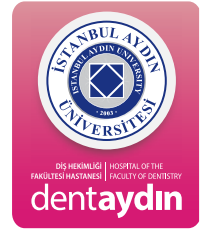




Aydın Dental Journal

Journal homepage: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/adj>



PROBİYOTİKLER: PERİODONTOLOJİDE ANTİBİYOTİKLERE ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?

DergiPark
AKADEMİK

Gülbahar Ustaoglu¹, Elif Bilgin², Esra Ercan², Ali Osman Kılıç³

ABSTRACT

Periodontitis is a complicated infection that involved by Gram-negative anaerobic bacteria, such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Tannerella forsythia* and many other predisposing factors. The treatment of inflammatory periodontal diseases starts with mechanical removal of supra and subgingival biofilm that once becomes pathogenic by time. Antibiotics and mouthwashes are widely used in addition to these mechanical treatments. However, alternative methods to antibiotics have been investigated in recent years because of increased resistance to antibiotics and disruption of the balance of oral microbial flora. Probiotics are defined as vital microorganisms that can provide benefits on host when used in sufficient amount. Important probiotic family of bacteria include *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus*, and *Streptococcus* species. Probiotics have positive effects on periodontal tissues by replacement of pathogenic microorganisms in oral flora, by stimulating immune response, by interfering the growth and development of periodontal pathogens. Therefore probiotics are promising of hope because of positive effects on conventional periodontal therapy and as protective agents for high-risk individuals in terms of periodontal disease. In this review, the usage of probiotics for treatment of periodontal inflammation and maintenance of oral hygiene was evaluated considering the current literature.

Keywords: *Lactobacillus*, *Pathogen-host interactions*, *Periodontitis*, *Probiotics*

ÖZET

Periodontitis, özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* ve *Tannerella forsythia* gibi gram negatif anaerobik bakterilerin ve birçok faktörün rol aldığı karmaşık bir enfeksiyondur. İltihabi periodontal hastalıkların tedavisi, zamanla patojenik hale gelen supra ve subgingival biofilmin mekanik tedavi ile uzaklaştırılma ile başlar. Bu mekanik tedaviye ek olarak antibiyotikler ve gargaralar sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda antibiyotiklere karşı direnç geliştiğinden ve kullanılan bu ilaçlar oral floranın mikrobiyal dengesini bozabildiğinden dolayı alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Probiyotikler yeterli miktarda kullanıldığında konak canlılığının sağlığı üzerinde yararlı etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalardır. Önemli probiyotikler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* ve *Streptococcus* türleridir. Probiyotikler patojen bakterilerin büyüme ve gelişimini inhibe etmek, konak immün yanıtını uyarmak ve patojen bakteriler ile yer değiştirmek gibi mekanizmalar yoluyla periodontal dokular üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu olumlu etkilerinden dolayı periodontal inflamasyonun tedavisinde konvansiyonel tedavilere ek olarak periodontal hastalık açısından yüksek riskli bireylerde son yıllarda koruyucu amaçlı kullanımları umut vaatmektedir. Bu derlemede probiyotiklerin periodontal inflamasyon ve genel oral hijyenin devamlılığının sağlanmasında kullanımları güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: *Lactobacillus*, *Patojen-konak etkileşimleri*, *Periodontitis*, *Probiyotikler*

¹ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

GİRİŞ

Periodontitis, dünya çapında yetişkinlerin %11.2' sini etkileyen, insanlarda en yaygın görülen kronik hastalıkların altıncısıdır. Periodontitis, dişleri destekleyen dokuları etkiler ve bağ dokusu ataçmanı yıkımı, alveolar kemik rezorpsiyonu ve diş kaybı ile sonuçlanan bakteriyel plak formasyonu ve onların ürünlerine karşı oluşan inflamatuvar konak yanıtı ile karakterizedir¹.

