

DERLEME

Probiyotikler ve Periodontal Sağlık: Derleme

Dilek Biçer(0000-0002-5056-9911)^α, Gülsüm Dal(0000-0003-1804-5197)^α, Didem Özkal Eminoğlu(0000-0001-9406-3368)^α

Selcuk Dent J, 2022; 9: 706-712 (Doi: 10.15311/selcukdentj.956715)

Başvuru Tarihi: 23 Haziran 2021
Yayına Kabul Tarihi: 27 Aralık 2021

ÖZ

Probiyotikler ve Periodontal Sağlık: Derleme

Dünya sağlık örgütü (WHO) ve Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) 'nün tanımı şöyledir; probiyotik bakteri uygun miktarlarda kullanıldıklarında sağlık için faydalı etkileri olan yaşayan mikroorganizmalardır. Probiyotikler insan sağlığını direkt ve indirekt olarak etkilemektedir. Probiyotiklerin en temel görevleri arasında patojenlerle mücadele, bağışıklık sistemine yön verme ve bağırsak epitelini koruma ve iyileştirme sayılabilir. Probiyotik preparatlar, probiyotik mikroorganizmaları barındıran, birçok adjuvanla (enzim, vitamin ve aroma bileşenleri) kombine edilerek; kapsül, tablet veya toz haline getirilmiş, diyeti destekleyen veya probiyotik bakteri barındıran gıdalar olarak tanımlanmaktadır. Tıp alanındaki etkinlikleri kanıtlanan probiyotik bakteri içerikli ürünlerin, diş hekimliği alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Periodontal hastalıklar, diş etinde başlayan enfeksiyonun diş eti bağ dokusu, periodontal ligament ve alveol kemiğine ulaşmasıyla dişin periodonsiyumunda yıkıma neden olan hastalıklardır. Bu hastalıklar kontrol altına alınmadığı takdirde dişlerde mobilite ve ardından diş kaybına sebep olan, kronik enfamatuvar hastalıklardır. Periodontal tedavide klasik mekanik uygulamalar; yani cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemlerle diş ve kök yüzeyindeki diş taşı ve granülasyon dokuların debridmanı, dentin kanallarındaki, konkaviteledeki ve yumuşak dokuya invaze olmuş bakterileri elimine etmekte yeterli olmamaktadır. Probiyotikler patojen bakterilerin büyüme ve gelişimini baskılamak, konak immün yanıtı arttırmak ve patojen bakteriler ile yer değiştirmek gibi mekanizmalarla periodontal dokular üzerinde iyileştirici etkilere sahiptir. Bu nedenle mekanik temizliğe ek olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlar periodontopatojenleri azaltmaya katkıda bulunur. Probiyotik bakterilerin tedavi amacıyla kullanılması yaklaşımı günümüzde yapılan pek çok araştırmada ele alınmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER

Probiyotik, Periodontal Tedavi, Mikroorganizma

ABSTRACT

Probiotics and Periodontal Health: Review

According to the definition of the World Health Organization (WHO) and the Food and Agriculture Organization of America (FAO), probiotic bacteria are living microorganisms that have beneficial effects in terms of health when taken in properly. Probiotics affect human health directly and indirectly. Among the most basic tasks of probiotics are fighting pathogens, directing the immune system, and protecting and improving the intestinal epithelium. Probiotic preparations, which contain probiotic microorganisms, are combined with many adjuvants (enzymes, vitamins and aroma components); It is defined as capsules, tablets or powdered foods that support diet or contain probiotic bacteria. Probiotic bacteria-containing products, which have proven their effectiveness in the field of medicine, have also been widely used in the field of dentistry. Periodontal diseases are chronic inflammatory diseases that cause tooth mobility and subsequent tooth loss by destroying the periodontium of the tooth as the infection that begins in the gingiva reaches the gingival connective tissue, periodontal ligament and alveolar bone. Classical mechanical methods in periodontal treatment; that is, debridement of calculus and granulation tissues on the tooth and root surface by surgical and non-surgical methods is not sufficient to eliminate bacteria in dentin canals, concavities and soft tissue invasion. Therefore, antimicrobial agents used in addition to mechanical cleaning contribute to reducing periodontopathogens. The use of live bacteria for therapeutic purposes is the subject of many current studies.

