

Bakterilerilerden Gelen Yaşam: Diş Hekimliğinde Probiyotiklerin Kullanım Alanları

Life From Bacteria: Uses of Probiotics in Dentistry

Tuğba Şahin¹ , Nurdan Özmeriç² 

ÖZET

Probiyotikler, “yeterli miktarda alındığında sağlığa yararlı etki sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır. Probiyotiklerin bu etkisini sağlayan başta *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* olmak üzere *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, ve *Pediococcus* türlerini kapsayan probiyotik bakterileridir. Bu bakteriler yiyecek, içecek, kapsül, ve tablet şeklinde piyasada bulunmaktadır. Probiyotik bakteriler gastrointestinal sistemde mikrobiyal dengeyi korur, homeostazı sağlar ve patojenleri azaltarak konak yanıtını düzenler. Oral mikrobiyatanın, gastrointestinal mikrobiyatanın başlangıcı olduğu düşünüldüğünde probiyotik bakterilerin özellikle karyojenik bakterilere karşı antogonistik etkisi, patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal madde salınması ve rekabetçi dışlanma ilkesi gibi mekanizmalarla diş hekimliğinin çeşitli alanlarında kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu derleme makalesinin amacı, tıp camiasında önemli bir yeri olan probiyotiklerin diş hekimliğinde kullanıldığı alanlardaki var olan çalışmalarının geliştirilmesi ve peri-implant hastalıkları, oral kanserler gibi yeni mecralarda etkileriyle ilgili araştırmaların artırılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Diş Hekimliği; Probiyotik bakteriler; Probiyotikler

ABSTRACT

Probiotics are defined as “living microorganisms that, when taken in sufficient quantities, provide a beneficial effect on health”. Probiotic bacteria that provide this effect of probiotics are primarily *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, as well as *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, and *Pediococcus* species. These bacteria are available in food, beverage, capsule, and tablet form. Probiotic bacteria maintain microbial balance in the gastrointestinal system, provide homeostasis and regulate host response by reducing pathogens. Considering that oral microbiota is the beginning of the gastrointestinal microbiota, it is thought that probiotic bacteria can be used in various fields of dentistry with mechanisms such as antagonistic effect especially against cariogenic bacteria, antimicrobial agent release against pathogenic bacteria, and competitive exclusion principal. The purpose of this review article is to improve the existing studies in the fields of dentistry, and to increase research on the effects of probiotics, which have an important place in the medical community, on new media such as periimplant diseases and oral cancers.

Keywords: Dentistry; Probiotic bacteria; Probiotics

Makale gönderiliş tarihi: 31.12.2020; Yayına kabul tarihi: 21.01.2021

İletişim: Dr. Tuğba Şahin

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Emek, 06500 Çankaya Ankara/Türkiye

E-posta: sahintugba1432@gmail.com

¹ Arş.Gör., Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından “yeterli miktarda alındığı zaman sağlığa yararlı etki sağlayan canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlanmaktadır.¹ Probiyotik terimi, Yunanca kökenli bir kelime olan “*pro bios*”, “yaşam için” anlamına gelir.² Prebiyotikler, kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici bir şekilde uyurarak konağı faydalı şekilde etkileyen sindirilemeyen bir gıda bileşeni olarak tanımlanır.³

Probiyotikler, ürünlerin içinde dört temel yoldan biriyle bulunur:

- Bir yiyeceğe veya içeceğe (meyve suyu gibi) eklenen bir kültür konsantresi olarak,
- Prebiyotik liflere aşılınmış,
- Süt bazlı yiyeceklere (süt, yoğurt, ayran, peynir, kefir, biyoçecek gibi süt ürünleri) eklenmiş,
- Diyet takviyesi olarak paketlenmiş konsantre ve kurutulmuş hücreler (toz, kapsül, jelatin tabletler gibi süt ürünü olmayan ürünler).⁴

Probiyotiklerde en yaygın bulunan laktik asit bakterileri: *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir.⁵ Laktik asit bakterileri, probiyotik olarak en çok kullanılan mikroorganizmalar olup, sınıflandırmada 6 grup olarak (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* ve *Pediococcus*) değerlendirilmektedirler.⁶

Doğrudan probiyotik tüketimi, bağırsak mikrobiyal dengesini koruma ve homeostazın restorasyonu, potansiyel gastrointestinal patojenlerde azalma sağlayarak konağa yardımcı olur.⁷