Periodontal ceplerde kolonize olan yaklaşık 400 bakteri türlerine ek olarak oral kavitede bulunan 300 tür² arasından bazıları sıklıkla periodontal yıkımla ilişkilidir. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a), *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis), *Tannerella forsythia* (T. Forsythia) ve *Treponema denticola* (T. Denticola) yaygın periodontal patojenler olarak kabul edilirler. Ayrıca *Prevotella intermedia* (P. intermedia), *Parvimonas micra* (P. micra), *Fusobacterium nucleatum* (F. Nucleatum), *Campylobacter rectus* (C. rectus), *Prevotella nigrescens* (P. nigrescens), *Eikenella corrodens* (E. corrodens) ve *Capnocytophaga* türleri de periodontal hastalıkla ilişkilidir³.

Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

1. Gingivitis
2. Kronik Periodontitis
3. Agresif Periodontitis
4. Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontitis
5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
6. Periodontal Apse

7. Periodontal–Endodontik Lezyonlar

8. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar⁴.

Periodontal hastalığın konvansiyonel tedavi yöntemleri, genellikle antibiyotik eşliğinde esas olarak mekanik debridmanın önem taşıdığı cerrahi olmayan ve cerrahi tedavileri kapsar. Bu tedavi yöntemleri, patojenitelerine bakılmaksızın tüm mikroflorayı ortadan kaldırmayı hedefler. Oluşan antibiyotik direnci ve patojen bakterilerin tedavi edilen alanlara yeniden kolonize olma sıklığı nedeniyle, periodontal hastalıklara yönelik yeni tedavi paradigmalarına ihtiyaç duyulmuştur. Periodontoloji alanında, bu ihtiyaç probiyotiklerin tanıtımı ve bakteriyel yer değiştirme tedavisi ile yerine getirilmiştir⁵.

Probiyotiklerin Tarihi

Probiyotik, “yaşam için” anlamına gelen yunanca kelime “pro bios” dan gelir. Ağızdan yeteri miktarda alındığında konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin tarihi insanlık tarihi ile başlar. Yunan ve Romalılar’ın, peynir ve fermente sütü özellikle çocuklara ve iyileşme döneminde olan hastalara önerdikleri bilinmektedir⁶.

Probiyotiklerle ilgili günümüze kadar yaygın olarak kullanılmış tanım ve açıklamalar Tablo-1’de gösterilmiştir⁷.

Probiyotiklerin Sınıflandırılması

Probiyotik aileleri *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*’lardır. Bununla birlikte, diğer bakteriler ve bazı mayalar da probiyotik özelliklere sahip olabilir. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar Tablo-2’de gösterilmiştir^{8,9}.

Laktobasil ve Bifidobacteria Gram (+) laktik asit üreten bakterilerdir. Hayvanlarda ve insanlarda normal bağırsak mikroflorasının önemli bir bölümünü oluşturlar¹⁰.

Laktobasiller, spor oluşturmeyen çomak şekilli bakterilerdir. Beslenme gereksinimleri komplekstir ve zorunlu fermentatif, aerotolerant veya anaerobik, asidürik veya asidofiliklerdir. Laktobasiller, insan ve hayvanların müköz membranları gibi karbonhidrat içeren yüzeyler, bitkilerde veya bitki kökenli materyaller, kanalizasyonda ve fermente süt ürünleri gibi çeşitli doğal ortamlarda bulunurlar.

Bifidobakteriler, insan hayatı boyunca normal bağırsak florasının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Yetişkinlerde kolonda 10¹⁰-10¹¹ cfu/gr bifidobakteri bulunur fakat bu sayı yaş ilerledikçe azalır. Bifidobakteriler, hareketsiz, sporlanmayan, çeşitli çomak görünümündedirler. Çoğu suşu zorunlu anaerobiktir¹⁰.