KEYWORDS

Probiotics, Periodontal Treatment, Microorganism

GİRİŞ

Dünya sağlık örgütü (WHO) ve Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) 'nün probiyotik bakteri tanımı şöyledir; uygun miktarlarda kullanıldıklarında sağlık için faydalı etkileri olan yaşayan mikroorganizmalardır.¹ Probiyotikler; bağırsak pH'sının düşürülmesi, zararlı mikroorganizmaların sayılarının azaltılması ve kolonizasyonunun engellenmesi, immün sistemin düzenlenmesi gibi mekanizmalar ile yararlı etkilere bulunur. Probiyotik bakteriler epitelyal gen ekspresyonunda görevlidirler. Probiyotiklerin epitelyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 ilişkisi ile düzenlediği düşünülmektedir. TLR-2 ayrıca bakteriyel lipoprotein ve lipoteikoik asiti tanıtmakta görevlidir. Sonradan kolonize olacak patojen bakterilerin çoğalmasına engel olmak için uygun flora oluştururlar.² Probiyotik mikroorganizma

kullanımı ile klinik periodontal parametrelerin iyiye gittiği, periodontopatojen mikroorganizmaların inhibe edildiği ve enfamasyonla beraber artan proenfamatuvar sitokinlerin baskılandığı düşünülmektedir. Bu derlemede probiyotik bakteri teriminin tanımlanması, insan vücudundaki etkileri, ağız florasındaki rolleri ve periodontal hastalık etkenlerini nasıl azalttığını genel olarak ifade etmek ve ilgili literatür çalışmalarının sunulması amaçlanmıştır.

Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar, diş etinde başlayan enfeksiyonun diş eti bağ dokusu, periodontal ligament ve alveol kemiğine ulaşmasıyla dişin periodonsiyumunda yıkıma neden olarak dişlerde mobilite ve ardından diş kaybına sebep olan, kronik enfamatuvar hastalıklardır.³ Periodontal hastalıkların patogenezi çok karmaşık olup

^α Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

birçok faktörden etkilenmektedir. Hastalığın asıl nedeni, biyofilmin içinde barındırdığı mikroorganizmalar olmakla beraber; konak yanıtı şekillendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik etken de periodontal hastalığın başlamasını, ilerlemesini ve şiddetini etkiler.⁴ Periodontal hastalığın oluşmasında ana etken dental plak olmasına rağmen hastalığın derecesi ve yayılma şekli tek başına var olan dental plağın miktarı ile doğrudan ilgili değildir. Bu patojenlere verilen konak cevabı periodontal doku yıkımı ve alveol kemik kaybının temel nedenidir.⁵

Ağız mikroflorasında ağız mukozası, diş, damak, dil, ve periodontal cep gibi bölgelerde 700'den fazla bakteri türü kolonize olmuştur. Bu bakterilerin pek çoğu ağız sağlığı için yararlıken, bir kısmı da zararlıdır. Bilimsel araştırmalar özellikle ağız sağlığı için zararlı olan patojenler üzerinde yoğunlaşmıştır.⁶ Bu zararlı patojenleri içinde bulunduran dental plağın, supragingival diş taşı oluşumu ile miktarının arttığı bilinmektedir. Böylece plak içerisindeki periodontal patojenler, periodontal cep oluşumuyla sonuçlanan diş eti iltihabına yol açmaya başlar. Periodontal ceplerin oluşması, subgingival diş taşlarının birikmesine yol açar ve bu kısır döngü hastalığın kronikleşmesine neden olur. Bu nedenle, diş taşı birikiminin primer etiyolojik ajan olduğu düşünülmektedir.⁷ Her zaman patojenik mikroorganizmalar içeren bir mikrobiyal plak tabakası ile kaplıdır; bu primer irritan ve primer etiyolojik ajandır.⁸ Diş taşının gözenekli yapısına işaret eden çalışmalar, bakteriyel antijenlerin tutulumundan ve kemik rezorbsiyonuna yol açan bakteri toksinlerinden bahsetmektedir. Ayrıca, çeşitli transmisyon elektron mikroskopu çalışmaları, supra-gingival taştaki mineralize olmayan kanallarda canlı bakterilerin varlığını kanıtlamıştır ve diş taşı üzerinde yapılan çeşitli mikrobiyolojik çalışmalarda bakteriler kültüre edilebilmiştir.^{9,10} Mevcut düşünce, plak içindeki sadece belirli bakteri türlerinin patojen olduğunu ve aslında çoğu zaman oral ortam ile oral mikrobiyom arasında bir simbiyoz veya göreceli bir uyum olduğu düşünülmektedir. Oral dokuların etkilenmediği bir bakteri yükü eşliği bulunabilir; bu yükün üzerinde bir bakteri miktarı oluşursa, denge durumu bozulur (disbiyoz) ve periodontal yıkım meydana gelebilir. Periodontal hastalıklarda daha çok izole edilen zararlı bakteriler *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema* türleri, *Porphyromonas gingivalis* türleri ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* tır.¹¹ Mevcut etiyopatogenez kavramları, diş etindeki enfeksiyonun, plaktaki patojenik mikroorganizmalar ve toksinlerinin etkisiyle başladığını düşündürmektedir. Kontrol edilemeyen bir enflamatuvar sürecin; doku hasarı, kronik enflamasyon, skar ve fibrozis ile sonuçlanacağı düşüncesi geniş bir çevre tarafından kabul edilmektedir. Ayrıca periodontal hastalıklar, enflamatuvar olayları düzenleyen bir seri konak yanıtının uyarılması sonucunda da oluşmaktadır. Kontrolsüz bir konak yanıtı, PMLN aracılı doku yaralanmasına neden olmaktadır.¹²