Son yıllarda yayınlanan araştırmalar ve meta-analizlerde probiyotik terapi pek çok sistemik endikasyon ve tıbbi bozukluk üzerinde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Özellikle gastrointestinal çalışmalara odaklanılmıştır. Ağız, gastrointestinal sistemin ilk bölümünü temsil ettiğinden en azından bazı laktik asit bakterilerinin, organik asit (laktik asit, asetik asit), hidrojen peroksit, karbondioksit ve bakteriosin gibi çeşitli antimikrobiyal maddeleri salgılamasını içeren mekanizmalarla⁸ ağız içerisinde de rol oynayabileceğine dair anlamlı bulgular vardır. Mevcut probiyotiklerin oral mikroflorada var olabileceği ve diş plağının karmaşık ekosisteminde ve genel olarak oral

biyofilmlerin oluşumunda ve gelişiminde işlev görebilecekleri de tahmin edilmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında sonuçları uygulanabilir olabileceğinden diş hekimliği alanında kullanılması ilgi çekicidir.⁹

Bu derleme makalesinde 1917’den beri tıp alanında kendine geniş yer edinmiş probiyotiğin, diş hekimliğindeki kullanım alanları ve yeni gelişmelerinin anlatılması amaçlanmıştır.

Diş Hekimliği’nde Kullanım Alanları

Birçok çalışma *Streptococcus*, *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* içerikli probiyotik ürünlerinin tüketiminin diş çürükleri¹⁰⁻¹⁶ periodontal hastalıklar¹⁷⁻²², peri-implant hastalıkları²³⁻²⁶, halitozis^{27,28}, *Candida albicans* (*C.albicans*) enfeksiyonlarında^{29,30} ve oral kanserlerin^{31,32} tedavisinde yararlı olduğunu desteklemektedir.

Probiyotikler ve Diş Çürüğü

Diş çürükleri, diş yüzeyinde oluşan oral mikrobiyal biyofilm ve diş yapısı arasındaki etkileşimle birlikte özellikle yiyeceklerden karbondiğeratların, ayrıca genetiğın de etkili olduğu karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır. Biyofilm bakterileri polisakkaritleri metabolize ederken biyofilmin pH’ını düşürerek diş minesini ve dentini de demineralize eder. Bu süreç demineralizasyon ve remineralizasyondan oluşan dinamik bir süreçtir.¹⁰ Çürük lezyonlarında yapılan çalışmalarda *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Streptococcus sobrinus* (*S.sobrinus*) ve *Lactobacillus* diş minesinde yüksek oranlarda bulunmuştur.¹² Daha yakın zamanlarda, klasik kültür veya moleküler yaklaşımlar kullanan çalışmalarda çürükler ve *Bifidobacterium*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Scardovia wiggsiae* gibi bakteriler arasında etkileşim tespit edilmiştir.¹¹ Probiyotik bakteriler özellikle karyojenik bakterilere karşı antagonistik etki, patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal madde salınması ve rekabetçi dışlanma ilkesi ile etki ederler.³³

Probiyotik içeren tabletlerin (*Lactobacillus reuteri* (DSM 17938 ve ATCC PTA 5289)) erken çürükler üzerindeki etkisine ışık floresan ile bakılmıştır. Kavite oluşturmamış lezyonlarda probiyotik bakterilerin remineralizasyona neden olduğu görülmüştür.³⁴ Diğer bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* GG, ATCC 53103 (*L.rhamnosus* GG ATCC 53103) ve *L. rhamnosus* LC 705 içeren peynirin kısa süreli tüketiminin

oral mikrobiyatada karyojeniteye etkisi incelenmiştir. Uyarılmış tükürük akışı, tampon kapasitesi ve *S. mutans*, maya, *Lactobacillus* miktarına bakılmıştır. Sonuçlar *S. mutans* grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir; ancak tedavi sonrası peynir tüketenlerde önemli ölçüde *S. mutans* sayısında azalma olmuştur. Araştırmacılar *Lactobacillus* suşlarının karyojenite tedavisinde yararlı olabileceğini söylemiştir.¹³ Bunların yanında *L. rhamnosus* GG ve *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) içeren tabletlerin iki hafta süre ile kullanılarak supragingival plak içerisindeki *S. mutans* miktarının aynı kaldığı ve plak asiditesinin azalmadığı gözlenmiştir.¹⁶ Başka bir çalışmada probiyotiklerin, kapsül ve sıvı formunun kullanılarak plasebo formuyla karşılaştırılıp tükürükteki *Lactobacillus* sayısının ölçülüp 45 günlük sonucu gözlemlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, probiyotiklerin hem kapsül hem de sıvı olarak oral yoldan verilmesi, tükürükteki *Lactobacillus* sayısını önemli ölçüde arttırmış; fakat *S. mutans* popülasyonunu önemli ölçüde değiştirmemiştir.¹⁵

