonuçlar açısından farkların karşılaştırması

Tablo 4-18: Grup 2 (Prodegin®) ve Grup 3 (Plasebo) arasında serolojik sonuçlar açısından farkların karşılaştırması



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Diş Çürüğünün Biyopsikososyal Belirleyenleri

Şekil 2-2: Periodontal Hastalıkların Biyopsikososyal Belirleyenleri

Şekil 2-3: Oral Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Şekil 3-1: Tükürük örneklerinin beyin-kalp infüzyon buyon besiyerinde sulandırımı ve besiyerlerine ekimi

Şekil 3-2: Kullanılan besiyerleri ve üreyen koloniler



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AAPD: Amerika Pedodonti Akademisi = The American Academy of Pediatric Dentistry

ADA: Amerika Diyabet Birliği = American Diabetes Association

AHRQ: Amerikan sağlık araştırmaları ve kalite kurumu = Agency for Healthcare Research and Quality

BHI buyyon: Beyin kalp infüzyon besiyeri, buyyon (bouillon) = Brain Heart Infusion broth

BLIS: Bakteriyosin benzeri inhibitör madde=Bacteriocin Like Inhibitor Substance

BOH: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

CAT: Çürük risk değerlendirme araçları = Caries risk Assessment Tools

CDC: Anaerobların üremesi için kanlı agar; Amerika B.D.'de CDC (Center for Disease Control)'de geliştirilmiştir

CFU: Koloni oluşturan birim = Colony forming unit

CRP: Serum C-reaktif protein

DID: 1000 kişi başına düşen tanımlanmış günlük doz = Defined Inhabitant Dose

DMF-T: Diş çürük şiddetinin derecesini belirleyen indeks = Decay Missing Filling-Tooth

DOS/GCF: Dişeti Oluğu Sıvısı = Gingival Crevicular Fluid

DSÖ/WHO: Dünya Sağlık Örgütü = World Health Organisation

EFSA: European Food Safety Authority= Avrupa Gıda Güvenlik Kurumu

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control=Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

E- selectin: Endotel hücre adezyon molekülüdür

FAO: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü = Food and Agriculture Organization of United Nations

FDI: Dünya Dişhekimleri Federasyonu = Fédération Dentaire Internationale

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu = Food and Drug Administration

GALT: Gut associated lymphoid tissue= Bağırsak ilişkili lenfoid dokular; tüm bağışıklık hücrelerinin yaklaşık %80'i burada yer alır

GBD: Global Burden Of Disease Study= En kapsamlı dünya hastalık yükü epidemiyolojik çalışması

GDM: Gebelik diyabeti = Gestational Diabetes Mellitus

GRAS: Genellikle güvenilir kabul edilen madde = Generally Recognized As Safe

GSYH: Gayri safi yurtiçi hasıla

HLA: İnsan lökosit antijenleri = Human Leukocytes Antigens

IBD: İltihabi bağırsak hastalığı = Inflammatory Bowel Disease

ICAM-1: Hücrelerarası adezyon molekülü-1 = Intercell adhesion molecule-1

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu = International Diabetes Federation

IFN : İnterferon; virüs, bakteri, parazit ve tümörlere karşı etki gösteren sitokinler

IL: İnterlökin

ILSI: Uluslararası Yaşam Bilimleri Enstitüsü = International Life Sciences Institute

KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri; probiyotik bakterilerin fermentasyon işlemi sonucu oluşur

LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adults= Yetişkinde görülen otoimmün diyabet; Tip 1,5 diyabet

LPS: Lipopolisakkaridler; gram (-) bakteriler tarafından salgılanır

MMP-8: Matrix metalloproteinase-8; periodontal doku yıkımında rol oynar

MODY: Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti =Maturity Onset Diabetes of the Young

MSBA: Mitis Salivarius Bacitracin Agar; *Streptococcus mutans*'ların üretildiği besiyeri

NK: Natural killer=Doğal öldürücü hücreler; doğal immüitenin elemanıdır

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PBS: Fosfatla tamponlanmış tuzlu su çözeltisi = Phosphate-Buffered Saline

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu = Polymerase chain reaction

PDI: Periodontal Hastalık İndeksi

PGE2: Prostaglandin E2, proinflatuvar sitokin

QPS: Mantıklı veriye dayanan güvenilirlik varsayımı = Qualified presumption of safety

SASAM: Sağlık-Sen Stratejik Araştırma Merkezi.

SDA: Sabouraud Dextrose Agar; maya-mantarların üremesi için katı besiyeri

SYA: Serbest yağ asitleri

T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus= Tip 1 diyabet

T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus= Tip 2 diyabet

TİTCK: Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TLR: Toll-like receptors

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α ; İltihabi hastalıklarda sitokin üretimini orkestra şefi gibi yönetir

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü 1 = Vascular cell adhesion molecule 1

ÖZET

Tokgöz, M. (2019).Tip 2 Diabetes mellitus’lu hastalarda (T2DM) iki farklı yapıda probiyotik uygulamasının ağız ve diş sağlığı üzerine etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Programı Doktora Tezi, İstanbul.

DSÖ, hastalık yükü giderek artan kronik hastalıklarla mücadele programlarında ortak risk yaklaşımının benimsenmesini, ağız sağlığının iyileştirilmesi programlarının da kronik hastalıkların önlenmesi ve genel sağlığın iyileştirilmesi stratejilerine entegre edilmesini önermektedir. Bu çalışmada; ortak risk faktörleri ve ortak patogenezi olan diyabet ve ağız hastalıkları, özellikle periodontal hastalıklar ele alınmış ve multifonksiyonel etki mekanizmalarıyla bu hastalıkların ikisine de etkili probiyotiklerin; ağız-diş sağlığının mikrobiyolojik, serolojik ve klinik göstergeleriyle diyabetin metabolik göstergeleri üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma; randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir prospektif müdahale çalışmasıdır. İki farklı probiyotik ve bir kontrol olmak üzere T2DM tanısı konmuş, 30-65 yaşında toplam 83 hasta 3 farklı müdahale grubunda yer almıştır. 4 hafta boyunca probiyotik kullanımı öncesi ve sonrasında elde edilen DOS, plazma ve tükürük örneklerinde mikrobiyolojik kültür sonuçları, sitokin, fruktozamin ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenen çalışmada; *S.salivarius* M18 içeren probiyotik kullanımı sonucunda kandidalar, periodontal patojenler ve fruktozamin değerlerinde anlamlı ($p<0,05$), proinflamatuvar sitokin ve CRP düzeylerinde anlamlı olmayan azalmalar ($p>0,05$) gözlenmiştir. Beş farklı laktobasil suşu içeren diğer probiyotik ise; laktobasiller hariç tüm mikroorganizmalar ve sitokin düzeylerinde anlamlı olmayan düşüşe ($p>0,05$), fruktozamin ve CRP düzeylerinde ise anlamlı azalmalara ($p<0,05$), neden olmuştur. Plaseboda ise mutanslar ve laktobasiller hariç tüm mikroorganizma sayılarında anlamlı azalmalar ($p<0,05$) gözlenirken, TNF-alfa ve MMP-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerde anlamlı ($p<0,05$), diğer sitokinler, mutanslar, laktobasiller ve fruktozaminde ise anlamlı olmayan düşüşler ($p>0,05$), tespit edilmiştir. Sonuç olarak; probiyotiklerin ağızda patojen mikroorganizmaların üremeleri, DOS proinflamatuvar sitokin seviyeleri ve ayrıca fruktozamin ile CRP düzeylerinin düşürülmesinde etkileri olduğu; düzenli ve sürekli kullanıldıklarında ağız-diş hastalıklarıyla T2DM’nin kontrolünü destekleyici bir yararı olabileceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, diyabet, sitokin, oral mikrobiota, periodontal hastalıklar

Proje desteği: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2016-20104 ve TOA-2016-20353

ABSTRACT

Tokgöz, M. (2019). Evaluating the effects of two different probiotics use on oral health in Type 2 diabetics (T2DM). Istanbul University Institute of Health Sciences, Public Health Doctorate Program, PhD Thesis, Istanbul.

Diabetes Mellitus and oral diseases especially periodontitis are the best examples of noncommunicable diseases, carrying common risk factors and pathogenesis. With their multifunctional roles and mechanism of action, probiotics are regarded as useful and promising in control and prevention of chronic diseases such as diabetes and oral diseases.

In this study, we investigated the effects of probiotics on oral health serological indicators in GCF, oral microbiota and metabolic markers of the T2 diabetics.

The trial was designed as a prospective randomized, double-blind, placebo- controlled interventional study with a significance level of 0,05. Samples were selected from type 2 diabetics aged 30-65 years. The totally 83 patients were assigned to two different probiotics and a placebo groups. At baseline and at the end of the 30 day-probiotic period, all microbiological, serological and biochemical measurements such as fructosamine and CRP, were tested.

The study indicated that probiotics containing *S.salivarius* M18 strain were significantly effective at reducing colony counts of periodontal pathogens and candidas and improving glisemic control of T2DM but not significantly effective at lowering pro-inflammatory cytokines levels. The other probiotics of combined 5 different lactobacillus strains were found significantly efficient at decreasing fructosamine and CRP levels and also powerful at reducing microbiological colonies and pro-inflammatory cytokines in GCF but nonsignificantly. In placebo group there were significant reduction of pro-inflammatory cytokines of TNF-alpha and MMP-8 and also in all microbiological colony counts except *S.mutans* and lactobacilli.

In conclusion, within the scope of this study, either probiotics could be used as adjunctive therapy in controlling and preventing oral disease and T2DM.

Key words: Probiotics, Periodontitis, Diabetes, Cytokines, Oral microbiota

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TDK-2016-20104 and TOA-2016-20353



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ağız sağlığını genel sağlığın ayrılmaz bir parçası ve yaşam kalitesinin temel unsurlarından biri olarak kabul etmekte ve dünyada hastalık yükü giderek artan kronik hastalıklarla mücadele programlarında ortak risk faktörü temelli bir yaklaşımın benimsenmesini ve aynı zamanda ağız sağlığının iyileştirilmesine yönelik programların da kronik hastalıkların önlenmesi ve genel sağlığın iyileştirilmesi stratejilerine entegre edilmesini önermektedir (Bermek G 2013). Ağız sağlığı ve genel sağlık arasındaki karşılıklı ilişkiyi gösteren bilimsel kanıtlar giderek artmaktadır (Jin ve ark. 2016). Örneğin; diyabet ve periodontitis arasında çift yönlü bir ilişki söz konusudur yani diyabet periodontitis riskini artırırken periodontal enflamasyon da diyabetlilerde glisemik kontrolü olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla periodontal hastalığın önlenmesi ve kontrolü diyabet kontrol protokolünün ayrılmaz bir parçası olarak düşünülmektedir (Preshaw ve ark. 2012; Mathews DC 2002).

Diş çürükleri ve periodontal hastalıkların etyolojisinde mikroorganizmalar ve konak direnci en önemli faktörlerdir. Her iki faktör üzerinde de olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilen probiyotikler bu etkilerini hem patojen mikroorganizmaları inhibe edip sağlıklı bir flora oluşmasını sağlayarak hem de lokal ve sistemik bağışıklığı güçlendirip konak direncini artırarak gösterirler. Benzer şekilde probiyotik kullanımının diyabetli hastalarda metabolik parametrelerde olumlu etkileri olduğunu gösteren çok sayıda çalışma da mevcuttur. Probiyotiklerin bağırsak mikrobiotasını modifiye ederek immünomodulator, proinflamatuvar ve bağırsak epitelini güçlendirici mekanizmalarla glukoz metabolizmasını olumlu etkiledikleri düşünülmektedir (Miraghajani ve ark. 2017). Böylece probiyotiklerin bu multifonksiyonel etki mekanizmalarıyla, patogenezleri ortak özellik taşıyan diyabet ve periodontitis gibi kronik hastalıkların kontrolünü desteklemede faydalı olabileceği görülmektedir (Preshaw ve ark. 2012; Panwar ve ark. 2013).

Son zamanlarda yapılan deneysel ve rastgele kontrollü çalışmaların sonuçları sadece laktobasiller ve bifidobakteriler gibi bağırsak bakterilerinin değil, sağlıklı ağızlardan izole edilen bazı streptokok suşlarının da; ağız boşluğundaki patojen mikroorganizmaların ve kandida türlerinin üremesini önlemede olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine yararlı etkileri WHO,

FAO, ILSI gibi uluslararası kuruluşlar ve sağlık profesyonelleri tarafından giderek daha fazla kabul edilmeye başlamıştır (Cagetti ve ark. 2013; Çetin ve ark. 2011).

Bu çalışmanın amacı; 1-DSÖ'nün, kronik hastalıklarla mücadele programlarında ortak risk faktörü temelli bi yaklaşımın benimsenmesi doğrultusunda ; ağız sağlığının iyileştirilmesine yönelik programların kronik hastalıkların önlenmesi ve genel sağlığın iyileştirilmesi stratejilerine entegre edilebileceğini göstermek,

2- Diş çürüğü ve özellikle periodontal hastalık riski artmış olan Tip 2 Diabetes (T2DM) Mellitus'lu hastalarda ağız diş sağlığını iyileştirmeye yardımcı olacağı düşünülen ve gıda takviyesi olarak kabul edilen iki farklı probiyotik preparatı kullanımının; hem ağız diş sağlığının klinik, mikrobiyolojik ve serolojik göstergeleri, hem de T2DM'li hastaların metabolik parametreleri üzerindeki etkisinin araştırılması ve karşılaştırılmasıdır.

Bu kapsamda biri oral floradan izole edilen *Streptococcus salivarius*, diğeri ise bağırsak florasından izole edilen seçilmiş 5 farklı *Laktobacillus* suşu içeren iki farklı probiyotik preparatı uygulamasının etkilerini incelemek hedeflenmiştir..

2. GENEL BİLGİLER

Bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak dünyanın ekonomik ve sosyal gelişiminin önünde büyük bir yük ve tehdit olarak yer almaktadır (WHO 2013). BOH başta kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabet olmak üzere her yıl dünya yüzeyindeki 40 milyon insanın ölümünden (tüm ölümlerin %70'i) sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca bu hastalıklar nedeniyle erken ölüm olarak kabul edilen 30-69 yaş arası her yıl 15 milyon insan yaşamını yitirmekte ve bu erken ölümlerin %85'i düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir. Türkiye'de BOH kaynaklı ölüm oranları DSÖ Avrupa bölgesindeki diğer ülkelere benzer olup tüm ölümlerin yaklaşık %87,5'una tekabül etmektedir (WHO 2018 a).

Bulaşıcı olmayan hastalıklar genetik, fizyolojik, çevresel ve davranışsal faktörlerin kombinasyonu sonucu ortaya çıkmakta olup uzun sürelidir. Sigara kullanımı, hareketsiz yaşam, şekerden zengin sağlıksız diyet ve aşırı alkol tüketimi gibi değiştirilebilir davranışsal risk faktörleri BOH riskini arttırmaktadır. Kontrol edilebilir metabolik risk faktörleri olarak sınıflandırılan yüksek kan basıncı, aşırı kilo (obesite), hiperglisemi ve hiperlipidemi de bu risk faktörlerine ilave edilmektedir. Yukarıda sayılan şekerden zengin sağlıksız diyet, sigara ve aşırı alkol tüketimi gibi risk faktörleri aynı zamanda, dünyada prevalansı en yüksek hastalıkların başında gelen diş çürükleri için de ortaktır ve ayrıca ağız-diş hastalıklarının kronik hastalıklarla bağlantılı olduğu bir çok çalışmada da gösterilmiştir. Ağız-diş hastalıklarıyla bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar arasındaki kuvvetli korelasyon, birincil olarak ortak risk faktörlerinin ve enfeksiyon- iltihap mekanizmalarının bir sonucudur (WHO 2019 ; Jin ve ark. 2016)

Ağız-diş sağlığı; genel sağlık ve yaşam kalitesi için temel unsurlardandır ve ağız-yüz bölgesinde ağrı, kanser, enfeksiyon, dişeti hastalığı, diş çürüğü, diş kaybı ve bireyin ısırma, çiğneme, gülme, konuşma ve psikososyal iyilik halini sınırlayan hastalık ve bozukluklardan yoksun olma durumu olarak tanımlanır. Sosyal belirleyicilerin çok güçlü olduğu ağız-diş hastalıklarının prevalansı global olarak artmakla birlikte hastalık yükü, fakir ve dezavantajlı gruplarda ciddi oranda yüksektir (WHO 2019). En yaygın ağız hastalıkları diş çürükleri, periodontal hastalıklar, ağız kanserleri, ağızdaki

enfeksiyon hastalıkları, travma ve kalıtsal hastalıklardır. Dünya çapında en yaygın ağız-diş hastalığı olan diş çürüklerine okul çocuklarının %60-90'ında ve erişkinlerin ise neredeyse %100'ünde rastlanmaktadır. Diş kaybıyla sonuçlanabilen ciddi periodontal hastalık ise 35-44 yaş grubu erişkinlerin %15-20'sinde görülebilmektedir. Orofarengeal bölgede her yıl yaklaşık 529 000 yeni kanser vakası görüldüğü ve bu yüzden 300 000'den fazla ölümün gerçekleştiği, 65-74 yaş grubu erişkinlerin %30'unun hiç doğal dişi olmadığı hesaba katılırsa ağız-diş hastalıkları yükünün dünya ekonomisine ve özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülke ekonomilerine getirdiği maliyet tahmin edilebilir. Birçok yüksek gelir grubuna dahil ülkede tedavi edici ağız-diş sağlığı hizmetlerinin tüm sağlık harcamalarının %5-10'una ulaşması ekonomiye ciddi bir yük getirirken, düşük ve orta gelir grubundaki ülkeler de ise toplum ağız-diş sağlığını geliştirme programlarının azlığı sorun teşkil etmektedir. Halbuki önlenabilir hastalıklar grubunda yer alan ağız-diş hastalıklarının yüksek tedavi maliyetlerinden ancak etkin ağız-diş sağlığını koruma ve geliştirme programlarını hayata geçirerek kurtulmak mümkündür (WHO 2015; Godha ve ark. 2015).

Dünyada prevalansı giderek artan BOH ve ağız-diş hastalıkları, tedavi maliyetlerinin artışı ve işgücü kaybına yol açarak; ülkelerin sosyal ve ekonomik gelişimlerine, sağlık sistemlerine ve bireyler ile toplumların yaşam kalitelerine ciddi boyutlarda zarar vermektedir. Bu nedenle artan BOH ve ağız-diş hastalıkları yüküne müdahale amacıyla DSÖ, bu hastalıkların önlenmesi ve kontrol altına alınmasında en önemli ve düşük maliyetli etkin çözüm olarak 'ortak önlenabilir risk faktörlerini' azaltmaya yönelik yaklaşımı benimsemiş ve ağız-diş sağlığı programlarının diğer kronik hastalıklar ve ulusal halk sağlığı programlarına entegre edilmesini önermiştir (Petersen PE 2008).

DSÖ tarafından önerilen entegre edilmiş ortak risk faktörü yaklaşımı ağız-diş sağlığı politika yapıcılar tarafından da dünya çapında kabul görmüş ve benimsenmiştir. Uzun yıllardır uygulanmakta olan geleneksel ağız-diş sağlığı geliştirme programları, sağlığın en önemli belirleyenlerinden olan sosyopolitik faktörleri ihmal edip sadece bireysel davranış değişikliğine odaklandığından bireylerin ve toplumların ağız-diş sağlığı yaşam kalitesini iyileştirmede etkisiz ve verimsiz olmuştur. Ayrıca diğer sağlık programlarından bağımsız olarak uygulanması işgücü, zaman ve ekonomik kaynak israfına neden olduğu gibi daha kötüsü halka kafa karıştırıcı mesajlar ulaşmasına yol

açmaktadır. Şekerden zengin diyet, sigara, aşırı alkol tüketimi, stres ve travma gibi ortak risk faktörlerine yönelik bir işbirliğini benimseyen bir yaklaşımın sadece hastalığa odaklanan yöntemlerden daha rasyonel olduğu açıktır. Gıda politikaları geliştirilmesi ve Sağlığı Geliştiren Okullar projeleri en etkili uygulamalar olarak gösterilebilir (Sheiham ve Watt 2000; Godha ve ark. 2015).

Ortak risk faktörleri olan bulaşıcı olmayan kronik hastalıklara en uygun örnekler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de prevalansı giderek artan; yaygınlığı, şiddeti, yaşam kalitesine etkileri ve sonuçları nedeniyle en önemli halk sağlığı sorunlarından olma özelliğini koruyan diyabet ve ağız-diş hastalıklarıdır. Diyabet ile periodontitis arasında çift yönlü bir ilişki bulunması nedeniyle, diyabet, periodontitis riskini arttırırken, periodontal enflamasyon da glisemik kontrolü olumsuz etkilemektedir, hatta periodontitis diyabetin 6. Komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla periodontal hastalığın önlenmesi ve kontrolü diyabet kontrol protokolünün ayrılmaz bir parçası olarak düşünülmektedir (Preshaw ve ark 2012; Mathews DC 2002) .

Diş çürükleri ve periodontal hastalıkların etyolojisinde mikroorganizmalar ve konak direnci en önemli faktörlerdir. Her iki faktör üzerinde de olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilen probiyotikler bu etkilerini; hem patojen mikroorganizmaları inhibe edip sağlıklı bir flora oluşmasını sağlayarak, hem de lokal ve sistemik bağışıklığı güçlendirip konak direncini arttırarak gösterirler. Böylece probiyotik kullanımının hem ağız-diş sağlığında hem de diyabetin gelişiminde olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir (Bizzini ve ark. 2012).

2.1. Diabetes Mellitus

Diyabet, kan glukoz seviyesini düzenleyen insülin hormonunun; pankreas tarafından yeterince salgılanamaması ya da vücut tarafından etkili kullanılamaması sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan ciddi bir kronik hastalıktır (Hanumanthaiah ve ark. 2017; Virally ve ark. 2007).

Diyabetliler, yüksek sağlık harcamaları, yaşam kalitelerinde azalma ve artmış ölüm riski gibi ciddi komplikasyonlarla karşılaşma riski altındadır. Etkili önleyici ve

koruyucu programların yokluğu nedeniyle giderek artan vaka sayısı ve prevalansıyla diyabet, önemli bir halk sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır (WHO 2016).

Dünyada 18 yaş üzeri erişkin diyabetli sayısı 1980’de 108 milyon iken 2017’de tahmini 451 milyona, 2045’e kadar ise 693 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (WHO 2016; IDF 2017). Obez ve aşırı kilolu birey sayısındaki yükseliş nedeniyle özellikle orta ve düşük gelir grubundaki ülkelerde diyabet prevalansı çok daha hızlı artmaktadır. Ayrıca kadınların diyabetten kaynaklanan morbidite ve mortalite açısından çok daha fazla risk altında olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Radebe N 2009). 2016 yılındaki yaklaşık 1,6 milyon ölüm doğrudan diyabete atfedilirken, 2,2 milyon ölüm de yüksek kan glukoz seviyelerine bağlı olarak artan kardiyovasküler ve diğer kronik hastalıklar riski nedeniyle gerçekleşmiştir. Diyabete ya da yüksek kan glukoz seviyelerine atfedilen tüm bu 3,7 milyon ölümün %43’ü 70 yaş altında olup düşük ve orta gelir grubu ülkelerde zenginlere göre daha yüksek oranda gerçekleşmektedir. DSÖ, başlıca ölüm nedenleri arasında 2016 yılında diyabetin 7. sırada olduğunu bildirmiştir. Diyabet ve komplikasyonlarının aile, sağlık sistemi ve ulusal ekonomilere doğrudan ve dolaylı olarak getirdiği yük giderek artmaktadır (WHO 2016). Örneğin, ABD’de diyabete bağlı toplam ekonomik yük 2012’de 245 milyar USD’den %26’lık artışla 2017 yılında 327 milyar USD’a ulaşmıştır. 2017 yılında diyabete bağlı toplam ekonomik maliyetin 237 milyar USD’ı doğrudan sağlık harcamaları olarak, 90 milyar USD ise işgücü kaybı ve produktivite eksikliği gibi indirekt maliyet olarak gerçekleşmiştir (ADA 2018).

Diyabetin etyolojisinde genetik faktörlerin rolü kesin olmasına rağmen, tüm dünyada prevalansının hızla artması çevresel faktörlerin yani diyet, hareketsizlik, virüs enfeksiyonları (Coxsackie B, rotavirus gibi enteroviruslar), endokrin problemleri, bağırsak mikrobiotasının da çok önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle başlayan iltihap, otoimmün reaksiyonlar ve metabolik stres pankreastaki insülin salgılayan Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde harabiyet veya fonksiyon bozukluğuna yolaçarak insülin metabolizması bozukluğu ve hiperglisemiye neden olur. Etiyolojik etken ne olursa olsun oluşan kronik yüksek kan glukoz seviyeleri zamanla kalp, kan damarları, böbrek, gözler ve sinirlerde ciddi hasara yol açarak diyabetlilerde morbidite ve mortalite riskini arttıran nefropati, retinopati ve nöropati gibi makro ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur (Skyler ve ark. 2017).

2.1.1. Diyabet Sınıflaması

Diyabet, insülin yetmezliği veya insülin fonksiyonunda bozulma ya da her ikisi nedeniyle glukoz tolerans bozukluğu ve hipergliseminin birarada bulunduğu bir heterojen hastalıklar grubu olarak tanımlanır. Halihazırda genel kabul gören diyabet sınıflaması; Tip 1 (T1DM), Tip 2 (T2DM), Gestasyonel (GDM) ve diğer spesifik tipler(monogenik diyabet formları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal ajanlarla olan diyabet) olarak bilinmektedir. Ancak bu geniş kategorilerin altında klinik olarak iyi tanımlanmış, etyolojisi bilinen alt sınıflar da yer almaktadır. Örneğin, LADA; erişkinde görülen latent otoimmün diyabet ve MODY; genç yaşta ortaya çıkan T2DM gibi (Skyler ve ark. 2017; IDF 2017).

2.1.1.1. Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet çocuklukta görülen ve yaşam için eksojen insüline ihtiyaç duyan, insülin üreten β hücrelerin harabiyeti sonucu mutlak insülin eksikliğiyle karakterize bir otoimmün hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan yani HLA ve non-HLA genleri taşıyan hassas çocuklarda viral infeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin tetiklemesiyle başlayan T hücre aktivasyonu sonucunda, pankreastaki Langerhans adacıklarında iltihap reaksiyonu (insulitis) ve β hücre cevabı gelişerek insülin yetmezliğiyle sonuçlanan insülin otoantikorları ve T1DM oluşur. Susuzluk, sık idrara çıkma, sık acıkma ve kilo kaybı gibi birden ortaya çıkan belirtilerle başlayan T1DM’li çocukların ilk teşhisi genellikle diyabetik ketoasidozla acile başvurmalarıyla gerçekleşmektedir. Sağlık taramaları sırasında adacık otoantikorlarının erkenden tespiti ve insülin tedavisinin hemen başlatılması, T1DM’li çocuklarda en yaygın ölüm sebebi olan diyabetik ketoasidoz görülme sıklığını da azaltabilir. T1DM’nin yavaş ilerleyen alt grubu LADA’dır ve genellikle pankreas β hücreleri antikorları tespit edilinceye kadar T2DM olarak maskelenmektedir (Simmons ve Michels 2015; Radebe N 2009). Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %5-10’unu oluşturan Tip 1 diyabetin; insidansının yılda %3-5 artması ve bu artışın özellikle 5 yaş altı çocuklarda çok daha fazla olması dikkat çekicidir (Skyler ve ark. 2017; Satman İ 2017).

2.1.1.2. Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet, insülin etkisine direnç ve/veya yetersiz insülin salgılanımı ve aşırı veya düzensiz glukagon salgılanımı sonucu meydana gelen hiperglisemiyle karakterize, insüline bağımlı olmayan erişkin dönem diyabetidir (Cersosimo ve ark. 2018). Tüm diyabet vakalarının %85-90'ı bu gruba dahildir ve hastaların çoğu obezdir. Tip 2 diyabetin belirtileri de tip 1 diyabetin belirtilerine benzer, ancak çok daha yavaş ilerler ve genellikle rutin laboratuvar tahlilleri sırasında veya komplikasyonlar ortaya çıktığında tanı konabilir. Ebeveynlerden birisinde T2DM olan çocukta yaşam boyu T2DM gelişme riski % 40 olup, bu ebeveyn anne ise risk daha fazladır (Satman İ 2017).

2.1.1.3. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet, önceden diyabeti olmayan ancak aşırı kilolu ve ailede T2 diyabet öyküsü ve polikistik over sendromu olan hamilelerde genellikle 3. trimesterde ortaya çıkan hiperglisemi durumudur. Preeklampsi, depresyon ve sezaryenle doğum riskini arttıran ve tedavi edilmezse erken doğuma veya aşırı büyük, hipoglisemili ve sarılıklı bebek doğumuna ve yenidoğan ölüm riski artışına neden olabilen tehlikeli bir durumdur. Genellikle gebeliklerin % 3-9'unda görülebilen ve vakaların % 90'ında doğum sonrası iyileşme görülmesine rağmen ileriki yıllarda T2DM gerçekleşme riskini arttıran bir problemdir (Radebe N 2009).

2.1.2. Diyabet Tanı Testleri

Kan glukozunun normal değerlerin üzerinde bulunması (Hiperglisemi) diyabet tanısında en önemli kriterdir. Açlık plazma kan glukozunun (en az 8 saatlik açlık) 126 mg/dl'nin üzerinde bulunması diyabet tanısını kesinleştirir. Diyabet semptomları mevcut olduğu halde, açlık kan glukoz değerinin muhtelif ölçümlerde 126 mg/dl'nin altında bulunması durumunda; diyabet şüphesini elimine etmek için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmalıdır. Bu testte hastaya 75 g glukoz oral yoldan verilir ve 2 saat sonraki değer 200 mg/dl'nin üzerinde bulunması diyabet tanısı için yeterlidir. Bir diğer tanı kriteri; günün herhangi bir anında rastlantısal plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde çıkması ve ağız kuruluğu, polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk gibi diyabet

semptomlarının mevcudiyetidir. Diyabetlilerde hiperglisemi seviyelerinin uzun dönemli (2-3 aylık) değerlendirilmesi Hemogloblin A1c (HbA1c: Glikohemogloblin) ölçümü ile yapılabilmektedir. HbA1c'nin % 6,5 ve üzerinde çıkması diyabet tanısı koydurur. HbA1c özellikle diyabet kontrolü ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Ancak HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamin gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak önerilmez (TÜRKDİAB 2018). Diyabet tedavisinde yapılan değişikliğe alınan cevabın erkenden belirlenmesi ve diyabetli hamilelerin yakından izlenmesi gerektiği durumlarda, son 2-3 haftadaki plazma glukoz seviyelerindeki değişikliklerin değerlendirilmesini sağlayan plazma Fruktozamin testlerinden yararlanılmaktadır. Fruktozamin testi kısa süreli glisemik kontrolü yansıtmada HbA1c'ye üstün tutulmaktadır (Demirci H 2016).

2.1.3. Fizyopatoloji

Tip 1 diyabet pankreastaki insülin salgılayan Langerhans adacıklarındaki β hücrelerin otoimmün reaksiyonlar sonucu harabiyetiyle meydana gelir. Dolayısıyla Tip 1 diyabetin patogenezi, hem insülin direnci hem de β hücrelerden insülin salgılanımında azalmanın sinerjik olarak etkili olduğu Tip 2 diyabetten farklıdır (Paschou ve ark. 2018). Tip 1 diyabet hiperglisemi semptomlarıyla klinik olarak ortaya çıktığında β hücrelerin çoğu tahrip edilmiştir.

β hücrelerin harabiyet süreci bir dizi otoimmün reaksiyon sonucu gerçekleşir. İlk aşamada hastalığa genetik yatkınlık mevcudiyeti sözkonusudur. İkinci olarak çevresel faktörler bu genetik yatkınlığı olan kişilerde otoimmün harabiyet sürecini başlatır. Konjenital rubella (kızamıkçık), Cocksackie , Rotaviruslar gibi enteroviruslar ve sitomegalovirüsler gibi β hücreleri infekte edebilme kapasitesi olan viruslar, yaşamın ilk aylarındaki inek sütüne maruziyet ile nitrozamin gibi tütülenmiş, işlenmiş etlerde bulunan kimyasal toksinler patogeneizde rol alan çevresel faktörlerdir (Isselbacher ve ark. 1994, s:1981-85). Son araştırmalar bağırsak mikrobiotası kompozisyonundaki değişimin de T1DM'nin patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında T1DM'li çocukların bağırsak mikrobiotalarında Firmicutes/Bacteroidetes oranında azalma sözkonusudur (Paschou ve ark. 2018). Üçüncü aşama, monosit-makrofajların ve T lenfositlerin pankreasdaki adacıkları işgal

etmesiyle başlayan “insülitis” iltihabi cevap reaksiyonudur. Dördüncü aşamada insülitis sonucu adacıklardaki β hücreleri immün sistem tarafından yabancı görülür ve immün cevap olarak otoantikor oluşumu gerçekleşir. Meydana gelen β hücreleri harabiyeti ve insülin otoantikorları insülin yetmezliğine ve nihayetinde diyabetin klinik olarak görülmesine yol açar (Isselbacher ve ark. 1994, s:1981-85). Bazı araştırmalar bu iltihap sürecinde T lenfositler tarafından yüksek miktarda salgılanan IL-1, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin β hücre fonksiyon ve apoptosis’inde önemli rol oynadığını göstermiştir (Paschou ve ark. 2018; Lee ve ark. 2017).

Tip 1 diyabet ailesel özellik taşımasına rağmen kalıtım mekanizması Mendel genetiğine göre çok kesin değildir. Genetik geçiş otozomal dominant, resesif veya her iki şekilde olabilir. Heterojen ve poligenik olan genetik yatkınlık muhtemelen zayıf ve nedensellik ilişkisi kurulamayan bir seviyededir. Tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde HLA gen bölgesi daha önemli olmasına rağmen non HLA genleri de rol oynamaktadır. Örneğin bir çalışmada Tip 1 diyabetlinin olduğu 35 ailede sadece 4 ebeveynde ve 2 büyük ebeveynde diyabet tespit edilmiştir. Benzer şekilde bu diyabetli çocukların 99 kardeşinin içinde sadece 6’sında aşikar diyabet mevcuttu. Sonuç olarak birinci derece akrabası diyabetli olan çocuklarda Tip 1 diyabet gelişme riski sadece %5-10 civarındadır. Ancak babanın diyabetli olması annenin diyabetli olmasına göre çocukta Tip 1 diyabet gelişme riskini 5 kata kadar daha fazla arttırmaktadır (Isselbacher ve ark. 1994 pp.1981-85; Radebe N 2009).

Tip 1 diyabetin aksine Tip 2 DM’nin oluşumunda genetik faktörlerin rolünün çok daha fazla olduğu genel kabul görmektedir. T2DM’li hastaların kardeşleri ve çocuklarında diyabet görülme riski Tip1’e göre çok daha yüksek olup bu risk %50 ile 1/3 civarında olabilmektedir. Ancak insülin direnci ve nisbi insülin yetmezliğine yol açan β hücre fonksiyon bozukluğuyla karakterize olan Tip 2 diyabetin fizyopatolojisi çok daha karmaşık olmasına rağmen Tip 1’de olduğu gibi Tip 2 diyabette de çevresel faktörlerin altta yatan genleri tetiklemesiyle ortaya çıkar. T2DM’de diyabetik ketoasidoza eğilim çok daha az olmasına rağmen travma ve stres altında görülme riski artmaktadır (Radebe N 2009). T2DM’li hastalarda insülin direnci ve insülin salgılama bozukluğu olduğu halde, T1DM’dekinin aksine β hücre kütlelerinde kayıp yoktur. Ancak α hücre popülasyonunda artış söz konusu olup bu da Alfa/Beta hücre oranında yükselişi

yani T2DM'nin ve tüm hiperglisemik durumların özelliği olan, insüline oranla nispi glukagon artışını ifade etmektedir (Isselbacher ve ark. 1994 pp.1981-85).

T2DM'li hastaların çoğunluğunun obez veya aşırı kilolu olması diyabetin patogenezinde obesitenin rolü üzerine odaklanmaya neden olmuştur (Cersosimo ve ark. 2018). Obesiteyle ilgili komplikasyonların gelişme riski obesitenin derecesiyle, spesifik olarak da visceral yağ dokusu (bel çevresi, iç organ yağlanması) birikimiyle orantılıdır. Çok sayıda bulgu yağ dokusundaki kronik düşük dereceli inflamasyonun obez hastalardaki metabolik hastalıkların patogenezinde etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmalar yağ dokusu iltihabının gelişmesinde yağ dokusu genişlemesinin yanında bağırsak mikrobiotasının da etkisinin olduğunu göstermektedir. Yağ dokusu artışı ve bağırsak mikrobiotasındaki değişiklikler, plazmada serbest yağ asitleri (SYA) ve lipopolisakkaridlerin (LPS) konsantrasyonlarının artışına neden olmakta, bu da yağ dokusu hipertrofisine bağlı olarak hipoksiye yol açmaktadır. Bu faktörlerle tetiklenen düşük dereceli iltihap cevabı sonucu makrofaj ve diğer immün hücrelerin infiltrasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması gerçekleşir. Yağ dokusundaki iltihap reaksiyonu sonucu salgılanan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikler taşıyan adipokin adı verilen başlıca sitokinler; Leptin, resistin, adiponectin, IL-6, IL-1 β , TNF, IL-10 ve TGF- β 'dir. Adiponectin ve IL-10 antiinflamatuvar etkileriyle öne çıkarken, IL-6, TNF, IL-1 β , TGF- β , ve IFN- γ proinflamatuvar özellikleriyle kronik inflamasyon ve metabolik süreçlerde önemli rol üstlenirler (Greiner ve Bäckhead 2011; Pereira ve Alvarez-Leite 2014). T2DM'li hastalarda düşük dereceli inflamasyon, C-reaktif protein gibi birkaç iltihap biomarkırlarının plazma seviyelerinde artışla yansıtılır. Ayrıca sağlıklı bireylerde artmış CRP seviyeleri T2DM gelişme riskini de öngörmeyi sağlamaktadır. En son bulgular; yüksek glukoz seviyesi, adipokinler, modifiye lipoproteinler ve serbest yağ asitleri gibi diyabetle bağlantılı iltihabi ve metabolik faktörlerin; endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve monosit makrofajlar tarafından CRP üretimini tetikleyebildiğini göstermektedir (Mugabo ve ark. 2010).

C-reaktif protein (CRP) üretimi; vücudun erken ve son derece kompleks reaksiyonu olarak bakteri, virüs veya parazit infeksiyonlarına, mekanik veya termal travma, iskemik nekroz veya habis tümoral büyümeye karşı bir akut faz cevabıdır. İnfeksiyon veya travmanın başlangıcının ilk birkaç saat ile birkaç günü içerisinde başlayan bu akut değişiklikler aynı zamanda kronik hastalıkları da işaret edebilir.

Örneğin periodontitiste yükselmiş CRP ve diğer inflamatuvar faktörler, aterosklerotik lezyonlardaki iltihap aktivitesini ve kardiyovasküler hastalık riskini potansiyel olarak arttırabilir. Bu değişikliklerin hedefi homeostasis'i sağlamak ve dengenin bozulmasına yol açan nedeni ortadan kaldırmaktır. Sağlıklı görünen bireylerde bu değişikliklerin erken tespiti gizli hastalıkların ortaya çıkarılmasına neden olabilir. (Bansal ve ark. 2014). Bir çok çalışmada kronik periodontitis ile yüksek serum CRP seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiş ve bu ilişkinin periodontitis varlığında salgılanan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin hepatositleri uyararak CRP üretiminin gerçekleşmesi şeklinde olduğu belirtilmiştir. Periodontal harabiyetin ciddiyeti arttıkça ve *Porphyromonas gingivalis* gibi periodontal patojenlerin serum titresi yükseldikçe serum CRP seviyelerinin de yükseldiği ve etkili bir periodontal tedavi sonrası ise CRP seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir (Noack ve ark. 2001). Ayrıca adiponektin seviyeleri ve TNF- α , IL-6, CRP gibi proinflamatuvar markırlar arasındaki bağlantıyı araştıran bazı çalışmalar da, obez ve diyabetli hastalarda plazma adiponektin seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu, diyabetik olmayan ya da sağlıklı bireylerde ise düşük adiponektin seviyelerinin yüksek CRP ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (Ouchi ve ark. 2011). Akyol'da adiponektin ve T2DM riskini araştırdığı çalışmasında; diğer çalışmalardaki sonuçlarla paralel olarak düşük adiponektin seviyelerinin metabolik sendrom riskini arttırdığını tespit etti. Bu sonuçlara dayanarak antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri ve insulin duyarlılığını artırma becerisiyle öne çıkan adiponektinin; metabolik sendromun teşhisinde bir biomarkır olarak kullanılabileceği gibi, metabolik sendrom ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu veya tedavi edici olarak da kullanılabileceğini önermiştir (Akyol Ö 2006).

Vücutta enerji ve yağ depolamada etkisi olan bağırsak mikrobiotasının birbiriyle bağlantılı iki mekanizmayla düşük dereceli iltihap oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.

Birincisi, mikrobiotanın kompozisyonundaki değişikliklerle ilgilidir. Erişkin bağırsak mikrobiotası ağırlıklı olarak 4 ana grup (Phyla) bakteriden oluşmuştur. Bunlar; Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria'dır. Ancak neredeyse %90'dan fazlası; gıdalardan enerji üretilmesinden birincil olarak sorumlu Firmicutes'ler ve kompleks şekerler ile proteinleri kısa zincirli yağ asitlerine indirgeyen Bacteroidetes'lerden oluşmaktadır. İntrauterin hayatta oluşmaya başlayan mikrobiota

hayat boyu dinamiktir ve yaş, coğrafi konum, konak genetiği, diyet ve çevresel etkilerle değişir ve gelişir. (Pereira ve Alvarez-Leite 2014; Greiner ve Bäckhead 2011, Greenhalgh ve ark. 2016). Bağırsak mikrobiotasının çevresel bir faktör olarak yağlanma, obesite ve T2DM'yi etkilediği tespit edilmiştir. Daha yüksek Firmicutes/Bacteroidetes oranı vücudun daha çok yağ ve kalori absorbe etmesine ve dolayısıyla obesiteye neden olmaktadır ve doğrudan obesiteyle ilgili anaerobların en önemlileri Bacteroidetes ve Firmicutes'lerdir. T2DM'li hastaların microbiota kompozisyonunda da ciddi miktarda Firmicutes miktarında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca Bacteroidetes/Firmicutes oranı plazma glukoz seviyeleriyle pozitif olarak korelasyon gösterirken vücut kitle indeksiyle ilişki kurulamamıştır. Ancak obezlerde Bacteroidetes sayısının azalmış olduğu, kilo kayıplarında ise Bacteroideteslerin miktarının arttığı tespit edildiği halde her çalışmada microbiota obesite ilişkisinin kesin bir şekilde kurulamaması, yaş ve kalori alımı gibi birkaç etkinin daha karıştırıcı faktör olarak rol oynadığını göstermektedir. Spesifik olarak da T2DM'li hastalarda Firmicutes grubuna ait *Faecalibacterium prausnitzii* seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bu azalma yükselmiş iltihap markır seviyeleriyle koreledir (Greiner ve Bäckhead 2011; Harsch ve Konturek 2018; Fukuda ve Ohno 2013).

İkincisi, obezlerde artan bağırsak epiteli geçirgenliği nedeniyle oluşan endotoksemiyle ilgilidir. Obezlerde ve yağdan zengin diyetle beslenenlerde; Bacteroidetes ve Proteobacteria filumuna ait gram(-) bakteri oranında ve bunların LPS gibi bakteriyel ürünlerinde bir artış sözkonusudur. LPS'lerin bağırsaktan dolaşıma translokasyonu sonucu meydana gelen metabolik endotoksemi düşük seviyeli iltihap reaksiyonunu tetikler. Deneysel olarak elde edilen metabolik endotoksemide kandaki LPS seviyeleri septik şok durumundakinden daha azdır ve düşük doz LPS düzeyleri sitokin salgılanımı ve düşük dereceli iltihap reaksiyonu yoluyla deney farelerinde vücut ağırlığı artışına , açlık hiperglisemisi, insülin direnci ve hiperinsülinemiye neden olmuştur (Larsen ve ark. 2010; Pereira ve Alvarez-Leite 2014; Greiner ve Bäckhead 2011).

Yukarıda bir kısmı açıklanan çok sayıda çalışmanın desteklediği gibi bağırsak mikrobiotası; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki etkileriyle; obesite, düşük dereceli iltihap reaksiyonu ve metabolik endotoksemideki rolüyle kardiyometabolik hastalıklar, insülin direnci ve diyabetin patogenezinde önemli bir yer

tutmaktadır (Radebe N 2009; Festi ve ark. 2014). Hatta giderek artan destekleyici veri bağırsak mikrobiotasının; obezite ve T2DM gibi metabolic hastalıkların en önemli belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmesine yol açmıştır (Le Barz ve ark. 2015).

2.1.4. Diyabet Risk Faktörleri

T2DM'nin prevalansı hızla artmaktadır ve yüksek prevalans oranları gelişmekte olan ülkeler ve modernleşmekte olan toplumlarda özellikle gözlenmektedir. Çoklu risk faktörleri, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar çıkıncaya kadar geciken teşhis, ölümcül komplikasyonların varlığı, mevcut tedavi yöntemlerinin yetersizliği ve hastalığın tedavisinin ekonomik maliyeti; tip 2 diyabetin kontrol altına alınması için, yeni ve etkili tedavi stratejilerinin ve önleyici tedbirlerin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir (Wu Y ve ark. 2014). Diyabet, yaşam kalitesini ve süresini kısaltan renal ve kardiyovasküler komplikasyonların eşlik ettiği ciddi bir metabolik hastalık olmasına rağmen; aynı zamanda düzenli tarama, erken teşhis ve uygun tedavi gibi tedbirlerle morbidite ve mortalitesi azaltılabilen, önlenebilen bir durumdur. Diyabeti kontrol etmek, önlemek ve başlamasını geciktirmek veya ölümcül komplikasyonların gelişmesini engellemek için diyabetle ilgili risk faktörlerini tespit etmek ve yönetmek son derece önemlidir (Murad ve ark. 2014). T2DM riski çevresel, beslenme ve yaşam tarzı gibi belirleyenlerle kuvvetle ilişkili olduğundan bu bilinen risk faktörlerinin yaşam tarzı değişiklikleriyle hedef alınması hala hastalığın prevalansını ve mortalitesini düşürmede en etkili stratejidir (Maddatu ve ark. 2017).

Diyabet risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Genetik, yaş, cinsiyet, etnisite ve sosyoekonomik statü değiştirilemeyen faktörlerdendir. Değiştirilebilir risk faktörleri ise; aşırı kilo ve obezite, sedanter yaşam, sağlıklı beslenme alışkanlığı, hipertansiyon, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve hiperlipidemi olarak gösterilebilir.

Metabolik hastalıkların yaşlanma süreciyle yakın ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Yaşlanmayla birlikte; vücut yağ miktarında özellikle visceral yağ oranında artış, insülin hassasiyetinde azalma, beta hücre fonksiyonlarında bozulmanın yeterince kompanse edilememesi, beta hücre proliferasyonu kapasitesinin azalması ve apoptoza hassasiyetin artmasıyla mitokondriyal fonksiyonlarda azalma gibi faktörlerde olumsuz

değişiklikler insülin direncini arttırarak T2DM'nin oluşumunda rol oynarlar (Suastika ve ark. 2012).

Beslenme alışkanlığı; insülin direnci ve diyabet riskini çeşitli derecelerde etkileyen değiştirilebilen risk faktörlerindendir. Çalışmalarda; glisemik indeksi yüksek, lif oranı düşük gıdalarla beslenenlerle total ve doymuş yağ oranı yüksek gıdaları tüketenlerde T2DM riski daha yüksek bulunmuştur. Şekerden zengin gazlı içecekler ve işlenmiş et ürünlerinin sık tüketiminin de T2DM riskini arttırdığı bilinmektedir (Wu Y ve ark. 2014, Murad ve ark. 2014).

Birçok epidemiyolojik çalışma sigara kullanımı ve T2DM riski artışı arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir. Sigara kullanımının visceral yağ dokusu birikimi, periferik insülin hassasiyeti ve pankreas beta hücre fonksiyonunda olumsuz etkileri olduğu tespit edildiği gibi, sigara içeriğindeki en önemli bioaktif maddelerden nikotinin de, sadece insülin etkisi ve salgısını azaltmakla kalmayıp proinflamatuvar sitokin salgılanımında da rol oynadığı belirlenmiştir (Maddatu ve ark. 2017). 14 yıllık bir kohort çalışmasında günde 20 veya daha fazla sigara içen erkek ve kadınlarda içmeyenlere göre diyabet riski daha yüksek bulunmuştur (OR:1,55). Birçok çalışmada sigara kullanımının sadece diyabet insidansını arttırmakla kalmayıp, glukoz homeostazını ve kronik diyabet komplikasyonlarını ağırlaştırdığı tespit edilince, diyabetlilerin sigara bırakma programlarına yönlendirilmesinin diyabet kontrolünde önemli bir strateji olduğu belirlenmiştir (Chang SA 2012). Hu Yang ve arkadaşları yaptıkları kohort çalışmasında sigarayı bırakmanın kilo almaya bağlı geçici olarak diyabet riskini bir miktar arttırsa da tüm sebeplere ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümleri azaltma etkisinin azalmadığını tespit etmişlerdir (Hu Y ve ark. 2018).