Periodontal Tedavi

Periodontal tedavilerin ilk basamağını oluşturan başlangıç periodontal tedavisinin (BPT) amacı supragingival diş taşı ve eklemleri ortamdaki uzaklaştırarak hastanın kolayca temizleyebileceği pürüzsüz bir diş yüzeyi oluşturmak, subgingival olarak kök yüzeyindeki biyofilm, diş taşı ve enfekte sementi ortadan kaldırarak biyolojik olarak sağlıklı bir kök yüzeyi sağlamak, cebin yumuşak doku duvarının iyileşmesine ve bazen fizyolojik diş eti oluşunu meydana getirecek yeni epitelyal bağlantının gelişmesine ortam sağlamaktır.¹³ Literatürde scaling ve root planing (SRP) olarak tanımlanan diş ve kök yüzeyindeki eklemler ve diş taşlarının uzaklaştırılması diş hekimliğinin cerrahi olmayan periodontal tedavisini oluşturur. Faz-1 tedavi olarak bilinen bu tedavi ultrasonik aletler ve periodontal küretlerin kombine kullanımı ile yapılan vazgeçilmez bir tedavidir. Ancak bu klasik mekanik tedaviler, dentin kanallarındaki, konkavitelelerdeki ve yumuşak dokuya invaze olmuş bakterileri elimine etmekte yeterli olmamaktadır.¹⁴ Bu nedenle mekanik temizliğe ek olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlar periodontopatojenleri azaltmaya katkıda bulunur. Antimikrobiyal ajanlar; bakteri ve toksinlerinden kaynaklanan enfeksiyonları baskılamada ve bu enfeksiyonları tedavi etmede uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak bu ajanların uzun süre etki etmemesi, yan etkileri olması ve bakterilerin antibiyotik dirençlerini arttırması nedeniyle yirminci yüzyılın ortalarında ve birçok hastalığın tedavisinde etkili olan antibiyotiklerin bulunmasıyla yaygın kullanımı azalmıştır. Bu araştırmalar sonucunda probiyotikler tekrar gündeme gelmeye başlamıştır.^{15,16} Günümüzde yapılan pek çok araştırmada canlı bakterilerin tedavi amacıyla kullanılması ön plana çıkmaktadır.¹⁷

Probiyotikler

“Pro” ve “biota” olmak üzere iki bölümden oluşan probiyotik terimi “for life” (yaşam için) anlamını taşımakta olup, antibiyotik teriminin zıttıdır.¹⁸ Probiyotikler sağlığa yararlı, yaşayan mikroorganizma barındıran besinler olarak tanımlanır. Prebiyotikler ise, kolon bakterilerinin sayı ve aktivitelerini ve probiyotiklerin etkisini arttıran sindirilmeyen karbonhidratlardır. Probiyotik ve prebiyotikler gıda ürünlerinde kombine olarak kullanılabilir ki bu durum sinbiyotik olarak adlandırılır.¹⁹ Probiyotiklerin faydalarına ait ilk bilimsel çalışmalar 19.yy'ın başlarında ünlü immünolog ve mikrobiyolog Elie Metchnikoff tarafından yapılmıştır. Metchnikoff Bulgar köylülerinin fazla miktarda fermante süt ürünü tüketmelerinin bağırsak mikrofloralarının olumsuz etkilerini engellediği ve böylece yaşam sürelerinin uzayabileceğini belirtmiştir.²⁰ Metchnikoff Bulgar köylülerinin çok sık yoğurt tükettiklerini farkedip yoğurdu incelediğinde canlı mikroorganizmaları tespit etmiş ve yoğurt tüketimi ile laktobasillerin baskın hale gelip bağırsaklardaki zararlı mikroorganizmaların yerine geçtiğini öne

sürmüştür.²¹ En sık kullanılan probiyotikler Laktobasillerdir.²² Probiyotik bakterilerin etki mekanizmaları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1.