L. rhamnosus GG ve *L. reuteri* kullanımından sonra diş plağındaki asiditesi ve *S. mutans* seviyelerinin belirlenmesi için yürütülen bir çalışmada, probiyotik suşlarının uygulanmasının çürük lezyonunun önlenmesi ve çürük ile ilişkili risk faktörlerinin kontrol edilebileceği sonucuyla birlikte çürük sürecine katkıda bulunan asidojenik / asidürik bakteriler olan *S. mutans* üzerinde antagonistik ajan olarak rol oynayabileceği bulunmuştur. Yapılan araştırmaların çoğunda probiyotikler, kısa vadede tükürük ve/veya plaktaki *S. mutans* sayısını azaltma kapasitesini göstermiştir. Probiyotiklerin çürük lezyonunun gelişimi üzerindeki etkisi cesaret verici görünmektedir; ancak bugüne kadar bu konudaki randomize kontrollü çalışmalar bilimsel klinik kanıt sağlamak için yetersizdir.¹⁴

Probiyotikler ve Periodontal Hastalıklar

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

1. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar
2. Periodontitis
3. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar.³⁵

Gingivitis, gingival olukta veya yakınında biriken mikrobiyal dental plaktan oluşan maddelerden kaynaklanır; diğer tüm lokal ve sistemik etiyolojik faktörler, plak birikimini veya tutulmasını artırır veya dişeti dokusunun mikrobiyal duyarlılığını artırır. Özellikle dişeti sağlığı ile ilişkili mikrobiyal türler arasında *Streptococcus sanguis* (*S. Sanguis*) bulunur.³⁶ Periodontitis, diş destek dokularında ilerleyici yıkımla karakterize disbiyotik dental plağa bağlı kronik, çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır. Birincil olarak klinik ataşman kaybı, radyografik olarak değerlendirilmiş alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu, dişeti kanaması ve periodontal doku desteği kaybını içerir. Periodontitis yüksek prevalansı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diş kaybına yol açabileceğinden çiğneme işlevini, estetiği olumsuz yönde etkiler ve yaşam kalitesini bozar.³⁷ Periodontal hastalıkların periodontal bölgelerde bireysel patojenler yerine organizma konsorsiyumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu hastalıklar subgingival biyofilmde bulunan çeşitli mikrobiyal komplekslerle ilişkilendirilmişlerdir. 1990'ların sonunda kırmızı kompleks olarak adlandırılan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) köklü periodontal patojenler haline gelmiştir.³⁸

Periodontal hastalıkların tedavisinde hayvan çalışmalarına bakıldığında *Lactobacillus brevis* CD2 (*L. brevis* CD2) uygulayarak tedavi edilen fareler, plasebo ile tedavi edilen farelere göre daha düşük anaerobik bakteri sayılarına sahiptir; ancak daha yüksek aerobik bakteri sayıları sergilemişlerdir. Probiyotik *L. brevis* CD2, konak yanıtını ve periodontal mikrobiyota üzerindeki modüle edici etkiler yoluyla periodontal inflamasyonu ve kemik kaybını dolayısıyla periodontitisi engelleyebilmektedir.¹⁷ Ana sonuç değişkenin gingival indeks olduğu ve bunun yanında subgingival periodontopatojen miktarının ölçülmek istendiği bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*), *L. brevis* ve *Pediococcus acidilactici* (*P. acidilactici*) içeren probiyotik tabletler günde iki kere kullanılmıştır. Özellikle cep derinliğinin fazla olduğu bölgelerde gingival indekste azalma olduğu görülmüştür. Subgingival örneklerde *T. forsythia* miktarının önemli miktarda azaldığı bulunmuştur.¹⁸ Diğer bir çalışmada generalize gingivitisli hastalarda 8 hafta boyunca plasebo veya probiyotik bakteri (*Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium* ve *Bacillus*

pumulus) içeren diş macunu, ağız gargarası ve diş fırçası temizleyicisi kullanmışlardır. Gingivitis tanısı koyulmasını sağlayan plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama ve cep derinliği ölçümleri plasebo ile *Bacillus* içeren diş macunu, ağız gargarası ve diş fırçası temizleyicisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.¹⁹