Epidemiyolojik çalışmalar T2DM ve obesitenin önlenmesinde egzersizin önemini kuvvetle desteklemektedir. Ancak televizyon seyretmek daha fazla olmak üzere; bilgisayar kullanımı, okuma-yazma, masabaşı işler ve araba kullanma gibi çok uzun süre oturmaya dayanan, metabolizma hızını düşüren diğer sedanter aktivitelerin rolü de dikkat çekicidir. Örneğin, haftada 40 saatten fazla televizyon seyredenlerde, haftada 1 saatten az TV seyredenlere göre T2DM riski yaklaşık 3 kat artmaktadır (Hu FB 2003).

T2DM ve eşlik eden komplikasyonları başarıyla önlemek için; koordineli ve tüm paydaşları içeren çok bileşenli etkili yaklaşımlar planlanırsa ancak başarı elde edilebilir. Dolayısıyla yaşamboyu perspektifi ve ortak risk faktörü yaklaşımı sadece T2DM'nin önlenmesinde değil diğer tüm kronik hastalıkların önlenmesinde de temel yaklaşım olmalıdır (WHO 2016, s:54-61).

2.2. Ağız-Diş Hastalıkları

Ağız-diş hastalıkları, bireyi yaşamı boyunca etkileyebilen, ağrı, rahatsızlık ve hatta ölüme neden olabilen en yaygın bulaşıcı olmayan hastalıklardandır. 2016'da yapılan Global Hastalık Yüğü çalışmasında diş çürükleri, dünya nüfusunun yaklaşık yarısının (3,58 milyar kişi) sürekli dişlerini etkileyen en yaygın durum olarak değerlendirilmiştir. Diş kaybına yol açabilen ciddi periodontal hastalık ise dünya çapında en yaygın 11. hastalık olarak tahmin edilmektedir. Bir diğer yaygın ağız hastalığı olan ağız kanserleri, erkeklerde daha sık görülmesi, geç teşhis edildiğinden ölüm oranının yüksek olması ve tüm kanserler içinde en yaygın 8. kanser türü olarak bilinmesi gibi özellikleriyle dikkat çekmektedir (WHO 2018 b).

Genel sağlık ve yaşam kalitesinin temel göstergelerinden olan ağız-diş sağlığının tedavi maliyetleri yüksek olup, birçok düşük ve orta gelirli ülkelerin sağlık sistemlerinin kapasitesini aşmaktadır. Sağlığın sosyal belirleyenleri ve davranışsal risk faktörlerinin etkisinin çok fazla olduğu ağız-diş hastalıkları, büyük ölçüde önlenabilir karakterde olmasına rağmen özellikle düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde artan şehirleşme ve değişen yaşam koşullarına bağlı olarak prevalansı giderek artmaktadır (WHO 2018 b). Ağız hastalıklarına yatkınlık ve bireysel riskin tespiti vücudun bütününden izole edilerek anlaşılamaz; ancak bireysel, ailesel, toplumsal özellikler ve etkileşimler ile sağlık sistemi faktörleri gibi sosyal ve davranışsal belirleyenler birarada değerlendirilerek çözümlenebilir (Costa ve ark. 2012). Dolayısıyla ağız-diş hastalıklarını önleme çabalarında yeni bir halk sağlığı stratejisi olarak; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve diyabet gibi diğer sık rastlanan bulaşıcı olmayan hastalıklarla da ortak olan bu risk faktörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütüne göre ; sigara, aşırı alkol tüketimi, sağlıksız diyet, kötü ağız hijyeni sadece ağız hastalıkları için değil aynı zamanda en sık görülen 4 büyük kronik hastalıkla da bağlantılı ortak risk faktörleridir (Petersen PE 2005).

2.2.1. Diş Çürükleri

Diş çürüğü, diş sert dokularının çözünmesi ve harabiyetiyle sonuçlanan multifaktöriyel bir hastalıktır. Çürüğün oluşumu; Streptococcus mutans gibi kariyojenik bakterilerden zengin bir mikrobiyal film varlığı, düşük molekül ağırlıklı fermente olabilen karbonhidratlar ile beslenme şekli, ağız hijyeni, tükürük yapısı ve akış hızı, mine yapısı ve genetik yatkınlık gibi bireysel faktörlerle bağlantılıdır (Eberhard ve ark. 2012). Ancak son araştırmalar sosyal belirleyenlerin de önemine dikkat çekmektedir. Şekerli gıdaların sık tüketilmesi alışkanlığı, zayıf ağız hijyeni, fluorür eksikliği ve dişhekimine gitme alışkanlığı yokluğu gibi bireye ait davranışsal risk faktörleri aslında aile ve daha geniş olarak sosyopolitik ortam bağlamında gerçekleştirilir (Allan Pau KH 2012).

Son 30 yılda Batı Avrupa ülkelerinde çocuk ve gençlerde diş çürüğü prevalansında ve total dişsizlik oranlarında önemli azalmalar gerçekleşmiştir. Bu durumun iyileşmiş yaşam koşulları, fluorürlerin yaygın kullanımı, diyet değişikliği ve bir dereceye kadar iyileştirilebilmiş ağız hijyeni alışkanlıkları nedeniyle gerçekleştiği söylenebilir. Ancak toplum ortalamalarındaki bu iyileşme, sosyal sınıflar arasındaki ve dezavantajlı gruplar arasındaki eşitsizlikleri maskeleyebilir. Örneğin Almanya 12 yaş için DMFT değerini 3,8 (1989'da) den 0,7'ye (2005) düşürürken Litvanya 1983'de 4,5 olan değeri hala yüksek olan 3,7'ye (2005) ancak düşürebilmiştir (Patel R 2012). Türkiye'de ise 1990 yılında ilk defa Bermek ve arkadaşları tarafından yapılan 'Türkiye'de Ağız-Diş Sağlığı Durum Analizi'nde 12 yaş için 2,73 olarak bulunan DMFT değeri 2004 yılında Hacettepe tarafından yapılan 'Türkiye Ağız-Diş Sağlığı Profili' araştırmasında 1,9 olarak tespit edilmiştir.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2013 yılında ağız-diş sağlığı harcamalarının tüm sağlık harcamaları içindeki payı %5,3'e yükselerek 4,5 milyar TL'ye ulaşmış olup, GSYH içindeki oranı da % 0,30 ile %0,40 olan AB ortalamasının altında kalmıştır (SASAM 2018). Diş tedavi harcamalarının giderek arttığı dikkate alındığında, ağızın vücudun tedavi edilmesi en maliyetli bölümü olabileceği ve harcamaların kanser ve kardiyovasküler hastalık harcamalarını geçebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak Danimarka ve İsveç gibi ülkelerde koruyucu ve önleyici uygulamalara yapılan

yatırımın ağız-diş hastalıklarının prevalansında ciddi azalma sağlayarak önemli ekonomik fayda sağladığı gösterilmiştir (Patel R 2012).

Diş çürükleri her yaş grubundaki ve dünyanın her bölgesindeki bireyleri ve toplumları etkileyen bir hastalıktır. Başlangıcı ile gelişiminde; sosyal, davranışsal, kültürel, diyet ve biyolojik risk faktörlerinin birbirleriyle karşılıklı kompleks etkileşimi rol oynamaktadır (Marya CM 2011, s:99).

2.2.1.1. Diş Çürüğü Patogenezi

Diş çürükleri, mikroorganizmaların varlığında gerçekleşen, dişin mineralize matriksinden hidroksiapatit kristallerinin kaybı nedeniyle dişin yapısal bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanan, yavaş ilerleyen bir süreçtir (Nisengard ve Newman 1994, s:341). Diş yüzeyine tutunarak bir biofilm tabakası oluşturmuş *S.mutans*'lardan zengin bakteri plağı ortamdaki fermente olabilen karbonhidratları metabolize ederek organik asit üretir ve bu asitler de diş minesi veya dentindeki kalsiyum fosfat mineralini çözerek demineralizasyon sürecini başlatırlar. Eğer bu süreç tükürükten gelen Ca, fosfat ve fluorür gibi minerallerin yeniden dişe kazandırılması yani remineralizasyonla durdurulamazsa bir çürük kavitesi oluşur. Bakteri tarafından metabolize edilebilen karbonhidratların mevcut olduğu her seferde demineralizasyon süreci devam eder. Fluorürler, kalsiyum ve fosfatın dişe diffüzyonunda katalizör görevi görür ve remineralizasyonda aside karşı orijinal diş yapısındaki hidroksiapatitlerden çok daha dayanıklı olan fluorapatit kristallerine dönüşümü sağlar. Demineralizasyon için kritik plak pH değeri bireylere göre değişebilmekle beraber yaklaşık olarak 5,5 olarak kabul edilir. Diş çürüklerinin baş sebebi olan fermente olabilen karbonhidrat (şeker) tüketim miktarıyla diş çürüklerinin gelişimi arasında bir doz-cevap ilişkisi mevcuttur (Marya CM 2011 s:306-316).

Demineralizasyon ve remineralizasyon periyotlarının birbirini izlediği yavaş ilerleyen dinamik bir süreç olan diş çürüğü için ön şart olarak 1960'larda Keyes tarafından başlangıçta 3 faktör (Keyes Triad) önerilmiştir (Daly ve ark. 2013, s:135; Marya CM 2011, s:108). Bunlar; karbonhidratlar (diyet), bakteri plağı ve diş yapısı (konak)dır. Ancak daha sonraki yıllarda tükürük, immün sistem, zaman, sosyoekonomik durum, eğitim seviyesi, yaşam tarzı ve flüorürlerin kullanımı gibi birçok değiştirici faktörün belirlenmesiyle daha kompleks bir model ortaya çıkmıştır. Artık kabul

edilmektedir ki; diş çürükleri dört temel faktörün birarada bulunmasıyla ortaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır.

I. Konak ve Dişle ilgili Faktörler:

- A. Diş: Fluorapatit içeriğinin daha fazla olduğu diş mine yapısı, dar ve derin olmayan fissür morfolojisi ve temizliği zorlaştıran diş çapraşıklıklarının olmaması gibi özellikler çürüğe karşı daha dirençli bir ortam oluşturur.
- B. Tükürük: Çok geniş çeşitlilikte maddeler içeren bu muazzam salgı bir uyum içinde konağın diş çürüklerine karşı ilk savunma elemanı olarak davranır. İçerdiği Lizozim, laktoperoksidaz ve laktoferrin gibi antibakteriyel enzimlerle bakteriyel çoğalmayı önlediği gibi, salgısındaki IgA gibi immünglobulinlerle patojen bakterilerin diş yüzeylerine tutunmasını da önleyebilir. Tükürük, akış hızı ve miktarıyla olduğu kadar, içeriğindeki pH'yı tamponlayıcı bikarbonat ve Ca, fosfat gibi mineralleriyle de koruyucu etki gösterebilmektedir.

Konakla ilgili diğer faktörler; yaş, cinsiyet, ırk ve etnisite, sosyoekonomik durum, anksiyete benzeri emosyonel bozukluklar, kalıtım ve ağız hijyen alışkanlıkları olabilir (Marya CM 2011, s:110; John J 2009, s:89-90)

II. Mikroorganizmalar:

Kariyojenik dental plağın en önemli özellikleri;

- Çürük için şart olan asit üretimini sağlarlar, ancak her asidojen bakteri kariyojenik değildir.
- Sukrozdan ekstrasellüler glukoz (dekstran, mutan) üretirler. Bu glukozlar suda erimez, bir biyolojik yapışkan gibi plağı birarada tutar ve bakterilerin diş yüzeylerine adezyonunu arttırırlar.
- Yüksek oranda S.mutans ihtiva ederler.
- Düşük oranda S.sanguinis ve Actinomyces içerir.

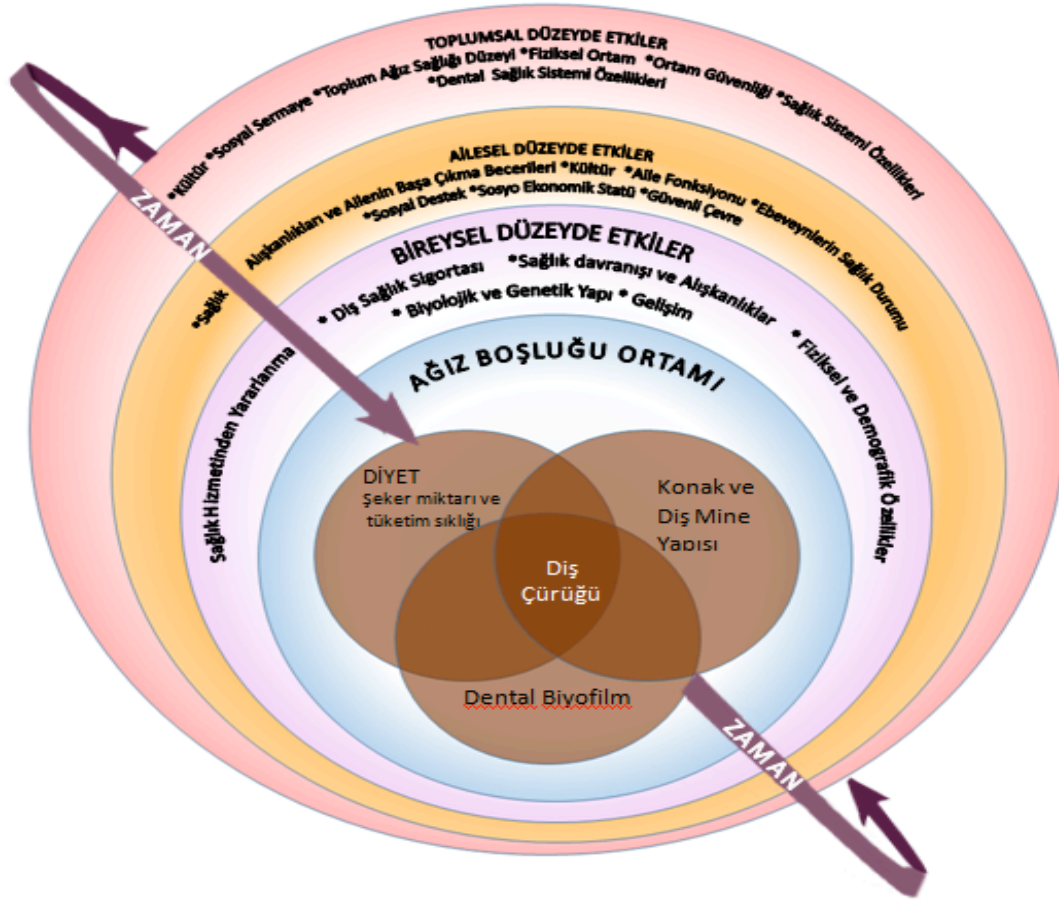
S. mutans diş çürüklerinin oluşumundan en çok sorumlu olan ve kariyojenik plağın oluşumunda en çok rolü olan gram(+) bakteridir. Mutans streptokoklardan sonra en çok asit üreten (asidojenik) ve asidik ortamlarda çoğalabilen (asidofilik) bakteriler

olan laktobasiller çürük etyolojisiyle ilişkilendirilmişler, ancak çürük lezyonlarında çok az bulunmaları tereddüte neden olmuştur. Derin dentin çürüklerinde rastlanması anaerobik ve asidofilik ortamı seven bu opportunistik bakteriler için olağan olsa da, dentin çürüklerinde aktif rol oynayabileceğini düşündürmüştü ama *S.mutans*'daki gibi çürükle ilişkisi kesinleştirilememiştir (Nisengard ve Newman 1994; Marya CM 2011; John J 2009; Shanshan ve ark. 2016). *Candida albicans*, ağız boşluğunda en sık rastlanan patojenlerinden biri olarak birçok opportunistik hastalığın ana etkeni olabilmesine rağmen diş çürükleri gibi yaygın ağız hastalıklarında ise yardımcı etken olarak rol oynar. Güçlü patojenik potansiyeli ve Streptokok ve Stafilokoklarla kurduğu sinerjik ilişki sayesinde diş yüzeylerindeki biofilm tabakasına tutunur ve plak virulansını güçlendirir (De-la-Torre ve ark. 2016).

III. Çevresel Faktörler:

- A. Diyet: Hem tüketilen rafine karbonhidratların toplam miktarı hem de tüketim sıklığı ile çürük oluşumu arasında pozitif bir korelasyon vardır. Sukroz tüm şekerler içinde en kariyojenik olanıdır. Şeker tüketimiyle diğer kronik hastalıklar arasındaki yakın ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışmanın mevcut olması, şeker tüketimini azaltmanın önemine, yalnızca diş çürüğünü önlemede değil aynı zamanda bir halk sağlığı önceliği olarak da dikkat çekmektedir (Daly B 2013 p:134-140; Marya CM 2011).
- B. Toprak ve Su'daki Eser Elementler: Selenyum'un diş çürüklerini arttırıcı etkisi olduğu düşünülürken, molibden ve vanadyum ile fluorürlerin azaltıcı etkisi bilinmektedir (John J 2009 p:91).

Önceki çürük deneyimi ve görünür bir dental plak varlığı çocuklarda artmış çürük riskinin güvenilir bir kestirimi olarak kabul edilmektedir. Kariogram ve Çürük-risk değerlendirme araçları (CAT: Caries-risk Assessment Tool) çürük profilaksisine ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesi ve uygun tedavi protokollerinin düzenlenmesi için klinik ve toplumsal seviyede kullanılmaya uygun hale getirilmiştir (AAPD 2014).



Şekil 2-1: Diş çürüğünün biyopsikososyal belirleyenleri (FDI Oral Health Atlas-2015'den uyarlanmıştır)

2.2.1.2. Diş Çürüğünün önlenmesi

Diş çürükleri; başlıca etyolojik faktörü olan basit karbonhidratların yoğun ve sık tüketiminin artışıyla önemli bir halk sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır. Diş hekimlerinin klinik ve toplumsal seviyede diş çürüğünü önleme ve kontrol etmeye yönelik, genel sağlıkla uyumlu beslenme tavsiyelerini hastalarına ve topluma verme sorumluluğu vardır (Daly B 2013, p140). Etiyolojisi multifaktöriyel bir hastalık olan diş çürüklerinin azaltılması; şeker tüketiminin miktarı ve sıklığının sınırlandırılması, ağız hijyen alışkanlıklarının iyileştirilmesi, fluorür kullanımı ve gerektiğinde klorheksidin gibi antibakteriyellerin uygulanması gibi müdahalelerle mümkün olabilmektedir (Marya CM 2011, p101; Twetman S 2004).

2.2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık; bakteri invazyonunun tetiklediği, periodontal ataşman kaybı, kemik kaybı ve nihayetinde olası diş kaybıyla sonuçlanan yıkıcı konak cevabıyla karakterize patolojik durumdur. Periodontitis dişeti, periodontal ligament, alveol kemiği ve sement gibi diş destekleyen çevre dokuları etkiler. Diş yüzeyleriyle subgingival bölgeye tutunmuş olan bakteri plağı adı verilen bir mikrobial plak, konağın immün sistemiyle birlikte periodontal hastalığın etyolojisinde en önemli faktörlerdir (Marya CM 2011; Daly B 2013). Ancak son 20-30 yılda periodontal hastalığı açıklayan modellerde önemli değişiklikler olmuştur. Gingivitis’le başlayıp yavaşça ve sürekli ilerleyerek periodonsiyuma ulaşır periodontal yıkıma ve nihayetinde diş kaybına yol açtığı düşünülen geleneksel ilerleyici kronik iltihap modelinden vazgeçilmiştir. Bu modelin yerini hastalığın kısa süreli aktif dönemleri takiben uzun süreli hafifleme ve iyileşme periyodları gösterdiği ‘Burst Teorisi’ almıştır. Hastalık toplumun büyük kısmında yavaş ilerler ve ataşman kaybı da yıllık 0,05-0,1mm civarında olup, ne ağzın tümü ne de toplumun büyük bölümünde eşit bir şekilde dağılır (Marya CM 2011). Periodontal hastalıklar en sık görülen kronik iltihabi hastalıkların başında gelmekte, sosyoekonomik etkileri ve sağlık sisteminde sebep olduğu büyük hastalık yüküyle gerçek bir halk sağlığı sorunu ve dünya çapında sessiz bir epidemi özelliği taşımaktadır (FDI 2018).

Dünyada erişkin popülasyonunda görülen diş kayıplarının en önemli sebebi olarak periodontitis; ABD’de ve İngiltere’de erişkinlerin neredeyse yarısını, 65 yaş üzeri kişilerin ise %60’ını etkilemekte olup, ciddi periodontitis oranı ise %8,5 tur (Tonetti ve ark. 2017; FDI 2018; Chapple IL 2014). Global Burden Of Disease (GBD) çalışmasına göre 2010’da; epitelyal ataşman kaybının 6 mm ve üzerinde olduğu vakalar olarak tanımlanan ciddi periodontitis en sık rastlanan 6. hastalık olarak belirlenmiş ve toplam dünya nüfusunun %11,2 sini (743 milyon) etkilediği, yaşla sıklığı artmakla beraber en ciddi artışın 30-40 yaş arasında olduğu gösterilmiştir (FDI 2018). Çoklu diş kaybı, total dişsizlik ve çiğneme fonksiyonu bozukluğu, beslenme bozukluğu, yaşam kalitesi ve özsaygı kaybına yol açan periodontitis; tüm ölümlerin yaklaşık 2/3’ünden sorumlu olan kalp hastalıkları, kanser, diyabet ve kronik solunum hastalıkları gibi majör bulaşıcı olmayan kronik hastalıklarla ortak sosyal belirleyenler ve davranışsal risk faktörlerini paylaşmaktadır (Tonetti ve ark. 2017).

2.2.2.1. Periodontal Hastalıkların Etiyoloji ve Patogenezi

Gingivitis ve periodontitis infeksiyon temelinde gerçekleşen iltihap reaksiyonlarıdır. Gingivitis, bakteri plağı birikimine dişeti dokusunun verdiği reversible bir iltihap reaksiyonuyken, periodontitis; diş kemiğe bağlayan bağ dokusu ataşmanlarının kaybı ve nihayetinde dişin kaybıyla sonuçlanabilen irreversible yıkıcı bir iltihap cevabıdır. Gingivitis periodontitise giden sürecin başlangıcı olarak kabul edilse de, tüm gingivitis vakaları periodontitise ilerlemez. Çünkü plak bakterisi periodontitisin gelişimi için gerekli fakat tek başına yeterli değildir, hastalığa yatkın bir konak şarttır. Konak hassasiyeti, hastalığın ilerleyişi ve tedaviye verilen cevap ağırlıklı olarak herediter, çevresel ve edinsel risk faktörleri tarafından belirlenir (Tatakis ve Kumar 2005; Page RC 1999).

Son yıllarda ortaya çıkarılan yeni bulgulara dayanarak periodontal hastalığın etyopatogeneze yaklaşımda bazı değişiklikler olmuştur. Bunlar; periodontal hastalığın birincil sebebi olan dental bakteriyel plağın bir biofilm olarak nitelendirilmesi, bireylerin periodontitise yatkınlığını arttıran genetik defektlerin tanımlanması, periodontal doku yıkımında gerçekleşen konak savunma mekanizmaları ve risk faktörleriyle bakteriyel plak ve konak savunması arasındaki karşılıklı etkileşimler olarak gösterilebilir (Tatakis ve Kumar 2005; FDI 2018).

Periodontal hastalıkların patogenezinde en fazla rol oynayan bakteriler; genellikle gram(-) anaerob bakteriler, spiroketler ve hatta cytomegalovirus ve Epstein-Barr virüs gibi viruslardır, fakat muhtemelen tek bir patojenin neden olmasından ziyade mikrobiyal film tabakasındaki simbiyotik denge halinden dengesizlik durumuna geçiş (disbiyoz) daha önemlidir. Periodontal patojen olarak nitelendirilen *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, aynı zamanda sağlıklı bireylerin oral mikrofloralarında da fizyolojik olarak bulunabilir (Szkardkiewicz ve ark. 2014; FDI 2018). Periopatojenlerin aşırı çoğalması ve virulans faktörlerinin artması ya da konak savunma kapasitesinde azalma söz konusu olduğunda dengeli ve kontrollü ortamdan hastalık gelişimi yönüne değişim gerçekleşir (Nisengard ve Newman 1994). Periodontal hastalıkların patogenezinde konağın immun cevabı hem koruyucu yani bakteri invazyonunun etkilerini azaltıcı, hem de yıkıcı yani hastalık oluşum sürecine katkı sağlayıcı olabilir. Dokulardaki hastalık durumuna bağlı olarak

değişen miktarlarda polimorf nüveli lökositler, lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar aktive edilerek fagositoz ve lizis yoluyla ya da lokalize veya sistemik antikor salgılanarak bakteriyel kolonizasyon, bakteriyel invazyon, doku harabiyeti ile iyileşme ve fibrozis süreçleri etki altına alınır. Tükürükte bulunan IgA'lar supragingival plaktaki spesifik bakterileri azaltabilir veya inhibe edebilir, ancak subgingival bölgeler için immunglobulin kaynağı, lokal veya sistemik olarak üretilen antikorları içeren dişeti oluğu sıvısıdır (DOS) (Nisengard ve Newman 1994; Akpınar ve Marakoğlu 2002).

Periodontal hastalıklar, diş yüzeyi ve dişeti cebinde yer alan biofilm tabakasında yerleşmiş ve çoğu gram(-), anaerobik olan periodontal patojenler tarafından başlatılır (Mealey ve Rose 2008). Biofilm ortamı, içeriğindeki bakterilere kazandırdığı; hücrelerarası iletişim, antibiyotik direnç geni transferi ve güçlenmiş virulans faktörleri ve bakteriyel antijenler (lipopolisakkarid-LPS, lökotoxin, ekstrasellüler proteolitik enzimler gibi) ve benzeri özellikler ile bakteri plağından çok daha kompleks bir yapıdadır (Tatakis ve Kumar 2005). Dişeti cebi veya hastalık durumunda nitelendirildiği ismiyle periodontal cep içindeki mikrobiyal kolonizasyon ve konak arasında varolan hassas dengenin bozulmasıyla, biofilm kaynaklı bakteriyel endotoksinler, kemotaktik peptidler ve organik asitler gibi bakteriyel ürünler periodontal cep içine salınır. İltihap sonucu cep epitelinin zedelenmesiyle konak cevabı uyarılır ve MMP, IL-1, TNF- α , IL-6, IL-17 ve prostaglandin E2(PGE2) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salımı gerçekleşir. Bu olaylar dizisi nihayetinde periodontal dokuların harabiyetine yol açar. Tedavi edilmemiş ciddi periodontal hastalık durumunda, ülserli cep epiteli yüzeyleri toplamının 8-20 cm² ye ulaştığı ve bunun da bir erişkin avuç içine denk geldiği bilinmektedir. Böylece, bakteriyel ürünlerin ve iltihap mediyatörlerinin sistemik dolaşıma bakteriyemi ve endotoksemi yoluyla ulaşması sonucu periodontal iltihabın etkileri ağız boşluğunun ötesine geçebilmekte ve sistemik inflamasyon seviyesini arttırabilmektedir. Örneğin, aterom plaklarında bu bakteriler ve ürünlerine rastlanması gibi. Ayrıca, günlük çiğneme aktivitesi sonucu periodontitisli hastaların %40'ında endotoksemi oluşurken, periodontal olarak sağlıklı bireylerin sadece %12'sinde gerçekleşmiş ve kan dolaşımındaki endotoksin konsantrasyonlarının da periodontitislielerde 5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Mealey ve Rose 2008; FDI 2018).

Özellikle periodontal yıkımın ciddi ve çok sayıda dişi etkilediği durumlarda, periodontitisli bireylerde iltihap markırlarının ve endotelial disfonksiyon moleküllerinin serum seviyelerinin yükselmiş olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Periodontal tedavi sonrası IL-6, TNF- α , C-reaktif protein (CRP), ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi markırların serum seviyelerinin düşmesi ve endotelial fonksiyonların iyileşmesi periodontal inflamasyonun ağız boşluğunun ötesine geçen etkileri olduğunu gösteren bulgulardandır (Mealey ve Rose 2008).

Teles ve arkadaşları (2010) subgingival biofilmin microbial kompozisyonu ve dişeti oluğu sıvısındaki sitokin seviyeleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yaptıkları çalışmada , periodontitisli bireylere göre anlamlı olarak çok daha yüksek IL-1 β , MMP-8 ve IL-8 seviyelerini tespit ettiler. Ayrıca sitokin seviyelerinin yüksek olduğu vakalarda subgingival biofilm tabakasındaki periodontal patojenlerin de yüksek oranda bulunmasını ; subgingival biofilmin iltihap reaksiyonunu başlatarak inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olduğu şeklinde yorumladılar (Teles ve ark. 2010). Benzer bir şekilde Jakob ve arkadaşları da (2011), dişeti oluğu sıvısında *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* ve *T. denticola* gibi periodontal patojenlerin mevcudiyetinde MMP-8 konsantrasyonlarının arttığını göstermişlerdir. Dişeti oluğu sıvısının gingiva ve periodontal dokuların iltihabı durumunda arttığı ve bu bölgelerdeki mikrobiyal plak populasyon dinamiklerindeki değişiklikten sorumlu olduğu bilinmektedir. DOS'taki artış sonucu gram(+) ağırlıklı koloniler, periodontal patojenlerin yoğun olduğu gram (-) kolonilerle yer değiştirmeye başlar ve böylece reversible gingivitis'den irreversible periodontitis'e doğru ilerleyen periodontal doku yıkımı gerçekleşir. Periodontal doku yıkımının büyük ölçüde periodontal patojenlere konağın aşırı immune cevabı sonucu oluştuğu bilinmektedir (Kampoo K 2011).

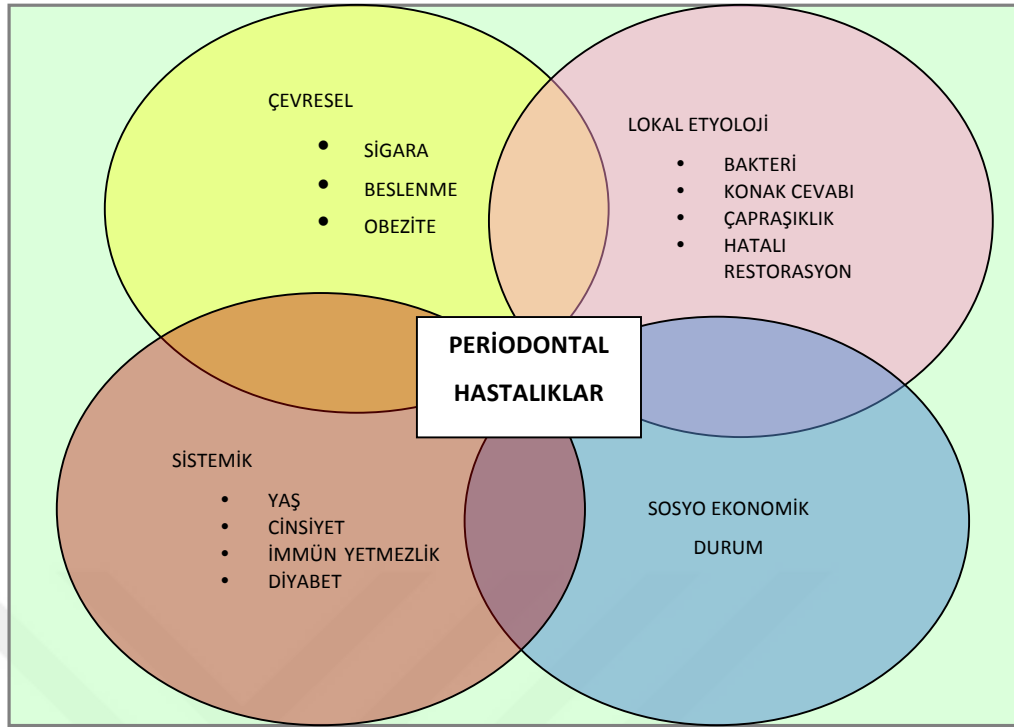
2.2.2.2. Periodontal Hastalıkların Risk Faktörleri

Periodontal hastalıkların ciddiyeti; değiştirilebilen ve değiştirilemeyen çevresel ve konakla ilgili risk faktörleriyle doğrudan ilgilidir (Kinane ve ark. 2017). Periodontal hastalıkları etkili bir şekilde önleyebilmek için bireye ve topluma yönelik müdahalelerde hastalığın etkenlerini hedeflemek gereklidir. Mikroorganizmaların konakla etkileşiminin periodontal hastalıkların patogeneğinde anahtar konumunda olduğu bilinmektedir. Bununla beraber sistemik hastalıklar, çevresel ve psikolojik çeşitli risk faktörleri bu etkileşimi değiştirir veya bir şekilde etkiler. Modifiye edilemeyen risk

faktörleri arasında; yaş, genetik profil, cinsiyet, lösemi ve osteoporoz gibi sistemik durumlar yer alır. Periodontal hastalıklar için modifiye edilebilen temel risk faktörleri; dental plak, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, psikososyal faktörler ve ilgili sistemik hastalıklardır (diyabet ve HIV gibi). Bakteri plağı ile periodontal hastalıklar arasında epidemiyolojik çalışmalarla da desteklenen bir nedensellik ilişkisi mevcuttur. Bakteri plağı oluşumunu kolaylaştıran taşkın dolgu ve restorasyonlar, diştaşları, hareketli parsiyel protezler, diş çapraşıklıkları gibi lokal ve ağız içi faktörler ilk etapta elimine edilmelidir (Daly ve ark. 2013). Ağız hijyen alışkanlıkları, brüksizm gibi oklüzal travmaya neden olan psikosomatik faktörler, sosyoekonomik statü, stres, endokrin değişiklikler ve beslenmeyle ilgili olan vitamin, mineral ve protein yetersizlikleri gibi faktörler değerlendirilmesi gereken psikososyal faktörlerdendir (Marya CM 2011; Daly ve ark. 2013; FDI 2018).

Çalışmalardan elde edilen bulgular, diyabetin gingivitis ve periodontitis için ciddi bir risk faktörü olduğunu ve periodontal hastalığın ciddiyeti, ilerlemesi ve prevalansının glisemik kontrolün zayıf olduğu diyabetlilerde çok daha yüksek olduğunu göstermektedir (Mealey ve Rose 2008; Negrato ve ark. 2013).

Sigara kullanımı kronik periodontitis ile bağlantılı en önemli risk faktörlerindendir ve atfedilen risk 2,5-7,0 arasında değişmektedir. Ayrıca periodontal tedaviye olumlu cevap verme oranlarının daha düşük olması ve gingival iltihap belirtilerinin vazokonstriksiyon ve gingival doku keratinizasyonu artışı nedeniyle maskelenmesi gibi olumsuzluklar sigara kullanımını daha önemli hale getirmektedir (Kinane ve ark. 2017).



Şekil 2-2: Periodontal Hastalıkların Biyopsikososyal Belirleyenleri

2.2.2.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü'nün 'sağlık' tanımından hareketle, periodontal sağlık; bireyin şimdi veya geçmişteki hastalık nedeniyle olumsuz fiziksel ve mental sonuçları yaşamadığı ve normal fonksiyonlarını sürdürdüğü, periodontal iltihabın mevcut olmadığı durum olarak tanımlanır. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontology Federasyonu (AFP) ortak yayınladıkları bir konsensüs raporuyla, belirledikleri dişeti ve periodontal hastalık-sağlık durumlarının sınıflamasını açıkladılar. Hastalığın patofizyolojisine göre yapılan bu sınıflamaya göre periodontitis 3 ana grupta toplandı: *Nekrotizan periodontitis*, *sistemik hastalığın belirtisi olarak periodontitis* ve önceden kronik veya agresif olarak tanımlananlar şimdi sadece tek grup altında *periodontitis* olarak sınıflandırıldı. Sınıflandırma detaylandırılarak hastalığın ciddiyeti ve tedavinin kompleksliğini ifade eden 4 kademeli evreye ve aynı zamanda hastaya özgü faktörlerin değerlendirildiği 3 risk derecesine ayrıldı. *Evre 1*'den *4*'e doğru ilerleyen hastalık ciddiyeti; klinik ataşman kaybı, kemik kaybı, angular kemik defekti ve furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve diş kaybına giden süreç ile tedavinin kompleksliğine göre değerlendirilmektedir. *Düşük*, *orta* ve *yüksek risk* şeklinde yapılan derecelendirme ise hekime; kapsamlı vaka yönetiminde hayati önem taşıyan hastaya

özgü bireysel faktörleri tanıya ekleme fırsatı vermektedir. Hastalığın ilerleme riski ve tedavinin olası sonuçlarının değerlendirilmesi, hastalığın kendisinin veya tedavisinin hastanın genel sağlığını negatif etkileyip etkilemeyeceğinin değerlendirilmesi, sigara maruziyeti, diyabet gibi metabolik faktörlerin varlığı, genel sağlık durumu ve periodontitisin ilerleme düzeyinin değerlendirilmesine dayanan bir risk analiziyle derecelendirme yapılır. Düşük riskte (Grade A) yavaş hızda hastalık ilerler, orta riskte (Grade B) orta hızda hastalık ilerler ve yüksek risk grubunda (Grade C) ise hastalık hızlı tempoda ilerler.

Raporda giderek artan implant uygulamaları nedeniyle artık daha sık görülmeye başlayan implant çevresi sert ve yumuşak dokuların inflamasyonu ile karakterize peri-implantitis sınıflaması yapılması da ihmal edilmedi. Sağlıklı implant çevresi, peri-implant mukoziti, periimplantitis ve implant bölgesindeki sert ve yumuşak doku defektleri olmak üzere 4 grup altında toplandı (Caton ve ark. 2018).

2.2.2.4. Periodontal Hastalıklarda Önleme, Tanı ve Tedavi

Hasta bakımı; tedavi edici yaklaşımdan hastanın spesifik ihtiyaçlarına yanıt veren risk odaklı, uzun süreli ve daha fazla önleyici müdahaleler içeren yaklaşıma doğru evrilmektedir. Bu model her bir hastanın ağız hastalığı gelişme riskini değerlendirmeyi gerektirir. Risk değerlendirme; klinik ve radyolojik muayene yanında anamnezle hastada ağız hastalığı gelişimini etkileyebilecek risk faktörlerini belirlemeyi de içerir. Periodontal hastalık periodontal cepteki bakteriler tarafından başlatılmasına rağmen, vasküler sistem, iltihabi cevabın ciddiyeti ve sistemik immün cevaptarda değişiklik oluşturabilen bir çok risk faktörü tarafından dolaylı olarak etkilenebilir. Aslında çoğu periodontal hastalık iyi bir ağız hijyeniyle önlenabilir olmasına rağmen diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, genetik yatkınlık ve sigara kullanımı gibi birçok risk faktörü periodontal hastalığın başlama ve ilerleme olasılığını arttırabilmektedir. Stres, diyet, aşırı alkol tüketimi, sosyoekonomik statü ve eğitim, obezite, osteoporoz, romatoid artrit, hipertansiyon ve epilepsi ilaçları kullanmak gibi faktörler de risk değerlendirmesine dahil edilebilir. Diştaşı, çapraşık diş dizisi, hatalı protez ve restorasyonlar da lokal risk faktörleri olarak risk analizine katılmalıdır (SDCEP 2014; Gun-Bak ve ark. 2011).

Risk faktörlerinin belirlendiği anamnezi takiben klinik ve radyolojik ölçümleri içeren tam periodontal muayeneye geçilmelidir. Dişeti kanaması, ağız kokusu,

sondalama derinliği, sondalama sırasında kanama, klinik ataşman kaybı, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi, kemik kaybı seviyesi ve oklüzal travma en önemli tanı kriterlerindendir (SDCEP 2014). Hastalık ilerledikçe, periodontal ligamentler ve destek alveol kemiğindeki harabiyetin etkisiyle dişeti çekilmesi ve patolojik periodontal sondalama derinliğinin sözkonusu olduğu klinik ataşman kaybı gerçekteşir (Gun-Bak ve ark. 2011). Periodontal hastalık teşhisinde altın standart olarak kabul edilen klinik ataşman kaybı hastalığın şiddetini ve geçmiş hastalık süreci sonunda oluşan sekli gösterir. Periodontal hastalığın ölçüm ve değerlendirilmesinde; klinik ataşman kaybı mine-sement sınırının ötesine geçen periodontal destek kaybını yani hastalık sekelini ölçer, aktif hastalığın ölçüsü olarak geçerli değildir. Son yıllarda hastalık aktivitesini ölçmede dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte iltihap markırları olan sitokinlerin ölçülmesi gibi daha kesin biyokimyasal ölçümlere yönelim sözkonusudur (Beltran-Aguilar ve ark. 2012).

Periodontal hastalık tanısı ve hastalığın ciddiyeti tespit edildikten sonra bir tedavi planlaması yapılmalıdır. Periodontal hastalık tedavisi yeniden değerlendirmeler ve gerekli tedavi plan değişikliklerinin yapılmasını gerektirebilen uzun ve kesintisiz bir süreçtir. Etkili plak kontrolü, diştaşı ve hatalı restorasyonlar gibi lokal etyolojik etkenlerin uzaklaştırılması, düzenli periyodik kontrol ve ağız hijyeni eğitimi (AHE) tedavide birincil yer tutar. Tedavi planına; zayıf ağız hijyen alışkanlıkları, sağıksız diyet ve sigara gibi risk faktörlerinin olduğu hastalarda, yaşam tarzı değişikliklerini içeren ve pozitif sağlık davranışına yöneltmeyi hedefleyen davranış değişiklikleri oluşturma çabaları dahil edilmelidir (SDCEP 2014; FDI 2018).

2.3. Diyabet ve Ağız-Diş Hastalıkları İlişkisi

‘Diabetes mellitus’ kanda glukoz seviyelerinin artışı ile karakterize bir sendromdur. İnsülin salgılamasında yetmezlik ya da hücre seviyesinde insüline karşı artmış direnç karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bir dizi bozukluğa yol açar. Kanda glukoz seviyesi yükselince (hiperglisemi) insülin salgılanarak kan glukozu normalin altına hipoglisemik seviyeye getirilir. Bu durumda euglysemia’yı korumak için karşı regülatör hormonlar glukagon, kortikosteroidler ve epinefrin salgılanır. Bu da serbest yağ asitlerinin (SYA) yükselmesiyle sonuçlanan glikojenoliz, lipoliz gibi katabolik mekanizmaların devreye girmesine ve nihayetinde insülin direnci ve lipotoksisiteye yol açar. Sürekli tekrarlanan bu süreçler pankreastaki β hücre hasarına ve

T2DM'ye neden olur (Van Greevenbroek ve ark. 2013). Kanda glukoz seviyesinin yükselmesine yol açan patolojik mekanizmalar arasında; sorbitol mekanizmasının aktivasyonu, AGE'lerin formasyonu, oksidatif stresin zararlı etkisi ve değişmiş lipid metabolizması gösterilebilir. Bu mekanizmalar retinopati, nefropati, nöropati, makrovasküler hastalık ve yara iyileşmesi gibi diyabetin klasik klinik komplikasyonlarıyla bağlantılı bulunmuştur. (Lamster ve ark. 2008). Sistemik komplikasyonlar yanında çok sayıda oral komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bunlar; kserostomi, kandidiyaz gibi oral infeksiyonlar, diş çürükleri, gingivitis ve periodontitis, periapikal abseler, tat alma duyusunda değişiklik ve ağızda yanma hissidir (Burning mouth sendromu). Zayıf kontrol edilen diyabetlilerde sık rastlanan bu oral komplikasyonlara muhtemeldir ki; idrar yoluyla kaybedilen aşırı sıvı, değişmiş infeksiyon cevabı, mikrovasküler değişiklikler ve tükürükte artmış glukoz konsantrasyonları neden olmaktadır (Little JW 2002, s:266).

Kserostomi; diyabetlilerde sık rastlanan ve sonuçları ağır olabilen bir komplikasyondur. Normal sağlıklı bireylerde tükürük içerdiği elektrolitler, enzimler ve glikoproteinler gibi çok sayıda maddelerle; ağız mukozasını nemlendirip yıkayarak pH'yı regüle ederek, bakteriyel toksin ve enzimleri nötralize ederek ve mikroorganizmaları tahrip ederek diş ve yumuşak dokuların bütünlüğünü korur. Ancak diyabete bağlı olarak tükürük miktarı veya akış hızında azalma ve kompozisyonunda değişiklik meydana geldiğinde sağlıklı bir ağız diş çürüğü ve mukoza bütünlüğünün bozulmasına yatkın hale gelir. Kuru, çatlak ve atrofik hale gelmiş mukoza iltihaplı, deskuamatif ve ülserli olup kolayca fırsatçı bakteriyel, viral ve candidal infeksiyonlara eğilimli hale gelir (Little JW 2002, s:266-268). Kserostomiye bağlı olarak çiğneme, yutma ve tat almayla konuşmada meydana gelebilen güçlükler hastanın beslenmesinde ve sosyalleşmesinde problemlere neden olabilmektedir (Radebe N 2009). Tükürük miktarı ve akış hızındaki azalmaya; hiperglisemiye bağlı oluşan dehidratasyon ve tükürükte glukoz konsantrasyonunun artmasıyla nöropatiye bağlı gelişen parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezleri salgısında azalmanın neden olduğu ileri sürülmektedir (Soell ve ark. 2007, Tozoğlu Ü 2009). Latti ve arkadaşları çalışmalarında T2DM'li hastalarda DMF indeksi ve S.mutans sayılarını yüksek bulmuş ve bu durumu diyabet nedeniyle oluşan; kserostomi, yüksek tükürük glukoz konsantrasyonları ve düşük pH gibi faktörlerin oral mikrobiotayı çürük yapıcı asidojenik bakteriler lehine değiştirmesine bağlamışlardır (Latti ve ark. 2018). Goodson ve arkadaşları da (2017)

çalışmalarında; tükürükte yüksek glukoz konsantrasyonları olan adolesanların; dental plak bakteri sayısı ve çeşitliliğinde azalmanın ancak asidojenik bakterilerin sayısında ve tükürük asiditesinde ise artışın olduğunu göstererek bu durumu artmış dental erozyon, diş çürüğü ve gingivitisle ilişkilendirmişlerdir.

Diş çürüğü; ile diyabet arasında ilişki olduğunu gösteren bir çok çalışma olmasına rağmen, bu konudaki yayınlarda tutarsızlık vardır (Soell ve ark. 2007). Muhtemelen bu tutarsızlık diyabetliler arasındaki; diyet, iyi ağız hijyen alışkanlığı ve düzenli dişhekim kontrolü gibi uyumlu ve motive davranışlara sadık kalıp kalmama farkından kaynaklanmaktadır. Bir çok diyabetli fermente karbonhidrat alımını sınırlandırdığından daha az kariyojenik diyet sayesinde çürük insidensi düşebilir (Radebe N 2009). Diyabetlilerin diş çürüğü açısından daha yüksek risk altında olduğunu ileri süren ve daha yüksek çürük prevalansını gösteren çalışmalar; tükürükteki yüksek glukoz seviyesi, tükürük akış hızı ve miktarında azalma, tükürük pH'sında düşüş gibi faktörlerin ve kariyojenik mikroorganizmalar lehine değişmiş mikrobiotanın sorumlu olduğunu öne sürmektedirler (Moin ve Malik 2015). Nitekim Singh I ve arkadaşları da (2016); T2DM'li hastalardaki çalışmalarında yüksek DMF-T ve yüksek çürük gelişim riskiyle karşılaşmış ve diyabetli olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük olan tükürük pH'sı, akış hızı ve kalsiyum seviyelerinin demineralizasyon sürecine direnemeyerek çürük için elverişli bir ortam oluşturduğu sonucuna varmışlardır.

Oral kandidiyaz; diyabetlilerde yaygın olarak görülür ve kserostomi ve immün sistem bozukluğunda gerçekleştiği düşünülür (Radebe N 2009; Lamster ve ark. 2008). Tükürük glukoz seviyelerindeki yükselme kandida kolonizasyonu ve çoğalması için uygun ortam yaratır. Diyabetlide meydana gelen mikrovasküler değişiklikler ve nötrofillerin kandidasidal aktivitelerinde azalma, onu fırsatçı bir oral patojen olan kandida infeksiyonlarına yatkın hale getirir. Özellikle hareketli protezlerin ağızda varlığı konağı kandida infeksiyonlarına çok daha eğilimli yapar (Sanità ve ark. 2011).

Burning mouth sendromu; tipik olarak sürekli, spontan ve sıklıkla yoğun yanma duygusuyla karakterize; sanki dil veya ağız haşlanmış veya yanmış gibi hissettiren ve genellikle mukoza lezyonları veya diğer organik hastalık klinik bulgularının eşlik etmediği kronik orofasiyel ağrı bozukluğu olarak tanımlanır. Bu sendrom idiyopatik olabileceği gibi lokal veya sistemik anormalliklere bağlı da olabilir.