Probiyotiklerin etki mekanizması⁽²³⁾

Probiyotiklerin Etki Mekanizması		
<p>Patojen bakterilerin sayılarını azaltmak</p> <p>*Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri, *Besin için patojen bakterilerle rekabet etmeleri, *Koloni oluşturmak için bağırsakta rekabet etmeleri</p>	<p>Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktivite) değiştirmek</p> <p>*Sindirim sistemini düzenleyen enzimlerin üretimi, *Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretimini azaltması, *Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi</p>	<p>Bağışıklık sistemini geliştirmek</p> <p>*Antikor düzeyinin artması, *Makrofaj aktivitesinin artması</p>

Laktik asit bakterileri probiyotik bakterilerin en önemli grubunu oluşturmaktadır. En yaygın olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmalar *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleridir. Probiyotikli preparatların hazırlanmasında bazı bakteri cinsleri ile maya ve küf türlerinden de faydalanılmaktadır.^{23,24} Her probiyotik sağlığı üzerine etkisi kendi türüne özeldir ve mikroorganizmanın farklı türleri ile aynı etkiye sahip olduğu düşünülmemelidir.²⁵ Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar **Tablo 2'**de gösterilmiştir.²⁶

Tablo 2: Probiyotik mikroorganizmalar ²⁶	
CİNS	TÜR
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. cellebiosus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. Gasseri</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. Thermophilum</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. subtilis</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. lentus</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. coagulans</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. cerevisiae</i> , <i>P. acidilactici</i> , <i>P. Pentosaceus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. cremoris</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. Diacetylactis</i>
<i>Bacteriodes</i>	<i>B. capillus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. ruminicola</i> , <i>B. amylophilus</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. shermanii</i> , <i>P. Freudenreichii</i>
<i>Leuconostoc</i>	<i>L. mesenteroides</i>
<i>Küfler</i>	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
<i>Mayalar</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsis</i>

Probiyotiklerin konakta yararlı etki gösterebilmeleri için bazı özellikleri taşıması gerekir;^{27,28}

- Patojenik olmamalı ve toksin üretmemeli.
- İnsan orjinli olmalı ve insan vücudunda kolonize olabilmeli.
- Patojenler yarışıp bağırsak epiteline onlardan önce tutunabilmeli.
- Antimikrobiyal bileşikler oluşturabilmeli.
- Antibiyotiklerden etkilenmemeli.
- Depolama sırasında canlılığını ve aktivitelerini muhafaza etmeli.
- Mide ve bağırsak sıvılarına direnç gösterebilmeli.
- Zararlı bakterilere antagonist etkili olmalı.

- Farklı bakteri suşlarından oluşan preparatların hazırlanmasına olanak sağlamalı.
- İmmün cevabı sitümele edebilmeli.
- Metabolik aktivite gösterebilmeli.
- Gastrointestinal sistemde süreklilik gösterebilmeli.

Probiyotikler insan sağlığını direkt ve indirekt olarak etkilemektedir. Probiyotiklerin en temel görevleri arasında patojenlerle mücadele, bağışıklık sistemine yön verme ve bağırsak epitelinin koruma ve iyileştirme sayılabilir.²⁹ Probiyotikler, patojenlerle besin rekabetine girerek gelişimlerini engelleyip, bağırsak epitel hücrelerine bağlanarak patojenlerin yerleşmesine izin vermezler.³⁰ Probiyotikler, ayrıca salgıladıkları anti-mikrobiyal bileşiklerle (defensin, bakteriyosin ve/veya hidrojen peroksit) ve ürettikleri organik asitlerle ortam pH' sını düşürüp patojenlerin gelişimini durdururlar.³¹ Probiyotikler 3 ana mekanizmayla etki gösterir;

- Patojen bakterilerin sayısını azaltmak
- Mikrobiyal metabolizmayı değiştirmek
- İmmün sistemi güçlendirmek

Probiyotik preparatlar, probiyotik mikroorganizmaları barındıran, birçok adjuvanla (enzim, vitamin ve aroma bileşenleri) kombine edilerek; kapsül, tablet veya toz haline getirilmiş, diyeti destekleyen veya probiyotik bakteri barındıran gıdalar olarak tanımlanmaktadır.³² Probiyotiklerin sağlığı etkilerini tespit etmek için birçok klinik araştırma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar sonucunda bazı hastalıklarda net bir şekilde pozitif etkileri belirlenebilmiştir, bir kısmında ise bu etkiler belirlenememiştir.³³ Probiyotik bakterilerin sağlığı yararlı olması için tüketilmesi uygun olan günlük minimum doz belirsiz olmakla beraber, 109-10 kob/g canlı mikroorganizma alımının ve 106-8 kob/g fekal yaşayan mikroorganizma varlığının sağlığı yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir; fakat tüketilmesi önerilen günlük minimum miktar, kişinin durumu, besin çeşidi ve bakteri suşu gibi etkenlere göre belirlenmelidir. Nem, sıcaklık, gıdanın yağ içeriği ve farklı kimyasal varlığı gibi faktörlerle de ilişkilendirilmektedir.³⁴