Konvansiyonel tedaviye ek olarak *Streptococcus* içeren probiyotiklerin ilk kullanıldığı randomize kontrollü çalışmada, *Streptococcus oralis* KJ3 (*S.oralis* KJ3), *Streptococcus uberis* KJ2 (*S. uberis* KJ2) ve *Streptococcus rattus* JH145 (*S.rattus* JH145) içeren probiyotik tablet kullanımının diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleşmesine yardımcı etkileri değerlendirilirken klinik değerlere (cep derinliği, sondlamada kanama ve ataşman kaybı) ve mikrobiyolojik kantitenin (*Fusobacterium nucleatum*, *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* ve *T. forsythia*) haftalar arasındaki değişimine bakılmıştır. Klinik değerlerdeki düşüşle birlikte *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) sayısında azalma gözlenmiştir.²⁰ Ayrıca *L. Reuteri*'nin kullanımını içeren meta-analizlerin sonuçlarında sondlamada kanamada azalma ve klinik ataşman seviyesinde kazanç sağlandığı gözlenmiştir. Özellikle derin ceplere sahip periodontitisli hastalara kök yüzeyi temizliğine ek olarak probiyotik verilmesiyle ilgili kısa dönem bulguları desteklenmektedir.²¹ Şiddetli periodontitisi olmayan hastalarda Laktobasil içeren probiyotik müdahalenin periodontal durumunun üzerindeki etkisini değerlendirmek için tasarlanmış bir çalışmada periodontal klinik parametreler (plak indeksi, sondlamada kanama, cep derinliği ve gingival indeks) 8 haftalık kullanımdan sonra her iki grupta da iyileşmiştir. Test grubundaki sigara içenlerin başlangıç değerleri, plasebo grubundakilere kıyasla plak indeksinde ve cep derinliğinde daha çok iyileşme göstermiştir. Tükürük Laktoferrin düzeyi de sigara içen test grubunda önemli ölçüde azalmıştır. *Lactobacillus salivarius* WB21 (*L. salivarius* WB21)'in tükürük içerisindeki periodontopatojenlerin sayısında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Sonuçlar, probiyotiklerin, periodontal hastalık açısından yüksek risk taşıyan hastalarda ağız sağlığının iyileştirilmesi/sürdürülmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir.²²

Probiyotik ve Peri-implant Hastalıkları

Peri-implant hastalıkları ve durumları Tonetti sınıfla-

masına göre dörde ayrılmıştır: peri- implant sağlığı, peri-implant mukozitis, peri-implantitis ve yumuşak-sert doku eksiklikleri.³⁹ Peri-implant mukozitisin temel klinik özelliği sondlamada kanamadır. Eritem, ödem ve/veya süpürasyon da mevcut olabilir. Peri-implantitis, peri-implant mukozasında iltihaplanma ve bunu takiben ilerleyici destekleyici kemik kaybı ile karakterize, diş implantlarında meydana gelen doku çevresindeki plakla ilişkili patolojik bir durumdur. Peri-implantitis bölgeleri, radyografik kemik kaybına ek olarak enflamasyon, sondalamada kanama ve/veya süpürasyon, artan sondalama derinlikleri ve/veya mukozal sınırdaki gerileme gibi klinik belirtiler sergiler.²³

Yapılan bir çalışmada peri-implant mukozitisli hastaların mekanik ve %0.12'lik klorheksidin içeren gargara tedavisine ek olarak probiyotiklerin olası klinik (plak indeksi, sondlamada kanama ve cep derinliği) ve mikrobiyolojik (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *T.forsythia*, *P.gingivalis*, *T.denticola*, *P. intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*) açıdan faydasına bakılmıştır. Mekanik debridmanla tedavi, ağız hijyeni takviyesi ve %0.12 klorheksidin uygulaması peri-implant mukozitis tablosunun azaltılmasında etkilidir; ancak her zaman inflamasyonun tamamen çözülmesine neden olmamıştır. Probiyotikler ek bir klinik veya mikrobiyolojik fayda sağlamamıştır. Dolayısıyla klinik gelişmelere rağmen yeni protokol değişikliklerine ihtiyaç vardır diye görüş bildirilmiştir.²⁴ Diğer bir çalışma, peri-implant mukozitisi olan 49 yetişkin hastada diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleşmesi ve oral hijyen talimatlarıyla hastalara topikal yağ uygulaması (aktif veya plasebo) ve ardından günde iki kez 3 ay boyunca pastiller (aktif veya plasebo) uygulanmasını içermektedir. Bu ürünler *L. Reuteri* suşunun bir karışımıdır ve çalışmanın amacı probiyotik bakterilerin etkisinin değerlendirilmesidir. Plak indeksi, sondlamada kanama, cep derinliği, DNA-DNA hibridizasyon yöntemiyle subgingival mikrobiyataya ve dişeti oluşu sıvısında sitokin seviyelerine bakılmıştır. Diş taşı temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve ağız hijyeni takviyesi, peri-implant mukozitisinde klinik iyileşme (cep derinliği ve sondlamada kanama) ve sitokin seviyelerinde azalma ile sonuçlanmıştır. Klinik, mikrobiyal ve enflamatuvar özellikler açısından probiyotik takviyeleri plaseboyla karşılaştırıldığında