Loral oral infeksiyonlar, proteze bağılı problemler, kserostomi, aşırı duyarlılık reaksiyonları, menapoza bağılı hormonal değişiklikler, bazı ilaçlar ve diyabet muhtemel sebepler arasında sayılabilir. Görece yaygın bir durumdur. Çoğu postmenopozal kadınlar olmak üzere yaklaşık 1.3 milyon Amerikalı erişkin bu sendromdam muzdariptir (Maltsman-Tseikhin ve ark. 2007). Etiyolojisinde nöropatik tutulumun olduğunu gösteren klinik bulgular yetersiz olsa da, sendromun periferik ve/veya santral nörojenik disfonksiyonlara bağılı kronik bir intraoral ağrı durumu olduğu düşünülmektedir (Sardella A 2007; Jääskeläinen ve Woda 2017).

Gingivitis ve periodontitis için diyabetin ciddi bir risk faktörü ve glisemik kontrolün seviyesinin bu ilişkide önemli bir belirleyici olduğunu gösteren kuvvetli veriler söz konusudur (Mealey ve Oates 2006). Dişetlerinin iltihabı olan gingivitise bakteri plağı birikiminin neden olduğu ve erken müdahale edilirse reversible olduğu bilinmektedir. Gingivitisin en önemli belirtisi dişeti kanamasıdır ve dişeti kanamasına bakteri plağı birikimi, diştaşı ve hatalı restorasyonlar gibi lokal etyolojik etkenler yanında, diyabete bağılı mikrovasküler değişiklikler ve artmış tükürük glukoz konsantrasyonuna bağılı değişen mikrobiotanın da yol açabileceği bildirilmiştir (Radebe N 2009). Her ne kadar diyabetle gingivitis arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ileri sürülse de , bir çok çalışmada; diyabetlilerde gingivitis prevalansının ve ciddiyetinin yüksek olduğu, aynı plak birikimine rağmen Tip 1 diyabetli çocuklarda daha yüksek gingivitis prevalansının mevcudiyeti ve metabolik kontrolün zayıf olduğu diyabetlilerde gingivitisin ciddiyetinin arttığı ve glisemik kontroldeki iyileşmenin gingivitisi de azalttığı gösterilmiştir (Mealey ve Oates 2006).

Diyabetlilerdeki diş kayıplarının başlıca sebeplerinden birisinin periodontitis olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Diyabetlilerde periodontal hastalık gelişme riskinin 2 kat daha yüksek olduğu bir meta analizle gösterilmiştir. Özellikle metabolik kontrolün zayıf olduğu diyabetlilerde periodontal hastalığa yatkınlığın artmasını açıklayan mekanizmalar arasında; konak cevabında meydana gelen değişiklikler, kollajen metabolizması ve mikrovasküler değişiklikler ileri sürülmüştür. Nitekim zayıf metabolik kontrolün olduğu T2DM'liler, periodontal patojenlere abartılı bir iltihabi cevap göstermekte; tersine tedavi edilmemiş bir periodontitis de hastaya iltihabi bir yük oluşturmaktadır. Periodontal tedavi sonrası azalan periodontal inflamasyonun hastada lokal ve sistemik olumlu etkiler yaptığı görülmüştür (Leite ve ark. 2013). Sundar ve

arkadaşları (2018) T2DM'lilerde yaptıkları bir çalışmada; cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası HbA1c'lerinde anlamlı düşüşler tespit etmişler ve kronik hastalıkların ekonomik yükünün azaltılması, komplikasyonların önlenmesi ve optimal glisemik kontrolün sağlanmasında periodontal tedavi gibi maliyet etkin, noninvazif destekleyici yöntemlerin yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

2.3.1. Diyabet ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Periodontitis ve diyabet birbirinin klinik seyrini ve sonuçlarını etkileyebilen ve birbirleriyle bir şekilde etkileşerek; belirli nedenlerin tümüne ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin riskini arttıran bulaşıcı olmayan kronik iltihap hastalıklarıdır. Diyabetlide zayıf glisemik kontrol, daha kötü periodontal durum ve sonuçlarıyla bağlantılıyken, periodontitis de diyabetlilerdeki bozuk glisemik durum, artmış insülin direnci ve yükselmiş diyabet komplikasyon riskiyle ilişkilendirilmektedir (Sanz ve ark. 2018). Epidemiyolojik veriler diyabetin periodontitis için majör risk faktörü olduğunu ve periodontitise eğilimin diyabetlilerde yaklaşık üç kat arttığını göstermektedir. Ayrıca hipergliseminin derecesi ile periodontitisin ciddiyeti arasında kesin bir ilişki saptanmış olup, metabolik kontrolün iyi olduğu diyabetlilerde zayıf kontrollü olanlara göre daha yavaş periodontal ataşman kaybı görülmüştür. Örneğin; Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III) HbA1c seviyeleri >%9 olan diabetlilerde diabetli olmayanlara göre ciddi periodontitis riski çok daha yüksek bulunmuştur (OR 2.90; %95 CI, 1.40, 6.03) (Preshaw ve ark. 2012; Chang ve Lim 2012). Bu ilişkinin mekanizması tamamiyle anlaşılmamış olsa da immün fonksiyonu, nötrofil aktivitesi ve sitokin biyolojisi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma periodontitisli diyabetlilerde, artmış sistemik iltihap durumuna bağlı olarak; IL-6, IL-1 β , TNF- α , prostaglandin E2 ve matrix metalloproteinase (MMP) gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin yükselmiş olduğunu göstermekte ve bu da diyabetin kontrolünü etkileyebilmektedir (Sanz ve ark. 2018; Taylor ve Borgnakke 2008). Nitekim Cole ve arkadaşları (2008) yaptıkları bir çalışmada; sağlıklı bireyler ve diyabeti olmayan periodontitislilerle karşılaştırıldığında diyabeti olan periodontitis hastalarında başta IL-6 olmak üzere MMP-8, IL-1 β ve TNF- α değerlerini daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Literatürde periodontal patojenler; *Porphyromonas Gingivalis*, *Treponema Denticola*, *Eikenella Corrodens* ve *Candida Albicans*'ın T2DM'de önemli rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Yuan ve ark. 2001). Zambon ve arkadaşlarıyla,

Mattheos, T2DM'lilerde yaptıkları çalışmalarda en önemli periodontal patojenlerden siyah pigmentli *P. gingivalis* bakterisinin subgingival mikrobiota'da yüksek oranda bulunduğunu tespit ettiler (Zambon ve ark. 1988; Mattheos N 2008). Ayrıca, T2DM ve periodontitis'in birlikte bulunduğu hastalarda 7 periodontal patojenin seviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada; glisemik kontrolün zayıf olduğu hastalarda ($HbA1c > \%8$) subgingival mikrobiotada özellikle *Fusobacterium nucleatum* başta olmak üzere periodontal patojenlerin daha yüksek oranlarda kolonize olduğu gösterilmiştir (Miranda ve ark. 2017). Makiura ve arkadaşları da (2008), periodontal tedaviyi takiben gerçekleşen subgingival mikrobiota profili değişiklikleriyle serum glukoz seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelediği araştırmasında; tedavi sonrası *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola* ve *Prevotella intermedia* gibi periodontal patojenlerin azaldığı ancak serumda HbA1c düzeylerinin yükseldiği hastalarda *P.gingivalis* oranının arttığını tespit ettiler ve serum glukoz seviyelerinin *P. gingivalis*'in varlığından etkilendiği sonucuna vardılar. Ayrıca periodontitisin eşlik ettiği diyabetlilerde; retinopati, renal komplikasyonlar, nöropatik ayak ülserleri ve kardiyovasküler komplikasyonların daha çok olması da diyabet-periodontitis ilişkisinin göstergelerinden kabul edilmektedir. Diyabet komplikasyonlarındaki bu artışa; diyabet-periodontitis ikilisi arasındaki sinerjik etkinin; yüksek CRP, dislipidemi, oksidatif stres faktörleri ve endotelial bozukluk gibi ortak patolojik mekanizma vasıtasıyla neden olduğunu düşündürmektedir (Sanz ve ark. 2018). Hatta öyle ki; Sharma ve arkadaşları (2016); yaptıkları bir kohort çalışmasında, diyabet ve periodontitisin birlikte bulunduğu kronik böbrek hastalarında ölümlerin bu ikilinin mevcut olmadığı bireylere göre çok daha yüksek olduğunu ve periodontal hastalığın derecesi arttıkça bu oranın doza bağımlı biçimde yükseldiğini göstermişlerdir. Diyabet ile periodontitis arasındaki bu çift yönlü ilişkiyi gösteren bulguların çokluğu ve hemen her zaman diyabetin varlığında eşlik eden bir periodontal hastalığın da mevcudiyeti; periodontal hastalıkların diyabetin 6. Komplikasyonu olarak nitelendirilmesine yol açmıştır (Preshaw ve ark. 2012; Ojima ve ark. 2005).

Birçok çalışmada; periodontal hastalığın sistemik inflamasyon seviyesini arttırmak suretiyle insülin direnci ve T2DM gelişiminde rol oynadığı gösterilmiş ve yapılan periodontal tedavi sonrası da sistemik iltihap ve insülin direnci seviyelerinde azalma gerçekleştiği, diyabetlilerdeki HbA1c değerlerindeki azalmanın ise % 0,27-1,03 arasında olduğu görülmüştür (Demmer ve ark. 2012; Madianos ve Koromantzios 2017).

Sonuç olarak; diyabetlilerde mekanik debridman, lokal ve sistemik antibiyotikle sağlanan infeksiyon kontrolü yoluyla periodontal hastalığı tedavi etmek; sadece ağız sağlığı için değil aynı zamanda glisemik kontrolün sağlanması ve diyabet komplikasyonlarının başlama ve ilerlemesinin önlenmesinde de önemli bir unsur olup, böylece yaşam kalitesinin yükselmesine de katkı sağlar. Dolayısıyla periodontal hastalığın önlenmesi ve kontrolü diyabet kontrol protokolünün ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir (Preshaw ve ark. 2012).

2.4. Sitokinler

Sitokinler, hemopoietik ve nonhemopoietik hücreler tarafından üretilen ve suda eriyebilen polipeptid yapısında çok düşük molekül ağırlıklı (5-20 kDa* 1kiloDalton= $1,66 \times 10^{-21}$) proteinlerdir. Hücrelerarası iletişim molekülleri olan sitokinler, çok farklı türdeki çekirdekli hücreler tarafından üretilir ve immünite, enfeksiyon, travma, iltihap ve hematopoietik reaksiyonlarda başlatıcı ve düzenleyici rol oynarlar. Makrofajlar, B lenfositleri, T lenfositleri ve NK hücreleri gibi immün hücreler, endotelial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, keratinositler, hepatositler, epitel hücreleri ve çeşitli bağ dokusu hücrelerinde farklı sitokinler üretilirken, aynı sitokin farklı hücreler tarafından da üretilir. Sitokinler hedef hücrelerdeki spesifik membran reseptörlerine bağlanarak etki ederler ve bir çok farklı hücre aynı sitokini bağlayan reseptörlere sahip olabilir. Sitokinler ve reseptörleri çok yüksek afiniteyle birbirlerine bağlanırlar ve bu sayede pikomolar konsantrasyonlarda biyolojik etki gösterebilirler (Isselbacher ve ark. 1994).

Sitokinler, çok çeşitli hücreler tarafından salgılanabilmelerine rağmen T helper (Th) hücreler ve makrofajlar en önemli sitokin salgılayan hücrelerdir. Farklı yapılarda sitokin salgılama özelliklerine göre 2 ana gruba ayrılan Th hücrelerden Th1 hücreler; hücreiçi antijenlere karşı immün cevapları uyaran IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri üretirken, Th2 hücreler; hücre dışı antijenlere karşı immün cevabı uyaran IL-5, IL-6, IL-13 gibi sitokinleri üretir. Bazı sitokinler de (IL-3 gibi) hangi tür patojen mevcut olursa olsun, hem Th1 hem de Th2 hücreler tarafından üretilerek kemik iliğini uyarır ve lökosit üretimini sağlarlar (Mayer G 2019).

Sitokinler, sistemikten daha ziyade lokal olarak etki ederler. Otokrin etkilerini salgılandıkları hücrenin membranındaki reseptörlere bağlanarak gösterirken, parakrin etkilerini, salgılandıkları hücrenin yakınlarındaki hedef hücre reseptörlerine bağlanarak

gösterirler. Endokrin etkilerini ise daha düşük konsantrasyonlarda bulundukları kan dolaşımı vasıtasıyla ulaştıkları vücudun daha uzak dokularındaki reseptörlere bağlanarak gösterirler. Hem lokal hem de sistemik etkili olabilen sitokinler bu kompleks özellikleriyle; endokrin organlardan salgılanan ve dolaşıma giren protein yapısındaki hormonlarla sıklıkla karıştırılabilmektedir. Sitokinler; çekirdek ihtiva eden çok sayıda ve farklılıkta hücreler tarafından üretilmesi ve enfeksiyon, iltihap, travma gibi zararlı etken varlığında dolaşımda picomolar seviyesindeki konsantrasyonlarının 1000 kat kadar artabilmesiyle, sadece endokrin organlardan nanomolar seviyesinde salgılanabilen (örn. pankreastan insülin salgılanımı gibi) ve ancak 10 kata kadar dolaşımda artabilme özelliği olan hormonlardan farklılaşırlar. Son zamanlarda sitokinler için, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta immün sistem cevabını değiştirip düzenleme kapasitelerinden dolayı “immünomodulator” teriminin kullanımı tercih edilmektedir (Dinarello CA 2000).

Sitokinlerin etkileri konsantrasyonlarına bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda iltihap mediyatörü olarak rol oynarken, çok yüksek konsantrasyonlarda kan dolaşımına geçerek yüksek ateş, karaciğerden akut faz proteinlerinin arttırılması, kaşeksi, septik ve toksik şok gibi istenmeyen durumlara neden olabilmektedir.

Sitokinler; hücrel aktiviteri çeşitli özellikleri vasıtasıyla düzenlerler. Bir sitokinin birden fazla fonksiyonunun olabilmesi (Pleiotropy), iki sitokinin birlikte hareket ettiğinde sinerjik etki göstermesi, birkaç farklı sitokinin aynı veya benzer etkileri göstermesi (Redundancy), bir sitokinin diğer sitokinlerin üretimini uyarması (Cascade etkisi), sitokin reseptörleri yapımını uyarmaları ve bir sitokinin diğer sitokinin etkilerini inhibe etmesi (antagonizm) gibi özellikler sitokinlere atfedilen fonksiyonlardandır. (Mayer G 2019). Çoğu sitokin; stimüle veya inhibe edici etki gösterebilir ve aynı zamanda diğer sitokin ve hormonların etkilerini antagonize eder veya sinerjik ilişki içinde olabilir. Sitokinlere özgü bir diğer özellik de; bir sitokinin belli koşullar altında ürettiği etkinin tam tersini başka koşullar altında üretebilmesidir (Foster JR 2001).

2.4.1. Sitokinlerin Sınıflaması

Sitokin; Yunanca “cyto” (hücre) ve “kinos” (hareket) kelimelerinden türetilmiş genel bir terimdir. Sınıflandırma konusunda bir uzlaşma söz konusu değilse de fonksiyonlarına, salgılandıkları hücrelere ve etki mekanizmalarına göre isimlendirilirler:

- **Lenfokinler;** Lenfositler tarafından salgılanırlar,
- **Monokinler;** Monosit-makrofajlar tarafından salgılanır. Örn. IL-1, TNF- α , IFN- α , IFN- β
- **İnterlökkinler (IL);** Lökositler tarafından salgılanır ve diğer lökositler üzerinde etkilidir. Ancak diğer hücreler tarafından da üretilebilir ve başka hücrelere de etki edebilir. Bugüne kadar IL-1 den IL-35'e kadar 35 farklı tipi belirlenmiştir.
- **İnterferonlar (IFN);** Virüs, bakteri, parazit veya tümör hücreleri gibi patojenlere karşı salgılanırlar ve antikorların aksine virusa özel değil konağa özeldirler. Böylece insan hücrelerinin viral enfeksiyonları sadece insan interferonlarıyla inhibe edilebilir; α , β ve γ tipleri vardır (Mahmood ve ark. 2016).
- **Tümör Nekroz Faktörü (TNF);** monosit ve makrofajlar, polimorf nüveli lökositler, fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri gibi birçok hücre tipi tarafından salgılanır ve tümör hücrelerinin nekrozu ve proenflamatuvar etkilerden sorumludur. Mikrobiyal patojenlere karşı dirençte önemli rol oynar ve hem bakterilerin öldürülmesini hem de fagositik aktiviteyi arttıırırlar. IL-1 ile birlikte sinerjik etki göstererek iltihabi reaksiyonları başlattığı ve kemik rezorpsiyonu gibi doku harabiyetiyle sonuçlanan temel mekanizmalarda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Prostaglandin ve matrix metalloproteinaz (MMP) gibi gibi litik enzimlerin ve kemokinlerin üretimini de arttıırırlar (Grover ve ark. 2016).
- **Kemokinler;** Düşük molekül ağırlıklı olup, başlıca fonksiyonu monosit, nötrofil ve lenfositleri kan dolaşımından enfeksiyon veya travma bölgesine yönlendirmektir. Non-lenfoid organların gelişiminde de rol oynar. Örneğin, CXCR4 yokluğunda farede kalp ve cerebellum gelişimi olmaz.
- **Koloni Uyarıcı Faktör (Colony Stimulating Factor-CSF);** vücudu esas olarak enfeksiyonlara karşı korumakla yükümlü immün hücreler olan granülosit ve makrofajların üretimi ve bazı fonksiyonlarını kontrol eden molekülüdür. Özellikle kanserli hastalarda kemoterapiyi takibeden düşük akyuvar seviyelerinin tedavisinde çok önemlidir.

- **Büyüme Faktörü (Growth Factor-GF);** hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşmasını uyarın sitokinlerdir. Angiopoietin, FGF, Erythropoietin, Epidermal Growth Factor, Insulin-like Growth Factor gibi örnekler verilebilir.
 - Angiopoietin; embriyo gelişim dönemi ve doğum sonrası dönemlerde kan damarları oluşumunda etkilidir (Angiogenesis).
 - Erythropoietin (Hemopoietin); kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır. Anemi ve hipoksemi gibi hücrel hipoksemi durumlarında yanıt olarak dolaşımdaki konsantrasyonları 1000 kata kadar yükselir.
 - Fibroblast Growth Factor (FGF); embriyo gelişim döneminde uzuvlar ve nöral gelişimi başlatırken, daha sonraki dönemlerde angiogenesis ve yara iyileşmesinde de rol oynar.

Sitokinler infeksiyon ve iltihap reaksiyonlarındaki fonksiyonlarına göre de sınıflandırılmaktadır. İltihap başlatıcı rolü olanlar **proinflamatuvar sitokin** olarak isimlendirilirken, proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini baskılayanlar da **anti-inflamatuvar sitokinler** olarak sınıflandırılırlar. Örneğin, IL-4, IL-10 ve IL-13 B Lenfositlerini uyarmak suretiyle proinflamatuvar etki gösterirken, diğer yandan IL-1, TNF ve kemokinler gibi güçlü proinflamatuvar sitokinlerin salgılanımını baskılama kabiliyetlerinden dolayı da aynı zaman da güçlü anti-inflamatuvar etkiye sahiptirler (Pleiotropic etki) (Zhang ve An 2007). Pleiotropic özelliği olan bir diğer sitokin IFN- γ dır. Antiviral özelliğinin yanında , hem sitotoksik T hücrelerini aktive ederek hem de TNF ve Nitrik oksid (NO) üretimini arttırarak proinflamatuvar etki gösterir (Dinarello CA 2000). Syu ve arkadaşları da; (2016) IFN- γ 'nın hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar olarak ikili rolü olabileceğine dikkat çekerek, yaptıkları murin model çalışmasında otoimmün bir karaciğer hastalığı olan primer biliyer sirozda başlangıçta iltihap başlatıcı rolü olan IFN- γ 'nın ileri aşamalarda antiinflamatuvar IL-30 sitokini üretimini stimüle ederek antiinflamatuvar etki gösterdiğini belirlemişlerdir.

Dolayısıyla pro- ve antiinflamatuvar sitokin etkileri arasındaki ayırım her zaman net olmayabilir. Bazı sitokinler hem pro- hem de antiinflamatuvar etkiler gösterebileceği gibi, bir veya birkaç sitokin biraraya gelerek diğer sitokinlerin üretimini de inhibe ya da stimüle edebilir (Monastero ve Pentyala 2017).

2.4.2. Sitokinlerin Fonksiyonları

Sitokinler; ağırlıklı olarak immün sistem hücreleriyle etkileşerek vücudun hepatit, periodontitis, romatoid artrit ve menenjit gibi birçok akut veya kronik iltihabi hastalığa ve enfeksiyona karşı cevabını düzenler (Foster JR 2001). Bu cevap ya doğrudan patojen mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe etmek, ya da makrofajlar ve sitotoksik hücreler tarafından öldürülmesini stimüle etmek şeklinde olabileceği gibi iltihabi cevabı uyararak (ateş, lökositlerin çoğalması vb.) konak immünitesini arttırmak şeklinde de olabilir. Ancak sitokin stimülasyonu her zaman konakta olumlu sonuç vermeyebilir. Bazı sitokinlerin aşırı veya uygunsuz üretimi septik şok, romatoid artrit gibi istenmeyen hastalıklara neden olabilir.

En sık rastlanan kronik iltihabi hastalıklardan olan Tip 2 diyabet ve periodontitisde sitokinlerin oynadığı önemli rol bir çok çalışmada gösterilmiştir. Spranger ve arkadaşları 2003 yılında yayınladıkları bir cohort çalışmasında; artmış IL-6, IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin Tip 2 diyabet patogeneziindeki rolünü göstermişlerdir. Bu üç sitokinin seviyelerindeki kombine artışın; akut faz proteinlerinin (C-Reaktif Protein, serum amiloid-A ve sialik asit gibi) yükselmesine yol açarak Tip 2 diyabet gelişimi riskini 3 kat arttırdığı tespit edilirken, tek bir sitokin seviyesindeki artışın aynı derecede etkili olmadığı anlaşılmıştır (Spranger ve ark. 2003). Benzer şekilde periodontal hastalıkların da; dişeti cebindeki spesifik mikroorganizmaların duyarlı konak ile etkileşimiyle salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin doku harabiyetine yol açması nedeniyle meydana geldiği bilinmektedir (Teles ve ark. 2010). Subgingival mikrobiyotadaki mikroorganizma çeşitliliği ve lezyon bölgesindeki doku ve hücreler arasındaki etkileşim, konağın doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini bir orkestra gibi yöneten sitokinlerin kompozisyonu ve seviyesinde de belirleyici rol oynar. Diğer birçok iltihabi reaksiyonda olduğu gibi en çok T helper hücreler (Th1, Th2, Th17) tarafından salgılanan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin arasındaki dengesizliğin sonucu olarak periodontal hastalık ilerler veya hafifler (Arun ve ark. 2011).

Th1 hücreler; IL-1, IL-12, IFN- γ , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak hücresel bağışıklığı harekete geçirir. Th17 hücreler de , IL-17, IL-6, IL-8, IL-1 β ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak periodontal patojenlere karşı konağı korumak için immün cevabı güçlendirirler. Th2 hücreler ise IL-11, IL-10 ve IL-

4 gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgılayarak Th1 ve Th17 hücreler tarafından başlatılan yıkıcı konak cevabını hafifletmeye çalışırlar (Yücel ÖÖ 2015).

IL-6'nın periodontal hastalığın ilerlemesinde temel bir rolü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. IL-6'nın periodontal kemik harabiyetinde önemli etkisi olan MMP'nin üretiminde de güçlü bir uyaran olduğu bilinmektedir (Ross ve ark. 2010).

İyi kontrol edilemeyen diabetli hastalarda periodontal hastalık prevalansının artışı; obez hastalarda insülin direncini başlatmadaki baskın rolü nedeniyle proinflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF- α 'ya bağlanmıştır. Her ne kadar Tip 2 diyabet multifaktöriyel risk faktörleriyle ilişkilendirilse de insülin direnci hastalığın başlamasında temel faktördür. Dolayısıyla; periodontal tedaviyle azaltılan dolaşımdaki TNF- α miktarı, insülin hassasiyeti artışına neden olarak diyabetin metabolik kontrolüne katkı sağlayabilir (Nishimura ve Murayama 2001). Sitokinlerin infeksiyon ve iltihabi hastalıklarda oynadığı rol açığa çıktıkça; infeksiyon etkeni mikroorganizma ve artıklarıyla iltihabi dokuların konaktan uzaklaştırılması gibi geleneksel tedavi yaklaşımlarının yanına sitokin ya da anti-sitokin tedavilerinin de eklenmesinin avantajları araştırılmaktadır. Rekombinant gen teknolojisiyle büyük miktarlarda üretilen IFN'ler, IL-2 ve CSF gibi sitokinler özellikle kanser, hepatit C ve AIDS gibi viral infeksiyonlar ve anemilerin tedavisinde uygulanmaktadır. Terapötik etkinliklerine rağmen ciddi yan etkilere yolaçabilme potansiyelleri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. İmmün ve iltihabi cevabın kontrol edilip düzenlenmesine yönelik olan anti-sitokin terapilerde ise stratejiler; sitokinlerin nötralize edilmesine, sitokin reseptörlerinin bloke edilmesine ya da immünosupresyon gibi antiinflamatuvar mekanizmaların harekete geçirilmesine yönelik olmalıdır. Özellikle romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriasis gibi bazı otoimmün hastalıkların yanında periodontal hastalıklarda da bu yöntem uygulanmaktadır. Anti-TNF- α antikorları, IL-1 reseptör antagonistleri rekombinant gen teknolojisiyle üretilerek romatoid artrit ve periodontal hastalıklarda uygulanmıştır (Waykole ve ark. 2009).

2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

Periodontal hastalıklar; konak bağışıklığını uyarak iltihabi cevaba yol açan mikroorganizmaların neden olduğu, diş destekleyen dokuların bir iltihabi durumu olarak tanımlanmaktadır. Periodontal patojenler ve konak immün sistemi arasındaki etkileşim; kronik iltihap reaksiyonu ve dolayısıyla zamanla ilerleyen destek doku

harabiyeti ve alveolar kemik rezorpsiyonuna neden olur. Genellikle periodontal hastalıkların teşhisi ; cep derinliği ve klinik ataşman kaybı gibi tamamen klinik parametrelere dayanmakla birlikte; son zamanlarda yapılan birçok çalışma periodontal dokulardaki iltihabın şiddetini ve harabiyeti objektif olarak göstermede dişeti oluğu sıvısındaki komponentlerin analizinin faydalı olduğunu göstermektedir (Fawad ve Ahmed 2013). Subgingival biofilm ve periodontal dokularda kolonize olan periodontal patojen mikroorganizmaların konak immün sistemini uyarmasıyla başlayan iltihabi reaksiyon sürecinde biyolojik olarak aktif maddeler olan sitokinler dişeti oluğunda çoğalır. Böylece dişeti oluğu sıvısı non-invaziv yöntemlerle kolaylıkla toplanan bir sıvı olarak, sadece iltihap sürecinde salgılanan sitokinlerin analizine imkan vermekle kalmaz aynı zamanda aynı periodontal bölgeden toplanan subgingival biofilmin de analizini ve aralarındaki karşılıklı ilişkinin de değerlendirilmesine olanak tanır (Teles ve ark. 2010). Nitekim DOS'ta yükselmiş inflamatuvar sitokinlerden PGE₂, IL-1, IL-6, IL-8, TNF, kollajenaz ve MMP seviyeleri periodontal hastalık aktivitesini belirlemede önemli bilgiler vermektedir (Özmeriç N 2004).

Yapılan deneysel çalışmalarda kan dolaşımına enjekte edilen floresan maddenin kısa bir süre sonra DOS'dan kağıt striplerle geri alınması; lökosit ve epitel hücreleri gibi hücresel elemanlardan ve Na, K, Ca, Mg gibi iyonlarla metabolik ve bakteriyel ürünlerden (laktik asit, üre vb.) zengin bu sıvının bir kan ultrafiltratı ya da serum transüdası olarak nitelendirilmesine neden olmuştur. Aslında sağlıklı dişeti varlığında ya çok az ya da hiç olmayan bu sıvı ; miktarı iltihabi olayla artan bir iltihabi eksüdadır ve dişeti oluğunu yıkayarak temizleme, antibakteriyel ve antikor aktivitesi gösterme ve epitelyal ataşmanın dişe adezyonunu güçlendirme gibi görevleri vardır (Akpınar ve Marakoğlu 2002). Mikropipetler ya da yüksek emme kapasitesi olan kağıt stripler yardımıyla toplanan DOS içeriğindeki komponentlerin analizi için ELISA™ ya da LUMINEX™ cihazları kullanılabilmektedir.

2.6. Probiyotikler

Probiyotikler sağlığı geliştirici etkileri nedeniyle üzerinde yoğun olarak çalışılan konuların başında gelmektedir. Probiyotiklerin büyük çoğunluğunun bağırsak florasından izole edilmiş olması ve bağırsakta kolonize olup bağırsak mikrobiotası dengesini koruyarak faydalı olabilmesi nedeniyle ağırlıklı araştırma alanı gastrointestinal sistem olmuştur. Ancak sonradan yapılan çalışmalarda immün sistemin

iyileştirilmesi, üriner ve solunum sistemi infeksiyonlarıyla alerjik problemlerde önleyici rolü gibi genel sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin de gösterilmesi ilginin ağız sağlığı üzerine yönlendirilmesine de yol açmıştır (Meurman ve Stamatova 2007; Ohshima ve ark. 2016). Probiyotikler, yeterli miktarlarda verildiklerinde konak sağlığı üzerine yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (FAO/WHO 2006). Probiyotikler bakteri veya maya-mantar olabilir, ancak çoğu başta laktik asit bakterileri (*Lactobacillus* ve *Bifidobacteria*) olmak üzere bakteridir (Waghmode V 2015). Dolayısıyla patojen olmayan *Escherichia coli* (*Bacillus* cinsi, *E.coli* Nissle 1917 suşu) gibi farklı bakteri türleri yanında, *Saccharomyces boulardii* gibi maya-mantarlar veya *Streptococcus salivarius* gibi ağız-boğaz florasına ait bağırsak dışı bakteriler de probiyotik özellikler gösterebilmektedir (O'Hara ve Shanahan 2007; Altuntaş ve ark. 2017). Probiyotik bakterilerin çoğu, laktik asit üreten bakteri olmasına rağmen *Actinobacteria* filumuna ait *Bifidobakteriler* hariç *Firmicutes* filumuna aittir (Le Barz ve ark. 2015).

2.6.1. Bağırsak Mikrobiotasının Hastalık ve Sağlıkta Rolü

Japonya'da 1980'lerde 'fonksiyonel gıda' kavramının ortaya atılmasından itibaren probiyotik, prebiyotik ve bunların sinerji yaratan kombinasyonu sinbiyotikler üzerinde ilgi giderek artmıştır. Her ikisi de insan vücudunda sağlığa yararlı etkiler gösterir ve bunu bağırsak mikrobiotasını düzenleyerek gerçekleştirirler. Dolayısıyla bağırsak mikrobiotasının kompozisyonu ve fonksiyonlarıyla pre- ve probiyotiklerin mikrobiotadaki rolünü anlamak için birçok multidisipliner araştırma yapılmaktadır (ILSI 2013). Yeni 'omic' teknolojileri sayesinde bağırsak mikrobiotasının genetik ve metabolik profili büyük ölçüde ortaya çıkarılmış; adeta yeni bir organ ve bir immün sistem gibi çalıştığı, konakla bir ahenk içerisinde bazen sağlığı geliştirdiği bazen de hastalığı başlattığı ileri sürülmüştür (Marchesi ve ark. 2015). Bağırsak mikrobiotasının kompozisyonu hakkında oldukça detaylı bilgiye sahip olmakla beraber bağırsağın normal mikrobiyal kompozisyonunun içeriğini (eubiosis) veya normal-sağlıklı mikrobiota tanımını henüz netleştirememiş durumdayız. Bireyler stabil bir mikrobiotaya sahip olabilirler ancak bireyler arası ciddi farklılıklar söz konusudur. Bazı hastalık durumlarında olağan mikrobiota kompozisyonu veya fonksiyonunda sapmalar (dysbiosis) gözlenmiştir, ancak 'mikrobiota değişikliği mi hastalığa neden olur yoksa hastalığın bizzat kendisi mi mikrobiota değişikliğinin sebebidir' kesin olarak

bilinmemektedir (ILSI 2013). Mikrobiota değişikliği diyet, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, cerrahi, stres, yaşlanma, pre- ve probiyotikler, ilaç ve antibiyotiklerle gerçekleşebilmekte ve meydana gelen disbiyoz; *Clostridium difficile* enfeksiyonu, irritabl bağırsak sendromu, otoimmün ve alerjik hastalıklar, obesite ve metabolik hastalıklar, otizm gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, romatoid artrit ve kolorektal kanserlere neden olabilmektedir (ILSI 2013; Evrensel ve Ceylan 2015).

İnsan bağırsakları; 1000'den fazla tür ve 7000'den fazla alt türe ait ortalama 10^{14} /ml (100 trilyon/ml) bakteri içeren kompleks bir ekolojik topluluktur. Ayrıca insan vücudundaki hücrelerin 10 katı olması, insan genomundan 150 kat fazla gen içermesi, kişiye özel olması ve kalıtsal özellikler taşıması gibi yönleriyle de dikkat çekmektedir. Bağırsak mikroorganizmaları kommensal (konağın doğal, yerleşik mikrobiotası) veya geçici olabileceği gibi; daha da ötesi faydalı, potansiyel patojen ya da patojen olabilir. Faydalı olanlar karbonhidratları fermente eder ve toksin üretmez. Gastrointestinal sistemin pasif bir yerleşik üyesi olmaktan öte bu kommensal mikroorganizmalar konakla kompleks bir iletişim halinde enteropatojenlere karşı konağı korur, sindirim ve metabolizma olaylarıyla immün fonksiyonlarda rol oynar ve hatta bağırsağın ötesine geçen fonksiyonları olabilir (Lozupone ve ark. 2012; Marchesi ve ark. 2015; ILSI 2013).

İnsan bağırsaklarında ağırlıklı olarak Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia filumuna ait bakteriler yaşamakta olup, bağırsağın %90'ından fazlasını Bacteroidetes ve Firmicutesler işgal etmektedir. Cins seviyesinde ise büyük ölçüde zorunlu anaeroblar (*Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* ve *Fusobacterium*) ve daha az olarak da fakültatif anaeroblar (*Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve *Proteus*) oluşturur (Shen ve ark. 2013). Bağırsak mikrobiotasındaki içerik ve fonksiyon değişikliklerinin birçok hastalıkta rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Qin ve arkadaşlarının (2012) T2DM'li hastalarda yaptığı metagenomik bir çalışmada; bütirat üreten *F.prausnitzii*, *E.rectale* ve *R.intestinalis* gibi bakterilerin sayısında azalma ve *C.hathewayi*, *C.ramosum* gibi opportunist patojenlerde artışın olduğu orta dereceli bağırsak mikrobiotası disbiyozu tespit edilmiştir. Kang ve arkadaşları da 2013'de yaptıkları bir çalışmada otistik çocukların bağırsak mikrobiotasında; çeşitliliğin ve *Prevotella* gibi fermentasyon yapan bakterilerin azalmış olduğunu görmüşler ve otizm

ile bağırsak disbiyozunun bağlantılı olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmayla uyumlu olarak Hsiao ve arkadaşları da (2013) otistik fare modellerinde yaptıkları deneyde tek başına *B.fragilis* probiyotiği uygulamasının bağırsak mikrobiotasını, kan metabolit profilini ve bağırsak permeabilitesini düzelterek otistik davranışlarda iyileşme sağladığını göstermişlerdir.

2.6.1.1. Mikrobiotanın Bakteriyel Fermentasyon ve Metabolizma Görevi

Mikrobiota, büyümek ve çoğalmak için ihtiyaç duyduğu enerji kaynağını karbonhidratlar ve diyet liflerinin fermentasyonundan sağlar. Başlıca *Bacteroides*ler, *Bifidobakteriler* ve *Laktobasiller* tarafından gerçekleştirilen karbonhidratların fermentasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitleri (KZYA=bütirik, asetik, laktik ve propiyonik asitler) oluşur. Bu asitler emilerek konağın enerji ihtiyacının karşılanmasında ve kolon epitel hücrelerinin büyüme ve gelişiminde kullanılır. KZYA'ların immün fonksiyonların düzenlenmesinde ve obesitede anahtar faktör olan adipoz dokudaki iltihap reaksiyonunun hafifletilmesinde de rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca üretilen hidrojen, metan ve karbondioksit gibi gazlar da mikrobiyotanın dengesine katkıda bulunur. Bakteriler çevrelerinde bulunan besin artıkları, hücre döküntüleri ve enzimler gibi diğer komponentleri de metabolize eder. *Peptokoklar* ve *Klostridium* türleri proteinleri metabolize ederek azot bileşikleri ve sülfür bileşiklerine dönüştürebilir. Bunlardan; hidrojen sülfür, amonyak, amin ve fenoller gibi bazıları karsinojenlere dönüşerek zararlı olabilir (ILSI 2013; Marchesi ve ark. 2015). Ayrıca bağırsak mikrobiotasının K ve B vitaminleri yanında serotonin, dopamin ve triptofan gibi aktif metabolitlerin üretiminde de rol oynadığı bilinmektedir (Evrensel ve Ceylan 2015).

2.6.1.2. Mikrobiotanın Epitel Bariyeri ve İmmün Sistem Görevi

Gastrointestinal sistem; konağın en geniş mukoza yüzeyine ve tüm antikör üreten hücrelerin neredeyse %80'ine sahip olduğundan vücudun en büyük immün organı olarak kabul edilebilir. Bağırsak mikrobiotası aynı zamanda vücudun savunma sisteminin aktif bir parçasıdır. İntrauterin hayatta steril olan bebeğin bağırsak mikrobiotası, doğumla birlikte oluşmaya başlar ve dolayısıyla yenidoğanın immün sistemi de henüz olgunlaşmamıştır. Bebeğin normal mikrobiotasının oluşumunda doğum şekli ve beslenme tarzı önemli rol oynamaktadır. Germ-free hayvan

deneylerinde de gösterildiği gibi, bunlarda az gelişmiş bir immün sistem, daha az immunoglobulin ve özelleşmiş immün hücre bulunmakta ve hastalıklara da çok daha fazla duyarlı olmaktadır. Buradan, bağırsak mikrobiotası ve çevreden kaynaklanan antijenlerin bağırsakla ilgili lenfoid dokuların (GALT) ve normal hastalık direncinin oluşmasında kritik rol oynadığı sonucuna varılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde mikroorganizmalara maruziyetin azalmasının, immün sistemin olgunlaşma şeklindeki değişiklikten dolayı allerjik ve otoimmün hastalıklara veya iltihabi bağırsak hastalıklarına (IBD) yol açtığı hijyen hipoteziyle ileri sürülmektedir (ILSI 2013).

İmmün sistem; patojenler (bakteri, virüs mantar) ve diğer yabancı maddelerden (antijen) ve hatta tümör hücrelerinden konağı doğal ve kazanılmış immün cevap ile korur. Her iki immün cevapta son derece kompleks olup hücresel aktiviteler veya antikor ve sitokin gibi komponentlerin salgılanımı yoluyla gerçekleşir. Dışarıdan sindirim yoluyla bağırsağa ulaşmış veya yerleşik olan mikroorganizmalarla karşılaşınca ilk cevabı, doğumdan itibaren oluşturabilen ve konağın kendisine ait olan ve olmayan antijenik yapıyı tanıma potansiyeline sahip savunma sistemi olan doğal bağışıklık verir. Doğal bağışıklıkta yer alan hücreler; makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler (NK) ve doğal öldürücü T (NKT) hücreleridir. Doğal immün sistem hücreleri üzerindeki patojen yapıları tanıyan reseptörler (PRR= Pattern recognition receptor) vasıtasıyla hastalık etkeni patojenlerin beraberindeki moleküler yapıları (PAMP= Pathogen-associated molecular patterns) tanıyarak bir dizi immün reaksiyonu başlatır. Kommensal, probiyotik veya patojen mikrobiyal hücrelerle konak hücreleri arasındaki etkileşim, spesifik PRR'lerden olan ve bağırsak mukozasını kaplayan TLR'ler (Toll-like receptors) gibi reseptörlerle başlatılır. Potansiyel patojenler ve gıda antijenlerine karşı TLR'lerin aktivasyonu; T ve B lenfositlerinin, sitokin ve koruyucu antikorların (IgA gibi) devreye girdiği bir immün sinyaller kaskadı başlar. Bu süreç dengeli bir T hücre (Th1, Th2, T-regulatory) faaliyetiyle gerçekleşirse sınırlı bir iltihap reaksiyonu sonucunda patojenler yokedilir, ancak uygunsuz bir T hücre cevabı nedeniyle iltihap reaksiyonu sınırlandırılmazsa allerjik olaylar ve konak hücrelerinin harabiyeti gibi istenmeyen durumlar gerçekleşebilir (ILSI 2013; Chorley S 2014).

Bağırsak epiteli vücuttaki en geniş mukoza yüzeyidir. Bağırsak mukozasının bağırsak içeriğindeki patojenlere karşı fiziksel bariyer görevi kompleks mekanizmalarla

sağlanmaktadır. Birincisi; bağırsak epitel hücrelerine, bakteri hücreleri ve onların ürünlerinin doğrudan temasını engelleyerek mekanik zarardan koruyan musin adı verilen yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Diğerleri ise; müküs tabakası ve sıkı epitel bağlantıları (tight junction) ve lizozim ve sitokin gibi antimikrobiyal peptidlerdir.. Sıkı epitel bağlantılarının sitokin ve benzeri aktif metabolitlere cevaben açılıp kapanan sıkı kontrol edilen giriş kapıları olduğu anlaşılmıştır. Ancak mikrobiota değişimiyle bağırsak epitel duvarında mikro hasarlar meydana gelmekte ve bağırsak epitel geçirgenliği (permeabilite) artmaktadır. Bağırsak permeabilitesindeki bozulmayla gram(-) bakteri kaynaklı lipopolisakkaridler (LPS) gibi antijenlerin sistemik kan dolaşımına geçmesi yani metabolik endotoksemi sözkonusu olmakta ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi gerçekleşmektedir (ILSI 2013; Tilg ve Moschen 2014).

2.6.2. Tarihçe

Bakterilerin probiyotik olarak kullanımı hakkında ilk bilimsel tavsiyeler 1907 yılında Nobel ödüllü Ellie Metchnikoff ve Fransız pediatrist Henry Tissier'den (1906'da) gelse de 'probiyotik' terimi 1965 yılında ilk defa Lilly ve Stillwell tarafından 'diğer mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan maddeler' anlamında kullanılmıştır. 1989'da Fuller, probiyotiklerin mikrobiyal özelliğine dikkat çekerek onları; 'konağın bağırsak dengesini iyileştirerek konağa yarar sağlayan mikrobiyal katkı maddesi' olarak yeniden tanımlamıştır. 2001'de ise FAO/WHO 'yeterli miktarlarda verildiklerinde konak sağlığı üzerine yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar' olarak nihai tanımlı yapmıştır (Aggarwal ve Bala 2013; FAO/WHO 2006).

Probiyotiklerin etki mekanizmaları multifaktöriyeldir. Bunlar;

- Patojen mikroorganizmaların kimyasal yolla inhibisyonu (pH'yı düşürerek veya bakteriyosin, organik asitler ve hidrojen peroksit gibi antimikrobiyal maddeler üreterek)
- Mukoza ve epitelyal yüzeylere tutunarak (adhezyon) veya onlarla gıda için yarışarak yani yarışmacı inhibisyon yoluyla potansiyel patojenlerin kolonizasyonunu önlemek
- Müsin yapımını uyararak bağırsak permeabilitesinin azaltılması
- İmmunoglobulin (IgA) ve antiinflamatuvar sitokin üreterek veya IL-6, matrixmetalloproteinase (MMP) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini

azaltarak immun cevabın düzenlenmesi (immün modülasyon) ya da doğal ve kazanılmış bağışıklık ile patojen mikroorganizmalar arasında köprü vazifesi gören dendritik hücre ve T hücrelerinin organize edilmesi yoluyla bağırsak homeostasis'inin sağlanması

- İnsan vücudunda adhezyon ve kolonizasyon vasıtasıyla kalış süresi ve probiyotik etkilerin arttırılması (Waghmode V 2015; Jain ve Sharma 2012; Thomas ve Versalovic 2010).

Prebiyotikler ise, bağırsakta kolonize olan probiyotik bakterilerin çoğalmasını ya da aktivitelerini uyarak konağa yararlı etkiler üreten insan enzimleri tarafından sindirilemeyen gıdalar, nişasta dışı polisakkaridler olarak tanımlanır. Oligosakkaridler, inulin, fruktooligosakkaridler, galaktooligosakkaridler ve laktuloz gibi kısa zincirli karbonhidratlar prebiyotik olarak kabul edilirler. Prebiyotiklerin doğal gıda kaynağı olarak da; hindiba, kuşkonmaz, sarmısak, soğan, muz, yer elması, buğday, çavdar, domates, inek sütü ve bal gibi gıdalar gösterilebilir (Aggarwal ve Bala 2013). Prebiyotiklerin probiyotikler tarafından karbonhidrat metabolizması sürecinde parçalanması sonucu oluşan asetat, butirat ve propionat gibi kısa zincirli yağ asitleri konak mikroorganizmaları tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır (Manigandan ve ark. 2012). Prebiyotiklerin konağa sağladıkları sağlık faydaları arasında; bağırsak hareketlerinin iyileştirilmesi, mineral (kalsiyum) emiliminin uyarılması, postprandiyal glukoz seviyelerinin ve obezite riskinin azaltılması gösterilebilir (Dixit ve Wagle 2016). Nicolucci ve arkadaşları (2017), 7-12 yaş grubu sağlıklı fakat obez çocuklarda yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada 16 hafta boyunca oligofruktozla zenginleştirilmiş prebiyotik (8gram/gün) kullanımı sonucu vücut ağırlığı, yağ kitlesi, IL-6 seviyeleri ve serum trigliserid seviyelerinde plaseboya oranla anlamlı düşüşler saptadılar. Ayrıca PCR ve 16S rRNA sekanslama yöntemleriyle; prebiyotik kullanan grupta plasebo kullananlara göre; Bifidobakteri türlerinde anlamlı artış, *Bacteroides vulgatus* türünde ise anlamlı düşüş tespit ettiler. Dolayısıyla araştırmacılar; prebiyotik kullanımının özellikle Bifidobakteriler ve Laktobasillerin sayısını arttırmak suretiyle bağırsak mikrobiotasını düzenlediği ve konak fizyolojisinde olumlu etki yaparak (vitamin ve sindirim enzimleri üreterek, kanda amonyak seviyesini düşürerek) faydalı olduğu sonucuna varmış ve klinik olarak da, bağırsak mikrobiotasının düzenlenmesinin

obesite kontrolü ve metabolik sağığın iyileştirilmesinde uygulanabilir bir strateji olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Nicolucci ve ark. 2017).

Sinbiyotikler, konağı yarar sağılayan, probiyotik ve prebiyotik karışımı olarak nitelendirilir. Bir sinbiyotik ürün hem prebiyotik hem de probiyotik etkiyi birlikte gösterir. Bu yararlı etki prebiyotiklerin canlı probiyotik bakterinin canlılığını ve bağırsakta kolonize olabilme kapasitesini geliştirmesi yoluyla gerçekleşir (Manigandan ve ark. 2012).

Metchnikoff ve Tissier'nin gözlemleri ve bilimsel çalışmaları sonrasında ticari ürünler ortaya çıkmış, ancak sonuçlar çok başarılı olmamıştır. Dolayısıyla uzun bir süre probiyotik konsepti bilimsel olarak yeterince ilgi görmemiştir. Ancak 1980'lerden itibaren bu alanda, özellikle probiyotik seçimi, spesifik probiyotik kültürlerin nitelendirilmesi ve probiyotik tüketimiyle ilişkilendirilen sağığ iddialarının ispat edilmesi konularında ciddi ilerlemeler sağılanması probiyotikleri yeniden popüler hale getirmiştir (FAO/WHO 2006).

Son zamanlarda yapılan deneysel ve rastgele kontrollü çalışmaların sonuçları, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi bağırsak bakterilerinin, ağız boşluğundaki karyojenik ve periodontal olarak patojen bakterilerin ve *Candida* türlerinin üremesini önlemede olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Bizzini ve ark. 2012; Çetin ve ark. 2011). Oral probiyotik olarak adlandırılan bu probiyotikler ağız içindeki bu etkilerini öncelikle oral patojenlerle adhezyon bölgesi için yarışarak ve sonra da ağızda kolonize olarak gösterirler. Kolonize olduklarında hidrojen peroksit, organik asitler, karbon peroksit, diasetil, bakteriosinler ve adhezyon inhibitörleri gibi antimikrobiyal maddeler üretirler. Aynı zamanda immün aktivitenin yaklaşık% 70-80'inin yer aldığı barsak savunmasının güçlendirilmesi yanında, lingual ve farengeal tonsiller ile adenoidlerdeki lenfatik dokunun ve mukoza yüzeylerindeki yerel immün aktivitenin de uyarılmasıyla probiyotik etki sağırlarlar (Jain ve Sharma 2012).