Probiyotiklerin Genel Özellikleri

Probiyotikler, zorunlu olmamakla birlikte, çoğunlukla ortakçı bakterilerdir. Mikroorganizmaların, probiyotik olarak nitelendirmesi için aşağıda belirtilen kriterlerin, hepsine olmasa da çoğuna sahip olmaları gerekmektedir¹¹;

1. Patojenik ve toksik olmamalı
2. Canlı olmalı, uygun koşullar sağlandığında canlılığını korumalı
3. Düşük pH ve safra tuzlarına dayanıklı olmalı
4. Antimikrobiyal maddeler üretebilmeli

5. Plasmidle kodlanmış antibiyotik direnç genleri olmamalı
6. İntestinal mukozaya tutunup orada büyüebilmeli
7. İntestinal epitel yüzeyinde kolonize olabilmeli
8. Katkı maddesi olarak kullanım için güvenli olarak kabul edilmeli
9. Avantajlı büyüme özelliklerini göstermeli (örneğin; kısa lag periyodu, kısa dublikasyon süresi ve konak sıcaklığında büyüme)
10. Bir veya daha fazla temel patojene karşı antagonistik özellikler sergilemeli
11. Hücre dışı sindirim enzimlerini ve vitaminleri üretebilmeli
12. Yetiştirildiği ortama veya konağa özgü olmalı
13. Normal depolama koşullarında canlı kalmalı ve endüstriyel işlemlerde hayatta kalmak için yeterince güçlü olmalıdır
14. Karsinojen olmamalı.

Bu özellikleri düşünüldüğünde probiyotik ürünler düzenli kullanılırsa varlıklarını sürdürebilir, zararlı mikroorganizmaların aktivitelerine engel olur ve sağlıklı durumun korunmasına yardımcı olurlar¹². Probiyotik suşların kombine olarak kullanılması, genellikle bu yararlı etkilerini artırmak içindir.

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Probiyotiklerin Genel Sağlık Üzerine Etkileri İnsan vücudu aşırı kontamine bir bakteriyel ortamda yaşar ve bu mikroorganizmalarla simbiyoz ilişki hayatta kalmak için şart gibi görünmektedir. Bir insanda ökaryotik hücrelerden çok, deri, akciğer ve bağırsak yüzeyleriyle ilişkili prokaryotik organizmalar vardır. Probiyotikler, patojenlere karşı direk antagonizm ile bağırsak epiteli ve konak immun sistemi üzerine etki arasında değişen geniş spektrumlu farklı etkiler gösterirler.

Probiyotiklerin kullanımından doğduğu ileri sürülen potansiyel yararlar aşağıda belirtilenler gibidir;

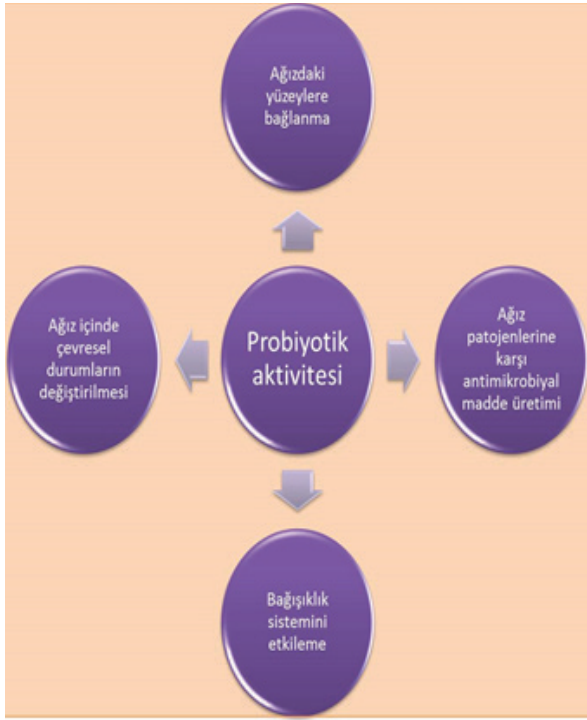
- Bulaşıcı hastalıklara karşı direncin artırılması¹³,
- Laktoz intoleransının hafifletilmesi¹⁴,
- Diyare, gastrit¹⁵, vajinal ve ürogenital enfeksiyonlardan korunma¹⁶,
- Hipertansiyon ve serum kolesterol konsantrasyonu düzenlemek için kan basıncının azaltılması¹⁷,
- Alerji ve respiratuar enfeksiyonların azaltılması¹⁸,
- Kanser kemoterapisine direnç ve kolon kanseri riskinin azaltılması¹⁹.