ek fayda sağlamıştır.²⁵ Orta düzeyde ve ciddi peri-implantitis vakalarının incelendiği 40 hastada sondlamada kanama, cep derinliği, implant stabilitesi ve radyografik değerlendirme ile probiyotiğin peri-implant dokulara etkisine bakılmak istenmiştir. Sondlamada kanamada önemli bir fark gözlenmiştir; ancak cep derinliğinde, implantın plak indeksinde, implant stabilitesinde ve radyografik değerlendirmede istatistiksel bir fark görülmemiştir. Bu çalışma, probiyotik kullanımının peri-implantitis hastalarında mikrobiyal dental plaktan kaynaklanan enflamasyonda ve konak cevabında etkili olduğunu öne sürmektedir.²⁶

Yapılan bir çalışmada klinik ölçümlerle tüm ağızda (plak indeksi ve sondalamada kanama) ve implant bölgesinde klinik ölçümlere (sondama derinliği, plak indeksi ve sondlamada kanama) ve mikrobiyolojik incelemelere (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* ve *Eikenella corrodens* kantitesi) bakılmıştır. Probiyotik *L. Reuteri*, mekanik terapi ile birlikte kullanıldığında tüm ağızda genel klinik parametrelerinden sondalamada kanamada, peri-implant mukozitisli implantlarda cep derinliğinde ve peri-implantitisli hastalarda sondlamada kanamada, cep derinliğinde değişiklik gözlenmiştir. *L. Reuteri*'nin peri-implant mikrobiyotası üzerinde çok sınırlı bir etkiye sahip olmakla birlikte peri-implant mukozitisli hastada sadece *P. gingivalis* sayısında azalmaya neden olduğu bulunmuştur.⁴⁰

Peri-implant hastalıklarında probiyotik uygulanmasının plaseboya kıyasla klinik indeksleri (cep derinliği, sondlamada kanama ve plak indeksi) önemli ölçüde iyileştireceği düşüncesi ile son yıllarda yapılan araştırmalar ve meta-analizde kantitatif olarak, peri-implant mukozitisi ile peri-implantitis için probiyotikler ve plasebo grupları arasında klinik parametrelerde (plak indeksi, sondlamada kanama ve cep derinliği) istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Bu incelemenin kantitatif ve kantitatif sonuçlarına dayanarak peri-implant hastalıkların tedavisinde probiyotiklerin etkinliği tartışmaya devam edilmektedir ve mevcut incelemedeki kanıtlar sınırlıdır.⁴¹

Peri-implant hastalıkların tedavisi sırasında probiyotiklerin kullanılabileceği; ancak en uygun probiyotik

uygulama şekli veya bu yaklaşımın etkinliğinin hala belirsiz olduğu ve probiyotik kullanımının faydalarını göstermek için yeterli kanıt olmadığı düşünülmektedir.⁴²

Probiyotikler ve Halitozis

Halitozis, oral ve sistemik nedenlerden kaynaklanan fizyolojik ve patolojik olabilen hoş olmayan nefesi ifade eden genel bir terimdir. Genellikle bu durumun altında belirli bir neden yatar. Uçucu sülfür bileşiklerinden kaynaklanır. Halitozisi arttıran oral etkenler içerisinde tükürük akışının azlığı, çürükler, kötü oral hijyen, gingivitis, periodontitis ve ülseratif stomatitis bulunur.⁴³