2.6.3. Probiyotiklerin Özellikleri

Probiotikler; birçoğı, sağılıklı insanların gastrointestinal sisteminde normal olarak bulunan yararlı bakterilerdir. Bağırsakta kendileri kolonize olup potansiyel patojenlerin kolonizasyonunu önleyerek infeksiyon veya toksin kaynaklı hastalık riskini azaltır. İmmün sistemi regüle ederek tehlikeli infeksiyöz mikroorganizmalara karşı

sağlıklı reaksiyonları güçlendirirken aşırı iltihabi reaksiyonları da suprese ederler. Ayrıca bağırsak iç epitelinin bariyer fonksiyonunu güçlendirerek potansiyel patojen mikroorganizmalar ve kimyasalların dolaşıma girmesini engellerler (O'Hara ve Shanahan 2007).

Probiotikler konak sağlığına yararlı etkilerini çoğalma ve/veya aktivite yoluyla gösterebilmek için bazı özellikler taşımalıdır. Bunlar;

- Gastrointestinal sistem boyunca bağırsağın son noktasına ulaşmaya kadar canlılığını koruyabilmeli
- Mide asidine ve ince bağırsakta safra asitlerine, enzimlere ve pH değişikliklerine dayanıklı olmalı
- Genellikle gram(+) bakterilerdir ve çoğu Laktobasil ve Bifidobakteri cinslerine aittir
- Yerleşik mikrobiotayla besin maddeleri ve adhezyon bölgeleri için rekabete girerek bağırsak dokusuna tutunabilmeli (adhezyon) ve kolonize olabilmeli
- Uygun ortamda fermentasyon yapabilmeli
- Probiyotik özellikler suşa özel olduğundan genetik tanımlama 16S RNA sekans analizi gibi uluslararası tanınan metodlarla yapılmalı, uluslararası bakteri terminolojisine göre isimlendirilmeli ve uluslararası tanınmış kültür bankalarında saklanmalıdır
- Patojenlere karşı etkili olabilmeli
- İnsan kaynaklı ve güvenilir olmalı; antibiyotik (Vancomycin) direnç geni taşımamalı ve diğer bakterilere aktarmamalıdır. Ayrıca antibiyotik duyarlılık testlerinden geçmiş olmalı, patojenitesi ve toksisitesi olmamalıdır (Plaza-Diaz ve ark. 2019)
- Tablet, kapsül, pastil, likit veya gıda katkısı gibi çok çeşitli formlarda temin edilebilmeli, hazırlanma süreci ve raf ömrü boyunca etiketinde gösterildiği miktarlarda canlılığını ve genetik stabilitesini koruyabilmeli
- Probiyotik ürüne atfedilen sağlık iddiaları; çok iyi dizayn edilmiş, yeterli sayıda gönüllü katılımın sağlandığı randomize çift kör, plasebo kontrollü insan klinik

deneyleriyle gösterilmiş; doz ve kullanım süreleri belirgin olmalıdır (FAO/WHO 2006; Boyle ve ark. 2006).

2.6.4. Toksisite ve Güvenilirlik

Probiyotikler özellikle laktobasiller ve bifidobakteriler yüzlerce yıldır çeşitli gıdalar ve süt ürünlerinde güvenle kullanılmaktadır. Giderek artan popülaritesiyle probiyotikler; gastrointestinal hastalıklardan, kardiyovasküler, metabolik sendrom ve antikanser aktiviteye kadar ya da immün modülasyondan, antiallerjik, antiinfeksiyöz ve antioksidan etkilere kadar çok çeşitli hastalık ve sağlık durumlarında koruyucu veya tedavi edici amaçlarla kullanılmış ve klinik çalışmalarla da bu etkiler değerlendirilmiştir (Dixit ve Wagle 2016; Doron S 2015). Amerikan Sağlık Hizmeti Araştırma ve Kalite Kurumu (AHRQ) 2011’de yayınladığı bir raporda; probiyotiklerle ilgili klinik çalışmalarda hemen hemen hiç risk artışı bulgusu bildirimine rastlanmamasına rağmen, literatürde mevcut müdahale çalışmalarının probiyotiklerin güvenilirliğini sorgulayacak kadar iyi bir şekilde dizayn edilmediğini açıklamıştır. Ancak uzmanlar; uzun yıllardır güvenli kullanım geçmişi, hayvan ve in vitro deney sonuçları ve klinik çalışmalardan gelen verilerin, probiyotiklerin birçok popülasyon için güvenli olduğu varsayımını desteklediğine dikkat çekmektedir (Doron ve Snyderman 2015). Bununla beraber probiyotiklerin kullanımında potansiyel faydaların teorik risklere ağır basması ve bu risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir (Shanahan F 2012). Teorik olarak şu riskler söz konusu olabilir:

- Sistemik infeksiyonlar; Laktobasil suşları, *Saccharomyces boulardii* ve *Basillus*’lar gibi bazı probiyotiklerin kullanımına bağlı olarak geliştiği düşünülen sepsis, bakteriyemi ve fungemi, endokardit ve abse infeksiyonları gibi advers olayların çoğunda immün yetmezlik, venöz kateter bulunması ve kısa bağırsak gibi altta yatan bir sağlık sorununun varlığı tespit edilmiştir. Atfedilen vakalarda dolaşımdan kültürle izole edilen probiyotik suşunun patojenite testlerinde fenotipik olarak birebir aynı olmadığı görülmüştür. Ayrıca Rayes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma gibi karaciğer transplantasyonu sonrası probiyotik kullanımının infeksiyonları azalttığını gösteren ya da immün yetmezlikli hastalarda probiyotik kullanımının sistemik infeksiyona yol açmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (FAO/WHO 2006; Doron ve Snyderman 2015; Rayes ve ark. 2005).

- Zararlı metabolik aktiviteler; bağırsakta iltihabın tetiklenmesi ve kapiller kan akımının azalması, bağırsak iskemisi ve safra asitlerinin dekonjugasyonu
- Duyarlı kişilerde aşırı immün cevabın uyarılması; probiyotiklerin hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta rol oynadığı ve sitokinlerle dendritik immün hücreler üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Aşırı stimülasyonun bazı duyarlı kişilerde otoimmün hastalık veya iltihap reaksiyonlarını tetikleyeceği endişesi doğurmuş ancak bu teorik risk henüz hiçbir vakada bildirilmemiştir (Doron ve Snyderman 2015).
- Antibiyotik direnç geni ve virulans faktörlerinin transferi; bu teorik olasılık henüz hiçbir vakada bildirilmemiştir (Doron ve Snyderman 2015; FAO/WHO 2006).
- Probiyotik adayları bazı mikroorganizmaların bazı fizyolojik ve immünolojik özelliklerinin geliştirilerek probiyotik veya aşı olarak kullanılma çalışmaları sürdürülmektedir. Genetiği değiştirilmiş suşlarla yapılacak çalışmalarda azami dikkat gösterilmelidir (Snyderman DR 2008).

Probiyotikler canlı mikroorganizmalar olduklarından az da olsa patolojik enfeksiyonlara neden olabilirler, özellikle ciddi immün yetmezlikli veya ağır hastalarda bu olasılık yüksektir. Laktobasillerle ilgili kısa bağırsak sendromlu hastalarda bakteriyemiye neden olduğuna dair vaka bildirimleri olmasına rağmen Bifidobakterilerle ilgili, çoğu türlerinin patojen ve toksik olduğu düşünülmediğinden, kontrendikasyonlar gösterilmemiştir (Chopra ve Mathur 2014). Gıda takviyesi olarak sınıflandırılan probiyotikler sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiş, çok sayıda hastalığın tedavi ve önlenmesinde kullanılması tavsiye edilen ve gaz, şişkinlik gibi sindirimle ilgili olanlar dışında önemli bir yan etki olmadan genellikle güvenle kullanılan ürünlerdir. Ancak, immün yetmezlikli, kısa bağırsak sendromlu, prematüre bebekler gibi bazı popülasyonlar probiyotik kullanımı için yüksek risk grubuna girmektedir (Chopra ve Mathur 2014; Bakarcic ve ark. 2017;).

2.6.5. Probiyotiklerin Sağlık Etkileri ve Kullanımı

Probiyotik etkiler suşa özeldir ve genelleştirilmemelidir. Probiyotikler üzerine yapılan çalışmaların bir kısmı sağlıklı bireylerde; bağırsak içerisindeki mikrobiota-konak ilişkisi ve mikrobiota içinde ise mikroorganizma-mikroorganizma etkileşimini

anlamaya odaklanmıştır. Burada hedef hem mikrobiyotayı etraflıca tanımlayıp karakterize etmek suretiyle bağırsakla ilintili hastalıkların tedavisinde kullanmak hem de bakteriyoterapi uygulamaları için yeni probiyotik mikroorganizmalar izole etmektir. En popüler probiyotikler Laktobasil, Bifidobakteri ve Streptokok türleri gibi laktik asit üreten bakterilerden oluşmaktadır. Ayrıca Enterokoklar (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* Nissle 1917 ve *Saccharomyces boulardii* gibi bakteri ve mayalar da dahil edilebilir. Bir probiyotik bakteri; gıda içeriğine ilave edilebileceği gibi tablet, pastil, likit, jel veya saşe formlarında da tüketime sunulabilir. Probiyotik ürün tek bir bakteri suşundan ibaret olabileceği gibi çok sayıda (en fazla 8) suşun birlikte sunulması şeklinde ve hatta prebiyotiklerle birlikte sinbiyotik olarak da hazırlanabilir (Socol CR 2010; Waghmode V 2015).

Bifidobakteriler; gastrointestinal ve genitoüriner sistemle ağızda yerleşik olarak bulunan ve sayısı diyet ve yaşla değişebilen gram(+), sporları olmayan ve katalaz negatif anaeroblardır. Doğumdan hemen sonra bebeğin mikroflorasında baskın olarak bulunur ve yaşla birlikte azalarak *Bacteroides* ve *Eubacteria*'lardan sonra 3. sıraya düşer. 30 farklı türü vardır (Socol CR 2010). En sık kullanılanlar;

- *Adolescentis*
- *Animalis*
- *B. bifidum*
- *B. breve*
- *B. infantis*
- *B. lactis*
- *B. longum*

Laktobasiller; protein ve karbonhidratların sindirimi ve metabolize edilmesinde, Vitamin B ve K sentezinde rol oynayan, aerotolerant veya anaerob özellikli, 100'den fazla türü olan gram(+) bakterilerdir (Saraf K 2009).

- *L. acidophilus*
- *L. bulgaricus*
- *L. casei*
- *L. fermentum*
- *L. plantarum*
- *L. reuteri*
- *L. rhamnosus*
- *L. lactis*
- *L. salivarius*
- *L. paracasei*

Streptococcus salivarius; doğumdan hemen sonra ağız ve bağırsakta ilk kolonize olan ve yaşam boyu orofarengeal mikrobiotanın önemli bir üyesi ve Firmicutes filumuna ait türlerdendir. Ağız boşluğundaki mikrobiyal dengenin korunmasında rol oynayarak ağız sağlığına katkı sağlar (Guédon ve ark. 2011). Bakteriosin veya salivarisin A gibi bakteriosin benzeri maddeler (BLIS= bacteriocin-like inhibitory substances) üreterek ve iltihap yolağını inhibe edip epitelyal hücre immün cevaplarını düzenleyerek etkili olduğu görülmüştür. Özellikle dil sırtı ve yanak mukozasında kolonize olan biofilmlerin en önemli unsurudur. Diş çürüğü, periodontitis, kandidiyaz, farenjit ve otitis media gibi enfeksiyonlarda antagonist etki gösterir (Kaci ve ark. 2014; La Mantia ve ark. 2017). *S. Salivarius* gram(+), katalaz negatif, sporsuz fakültatif anaeroblardandır (Microbewiki 2019). *S.salivarius*'un 8 farklı suşu (*S.salivarius* ATCC 13419, K12, M18 v.b.) tespit edilmiştir ve tükürükte yer alan lizozim, amilaz ve laktoperoksidaz gibi antibakteriyel etkiye sahip enzimler *S.salivarius* koloni sayısını azaltabilir. Diyet de *S.salivarius*'un çoğalmasını etkileyebilir. Çoğalabilmek için sukroza gereksinim duyar ve sukrozun diyetten çıkarılması kolonizasyonunu ciddi boyutlarda azaltır (Fairiska ve ark. 2017; HOMD 2019).

Probiyotikler çok geniş yelpazedeki hastalıkların önlenmesi ve kontrol altına alınmasında giderek daha çok tavsiye edilmektedir. Tek bir suş içeren bir probiyotik preparatı multifonksiyonel aktiviteleriyle çok sayıda sağlık problemine karşı kullanılabileceği gibi birden fazla suş içeren (aynı türe veya farklı cins ve türlere ait) probiyotik ürünler de tercih edilebilmektedir. Probiyotiklerin multifaktöriyel hastalıkların kontrolünde başarılı olması istendiğinden birden çok farklı probiyotik özellik taşıyan suşun birlikte kullanılması, sinerjik etki veya aditif etkiyle avantajlı bulunmuştur. Örneğin, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *L. rhamnosus* LC 705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS ve *Bifidobacterium breve* 99 suşlarının kombinasyonu özellikle *Helicobacter pylori*'nin eradikasyonu ve IBS gibi bazı gastrointestinal hastalıkların hafifletilmesinde etkiliyken tek başına LGG etkili bulunmamıştır. Bu başarı çok suşlu probiyotiklerin gastrointestinal sistemde birkaç farklı bölgeye daha etkili kolonize olabilme kabiliyetlerinden dolayı olabilir. Ancak aynı probiyotik karışım atopik egzemanın önlenmesinde tek suş olarak LGG'nin kullanımına göre etkili bulunmamıştır. Dolayısıyla her endikasyon için çoklu suş kullanımının daha üstün olduğunu söyleyebilmek mümkün değildir. (Viljanen ve ark. 2005; Hatakka K 2007). Probiyotiklerin sağlık yararları gösterdiği ya da ümit verdiği

hastalıklar arasında; gastrointestinal system hastalıkları, vajinal ve ürogenital system hastalıkları, laktoz intoleransı, obezite ve diyabet, karaciğer hastalıkları, atopi ve allerjiler, kolorektal kanser, diyare, otoimmün hastalıklar, çölyak hastalığı, HIV, üst solunum yolu infeksiyonları, kolesterolemi, otizm gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, mantar hastalıkları ve ağız-diş hastalıkları gösterilebilir. Probiyotiklerin hastalıkların önlenmesi ve kontrolündeki rolünü gösteren çalışmalardan bazı örnekler aşağıda yer almaktadır.

Her yıl birkaç milyon ölüme neden olan infeksiyöz diyarenin azaltılmasında probiyotikler önemli bir vasıta olmuştur. *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Bifidobacterium lactis* BB-12 probiyotik suşlarının çocuklarda rotavirusların neden olduğu akut diyarede yararlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (FAO/WHO 2006). Antibiyotik kullanımı nedeniyle değişen bağırsak florası, *C. difficile* türlerinin kolayca kolonize olmasına ve konağı infekte ederek diyareye yol açmasına müsaade eder. Antibiyotikle tedavi edilenlerin %5-39'unda meydana gelerek işgücü kaybı ve sağlık harcamaları artışına neden olur. *S. Boulardii*, *L. rhamnosus* GG ve Laktobasillerle Bifidobakterilerin karışımı probiyotik preparatların kullanıldığı vakalarda diyareye karşı önleyici etki elde edilmiştir (Lau ve Chamberlain 2016).

İritabl bağırsak sendromu, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi iltihabi bağırsak hastalıklarında; bağırsak florası kompozisyonunda Firmicuteslerin azalması ve Bacteroideslerin artışına, Proteobacteria filumundaki çoğalmanın eşlik etmesi şeklinde gerçekleşen değişikliğin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Probiyotiklerin mikrobiotanın düzenlenmesi yoluyla bu tür hastalıklarda potansiyel fayda sağlayacağı düşünülmüş ve bir mikst probiyotik olan VSL#3 ile *S. boulardii* kombinasyonunun ülseratif kolit ve Crohn hastalığında etkili olduğu bulunmuştur (Marchesi ve ark. 2015; FAO/WHO 2006).

Sato ve arkadaşları T2DM'li hasta grubunda yaptıkları bir randomize kontrollü probiyotik çalışmasında *Lactobacillus casei* suşu içeren probiyotik kullananlarda; insülin direncinin gelişiminde önemli rolü olduğu bilinen bağırsaktan kana bakteriyel translokasyonun anlamlı derecede azaldığını belirlediler (Sato ve ark. 2017).

Francavilla ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; immün kaynaklı bir bağırsak bozukluğu olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten alımıyla ortaya çıkan çölyak hastalığında; başta *L.delbrueckii* ve *L.plantarum* olmak üzere hemen tüm probiyotik

özellikli laktobasillerin gluteni hidrolize ederek etkili olduğunu ve glütensiz diyet tedavisine güvenilir bir ilave alternatif tedavi olabileceğini öne sürdüler (Francavilla R 2017).

Messaoudi ve arkadaşları farelerde ve sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada; *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175 probiyotik kombinasyonunun anksiyete benzeri aktivitelerin farelerde azaldığını, sağlıklı gönüllülerde de psikolojik stres düzeylerinin düştüğünü ve idrarda serbest kortizol seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir (Messaoudi ve ark. 2011).

Atopik dermatit ve alerjik hastalıklarda probiyotiklerin etkisini inceledikleri randomize kontrollü bir çalışmada Dotterud ve arkadaşları; hamileliğin 36.haftasından başlayarak doğumdan 3 ay sonrasına kadar *L.rhamnosus* GG, *L.acidophilus* La-5 ve *B.lactis* Bb-12 probiyotikleri içeren süt verdikleri annelerin çocuklarında 2 yaşına kadar atopik dermatit toplam insidensinin ve ciddiyetinin azaldığını belirlediler. Sonuç olarak; ailesel atopik hastalık hikayesi olan çocuklarda birincil önleyici etkinin daha açık olduğunu ve atopik dermatit insidensi yüksek olan toplumlarda bazı probiyotiklerin bir halk sağlığı müdahalesi olarak uygulanabileceğini önermişlerdir (Dotterud ve ark. 2010).

2.6.6. Oral Probiyotikler

Dünya nüfusunun yaklaşık %90'ı yaşam süresi boyunca çeşitli ağız hastalıklarından dolayı sıkıntı yaşamaktadır. Böylece ağız hastalıkları; işgücü ve okul zamanından kayıplar, bireyin yaşam kalitesine etkileri ve ekonomiye getirdiği yüklerle büyük bir halk sağlığı problemi özelliği taşımaktadır (Jin ve ark. 2016). Geleneksel tedavi yöntemleriyle global halk sağlığı sorunlarıyla başa çıkmanın ekonomik ve sağlık işgücü açısından güçlük yaratması araştırmacıları yeni ve daha iyi alternatifler geliştirmeye yönlendirmiştir. Sağlık sorunlarına kimyasal içermeyen, daha az zararlı ve daha kolay çözümler bulma arayışı, eski ve unutulmuş bir konsept olan 'bakteriyoterapi'yi ve dolayısıyla probiyotik terapiyi gündeme getirmiştir. Probiyotikler; insan doğal mikrobiotasından izole edilir ve dost mikroorganizmalara zarar vermeksizin yeniden doğal mikrobiotaya tutunarak patojenlerin kolonizasyonu riskini azaltır. Bu doğrultuda uzun zamandır bağırsak ve ilintili hastalıkların kontrolünde güvenle kullanılan probiyotiklerin sadece bağırsak sağlığına değil ağız

sağlığının iyileştirilmesine de potansiyel olarak faydalı olabileceği araştırmacılar tarafından ileri sürülmüş ve oral probiyotikler geliştirilmiştir (Jain ve Sharma 2012).

2.6.6.1. Oral Mikrobiota

Sağlıklı bireylerde ağız boşluğu; dental plağın 1 gramında yaklaşık 10^{11} mikroorganizma içerir ve 700'den fazla tür dil sırtı, yanak epiteli, diş yüzeyleri, tükürük, dişeti, sert ve yumuşak damak ve diğer yüzeylerde yerleşmiş vaziyettedir (Teraı ve ark. 2015). Bakteriler, viruslar, mantarlar, archaea ve protozoalar gibi mikroorganizmaların oluşturduğu kommensal oral mikrobiota bağırsaktan sonraki ikinci en kompleks mikrobiotadır (Wade WG 2013). Ancak zararlı mikroorganizmalarda artış ve faydalı mikroorganizmalarda azalma sonucu bu denge bozularakhe (dysbiosis) periodontal hastalıklar ve diş çürükleri gibi ağız hastalıklarına neden olur (Teraı ve ark. 2015). Oral mikrobiotanın; patojen inhibisyonu, immün regülasyon, gıda Emilimi ve metabolizmasındaki rolüyle genel sağlıkta da etkili olduğu bilinmektedir. Ekstraoral bölgelere göç eden oral mikrobiota üyelerinin inflamasyon ve enfeksiyona neden olabildiği gösterilmiş ve mikrobiota kompozisyonundaki değişikliklerin; kardiyovasküler, obesite ve diyabet, inme ve Alzheimer gibi sistemik hastalıklarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Long J 2017). Diyabet ve periodontitisin birlikte bulunduğu hastalarda yapılan çalışmalarda; Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans gibi periodontal patojenlerle glisemik kontrol ve diyabet riski arasında doğrudan ilişki tespit edilmiştir (Aemaimanan P 2013; Hyvärinen K 2015). Shillitoe ve arkadaşları da morbid obez ve T2DM'li gastrik bypass cerrahisine giren hastalarda yaptıkları çalışmada HbA1c> 6,5% olan hastaların oral ve bağırsak mikrobiotalarında Actinobacteria filumuna ait Bifidobakterilerin koloni sayısının anlamlı derecede düşük olduğunu ve ameliyattan 2 hafta sonra ise oral Bifidobakterilerin 10 kat arttığını, dolaşımdaki endotoksin ve TNF- α değerlerinin de azaldığını tespit etmişler ve oral mikrobiotanın gastrointestinal mikrobiotayı yansıtabildiği sonucuna varmışlardır (Shillitoe E 2012). Kampoo ve arkadaşları da; diyabetlilerde diyabetli olmayanlara göre; çürük deneyiminin (DMF-T) ve Firmicutes filumuna ait oral mikrobiota Streptokok ve Laktobasil koloni sayılarının çok yüksek olduğunu tespit etmişler ve etkili bir glisemik kontrolün sadece genel sağlık değil diş sağlığı açısından da önemine vurgu yapmışlardır (Kampoo K 2014).

Mikroorganizmaların sayısı ve çeşitliliği bireyler arasında farklılık gösterir ve diyet, coğrafi konum ve ağız boşluğundaki mikro çevreye göre değişir. Ağızdaki mikroorganizmaların çoğu, ağız boşluğundaki farklı yüzeylerde yerleşmiş kompleks yapılar olan biofilmlerde yer alır ve birbirleriyle fizyolojik, metabolik ve fiziksel etkileşimler halinde biofilm tabakasına ve birbirlerine tutunurlar. Ağızın farklı koloni bölgelerindeki (Niche=niş) biofilmlerin formasyonu ve gelişimi biofilm üyesi farklı mikroorganizmaların birbirleriyle direk etkileşimine ve çevresindeki mikrobiyal toplulukları da etkileyen salgıladıkları çeşitli faktörlere (glukan ve bakteriyosin gibi) son derece bağımlıdır. Bu kompleks biofilm dinamikleri ağızda sağlık ve hastalığı belirleyicidir (Montelongo-Jauregui 2018; Çakır FY 2010). Ağızda ilk kolonize olanlar Streptokoklar ve Actinomyces'lerdir ve tükürükteki protein ve müsin gibi glikoproteinlerin de yardımıyla diş yüzeylerine tutunarak ikincil bakterilerin kolonize olmasına yardımcı olurlar. Tükürüğün salgıladığı IgA'lar bakterilerin diş yüzeylerine tutunmasını inhibe eder, ancak ilk kolonize olanlardan *Streptococcus sanguinis* IgA proteazlar üreterek IgA'ları etkisizleştirir ve tutunma gerçekleşir. Oral streptokoklar aynı zamanda adhesinler salgılayarak hem diş dokularına hem de diğer bakteri ve mantarlara tutunmayı kolaylaştırırlar. Oral mikrobiyotadaki bakterilerin kendi aralarında ve *Kandida* mantarları gibi diğer türler arasındaki karşılıklı etkileşim sinerjik etkiyle patojenitelerinin artışına yol açabilmektedir. Örneğin; diş çürüklerinin etyolojik etkeni *S.mutans*, fırsatçı patojen olan *Candida albicans* ile karşılıklı etkileşimle onun diş yüzeylerine tutunmasını sağlayarak karışık ve daha kompleks bir biofilm tabakasının oluşmasına ve dolayısıyla ciddi çürük oluşumuna neden olur. *S.mutans* laktik asit üreterek Kandidaların karbon ihtiyacını karşılar, Kandidalar da oksijen seviyesini düşürerek Streptokokların üremesine uygun ortam temin eder. Ancak biofilimde yeralan *Streptococcus salivarius* bakterisinin *S.mutans* ve *C.albicans*'ın biofilm oluşturmalarını inhibe ettiği görülmüştür (Montelongo-Jauregui ve Lopez-Ribot 2018; Fairiska N 2017). Kandidalarla Mutans grubu Streptokoklar dışındaki diğer Mitis grubu Streptokoklar arasında da doğrudan bir ilişki vardır. Bu gruptan olan *S.gordonii*, *S.sanguinis*, *S.oralis* ve *S.mitis*'in Kandidalarla çoğunlukla sinerjik ilişki içinde biofilm formasyonunda rol oynadıkları ve böylece antimikrobiyal tedaviye direnci arttırdıkları bildirilmiştir. Ancak *S.sanguinis*'in antibakteriyel özellikli bakteriyosin üreterek oral patojenlerden *P.gingivalis* ve *Prevotella intermedia* ve *Kandida* türlerine karşı etki gösterdiği de tespit edilmiştir. Kandidaların Streptokoklar dışında sinerjik etkileşim

içinde olduğu oral mikrobiota bakterilerinden birisi de kronik periodontitisin majör etyolojik etkeni *Porphyromonas gingivalis*'dir. *S.gordonii* ve *C.albicans*'ın *P.gingivalis*'in patojenitesini arttırdığı ve epitelyal hücre göçünü geciktirerek periodontitis'i hızlandırdığı anlaşılmıştır (Montelongo-Jauregui ve Lopez-Ribot 2018, Ma ve ark. 2014). Oral mikrobiota üyelerinin atmosferik stresler karşısında işbirliği yaparak birbirlerini korudukları da görülmüştür. Örneğin zorunlu aerob Neisseria'lar aerobik koşullarda mikst bir biofilimde zorunlu anaerobların üremesini sağlamaktadır (Wade WG 2013).

Bu kompleks biofilm dinamikleri ağızda sağlık ve hastalığın önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen hastalık oluşması için yeterli değildir. Diş çürükleri ve periodontal hastalıkların multifaktöriyel etyolojileri olduğu ve hastalığın 3 temel faktörle tetiklenebileceği kabul edilmiştir: konak, ekolojik çevre ve biofilm (Montelongo-Jauregui ve Lopez-Ribot 2018; Çakır FY 2010; Welin-Neilands ve Svensäter 2007).

Diş çürüğü; diş sert dokularının oral bakteriler tarafından karbonhidratların fermentasyonu sonucu oluşan asitlerin neden olduğu çözünme sürecidir. Sık ve sürekli aşırı karbonhidrat tüketimi tükürüğün tamponlama kapasitesinin yetersiz kalmasına ve sürekli düşük bir pH ortamına yol açar. Bu da oral mikrobiota kompozisyonunun asidürik bakteriler lehine değişimine neden olur (Wade WG 2013). Mutans Streptokoklar ve Laktobasiller en iyi bilinen karyojenik oral bakterilerdir. Asidik ortamda En önemli Mutans Streptokoklardan; *S.mutans* ve *S.sobrinus*'un diş sert yüzeylerindeki biofilm tabakasına tutunmasını sağlayan kilit virulans faktörleri; sukrozdan suda erimeyen polisakkarid olan ve bir tür biyolojik tutkal görevi gören glukan'ı sentezlemeleri, asidojeniteleri ve asit toleransı özellikleridir (Welin-Neilands ve Svensäter 2007). Asit üretimi sürerken biofilm tabakasındaki bazı bakteriler de üre ve argininden amonyak üreterek pH'yı yükseltir ve asit dengesini korumaya çalışır. Türlerdeki suşların metabolik aktiviteleri çok geniş bir yelpazede gerçekleşir ve ekolojik ortam bakteri fenotiplerinin belirlenmesinde çok etkilidir (Wade WG 2013). Karbonhidrat yokluğunda bakterilerin metabolik aktivitesi azalır ve pH artarak çürük için kritik pH değeri olan 5.5'in üzerine çıkar. Bu ortamda diş yüzeyleri tükürükte yüksek konsantrasyonlarda bulunan fosfat ve kalsiyum iyonlarının katkısıyla remineralize olur. Demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri yaşam boyu sürekli

birbirini takip eder ve denge demineralizasyon lehine bozulduğunda çürük gerçekleşir. Çürüğün başlamasında bakterilerin rolü çok büyüktür. Normalde ağız mikrobiotasının önemsiz küçük bir bölümünü oluşturan MS'ler, çok sayıda aktif çürük lezyonu olanlarda predominant bir üye pozisyonuna evrilir. Çürüğün başlangıcıyla ilişkilendirilen en önemli bakteriyel aktördür. Laktobasiller ise fırsatçı mikroorganizmalar olup tek başına çürük etkeni değildir ve daha çok asidürik, asidofilik özellikleriyle kavite oluşmuş çürük lezyonlarının ilerlemesiyle ilişkilendirilirler (Çakır FY 2010). 16S ribosomal DNA (rDNA) sekans temelli klonal analizler geleneksel kültür yöntemleriyle tespit edilemeyen ancak çürük patolojisinde rol oynadığı düşünülen bakterilerin de belirlenmesi ve tanımlanmasına imkan vermiştir. *S.sanguinis*'in rekabetçi gücüyle Mutans Streptokoklardan önce diş yüzeyine tutunup onların yerleşmesini engelleyerek diş sağlığı lehine rol oynadığı anlaşılmıştır. *Actinomyces*'ler çürük başlangıcında önemli bir rol oynarken, *Bifidobakteriler* derin çürüklerde major patojen olabilir (Becker ve ark. 2002). *Veillonella* cinsi bakteriler de yüksek asit üretme kapasiteleriyle çürük oluşumunda etkilidirler. Ayrıca sağlıklı ağızlarla kıyaslandığında; çürük varlığında mikrobiota kompozisyonunda çeşitliliğin azaldığı, çürükler ilerledikçe *S.sanguinis*, *Mitis* Streptokoklar grubu ve *Neisserialar* gibi bakterilerin ya çok az ya da tamamen kaybolduğu gözlenmektedir. Bu da ağız sağlığının restore edilmesi girişimlerinde gözardı edilmemesi gereken bir durumdur (Gross ve ark. 2012).

Periodontal hastalık; oral mikrobiotadaki dengenin bozulması sonucu patojen periodontal mikroorganizmaların konakta immün ve iltihabi cevabı uyarmasıyla başlayan; kronik inflamasyon, destek dokuların ilerleyici harabiyeti ve alveolar kemik kaybıyla karakterize, diş çevresi destek dokularının iltihabıdır (Konopka ve ark. 2012). Yatkın bireylerde periodontal cep oluşumu ile ataşman kaybı oluşur ve cep anaerobik bakterilerle yoğun bir şekilde kolonize olur. Bu bireylerde konak cevabı yetersizdir ve aslında, konak proteazlarıyla doku yıkımına ve lezyon gelişimine katkı yapar. Akabinde dişi destekleyen kemik dokusu kaybı, dişte mobilite ve nihayetinde diş kaybı ile sonuçlanan bir süreç gerçekleşir. Spesifik bir mikrobiota ilerlemiş periodontitislerde söz konusudur. Her ne kadar 'belli bakteriler mi hastalığın başlangıcından sorumludur yoksa inflamasyon ve cep oluşumu mu periodontitis bağlantılı türlerin tercih edeceği şartları yaratır' ikilemi henüz açıklığa kavuşmamış olsa da; konak yatkinliği kesinlikle birincil derecede önemlidir ve sigara kullanımı güçlü bir çevresel etkidir.

Periodontitisle bağlantılı olduğu bilinen bakterilerden *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* önceleri kültür yöntemleriyle belirlenmiş daha sonra DNA analiz yöntemleriyle de kesinleştirilmiştir. Periodontal patojenlere kültür dışı yöntemlerle *Anaeroglobus geminatus*, *Eubacterium saphenum*, *Filifactor alocis*, *Prevotella denticola* ile isimlendirilmemiş Bacteroidetes ve Fretibacterium filumuna ait bakteriler ilave edilmiştir (Wade WG 2013). Periodontal patojenler arasında *F.nucleatum*'un ayrı bir önemi vardır. Bu bakteri periodontal patojenlerin yerleşmesine öncülük eden ilk plak bakterisidir ve varlığı sağlıktan hastalığa geçiş demektir. Salgıladığı maddelerle periodontal doku cevabını başlatır. Proteazları salgılayarak IgA, kollajen ve fibrinojen yıkımını arttırırken, Fusobakteriyel lipopolisakkaridler ile de dişeti epiteli ve makrofajlardan IL-6, IL-1 β , TNF- α ile IL-8 salgılanımını uyarır (Aydın ve Mısırlıgil 2012. s:92). Periodontal patojen olarak nitelendirilen bakteriler daha önceleri **siyah pigmentli bakteriler** olarak gruplandırılmıştır. Gram(-), sporsuz, hareketsiz, zorunlu anaerob çomaklardır. Ağız infeksiyonlarında birincil derecede önemlidirler ve periodontal hastalıklar ve endodontik infeksiyonların patogeneğinde majör rol oynarlar. Öldürücü olabilen baş ve boyun bölgesindeki yumuşak doku infeksiyonlarıyla da önemli derecede bağlantılıdır. Sadece oral mikrobiota değil gastrointestinal sistem boyunca da kolonize olur ve kolon, üst solunum yolu ve ürogenital sistem hastalıklarıyla da ilişkilidir (Nisengard ve Newman 1994, pp:212; Papone ve ark. 2015).

Sonuç olarak gelişmiş moleküler yöntemlerin kullanılması oral mikrobiotanın sağlık ve hastalıktaki fonksiyonu ve kompozisyonu hakkındaki bilgilerimizi büyük ölçüde arttırdı. Bakteri türlerinin çoğunun homojen olmadığı, aynı türün suşları arasındaki genetik çeşitliliğin çok yüksek olduğu (özellikle virulans faktörlerin varlığı ve yokluğu açısından) açığa çıkmıştır. Görüldüğü üzere kommensal mikrobiotayla ilgili hastalıklar tek bir patojen nedeniyle değil çok sayıda türün organize eylemiyle gerçekleşmektedir. Mikroorganizmalar arasındaki karşılıklı etkileşimi anlamak zor olsa da, hastalığa asıl yol açan mekanizma konak mikrobiota ilişkisidir ve çevresel faktörler de önemli bir unsur olarak dikkat çekmektedir (Wade WG 2013).

2.6.6.2. Oral Probiyotiklerin Özellikleri ve Kullanımı

Kemoterapötikler endojen ve eksojen mikroorganizmaların sebep olduğu infeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak antibiyotik direnci, çoklu direnç suşlarının ortaya çıkmasıyla global bir halk sağlığı problemi halini almıştır. Bu talihsiz gelişme araştırmacıları; sağlığın çeşitli alanlarında terapötik amaçla probiyotik bakterilerin uygulanması gibi alternatif antimikrobiyal yaklaşımlara yöneltmiştir (Aggarwal ve Bala 2013).

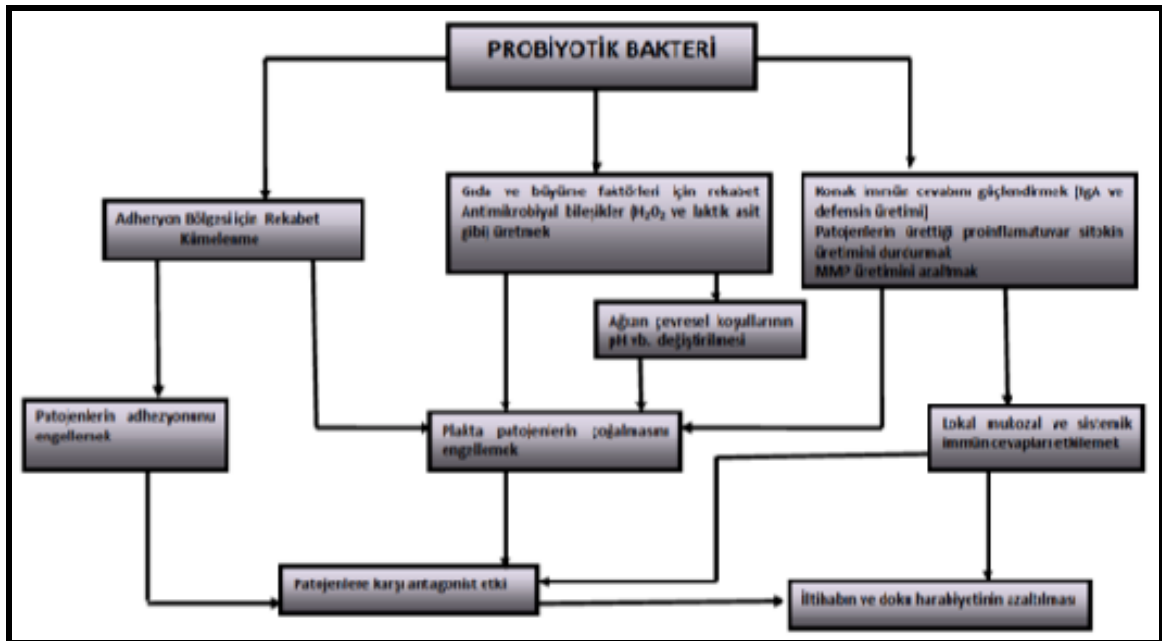
Probiyotiklerin başta gastrointestinal sistem olmak üzere genel sağlığa yaptığı katkıların açığa çıkmasından sonra ağız sağlığının korunmasında da etkili olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla dental ve periodontal sağlığı korumaya yönelik ürünler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu ürünlerin çoğu; Bifidobakteriler, Laktobasiller ve Streptokoklar içermekte ve diş çürükleri, periodontal hastalıklar, Kandida infeksiyonları ve halitosis gibi oral problemlerin çözümüne katkı sağlamak için kullanılmaktadır (Aggarwal ve Bala 2013; Seminario-Amez M 2017).

Probiyotiklerin ağız boşluğundaki etki mekanizmaları bağırsaktakine benzer. Ağızda tutunma ve kolonize olmaları probiyotik etkiler için gerekli görülse de, bağırsak mikrobiotasının normalleştirilmesi gibi olası sistemik etkiler de gözardı edilmemelidir (Haukioja A 2010). Oral probiyotikler ağız dokularındaki olumlu etkileri şu mekanizmalarla (Şekil:1) gösterir:

- Konak iltihap cevaplarının düzenlenmesi; hem bağırsak hem de ağızdaki immüniteden sorumlu bölgelerin aktivasyonu ve regülasyonu ile gerçekleşmektedir. Probiyotikler Waldeyer halkasını oluşturan lingual, faringeal, palatal tonsiller ve adenoidler gibi lenfoid dokuların ve mukoza yüzeylerindeki dendritik hücrelerin oluşturduğu lokal immün sistemi aktive ederek etkili olurlar. Mukozadaki dendritik hücrelerden gelen sinyallerle spesifik bir antijene karşı immün tolerans ya da aktif immün reaksiyon şeklindeki yanıt gerçekleşir. Dendritik hücreler antijenin yakalanması ve T hücrelerine tanıtılması ve aynı zamanda T hücrelerinin aktivasyonundan sorumludur (Jain ve Sharma 2012). Orofaringeal mukoza, gastrointestinal ve solunum sistemi mukozasıyla çoğu özellikleri aynı olsa da kendine özgü ayırıcı özellikler taşımaktadır. Bağırsak mukozasından daha kalın ve yoğun bir mekanik bariyer oluştursa da geçirgen ve frajildir. Periodontal epitel dişi çevre sarar ve

sızdırmazlık oluştursa da mikroorganizma girişi için en zayıf noktadır. Mukoza müküs ile kayganlaştırılır. Tükürük mukozayı kaplar ve sekretuvar IgA, defensin gibi antimikrobiyal peptidler ve enzimler salgılar. Mukoza sitokinden zengin bir ortamdır ve epitel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri TGF- β , IFN- γ , IL-6, IL-10 ve IL-12 gibi çok çeşitli sitokinler üretirler (Wu RQ ve ark. 2014.)

- Patojen bakterilere karşı direkt etki; laktik asit, hidrojen peroksit, bakteriosin ve bakteriosin benzeri antimikrobiyal maddeler üretmek suretiyle doğrudan patojenleri inhibe edebilirler (Laleman ve Teughels 2015).
- Patojenlere karşı indirekt etki de; ağız dokuları ve diş yüzeylerindeki biofilm tabakasına tutunmak ve onların yerine plağa yerleşmek için diğer patojenlerle, adhezyon yüzeyleri ve gıdalar için girdiği rekabetçi mekanizmalar rol oynar. Burada ya plaktaki patojenin yerini alarak ya da onun plağa tutunma kapasitesini sınırlandırarak etkili olur (Laleman ve Teughels 2015).
- Ağız boşluğundaki biofilm çevre koşullarını değiştirerek (Bakarcic ve ark. 2017). Probiyotikler ağız boşluğunda ortam pH'sını düşürerek periodontal hastalığa yol açan dental plak ve diştaşı oluşumunu engellerler (Chopra ve Mathur 2014).



Şekil 2-3: Oral Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları (Haukioja A, 2010'dan modifiye edilmiştir).

Diş çürükleri ve periodontitis gibi dental biofilmin başlatıcı etken olarak rol aldığı ağız hastalıklarının önlenmesinde geleneksel olarak antimikrobiyaller ve antiplak bileşikleri gibi spesifik olmayan plak kontrol yöntemleri kullanılır. Ancak, hastalık etkeni mikroorganizmaların eliminasyonundan ziyade mikrobiyal ekolojik dengenin (homeostasis) restore edilmesine dayalı önleyici yaklaşımlar son zamanlarda önerilmektedir. Bu amaçla prebiyotik ve probiyotikler oral mikrobiyotayı modifiye etme potansiyelleriyle; ağız boşluğundaki diş çürükleri ve periodontitis gibi biofilm aktivitesi ve kompozisyonundaki değişim ve konak reaksiyonu nedeniyle oluşan hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilmektedir. Laktobasiller, Streptokoklar ve Bifidobakteriler en yaygın kullanılan ve araştırılan türler olup gastrointestinal sistem normal mikrobiotasının üyesidir ve ağız boşluğunda kolonize olma potansiyelleri yüksektir (Allaker ve Stephen 2017). Oral probiyotiklerin diş çürükleri, periodontal hastalıklar, *Kandida* infeksiyonları ve halitosis gibi ağız-diş sağlığı alanında etkilerinin araştırıldığı, elde edilen klinik, mikrobiyolojik ve serolojik çıktıların bildirildiği çalışmalardan örnekler aşağıda yer almaktadır (Bakarcic ve ark. 2017).

Juneja ve Kakade, çürük aktivitesi orta ve yüksek 12-15 yaş grubu çocuklarda; *Lactobacillus rhamnosus* hct 70 içeren probiyotik kullanımı sonrası tükürükte mutans streptokoklarının anlamlı derecede azaldığını ve bunun probiyotik kullanımının çürük aktivitesinde düşmeye yol açtığı anlamına geldiğini bildirmişlerdir (Juneja ve Kakade 2012).

Çağlar ve arkadaşları da çalışmalarında *Bifidobacterium* DN-173 010 içeren yoğurt kullanımının tükürükte mutans streptokok sayılarını anlamlı derecede azalttığını göstermişler, ancak Laktobasil sayılarındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Çağlar ve ark. 2005).

Laktobasil türlerini içeren probiyotiklerle yapılan bir çok çalışmada; Laktobasil suşlarının oral ekolojiyi etkileyerek, çürük risk faktörlerini ve insidensi azaltarak etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak Bifidobakterilerle yapılan çok az çalışmada bu tür sonuçlar bulunmuş ve daha sonraki çalışmalarda da Bifidobakterilerin antikaryojenik etkileri doğrulanamamıştır (Coqueiro ve ark. 2018).

Bir pilot çalışmada; *S.oralis*, *S.uberis* ve *S.rattus* içeren ağız gargarası iki farklı dozda kullanılmış, 4 hafta sonunda daha yüksek doz probiyotik içeren gargaranın

tükürük *S.mutans* sayılarında diğer gargaraya kıyasla %60'a kadar azalma gerçekleştirdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da subgingival plakta periodontal patojenler *Campylobacter rectus* ve *Porphyromonas gingivalis*'in de azaldığını tespit etmişlerdir (Zahradnik ve ark. 2009).

Burton ve arkadaşları 3 ay *S.salivarius* M18 kullanımını takiben ciddi bir yan etkinin görülmediğini, plak skorları ve ağız sağlığında iyileşme olduğunu ve düzenli kullanıldığında sağlık yararlarının görülebileceğini bildirmişlerdir (Burton JP 2013).

Iwamoto ve arkadaşları (2010), probiyotik olarak *L.salivarius* suşu kullandıkları çalışmalarında periodontal ceplerdeki iltihabın azaldığını ve halitosis sebebi olan uçucu sülfür bileşiklerinin (VSC) konsantrasyonlarının ciddi oranda düştüğünü tespit ettiler ve sonuç olarak; probiyotik bakteri kullanımının ağız kokusu ve periodontal hastalıkların tedavisinde; mekanik debridmana yardımcı olarak etkili bir terapötik yaklaşım olabileceğini ileri sürdüler.

Szkaradkiewicz ve arkadaşları (2014); *L.reuteri* suşu içeren probiyotik kullanan periodontitisli hastalarda; dişeti oluşu IL-17, IL-1 β , TNF- α proinflamatuvar sitokin değerlerinde azalma ve klinik parametrelerde iyileşme görüldüğünü; bunun probiyotik kullanımının hastalık aktivitesini azaltabileceği şeklinde yorumlanabileceğini bildirmişlerdir.

Mendonça ve arkadaşları (2012); yerleşik mikrobiyotada dengesizlik sonucu özellikle yaşlılarda artmış olan fırsatçı patojenlerden kandidaların sayısının ve bunlara karşı gelişen anti-Candida IgA miktarının, *L.casei* ve *B.breve* içeren probiyotik kullanımı sonucu anlamlı olarak azaldığını ve oral kandidiyazın kontrolünde bu probiyotiklerin kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Diş çürükleri ve periodontitis gibi plakla ilgili hastalıkların önlenmesi çabalarının yönü son yıllarda hastalık etkeni mikroorganizmaların eliminasyonundan ziyade mikrobiyal-ekolojik dengenin yeniden restorasyonu esasına doğru evrilmiştir. Probiyotik ve prebiyotik kullanımı bu çabaların bir parçası olarak ümit vadedicidir (Allaker ve Stephen 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 15 Mayıs 2015- 20 Nisan 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir prospektif müdahale çalışmasıdır.

3.3. Araştırmada Evren ve Örneklemi

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğine tedavi için başvuran Tip 2 diyabet hastaları araştırmanın evrenini oluşturmuştur.

Bu klinikte tedavi gören en az 6 aylık T2DM tanısı almış, HbA1c'si %10'un altında olan, araştırmaya dahil etme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olarak onay veren (Ek 2: Gönüllülerin Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu) 30-65 yaş grubundan 93 kişi çalışma grubunu (örneklemi) oluşturmuştur. Araştırmanın örnek seçiminde probiyotik kullanan müdahale grupları ve kontrol grubu arasında ölçülen parametrelerden *S.mutans* koloni sayısında ortalama 2,5 birimlik farkı ($2,5 \times 10^5$) tahmini 3 birimlik standart sapmayla anlamlı bulabilmek için her bir grup için $n:28$ olarak hesaplanmıştır (Tip1 hata $\alpha: \%5$, Tip2 hata $\%20$, Güç: $\%80$ kabul edilmiştir). Muhtelif sebeplerle çalışma dışı kalma ve kayıplar gözönünde tutularak grupların; örneklemi en iyi şekilde temsil edebilmeleri için asgari 30 kişiden oluşmasına karar verilmiştir.