Probiyotiklerin Periodontal Tedavideki Önemi

Periodontal hastalıklar, mikroorganizma ve toksinlerine karşı konağın verdiği inflamatuvar yanıt neticesinde ortaya çıkmaktadır. Oral patojenlere karşı aşırı immün cevap gösteren kişilerde periodontal doku kaybının olduğu bilinmektedir.³⁵ Detertraj ve kök yüzeyi düzleştirilmesini (SRP) kapsayan geleneksel yaklaşımlar periodontal hastalık tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı bireylerde sadece mekanik periodontal tedaviye cevap alınmadığı, bu nedenle ek olarak antimikrobiyal ya da konak modülasyon tedavilerinin uygulanabileceği önerilmiştir.³⁶

Probiyotikler, çok sayıda hastalık grubunda çalışılmış ve bu hastalıklar üzerinde probiyotiklerin olumlu etkiler gösterebildiği bildirilmiştir. Probiyotiklerin bildirilen

olumlu etkilerini, hastalık gelişimi ve tedavi sürecinde canlı mikrobiyotasını zenginleştirerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Güvenilir olarak kabul edilen probiyotikler, biofilm içerisinde yerleşirse, patojen mikroorganizmaların gelişim ve metabolizmalarını baskılar ise periodontal sağlık üzerinde olumlu etki gösterebilir. Ağız içerisindeki yüzeylere yapışabilmeleri bakterilerin uzun süreli probiyotik etkileri açısından önemli bir noktadır. Farklı probiyotik suşlarının ağız epitelyal hücrelerine ve hidroksiapatite yapışma modeli bir çalışmada test edilmiş ve Laktobasillerin hidroksiapatite yapışabildiği gösterilmiştir. Periodontolojide probiyotiklerle ilgili; periodontitisli bireylerde plak modifikasyonu, anaerobik bakteri kolonizasyonunun farklılaşması, klinik göstergelerde azalma (klinik ataşman kaybında ve cep derinliklerinde azalma) gibi konularda araştırmalar yapılmıştır. “Nano askerler” olarak adlandırılan bu mikroorganizmalar periodontal hastalıkların durdurulması, engellenmesi ve modifiye edilmesinde önemli rol oynamaya başlamıştır.³⁷

Yeni yapılan bir araştırmada periodontal açıdan sağlıklı kişilerde özellikle *L. gasseri* and *L. fermentum* gibi probiyotik bakterilerin oral kavitede görülme sıklığı kronik periodontitis hastalarından daha fazla olduğu tespit edilmiştir.³⁸ Krasse ve arkadaşları *L. reuteri*'nin gingivitis üzerinde yararlı etkilerinin varlığını araştırmışlar ve şiddetli diş eti inflamasyonu olan hastalara 14 gün boyunca probiyotikli sakız kullandırdıktan sonra *L. reuteri*'nin ağızda kolonize olup, plak miktarının azaldığını tespit etmişlerdir.³⁹

Probiyotik mikroorganizmalardan olan *Bifidobacterium* türlerinin *P.gingivalis* gibi periodontal patojenleri baskılayarak periodontal hastalık tedavisinde yararlı etkileri olduğu ileri sürülmüştür.⁴⁰

Pek çok çalışmada laktobasillerin *P. gingivalis*, *P. Intermedia* ve *A. actinomycetemcomitans* içeren periodontopatogenlerin sayıca çoğalmasını engelleyen etkileri olduğu bildirilmiştir.⁴¹ Mayanagi ve ark. yaptıkları çalışmada periodontitisli bulunan yetişkin bireylere *L. salivarius* içeren probiyotik tabletler kullandırmış ve subgingival patojen mikroorganizma sayısını araştırmışlardır. Sonuç olarak *P. Gingivalis* ve *T. forsythia* gibi patojenlerin azaldığı, Lactobasillus sayısında artış olduğu gözlenmiştir.⁴²

Ayrıca bağırsak mukozasında bulunan *L. reuteri* proenflamatuvar sitokin salınımı inhibe ederek, periodontal hastalığı bulunan bireylerde doğrudan ya da dolaylı olarak fayda sağlar.⁴³ Probiyotikler, periodontal enflamasyon, proenflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak da faydalı etki gösterebilirler. Örneğin Riccia ve ark. kronik periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada *Lactobacillus brevis*'in (*L. brevis*) etkisini incelemişlerdir. Dört günlük pastil kullanımından sonra periodontal indekslerde azalma gözlenmiştir. Ayrıca tükürükte prostaglandin E2 ve matris metalloproteinaz (MMP) seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Bu azalmanın nedeni *L. brevis*'in nitrik oksit üretimini engellemesi

olduğu düşünülmektedir.⁴⁴ Twetman ve ark ise gingivitisli olan bireylerde, *L. reuteri* içeren probiyotik ürünlerin etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak probiyotik kullanımının Tümör Nekrotize Edici Faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerince azalma olduğunu göstermişlerdir.⁴⁵ Benzer şekilde BPT'ye ek olarak *L. reuteri* içeren pastil kullanımının cep derinliğini azaltarak ataşman kazancını arttırabileceği ve *P. gingivalis* seviyelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir.⁴⁶