Patolojik ağız kokusuna genellikle periodontal hastalıklar neden olur. Periodontal tedaviyle birlikte halitoziste geçer. Probiyotiklerin periodontal hastalıklara etkisiyle ilgili sonuçlar çıktıkça halitozise etkisi merak edilmektedir.²⁷ Iwamoto ve ark.²⁷ *L. salivarius* WB21 ile hastalarda halitozisi azaltabileceğini düşünerek 20 hastada bir çalışma başlatmışlardır. Fizyolojik halitozisli *L. salivarius* WB21 içeren probiyotik tabletleri alan hastalarda organoleptik test (OLT) skoru ve hidrojen sülfür (H₂S), metantiyol (CH₃SH), toplam uçucu sülfür bileşiklerinin konsantrasyonları önemli ölçüde azalmıştır. İçinde oral patolojik ağız kokusu olan deneklerde sondlamada kanama yüzdesi 2 haftada azalmıştır. Patolojik halitozisi olan hastalarda birinci güne göre 4. haftada OLT skoru ve sondlamada kanama yüzdesi daha düşük bulunmuştur.

L. Reuteri DSM 17938 ve *L. Reuteri* ATCC PTA 5289 içeren sakız sabah-akşam çiğnettirilmiş ve plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Plasebo ile test grubunun arasındaki sonuçlar ve klinik parametrelerdeki değişimlerin görülmesi amaçlanmıştır. Probiyotik sakızların, organoleptik puanlarla değerlendirilen ağız kokusuna karşı bazı yararlı etkilere sahip olabileceği bulunmuştur. Probiyotik sakızın uçucu sülfür bileşikleri dışında kötü kokulu bileşikler üreten bakterileri etkileyebileceğini göstermiştir. Probiyotik bakterilerin uygulanması ağız oral hijyenini olumlu yönde etkilemiş ve antimikrobiyal etki sağlamıştır.²⁸

Probiyotikler ve Oral Kandidiyazis

Hem sistemik (diabetes mellitus, pernisiyöz anemi ve AIDS) hem de lokal (tükürüğün azalması, protezler) faktörler oral mukozada *Candida* türlerinin aşırı

çoğalmasına neden olabilir ve bu da oral kandidiyazisi önemli bir oral dermatolojik oluşum haline getirir. İnsanlarda, hem sağlıklı ağız mukozasında hem de oral kandidiyaziste bulunan en yaygın *Candida* türü, yapışma özellikleri ve daha yüksek patojenite seviyesi nedeniyle *Candida albicans* (*C. albicans*)'tır.⁴⁴ Diğer görülen *Candida* türleri *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida pseudotropicalis* (*C. pseudotropicalis*), *Candida stellatoidea* (*C. stellatoidea*) ve *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*)'tir.⁴⁵

İlk oral kandidiyazisin önlenmesi için probiyotik uygulanmasına hayvan modellerinde başlanmıştır. Probiyotikler, tedavi edilmeyen hayvan grubuna kıyasla oral mukozada *C. albicans* kolonizasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. *L. rhamnosus* gibi probiyotik bakterilerin *Candida* gibi patojenik mayaların çoğalmasını azaltarak konakçı mikrofloranın dengesini değiştirebileceği düşünülmüştür ve *L. rhamnosus* ile tedavi edilen grupta maya kolonizasyonundaki azalma, nistatin alan gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar kandidiyazis tedavisinde probiyotiklerin iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür.⁴⁶ İnsanlarda probiyotiklerin vajinal kandidiyazis ve periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi görülünce kandidiyazisin kısa süreli etkisini görebilmek için oral antifungal (%2'lik sodyum bikarbonat solüsyonu 30 sn uygulanmış, 10 dk beklenmiş ve %2'lik nistatin krem sürülmüştür) ile lokal probiyotik (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*) verilen grup karşılaştırılmıştır. Oral kandidiyazisin geleneksel antifungal tedavilerle karşılaştırıldığında probiyotiklerin tedaviye eklenmiş olması klinik sonuçları (azalan ağrı seviyeleri, hiperemi) iyileştirmiş ve prevelansla birlikte *Candida* sayısını azaltmıştır. Laktobasiller büyüme için *Candida* inhibe ederek rekabet etmiştir.²⁹

Probiyotik bakteri içeren (*Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium breve*) içecek (Yakult, Japonya) tüketiminin immünolojik cevabını araştırmak için tükürük örneğini probiyotik kullanımı ve sonrasında almışlardır. İmmünolojik analiz, anti-*Candida* IgA seviyelerinde önemli bir artış göstermiştir. Sonuç olarak, probiyotik bakteriler *Candida*'yı azaltmış ve mayalara karşı artan spesifik sekretuar bağışıklık yanıtını arttırmıştır.³⁰