3.4. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

3.4.1. Dahil Edilme Kriterleri

- En az 6 aylık T2DM tanısı konmuş ve tedavi protokolü düzenlenmiş 30-65 yaş grubundaki kadın ve erkek hastalar
- HbA1c'nin $\%10$ 'dan az olduğu hastalar

- DMF-T değerinin en az 5 olduğu, en az 3 mm dişeti cep derinliğinin olduğu, en az 15 doğal dişi mevcut hastalar
- Düzenli probiyotik preparatı kullanmayanlar
- Çalışma protokolüne uyum sağlayabilme yeteneği olanlar

3.4.2. Dahil Edilmeme Kriterleri

- Çalışmaya başlamadan önceki son bir ay içinde veya çalışma sırasında antibiyotik ve/veya antienflamatuvar, kortikosteroid veya antimikrobiyal gargara tedavisi alanlar
- İmmün yetmezliği veya immunosupresif tedavi altında olanlar
- Barsak kısılığı veya aktif ülseratif kolit, Crohn hast. gibi enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar
- Probiyotik içeriğindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlar
- Karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi multi organ yetmezliği olanlar
- Kanser, artrit, lupus, Sjögren sendromu, nezle, grip gibi kronik veya akut bir hastalık tedavisi altında olanlar
- Ağız içi akut apikal abse bulunanlar
- Hamilelik veya emzirme döneminde olanlar
- Hipertansiyon ve hiperlipidemi dışında ilerlemiş diyabet komplikasyonları olanlar
- Santral venöz kateteri olanlar
- Kalp kapak protezi olanlar
- Akut pankreas iltihabı olanlar
- Alfa Glukozidaz enzimleri (Acarbose vb.) kullananlar

3.5. Araştırmanın Hipotezleri

H₀: Probiyotik kullanımının Tip 2 DM’li hastalarda glisemik indeks ve ağız-diş sağlığının mikrobiyolojik, serolojik ve klinik göstergeleri üzerinde etkisi yoktur.

H₁: Probiyotik kullanımının Tip 2 DM’li hastalarda glisemik indeks ve ağız diş sağlığının mikrobiyolojik, serolojik ve klinik göstergeleri üzerinde etkisi vardır.

3.6. Araştırmada Kullanılan Test Materyalleri

Araştırmada 2 farklı probiyotik ve plasebo kullanılmıştır.

1. Probiyotik; Dentoblis® adı verilen 4 milyar (4×10^9 CFU) dan az olmayan *Streptococcus salivarius M18* suşu içeren pastil,

2. Probiyotik ise Prodegin® adı verilen toplamda 30 milyar (3×10^{10} CFU) dan az olmamak üzere; *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. paracasei*, *L. plantarum* gibi 5 farklı laktobasil suşu içeren çiğneme tabletidir.

Plasebo olarak da, probiyotik tabletlerle tamamen aynı içerik, büyüklük (810 mg), tat ve görüntüde olan ancak probiyotik bakteri içermeyen preparatlar kullanıldı. Her üç materyal de içeriğinde xylitol barındırmaktaydı.

Probiyotikler ve plasebo tabletler aşağıda yer alan üretici firmalar tarafından bu çalışmada kullanılmak üzere bedelsiz olarak verilmiştir.

1- Bluestone Pharma (Dentoblis®); Rathausstr.14, 6340 Baar, Switzerland

2- Klaire Labs (Prodegin®) ; 795 Trademark Drive, Reno, NV 89521, ABD

3- Bluestone Pharma (Plasebo); Rathausstr.14, 6340 Baar, Switzerland

3.7. Araştırmaya Katılan Merkezler

- İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Toplum Ağız Diş Sağlığı
- İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
- İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Moleküler Tıp Anabilim Dalı
- İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
- İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

3.8. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

- İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Diyabet Polikliniği Hasta kayıtları
- Diş çürüğü ve periodontal hastalık klinik indeks ölçümleri, mikrobiyolojik, serolojik ve biyokimyasal analizler
- Kişiler ile yüzyüze görüşme

3.9. Araştırma Tasarımı ve Uygulama

Ayrıntılı klinik muayeneler, stimüle tükürük örnekleri ve dişeti oluğu likiti alınması İ.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Diyabet Kliniğinde, mikrobiyolojik kültür işlemleri İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Dişeti oluğu sıvısında proinflatuvar sitokin ölçümleri ise İ.Ü. Aziz Sancar DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın aşamaları şu şekildedir;

Çalışma gruplarının belirlenmesi, ağız-diş sağlığı eğitimi, başlangıç ve son klinik muayeneler ile araştırmaya konu olan tükürük, dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması ve ilgili birimlere ulaştırılması Diyabet kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmayı ‘Gönüllü Rıza Formunu’ (Ek 1:Gönüllü Rıza(Olur) Formu) imzalayarak kabul eden ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan gönüllülere ağız-diş sağlığı konusunda bilgilendirme (AHE: Ağız Hijyeni Eğitimi) yapılmış, 1 hafta sonra ilk muayeneler ve 1. örneklerin toplanması için randevu verilmiştir. Eğitim, model üzerinde doğru fırçalamanın ve fırçalama zamanlarının öneminin anlatılmasını, ağız içinde temizlenemeyen bölgelerin hastalara gösterilmesini kapsamıştır. Hastalara fırça ve macun verilerek düzenli ağız bakımı yapmaları önerilmiştir.

Muayene takımı ve Williams tip periodontal sonda kullanılarak klinik muayeneler yapılmış, anamnez alınmış ve muayene formundaki (Ek 2: Hasta Muayene Formu) klinik indeks bölümüne kayıt edilmiştir.

- a) Çürük ve sonuçları için: DMF-T indeksi; ağızda mevcut toplam çürük sayısı, çürük nedeniyle diş kaybı ve dolgu sayısının tespitine dayalı bireyin yaşam boyu çürük deneyimini belirleyen bir indekstir.

b) Dişeti ve periodontal dokuların sağlığının tespiti için Periodontal Hastalık İndeksi (PDI) kullanılmış olup bu indekse göre dişeti ve klinik ataşman durumu 0-6 arası skorla değerlendirilmiştir. PDI, periodontitis teşhisi için altın standart kabul edilen ve mine-dentin sınırının ötesine geçen periodontal destek doku kaybını temsil eden klinik ataşman kaybının ölçülmesine dayanır. Klinik ataşman kaybı hastalığın aktivitesinden ziyade birincil olarak hastalığın bıraktığı sekeli ölçer. PDI; dişeti durum değerlendirmesi (0,1,2,3 skorları) ile klinik ataşman seviyesi ölçümünü birleştiren (4,5,6 skorları) bir indekstir. Ağızdaki tüm dişler değil, 'Ramfjord dişleri' olarak bilinen ve tüm ağızın periodontal durumunu yansıtabilen 6 indeks diş (16, 21, 24, 36, 41, 44) etrafında 4 bölgede (Mesial, Distal, Vestibül, Lingual) esas alınarak Michigan Üniversitesi Williams işaretlemeli 'O' periodontal sonduyla cep ölçümleri yapılmıştır. İndeks dişlerden eksik olanlar varsa yerine başka diş seçilmemiş, mevcut olanları değerlendirmeye alınmıştır. PDI skoru 6 olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

'0' skoru iltihap belirtisi olmayan sağlıklı dişetini gösterirken;

'1' skoru hafiften orta dereceye uzanan diş etrafında iltihabi dişeti değişiklikleri

'3' skoru hafiften orta derece ciddiyette diş çepçevre saran gingivitis seviyelerini göstermektedir.

'4' skoru diş etrafında yapılan 4 farklı ölçümden herhangi birinde 3mm'yi geçmeyen cep derinliğini,

'5' skoru 3-6 mm'lik cep derinliğini,

'6' skoru ise 6mm veya daha fazla cep derinliğinin varlığını göstermektedir.

Çürük aktivite testi kapsamında değerlendirilen *S.mutans*, Laktobasiller ve *Kandida* sayımı için bir parça parafın 5 dakika çiğnetildikten sonra alınan uyarılmış tükürük örnekleri yaklaşık 2 ml olacak şekilde steril bir plastik kapta toplanarak soğuk zincir prosedürüyle mikrobiyoloji laboratuvarına kültür için gönderilmiştir.

Oraflow™ Periopaper kağıt şeritlerin nazikçe, her hastada seçilen bir diş için 3 adet olmak üzere dişeti cebi girişine yerleştirilerek 60 saniye bekletilmesiyle toplanan dişeti oluğu sıvısı buz içindeki Eppendorf tüplere aktarıldıktan sonra enflamatuvar sitokin ölçümleri için DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarına yönlendirilmiş ve çalışma yapıncaya kadar -70°C de saklanmıştır. Kanla bulaşmış

olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Sitokin seviyeleri ölçümü hassasiyeti yüksek Luminex® xMAP teknolojisi kullanılarak firma protokolüne uygun yapılmış olup, ölçüm öncesi örnekler oda sıcaklığında çözülmüş ve ayrıştırma için fosfatla tamponlanmış salin (PBS) eklenerek vortex'de homojenize edilip işlem gerçekleştirilmiştir.

Örnek alma işlemleri, sondalama işleminin kanamaya neden olma ve dişeti cebi içeriğini değiştirme olasılığından dolayı klinik muayenelerden önce gerçekleştirilmiştir.

Dişeti veya periodontal dokuları sağlıklı olanlar çalışmaya dahil edilmemiş, dişeti muayenesi ve periodontal cep ölçümlerine göre ileri düzeyde periodontitisi olanlar ve cep derinliği 6 mm'nin üstünde olan hastalar çalışma kapsamına alınmamış, Periodontoloji kliniğine tedavi için yönlendirilmiştir.

Dişeti muayenesi ve periodontal cep ölçümlerine göre PDI skoru 2, 3, 4, 5 olanlar çalışma gruplarını oluşturmuştur.

İlk muayeneleri yapılan ve ilk örnekleri alınan hastalar rastgele örnekleme yöntemiyle, 2 adet müdahale grubu ve 1 adet plasebo veya kontrol grubu olacak şekilde 3 gruba tayin edilmiştir. Birinci müdahale grubuna 4 hafta süreyle, her gece yatmadan evvel dişler fırçalandıktan sonra 1 adet DENTOBLIS® (oral floradan izole edilen en az 4×10^9 CFU Streptococcus salivarius M18 suşu içeren) probiyotik pastil, ikinci müdahale grubuna da 4 hafta süreyle PRODEGIN® (barsak florasından izole edilen ve toplamda 30 milyar CFU çeşitli laktobasil suşlarını içeren) probiyotik çiğneme tableti günde bir kez uygulanırken, üçüncü gruba da aynı prosedürle plasebo uygulanmıştır. Plasebo preparatı probiyotik preparatlarıyla aynı görünüm ve tatta olacak şekilde hazırlanmıştır.

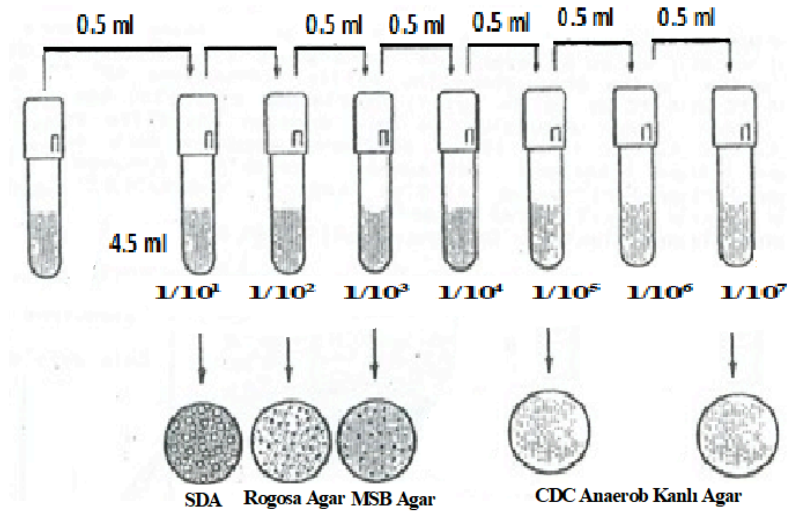
4 haftalık probiyotik uygulamasının sonunda her üç grupta da çalışma başlangıcındaki indeks ve mikrobiyolojik-moleküler ölçümler tekrarlanmıştır. Çalışmaya katılanların klinik muayene ve örneklerinin alınması işlemi gruplara atama işleminden ve hangi grubun hangi probiyotiği kullandığından habersiz (kör) araştırmacı Murat Tokgöz tarafından yapılmıştır. Gruplara tayin işlemi ve probiyotik dağıtımı rastgele yöntemle Koordinatör Prof. Dr. Ferda DOĞAN ve çalışmaya katılmayan bir klinik yetkilisi tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.9.1. Mikrobiyolojik Ölçümler: Tıbbi Mikrobiyoloji

Hastalardan tükürük örnekleri probiyotik öncesi ve bir aylık probiyotik kullanımı sonrası olmak üzere iki defa alınmıştır. Uyarılmış tükürük örneklerinden hazırlanan kültürlerde *S. mutans*, Laktobacillus, Siyah pigmentli bakteriler ve Maya hücresi koloni sayısı 10 katlı seri sulandırım yapıp uygun besiyerlerine ekilerek saptanmıştır.

3.9.1.1. Örneklerin Ekimi ve Çoğaltılması

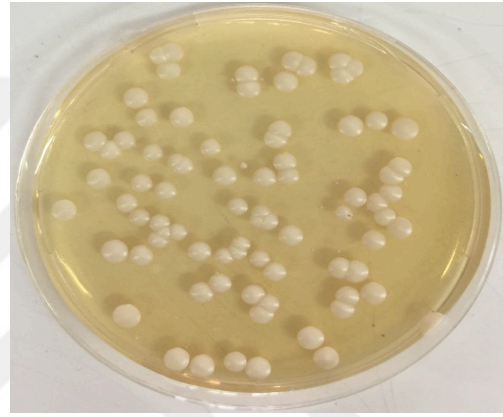
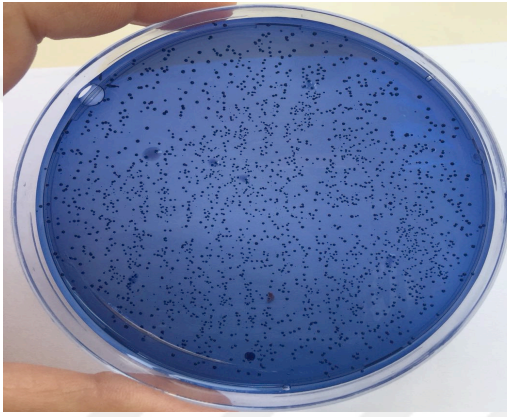
Laboratuvara ulaştırılan tükürük örnekleri bir dakika süre ile vortekslenmiş ve 0.5 ml örnek alınarak, 4.5 ml'lik beyin kalp infüzyon (BHI) buyyon besiyerine 10^1 'den 10^7 'ye kadar on katlı seri dilüsyonu yapılmıştır (Şekil 3-1). 10^7 dilüsyonu yapılan örnekten 0.1 ml anaerob bakteri ve siyah pigmentli bakteri sayısını belirlemek için CDC anaerob kanlı agara ekim yapılmış ve anaerob kavanozunda 37°C 'de 7 gün inkübe edilmiştir. Ayrıca, 10^5 dilüsyonu yapılan örnekten 0.1 ml fakültatif anaerob bakteri sayısını belirlemek için CDC anaerob kanlı agara ekim yapılarak mum söndürme kavanozunda 37°C 'de 48 saat inkübe edilmistir. 10^3 dilüsyonu yapılan örnekten 0.1 ml Mutans Streptokokları saymak için Mitis Salivarius Bacitracin (MSB) agara, 10^2 dilüsyonu yapılan örnekten 0.1 ml Laktobasilleri saymak için Rogosa agara ve 10^1 dilüsyonu yapılan örnekten 0.1 ml maya hücrelerini saymak için Sabouraud Dextrose Agar (SDA)'a ekim yapılarak mum söndürme kavanozunda 37°C 'de 48 saat inkübe edilmiştir.



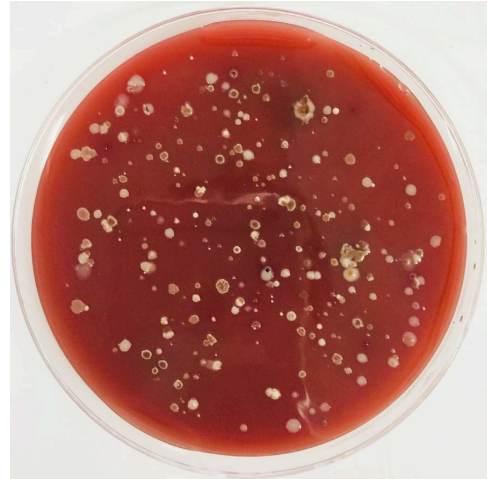
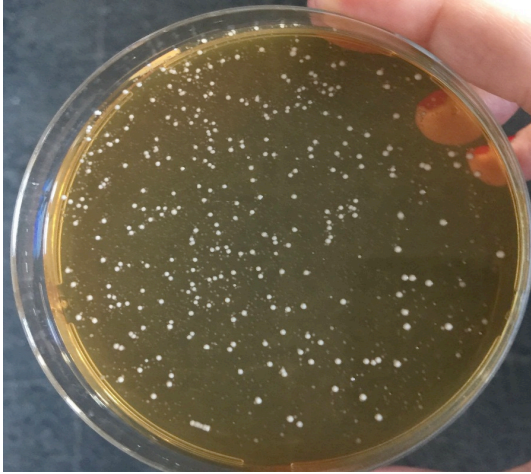
Şekil 3-1: Tükürük örneklerinin beyin-kalp infüzyon buyon besiyerinde sulandırımı ve besiyerlerine ekimi

3.9.1.2. Kullanılan Besiyerleri

- Beyin-kalp infüzyon sıvı besiyeri, Merck
- Mitis salivarius bacitracin (MSB) agar, Merck
- Sabouraud Dextrose Agar (SDA), Merck
- Triptick Soy Agar, Merck
- Rogosa agar, Merck
- Sakkaroz, Merck
- Yeast extract granulated, Merck



a. MSB agarda üreyen mutans streptokok koloniler b. SDA'da üreyen maya hücresi koloniler



c. Rogosa agarda üreyen Laktobasil koloniler d. CDC kanlı agarda üreyen anaerob kolonileri

Şekil 3-2: Kullanılan besiyerleri ve üreyen koloniler

3.9.2. Serolojik ölçümler : DETAE

Oraflow™ Periopaper kağıt şeritlerin dişeti cebi içerisinde 60 saniye bekletilmesiyle toplanan dişeti oluğu sıvısı, kanla bulaşmış olanlar çalışma dışı bırakılarak Eppendorf tüplere aktarıldıktan sonra inflamatuvar sitokin ölçümleri için DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarına yönlendirilmiş ve çalışma yapıncaya kadar -70°C de saklanmıştır. Çalışma öncesi örnekler Luminex® cihazı çalışma protokolü doğrultusunda dondurucudan çıkarılarak 500 µL fosfatla tamponlanmış serum fizyolojik (PBS) içeren solüsyonla sulandırılarak 1 gece +4 derecede bekletildikten sonra 400g'de 4 dakika santrifüje edilerek analize hazırlanmıştır

Alınan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde IL-1β, IL-6, IL-12, IL-10, TNF-α, MMP-8 ve IFN-γ gibi inflamatuvar sitokin düzeyleri Luminex® xMAP teknolojisi kullanılarak İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında tespit edilmiştir. Çalışmada geleneksel Elisa immunassay yöntemi yerine Luminex® xMAP teknolojisinin kullanılması; çok az DOS miktarlarıyla aynı anda 7 farklı sitokinin daha ekonomik maliyetlerle ölçülebilmesine imkan vermiştir.

3.9.3. Biyokimyasal Ölçümler

T2DM'nin klinik seyrinin önemli göstergelerinden olan kan plazmasında Fructosamine ve C-reaktif protein (CRP) ölçümleri probiyotik kullanımı öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa yapılmıştır.

3.10. Araştırmanın Desteği ve Etik Yönü

Araştırma TDK-2016-20104 kodlu Doktora projesi ve TOA-2016-20353 kodlu ÖNAP projesi olmak üzere İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi(BAP)'nden 2 ayrı proje desteği alınmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan probiyotikler üretici firmalar tarafından hibe edilmiştir.

Araştırma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna 2015/1251 dosya numarası ile başvurulmuş, 14.08.2015 tarih ve 13 sayılı toplantı sonucunda etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireyler araştırmanın amacı ve yöntemi konusunda bilgilendirildikten ve Etik Kurul tarafından onaylanan Gönüllü Rıza Formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma süresince ve sonrasında Helsinki Bildirgesi etik ilkeleri doğrultusunda hareket edilmiştir.

Çalışmada kullanılan probiyotikler FDA ve EFSA tarafından genellikle güvenilir kabul edilen ürün (GRAS ve QPS) onayı almış ve antibiyotik duyarlılık testleri gibi güvenlik aşamalarından geçmiş olmasına rağmen çok az da olsa teorik olarak antibiyotik direnci geninin transferi, bakteriyemi ve gastrointestinal sistemde rahatsızlıklar gibi potansiyel riskler sözkonusu olabilmektedir. Probiyotiklerle ilgili advers olay olarak bildirilen nadir vakalar immün yetmezlikli hastalarda görülmüş ancak probiyotik bakterileriyle nedensellik ilişkisi kurulamamıştır. Çalışmanın yürütüleceği kliniğin İstanbul Tıp Fakültesi bünyesinde ve deneyimli bir ekibe sahip olması ve ayrıca hastaların kliniğin düzenli ve sürekli hastası olması olası problemlerin yaşanması riskini enaza indirmektedir. Ancak yine de hastalar olumsuz etkiler konusunda bilgilendirilmiş ve istenmeyen bir olay gerçekleştiğinde araştırmacıya bildirmesi konusunda uyarılmış ve ihtiyaç halinde uygun, yeterli tıbbi bakım alması araştırmacı tarafından sağlanmıştır. Probiyotik kullanımıyla ilişkilendirilmese bile, probiyotik kullanımının durdurulmasına, durumu stabil olana kadar hastanın izleminin sürdürülmesine karar verilmiştir.

3.11. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmadan elde edilen veriler IBM-SPSS 22.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı testlerden sayı, yüzde, ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerlerden yararlanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile bakılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin varlığında, bağımlı gruplarda ortalamaların karşılaştırmasında nonparametrik testlerden Wilcoxon İşaretli Sıra testinden yararlanılmıştır. Kategorik değişkenlerin yer aldığı sigara, yaş ve cinsiyet açısından grupların homojenliğinin karşılaştırılmasında Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Bağımsız 3 grup arasında ortalamalardaki farkların değerlendirilmesinde ise Kruskal-Wallis varyans analizinden yararlanılmıştır. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bağımsız gruplar arasındaki farkın anlamlılığının hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için ikili gruplar oluşturularak Kruskal-Wallis varyans analizi sonrası Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U analizi uygulanmış, anlamlılık düzeyi 3 grup için $0,05/3=0,0167$ olarak kabul edilmiştir (Aksakoğlu G 2013; pp.236).

3.12. Araştırma Takvimi

- Literatür taranması: 15.04.2015- 25.03.2019
- Araştırmanın planlanması: 15.05.2015- 31.08.2015
- Verilerin toplanması: 16.09.2015- 18.09.2018
- Veri tabanının oluşturulması ve dñzenlenmesi: 20.11.2015- 26.12.2018
- Verilerin analizi: 21.11.2018- 15.01.2019
- Tezin yazımı: 03.07.2018- 05.05.2019



4. BULGULAR

Çalışmanın örneklemini 93 kişi oluşturmuştur. 10 kişi çağrıldıkları halde işyerinden izin alamadıkları için ya da özel gerekçelerle 2. randevuya gelemeyerek çalışma dışı (drop-out) kalmıştır. 83 kişinin mikrobiyolojik kültürleri yapılabilmüş, 3 kişinin bulantı problemi nedeniyle DOS örnekleri alınamadığından çalışmada kapsam dışı kalmış ve 80 kişinin sitokin analizleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılanlar tarafından probiyotik kullanımına bağlı herhangi bir şikayet bildirilmemiş ve advers etki olarak nitelendirilebilecek bir soruna rastlanmamıştır. Çalışma sonucu elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

4.1. Mikrobiyolojik Kültür Sonuçları

Toplam 83 kişiye ait uyarılmış tükürük örneklerinin İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında kültürleri yapılarak üreyen bakteri ve kandida koloni sayıları tespit edilmiştir.

Tablo 4-1: Cinsiyet, yaş ve sigara içme durumlarına göre grupların karşılaştırması (N=83).

	Probiyotik						p
	Grup 1 (Dentoblis)		Grup 2 (Prodegin)		Grup 3 (Plasebo)		
	n	%	n	%	n	%	
Cins							
Kadın	18	54,5	17	56,7	14	70,0	0,512
Erkek	15	45,5	13	43,3	6	30,0	
Yaş							
30-50	13	39,4	10	33,3	8	40,0	0,850
51-65	20	60,6	20	66,7	12	60,0	
Sigara							
Evet	5	15,2	3	10,0	1	5,0	0,506
Hayır	28	84,8	27	90,0	19	95,0	

Fisher's Exact Test.

Araştırmada grup 1'in yaş ortalaması 51,86, grup 2'nin yaş ortalaması 52,47, grup 3'ün yaş ortalaması 49,20 olarak bulunmuştur. Gruplarda kadınlar, 51-65 yaş arasında olanlar ve sigara içmeyenler daha fazla orandadır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-1).

Tablo 4-2: Örneklemin (Tüm grupların) müdahale öncesi ve sonrası tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (n=83).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.
CO ₂ -1 (x10 ¹⁰)	3,91	2,11	3,57	0,60	9,10
CO ₂ -2 (x10 ¹⁰)	3,89	2,85	3,60	0,40	22,10
Anaerob-1 (x10 ¹⁰)	6,15	2,91	6,14	0,80	19,20
Anaerob-2 (x10 ¹⁰)	6,28	5,80	5,48	0,50	50,50
ZorunluAnaerob-1 (x10 ⁹)	28,69	67,69	19,40	1,00	617,00
ZorunluAnaerob-2 (x10 ⁹)	24,68	32,75	18,30	0,30	284,00
S.mutans-1 (x10 ⁵)	40,00	60,74	20,20	1,90	304,00
S.mutans-2 (x10 ⁵)	37,39	55,55	26,10	1,10	493,00
Laktobasil-1 (x10 ⁴)	67,96	156,57	24,10	0,10	980,00
Laktobasil-2 (x10 ⁴)	40,91	60,31	25,00	0,17	397,00
Mayalar-1 (x10 ²)	31,05	58,20	12,00	0,00	420,00
Mayalar-2 (x10 ²)	17,68	31,97	8,00	0,00	245,00
Siyahpigmentli-1 (x10 ⁸)	14,52	17,11	11,00	1,00	140,00
Siyahpigmentli-2 (x10 ⁸)	9,84	11,53	8,00	0,00	90,00
Fruktozamin (1)	3,54	0,67	3,43	2,34	5,60
Fruktozamin (2)	3,38	0,68	3,25	2,35	6,06
CRP (1)	5,32	6,59	3,25	0,07	34,39
CRP (2)	4,50	4,60	2,89	0,16	23,32
DMF (1)	7,55	2,69	7,00	1,00	15,00
DMF (2)	7,55	2,69	7,00	1,00	15,00
PDI (1)	4,05	0,22	4,00	4,00	5,00
PDI (2)	4,05	0,22	4,00	4,00	5,00

Toplam 83 kişiden oluşan örneklemin müdahale öncesi ve sonrası ortalamaları yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Örneklemi oluşturan T2DM’li hastaların DMF-T ortalaması 7,55 ve PDI ortalaması ise 4,05 olup, her iki ağız- diş sağlığı göstergesinde de müdahale sonrası değişim gözlenmemiştir. Diğer tüm ölçüm değerlerinde (Anaerob hariç) müdahale sonrası ortalamalarda düşme izlenmektedir (Tablo 4-2).

Tablo 4-3: Grup 1 (Dentoblis®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=33).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.	Test değeri	p
CO ₂ -1 (x10 ¹⁰)	4,77	2,24	4,61	0,60	9,14	-0,688	0,491
CO ₂ -2 (x10 ¹⁰)	5,26	3,79	4,27	1,98	22,10		
Anaerob-1 (x10 ¹⁰)	7,30	3,23	7,36	0,80	19,20	-0,331	0,741
Anaerob-2 (x10 ¹⁰)	8,89	8,27	7,53	3,24	50,50		
ZorunluAnaerob-1 (x10 ⁹)	42,06	105,46	19,60	1,00	617,00	-1,269	0,205
ZorunluAnaerob-2 (x10 ⁹)	36,82	47,90	27,40	9,10	284,00		
S.mutans-1 (x10 ⁵)	60,42	77,91	31,40	2,00	304,00	-0,375	0,707
S.mutans-2 (x10 ⁵)	54,01	81,17	37,60	11,30	493,00		
Laktobasil-1 (x10 ⁴)	95,32	185,79	26,50	0,30	980,00	-0,670	0,503
Laktobasil-2 (x10 ⁴)	51,81	77,91	29,70	10,90	397,00		
Mayalar-1 (x10 ²)	27,35	29,85	12,00	0,00	105,00	-2,961	0,003**
Mayalar-2 (x10 ²)	17,97	23,19	8,00	0,00	84,00		
Siyahpigmentli-1 (x10 ⁸)	19,45	23,19	14,90	5,00	140,00	-3,165	0,002**
Siyahpigmentli-2 (x10 ⁸)	12,58	15,47	9,00	0,00	90,00		
Fruktozamin (1)	3,60	0,63	3,64	2,34	4,90	-4,084	0,000***
Fruktozamin (2)	3,39	0,73	3,23	2,41	6,06		
CRP (1)	5,42	6,64	3,24	0,07	27,85	-1,805	0,071
CRP (2)	4,23	4,18	2,66	0,16	15,72		
DMF (1)	7,33	2,48	7,00	3,00	13,00	0,000	1,000
DMF (2)	7,33	2,48	7,00	3,00	13,00		
PDI (1)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00	0,000	1,000
PDI (2)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00		

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 4-3'te Dentoblis müdahale grubuna (Grup1) dahil olan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası alınan tükürük örneklerinden mikrobiyolojik kültür sonucu elde edilen veriler yer almaktadır. 30 gün boyunca günde 1 kez Dentoblis® pastil kullanımı sonunda laktobasiller, maya-mantarlar ve siyah pigmentli bakteri koloni sayısı ortalamalarında azalma görülürken; bu azalmanın maya-mantarlar (**p=0,003**) ve siyah pigmentli bakteriler için (**p=0,002**) anlamlı olduğu, CO₂ ve anaerob koloni sayısı ortalamalarındaki artmanın ise anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (**p>0,05**). Zorunlu anaerob ve mutans streptokoklarda da anlamlı olmayan düşmeler tespit edilmiştir (**p>0,05**). Müdahale sonrası biyokimyasal parametrelerden fruktozamin ortalamalarındaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmış (**p=0,000**); CRP ortalamalarındaki düşüşte gözlenen farklılığın ise anlamlı olmadığı gözlenmiştir

($p>0,05$). Ağız-diş hastalıkları göstergelerinden olan PDI ve DMF-T değerlerinde ise müdahale sonrası hiçbir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-3).

Tablo 4-4: Grup 2 (Prodegin®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=30).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.	Test değeri	p
CO ₂ -1 (x10 ¹⁰)	2,41	1,27	2,38	0,60	5,10	-0,946	0,344
CO ₂ -2 (x10 ¹⁰)	2,32	1,18	2,30	0,40	4,73		
Anaerob-1 (x10 ¹⁰)	4,45	2,30	4,11	0,80	9,83	-1,728	0,084
Anaerob-2 (x10 ¹⁰)	3,81	2,01	3,45	0,50	8,95		
ZorunluAnaerob-1 (x10 ⁹)	19,89	17,64	17,45	1,00	75,30	-1,378	0,168
ZorunluAnaerob-2 (x10 ⁹)	16,29	14,08	11,10	0,30	51,20		
S.mutans-1 (x10 ⁵)	15,82	17,36	10,25	1,90	83,40	-0,051	0,959
S.mutans-2 (x10 ⁵)	22,12	23,89	14,85	1,10	96,00		
Laktobasil-1 (x10 ⁴)	53,04	170,23	9,40	0,10	880,00	-1,944	0,052
Laktobasil-2 (x10 ⁴)	32,66	55,60	19,90	0,17	310,00		
Mayalar-1 (x10 ²)	36,73	89,82	5,50	0,00	420,00	-1,630	0,103
Mayalar-2 (x10 ²)	18,59	46,41	4,00	0,00	245,00		
Siyahpigmentli-1 (x10 ⁸)	9,64	11,84	6,00	1,00	62,00	-1,721	0,085
Siyahpigmentli-2 (x10 ⁸)	7,00	8,43	3,00	0,00	35,00		
Fruktozamin (1)	3,53	0,79	3,33	2,48	5,60	-2,973	0,003**
Fruktozamin (2)	3,39	0,71	3,25	2,48	5,47		
CRP (1)	6,08	7,81	3,72	0,17	34,39	-1,923	0,054
CRP (2)	4,55	4,62	3,04	0,35	22,80		
DMF (1)	7,73	2,66	7,50	1,00	15,00	0,000	1,000
DMF (2)	7,73	2,66	7,50	1,00	15,00		
PDI (1)	4,13	0,35	4,00	4,00	5,00	0,000	1,000
PDI (2)	4,13	0,35	4,00	4,00	5,00		

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 4-4'te Prodegin® müdahale grubuna (Grup 2) dahil olan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası alınan tükürük örneklerinden mikrobiyolojik kültür sonucu elde edilen veriler yer almaktadır. 30 gün boyunca günde 1 kez Prodegin® çiğneme tableti kullanımı sonunda fruktozamin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Mikrobiyolojik kültür sonuçlarında ve ağız-diş sağlığı göstergelerinde anlamlı bir değişim belirlenmemiştir ($p>0,05$). Laktobasil koloni sayılarında görülen artışın anlamlılık düzeyi $p=0,052$ ve CRP seviyelerinde gözlenen azalmada $p=0,054$ olarak gözlenmiştir (Tablo 4-4).

Tablo 4-5: Grup 3 (Plasebo) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=20).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.	Test değeri	p
CO ₂ -1 (x10 ¹⁰)	4,75	1,63	4,58	1,78	8,14	-2,950	0,003**
CO ₂ -2 (x10 ¹⁰)	3,98	1,25	3,94	1,58	6,02		
Anaerob-1 (x10 ¹⁰)	6,82	1,88	7,04	3,25	10,20	-3,061	0,002**
Anaerob-2 (x10 ¹⁰)	5,68	1,46	5,61	2,52	7,83		
ZorunluAnaerob-1 (x10 ⁹)	19,83	7,47	20,50	3,20	33,40	-2,297	0,022*
ZorunluAnaerob-2 (x10 ⁹)	17,22	5,92	18,20	5,60	29,60		
S.mutans-1 (x10 ⁵)	42,58	59,89	23,45	11,70	286,00	-0,056	0,955
S.mutans-2 (x10 ⁵)	32,85	21,97	28,00	5,80	85,70		
Laktobasil-1 (x10 ⁴)	45,21	35,10	33,15	0,44	146,00	-1,848	0,065
Laktobasil-2 (x10 ⁴)	35,30	20,21	26,05	11,10	72,30		
Mayalar-1 (x10 ²)	28,65	26,88	20,50	6,00	116,00	-3,454	0,001**
Mayalar-2 (x10 ²)	15,86	14,54	9,50	0,00	49,00		
Siyahpigmentli-1 (x10 ⁸)	13,70	7,91	12,00	6,00	32,00	-2,298	0,022*
Siyahpigmentli-2 (x10 ⁸)	9,56	6,07	8,00	0,00	28,00		
Fruktozamin (1)	3,45	0,53	3,42	2,52	4,40	-1,064	0,287
Fruktozamin (2)	3,36	0,54	3,24	2,35	4,46		
CRP (1)	4,00	4,20	2,29	0,17	14,18	-0,859	0,391
CRP (2)	4,89	5,39	2,86	0,35	23,32		
DMF (1)	7,65	3,13	7,50	3,00	12,00	0,000	1,000
DMF (2)	7,65	3,13	7,50	3,00	12,00		
PDI (1)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00	0,000	1,000
PDI (2)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00		

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 4-5’de 30 günlük plasebo kullanımı öncesi ve sonrası elde edilen veriler yer almaktadır. Tükürük örneklerinden elde edilen mikrobiyolojik kültür sonuçlarına göre; plasebo kullanımı sonrası CO₂ , anaerob, zorunlu anaerob, maya-mantarlar ve siyah pigmentli bakteri koloni sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptanmıştır (**p<0,05**). Fruktozamin ortalamalarındaki müdahale sonrası azalma ve CRP seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**p>0,05**). Ağız-diş sağlığı göstergeleri PDI ve DMF-T skorlarında ise bir değişim gözlenmemiştir (**p>0,05**) (Tablo 4-5).

4.2. Serolojik Ölçüm Sonuçları

Toplam 80 kişiye ait dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinde IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-10, TNF- α , MMP-8 ve IFN- γ gibi sitokin düzeyleri Luminex® xMAP teknolojisi kullanılarak İ.Ü. Aziz Sancar DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında tespit edilmiştir.

Tablo 4-6: Cinsiyet, yaş ve sigara içme durumlarına göre grupların karşılaştırması (N=80).

	Probiyotik						p
	Grup 1		Grup 2		Grup 3		
	n	%	n	%	n	%	
Cins							
Kadın	18	56,3	18	60,0	12	66,7	0,771
Erkek	14	43,8	12	40,0	6	33,3	
Yaş							
30-50	12	37,5	9	30,0	8	44,4	0,591
51-65	20	62,5	21	70,0	10	55,6	
Sigara							
Evet	6	18,8	3	10,0	1	5,6	0,349
Hayır	26	81,3	27	90,0	17	94,4	

Fisher's Exact Tests.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup 1'in yaş ortalaması 51,77 Grup 2'nin yaş ortalaması 52,47 ve 3. grubun yaş ortalaması ise 47,84 olarak bulunmuştur (Tablo 4-6).

Tablo 4-7: Örneklemen (Tüm grupların) tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (N=80).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.
TNF- α (1)	1,28	0,49	1,16	0,53	3,39
TNF- α (2)	1,16	0,32	1,16	0,63	2,05
IL-6 (1)	5,87	4,62	4,29	0,15	21,87
IL-6 (2)	5,03	4,09	3,51	0,09	19,77
IL-10 (1)	1,51	1,08	1,02	0,42	5,01
IL-10 (2)	1,57	1,12	1,10	0,36	5,76
MMp-8 (1)	33432,09	31223,45	25523,50	11,73	148252,00
MMP-8 (2)	23276,02	20740,49	18153,00	54,72	105081,00
IL-1 β (1)	159,28	220,39	66,03	1,43	1290,00
IL-1 β (2)	109,30	148,04	63,82	4,69	1105,00
IFN- γ (1)	17,34	4,07	16,32	8,96	28,84
IFN- γ (2)	21,46	11,22	17,18	10,05	61,03
IL-12p70 (1)	34,27	19,04	27,00	5,50	93,81
IL-12p70 (2)	32,06	14,38	27,00	14,03	73,95
Fruktozamin(1)	3,55	0,70	3,43	2,34	5,60
Fruktozamin(2)	3,43	0,89	3,23	2,35	8,49
CRP (1)	5,53	6,66	3,50	0,07	34,39
CRP (2)	4,39	4,13	3,09	0,16	22,80
DMF (1)	7,56	2,67	7,50	1,00	15,00
DMF (2)	7,56	2,67	7,50	1,00	15,00
PDI (1)	4,05	0,22	4,00	4,00	5,00
PDI (2)	4,05	0,22	4,00	4,00	5,00

Toplam 80 kişiden oluşan örneklemen müdahale öncesi ve sonrası ortalamaları yukarıdaki Tablo 4-7’de sunulmuştur. Örneklemi oluşturan T2DM’li hastaların DMF-T ortalaması 7,55 (1,00-15,00), PDI ortalaması ise 4,05 (4,00-5,00) olup, her iki ağız- dış sağlığı göstergesinde de müdahale sonrası değişim gözlenmemiştir. IL-10 ve IFN- γ dışında diğer tüm sitokinlerde ve fruktozamin ile CRP düzeylerinde müdahale sonrası ortalamalarda düşme gözlenmiştir (Tablo 4-7).

Tablo 4-8: Grup 1 (Dentoblis®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=32).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.	Test değeri	p
TNF- α (1)	1,38	0,57	1,24	0,77	3,39	-1,158	0,247
TNF- α (2)	1,25	0,27	1,24	0,87	2,05		
IL-6 (1)	3,24	3,03	2,42	0,77	16,88	-0,265	0,791
IL-6 (2)	2,92	2,00	2,45	0,71	10,37		
IL-10 (1)	1,86	1,01	1,80	0,51	4,77	-0,696	0,487
IL-10 (2)	1,97	1,10	1,71	0,52	5,01		
MMp-8 (1)	28819,44	29064,02	21267,00	1850,00	124467,00	-1,384	0,166
MMP-8 (2)	20272,90	19439,51	18064,50	700,75	105081,00		
IL-1 β (1)	163,48	273,44	56,75	2,51	1290,00	-0,314	0,754
IL-1 β (2)	100,18	115,52	59,20	10,71	630,75		
IFN- γ (1)	17,23	4,31	15,75	11,24	28,84	-3,057	0,002**
IFN- γ (2)	26,96	14,92	19,59	10,20	61,03		
IL-12p70 (1)	42,41	20,47	39,98	5,50	93,81	-0,584	0,559
IL-12p70 (2)	39,61	13,66	39,29	19,09	73,95		
Fruktozamin(1)	3,68	0,72	3,68	2,34	5,53	-3,423	0,001**
Fruktozamin(2)	3,56	1,17	3,24	2,41	8,49		
CRP (1)	5,53	6,71	3,31	0,07	27,85	-1,655	0,098
CRP ()	4,32	4,21	2,95	0,16	15,72		
DMF (1)	7,47	2,48	7,50	3,00	13,00	0,000	1,000
DMF (2)	7,47	2,48	7,50	3,00	13,00		
PDI (1)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00	0,000	1,000
PDI (2)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00		

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 4-8’de Dentoblis® probiyotik pastili kullanımı öncesi ve sonrası sitokin, fruktozamin, CRP, DMF, PDI ortalamalarında görülen değişimler yer almaktadır. Tabloda görüldüğü üzere DMF ve PDI’da herhangi bir değişim gözlenmemişken, antiinflamatuvar sitokin IL-10 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır (**p>0,05**). Diğer tüm değerlerde (IFN- γ hariç) gözlenen azalmalardan sadece fruktozamin (**p=0,001**) istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur. IFN- γ ortalamalarındaki artış da istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,002**) (Tablo 4-8).

Tablo 4-9: Grup 2 (Prodegin®) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=30).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.	Test değeri	p
TNF- α (1)	1,17	0,41	1,06	0,53	2,47	-0,441	0,659
TNF- α (2)	1,10	0,34	1,06	0,63	1,91		
IL-6 (1)	8,88	4,82	8,28	0,15	21,87	-1,327	0,185
IL-6 (2)	7,80	4,88	8,06	0,09	19,77		
IL-10 (1)	0,98	0,66	0,86	0,42	4,29	-0,541	0,589
IL-10 (2)	0,98	0,53	0,96	0,36	3,55		
MMp-8 (1)	33900,51	33658,38	25523,50	11,73	148252,00	-1,347	0,178
MMP-8 (2)	26674,48	23488,26	18262,00	54,72	92016,00		
IL-1 β (1)	151,39	180,27	66,98	1,43	659,72	-0,771	0,441
IL-1 β (2)	103,96	90,29	73,48	6,85	342,89		
IFN- γ (1)	17,71	4,35	16,75	8,96	28,84	-0,706	0,480
IFN- γ (2)	18,19	3,96	17,18	11,87	27,97		
IL-12p70 (1)	23,36	11,32	20,90	8,23	73,95	-0,387	0,699
IL-12p70 (2)	23,30	5,73	22,77	14,03	37,22		
Fruktozamin(1)	3,53	0,79	3,37	2,48	5,60	-3,467	0,001**
Fruktozamin(2)	3,38	0,71	3,23	2,48	5,47		
CRP (1)	6,33	7,71	4,16	0,38	34,39	-2,180	0,029*
CRP (2)	4,71	4,54	3,28	0,56	22,80		
DMF (1)	7,73	2,66	7,50	1,00	15,00	0,000	1,000
DMF (2)	7,73	2,66	7,50	1,00	15,00		
PDI (1)	4,13	0,35	4,00	4,00	5,00	0,000	1,000
PDI (2)	4,13	0,35	4,00	4,00	5,00		

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 4-9’da Prodegin® probiyotik çiğneme tableti kullanımı öncesi ve sonrası sitokin, fruktozamin, CRP, DMF, PDI ortalamalarında görülen değişimler yer almaktadır. Tabloda görüldüğü üzere IL-10, DMF ve PDI ‘da herhangi bir değişim gözlenmemişken, IFN- γ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır (**p>0,05**). Diğer tüm değerlerde gözlenen azalmalardan sadece CRP (**p=0,029**) ve fruktozamin (**p=0,001**) ortalamalarındaki azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Tablo 4-9).

Tablo 4-10: Grup 3 (Plasebo) tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (N=18).

	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Max.	Test değeri	p
TNF- α (1)	1,30	0,46	1,27	0,77	2,47	-2,138	0,033*
TNF- α (2)	1,09	0,35	0,96	0,63	2,05		
IL-6 (1)	5,55	3,71	4,22	1,58	13,89	-1,704	0,088
IL-6 (2)	4,16	2,68	3,38	0,94	10,73		
IL-10 (1)	1,79	1,42	1,08	0,52	5,01	-0,189	0,850
IL-10 (2)	1,85	1,45	1,08	0,56	5,76		
MMP-8 (1)	40851,67	30964,06	29412,50	7255,00	98003,00	-2,156	0,031*
MMP-8 (2)	22950,78	18201,94	19333,50	1751,00	71796,00		
IL-1 β (1)	164,94	183,75	85,00	9,76	695,18	-0,980	0,327
IL-1 β (2)	134,41	250,44	64,54	4,69	1105,00		
IFN- γ (1)	16,92	3,23	15,98	12,20	23,14	-0,849	0,396
IFN- γ (2)	17,12	7,53	14,79	10,05	41,92		
IL-12p70 (1)	37,97	18,79	33,24	17,34	76,89	-1,491	0,136
IL-12p70 (2)	33,23	17,92	27,00	14,03	66,05		
Fruktozamin (1)	3,35	0,45	3,39	2,52	4,27	-0,828	0,408
Fruktozamin(2)	3,30	0,50	3,23	2,35	4,08		
CRP (1)	4,19	4,39	2,29	0,17	14,18	-0,370	0,711
CRP (2)	3,99	3,37	2,86	0,35	12,55		
DMF (1)	7,44	3,13	7,50	3,00	12,00	0,000	1,000
DMF (2)	7,44	3,13	7,50	3,00	12,00		
PDI (1)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00	0,000	1,000
PDI (2)	4,00	0,00	4,00	4,00	4,00		

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tablo 4-10’da Plasebo kullanımı öncesi ve sonrası gözlenen ortalamalar yer almaktadır. TNF- α (p= **0,033**) ve MMP-8 (**p=0,031**) ortalamalarında plasebo kullanımı sonrası anlamlı düşmeler görülmüştür. IL-6, IL-1 β , IL-12, fruktozamin ve CRP ortalamalarında görülen azalmalar istatistiksel hesaplamalara göre önemsiz bulunmuştur (**p>0,05**). DMF ve PDI ortalamalarında değişim görülmezken; IFN- γ ve IL-10 düzeylerinde plasebo kullanımı sonrası gözlenen artış anlamlı kabul edilmemiştir (**p>0,05**) (Tablo 4-10).