İnce ve ark. yaptıkları çalışmada, başlangıç periodontal tedaviye ek olarak *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) içeren probiyotik kullanımının orta derinlikte cebi olan hastalarda yararlı olabileceğini göstermişlerdir.⁴⁷ Bir başka çalışmada da kronik periodontitisli hastalarda *L. brevis* uygulamasının klinik parametrelerde iyileşme sağladığı ortaya konulmuştur.⁴⁸ Tekce ve ark. SRP'ye ek olarak *L. reuteri* kullanımının tek başına SRP'ye göre sondalamada kanama ve cep derinliği gibi periodontal parametreleri azaltabileceğini ve patojenik bakterilerin tekrar kolonize olmalarını yavaşlatabileceğini ortaya koymuşlardır.⁴⁹ Vivekananda ve ark. yaptıkları çalışmada periodontitisli bulunan hastalarda *L. reuteri*'nin tek başına ve SRP ile birlikte olan etkisini araştırmışlar; hastaların iki kadranına SRP yaparken diğer iki kadranına herhangi bir işlem yapmamışlardır. Cep derinliği ve klinik ataşman düzeyinde 42 gün sonunda probiyotığın tek başına veya SRP'yi takiben alındığı gruplarda; *A. a.*, *P. Intermedia* ve *P. gingivalis* sayılarında azalma gözlenirken, SRP + probiyotik grubunda ise azalma belirgin düzeyde görülmüştür.⁵⁰

Laleman ve ark. periodontitisli bireylerde *S. oralis* KJ3, *S. uberis* KJ2 ve *S. rattus* JH145 içeren probiyotik tabletlerin mekanik periodontal tedavi sonrası etkinliğini incelemişlerdir. Yirmi dört haftalık takip sonunda klinik periodontal ve mikrobiyolojik parametreler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmediği belirtilmiştir. Böylece kronik periodontitis tedavisinde bu probiyotik tabletin günlük pratikte kullanımının ek bir fayda sağlamadığı sonucuna varmışlardır.⁵¹ Matsuoka ve ark. periodontitisli bulunan yetişkin bireylerde yaptıkları çalışmada iki farklı dozda (2×10^7 ve 2×10^8) *L.salivarius* içeren probiyotik tabletleri kullanılmış ve etkinliği plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta sondalamada kanama ve cep derinliğinde belirgin bir değişiklik gözlenirken gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir.⁵²

Shah ve ark. agresif periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, *L. brevis* içeren probiyotik pastilin, doksisisiklin (100 mg) ile kombine kullanımını tek başına doksisisiklin veya probiyotik pastil kullanımı ile karşılaştırmışlardır. İki ay sonra her üç grupta da klinik periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Laktobasil miktarında ise tek başına probiyotik kullanan hastalarda belirgin artış

gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda doksisisikline karşı direnç gelişmesi ve Laktobasil sayısına negatif etkisi olması nedeniyle, probiyotiklerin doksisisikline alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.⁵³