Probiyotikler ve Oral Kanserler

Oral kanserlerin %96'sı karsinomalar ve %4'ü sarkomadır. En yaygın görülen tipi skuamöz hücrelerden kaynak alan, çoğunlukla ağız ve farinkste görülen skuamöz hücreli karsinomdur. Dudak, dil, ağız tabanı, damak, dişeti, alveolar mukoza, yanak mukozası ve orofarenks kanserleri vakaların yaklaşık 30.000'ini oluşturmaktadır.³¹

Probiyotiklerin kolon kanseri üzerindeki karsinogen üreten mikroorganizmalara antimikrobiyal etkileri, iç-dış kanserojenlere karşı antijenotoksik aktiviteleri ve bağırsak mukozal immün sistemini aktive etmesi göz önünde bulundurularak oral kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüş ve oral kanserle ilgili ilk çalışma farelerde yapılmıştır. *Lactobacillus salivarius* REN'in oral karsinogenez üzerinde inhibitör etkisi olduğu ve ağız kanserinin önlenmesi için potansiyel ajan olarak kullanılabileceğini bulunmuştur.³²

Ağız boşluğunun bakteriyel ve fungal mikrobiyotasındaki değişikliklerin ağız kanseri ve öncesi ile ilişkisi bildirilmiştir.⁴⁷ *Bacteroidales* ve *Bifidobacterium*, anti-sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 ve anti-programlı ölüm 1 ligandı tedavisinin etkinliği ile bağışıklık hücrelerinin sayısını ve aktivitesini büyük ölçüde artırması sonucunda probiyotiklerin oral mukozitin şiddetini azaltabileceğini düşünmüşlerdir. Bu bilginin ışığında nazofaringeal kanseri olan hastalarda radyoterapi ve kemoterapi sırasında probiyotik vermişlerdir. Probiyotiklerin kombinasyonunun hastaların immün yanıtını önemli derecede arttırdığını ve bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu yoluyla oral mukozitin şiddetini azalttığını bulmuşlardır.⁴⁸ Diğer bir araştırmada da probiyotiklerin kanser tedavisine bağlı olan oral mukozitlerin şiddetini azalttığı sonucuna varmışlardır.⁴⁹

SONUÇ

Probiyotik kullanım alanları gün geçtikçe artmaktadır. Probiyotik bakterilerin, oral mikrofloranın olumlu anlamda düzenlenmesini sağlamak gibi etkilerini düşündüğümüzde bu yararlı bakterilerin oral bölgede etkisinin ve mekanizmasının açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılmış olan diğer çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda bu konuda uzun dönem takipli, farklı yaş aralıklarını kapsayan ve her türlü probiyotik formunun değerlendirildiği, karşılaştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç

vardır.