4.3. Bağımsız Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Tablo 4-11: Gruplar arasında mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

	N	Ortalama	SS	Ortanc a	Min.	Maks.	Test değeri	p
CO₂ (x10¹⁰)								
Dentoblis®	33	0,49	3,80	-0,50	-2,91	18,87	4,996	0,082
Prodegin®	30	-0,07	1,13	-0,25	-2,40	3,14		
Plasebo	20	-0,77	1,17	-0,92	-2,26	2,94		
Anaerob(x10¹⁰)								
Dentoblis®	33	1,59	8,63	-0,60	-10,37	44,09	4,011	0,135
Prodegin®	30	-0,63	2,29	-0,51	-6,17	5,60		
Plasebo	20	-1,14	1,26	-1,26	-2,63	2,78		
ZorunluAnaerob(x10⁹)								
Dentoblis®	33	-5,24	114,07	4,10	-572,20	252,20	5,200	0,074
Prodegin®	30	-3,60	18,34	-6,30	-50,20	40,00		
Plasebo	20	-2,62	5,14	-2,50	-13,90	9,40		
S.mutans(x10⁵)								
Dentoblis®	33	-6,41	112,02	3,10	-256,70	459,30	0,224	0,894
Prodegin®	30	6,30	23,62	-1,25	-24,50	83,00		
Plasebo	20	-9,74	45,72	1,30	-200,30	12,90		
Laktobasil(x10⁴)								
Dentoblis®	33	-43,50	204,74	-3,10	-928,00	364,50	7,274	0,026*
Prodegin®	30	-20,38	183,18	2,70	-871,00	309,77		
Plasebo	20	-9,91	30,03	-5,75	-96,40	49,36		
Mayalar(x10²)								
Dentoblis®	33	-9,38	20,84	-4,00	-66,00	50,00	2,746	0,253
Prodegin®	30	-18,14	79,61	-1,00	-417,00	92,80		
Plasebo	20	-12,80	17,96	-9,45	-78,00	6,00		
Siyah pigmentli(x10⁸)								
Dentoblis®	33	-6,87	28,15	-6,00	-134,00	76,00	4,892	0,087
Prodegin®	30	-2,64	12,96	-2,00	-56,00	24,00		
Plasebo	20	-4,14	8,31	-4,00	-18,00	18,00		
Fruktozamin								
Dentoblis®	33	-0,22	0,34	-0,23	-0,69	1,24	4,909	0,086
Prodegin®	30	-0,14	0,22	-0,11	-0,70	0,28		
Plasebo	20	-0,09	0,32	-0,14	-1,06	0,46		
CRP								
Dentoblis®	33	-1,19	4,27	-0,13	-21,35	4,27	4,943	0,084
Prodegin®	30	-1,54	4,77	-0,19	-22,64	4,04		
Plasebo	20	0,89	5,51	0,37	-7,28	20,50		

*p<0,05. Kruskal Wallis Test

Tablo 4-11’de müdahale sonrası her bir grup için mikrobiyolojik kültür değerlerinde elde edilen farkların karşılaştırılması yer almaktadır. İki farklı probiyotik ve plasebo grupları (3 grup) arasında sadece laktobasil koloni sayılarındaki farklılık istatistiksel açısından anlamlı bulunmuş, diğer tüm parametrelerdeki farklılıklar anlamlı görülmemiştir (**p=0,026**).

Tablo 4-12: Gruplar arasında serolojik ölçüm sonuçları açısından farkların karşılaştırması

	N	Ortalama	SS	Ortanca	Min.	Maks.	Test değeri	p
TNF-α								
Dentoblis®	32	-0,13	0,53	0,00	-1,90	0,66	2,022	0,364
Prodegin®	30	-0,06	0,44	0,00	-1,31	0,69		
Plasebo	18	-0,21	0,36	-0,16	-1,09	0,48		
IL-6								
Dentoblis®	32	-0,32	2,20	-0,04	-6,51	3,88	1,737	0,420
Prodegin®	30	-1,08	5,28	-1,56	-10,82	9,75		
Plasebo	18	-1,39	3,20	-0,83	-7,51	4,46		
IL-10								
Dentoblis®	32	0,11	1,02	0,03	-3,24	3,03	0,050	0,975
Prodegin®	30	0,00	0,30	0,00	-0,74	0,54		
Plasebo	18	0,07	0,95	-0,03	-2,19	2,33		
MMP-8								
Dentoblis®	32	-8546,54	29864,34	-1643,50	-84428,00	46688,00	1,566	0,457
Prodegin®	30	-7226,03	38190,68	-3534,00	-118813,00	75466,00		
Plasebo	18	-17900,89	28998,62	-17441,00	-75541,00	31762,00		
IL-1β								
Dentoblis®	32	-63,30	285,90	10,42	-1231,31	506,46	0,344	0,842
Prodegin®	30	-47,43	184,68	0,28	-543,33	276,27		
Plasebo	18	-30,53	165,28	-21,89	-368,05	409,82		
IFN-γ								
Dentoblis®	32	9,73	13,57	3,14	-8,21	40,40	8,938	0,011*
Prodegin®	30	0,48	4,95	0,70	-11,23	12,03		
Plasebo	18	0,20	7,58	-2,52	-8,43	23,34		
IL-12p70								
Dentoblis®	32	-2,80	19,20	0,00	-41,31	37,31	2,307	0,316
Prodegin®	30	-0,06	9,56	0,00	-36,73	16,09		
Plasebo	18	-4,75	14,28	-4,68	-34,08	23,24		
Fruktozamin								
Dentoblis®	32	-0,12	1,01	-0,21	-2,28	4,66	3,922	0,141
Prodegin®	30	-0,15	0,21	-0,13	-0,70	0,28		
Plasebo	18	-0,05	0,24	-0,14	-0,39	0,46		
CRP								
Dentoblis®	32	-1,21	4,34	-0,13	-21,35	4,27	3,416	0,181
Prodegin®	30	-1,63	4,77	-0,37	-22,64	4,04		
Plasebo	18	-0,20	3,16	0,26	-7,28	6,15		

*p<0,05. Kruskal Wallis Test

Tablo 4-12’de 3 grupta müdahale sonrası serolojik ölçüm parametrelerinde elde edilen farkların karşılaştırılması yer almaktadır. Sadece IFN- γ değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,011**). Mikrobiyolojik ve serolojik değerlerde elde edilen anlamlı farklılıkların hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ikili bağımsız gruplar arasında post-hoc test olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi yapılmış ve anlamlılık düzeyi **p<0,0167** olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4-13: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 2 (Prodegin®) arasındaki mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Gruplar	N	Ortalama	SS	Ortanca	Test değeri	p
CO₂ (x10¹⁰)						
Grup 1	33	0,49	3,80	-0,50	-0,833	0,405
Grup 2	30	-0,07	1,13	-0,25		
Anaerob(x10¹⁰)						
Grup 1	33	1,59	8,63	-0,60	-0,640	0,522
Grup 2	30	-0,62	2,27	-0,51		
ZorunluAnaerob(x10⁹)						
Grup 1	33	-5,24	114,08	4,10	-1,879	0,060
Grup 2	30	-3,59	18,33	-6,30		
S.mutans(x10⁵)						
Grup 1	33	-6,41	112,02	3,10	-0,089	0,929
Grup 2	30	6,30	23,62	-1,25		
Laktobasil (x10⁴)						
Grup 1	33	-43,50	204,74	-3,10	-1,748	0,080
Grup 2	30	-20,38	183,18	2,70		
Mayalar (x10²)						
Grup 1	33	-9,38	20,84	-4,00	-0,985	0,324
Grup 2	30	-18,14	79,61	-1,00		
Siyahpigmentli(x10⁸)						
Grup 1	33	-6,87	28,15	-6,00	-2,214	0,027
Grup 2	30	-2,64	12,96	-2,00		
Fruktozamin						
Grup 1	33	-0,22	0,34	-0,23	-1,617	0,106
Grup 2	30	-0,14	0,22	-0,11		
CRP						
Grup 1	33	-1,19	4,27	-0,13	-0,275	0,783
Grup 2	30	-1,54	4,77	-0,19		

*p<0,0167. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U

Tablo 4-13’de Dentoblis® ve Prodegin® ikili karşılaştırması yer almakta olup mikrobiyolojik kültür sonuçlarında görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**p>0,0167**).

Tablo 4-14: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 3 (Plasebo) arasındaki mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Gruplar	N	Ortalama	SS	Ortanca	Test değeri	p
CO₂ (x10¹⁰)						
Grup 1	33	0,49	3,80	-0,50	-1,257	0,209
Grup 3	20	-0,77	1,17	-0,92		
Anaerob(x10¹⁰)						
Grup 1	33	1,59	8,63	-0,60	-1,945	0,052
Grup 3	20	-1,14	1,26	-1,26		
ZorunluAnaerob(x10⁹)						
Grup 1	33	-5,24	114,07	4,10	-1,881	0,060
Grup 3	20	-2,62	5,14	-2,50		
S.mutans(x10⁵)						
Grup 1	33	-6,41	112,02	3,10	-0,642	0,521
Grup 3	20	-9,74	45,72	1,30		
Laktobasil (x10⁴)						
Grup 1	33	-43,50	204,74	-3,10	-0,734	0,463
Grup 3	20	-9,91	30,03	-5,75		
Mayalar (x10²)						
Grup 1	33	-9,38	20,84	-4,00	-0,753	0,451
Grup 3	20	-12,80	17,96	-9,45		
Siyahpigmentli(x10⁸)						
Grup 1	33	-6,87	28,15	-6,00	-0,496	0,620
Grup 3	20	-4,14	8,31	-4,00		
Fruktozamin						
Grup 1	33	-0,22	0,34	-0,23	-2,010	0,044
Grup 3	20	-0,09	0,32	-0,14		
CRP						
Grup 1	33	-1,19	4,27	-0,13	-2,028	0,043
Grup 3	20	0,89	5,51	0,37		

*p<0,0167. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U

Tablo 4-14’de yer alan Dentoblis® ve Plasebo arasında izlenen mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (**p>0,0167**).

Tablo 4-15: Grup 2 (Prodegin®) ve Grup 3 (Plasebo) arasındaki mikrobiyolojik kültür sonuçları açısından farkların karşılaştırması

Gruplar	N	Ortalama	SS	Ortanca	Test değeri	p
CO₂ (x10¹⁰)						
Grup 2	30	-0,07	1,13	-0,25	-2,486	0,013*
Grup 3	20	-0,77	1,17	-0,92		
Anaerob(x10¹⁰)						
Grup 2	30	-0,62	2,27	-0,51	-1,446	0,148
Grup 3	20	-1,15	1,26	-1,26		
ZorunluAnaerob(x10⁹)						
Grup 2	30	-3,59	18,33	-6,30	-0,970	0,332
Grup 3	20	-2,62	5,14	-2,50		
S.mutans(x10⁵)						
Grup 2	30	6,30	23,62	-1,25	-0,089	0,929
Grup 3	20	-9,74	45,72	1,30		
Laktobasil (x10⁴)						
Grup 2	30	-20,38	183,18	2,70	-2,773	0,006**
Grup 3	20	-9,91	30,03	-5,75		
Mayalar (x10²)						
Grup 2	30	-18,14	79,61	-1,00	-1,646	0,100
Grup 3	20	-12,80	17,96	-9,45		
Siyahpigmentli(x10⁸)						
Grup 2	30	-2,64	12,96	-2,00	-1,290	0,197
Grup 3	20	-4,14	8,31	-4,00		
Fruktozamin						
Grup 2	30	-0,14	0,22	-0,11	-0,733	0,464
Grup 3	20	-0,09	0,32	-0,14		
CRP						
Grup 2	30	-1,54	4,77	-0,19	-1,931	0,053
Grup 3	20	0,89	5,51	0,37		

*p<0,0167. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U, **p<0,01

Tablo 4-15’de Prodegin® ve Plasebo arasındaki karşılaştırmada laktobasil ve CO₂ koloni sayılarındaki farklılığın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (**p<0,0167**).

Tablo 4-16: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 2 (Prodegin®) arasında serolojik sonuçlar açısından farkların karşılaştırması

Gruplar	N	Ortalama	SS	Ortanca	Test değeri	p
TNF-α						
Grup 1	32	-0,13	0,53	0,00	-0,482	0,630
Grup 2	30	-0,06	0,44	0,00		
IL-6						
Grup 1	32	-0,32	2,20	-0,04	-1,014	0,310
Grup 2	30	-1,08	5,28	-1,56		
IL-10						
Grup 1	32	0,11	1,02	0,03	-0,380	0,704
Grup 2	30	0,00	0,30	0,00		
MMP-8						
Grup 1	32	-8546,54	29864,34	-1643,50	-0,296	0,767
Grup 2	30	-7226,03	38190,68	-3534,00		
IL-1β						
Grup 1	32	-63,30	285,90	10,42	-0,493	0,622
Grup 2	30	-47,43	184,68	0,28		
IFN-γ						
Grup 1	32	9,73	13,57	3,14	-2,282	0,022
Grup 2	30	0,48	4,95	0,70		
IL-12p70						
Grup 1	32	-2,80	19,20	0,00	-0,380	0,704
Grup 2	30	-0,06	9,56	0,00		
Fruktozamin						
Grup 1	32	-0,12	1,01	-0,21	-1,071	0,284
Grup 2	30	-0,15	0,21	-0,13		
CRP						
Grup 1	32	-1,21	4,34	-0,13	-0,578	0,564
Grup 2	30	-1,63	4,77	-0,37		

*p<0,0167. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U

Tablo 4-16’da Dentoblis® ve Prodegin® arasında serolojik sonuçlar açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**p>0,0167**).

Tablo 4-17: Grup 1 (Dentoblis®) ve Grup 3 (Plasebo) arasında serolojik sonuçlar açısından farkların karşılaştırması

Gruplar	N	Ortalama	SS	Ortanca	Test değeri	p
TNF-α						
Grup 1	32	-0,13	0,53	0,00	-1,128	0,259
Grup 3	18	-0,21	0,36	-0,16		
IL-6						
Grup 1	32	-0,32	2,20	-0,04	-1,243	0,214
Grup 3	18	-1,39	3,20	-0,83		
IL-10						
Grup 1	32	0,11	1,02	0,03	-0,111	0,911
Grup 3	18	0,07	0,95	-0,03		
MMP-8						
Grup 1	32	-8546,54	29864,34	-1643,50	-1,142	0,253
Grup 3	18	-17900,89	28998,62	-17441,00		
IL-1β						
Grup 1	32	-63,30	285,90	10,42	-0,495	0,620
Grup 3	18	-30,53	165,28	-21,89		
IFN-γ						
Grup 1	32	9,73	13,57	3,14	-2,557	0,011*
Grup 3	18	0,20	7,58	-2,52		
IL-12p70						
Grup 1	32	-2,80	19,20	0,00	-0,788	0,430
Grup 3	18	-4,75	14,28	-4,68		
Fruktozamin						
Grup 1	32	-0,12	1,01	-0,21	-1,880	0,060
Grup 3	18	-0,05	0,24	-0,14		
CRP						
Grup 1	32	-1,21	4,34	-0,13	-1,566	0,117
Grup 3	18	-0,20	3,17	0,26		

*p<0,0167. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U

Tablo 17’de Dentoblis® ile plasebo arasındaki IFN- γ seviyeleri açısından farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır (**p<0,0167**).

Tablo 4-18: Grup 2 (Prodegin®) ve Grup 3 (Plasebo) arasında serolojik sonuçlar açısından farkların karşılaştırması

Gruplar	N	Ortalama	SS	Ortanca	Test değeri	p
TNF-α						
Grup 2	30	-0,06	0,44	0,00	-1,318	0,187
Grup 3	18	-0,21	0,36	-0,16		
IL-6						
Grup 2	30	-1,08	5,28	-1,56	-0,021	0,983
Grup 3	18	-1,39	3,20	-0,83		
IL-10						
Grup 2	30	0,00	0,30	0,00	-0,170	0,865
Grup 3	18	0,07	0,95	-0,03		
MMP-8						
Grup 2	30	-7226,03	38190,68	-3534,00	-1,065	0,287
Grup 3	18	-17900,89	28998,62	-17441,00		
IL-1β						
Grup 2	30	-47,43	184,68	0,28	-0,043	0,966
Grup 3	18	-30,53	165,28	-21,89		
IFN-γ						
Grup 2	30	0,48	4,95	0,70	-1,193	0,233
Grup 3	18	0,20	7,58	-2,52		
IL-12p70						
Grup 2	30	-0,06	9,56	0,00	-1,779	0,075
Grup 3	18	-4,75	14,28	-4,68		
Fruktozamin						
Grup 2	30	-0,15	0,21	-0,13	-1,161	0,246
Grup 3	18	-0,05	0,24	-0,14		
CRP						
Grup 2	30	-1,63	4,77	-0,37	-1,651	0,099
Grup 3	18	-0,20	3,16	0,26		

*p<0,0167. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U

Tablo 4-18’de yer alan serolojik veriler açısından yapılan karşılaştırmada Prodegin® ile Plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0,0167).

5. TARTIŞMA

Halen en yaygın halk sağlığı problemlerinden olma özelliğini koruyan ağız-diş hastalıkları ve diyabet; ortak risk faktörleri ve etyopatogenezleri açısından bağlantılıdır. Dünya çapında sağlık sistemlerine ve ekonomilerine taşınması zor yükler getiren bu problemlerin çözümünde; tedavi etmeye ve birey davranışını değiştirmeye odaklı, maliyeti yüksek, zaman ve işgücü kaybına yolaçan geleneksel yöntemler yetersiz kalmaktadır. Geleneksel hastalık tedavi yöntemlerinden kaynaklanan ve giderek büyüyen global problemler araştırmacıları, sağlık sorunlarıyla başa çıkabilmek için sağlığı geliştirmeye ve hastalıkları önlemeye odaklanan multidisipliner, ortak risk faktörü yaklaşımı benzeri yeni ve daha iyi alternatif yöntemler bulmaya zorlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün de benimsediği ortak risk faktörü yaklaşımı; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve ağız-diş hastalıkları gibi birçok kronik hastalığın sağlıksız diyet, sigara, yetersiz hijyen, aşırı alkol tüketimi, stres ve travma gibi bir dizi ortak risk faktörünü paylaştığı esasına dayanır. Hedef; sınırlı insan gücü ve kaynakların birleştirilmiş eylem planıyla, bu ortak risk faktörlerine ve altta yatan sosyal belirleyicilere yönlendirilerek kronik hastalık yükünün maliyet etkin bir şekilde azaltılmasıdır (Watt RG 2005).

Bu çalışma da bu çabaların bir ürünü olarak planlanmış ve diş hekiminin de dahil olacağı multidisipliner takım çalışmasıyla kronik hastalık yükünün daha başarılı bir şekilde azaltılabileceği gösterilmek istenmiştir.

Kommensal bakterilerin sağlıklı bir immün sistemin gelişimi ve korunmasındaki rolü araştırmalarla desteklenmektedir (Ivanov ve Honda 2012). Konak immüncesini etkilemek için mikrobiotanın kapasitesini kullanmak; metabolik sendrom, diyabet, çölyak hastalığı, iltihabi bağırsak hastalıkları gibi bir çok immüniteyle ilişkili hastalıklar için önemli bir terapötik strateji olarak görülmektedir. Mikrobiotanın immünomodulator etkilerinin ve etki mekanizmalarının açığa çıkarılması ve rol oynayan mikroorganizmaların belirlenmesi; bağırsak disbiyozunu düzeltmeyi ve immünolojik homeostasis'i yeniden kurmayı mümkün kılacaktır, bu alanda yeni terapötik stratejiler geliştirmeye önemli katkılar yapacaktır (Ivanov ve Honda 2012).

Yeterli miktarlarda verildiklerinde konak sağlığı üzerine yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmakta olan probiyotikler (FAO/WHO 2006) bu bağlamda ağız ve bağırsak mikrobiotasını olumlu yönde değiştirme potansiyeliyle yeni bir terapötik olarak önerilmektedir. Deneysel ve rastgele kontrollü çalışmaların sonuçları özellikle *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* gibi bağırsak bakterilerinin; ağız boşluğundaki kariyojenik ve periodontopatojenik bakterilerle kandida türlerinin üremesini önlemede, bağırsak savunmasının güçlendirilmesinde ve yerel immün aktivitenin uyarılmasında olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Preshaw ve ark. 2012). Probiyotikler, bu multifonksiyonel etki mekanizmalarıyla, patogenezleri ortak özellik taşıyan diyabet ve periodontitis gibi kronik hastalıkların kontrolünü desteklemede umut vericidir (Preshaw ve ark. 2012; Panwar ve ark. 2013). Ancak diğer birçok organ sistemindeki olumlu etkileri yanında ağız sağlığı için de kullanılan bu probiyotiklerin ağız florasından farklı olan bağırsaktan izole edilmiş olması, ağız sağlığını iyileştirmede kullanılmak için ideal olmayabileceği düşüncesini doğurmuş ve sağlıklı ağızlardan izole edilen ve probiyotik özellik taşıyan bazı streptokok suşlarından oral probiyotikler geliştirilmiştir (Cagetti ve ark. 2013).

Oldukça yeni olan probiyotik terapi; dost mikroflorayı bozmaksızın patojen mikroorganizmaların ağız ve bağırsak mikrobiotasına kolonize olma riskini azaltır. Probiyotikler, insan vücut mikrobiotasından izole edilir ve kolayca doğal mikrobiotaya katılırlar. Ayrıca antibiyotiklerin iyi bakteriyi zararlı olandan ayırmadaki başarısızlığı, antimikrobiyal direnç gelişimi ve antibiyotiklere bağlı yan etki ve komplikasyonların artışı tedavi yaklaşımımızı geleneksel antibiyotiklerden probiyotik terapiye doğru çevirmemiz gerektiğini göstermektedir (Jain ve Sharma 2012).

Antibiyotiklere olan direncin artması dünya genelinde büyüyen bir problem olarak kabul edilmektedir. T.C. Sağlık bakanlığı 2011 yılı verilerine göre antibiyotikler Türkiye’de %12,71 ile en çok tüketilen ilaç olup antibiyotiğe direncin de dünya ortalamasının üstünde olduğu görölmektedir. 2014 yılındaki antibiyotik tüketimi olan 40,4 DID değeri (1000 kişi başına düşen tanımlanmış günlük doz), 2017 Avrupa Birliği ortalaması olan 23,4 (11,0-34,1) DID’in çok üstünde olup Türkiye’yi birinci sıraya yükseltmektedir (TİTCK 2017; ECDC 2018). Bu gelişmeler alternatif antimikrobiyal yaklaşımların geliştirilmesi için sağlığın çeşitli alanlarında çalışan araştırmacıları olduğu gibi sağlık bakanlığını da harekete geçirmiş Türkiye akılcı ilaç kullanımı

çalışmalarına hız vermesini sağlamıştır. Bu kapsamda probiyotiklerin, etki mekanizmaları ve son yıllarda bu alanda elde edilen ilerlemelerle global bir sorun olan antibiyotik direnç probleminin çözümüne de katkı sağlaması beklenmektedir.

Probiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Kariyojenik bakteriler ve periodontal patojen bakterilerin inhibisyonu veya koloni sayılarında azalmaya neden olarak, hümmoral ve hüccresel düzeyde iltihabi cevabı düzenleyerek ya da laktik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosinler gibi antimikrobiyal maddeler üreterek etkili oldukları düşünülmektedir. Ayrıca bir çok çalışmada probiyotiklerin patojen mikrorganizmalarla adhezyon yüzeyleri ve gıda için rekabete girerek onların yerleşmelerine engel olduğu gösterilmiştir (Seminario-Amez ve ark. 2017).

Bu çalışmada; ortak risk temelli yaklaşım prensibinden hareketle, periodontal hastalık riski artmış olan Tip 2 diyabetli hasta grubu örneklem olarak alınmış, probiyotiklerin, bu hasta gruplarında ağız-diş sağlığı ve ağız mikroflorası üzerine ve aynı zamanda diyabetli hastanın metabolik kontrolüne olan etkileri incelenmiştir.

Birisi ağız florasından, diğeri bağırsak florasından izole edilmiş iki farklı probiyotiğın kullanılması çalışmanın avantajlarındanr. Ayrıca, probiyotiklerin diyabet ve ağız diş sağlığı üzerindeki etkilerinin aynı anda birlikte değerlendirildiği bir çalışma olması; diş çürüğü ve periodontal hastalık durumunun birlikte hem mikrobiyolojik hem de serolojik düzeyde 6 farklı sitokin seviyesini tespit edebilen Luminex® xMAP teknolojisi kullanılarak tespit edilmiş olması çalışmanın diğcr avantajları arasındadır.

Çalışmada biri plasebo olmak üzere 3 farklı müdahale grubu yer almıştır. 1. probiyotik; Dentoblis® adı verilen 4 milyar (4×10^9 CFU) dan az olmayan *Streptococcus salivarius* M18 suşu içeren pastil, 2. Probiyotik ise Prodegin® adı verilen toplamda 30 milyar (3×10^{10} CFU) dan az olmamak üzere; *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. paracasei*, *L. plantarum* gibi 5 farklı laktobasil suşu içeren çiğneme tabletidir. Plasebo olarak da, probiyotik tabletlerle tamamen aynı içerik, tat ve görüntüde olan ancak probiyotik bakteri içermeyen preparatlar kullanılmıştır. Ürünlerin hepsi içeriğinde xylitol barındırmaktaydı. Çalışma ürünlerinin her üçü de organoleptik özellikler açısından hastalar tarafından tatmin edici bulunmuş ve herhangi bir rahatsızlık şikayeti bildirilmemiştir.

Her 3 grupta da müdahale öncesi ve sonrası alınan uyarılmış tükürük örneklerinde; anaeroblar, zorunlu anaeroblar, CO₂ bakterileri (kapnofiller), mutans streptokoklar, laktobasiller, siyah pigmentli bakteriler ve kandida'ların koloni sayıları ilgili besiyerlerine ekim yapılmak suretiyle tespit edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde müdahale öncesi ve sonrasında PerioPaper® kağıt striplerle toplanan dişeti oluğu sıvısında (DOS) sitokin ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Luminex® xMAP yöntemiyle yapılan ölçümlerde TNF- α , IL-6, IL-1 β , MMP-8, IL-10, IL-12p70 ve IFN- γ gibi sitokin miktarlarındaki değişim değerlendirilmiştir.

Çalışmada ağız-diş sağlığının klinik göstergeleri de değerlendirmeye tabi tutulmuş ve bu kapsamda DMF-T ve PDI indeksleri kayıt altına alınmıştır, ancak 1 aylık çalışma süresi sonunda bu indekslerde anlamlı değişim beklenmemiş, nitekim iki ölçüm arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışma kapsamında hastaların diyabetle ilgili biyokimyasal markırlar serum fruktozamin ve CRP değerleri de müdahale öncesi ve sonrası değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca son olarakta müdahale sonrası elde edilen farklar karşılaştırılarak 3 grup arasında etkililik değerlendirilmiştir.

Bağımsız 3 grup arasında ortalamalardaki farkların karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapılmış ve sadece laktobasil koloni sayıları ve IFN- γ düzeylerinde ortalamalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Her iki parametrede de ortalamalar arasındaki farklılığın (Tablo 4-11; Tablo 4-12) kaynaklandığı grubun belirlenmesi için post-hoc testler yapılmış olup, ikili karşılaştırmalarda elde edilen farklılıklar Tablo 4-13, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17 ve 4-18'de gösterilmiştir. Bu tablolardaki değerlerin yorumlanmasında Bonferroni düzeltmesi sonucu belirlenen p değeri 0,0167 esas alınmıştır. Dentoblis® kullanımı sonrası gerçekleşen IFN- γ seviyelerindeki artışın plasebo kullanımı sonucu gözlenen farklılıktan daha anlamlı olduğu (**p=0,011**), ancak Prodegin® ile elde edilen artıştan istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (**p>0,0167**). Laktobasil koloni sayılarını değiştirmede plasebo ve Prodegin® arasında anlamlı olarak farklılık bulunmuş (**p=0,006**), CO₂ koloni sayılarının azaltılmasında ise plasebo Prodegin®'den daha fazla etkili olmuştur (**p=0,013**). Sonuç olarak; iki probiyotik arasında mikrobiyolojik, serolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkiler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**p>0,0167**).

5.1. Dentoblis® İle İlgili Değerlendirme Sonuçları

Çalışmada kullanılan probiyotiklerden biri Dentoblis® ticari adıyla (4×10^9 CFU *Streptococcus salivarius* M18 suşu içeren probiyotik) 10 yıldan fazla bir süredir ağız ve diş hastalıklarının önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır ve 2011 yılında FDA tarafından GRAS (Generally Recognized As Safe) statüsüne dahil edilmiştir. İçeriğindeki *Streptococcus salivarius* M18 suşu; salivarisin A₂, salivarisin MPS, salivarisin 9 ve salivarisin M gibi geniş spektumlu bakteriyosin benzeri inhibitör maddeler (BLIS) salgılayarak ve dekstranaz ile üreaz enzimleri üreterek kariyojenik mutans streptokoklara (*S.mutans* ve *S.sobrinus*) karşı etkilidir. M18 bu etkisini plak oluşumunu ve mutansların üremesini inhibe ederek ve plak asiditesini azaltarak gösterir (Stowik TA 2016). Burton ve arkadaşları (2013) M18'in potansiyel uygulama alanlarını belirlemek için antimikrobiyal spektrum çalışması yapmışlar ve *S.mutans*, *S.sobrinus*, *S.pyogenes*, *S.pneumonia* ve daha birçok ağız, diş ve boğaz bölgesindeki patojenleri inhibe ettiğini belirlemişlerdir. Tandelilin ve arkadaşları da (2018) *S.salivarius* M18 probiyotik pastilleriyle çürük riskini değerlendirdikleri çalışmada; 60 gün boyunca günde 2 kez pastil kullanımı sonucunda dental plak ve diştaşı oluşumunda ve tükürük asiditesinde anlamlı azalmalar tespit etmişler ve probiyotik kullanımının özellikle yüksek çürük risk grubunda diş çürüğünün önlenmesi için diğer mevcut stratejilerle birlikte etkili bir yöntem olduğunu öne sürmüşlerdir .

Çalışmamızda kullanılan Dentoblis®, kandida koloni sayısında ve siyah pigmentli bakterilerin sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olmuştur (sırasıyla **p=0,003** ve **p=0,002**). Anaeroplara ve CO₂ bakterilerinde (kapnofiller) görülen koloni sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**p>0,05**) (Tablo 4-3).

Mutans streptokoklar da ise anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir (**p>0,05**). *S.mutans* diyetle alınan şekerden, özellikle sukrozdan glukoz sentezlemek suretiyle biofilm oluşturan bir fakültatif anaerob bakteridir. Glukozlar; mutans bakteri hücrelerinin diş yüzeylerine tutunarak bir ekstrasellüler matriks oluşturup konağın savunmasından ve mekanik uzaklaştırmadan kurtulmalarını sağlayan yapışkan polimerlerdir (Bowen ve Koo 2011). Frenkel ve arkadaşları (2014) yaptıkları çalışmada bir tükürük müsinini olan MUC5B'nin *S.mutans*'ın diş yüzeylerine tutunarak biofilm oluşturmasını azalttığını ancak *S.mutans*'ın üremesini etkilemediğini ve onun

planktonik tarzda tükürükte kalmasına neden olduğunu gösterdiler. Bu tükürük glikoproteininin savunma mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber; fiziksel koruyucu bariyer, kayganlık sağlayıcı ve antimikrobiyal özellikleriyle etkili olduğu düşünülmektedir (Frenkel ve ark 2014). Tamura ve arkadaşları (2009) yaptıkları invitro çalışmada *S.salivarius*'un birlikte bulunduklarında *S.mutans*'ın biofilm oluşturmada güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir. Birçok çalışmada; biofilm içindeki yüzeye yapışmış formundaki (sesil) *S.mutans*'ın tükürük içinde yüzen süspansiyon formundakilere göre (planktonik) ; antimikrobiyaller ve asitlere karşı daha toleranslı olduğu gösterilmiştir (Jiang ve ark. 2017). Burton ve arkadaşları da (2013) çocuklarda yaptıkları bir çalışmada 3 ay süreyle M18 probiyotik pastilin günde 2 kez kullanımının dental plak skorları ve mutans sayıları üzerindeki etkisini incelemişler ve özellikle başlangıç plak skorları çok yüksek olanlar başta olmak üzere anlamlı derecede düşük skorlarla karşılaşmışlardır. Laktobasil, kandida ve *S.mutans* sayılarında ise plaseboya göre anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Ancak genel olarak *S.salivarius* M18 kolonizasyonu oranları düşük olmasına rağmen kolonizasyonun daha fazla olduğu kişilerden oluşturdıkları bir alt grupta, mutans streptokok sayılarında daha fazla düşüş belirlemişler ve bunu da; mutans streptokok sayılarını düşürmede etkili olabilmesi için *S.salivarius* M18'in uzun dönemli kolonizasyonunun gerekli olduğu şeklinde yorumlamışlardır (Burton ve ark. 2013). Ayrıca *S.salivarius*'un üreme ve kolonizasyon için gerekli enerji ihtiyacını sukrozdan sağladığı bilinmektedir. Sukroz yokluğunda tükürükte *S.salivarius* koloni sayısının ciddi derecede düştüğü görülmüştür (Fairiska ve ark. 2017).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar bizimle aynı M18 suşunu kullanan Burton ve arkadaşlarının (2013) elde ettiği sonuçlara benzerlik göstermekle beraber *S.mutans* sayılarında elde edilen farklılıklar yorumlanmaya açıktır. Çalışmada 14 hastada Dentoblis® kullanımı sonrası mutans sayılarında azalma görülürken 19 hastada artma görülmüştür. Bu durum her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iki farklı şekilde yorumlanabilir; birincisi Dentoblis®'in bu doz ve sürede mutans sayılarını düşürmede etkili olmadığı şeklinde, ikincisi ise *S.salivarius*'un biofilm oluşturma kapasitesini azaltmak suretiyle *S.mutans*'ı tükürükte planktonik vaziyette bulunmaya zorladığı şeklindedir. Her ne kadar *S.salivarius*'un mutansların dış yüzeylerine tutunmasını engelleyerek onların tükürükte kalmasına neden olduğu şeklindeki yorum daha uygun olsa da bu ikinci yorumun geçerliliğini ispatlamak için dental plak *S.mutans*

sayımının yapılmış olması gereklidir. Ayrıca çalışmaya katılanların sukroz alımının kısıtlandığı diyabetli hasta grubu olması; *S.salivarius*'un uzun dönemli kolonize olabilmesi için gerekli enerji kaynağı olan sukrozdan yoksun kaldığı ve böylece *S.mutans*'lar üzerinde yeterince etkili olamadığı düşünülebilir.

Ağızda sıklıkla yeralan fırsatçı bir patojen olan *Candida albicans*'ın aşırı üremesi oral kandidiyaz gibi patolojilere yol açmaktadır. Oral kandidiyaz; ilerlemiş AIDS hastaları, kserostomi, diyabet, antibiyotik veya immünosupresif tedavi altındaki hastalar ve zayıf ağız hijyeni olanlarda yaygın görülen bir durumdur (Ishijima ve ark. 2012). Yacoubi A (2013) da, diyabeti olan periodontitisli hastalarda diyabetli olmayanlara göre daha fazla *C.albicans* kültürü izole etmiştir. Yacoubi aynı zamanda diyabetlilerde periodontal patojenlerin diyabetli olmayanlara göre çok çeşitli ve farklı olduğunu, özellikle gram(-) basiller açısından, göstermiştir. Örneğin, *Actinomyces israelii* sadece diyabetlilerde tespit edilirken, diyabetlilerde daha fazla görülen *Candida albicans*'ın hiperglisemiyle ilgili olabileceğini ileri sürmüştür (Yacoubi A 2013). Nitekim çalışmamızda Dentoblis® kullananlarda maya-mantar koloni sayılarında gözlenen anlamlı azalmaya (**p=0,003**) fruktozamin değerlerindeki anlamlı düşmelerin (**p=0,000**) eşlik etmesi Yacoubi'nin görüşünü desteklemektedir.

Kandida ve streptokoklar arasında sinerjik bir ilişki vardır ve biraraya gelerek (agregasyon) ağızda mikst bir biofilm oluştururlar. Sinerjik ilişki; streptokokların ürettiği laktik asitin kandidalar için bir karbon kaynağı teşkil etmesi ve kandidaların da oksijen ortamını düzenleyerek streptokokların daha iyi üremesini sağlaması şeklinde gerçekleşir (Shirliff ve ark. 2009). Burton ve arkadaşlarıyla (2013), Fairiska ve arkadaşları (2017); *S.salivarius*'un kandidaların üremesi üzerinde inhibe edici etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ishijima ve arkadaşları (2012) ise *S.salivarius* K12 suşunun *Candida albicans*'ın invitro olarak büyümesini inhibe ettiğini ve farelerde oral uygulanmasının ciddi kandidiyaz vakalarını tedavi etmede başarılı olduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamızda da Ishijima'nın çalışmasıyla benzer şekilde 33 hastanın 25'inde maya-mantar koloni sayılarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir (**p=0,003**). Özellikle çalışılan hasta grubunun kserostomi ve enfeksiyona eğilimin artmış olduğu T2DM'li hasta grubu olduğu düşünülecek olursa elde edilen sonuç dikkate değerdir. Ayrıca Yuan ve arkadaşları (2001) diyabetlilerde *C.albicans*'ın derin periodontal ceplerde birikerek periodontitis ve kandidiyaz'da önemli rol oynayabileceklerini ifade etmiştir. Dolayısıyla

maya-mantar düzeylerinin düşürülmesi sadece kandidiyaz değil periodontitis açısından da önemli bir kazanımdır.

Periodontitisin T2DM ve aterosklerotik damar hastalıklarında risk artışıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Fiorillo ve ark. 2018). Bunun sebebinin; periodontal ceplerden bakteriyel ürün ve inflamatuvar mediyatörlerin sistemik dolaşıma salınımı sonucunda gelişen düşük dereceli sistemik iltihabın, bu hastalıkların oluşumuna katkı sağlamasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (Morozumi ve ark. 2018). Serumda C-reaktif protein ve IL-6 gibi sistemik inflamasyonun önemli markırlarına rastlanması yanında, DOS'ta da IL-12, TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlere periodontal dokuların hücresel cevabı olarak rastlanmıştır (Morozumi ve ark. 2018). Ancak bir bağışıklık düzenleyici sitokin olan ve iltihap gelişiminde önemli rol oynayan proinflamatuvar IFN- γ 'nın serumda ve DOS'taki seviyeleriyle ilgili bilgiler tutarsızdır. Bazı araştırmacılar iltihap durumunda IFN- γ 'nın yükseldiğini bazı araştırmacılar da azaldığını ve sağlıklı bölgelerde de yüksek seviyelerde bulunabildiğini ileri sürmüşlerdir (Fiorillo ve ark. 2018). Shaddox ve arkadaşları (2011), periodontal hastalıklı bölgelerde IFN- γ ile birlikte 9 farklı iltihap mediyatörünün yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. Morozumi ve arkadaşları (2018) ise periodontal tedaviyi takiben klinik ve mikrobiyolojik iyileşmeler elde edilmesine rağmen, tedaviden 1 gün sonraki ölçümlerde; başlayan bir sistemik akut faz cevabına bağlı olarak IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerde artış ve vücutta ciddi ateş yükselmesi, ilaveten de IFN- γ seviyelerinde anlamlı artma gözlemlemişlerdir. Foss-Freitas ve arkadaşları da (2007) in vitro çalışmalarında metabolik kontrolün sağlanmasının Tip1 diyabetlilerde IFN- γ düzeylerini arttırdığını, T2DM'lilerde ise sağlıklı normal kontrol grubundakilere göre daha düşük seviyelerde IFN- γ düzeylerine sahip olmalarına rağmen IFN- γ seviyelerini etkilemediğini belirlemişler ve bunun nedenini T2DM'lilerin ileri yaş grubunda olmaları ve hastalığa bağlı ortaya çıkan immünolojik defektlere bağlamışlardır. Aynı çalışmada antiinflamatuvar IL-10 düzeylerinin ise metabolik kontrole bağlı olarak T2DM'lilerde bir miktar yükseldiğini gözlemişlerdir.

Makrofajların, NK hücreleri ve nötrofillerin antimikrobiyal ve antitümör aktivitelerini stimüle eden IFN- γ 'nın (Billiau ve ark. 2006); proinflamatuvar etkileri yanında periodontitiste osteoklastik aktiviteyi inhibe edici rol oynayarak (Fiorillo ve ark. 2018) antiinflamatuvar etki gösterdiği de bilinmektedir. Çalışmamızda her iki

probiyotik kullanımını takiben proinflamatuvar sitokinlerin çoğunda azalma görülürken, IFN- γ düzeylerinde Dentoblis® kullananlarda anlamlı (**p=0,011**) olmak üzere artışlar gözlenmiştir. Nitekim iki probiyotik grubunda da osteoklastik aktivitesiyle bilinen MMP-8 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmalar elde edilmesi probiyotik kullanımına bağlı olarak IFN- γ 'nın antiinflamatuvar etkinliğinin ağır bastığını düşündürmektedir. Mahmood ve arkadaşları da (2016) insulin direnci ile IFN- γ arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında; obezite ve insülin direncine bağlı olarak IL-6 ve IL-12 seviyelerinde yükselme, IFN- γ da ise düşüş tespit etmişlerdir. Ancak 2 haftalık berberin alkaloidi uygulamasını takiben berberinin immünomodülatör etkileriyle; metabolik iyileşmelere neden olduğunu, IL-6 seviyelerini anlamlı olarak düşürdüğünü, IFN- γ seviyelerini arttırdığını ve IL-12 seviyelerinde ise çok az bir düşüş gerçekleştirdiğini göstermişlerdir. Nitekim bizim çalışmamızda olduğu gibi IFN- γ 'da anlamlı artışın IL-12 ve diğer proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki az da olsa düşüş ve antiinflamatuvar sitokin IL-10'daki artışlarla desteklenmesi antiinflamatuvar etki özelliğini kuvvetlendirmektedir. Ayrıca diğer probiyotik Prodegin® ile elde edilen sonuçların da benzer olması bu görüşü kuvvetlendirmektedir.

Adam ve arkadaşları (2011) yaptıkları çalışmada, *S.salivarius* K12 ve *S.salivarius* M18 içeren iki probiyotiğin de gingivitis ve periodontitis'de artmış olan IL-6 ve IL-8 sitokin düzeylerini düşürdüğünü ve bu iki probiyotiğin gingivitis ve periodontitis vakalarında önleyici ve tedavi edici olarak yeni seçenek olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da periodontal patojenler arasında yer alan siyah pigmentli bakterilerin koloni sayılarında anlamlı düşmeler gözlenmiştir (**p=0,002**). Bu sonuçla bağlantılı olarak DOS'da bazı proinflamatuvar sitokin seviyelerinde de düşmeler tespit edilmiştir. TNF- α , IL-6, MMP-8, IL-12p70 değerlerinde görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IL-1 β ve IFN- γ seviyelerinde ise artış görülmüş IFN- γ daki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,002**). Antiinflamatuvar etkili sitokin IL-10 seviyelerinde gözlenen artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Renvert ve arkadaşları (1990) yaptıkları çalışmada erişkin periodontitisinde periodontal cep ve kök yüzeyleri debridmanının tek başına periodontal patojen mikroorganizmaları tamamen elimine etmeye yetmediğini ve bu durumun yetersiz iyileşmenin sebebi olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca periodontiti olan T2DM'lilerin subgingival plak örneklerinde çok daha yüksek sıklıkta, periodontal patojen olan siyah pigmentli bakterilere rastlandığı bilinmektedir (Zambon ve ark.

1988). Çalışmamızda da gösterildiği üzere probiyotiklerin periodontal patojen koloni sayılarını azaltmadaki başarısı ve ağız florasındaki içeriği ve kompozisyonu hastalıklı olandan sağlıklı olana dönüştürmedeki becerisiyle klasik periodontal tedaviyi tamamlayıcı ve destekleyici bir unsur olarak tedavi protokollerine entegre edilebileceğini düşündürmektedir.

Probiyotiklerin en önemli özelliklerinden biri kolonize olabilme yetenekleridir. Horz ve arkadaşları (2007) *S.salivarius* suşu içeren bir probiyotikle yaptıkları ağızda kolonizasyon durumunun tespiti çalışmasında; *S.salivarius*'un son kullanımı takiben 8. günden sonra giderek azalan miktarlarda da olsa 3 hafta sonrasına kadar ağızda diş yüzeyi ve dişeti cebi hariç özellikle tükürük ve yanak mukozasında varlığını sürdürdüğünü PCR'la tespit ettiler. Çalışmamızdan; son probiyotik kullanımından 3 hafta sonra ağızda probiyotik bakteri tespitinin PCR'la yapılması bölümü gerçekleştirilemediğinden probiyotik bakterinin kolonize olup olmadığı konusunda değerlendirme yapılamamıştır. Ancak çoğu mikroorganizma koloni sayılarında ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde elde edilen düşmeler probiyotik bakterinin en azından kullanıldığı süre içinde geçici bir kolonizasyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Diyabetin biyokimyasal değerlendirilmesinde dikkate alınan markırlardan serum fruktozamin ve CRP seviyelerinde ise 30 günlük Dentoblis® kullanımını takiben; 32 hastanın 26'sında fruktozamin düşüşü ($p=0,001$) ve 20'sinde de CRP'de düşüş ($p>0,05$) belirlenmiştir. Bu iki faktördeki düşüşün muhtemelen, probiyotik kullanımı sonucu elde edilen ağızdaki patojen bakteri yükünün azaltılması ve lokal immün sistem üzerindeki olumlu etkilerle sağlanabildiği düşünülebilir. Nitekim Dentoblis® kullanımı sonrası periodontal patojen ve kandida koloni sayılarında elde edilen anlamlı azalmalar bunu desteklemektedir. Periodontitisin kontrolünün sağlanmasının diyabetin glisemik kontrolüne yardımcı olduğu bilinmektedir. Periodontal patojenlerin sayısının azaltılarak periodontitisin kontrolüne destek olunması aynı zamanda glisemik kontrolü de destekleyecektir. Ayrıca zayıf glisemik kontrollü diyabetlilerde enfeksiyona eğilimin arttığı ve özellikle kandida koloni sayılarının ve kandidiyaz enfeksiyonlarının daha sık ve klinik seyrinin de daha komplike olduğu bilinmektedir (Soyso ve ark. 2005). Dolayısıyla bu çalışmanın sınırları içinde kandida koloni sayılarında elde edilen düşüşler Dentoblis® probiyotik pastilin diyabetlilerde kandidiyazın kontrol edilmesinde tavsiye edilebileceğini göstermektedir. Bununla beraber incelenen kaynaklarda

Dentoblis® ile yapılmış CRP ve Fruktozamin seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanamamış olduğu için bir karşılaştırma yapma imkanı elde edilememiştir. Ancak Mazidi ve arkadaşları (2017) probiyotik kullanımının serum CRP konsantrasyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif çalışmalarla yaptıkları meta analizde probiyotiklerin serum CRP düzeylerini düşürebildiğini belirlemişlerdir. Asemi ve arkadaşları da (2013) T2DM'li hastalarda 7 farklı laktobasil, bifidobakteri ve streptokok suşu içeren bir mikst probiyotiğin 8 haftalık kullanımı sonrası metabolik profil ve CRP değişimlerini inceledikleri randomize kontrollü çalışmalarında; CRP seviyelerinde anlamlı düşme gerçekleştiğini, açlık plazma glukoz değerlerinde de artışın önlendiğini gözlemişlerdir.

T2DM'li hastalarda düşük dereceli inflamasyon, C-Reaktif protein gibi birkaç iltihap biomarkırının plazma seviyesindeki artışıyla yansıtılır. Ayrıca sağlıklı bireylerde artmış CRP seviyeleri T2DM gelişme riskini de öngörmeyi sağlamaktadır. En son bulgular; yüksek glukoz seviyesi, adipokinler, modifiye lipoproteinler ve serbest yağ asitleri gibi diyabetle bağlantılı iltihabi ve metabolik faktörlerin; endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve monosit makrofajlar tarafından CRP üretimini tetikleyebildiğini göstermektedir (Mugabo ve ark. 2010).

Subgingival mikrobiotanın kısmen kendi içeriği, kısmen de DOS kompozisyonu tarafından belirlendiği ve T2DM'lilerde diyabetli olmayanlara göre farklı olduğu bilinmektedir. DOS, bir serum ultrafiltratı olarak; immünglobulinler, proinflamatuvar sitokinler ve immün hücreler içermekte ve iltihap reaksiyonuyla birlikte miktarı ve akış hızı artarak subgingival mikrobiotanın içeriğini ve doğasını değiştirmektedir (Ohlrich ve ark. 2010).