SONUÇ

Bu derlemede probiyotiklerin periodontal tedavideki yerini inceleyen çeşitli çalışmalar incelenmiştir. Bu çalışmaların birçoğu probiyotiklerin periodontal tedavide pozitif yönde etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak farklı probiyotik türlerinin kullanıldığı, periodontal hastalık parametrelerinden birçoğunun değerlendirildiği, daha fazla kişiyi içeren ve daha uzun süreli olan klinik çalışmaların yapılması probiyotiklerin etkinliğini daha kapsamlı bir şekilde ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Brown, A. C.; Valiere, A., Probiotics and medical nutrition therapy. Nutrition in clinical care: an official publication of Tufts University 2004, 7 (2), 56.
2. Yeşilova Y, S. B., Yavuz E, Uçmak D, Probiyotikler. J Kartal TR 2010, 21, 7.
3. Kinane, D.; Attström, R., Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. Journal of Clinical Periodontology 2005, 32, 130-131.
4. Otomo-Corgel, J.; Pucher, J. J.; Rethman, M. P.; Reynolds, M. A., State of the science: chronic periodontitis and systemic health. Journal of Evidence Based Dental Practice 2012, 12 (3), 20-28.
5. Demmer, R.; Papapanou, P. N., Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. Periodontology 2000 2010, 53, 28.
6. Marsh, P. D., Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. Journal of clinical periodontology 2005, 32, 7-15.
7. Mandel, I. D.; Gaffar, A., Calculus revisited: a review. Journal of clinical periodontology 1986, 13 (4), 249-257.
8. Slots, J., Periodontology: past, present, perspectives. Periodontology 2000 2013, 62 (1), 7-19.
9. Tan, B. T.; Mordan, N. J.; Embleton, J.; Pratten, J.; Galgut, P. N., Study of bacterial viability within human supragingival dental calculus. Journal of periodontology 2004, 75 (1), 23-29.
10. Moolya, N. N.; Thakur, S.; Ravindra, S.; Setty, S. B.; Kulkarni, R.; Hallikeri, K., Viability of bacteria in dental calculus—A microbiological study. Journal of Indian Society of Periodontology 2010, 14 (4), 222.
11. Foster, J. S.; Kolenbrander, P. E., Development of a multispecies oral bacterial community in a saliva-conditioned flow cell. Applied and environmental microbiology 2004, 70 (7), 4340-4348.
12. Bannenberg, G. L.; Chiang, N.; Ariel, A.; Arita, M.; Tjonahen, E.; Gotlinger, K. H.; Hong, S.; Serhan, C. N., Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. The Journal of Immunology 2005, 174 (7), 4345-4355.
13. Ishikawa, I.; Baehni, P., Nonsurgical periodontal therapy—where do we stand now? Periodontology 2000 2004, 36 (1), 9-13.
14. Plessas, A., Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence. Oral Health Dent Manag 2014, 13 (1), 71-80.
15. Quirynen, M.; Teughels, W.; SOETE, M. D.; STEENBERGHE, D. V., Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. Periodontology 2000 2002, 28 (1), 72-90.
16. Hanes, P. J.; Purvis, J. P., Local anti-infective therapy: Pharmacological agents. A systematic review. Annals of Periodontology 2003, 8 (1), 79-98.
17. Özener, H. Ö.; Bahar, E., Probiyotiklerin periodontal tedavideki yeri. Clinical and Experimental Health Sciences 2015, 5 (1), 53-64.
18. Coşkun, T., Pro-, pre-ve sinbiyotikler. çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 2006, 49 (2), 128-148.
19. Kaleli, İ., Probiyotiklerin etki mekanizması. Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi 2007, 21 (2), 238-242.
20. Otlas, S.; Cagindi, O.; Akcicek, E., Probiotics and health. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2003, 4 (4), 369-372.
21. Isolauri, E.; da Costa Ribeiro, H.; Gibson, G.; Saavedra, J.; Salminen, S.; Vanderhoof, J.; Varavithya, W., Functional foods and probiotics: Working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2002, 35, S106-S109.
22. Gürsoy, O.; Kınık, Ö.; Gönen, İ., Probiyotikler ve gastrointestinal sağlığa etkileri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2005, 35 (2), 136-148.
23. Billoo, A. G.; Memon, M.; Khaskheli, S.; Murtaza, G.; Iqbal, K.; Shekhani, M. S.; Siddiqi, A. Q., Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. World journal of gastroenterology: WJG 2006, 12 (28), 4557.
24. Kim, H.-S.; Park, H.; Cho, I.-Y.; Paik, H.-D.; Park, E., Dietary supplementation of probiotic *Bacillus polyfermenticus*, Bispan strain, modulates natural killer cell and T cell subset populations and immunoglobulin G levels in human subjects. Journal of medicinal food 2006, 9 (3), 321-327.
25. Borchers, A. T.; Selmi, C.; Meyers, F. J.; Keen, C. L.; Gershwin, M. E., Probiotics and immunity. Journal of gastroenterology 2009, 44 (1), 26-46.
26. Salminen, S.; Deighton, M.; Gorbach, S., Lactic acid bacteria in health and disease. Marcel Dekker Inc.: 1993.
27. Gupta, V.; Garg, R., Probiotics. Indian journal of medical microbiology 2009, 27 (3), 202.
28. Ewaschuk, J. B.; Dieleman, L. A., Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. World journal of gastroenterology: WJG 2006, 12 (37), 5941.
29. Lebeer, S.; Claes, I. J.; Verhoeven, T. L.; Vanderleyden, J.; De Keersmaecker, S. C., Exopolysaccharides of *Lactobacillus rhamnosus* GG form a protective shield against innate immune factors in the intestine. Microbial biotechnology 2011, 4 (3), 368-374.
30. Sarkar, S., Probiotics as functional foods: gut colonization and safety concerns. Nutrition & Food Science 2013.
31. Nagpal, R.; Yadav, H.; Kumar, M.; Jain, S.; Yamashiro, Y.; Marotta, F., Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: An Introduction. Probiotics and Prebiotics in Food, Nutrition and Health 2013, 1.