KAYNAKLAR

1. FAO/WHO . [İnternet] London, Ontario, Canada :Working Group Report. Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics Food., 2002. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics2/en/.
2. Fuller R. Probiotics: The scientific basis. 1th ed. Springer Netherlands: Springer Science & Business Media; 1992 p.1.
3. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361-4.
4. Caglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis* 2005;11:131-7.
5. Senok A, Ismaeel A, Botta G. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:958-66.
6. Tannock GW. Probiotic properties of lactic-acid bacteria: plenty of scope for fundamental R & D. *Trends Biotechnol* 1997;15:270-4.
7. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PloS One* 2012;7:34938.
8. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Salminen S. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int Dairy Journal* 1999;9:43-52.
9. Meurman JH. Probiotics: Do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci* 2005;113:188-96.
10. Pitts N, Zero D. [İnternet] Geneva. White paper on dental caries prevention and management. FDI World Dental Federation. 2016. Available from: https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/documents/2016-fdi_cpp-white_pape
11. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, *et al.* Dental caries. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17030.
12. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 1986;50:353.
13. Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlström A, Meurman JH, *et al.* Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch Oral Biol* 2002;47:799-804.
14. Cagetti MG, Mastroberardino S, Milia E, Cocco F, Lingström P, Campus G. The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review. *Nutrients* 2013;5:2530-50.
15. Montalto M, Vastola M, Marigo L, Covino M, Graziosetto R, Curigliano V, *et al.* Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. *Digestion* 2004;69:53-6.
16. Marttinen A, Haukioja A, Karjalainen S, Nylund L, Satokari R, Öhman C, *et al.* Short-term consumption of probiotic lactobacilli has no effect on acid production of supragingival plaque. *Clin Oral Invest* 2012;16:797-803.
17. Maekawa T, Hajishengallis G. Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *J Periodontol* 2014;49:785- 91.
18. Montero E, Iniesta M, Rodrigo M, Marín MJ, Figuero E, Herrera D, *et al.* Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2017;44:708-16.
19. Alkaya B, Laleman I, Keceli S, Ozcelik O, Cenk Haytac M, Teughels W. Clinical effects of probiotics containing Bacillus species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. *J Periodontol* 2017;52:497-504.
20. Laleman I, Yilmaz E, Ozcelik O, Haytac C, Pauwels M, Herrero ER, *et al.* The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2015;42:1032-41.
21. Martin Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016;43:520-30.
22. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, *et al.* Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008;35:897-905.
23. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, *et al.* Peri- implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89:313-8.
24. Peña M, Barallat L, Vilarrasa J, Vicario M, Violant D, Nart J. Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Invest* 2019;23:1673-83.
25. Hallström H, Lindgren S, Widén C, Renvert S, Twetman S. Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: a randomized controlled trial. *Acta Odontologica Scandinavica* 2016;74:60-6.
26. Kokovic V, Todorovic VS, Kokovic A, Saini R. The Effectiveness of Orally Administered Probiotic on Peri-Implant Tissue Condition: A Prospective Study. *BEMS Reports* 2018;4:1.
27. Iwamoto T, Suzuki N, Tanabe K, Takeshita T, Hirofuji T. Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: an open-label pilot trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:201-8.
28. Keller MK, Bardow A, Jensdottir T, Lykkeaa J, Twetman S. Effect of chewing gums containing the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* on oral malodour. *Acta Odontologica Scandinavica* 2012;70:246-50.
29. Li D, Li Q, Liu C, Lin M, Li X, Xiao X, *et al.* Efficacy and safety of probiotics in the treatment of Candida-associated stomatitis. *Mycoses* 2014;57:141-6.
30. Mendonça FHBP, Santos SSFD, Faria IDSD, Gonçalves

- e Silva CR, Jorge AOC, Leão MVP. Effects of probiotic bacteria on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in the oral cavity of elderly. *Braz Dent J* 2012;23:534-8.
31. Silverman S. Oral cancer. 5th ed. Hamilton London: PMPH-USA; 2003. p.1.
32. Zhang M, Wang F, Jiang L, Liu R, Zhang L, Lei X, *et al.* *Lactobacillus salivarius* REN inhibits rat oral cancer induced by 4-nitroquinoline 1-oxide. *Cancer Prevention Research* 2013;6:686-94.
33. Lee YK, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Tech* 1995;6:241-5.
34. Keller MK, Nøhr LI, Karlsson I, Twetman S. Effect of tablets containing probiotic bacteria (*Lactobacillus reuteri*) on early caries lesions in adolescents: a pilot study. *Beneficial Microbes* 2014;5:403-7.
35. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol* 2018;89:S1-8.
36. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986;13:345-55.
37. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89:173-82.
38. Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent Jr R. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998;25:134-44.
39. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018;89:159-72.
40. Galofré M, Palao D, Vicario M, Nart J, Violant D. Clinical and microbiological evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of mucositis and peri-implantitis: A triple-blind randomized clinical trial. *J Periodontol* 2018;89:378-90.
41. Albaker AM. The Effect of Probiotic Administration in the Treatment of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Diagn Res* 2019;13:12.
42. Silva AP, Cordeiro TO, da Costa RA, de Aquino Martins ARL, Dantas EM, de Vasconcelos Gurgel BC, *et al.* Effect of Adjunctive Probiotic Therapy on the Treatment of Peri-implant Diseases—A Systematic Review. *J Int Acad Periodontol* 2019;13:137-145.
43. Tonzetich J. Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J Periodontol* 1977;48:13-20.
44. Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin* 1993;26:1069-89.
45. Scully C, Ei-Kabir M, Samaranayake LP. *Candida* and oral candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994;5:125-57.
46. Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, Ishikawa KH, Nakamae AE. Treatment with probiotics in experimental oral colonization by *Candida albicans* in murine model (DBA/2). *Oral Dis* 2012;18:260-4.
47. Meurman JH. Oral microbiota and cancer. *J Oral Microbiol* 2010;2:5195.
48. Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2019;125:1081-90.
49. Shu Z, Li P, Yu B, Huang S, Chen Y. The effectiveness of probiotics in prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2020;102:104559.