Çalışmamızda Dentoblis® kullanımını takiben fruktozamin ve CRP düzeylerinde iyileşmeler elde edilmiştir. İlk defa Cani ve arkadaşları (2007) tarafından; yağdan zengin diyet nedeniyle değişen bağırsak mikrobiotasının, insülin direnci ve düşük dereceli inflamasyona yol açtığı ileri sürülmüştür. Öne sürdükleri hipoteze göre yağdan zengin diyet, bağırsak mikrobiotasında yüksek miktarda LPS üreten gram(-) bakteriler lehine değişikliğe ve TNF- α , IL-1 ile IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak insülin direncine yol açar. Nitekim Dentoblis® kullanımını takiben 32 hastanın 20'sinde serum CRP düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir. Siyah pigmentli koloniler ve kandida'lar başta olmak üzere ağızdaki bakteri yükünün ve proinflamatuvar

sitokin seviyelerinin azaltılmasıyla vücuttaki düşük dereceli inflamasyon seviyesinin düşürülmesine katkı sağlandığı ve bunun da CRP ve fruktozamin düzeylerinin düşmesiyle kendini gösterdiği düşünülebilir. Nitekim Kaci ve ark. (2013) ağızdan izole edilen *S.salivarius* K12 gibi bazı probiyotik özellikli *S.salivarius* suşlarının sadece bakteriyosin salgılayarak değil, aynı zamanda epitelyal hücrelerdeki immün cevapları düzenlemek suretiyle de etkili olduğunu belirtmişlerdir. İlaveten de ; farenks ve bronş epitel hücrelerindeki doğal immün reaksiyonu düzenleyerek IL-8 üretimini azalttığı ve *S.pyogenes* kolonizasyonunu önlediği için K12'nin Yeni Zelanda'da uzun yıllardır kullanıldığını ifade etmişlerdir. Ayrıca *S.salivarius*'un doğumdan itibaren ağızda ilk kolonize olan kommensal bir bakteri olarak ömür boyu ağızda bulunurken aynı zamanda mide ve jejunum da da yerleşik olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece sadece orofarengeal epitel immün cevaplarında değil, gastrointestinal epitel immün reaksiyonlarında da koruyucu rol oynadıklarını in vitro olarak belirlemiş ve kolitli (colitis) fare modellerinde de in vivo olarak göstermişlerdir. Bu çalışmaları sırasında Kaci ve arkadaşları (2013) probiyotik etki mekanizmasına dair bir özellik de tespit etmişlerdir. Laktobasiller ve bazı bifidobakterileri içeren laktik asit bakterilerinin hem ölü hem de canlı bakteriler vasıtasıyla makrofaj aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltıp, antiinflamatuvar sitokin (IL-10) üretimini arttırarak etkili olduğunu; halbuki *S.salivarius* suşlarının ise, sadece canlı bakteri hücrelerinin epitel hücreler üzerinde koruyucu etkiler gösterebildiğini, ölü bakterilerle aynı etkinin sağlanamadığını gözlemişlerdir. Sonuç olarak da; *S.salivarius*'un immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkilerinin bakterinin canlı kolonilerinin fizyolojik ve metabolik aktiviteleri sonucu gerçekleşebildiğini ileri sürmüşlerdir. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen özellikle periodontal patojen siyah pigmentli koloniler ve kandida kolonilerinde azalma; Kaci ve arkadaşlarının (2013) çalışmalarında gösterdiği gibi *S.salivarius*'un sadece bakteriyosin üretimiyle değil özellikle yanak, boğaz ve dil mukozası epiteline iyi tutunma becerisi sonucu gerçekleştiği kabul edilebilir.

Ayrıca çalışmanın sistemik göstergeleri fruktozamin ve CRP değerlerindeki elde edilen düşmeyi açıklamada; Kaci ve arkadaşlarının (2013) öne sürdüğü gibi; *S.salivarius*'un oral floradan izole edilmesine rağmen bağırsak epiteli üzerindeki koruyucu etkileri ve mekanizmalarının yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ancak CRP düşüşlerinin anlamlı düzeyde olmaması, ya uygulanan probiyotiğin yeterince etkili olmadığı ya da etkili olabilecek doz ve sürelerde uygulanmadığını düşündürülebilir.

Probiyotiklerin etki mekanizmaları ve ağızda yetersiz de olsa elde edilen sonuçlar dikkate alınacak olursa çalışmamızda doz ve süre yetersizliğini sorumlu tutmanın daha tutarlı olduğu görülebilir. Ayrıca çalışmada, tek tek bakteri koloni sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler elde edilmese de ağızda toplam bakteri yükünde ve dolayısıyla plak oluşumunda azalmalar olabileceği sonucu çıkarılabilir. Diş çürüğü, periodontitis ve periimplantitis gibi bir çok ağız patolojilerinin plak oluşumuyla bağlantılı olduğu (Sbordone ve Bortolaia 2003) düşünülürse CRP değerlerinde elde edilen bu sonuç dikkat çekicidir.

Probiotiklerin kan glukoz düzeylerini nasıl düşürdüğü tam olarak açıklanamamıştır. Ancak probiyotiklerin etkisiyle oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon ve dolaşımdaki endotoksin düzeylerinin azaltılmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir (Ruan ve ark. 2015). Çalışmamızda elde edilen inflamatuvar sitokin seviyelerinde düşme ve patojen bakteri yükünün azaltılması gibi etkiler fruktozamin düzeylerindeki düşmeleri açıklamaya yardımcı olabilir.

Ayrıca probiyotiklerin bugüne kadarki kullanım amaçlarının spesifik bir hastalığı tedavi edici konumdan ziyade daha çok genel sağlığı destekleyici şekilde olduğu görülmektedir. Nitekim serum fruktozamin düzeylerinde elde edilen iyileşmelerin de bu bağlamda değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olabilir.

5.2. Prodegin® İle İlgili Değerlendirme Sonuçları

Prodegin® gastrointestinal ve ağız sağlığını geliştirmek için üretilmiş yüksek miktarda 5 farklı laktobasil türü içeren çiğneme tableti formunda bir oral probiyotiktir. Toplamda 30 milyar (3×10^{10}) CFU bakteri içeren probiyotik karışım şu türlerden oluşmaktadır:

- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Lactobacillus salivarius*
- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus plantarum*

Bağırsak mikrobiotasının diyabet gibi metabolik hastalıklardaki rolü ve konak metabolizmasındaki iyileştirici etkisinin ortaya çıkmasıyla, probiyotiklerin kullanılarak

bağırsak mikrobiotasının manipule edilmesi konsepti giderek daha fazla destek bulmaktadır. Diyabetlilerde probiyotik kullanımının metabolik profili olumlu etkilediğini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen probiyotiklerin glisemik parametreleri etkileme mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Miraghajani ve ark. 2017). Ancak dolaşımda artmış bakteriyel lipopolisakkarid seviyeleri (endotoksemi) insulin rezistansında başlatıcı faktör olarak tanımlanmış ve probiyotik takviyesiyle baskılanan endotoksemi ve azaltılan bağırsak geçirgenliği koruyucu bir mekanizma olarak kabul edilmiştir (Cani ve ark. 2007). Sookkhee ve arkadaşları 130 kişiden 3790 adet farklı laktik asit bakteri suşu izole etmişler ve *L.paracasei* ve *L.rhamnosus* suşlarının *Streptococcus mutans* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi önemli oral patojenlere karşı yüksek antagonistik etkileri olduğunu tespit etmişlerdir (Sookkhee ve ark. 2001).

Çalışmamızda Prodegin® kullanımı sonrasında hastaların çoğunda CO₂ bakterileri, anaeroblar, zorunlu anaeroblar, mutans streptokoklar, kandidalar ve siyah pigmentli anaerob kolonilerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Probiyotik olarak en çok kullanılan kommensal bakteriler laktobasiller ve bifidobakterilerdir ve teorik olarak her iki tür de diş çürüğüyle bağlantılı ve kariyojenik oldukları düşünülen türlerdir. Çünkü mükemmel olarak asit üretirler, düşük pH'yı çok iyi tolere ederler ve sıklıkla çürük kavitealarında bulunurlar. Ancak bir çok çalışmada probiyotik olarak kullanılan her iki türün de diş çürükleri riski ve ağız sağlığı söz konusu olduğunda faydalı etkilerinin daha fazla olduğu ve güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Nitekim Lin ve arkadaşları (2017) çürük aktivitesi yüksek çocukların, 12 farklı mutans grubu streptokok elde ettikleri dental plak örneklerinde yaptıkları invitro çalışmada; 4 farklı laktobasil suşu içeren probiyotiğin etkisini incelemişler ve *L.plantarum*'un da yer aldığı probiyotiğin MS'leri inhibisyon oranlarının %70-90'lara ulaştığını belirlemişler ve laktobasillerin çürük önlemede etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmanın in vitro olduğunu ve çok çeşitli kompleks bir mikrobiyal ekolojinin olduğu ağız boşluğunun in vitro olarak tam bir simülasyonunun mümkün olmadığını da eklemişlerdir (Lin ve ark. 2017). Ashwin ve arkadaşları da (2015), çocuklarda *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ve *Lactobacillus acidophilus* La-5 içeren probiyotikli dondurmanın 7gün boyunca tüketimi sonrası tükürükte mutans

streptokokların anlamlı olarak azaldığını, son tüketimden 30 gün sonrasında (wash-out) da anlamlı düşmenin devam ettiğini, ancak 6 ay sonra tekrar başlangıç seviyelerine geri döndüğünü göstermişler ve bu kısa süreli elde edilen olumlu etkinin uzun süreli etkiye dönüştürülmesi için probiyotiklerin düzenli ve uzun süre kullanılması gerektiğini önermişlerdir. Çağlar ve arkadaşları (2006) sağlıklı gençlerde günde 1 kez 3 hafta boyunca *L. reuteri* ATCC 55730 probiyotiği kullandıkları placebo kontrollü çalışmalarında tükürükte mutans streptokok koloni sayılarında anlamlı düşmeler belirlerken, laktobasil sayılarında değişim gözlememişlerdir.

Çalışmamızda Prodegin® kullanan 30 kişinin 18'inde mutans streptokok sayılarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme elde edilirken 12 kişide artış görülmüştür. Literatürde, kullandığımız probiyotiğin içeriğindeki laktobasil türlerini tek tek veya gruplar halinde içeren probiyotiklerle yapılan çalışmalarda; tükürükte *S.mutans* sayılarında genellikle anlamlı azalmalar görüldüğü bildirilmektedir. Ancak bu çalışmaların çoğu sistemik olarak sağlıklı bireylerde yapılmıştır. Oysa ki Kampoo ve ark. (2014) T2 diyabetli hasta gruplarında tükürükte ve supragingival plakta mutans streptokoklar ve laktobasillerin anlamlı olarak son derece yüksek olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir. Dolayısıyla çalışmamızda mutans streptokok sayılarında anlamlı düşüşler elde edilememesine rağmen tüm patojen bakteri gruplarında azalmaların gerçekleştiği dikkate alındığında elde edilen sonuçlar probiyotiğin etkisizliğinden ziyade dozun ve kullanım süresinin yetersizliğine bağlanabilir.

Chuang ve arkadaşları da (2011) plasebo kontrollü çalışmalarında *L.paracasei* GMNL-33 içeren oral probiyotik tableti sağlıklı kişilere günde 3 kez 2 hafta boyunca kullandırmışlar ve probiyotik bitiminden 2 hafta sonraki ölçümler dahil tükürük mutans sayılarında başlangıç düzeyiyle farklılık tespit edememişlerdir. Ancak 2. haftadaki ölçümlerle 4. haftadaki ölçümler arasında mutans sayılarında gördükleri anlamlı farkı probiyotik etkisine bağlamış ve kolonize olduğunda probiyotik etkinin gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir (Chuang ve ark. 2011).

Çalışmamızda Rogosa besiyerinde üreyen laktobasillerin koloni sayılarında ise artma görülmüştür (**p=0,052**). Laktobasil koloni sayısındaki artışın ağızda geçici kolonizasyonun bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. Son probiyotik tabletin kullanımından 48 saat sonra toplanan örneklerde kültür çalışması yapıldığından meydana gelen kolonizasyon 'geçici kolonizasyon' olarak değerlendirilmiştir. Mukoza

ve epitel hücrelerine tutunma kabiliyeti probiyotik bakteriler için önemli bir özelliktir. Hücresel adezyon ise aynı bakteri türünün kendi arasında otoagregasyon şeklinde olabileceği gibi diğer probiyotik özellikli bakteriler veya patojen bakterilerle koagregasyon şeklinde de olabilir. Probiyotik özellikli bakterilerin kendi aralarındaki koagregasyonu kolonizasyon potansiyelini arttırdığından daha güçlü mikst probiyotiklerin oluşmasına zemin hazırlayabilir. İnhibe edici özellik taşıyan probiyotik laktik asit bakterilerinin patojen mikroorganizmalara tutunması ise konağın savunmasını güçlendirmesine katkı sağlar. Kos ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada; probiyotik bakteri *L. acidophilus* M92'nin güçlü otoagregasyon özelliğinin yanında, eğer mikst probiyotik olarak kullanılırsa diğer probiyotik bakterilerle koagregasyon yaparak kolonizasyon potansiyelini arttırdığını göstermişler ve bağırsak patojenleri *E. coli* ve *S. Typhimurium*'a karşı antagonist etkileriyle de probiyotik özelliklerini güçlendirdiklerini belirtmişlerdir. Montalto ve arkadaşları da (2004) sağlıklı bireylerde *L.acidophilus* ve *L. rhamnosus*'un da içeriğinde yer aldığı mikst laktobasil türleri içeren bir probiyotik kullanımı sonrasında bizim çalışmamızla benzer şekilde, tükürükte laktobasil koloni sayılarında anlamlı derecede artma belirlemişler, mutans streptokok sayılarında ise farklılık gözlememişlerdir. Çalışmamızda probiyotik kullanımının sona ermesinden 4 hafta sonraki kolonizasyon durumunun tespiti yapılmadığından; sadece bu veriye dayanarak kolonizasyon durumuyla ilgili sağlıklı değerlendirme yapmak mümkün görünmemektedir.

Probiyotiklerin kan glukozunu düşürmedeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperglisemi oluşumunda rolü olan oksidatif stresi azaltarak etkili olduğu düşünülmüştür. Nitekim bazı laktik asit bakterilerinin de antioksidan etkileri bilinmektedir. Bir diğeri de özellikle inflamatuvar sitokin düzeylerini etkilemek suretiyle hem immün cevapların hem de sistemik düşük dereceli inflamasyonun düzenlenmesinde oynadıkları roldür (Ruan ve ark. 2015). Çalışmamızda bu görüşü destekleyen bir şekilde siyah pigmentli anaerobik koloniler ile mutans streptokoklar başta olmak üzere toplam patojen bakteri yükünde ve inflamatuvar sitokinlerde meydana gelen azalmaların diyabetin glisemik kontrolüne katkı sağladığı görülmüş ve fruktozamin değerlerinde anlamlı olarak değerlendirilen düşmeler tespit edilmiştir (**p=0,003**). Benzer şekilde düşük dereceli inflamasyonun azalmasının sistemik göstergesi olarakta serum CRP seviyelerinde düşüşler gerçekleşmiştir (**p=0,054**). Probiyotik kullanımını takiben diğer bakteri koloni sayılarında elde edilen ancak

anlamli olmayan azalmalar benzer sekilde proinflamatuvar sitokinlerin birçoğunda da gözlenmiştir. TNF- α , IL-6, MMP-8 gibi periodontal harabiyet aktivitesini gösteren proinflamatuvar sitokin seviyelerinde hastaların çoğunda anlamli olmayan düşmeler tespit edilirken; IL-1 β ve IL-12 seviyeleri ise hastaların yarısında artmış diğer yarısında azalmış olarak bulunmuştur. Bir diğer sitokin IFN- γ ise 30 gönüllünün 16'sında artmıştır. Antiinflamatuvar aktivite gösteren sitokin IL-10 ise 14 hastada artmış, 13 hastada azalmış, 3 hastada ise değişmemiştir.

Szkaradkiewicz ve arkadaşları (2014); profesyonel diştaşı temizliğini takiben sistemik hastalığı bulunmayan 24 periodontitisliye *L.reuteri* probiyotik tableti günde iki kez iki hafta boyunca uygulamış, 14 kişiye de sadece profesyonel temizlik yapmış ve probiyotik grubundaki 18 hastada kontrol grubuna kıyasla, DOS'ta TNF- α , IL-1 β ve IL-17 seviyelerinde ve klinik ataşman kaybı gibi periodontal klinik göstergelerde anlamli azalmalar tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamıza kıyasla Szkaradkiewicz ve arkadaşlarının elde ettikleri anlamli sonuçlar uyguladıkları yöntem ve örneklem farklılığından kaynaklanmaktadır. Çalışmalarında probiyotik terapiyi, tek başına uygulandığında da başarılı sonuçlar elde edilebilen bir periodontal tedaviye destek olarak uyguladıkları görülmektedir. Oysa ki bizim çalışmamızda katılımcıların ağız-diş dokularına herhangi bir klinik müdahalede bulunulmamıştır. Buradan hareketle, probiyotikler klasik periodontal tedavi yöntemlerini destekleyici olarak kullanıldığında daha faydalı olabilir sonucu çıkarılabilir.

5.3. Plasebo İle İlgili Değerlendirme Sonuçları

Çalışmada plasebo tablet kullanımı sonrasında CO₂ bakterileri, anaeroblar, zorunlu anaeroblar, maya-mantarlar ve siyah pigmentli anaerob kolonilerinde istatistiksel olarak azalmalar tespit edilmiştir (sırasıyla **p=0,003**, **p=0,002**, **p=0,022**, **p=0,001**, **p=0,022**). Laktobasil koloni sayılarındaki azalmalar ise anlamli bulunmamıştır (p>0,05). Mutans streptokokların koloni sayılarında ise 12 kişide artış, 8 kişide azalma tespit edilmiştir (p>0,05).

Çalışmada kullanılan plasebo tabletleri; probiyotik içeren tabletlerle aynı ağırlıkta (810 mg), aynı tat ve görünümde olup aynı miktarda ksilitol içermekte ancak probiyotik bakteri içermeyecek şekilde hazırlanmıştır. Çoğu bakteri kolonilerinde elde edilen azalma plasebonun aktif özellikler gösterdiğini ve bu etkinin de her ne kadar

terapötik dozlarda olmasa da plasebo içeriğindeki tek aktif madde olan ksilitole bağlanabileceğini düşündürmektedir. Bakteri koloni sayılarındaki azalmaların, dişeti oluşu sıvısındaki proinflatuvar sitokinler MMP-8 ve TNF- α düzeylerindeki anlamlı azalmalarla desteklenmesi (sırasıyla $p=0,031$ ve $p=0,033$) ksilitolün tek başına etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak ksilitolün asıl etki alanı olan mutans streptokoklarda istatistiksel düzeyde etkili olamaması ve elde edilen olumlu iyileşmelerin fruktozamin ve CRP değerleri gibi sistemik biyokimyasal göstergelere yansımaması tartışmalıdır. 13 kişinin fruktozamin değerlerinde azalma görülürken 7 kişide artma olmuş ancak bu olumluluk istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). CRP değerlerinde ise 14 kişide artış, 6 kişide de azalma tespit edilmiş ancak sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiştir ($p>0,05$).

Ksilitolün çürük insidensini tükürük akımı ve pH seviyesini artırarak ve mutans streptokokların sayısını ve dental plak seviyesini azaltarak düşürdüğü ve aynı zamanda periodontal patojenler (*Helicobacter pylori* gibi) ve kserostomiye azalttığı literatürden bilinmektedir (Nayak ve ark. 2014). Shyama ve arkadaşları (2006) da 18 ay boyunca günde 3 kez ksilitol şekeri tüketiminin dental plak indeksi ve gingival indeks skorlarını önemli derecede düşürdüğünü tespit etmişler ve ksilitol kullanımının oral hijyen alışkanlıklarını destekleyici bir unsur olabileceğini önermişlerdir. Ksilitolün asıl inhibe edici etkisinin mutans streptokokları üzerine olduğu ve aynı zamanda pnömokoklar ile *Haemophilus influenzae*'nin nazofarengeal hücrelere tutunmasını önlediği, yüksek dozlarda da *Lactococcus lactis*'i inhibe ettiği ancak *S. salivarius* ve *Lactobacillus casei* üzerine etkili olmadığı görülmüştür (Nayak ve ark. 2014).

Çalışmamızda ise mutans ve laktobasiller üzerinde yeterince etkili olamadığı diğer tüm bakteri grupları ve mayaların koloni sayılarını düşürmede ise etkili olduğu gözlenmiştir.

Ksilitol, doğada çilek, erik, marul, mantar, kestane gibi bir çok sebze ve meyvede doğal olarak ancak az miktarda bulunan, tadı sakkaroz (sofra şekeri) eşdeğer 5 karbonlu şeker alkolüdür. Ancak bu gıdalarda miktarı az olduğundan ksilitol ticari olarak huş ağacı, kayın gibi sert ağaçlar, yulaf ve pamuk çekirdeği kabuğu, mısır koçanı kabuğu, şeker kamışı ve fındık kabuğu gibi ürünlerden üretilmektedir ve ağız mikrobiotası tarafından fermentasyona uğratılamadığı için çürük önleyici özellikleri bulunmaktadır (Artık ve ark. 1993).

Aluckal ve Ankola (2018) çocuklarda günde 2 defa 30 gün süreyle ksilitollü ve başka şeker alkollü sakız kullanımı sonrası tükürükte mutans streptokok sayılarının hiç bir sakız kullanmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını, ksilitolde daha fazla azalma olmasına rağmen diğer şeker alkollü sakızla arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Daha önceki çalışmalara göre antibakteriyel etkinin ortaya çıkması için tavsiye edilen miktar 5g/gün olmasına rağmen çalışmalarında günde 2 kez, toplamda $1,28 \times 2 = 2,56$ g ksilitol kullanarak benzer sonuçların elde edildiğini göstermişler ve olumlu etkiyi; tükürük stimulasyonu sayesinde tükürüğün tamponlama etkisinin ve mineyi remineralize etme kapasitesinin artışına bağlamışlardır (Aluckal ve Ankola 2018). Oysa bizim çalışmada kullanılan plasebo tabletlerin toplam ağırlığı 810 mg olup ksilitol içeriği de literatüre göre antibakteriyel etkilerin görülemeyeceği kadar az miktarlardadır.

Badet ve arkadaşları da (2008) ağızdan izole ettikleri *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi 6 farklı patojen bakteri türünden hidroksiapatit diskler üzerinde biofilm oluşturmuşlar ve iki farklı konsantrasyondaki ksilitolün etkisini incelemişler ve ksilitolün sadece bakterilerin asit üretimini değil onların biofilm oluşturmalarını da inhibe ederek etkili olduğunu ve dental plak kaynaklı ağız hastalıklarının önlenmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Badet ve ark. 2008). Ghasemi ve arkadaşları da (2017), 3 hafta boyunca kullanılan günde 5,58 gram ksilitollü sakız ile *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 ve *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 içeren probiyotik yoğurtun (günde 200 g) tükürükte mutans streptokok sayılarına etkisini incelemişler ve probiyotiğin daha fazla etkili olmasına rağmen farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve her ikisinin de çürük önleyici olarak uzun süreli kullanımını tavsiye etmişlerdir.

Ksilitolün çürük önleyici etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Van Loveren gibi araştırmacılar, her ne kadar antimikrobiyal etkisi olsa da ksilitolün çürük önleyici etkisinin tükürük salgısının uyarılmasına dayandığını ve ksilitolün çürük tedavi edici etkisini ve minimal terapötik dozunu gösteren sağlıklı veri olmadığını iddia etmektedirler (Van Loveren C 2004). Bizim çalışmamızda da xylitol ihtiva eden plasebo tabletlerin ağızdaki bakteri kolonilerinin ve maya-mantarların sayısını azaltmada etkili olduğu ve yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak aynı zamanda DOS'ndaki

proinflatuvar etkili sitokinler MMP-8 ve TNF- α da da azalmalara ($p<0,05$) neden olduğu tespit edilmiştir. Plasebo tabletlerin sadece mikroorganizma sayılarını düşürmede değil, aktif periodontal harabiyetin göstergesi olan bu iki proinflatuvar sitokin seviyeleri üzerinde de etkili olduğu gözlenmiş, dolayısıyla yalnız çürüğün önlenmesinde değil periodontal hastalıkların kontrolünde de etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda plasebo grubunda elde edilen anlamlı sonuçlar plasebo içeriğindeki ksilitol miktarı ve uygulama süresi dikkate alındığında tarafımızca öngörülemeyen bir durumdur. Çalışmadaki kapsamda ksilitolle ilgili ayrıntılı mikrobiyolojik ve serolojik ölçümlerin yapıldığı in vivo çalışmalara bilgimiz dahilinde rastlanmamış olup elde edilen sonuçların sağlıklı bir karşılaştırmasını yapmak mümkün olmamıştır. Ancak elde edilen olumlu etkiler plasebo etkisiyle açıklanamayacak kadar dikkate değer olup daha büyük bir örneklemede yeniden test edilmelidir. Mikrobiyoloji kültürlerinin çoğunda elde edilen anlamlı azalmalar ve bunları destekleyen DOS sitokin değerlerinin bir pilot çalışma olarak kabul edilip yeni çalışmalar planlanması ksilitolün etki mekanizmaları ve düzeylerinin net olarak ortaya çıkarılmasına olumlu katkı sağlayabilir.

Bu çalışmada T2DM ve ağız-diş hastalıklarının etyolojisinde önemli rol oynadığı bilinen mikrobiota ve düşük dereceli iltihap reaksiyonu üzerinde probiyotiklerin etkileri incelenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmada ilk dikkat çeken sonuç; kullanılan probiyotiklerin mikrobiota üzerinde etkili olduğu ve patojen olarak bilinen bir çok mikroorganizmanın üremesini engellediğidir. Özellikle periodontal patojenler ve kandida koloni sayısında elde edilen azalmalar ve bunu destekleyen kısmen de olsa DOS'ta proinflatuvar sitokin düzeylerindeki düşmeler; diyabetlilerde en sık rastlanan periodontitis ve kandidiyaz gibi ağız hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde umut verici bir gelişmedir.

Mikrobiotanın hastalık oluşumundaki rolü ve probiyotik etki mekanizması dikkate alındığında elde edilen ağız sağlığı düzeyinin korunması ve sürdürülebilmesi için probiyotik kullanımının uzun soluklu olması gerektiği görülmektedir. Probiyotik kullanımı sonucu sadece ağız bölgesinde değil aynı zamanda diyabetin glisemik kontrolünde de iyileşmeler sağlanması; hem probiyotiklere atfedilebilecek doğrudan etkileri göstermesi hem de ağız mikrobiotasında elde edilen olumlu değişikliklerin

diyabetin glisemik kontrolüne dolaylı katkısını göstermesi bakımından önemlidir. Ancak önceki in vivo ve in vitro çalışmalarda elde edilen mutans streptokok sayılarında ve bazı sitokin düzeylerinde anlamlı düşmelerin bizim çalışmamızda elde edilememesi; probiyotiklerle istenilen etkinin sağlanması için doz, uzun süreli kullanım ve hastalığa özel suş veya suşlar seçimi gibi faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca ağız-diş hastalıklarının kompleks etyopatolojisi ve multifaktöriyel sebeplere bağlı olarak geliştiği ve tekbaşına mikroorganizma sayılarının düşürülmesinin hastalığı engellemede yeterli olmayabileceği gözardı edilmemeli, probiyotik terapi klasik tedavileri destekleyici olarak düşünülmelidir.

Çalışmamızda her iki probiyotik kullanımı sonrasında da CRP seviyelerinde düşüşler yaşanmıştır. Plasebo kullanan kontrol grubunda ise CRP düzeylerinde bir artış görüldüğü ancak bu artışların anlamlı olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. T2DM’li hastalarda sistemik düşük dereceli inflamasyon, C-reaktif protein, proinflamatuvar sitokinler gibi birkaç iltihap parametresinin plazma seviyelerindeki artışıyla yansıtılır ve insülin direnciyle bağlantılıdır. Ayrıca sağlıklı bireylerde artmış CRP seviyeleri T2DM gelişme riskini de öngörmeyi sağlamaktadır (Mugabo ve ark. 2010; Ruan ve ark. 2015). Çalışmamızda tespit edilen inflamatuvar parametrelerden CRP seviyelerindeki düşüşün; inflamatuvar sitokinler ve toplam bakteri yükündeki azalmalarla desteklendiği dikkate alındığında her iki probiyotik kullanımı sonrasında da sistemik düşük dereceli inflamasyonun azalmasına katkı sağlandığı ve böylece glisemik kontrole yardımcı olduğu düşünülebilir.

Her ne kadar probiyotiklerle ilgili ağız sağlığını olumsuz etkilediğine dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olsa da teorik olarak bazı riskler mevcuttur. Örneğin laktik asit bakterilerinin asit üreterek ortam pH’sını bir miktar düşürmeleri ve özellikle laktobasillerin bilhassa dentin çürüklerinde başlatıcı değil ama ilerletici rolünün olması kullanılacak probiyotik seçiminde ve endikasyonunda kişiye ve suşa özel uyarlamaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca günümüzde kullanılan probiyotiklerin çoğunun uzun yıllardır güvenle kullanılması, doğrudan probiyotiğe atfedilebilecek bir advers etkinin bildirilmemesi güvenilirlik için olumlu bir unsur da, probiyotik endikasyonu ve uygun probiyotik seçiminde bireyin sistemik durumu dikkate alınmalı, immün yetmezlik ve kısa bağırsak sendromu gibi durumlar değerlendirilmelidir.

Oral mikrobiotanın içeriğinde kültürle üretilmeyen bir çok türün bulunduğu bilinmektedir. PCR ve 16S rRNA gibi yeni moleküler mikrobiyolojik tanımlama yöntemleriyle ağız-diş hastalıklarında rolü olabilen yeni türlerin ve probiyotik potansiyeli taşıyan tür ve suşların tespiti çalışmalarına hız verilmesi sadece ağız-diş hastalıklarının önlenmesi ve tedavisine değil diyabet gibi ilgili sistemik hastalıkların tedavisine de katkı sağlayacak yeni terapötik yöntemlerin geliştirilmesine ivme kazandıracaktır. Nitekim diyabetlilerde oral ve bağırsak mikrobiotasının kompozisyonunun farklı olduğu ve diyabet patogeneğinde oynadığı rol bir çok çalışmada gösterilmiştir. Probiyotikler de bağırsak mikrobiotasını düzenlemek suretiyle iltihabi cevabı, oksidatif stresi ve bağırsak permeabilitesini azaltmakta ve böylece insülin direnci ve otoimmün cevabı da azaltarak diyabet prognozuna olumlu katkı vermektedirler. Diyabetlilerde bifidobakterilerin ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi antiinflamatuvar özellikleri olan bakterilerin sayıca azaldığının tespit edilmesi hem koruyucu uygulamalar hem de yeni probiyotik potansiyeli olan bakterilerin geliştirilmesine katkı sunabilir.

Bağırsak mikrobiotasının kompozisyonu, çeşitliliği, fonksiyonları ve hastalık ve sağlıktaki rolü üzerine yapılan çalışmalar arttıkça bu konudaki ileriye dönük yeni terapötik müdahale teknikleri de geliştirilmeye çalışılacaktır. Mevcut bilgiler, bağırsak mikrobiotasına dayanarak kişiye özgü beslenme ve ilaç belirleme stratejilerinin geliştirilebilmesi potansiyelinin varolduğunu işaret etmektedir (Tilg ve Moschen 2014).

Probiyotiklerle yapılan bazı çalışmalarda immün modülasyonun hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar cevaplar şeklinde olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin ısıyla inaktive edilmiş kültürlerin kullanılması ya da hedef organa ulaşmadan canlılığını yitirmesi olabilir. Örneğin laktobasillerin hem ölü hem de canlı kültürlerinin olumlu probiyotik özellikler gösterdiği bilinmektedir, ancak *S.salivarius* suşlarının sadece canlı kültürlerinin probiyotik aktiviteyle etkili olduğu görülmüştür (Kaci ve ark. 2013). Probiyotiklerin immünomodülatör etki mekanizmalarını ortaya çıkaracak in vitro ve in vivo çalışmalara hız verilmesi faydalı olacaktır.

Probiyotiklerle ilgili genel kanı istenilen etkilerin elde edilebilmesi için uzun dönemli ve düzenli kullanılması gerektiği şeklindedir. Ancak probiyotiklerin uzun dönemli etkileri çok iyi bilinmemektedir ve ayrıca, sadece genç, sağlam popülasyonunda değil özellikle hasta gruplarında uzun dönem güvenle

kullanılabileceklerini gösteren iyi planlanmış güvenlik çalışmaları eksikliği söz konusudur. Dolayısıyla bu alanda probiyotiklerin birkaç haftanın ötesine geçen uzun süreli kullanımda hem etkililiğini hem de güvenliliğini araştırmaya yönelik çalışmaların planlanmasına ihtiyaç vardır.

Probiyotiklerle ilgili sorulara bilimsel ve tutarlı yanıtlar verebilmek için yasal düzenlemelere ihtiyaç vardır. Ancak çok sıkı ilaç benzeri düzenlemeler hem maliyetleri arttıracak hem de gereksiz bürokrasiyle yapılması gerekli güvenirlilik ve etkililik çalışmalarını geciktirecektir. Aksine, iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmaların hem sağlıklı bireyler hem de hastalıklı popülasyonlarda yapılması teşvik edilerek mikrobiotanın hastalık ve sağlıktaki rolünün anlaşılması sağlanmalıdır. Bu çalışmalarla probiyotiklerin faydalarının kanıta dayalı olarak gösterilmesi, hem daha sağlıklı bir mikrobiota oluşturulması yöntemlerinin geliştirilmesine hem de halk sağlığı düzeyinde uygulamalara fırsat tanıyabilecektir.

Probiyotiklerin etkileri üzerine yapılan bir çok çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi; probiyotiklerin klinik semptomlar veya mikrobiyolojik, serolojik ve biyokimyasal faktörler üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu probiyotiklerin hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde uzun dönemde başarılı olup olamayacağı konusunda yeterince açıklama getirememektedir. Bunun nedeni probiyotiklerin multifaktöriyel etki mekanizmalarını ve hastalıkların karmaşık etyopatogenezi dikkate alan uzun süreli bir çalışma dizaynının kurgulanmamış olması olabilir. Dolayısıyla, mikrobiota içerisindeki mikroorganizmaların birbirleriyle ve konakla olan kompleks ilişkisi nedeniyle yapılacak çalışmalar özellikle serolojik ve mikrobiyolojik in vitro çalışmalarla desteklenmeli ve ardından geniş popülasyonlarda uzun dönemli doğru metodolojiler ve multidisipliner bir yaklaşımla kurgulanmalı ve uygulanmalıdır.

Diyabet ve ağız-diş hastalıkları multifaktöriyel etkenlere bağlı gelişen ve kompleks bir etyopatogenezi olan hızlı büyüme potansiyeli taşıyan halk sağlığı sorunlarıdır. Dolayısıyla bu tür kronik hastalıkların insidensinin azaltılmasında multidisipliner yaklaşımlar ve tüm sağlık profesyonellerinin ekip ruhuyla hareket ettiği maliyet-etkin stratejiler geliştirilmelidir. Bu tür stratejilerin geliştirilmesinde ortak risk faktörü yaklaşımını esas almak hem tüm sağlık profesyonellerinin bireyin ve toplumların tam iyilik haline ulaşma sürecine katılımını sağlayacak hem de halk sağlığı

ve epidemiyoloji alanlarına daha çok odaklanarak profesyoneller arası ilişkiyi ve takım çalışmasını kuvvetlendirecektir.

Bu çalışmada da gösterilmeye çalışıldığı üzere ağız diş sağlığında elde edilen olumlu gelişmelerin genel sağlığa ve yaşam kalitesine de olumlu etkileri olabilmektedir. Dolayısıyla diş hekimleri kendilerini sadece ağız-diş bölgesiyle sınırlamamalı vücudun bütününe değerlendirmeyi ilgili diğer sağlık profesyonelleriyle birlikte işbirliği halinde gerçekleştirmelidir. Aynı şekilde bir diyabet hekimi de rutin muayene kapsamına ağız-diş muayenesini de eklemeli, gerektiğinde diş hekimiyle konsültasyonu tedavisinin başarısı ve hastasının yaşam kalitesini yükseltmek için ihmal etmemelidir. Toplumsal düzeyde yapılan sağlığı geliştirici programlara ve ekiplere, diş hekimleri ve ağız-diş sağlığı entegre edilmelidir.

5.4. Araştırmanın Kısıtlılıkları

Başlangıçta hedeflenen örneklem sayılarına güçlkle de olsa ulaşılmış ancak muhtelif sebeplerle gerçekleşen drop-out'lar nedeniyle plasebo grubunda hedeflenen örneklem sayısının altına düşülmüştür. Ancak her grubun müdahale öncesi ve sonrası olmak üzere üzerinde iki kez ölçüm yapılan bağımlı grup durumunda olması aynı zamanda kendisinin kontrolü vasfını kazandırdığından çalışmanın gücünde bir değişiklik yaratmadığı düşünülmüştür. Çalışmanın gücünü arttırmak için örneklem sayısının yüksek tutulması düşüncesi; yeterli gönüllü sayısına ulaşmanın uzaması, çalışma materyallerinin miatlı ürün olması ve hasta uyum sorunları nedeniyle gerçekleştirilememiştir.

Çalışmada hastaların dişeti oluşu sıvısından alınan örneklerde PCR analizi ile periodontitisde rol oynayan bakterilerin ayrıntılı tanımlanması planlanmış ancak bütçe yetersizliği nedeniyle çalışmanın bu bölümü ertelenmiş ve toplanan örnekler daha sonra çalışılmak üzere uygun koşullarda saklanmıştır. Başlangıçta planlanan; probiyotik kullanımının sona ermesinden 4 hafta sonraki kolonizasyon durumunun tespiti bölümünün aynı gerekçelerle çalışmadan çıkarılmak zorunda kalınması çalışmanın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir.

Bu çalışmada probiyotiklerin gönüllüler tarafından tarif edildiği şekliyle kullanılıp kullanılmadığı beyan esasına dayanmaktadır, dolayısıyla çalışma sonunda elde edilen verilerin bu kısıtlılık bağlamında değerlendirilmesi uygun olur.

Bu çalışmanın planlanmasında her ne kadar yaş, sigara ve cinsiyet gibi karıştırıcı faktörler dikkate alınmış olsa da hedef alınan kronik hastalıkların karmaşık etyopatogenezi ve bilinmeyen karıştırıcı faktörler olabileceği dikkate alınarak, elde edilen sonuçlarla hastalıklar arasında nedensellik ilişkisi kurulamamıştır. Dolayısıyla çalışmanın ortak risk faktörlerine ve ortak etyolojik etkene yönelik bir müdahale olarak değerlendirilmesi daha gerçekçi olabilir.

5.5. Sonuç ve Öneriler

Daha önce yapılan araştırma bulguları ve bizim çalışmamızda da elde edilen olumlu sonuçlar ve yok denecek kadar az zararlı etkiler dikkate alınacak olursa, probiyotikler ve bağlantılı olarak prebiyotiklerin ihmal edilmemesi, özellikle kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yönelik bireysel ve toplumsal düzeyde geliştirilecek stratejilerin içerisine entegre edilmesinde büyük yarar vardır. Ancak, probiyotikler destekleyici bir unsur olarak uzun süreli, düzenli ve uygun dozlarda kullanılmalı; diş fırçalama gibi klasik mekanik plak temizleme yöntemlerinin yerine geçmemelidir.

KAYNAKLAR

- AAPD. (2014). Caries-Risk assessment and management for infants, children and adolescents. *Reference Manual V*, 40(6), 18-19. Erişim 03.04.2019, <https://www.aapd.org/research/oral-health-policies--recommendations/caries-risk-assessment-and-management-for-infants-children-and-adolescents>
- ADA, *American Diabetes Association*. (2018). Erişim 15.4.2019, <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>
- Adam, E., Jindal, M., Seney, S., Summers, K. Hamilton, D., Hatipoviç-Kofman, S. ve ark. (2011). *Streptococcus Salivarius K12 and M18 Probiotics Reduce Periontal Pathogen- Induced Inflammation*. Erişim: 08.04.2019, https://www.researchgate.net/publication/266764016_Streptococcus_salivarius_K12_and_M18_Probiotics_Reduce_Periodontal_Pathogen-induced_Inflammation
- Aemaimanan, P., Amimanan, P. ve Taweechaisupapong, S. (2013). Quantification of key periodontal pathogens in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with generalized chronic periodontitis. *Anaerobe*, doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.06.010.
- Aggarwal, A. ve Bala, D. (2013). Role of probiotics in the treatment of oral diseases..*Indian Journal Of Oral Sciences*, 4:3-7.
- AHRQ. (2011). Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. *Evidence Report/Tehchnology Assessment*, Number 200, AHRQ Publication No:11-E 007 April 2011. Erişim: 05.03.2019 <https://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/probiotics/probiotics.pdf>
- AIK Bülten (Eylül 2017). TC. S.B. Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu, Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni. Cilt:4 Sayı:9. Erişim: 05.04.2019. <http://www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2017/09/bltn-eyll-2017.pdf>

- Akpınar, A. ve Marakoğlu, İ. (2002). Dişeti Oluğu Sıvısı ve Toplama Yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, **5**(1):45-48.
- Aksakoğlu, G. (2013). Sağlıkta Araştırma ve Çözümleme. (3.baskı). İzmir:Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; pp.236
- Akyol, Ö. (2006). Metabolik Sendromlu Hastalarda Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Erişim: 03.04.2019, http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_omer_akyol.pdf.
- Allaker, R.P. ve Stephen, A.S. (2017). Use of Probiotics and Oral Health. *Curr Oral Health Rep*, **4**(4):309-318.
- Allan Pau, K.H. (2012). Challenges in dental public health – An overview. *Western Pacific Region Index Medicus*, **6**:106-112.
- Altuntaş, S., Korukluoğlu, M. ve Altuntaş, V. (2017). Probiyotik Escherichia coli Suşu Nissle 1917. *Pamukkale Üniversitesi Muhendislik Bilimleri Dergisi*, **23**(7):933-940.
- Aluckal, E. ve Ankola, A.V. (2018). Effectiveness of xylitol and polyol chewing gum on salivary streptococcus mutans in children: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Res*, **29**(4):445-449.
- Artık, N., Velioğlu, S. ve Kavalcı, B. (1993). Şeker Alkollerden Ksilitol; Özellikleri Üretimi ve Gıdalarda Kullanımı. *DergiPark Gıda*, **18**(2):101-109.
- Arun, K.V., Talwar, A., Kumar, T. (2011). T-helper cells in the etiopathogenesis of periodontal disease: A mini review. *Journal of Indian Society of Periodontology*;15:4-10
- Asemi, Z., Zare, Z., Shakeri, H., Sabihi, S.S. ve Esmailzadeh, A. (2013). Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*, **63**(1-2):1-9.
- Ashwin, D., Ke, V., Taranath, M., Ramagoni, N.K., Nara, A. ve Sarpangala, M. (2015). Effect of Probiotic Containing Ice-cream on Salivary Mutans Streptococci (SMS) Levels in Children of 6-12 Years of Age: A Randomized Controlled Double Blind

Study with Six-months Follow Up. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **9**(2):6–9.

Aydın, M. ve Mısırlıgil, A. (2012). *Diş Hekimleri için Ağız Mikrobiyolojisi. MN Medikal&Nobel, Ankara.*

Badet, C., Furiga, A. ve Thébaud, N. (2008). Effect of xylitol on an in vitro model of oral biofilm. *Oral Health & Preventive Dentistry*, **6**(4):337-341.

Bakarcic, D., Jokic, N.I., Hrvatin, S., Mikulicic, A. ve Culav, T. (2017). The use of Probiotics in Dental Medicine. *Madridge Journal of Dentistry& Oral Surgery*. 1(1): 46-48.

Bansal, T., Pandey, A., Deepa, D. ve Asthana, A.K. (2014). C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **8**(7):21-24.

Becker, M.R., Paster, B.J., Leys, E.J., Moeschberger, M.L., Kenyon, S.G. ve Galvin, J.L. (2002). Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, **40**(3):1001-1009.

Beltrán-Aguilar, E.D., Eke, P.I., Thornton-Evans, G. ve Petersen, P.E. (2000). Recording and surveillance systems for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, **60**(1):40-53. doi:10.1111/j.1600-0757.2012.00446.x

Bermek, G. (2013). Ağız sağlığı ve genel sağlık için ortak risk temelli yaklaşım. 16. Ulusal halk Sağlığı Kongresi, Antalya, türkiye, 27-31 Ekim 2013, cilt.16, no.1, ss.187-187

Billiau, A., Heremans, H., Vermeire, K. ve Matthys, P. (2006). Immunomodulatory properties of Interferon- γ : An update. *Annals of The New York Academy of Sciences*, **856**(1):22-32

Bizzini, B., Pizzo, G., Scapagnini, G., Nuzzo, D. ve Vasto, S. (2012). Probiotics and oral health. *Current Pharmaceutical Design*, **18**(34):5522-5531.

- Bowen, W.H. ve Koo, H. (2011). Biology of Streptococcus mutans-derived glucosyltransferases: role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms. *Caries Research*, **45**(1):69-86.
- Boyle, R.J., Robins-Browne, R.M. ve Tang, M.L. (2006). Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American Journal of Clinical Nutrition*. **83**(6):1256-1264.
- Burton, J.P., Drummond, B.K., Chilcott, C.N., Tagg, J.R., Thomson, W.M., Hale, J.D.F. ve ark. (2013). Influence of the probiotic Streptococcus salivarius strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Medical Microbiology*, **62**:875–884.
- Cagetti, M.G., Mastroberardino, S., Milia, E., Cocco, F., Lingström, P. ve Campus, G. (2013). The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review. *Nutrients*, **5**(7):2530-2550.
- Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D. ve ark. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, **56**(7), 1761-1772.
- Caton J.G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I.L., Jepsen, S., Kornman K.S. ve ark. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, **45**(20):1-8.
- Cavaillon, J.M. (2001). Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cellular and Molecular Biology*, **47**(4):695-702.
- Cersosimo, E., Triplitt, C., Solis-Herrera, C., Mandarino, L.J. ve De Fronzo, R.A. (2018). Pathogenesis Of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endotext.Org*. Erişim 15.04.2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115>
- Chakraborty, S., Bhattacharyya, R. ve Banerjee, D. (2017). Infections: A Possible Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Advances in Clinical Chemistry*. **80**:227-251.

- Chang, Po-Chun ve Lim, L.P. (2012). Interrelationships of Periodontitis and diabetes: A review of the current literature. *Journal of Dental Sciences*. **7**(3); 272-282
- Chang, S.A. (2012). Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes&Metabolism Journal*, **36**(6):399-403.
- Chapple, I.L. (2014). Time to take periodontitis seriously. *British Medical Journal*, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2645>
- Chopra, R. ve Mathur, S. (2014). Probiotics in dentistry: A boon or sham. *Dental Research Journal (Isfahan)*, **10**(3):302-306.
- Chorley, S. (2014). Immunomodulatory effects of Lactobacillus casei Shirota. *The Plymouth Student Scientist*, **7**(1):149-158.
- Chuang, L.C., Huang, C.S., Ou-Yang, L.W., ve Lin, S.Y. (2011). Probiotic Lactobacillus paracasei effect on cariogenic bacterial flora. *Clinical Oral Investigations*, **15**(4):471-476.
- Cole, C.M., Sundararaj, K.P., Leite, R.S., Nareika, A., Slate, E.H., Sanders, J.J. ve ark. (2008). A trend of increase in periodontal interleukin-6 expression across patients with neither diabetes nor periodontal disease, patients with periodontal disease alone, and patients with both diseases. *Journal of Periodontal Research*, **43**(6):717-722.
- Costa, S.M., Martins, C.C., Bonfim, M., Zina, L.G., Paiva, S.M., Pordeus, I.A. ve Abreu M.H. (2012). A systematic review of socioeconomic indicators and dental caries in adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Vol.9(10), 3540-3574
- Coqueiro, A.Y., Bonvini, A., Raizel, R., Raizel, R., Tirapegui, J. ve Rogero, M.M. (2018). Probiotic supplementation in dental caries: is it possible to replace conventional treatment? *Nutrire*, Erişim 19.04.2019, <https://doi.org/10.1186/s41110-018-0064-3>
- Çağlar, E., Sandallı, N., Twetman, S., Kavaloglu, S., Ergeneli, S. ve Selvi, S. (2005). Effect of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. *Acta Odontologica Scandinavica*, **63**(6):317-320.

- Çağlar, E., Çıldır, S.K., Ergeneli, S., Sandallı, N. ve Twetman, S. (2006). Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontologica Scandinavica*, **64**(5):314-318.
- Çakır, F.Y. (2010). Çürük Mikrobiyolojisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **34**:78-91.
- Çetin, A.R., Karabekiroğlu, S. ve Ünlü, N. (2011). Probiyotikler ve ağız sağlığına etkileri. *Süleyman Demirel Üniv Diş Hek Fak Dergisi*, **3**(1):19-29.
- Daly, B., Batchelor, P., Treasure, E.T. ve Watt R.G. (2013). Essential Dental Public Health. 2nd Ed. Oxford University Press. Oxford,U.K. pp: 135
- De-la-Torre, J., Marichalar-Mendia, X., Varona-Barquin, A., Marcos-Arias, C., Eraso, E., Aguirre-Urizar, J.M. ve ark. (2016). Caries and Candida colonisation in adult patients in Basque Country (Spain). *Mycoses*. 2016, **59**(4):234-240.
- Demirci, H. (2016, 21 Nisan). *Glisemik Kontrolü Tayinde Kullanılabilecek Alternatif Yöntemler*. Erişim 15.04.2019, http://diabetcemiyeti.org/var/cdn/c/c/glisemik_kontrolu_tayinde_kullanilabilecek_ternatif_yontemler_dr_huseyin_demirci.pdf
- Demmer, R.T., Squillaro, A., Papapanou, P.N., Rosenbaum, M., Friedewald, W.T., Jacobs, D.R. Jr. ve ark. (2012). Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes care*, **35**(11):2235-2242.
- Dinarello, C.A. (2000). Proinflammatory Cytokines. *Chest*. 118(2), 503-508.
- Di Pierro, F., Zanvit, A., Nobili, P., Risso, P. ve Fornaini, C. (2015). Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with *Streptococcus salivarius* M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study. *Clinical Cosmetic and Investigational Dentistry*, **7**:107-113.