32. Başyigit, G.; Karahan, A. G.; Kılıç, B., Fermente et ürünlerinde fonksiyonel starter kültürler ve probiyotikler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2007, 64 (2), 60-69.
33. Kleerebezem, M.; Binda, S.; Bron, P. A.; Gross, G.; Hill, C.; van Hylckama Vlieg, J. E.; Lebeer, S.; Satokari, R.; Ouwehand, A. C., Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Current Opinion in Biotechnology* 2019, 56, 55-60.
34. Työppönen, S.; Petäjä, E.; Mattila-Sandholm, T., Bioprotectives and probiotics for dry sausages. *International Journal of Food Microbiology* 2003, 83 (3), 233-244.
35. Kantarci, A.; Hasturk, H.; Van Dyke, T. E., Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontology 2000* 2006, 40 (1), 144-163.
36. Berezow, A. B.; Darveau, R. P., Microbial shift and periodontitis. *Periodontology 2000* 2011, 55 (1), 36.
37. Chatterjee, A.; Bhattacharya, H.; Kandwal, A., Probiotics in periodontal health and disease. *Journal of Indian society of periodontology* 2011, 15 (1), 23.
38. Köll-Klais, P.; Mändar, R.; Leibur, E.; Marcotte, H.; Hammarström, L.; Mikelsaar, M., Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral microbiology and immunology* 2005, 20 (6), 354-361.
39. Krasse, P.; Carlsson, B.; Dahl, C.; Paulsson, A.; Nilsson, A.; Sinkiewicz, G., Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swedish dental journal* 2006, 30 (2), 55-60.
40. Kim, H.-S.; Kim, Y.-Y.; Oh, J.-K.; Bae, K.-H., Is yogurt intake associated with periodontitis due to calcium? *PloS one* 2017, 12 (10), e0187258.
41. Sookkhee, S.; Chulasiri, M.; Prachyabrued, W., Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *Journal of applied microbiology* 2001, 90 (2), 172-179.
42. Mayanagi, G.; Kimura, M.; Nakaya, S.; Hirata, H.; Sakamoto, M.; Benno, Y.; Shimauchi, H., Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology* 2009, 36 (6), 506-513.
43. Peña, J. A.; Rogers, A. B.; Ge, Z.; Ng, V.; Li, S. Y.; Fox, J. G.; Versalovic, J., Probiotic *Lactobacillus* spp. diminish *Helicobacter hepaticus*-induced inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. *Infection and immunity* 2005, 73 (2), 912-920.
44. Szkaradkiewicz, A. K.; Stopa, J.; Karpinski, T. M., 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* 2014, 62 (6), 495-500.
45. Twetman, S.; Derawi, B.; Keller, M.; Ekstrand, K.; Yucel-Lindberg, T.; Stecksén-Blicks, C., Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontologica Scandinavica* 2009, 67 (1), 19-24.
46. Teughels, W.; Durukan, A.; Ozcelik, O.; Pauwels, M.; Quirynen, M.; Haytac, M. C., Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology* 2013, 40 (11), 1025-1035.
47. Ince, G.; Gürsoy, H.; İpçi, Ş. D.; Cakar, G.; Emekli-Alturfan, E.; Yılmaz, S., Clinical and biochemical evaluation of lozenges containing *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *Journal of periodontology* 2015, 86 (6), 746-754.
48. Riccia, D. D.; Bizzini, F.; Perilli, M.; Polimeni, A.; Trinchieri, V.; Amicosante, G.; Cifone, M., Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral diseases* 2007, 13 (4), 376-385.
49. Tekce, M.; Ince, G.; Gursoy, H.; Dirikan İpci, S.; Cakar, G.; Kadir, T.; Yılmaz, S., Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *Journal of clinical periodontology* 2015, 42 (4), 363-372.
50. Vivekananda, M.; Vandana, K.; Bhat, K., Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *Journal of Oral Microbiology* 2010, 2 (1), 5344.
51. Laleman, I.; Yılmaz, E.; Ozcelik, O.; Haytac, C.; Pauwels, M.; Herrero, E. R.; Slomka, V.; Quirynen, M.; Alkaya, B.; Teughels, W., The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology* 2015, 42 (11), 1032-1041.
52. Teughels, W.; Loozen, G.; Quirynen, M., Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *Journal of Clinical Periodontology* 2011, 38, 159-177.
53. Shah, M. P.; Gujjari, S. K.; Chandrasekhar, V. S., Evaluation of the effect of probiotic (Inersan®) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis—a clinical and microbiological study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2013, 7 (3), 595.

Yazışma Adresi:

Dilek BİÇER

E-mail : dilekbicer96@gmail.com