- Dixit, Y. ve Wagle, A. (2016). Patents in the Field of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics: A Review. *Journal of Food: Microbiology, Safety & Hygiene*. DOI: 10.4172 / 2476-2059.1000111
- Do, L.G., Scott, J.A., Thomson, W.M., Stamm, J.W., Rugg-Gunn, A.J., Levy, S.M. ve ark. (2014). Common risk factor approach to address socioeconomic inequality in the oral health of preschool children: A prospective cohort study. *BMC Public Health*. doi: 10.1186/1471-2458-14-429.
- Doron, S. ve Snyderman, D.R. (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Disease*, **15**(60):129-134.
- Dotterud, C.K., Storrø, O., Johnsen, R. ve Oien, T. (2010). Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *The British Journal of Dermatology*, **163**(3):616-623
- ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. (2017). *Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2017*, Erişim 11.04.2019, <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2017>
- Eberhard, J., Sandmann, T., Marinho, C.C.V., Dommish, H. Jepsen, S., Stiesch, M. ve ark. (2012). Chlorhexidine versus topical fluoride treatment for the prevention and management of dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Review* Version. Erişim 15.4.2019, https://www.cochrane.org/CD009962/ORAL_chlorhexidine-versus-topical-fluoride-treatment-prevention-and-management-dental-caries-children-and
- ECDC. (2018). European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018.
- Evrensel, A. ve Ceylan, M.E. (2015). Bağırsak Beyin Ekseni: Psikiyatrik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. *Current Approaches in Psychiatry*, **7**(4):461-472.

- Fairiska, N. (2017). Analysis of The Inhibitory Potential Of Streptococcus Salivarius Isolated From Adult Saliva And The Tongue Dorsum for The Growth Of Candida Albicans. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, DOI: 10.22159/ijap.2017.v9s1.05.
- FAO/WHO 2006. (2006). *Probiotics in food-Health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. FAO-Food and Nutrition Paper No:85. Report of a Joint FAO/WHO 2006 Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada. Erişim 11.02.2017, <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
- Fawad, J. ve Ahmed, A. (2013). Proinflammatory cytokines in the saliva, gingival crevicular fluid and serum of diabetic atients with periodontal disease. *Journal of Research and Practice in Dentistry*, Vol. 2013 Article ID 956990.
- FDI World Dental Federation. (2015). *The Challenge of Oral Disease – A call for global action*. The Oral Health Atlas. 2nd ed. Geneva: pp:18
- FDI, World Dental Federation. (2018). *White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and general Health*. Erişim 11.02.2019, https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/resources/gphp-2018-white_paper-en.pdf
- Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L.H., Marasco, L., Taddia, M, ve Colecchia, A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, **20**(43):16079–16094.
- Fiorillo, L., Cervino, G., Herford, A.S., Lauritano, F., D'Amico, C., Lo Giudice, R. ve ark. (2018). Interferon Crevicular Fluid Profile and Correlation with Periodontal Disease and Wound Healing: A Systemic Review of Recent Data. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**(7):1908.
- Foss-Freitas, M.C., Foss, N.T., Donadi, E.A. ve Foss, M.C. (2007). Effect of metabolic control on interferon-gamma and interleukin-10 production by peripheral blood mononuclear cells from type 1 and type 2 diabetic patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **40**(5):671-7

- Foster J. R. (2001). The functions of cytokines and their uses in toxicology. *International journal of experimental pathology*, 82(3), 171–192. doi:10.1046/j.1365-2613.2001.iep0082-0171-x
- Francavilla, F. ve De Angelis, M. (2017). Selected Probiotic Lactobacilli Have the Capacity To Hydrolyze Gluten Peptides during Simulated Gastrointestinal Digestion. *Applied Environmental Microbiology*, 83(14), doi: 10.1128 / AEM.00376-17.
- Frenkel, E.S. ve Ribbeck, K. (2014). Salivary Mucins Protect Surfaces from Colonization by Cariogenic Bacteria. *Applied Environmental Microbiology*, 81(1):332–338.
- Fukuda, S. ve Ohno, H. (2013). Gut microbiome and metabolic diseases. *Seminars in immunopathology*. 36. 10.1007/s00281-013-0399-z.
- Ganji-Arjenaki, M., ve Rafieian-Kopaei, M. (2018). Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *Journal of Cellular Physiology*, 233(3):2091-2103.
- Ghasemi, E., Mazaheri, R. ve Tahmourespour, A. (2017). Effect of Probiotic Yogurt and Xylitol-Containing Chewing Gums on Salivary S Mutans Count. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 41(4):257-263.
- Godha, S. , Dasar, P.L. , Sandesh, N, Mishra, P., Kumar, S., Balsaraf, S. ve ark. (2015). *Oral Health: A Window to your Overall Health*, Erişim 08.04.2019, <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/adult-health/in-depth/dental/art-20047475>
- Goodson, J.M., Hartman, M.L., Shi, P., Hasturk, H., Yaskell, T. ve Vargas, J. (2017). The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration. *PLoS One*, 12(3), doi:10.1371 / journal.pone.0170437.
- Greenhalgh, K., Meyer, K.M., Aagaard, K.M. ve Wilmes, P. (2016). The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environmental Microbiology*, 18(7):2103-2116.

- Greiner, T. ve Bäckhed, F. (2011) Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **22**(4):117-23.
- Gross, E.L., Beall, C.J., Kutsch, S.R., Firestone, N.D., Leys, E.J. ve ark. (2012). Beyond *Streptococcus mutans*: Dental Caries Onset Linked to Multiple Species by 16S rRNA Community Analysis. *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0047722.
- Grover, H., Saini, R., Bhardwaj, P. ve Bhardwaj, A. (2016). Cytokines and Other Inflammatory Mediators in Periodontal Health and Disease. *Indian Journal of Oral Health and Research*, **2**(1); 12-16.
- Guédon, E., Delorme, C., Pons, N., Cruaud, C., Loux V., Couloux, A. ve ark. (2011). Complete genome sequence of the commensal *Streptococcus salivarius* strain JIM8777. *Journal of Bacteriology*, **193**(18):5024-5025.
- Gun-Bak, R., Suk, J., Jae-Jun, R., Jung-Bok, L., Chol, S., Jeong, Y.L. ve ark. (2011). Risk assessment for clinical attachment loss of periodontal tissue in Korean adults. *The Journal of Advanced Prosthodontics*. 2011, **3**(1):25–32.
- Hanumanthaiah, R., Bangalore Krishnap, P., Prasad, D., Farahat, S. ve Ranganath, T. S. (2017). Acute metabolic complications of diabetes mellitus in a tertiary care center. *International Journal of Advances in Medicine*, **4**(4), 985-988.
- Harsch, I. A., ve Konturek, P. C. (2018). The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, **6**(2), 32. doi:10.3390/medsci6020032
- Hatakka, K. (2007). Probiotics in the prevention of clinical manifestations of common infectious diseases in children and in the elderly. *Academic Dissertation*. Erişim:11.04.019, <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/23005/probioti.pdf?sequence=1>
- Haukioja, A. (2010). Probiotics and oral health. *European Journal of Dentistry*, **4**(3):348-355.

- HOMD. (2019). *İnsan Oral Mikrobiyom Veri Tabanı*. Erişim 15.4.2019, <http://www.homd.org/modules.php?op=modload&name=GenomeList&file=index&link=GenomeList>
- Horz, H.P., Meinelt, A., Houben, B. ve Conrads, G. (2007). Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiology and Immunology*, **22**(2):126-130.
- Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E.R., McCue, T. ve ark. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013, **155**(7):1451-1463.
- Hu, F.B. (2003). Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes. *Lipids*, **38**(2):103-108.
- Hu, Y., Zong, G., Liu, G., Wang, M., Rosner, B., Pan, A. ve ark. (2018). Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *The New England Journal of Medicine*, **379**(7):623-632.
- Hyvärinen, K., Salminen, A., Salomaa, V. ve Pussinen, P.J., (2015) . Systemic exposure to a common periodontal pathogen and missing teeth are associated with metabolic syndrome. *Acta Diabetologica*. 2015, **52**(1):179-182.
- IDF. (2017). International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 8th. Edition. Erişim 15.04.2019, <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas>
- ILSI. (2013). ILSI Europe Concise Monograph. *Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota*. Erişim 15.4.2019, <http://ilsi.org/europe/wp-content/uploads/sites/3/2016/05/Prebiotics-Probiotics.pdf>
- Ishijima, S.A., Hayama, K., Burton, J.P., Reid, G., Okada, M., Matsushita, Y. ve ark. (2012). Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model. *Applied and Environmental Microbiology*, **78**(7):2190-2199.

- Isselbacher, K.J., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. ve Kasper, D.L. (Ed.)(1994). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th. Ed. McGraw-Hill, Inc. New York.
- Ivanov, I.I. ve Honda, K. (2012). Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host&Microbe*, **12**(4):496-508.
- Iwamoto, T., Suzuki, N., Tanabe, K., Takeshita, T. ve Hirofuji, T. (2010). Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: an open-label pilot trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* , 110 (2) ; 201 - 208
- Jääskeläinen, S.K. ve Woda, A. (2017). Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*, **37**(7):627-647.
- Jain, P. ve Sharma, P. (2012). Probiotics and their efficacy in improving oral health: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2**(11):151-163.
- Jiang, S., Chen, S., Zhang C., Zhao X., Huang X.ve Cai, Z. (2017). Effect of the Biofilm Age and Starvation on Acid Tolerance of Biofilm Formed by *Streptococcus mutans* Isolated from Caries-Active and Caries-Free Adults. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**(4):713.
- Jin, L.J., Lamster, I.B., Greenspan, J.S., Pitts, N.B., Scully, C. ve Warnakulasuriya, S. (2016). Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Diseases*, **22**(7):609-619.
- John, J. (2009). *Textbook of Preventive and Community Dentistry*. CBS Publishers&Distributors Pvt. Ltd. New Delhi, India. pp:90
- Juneja, A. ve Kakade, A. (2012). Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary mutans streptococci levels. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2012 Fall, **37**(1):9-14.
- Kaci, G., Goudercourt D., Dennin, V., Pot, B., Doré, J., Ehrlich, S.D. ve ark. (2014). Anti-Inflammatory Properties of *Streptococcus salivarius*, a Commensal Bacterium

of the Oral Cavity and Digestive Tract. *Applied and Environmental Microbiology*, **80**(3):928-934.

Kampoo, K. (2016). Bacteriological Investigations of the Human Oral Microbiota in Health and Disease. *Plos One*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>

Kampoo, K., Teanpaisan, R., Ledder, R.G. ve McBain, A.J. (2014). Oral bacterial communities in individuals with type 2 diabetes who live in southern Thailand. *Applied and Environmental Microbiology*, **80**(2):662-671.

Kang, D.W., Park, J.G., İlhan, Z.E., Wallstrom, G., Labaer J., Adams, J.B. ve ark. (2013). Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*, Erişim 11.04.2019, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068322>

Kinane, D.F., Stathopoulou, P.G. ve Papapanou, P.N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews. Disease Primers*, doi: 10.1038/nrdp.2017.38.

Konopka, L., Pietrzak, A. ve Brzezińska-Błaszczyk, E. (2012). Effect of scaling and root planing on interleukin-1 β , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, **47**(6):681-688.

Kos, B., Susković, J., Vuković, S., Simpraga, M., Frece, J. ve Matosić, S. (2003). Adhesion and aggregation ability of probiotic strain Lactobacillus acidophilus M92. *Journal of Applied Microbiology*, **94**(6):981-987.

Laleman, I. ve Teughels, W. (2015). Probiotics in the Dental Practice: A review. *Quintessence International*. 46:255-264.

La Mantia, I., Varricchio, A. Ve Ciprandi, G. (2017). Bacteriotherapy with Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a nasal spray for preventing recurrent acute otitis media in children: A real-life clinical experience. *International Journal of General Medicine*, **10**:171-175.

- Lamster, I.B., Lalla, E., Borgnakke, W.S. ve Taylor, G.W. (2008). The relationship between oral health and diabetes mellitus. *Journal of American Dental Association*. **139**:19-24.
- Larsen, N., Vogensen, F.K., Van den Berg, F.W., Nielsen, D.S., Andreasen, A.S., Pedersen, B.K. ve ark. (2010). *Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults*. Erişim: 11.02.2019, https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:M7JLkMsPhYUJ:scholar.google.com/+Bacteriological+Investigations+of+the+Human+Oral+Microbiota+in+Health+and+Disease.&hl=tr&as_sdt=0,5&as_vis=1
- Latti, B.R., Kalburge, J.V., Birajdar, S.B. ve Latti, R.G. (2018). Evaluation of relationship between dental caries, diabetes mellitus and oral microbiota in diabetics. *Journal of Oral Maxillofacial Pathology*. 2018, **22**(2):282.
- Lau, C.S. ve Chamberlain, R.S. (2016). Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of General Medicine*. **22**(9):27-37.
- Le Barz, M., Anhê, F.F., Varin, T.V., Desjardins, Y., Levy, E., Roy, D. ve ark. (2015). Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2015, **39**(4):291-303.
- Lee, J., Park, A., Kim, M.J., Lim, H.J., Rha, Y.A. ve Kang, H.G. (2017). Spirulina Extract Enhanced a Protective Effect in Type 1 Diabetes by Anti-Apoptosis and Anti-ROS Production. *Nutrients*, doi: 10.3390/nu9121363.
- Leite, R.S., Marlow, N.M., Fernandes, J.K. ve Hermayer, K. (2013). Oral health and type 2 diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013, **345**(4):271-273.
- Lin, X., Chen, X., Tu, Y., Wang, S. ve Chen, H. (2017). Effect of Probiotic Lactobacilli on the Growth of Streptococcus Mutans and Multispecies Biofilms Isolated from Children with Active Caries. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017, **23**:4175–4181.

- Little, J.W., Falace, D.A., Miller, C.S. ve Rhodus, N.L., (2002). *Dental Management Of The Medically Compromised Patient*. (6th ed.). St. Louis: Mosby.
- Long, J., Cai, Q., Steinwandel, M., Hargreaves, M.K., Bordenstein, S.R., Blot, W.J., ve ark. (2017). Association of oral microbiome with type 2 diabetes risk. *J Periodontal Res*, **52**(3):636-643.
- Lozupone, C.A., Stombaugh, J.I., Gordon J.I., Jansson, J.K. ve Knight R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, **489**(7415):220–230.
- Maddatu, J., Anderson-Baucum, E. ve Evans-Molina, C. (2017). Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. *Translational research:The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. Author manuscript*, doi: 10.1016 / j.trsl.2017.02.004
- Madianos, P.N. ve Koromantzos, P.A. (2017). An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *Journal of Clinical Periodontology*, **45**(2):188-195.
- Mahmoud, M. A., Ghareeb, D. A., Sahyoun, H. A., Elshehawy, A. A., & Elsayed, M. M. (2016). In Vivo Interrelationship between Insulin Resistance and Interferon Gamma Production: Protective and Therapeutic Effect of Berberine. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2016, 2039897
- Makiura, N., Ojima, M., Kou, Y., Furuta, N., Okahashi, N., Shizukuishi, S. ve ark. (2008). Relationship Of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiology And Immunology*, **23**(4):348-351.
- Maltsman-Tseikhin, A., Moricca, P. ve Niv, D. (2007). Burning mouth syndrome: Will better understanding yield better management?. *Pain Practice*, 7(2); 151-162
- Manigandan, T., Mangaiyarkarasi, S.P., Hemalatha, V.T. ve Murali, N.P. (2012). Probiotics, Prebiotics and Synbiotics - A Review. *Biomedical and Pharmacology Journal*, **5**(2):295-304.

- Marchesi, J.R., Adams, D.H., Fava, F., Hermes, G.D., Hirschfield, G.M., Hold, G. ve ark. (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. **65**(2):330-339.
- Ma, S., Li, H., Yan, C., Wang, D., Li, H., Xia, X. ve ark. (2014). Antagonistic effect of protein extracts from *Streptococcus sanguinis* on pathogenic bacteria and fungi of the oral cavity. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **7**(6):1486–1494.
- Marya, C.M. (2011). *A Textbook of Public Health Dentistry*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. New Delhi, India. pp: 108, 306-316.
- Mattheos, N. (2008). Metabolic control, oral microbiological and periodontal conditions in patients with diabetes mellitus. Master Tezi. In partial fulfillment of the requirements for the Master of Advanced Studies (MAS) in Periodontology of the Medical Faculty of The University of Bern.
- Mathews, D.C. (2002). The Relationship Between Diabetes and Periodontal Disease. *Journal of the Canadian Dental Association*, **68**(3):161-164.
- Mayer, G. (2019). Cytokines and Immunoregulation. *Immunology-Chapter 13. Microbiology and Immunology On-line*. University of South Carolina School of Medicine. Erişim:14.04.2019, <https://microbiologybook.org/bowers/imm-reg-ver2.htm>
- Mazidi, M., Rezaie, P., Ferns, G.A. ve Vatanparast, H. (2017). Impact of Probiotic Administration on Serum C-Reactive Protein Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients*, doi: 10.3390 / nu9010020.
- Mealey, B.L. ve Oates, T.W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of Periodontology*. **77**(8): 1289-1303
- Mealey, B.L. ve Rose, L.F. (2008). Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **15**(2):135-141.

- Mendonça, F.H., Santos, S.S., Faria Ida, S., Gonçalves de Silva, C.R., Jorge, A.O. ve Leão, M.V. (2012). Effects of probiotic bacteria on Candida presence and IgA anti-Candida in the oral cavity of elderly. *Brazilian Dental Journal*, **23**(5):534-538.
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A. ve ark. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *The British Journal of Nutrition*. 2011, **105**(5):755-764.
- Meurman, J.H., ve Stamatova, I. (2007). Probiotics: contributions to oral health. *Oral Diseases*, **13**(5):443-451.
- Mikrobewiki. (2019). Erişim 11.02.2019, <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/MicrobeWiki>
- Miraghajani, M., Dehsoukhteh, S.S., Rafie, N., Hamedani, S.G., Sabihi, S. ve Ghiasvand, R. (2017). Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature. *Sao Paulo Medical Journal*, **135**(2):169-178.
- Miranda, T. S., Feres, M., Retamal-Valdés, B., Perez-Chaparro, P. J., Maciel, S. S., ve Duarte, P. M. (2017). Influence of glycemic control on the levels of subgingival periodontal pathogens in patients with generalized chronic periodontitis and type 2 diabetes. *Journal of applied oral science* :25(1), 82–89.
- Moin, M. ve Malik, A. (2015). Frequency of Dental Caries and Level of Risk among Type II Diabetics. *Dentistry*, 2015, 5:10. doi:10.4172/2161-1122.1000334.
- Monastero, R.N. ve Pentyala, S. (2017). Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels. *International journal of inflammation*, 2017, 4309485. doi:10.1155/2017/4309485
- Montalto, M., Vastola, M., Marigo, L., Covino, M., Graziosetto, R., Curigliano, V. ve ark. (2004). Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. *Digestion* 2004, **69**(1):53-56.
- Montelongo-Jauregui, D. ve Lopez-Ribot, J.L. (2018). Candida Interactions with the Oral Bacterial Microbiota. *Journal of Fungi (Basel)*, doi: 10.3390 / jof4040122.

- Morozumi, T., Yashima, A., Gomi, K., Ujiie, Y., Izumi, Y., Akizuki, T. ve ark. (2018). Increased systemic levels of inflammatory mediators following one-stage full-mouth scaling and root planing. *Journal of Periodontal Research*, **53**(4):536-544.
- Mugabo, Y., Li, L. ve Renier, G. (2010). The Connection Between C-Reactive Protein (Crp) And Diabetic Vasculopathy. Focus On Preclinical Findings. *Current Diabetes Reviews*, **6**(1):27-34.
- Murad, M.A., Abdulmageed, S.S., Iftikhar, R. ve Sagga, B.K. (2014) Assessment of the common risk factors associated with type 2 diabetes mellitus in Jeddah. *International Journal of Endocrinology*, doi:10.1155/2014/616145.
- Nayak, P.A., Nayak, U.A. ve Khandelwal, V. (2014). The effect of xylitol on dental caries and oral flora. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, **6**:89–94.
- Negrato, C. A., Tarzia, O., Jovanović, L., ve Chinellato, L. E. (2013). Periodontal disease and diabetes mellitus. *Journal of applied oral science* : **21**(1), 1–12.
- Nicolucci, A.C., Hume, M.P., Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J. ve Reimer, R.A. (2017). Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*, 2017, **153**(3):711-722.
- Nisengard, R.J. ve Newman, M.G. (1994). *Oral Microbiology and Immunology*. 2nd Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia, USA. pp: 212, 341
- Nishimura, F. ve Murayama, Y. (2001). Concise Review Biological: Periodontal Inflammation and Insulin Resistance— Lessons from Obesity. *Journal of Dental Research*, **80**(8):1690–1694.
- Noack, B., Genco, R.J., Trevisan, M., Grossi, S, Zambon, J.J. ve De Nardin, E. (2011). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology*, **72**(9):1221-1227.
- Nosratabadi, R., Arababadi, M.K., Hassanshahi, G., Yaghini, N., Pooladvand, V., Shamsizadeh, A. ve ark. (2009). Evaluation of IFN-gamma serum level in nephropatic type 2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, **12**(9):746-749.

- O'Hara, A.M. ve Shanahan, F. (2007). Mechanisms of action of probiotics in intestinal diseases.. *Scientific World Journal*, **10**(7):31-46.
- Ohlrich, E.J., Cullinan, M.P. ve Leichter, J.W. (2010). Diabetes, periodontitis and the subgingival microbiota. *Journal of Oral Microbiology*, doi: 10.3402 / jom.v2i0.5818.
- Ohshima, T., Kojima, Y., Seneviratne, C.J. ve Maeda, N. (2016). Therapeutic Application of Synbiotics, a Fusion of Probiotics and Prebiotics, and Biogenics as a New Concept for Oral Candida Infections: A Mini Review. *Frontiers in Microbiology*, doi: 10.3389/fmicb.2016.00010.
- Ojima, M., Takeda, M., Yoshioka, H., Nomura, M., Tanaka, N., Kato, T. ve ark. (2005). Relationship of Periodontal Bacterium Genotypic Variations With Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, **28**(2):433-434.
- Ouchi, N.I., Parker, J.L., Lugus, J.J. ve Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews. Immunology*, **11**(2):85-97.
- Özmeriç, N. (2004). Advances in periodontal disease markers. *International Journal of Clinical Chemistry; Clinica Chimica Acta*, **343**(1-2):1-16.
- Panwar, H., Rashmi, H.M., Batish, V.K. ve Grover, S. (2013). Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, **29**(2):103-112.
- Page, R.C. (1999) Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *Journal of Periodontal Research*, **34**(7):331-339.
- Papone, V., Verolo, C., Zaffaroni, L., Batlle, A., Capo, C., Bueno, L., Gamonal, J., Silva, N. ve Soria, S. (2015). Detection and prevalence of periodontal pathogens in a Uruguayan population with chronic periodontitis using conventional methodology and metagenomics. *Odontoestomatología / Vol. XVII. No 25*.
- Paschou, S.A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G.P. ve Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*, **7**(1):38-46.

- Patel R. (2012). The State of Oral Health in Europe, Report Commissioned by the Platform for Better Oral Health in Europe. Erişim 11.02.2019, <http://www.oralhealthplatform.eu/wp-content/uploads/2015/09/Report-the-State-of-Oral-Health-in-Europe.pdf>
- Pereira, S.S. ve Alvarez-Leite, J.I. (2014). Low-Grade inflammation, obesity and Diabetes. *Current Obesity Reports*, 3(4):422-431 <https://doi.org/10.1007/s13679-014-0124-9>
- Petersen, P.E. (2005). Sociobehavioural risk factors in dental caries - international perspectives. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **33**(4):274-279.
- Petersen, P.E. (2008). World Health Organization global policy for improvement of oral health--World Health Assembly 2007. *International Dental Journal*, **58**(3):115-121.
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F.J., Gil-Campos, M. ve Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*. 2019, **10**:49-66.
- Preshaw, P.M., Alba, A.L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K. ve ark. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, **55**(1):21-31.
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F. ve ark. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012, **490**(7418):55-60.
- Radebe, N. (2009). Diabetes mellitus and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Radebe Master Tezi*, Erişim 11.02.2019, http://etd.uwc.ac.za/bitstream/handle/11394/3430/Radebe_MSC_2009.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Rayes, N., Seehofer, D., Theruvath, T., Schiller, R.A., Langrehr, J.M., Jonas, S. ve ark. (2005). Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *American Journal of Transplantation*, **5**(1):125-130.

- Renvert, S., Wikstrom, M., Dahlen, G., Slots, J., & Egelberg, J. (1990). On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from periodontal pockets. *Journal of Clinical Periodontology*, *17*(6), 351–355.
- Ross, J.H., Hardy, D.C., Schuyler, C.A., Slate, E.H., Mize, T.W. ve Huang, Y. (2010). Expression of periodontal interleukin-6 protein is increased across patients with neither periodontal disease nor diabetes, patients with periodontal disease alone and patients with both diseases. *Journal of Periodontal Research*, *45*(5):688-694.
- Ruan, Y., Sun, J., He, J., Chen, F., Chen, R. ve Chen, H. (2015). Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PloS one*, *10*(7), e0132121.
- Salzman, N.H. (2011). Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Current Opinion in Microbiology*, *14*(1):99-105.
- Sanitá, P.V., Pavarina, A.C., Giampaolo, E.T., Silva, M.M., de Oliveira Mima, E.G., Ribeiro, D.G. ve Vergani, C.E. (2011). *Candida* spp. prevalence in well controlled type 2 diabetic patients with denture stomatitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, *111*(6) , 726 – 733.
- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R.T., Graziani, F., Herrera, D. ve ark. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 137:231–241.
- Saraf, K. (2009). Probiotics- They have a role in medicine and dentistry. *The Journal of the Association of Physicians of India*, *58*(8):488-490.
- Sardella, A. (2007). An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva Stomatologica*, *56*(6):327-340.
- SASAM, Sağlık-Sen Stratejik Araştırma Merkezi. (2018). Erişim 11.04.2019, <http://www.sasam.org.tr/>

- Satman İ. (2017). Ulusal Diyabet Kongresi. *Turkdiab 2017*. Erişim 11.02.2019, https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/53diyabet_program.pdf
- Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K., Ikeda, F., Goto, H., Komiya, K. ve ark. (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Nature Research Journal; Scientific Reports* | 7: 12115 | DOI:10.1038/s41598-017-12535-9
- Sbordone, L. ve Bortolaia, C. (2003). Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig*, 7(4):181-188.
- Schoenborn, J.R. (2017). Wilson CB. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Advances in Immunology*, 96:41-101.
- SDCEP. (2014). Prevention and Treatment of Periodontal Diseases in Primary Care Dental Clinical Guidance. *June 2014*, Erişim 10.04.2018, <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/01/SDCEP+Periodontal+Disease+Full+Guidance.pdf>
- Seminario-Amez, M., López-López, J., Estrugo-Devesa, A., Ayuso-Montero, R. ve Jané-Salas E. (2017). Probiotics and oral health: A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(3):282-288.
- Shaddox, L.M., Wiedey, J., Calderon, N.L., Magnusson, I., Bimstein, E. ve Bidwell, J.A. (2011). Local inflammatory markers and systemic endotoxin in aggressive periodontitis. *Journal of Dental Research*, 90(9):1140-1144.
- Shanahan, F. (2012). A Commentary on the Safety of Probiotics. *Gastroenterology Clinics of North America*. 41(4):869-876 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.08.006>.
- Shanshan, L., Ye, T., Lixia, Y., Peilin, Z., Qinghui, Z., Yan, Z., ve ark. (2016). Analysis of Small RNAs in *Streptococcus mutans* under Acid Stress—A New Insight for Caries Research. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9):1529.

- Sharma, P., Dietrich, T., Ferro, C.J., Cockwell, P. ve Chapple, I.L. (2016). Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *Journal of Clinical Periodontology*, **43**(2):101-113.
- Sheiham, A., Watt, R.G. (2000). The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **28**(6):399-406.
- Shen, J., Obin, M.S. ve Zhao, L. (2013). The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*, **34**(1):39-58.
- Shillitoe, E., Weinstock, R., Kim, T., Simon, H, Planer, J., Noonan, S. ve ark. (2012). The oral microflora in obesity and type-2 diabetes. *Journal of Oral Microbiology*. 2012, doi:10.3402/jom.v4i0.19013.
- Shirtliff, M.E., Peters, B.M. ve Jabra-Rizk, M.A. (2009). Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. *FEMS Microbiology Letters*, **299**(1):1-8.
- Shyama, M., Honkala, E., Honkala, S. ve Al-Mutawa, S.A. (2006). Effect of xylitol candies on plaque and gingival indices in physically disabled school pupils. *The Journal of Clinical Dentistry*, **17**(1):17-21.
- Simmons, K.M. ve Michels, A.W. (2015). Type 1 diabetes : A predictable disease. *World Journal of Diabetes*, **6**(3):380-390.
- Singh, I., Singh, P., Singh, A., Singh, T. ve Kour, R. (2016). Diabetes an inducing factor for dental caries: A case control analysis in Jammu. *Journal of International Society of Preventive& Community Dentistry*, **6**(2):125-129.
- Skyler, J.S., Bakris, G.L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R.H., Groop, L. ve ark. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, **66**(2):241-255.
- Snydman, D.R. (2008). The safety of probiotics. The safety of probiotics. *Clinical Infectious Disease*. 2008, **46**(2):104-111.
- Soccol, C.R. (2010). The Potential of Probiotics: A Review. *Food Technology and Biotechnology*, **48**(4):413-434.

- Soell, M., Hassan, M., Miliauskaite, A., Haïkel, Y. ve Selimovic, D. (2007). The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes& Metabolism*. 2007, **33**(1):10-18.
- Sookkhee, S., Chulasiri, M. ve Prachyabrued, W. (2001). Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *Journal of Applied Microbiology*, **90**(2):172-179.
- Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M.M., Ristow, M. ve ark. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, **52**(3):812-817.
- Stowik, T. A. (2016). Contribution of Probiotics Streptococcus salivarius Strains K12 and M18 to Oral Health in Humans: A Review. *Honors Scholar Theses*. 488. Erişim: 02.03.2019. https://opencommons.uconn.edu/srhonors_theses/488
- Suastika, K., Dwipayana, P., Semadi M.S., ve R.A. (2012). Age Is an Important Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *IntechOpen*, Erişim 11.02.2019, <https://www.intechopen.com/books/glucose-tolerance/age-is-an-important-risk-factor-for-type-2-diabetes-mellitus-and-cardiovascular-diseases>
- Sundar, C., Ramalingam, S., Mohan, V., Pradeepa, R. ve Ramakrishnan, M.J. (2018). Periodontal therapy as an adjunctive modality for HbA1c reduction in type-2 diabetic patients. *Journal of Education and Health Promotion*. 2018, **28**(7):152.
- Syu, B. J., Loh, C. E., Hsueh, Y. H., Gershwin, M. E., & Chuang, Y. H. (2016). Dual Roles of IFN- γ and IL-4 in the Natural History of Murine Autoimmune Cholangitis: IL-30 and Implications for Precision Medicine. *Scientific reports*, **6**, 34884. doi:10.1038/srep34884
- Szkaradkiewicz, A.K., Stopa, J. ve Karpiński, T. M. (2014). Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of Lactobacillus reuteri on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis . *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*, **62**(6):495–500.

- TAİKB, Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni. (2017, Eylül). *T.C. Sağlık Bakanlığı Cilt: 4 Sayı: 9*. Erişim: 11.02.2019, <http://www.akilciilac.gov.tr/wp-content/uploads/2017/09/bltn-eyll-2017.pdf>
- Tamura, S., Yonezawa, H., Motegi, M., Nakao, R., Yoneda, S., Watanabe, H., ... Senpuku, H. (2009). *Inhibiting effects of Streptococcus salivarius on competence-stimulating peptide-dependent biofilm formation by Streptococcus mutans*. *Oral Microbiology and Immunology*, 24(2), 152–161.
- Tandelilin RT, Widita E, Agustina D, Saini R. (2018). The effect of oral probiotic consumption on the caries risk factors among high-risk caries population. *Journal of International Oral Health*, 10:132-7
- Taylor, G.W. ve Borgnakke, W.S. (2008). Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases*, 14(3):191-203.
- Tatakis, D.N. ve Kumar, P.S. (2005). Etiology and Pathogenesis Of Periodontal Diseases. *The Dental Clinics of North America*. 49(3): 491-516
- TÜRKDİAB. (2018). Türkiye Diyabet Vakfı. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2018*. Erişim 11.02.2019, https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2018.pdf
- Teles R.P. , Gursky L.C., Faveri M., Rosa E.A., Teles F.R.F., Feres M., Socransky S.S., Haffajee A.D. (2010). Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 37(4):313-23.
- Teraï, T., Okumura, T., Imai, S., Nakao, M., Yamaji, K., Ito, M. ve ark. (2015). Screening of Probiotic Candidates in Human Oral Bacteria for the Prevention of Dental Disease. *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0128657.
- Thomas, C.M., ve Versalovic, J. (2010). Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*, 1(3):148-163.

- Tilg, H. ve Moschen A.R. (2014). Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014, **63**(9):1513-1521.
- TİTCK. (2017). Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni (Eylül 2017). Dünya Sağlık Örgütü Antimikrobiyal Tüketim Ağı Verisi Raporu. Cilt:4 Sayı:9.
- Tonetti, M.S., Jepsen, S., Jin, L. ve Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, **44**(5):456-462.
- Tozoğlu, Ü. (2009). TıP 2 Diyabetli Hastalarda DMF İndeksi, Periodontal İndeks, Tükürük Akışı ve Tükürük Ph'sının Değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **19**(3):145-150.
- Twetman S. (2004). Antimicrobials in future caries control? A review with special reference to chlorhexidine treatment. *Caries Research*, **38**(3):223-229.
- Van Greevenbroek, M.M.J., Schalkwijk, C.G. ve Stehouwer, C.D.A. (2013). Obesity, inflammation and type 2 diabetes. *Netherlands The Journal of Medicine*; **71**(4), 174-187.
- Van Loveren, C. (2004). Sugar alcohols: what is the evidence for caries-preventive and caries-therapeutic effects? *Caries Research*, **38**(3):286-293.
- Viljanen, M., Savilahti, E., Haahtela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T. ve ark. (2005). Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*, **60**(4):494-500.
- Virally, M.I., Blicklé, J.F., Girard, J., Halimi, S., Simon, D. ve Guillausseau, P.J. (2007). Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes&Metabolism*, **33**(4):231-244.
- Wade, W.G. (2013). The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013, **69**(1):137-143.
- Waghmode, V. (2005). Probiotics: A Review. *International Journal of Preventive & Clinical Dental Research*, **2**(4):45-48.

- Watt, R.G. (2005). Strategies and approaches in oral disease prevention and health promotion. *Bulletin of the World Health Organization*, **83**(9):711-718.
- Waykole, Y.P., Doiphode, S.S., Rakhewar, P.S. ve Mhaske M. (2009). Anticytokine therapy for periodontal diseases: Where are we now? *Journal of Indian Society of Periodontology*, **13**(2):64-68.
- Welin-Neilands, J., & Svensäter, G. (2007). Acid tolerance of biofilm cells of *Streptococcus mutans*. *Applied and Environmental Microbiology*, **73**(17), 5633-5638.
- WGO Guidelines. (2011). *Probiotics and prebiotics*. Erişim: 08.4.2019, <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
- WHO. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/94384>
- WHO. (2015). Bulletin of the World Health Organization 2015;93:594-595. Erişim: 05.01.2019. <https://www.who.int/bulletin/volumes/93/9/15-020915/en/>
- WHO. (2016). World Health Organization Global report on diabetes. Erişim: 03.04.2019 <http://www.who.int/iris/handle/10665/204871>
- WHO. (2018 a). Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı olmayan hastalıkların risk faktörleri prevalansı 2017 (STEPS). DSÖ Türkiye Ofisi. Ankara, 2018. Erişim: 07.01.2019. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO_Turkey_Risk_Factors_A4_TR_19.06.2018.pdf
- WHO. (2018 b). Oral Health Key Facts. Erişim: 07.01.2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
- WHO. (2019). Oral health policy basis. Erişim: 13/02/2019 https://www.who.int/oral_health/policy/en/

- Wu, R.Q., Zhang, D.F., Tu, E. ve Chen, W.J. (2014). The mucosal immune system in the oral cavity-an orchestra of T cell diversity. *International Journal of Oral Science*, **6(3)**:125-132.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. ve Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International Journal of Medical Sciences*, **11(11)**:1185-1200.
- Yakob, M., Kari, K., Tervahartiala, T., Sorsa, T., Söder, P.-Ö., Meurman, J. H., & Söder, B. (2011). Associations of periodontal microorganisms with salivary proteins and MMP-8 in gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, **39(3)**, 256–263.
- Yacoubi, A. (2013). Microbiology of Periodontitis in Diabetic Patients in Oran, Algeria. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, **5(5)**:280-287
- Yücel, Ö.,Ö. (2015). Inflammatory Cytokines and the Pathogenesis of Periodontal Disease. *Immunome Research*. **11**: 093. doi: 10.4172/1745-7580.1000093
- Yuan, K., Chang, C.J., Hsu, P.C., Sun, H.S., Tseng, C.C. ve Wang, J.R. (2001). Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction. *Journal of Periodontal Research*, **36(1)**:18-24.
- Zahradnik, R.T., Magnusson, I., Walker, C., McDonell, E., Hillman, C.H. ve Hillman J.D. (2009). Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash.. *Journal of Applied Microbiology*, **107(2)**:682-690.
- Zambon, J. J., Reynolds, H., Fisher, J. G., Shlossman, M., Dunford, R., & Genco, R. J. (1988). Microbiological and Immunological Studies of Adult Periodontitis in Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontology*, **59(1)**, 23–31.
- Zhang, J. M. ve An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics*, **45(2)**, 27–37.

FORMLAR

EK 1: AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRME ve OLUR (RIZA) FORMU

Diyabetlilerde ağız ve diş sağlığının geliştirilmesiyle ilgili yeni bir çalışma yapmaktayız.

Çalışmanın ismi “**Tip-2 Diabetes Mellitus’lu (T2DM) hastalarda iki farklı yapıda probiyotik uygulamasının ağız ve diş sağlığı üzerine etkilerinin incelenmesi**”dir.

Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce çalışma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz lütfen formu imzalayınız.

Bu çalışmayı yapmak istememizin nedeni; diyabet hastalarında, probiyotik adı verilen ve gıda takviyesi olarak kullanılan ürünlerin yeterli miktarda tüketildiğinde hem ağız-diş sağlığının hem de yaşam kalitesinin geliştirilmesinde faydalı olduğunu göstermektir. Diyabet hastalığı, diş çürüğü ve dişeti hastalıklarını şiddetlendirmektedir. Aynı şekilde dişeti hastalığı ve diş çürüklerinin varlığı hem bireyin yaşam kalitesini azaltmakta hem de diyabet hastalığının gelişimini olumsuz etkilemektedir.

Probiyotikler; kefir, yogurt gibi fermente süt ürünlerinde de bulunurlar ve vücutta özellikle bağırsaklarda normal şartlarda yer alan faydalı bakteriler olarak bilinen mikroorganizmalardan üretilirler. Yeterli miktarda alındıklarında vücudun savunma sisteminin güçlendirilmesinde ve hastalık yapıcı mikroplara karşı savaşta olumlu etkiler göstererek faydalı olurlar. Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Gıda ve İlaç Birliği gibi uluslararası kuruluşlar tarafından genellikle güvenilir olarak kabul edilmektedir. Ancak çoklu organ yetmezliği olanlar ve vücudunda kateter taşıyanlar gibi bazı durumlarda probiyotik kullanımıyla enfeksiyon riski artabilir. Bu nedenle sağlık durumunuzla ilgili tüm bilgileri paylaşmanız gerekmektedir.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi , İç Hastalıkları ve Diş Hekimliği Fakültesi, Diş Hekimliği Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalları’nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız çalışmanın başarısı için önemlidir. Çünkü bu çalışma probiyotiklerin; diyabetlilerde ağız-diş sağlığının geliştirilmesine katkısının ne düzeyde olduğunu, yaşam kalitesinin iyileşmesinde faydası olup olmadığını ve antibiyotik ile antibakteriyel gargara kullanımının azaltılmasına katkısı olup olmayacağını göstermeyi amaçlamaktadır.

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz Diş Hekimi Murat Tokgöz tarafından ağız ve diş muayeneleriniz yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda Diyabet Polikliniği’nde takibinizi yapan doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Çalışma öncesinde size ağız-diş sağlığıyla ilgili eğitim verilecektir. Çalışma sırasında ise sizden 30 gün boyunca her akşam dişlerinizi fırçaladıktan sonra bir adet probiyotik tabletini çiğneyerek yutmanız istenecektir. Sizden probiyotik kullanımı süresince günlük beslenme ve yaşam biçiminizde herhangi bir değişiklik yapmanız istenmemektedir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için ilaveten tükürük örneği alınacak ve dişeti cebi içindeki sıvı steril bir kağıt şerit yardımıyla toplanacaktır. Alınan dişeti oluğu sıvısı örnekleriyle ilgili analizler İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde (DETAM), tükürük ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin mikrobiyolojik ölçümleri ise İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılacaktır. Ağız ve diş muayeneleri İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinde yapılacaktır. Muayeneler sırasında ilerlemiş dişeti hastalığınız tespit edilirse, çalışmaya dahil edilmeyecek ve kabul ettiğiniz taktirde ilgili Periodontoloji kliniğine tedavi için yönlendirileceksiniz.

Alınan dişeti oluğu sıvısı ve tükürük örnekleriyle, çalışmanın sonuçlarından herhangi bir ticari kazanç beklemeyeceğinizi, ayrıca bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret almayacağınızı taahhüt etmiş oluyorsunuz.

Bu çalışma sırasında, kimlik bilgileriniz saklı tutulacak ve alınacak numuneler yalnızca bu çalışmada kullanılacaktır, çalışmanın tahmini tamamlanma süresi 2 aydır. Yapılacak bilimsel çalışmaya yaklaşık 150 kişinin katılımı planlanmaktadır. Katılımcılar gruplara ayrılacak ve her bir gruba iki farklı probiyotikten birisi verilecek ve 30 gün boyunca her akşam yatmadan evvel dişler fırçalandıktan sonra 1 adet tableti çiğneyerek yutmaları istenecektir.

Bu çalışma size, Sosyal Güvenlik Kurumu’na veya varsa özel sigorta kurumunuza ek bir gider yüklemeyecektir. Çalışma sırasında, rutin ilaçlarınız dışında ek bir ilaç kullanılmayacağı ve damar ya da vücut içine herhangi bir girişimde bulunulmayacağı, sadece gıda takviyesi olarak bilinen ve Avrupa Gıda Güvenliği ve Amerikan Gıda ve İlaç Birliği gibi uluslararası kuruluşlar tarafından genellikle güvenilir olarak kabul edilen probiyotik tableti kullanılacağından çalışmaya katılmanın size getireceği bir yan etki de beklenmemektedir. Bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeseniz de merkezimizde yürütülen tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır.

Yürümekte olan bu çalışmanın sonuçları hakkında Diş Hekimi Murat Tokgöz’den bilgi alabilirsiniz. Herhangi bir sorun ya da soru olduğu takdirde bu doktora (0 532 772 7414) no’lu telefondan ulaşabilirsiniz.

Sayın Diş Hekimi Murat Tokgöz tarafından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalında tıbbi bir çalışma yapılacağı belirtilerek bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir çalışmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu çalışmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Çalışma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çalışmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çalışma dışı da tutulabilirim.

Çalışma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Çalışma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Diş Hekimi Murat Tokgöz’ü (0 532 772 7414)** no’lu telefondan veya Dr. Fulya Türker’i (0532 223 5793) no’lu telefondan arayabilirim.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Rıza alma işlemine başından sonuna tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

EK 2. HASTA MUAYENE FORMU

MUAYENE FORMU-1

ADI SOYADI _____ PROTOKOL NO : _____
 DOĞUM TARİHİ ____/____/____ 1.MUAYENE TARİHİ : ____/____/____
 CİNSİYETİ _____ 2.MUAYENE TARİHİ : ____/____/____
 TC.NO: _____ TEL NO : _____

TIBBİ ÖYKÜ

I. AŞAĞIDAKİ DURUMLARDAN ŞİMDİ VEYA GEÇMİŞTE SİZDE MEVCUT OLANLARI İŞARETLEYİNİZ.

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ Kalp kapak hastalığı | ☐ Akut Pankreas İltihabı | ☐ Aktif Ülseratif Kolit |
| ☐ Ateşli Romatizma | ☐ İmmün Yetmezliği | ☐ Bağırsak Kısaldığı Sendromu |
| ☐ Böbrek Yetmezliği | ☐ Radyoterapi | ☐ Crohn Hastalığı |
| ☐ Karaciğer Yetmezliği | ☐ Kemoterapi | ☐ Hamilelik veya Emzirme Dönemi |
| ☐ Diğer (Yukarıdakiler dışında mevcut rahatsızlığınız varsa belirtiniz):..... | | |

II. ALERJİNİZ VARMI? ☐ Evet ☐ Hayır Cevabınız Evetse Lütfen Belirtiniz.

İlaç : Gıda : Diğer :

III. KULLANDIĞINIZ İLAÇLAR

.....

IV. SİĞARA KULLANIYORMUSUNUZ? ☐ Evet ☐ Hayır

Cevabınız evet ise ne kadar?

V. SON BİR AY İÇERİSİNDE ANTİBİYOTİK, ANTİENFLAMATUAR, KORTİKOSTEROİD, ANTİBAKTERİYEL GARGARADAN BİRİ VEYA BİRKAÇINI KULLANDIYSANIZ BELİRTİNİZ.

.....

VI. DÜZENLİ OLARAK PROBİYOTİK PREPARATI VEYA GIDA TAKVİYESİ KULLANIYORMUSUNUZ? ☐ Evet ☐ Hayır

Cevabınız evet ise süresi ve ne kadar?

VII. DIŞLERİNİZİ FIRÇALAR MISINIZ?

- ☐ hiç fırçalamam ☐ haftada 1-2 kere ☐ günde 1 kere ☐ günde 2 veya daha çok

VIII. AĞIZ SAĞLIĞINIZI DEĞERLENDİRDİĞİNİZDE 1 (Çok kötü) İLE 5 (Çok İyi) ARASINDA KAÇ PUAN VERİRSİNİZ?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1548

Tarih : 18.08.2015

Konu : Prof. Dr. Hatice Ferda DOĞAN

Sayın Prof. Dr. Hatice Ferda DOĞAN
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

İlgi :Halk Sağlığı Anabilim Dalının 17/06/2015 gün ve 185833 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Murat TOKGÖZ' ün yürüteceği 2015/1251 dosya numaralı "Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda (T2DM) İki Farklı Yapıda Probiyotik Uygulamasının Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 14/08/2015 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜREŞİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Tip 2 Diabetes Mellitus’lu Hastalarda (T2DM) İki Farklı Yapıda Probiyotik Uygulamasının Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	----			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hatice Ferda DOĞAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Halk Sağlığı			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	----			
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Tip 2 Diabetes Mellitus"lu Hastalarda (T2DM) İki Farklı Yapıda Probiyotik Uygulamasının Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03/08/2015		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:13	Tarih: 14/08/2015		
	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Dalında görevli Prof. Dr. Hatice Ferda DOĞAN' ın sorumluluğunda ve Murat TOKGÖZ' ün yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişkisi
 ** Toplantıda Bulunma

İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Murat	Soyadı	Tokgöz
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	
Uyruğu		TC Kim No	
Email	murtok1@yahoo.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	1987
Lise	İstanbul Gaziosmanpaşa Vefa Poyraz Lisesi	1982

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Diş Hekimi	Özel Diş Hekimliği Muayenehanesi	1987-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- 1- **Tokgöz M.** (2011). *Dişhekimliği ve Sistemik Hastalıklar*. (5.Baskı). İstanbul. Quintessence Yayıncılık.

- 2- Taşkın H, Kobya Y, **Tokgöz M**, Başsarı A, Yeşilkanat CM, (2018). Biomonitoring of trace elements and gross alpha/beta radioactivity levels in human teeth: A case study from İstanbul, Turkey. *Microchemical Journal*, 141, 458-465.
- 3- Mercan Y, Tarı Selçuk K, **Tokgöz M**. (2017). Üniversite Öğrencilerinin Ağız-Diş Sağlığı Düzeyi Ve Ağız-Diş Sağlığı İle İlgili Bazı Sağlık Davranışları. 19. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi 15-19 Mart 2017, Antalya. (Poster)
- 4- Taşkın H, **Tokgöz M**, Başsarı A. (2014). İnsan dişlerinin eser element konsantrasyonları açısından değerlendirilmesi. 17. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Edirne. (Poster)

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA (T2DM) İKİ FARKLI YAPIDA PROBİYOTİK UYGULAMASININ AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%5	%3	%1	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	halksagligiokulu.org İnternet Kaynağı	<%1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
4	edergi.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
7	www.turkdiab.org İnternet Kaynağı	<%1
8	www.kamumaliyonetimi.org İnternet Kaynağı	<%1