“Medikal probiyotikler” (mikrobik preperasyon) veya “diğer probiyotikler” (işlevsel gıda) şeklinde terimler tanımlandığında, probiyotikler market ürünlerinin içinde dört temel guruba ayrılmıştır²⁰;

- Bir içecek veya yiyeceğe ilave edilen bir kültür konsantresi olarak (örneğin meyve suyu),
- Probiyotik liflere ilave edilmiş şekilde,
- Süt kaynaklı gıdalara ilave edilmiş şekilde (süt, sütlü içecek, yoğurt, ayran, peynir, kefir, bio-içecek, dondurma),
- Diyet takviyesi olarak paketlenmiş konsantre ve kurutulmuş hücreler (toz, kapsül, jelatinli tabletler gibi günlük olmayan ürünler).

Probiyotiklerin Çalışma Mekanizması

Probiyotiklerin nasıl çalıştığını açıklamak için bazı hipotezler geliştirilmiştir (Şekil-1). Probiyotikler, organik asit, hidrojen peroksit ve bakteriosin gibi çeşitli antimikrobik maddeler salgılar. Buna ilaveten mukoza üzerine adezyon için patojenik ajanlarla yarışır. Probiyotikler ayrıca pH veya oksidasyon-reduksiyon potansiyelinin modülasyonu ile çevresel şartları modifiye edebilir. Bu durum, patojenlerin yerleşebilme yeteneğini tehlikeye atabilir. İlave olarak, probiyotikler nonspesifik immunitiyi uyararak ve hümorale ve hücresele immun yanıtı modüle ederek fayda sağlayabilir²¹.



Şekil 1. Probiyotiklerin çalışma hipotezleri

Probiyotikler ve Ağız Sağlığı

Probiyotiklerle ilgili daha önceden yapılan çalışmaların çoğu alt gastrointestinal sistemle ilgilidir. Bu nedenle oral mikrofloradaki probiyotik etkileri net olarak bilinmemektedir. Laktobasiller oral kavite ve sindirim yolunda kolonize olan doğal bakterilerdir. Antibiyotiklere karşı oluşan bakteriyel direnç göz önüne alındığında, probiyotik tedavisi kavramı ağız sağlığı uygulamaları için kabul edilmiştir. Ağız hastalıkları arasından, diş çürüğü, periodontal hastalık ve halitozis (ağız kokusu) hedeflenmiştir. Ağız boşluğunda çeşitli yüzeylere adezyon ve kolonizasyon kapasitesi, ağız sağlığı ile ilgili olabilecek bir probiyotik için gerekli olan bir koşuldur²².

Probiyotikler ve Diş Çürüğü

Diş çürüğü, mine yüzeyinin asit demineralizasyonu ile karakterize, bakteriyel orijinli multifaktöriyel bir hastalıktır²³. Bir

probiyotiğin diş çürüğünün sınırlanması veya önlenmesinde faydalı bir etki göstermesi için diş yüzeylerine yapışabilmesi ve biyofilm oluşturan bakteri topluluğuna katılabilmesi gerekir. Aynı zamanda, çürük oluşturan bakterilere antagonistik etki göstererek onların çoğalmalarını engellemelidir. Son olarak, gıda sınıfındaki şekerlerin probiyotik tarafından metabolizması sonucunda asit üretimi az olmalıdır. İçinde probiyotik bulunan süt ürünlerinin avantajı asidik ortamı nötralize etmeleridir. Örneğin, peynirin minerde demineralizasyonu önlediği ve remineralizasyonu teşvik ettiği rapor edilmiştir²⁴.

Probiyotikler ve Ağız Kokusu

Ağız kokusu bir hastalık değildir, ancak rahatsızlık verici bir durumdur. Nedenleri arasında periodontitis gibi ağız hastalıkları olmasıyla birlikte vakaların yaklaşık olarak %90'ı ağız boşluğundan köken alır²⁵. Probiyotikler ağız ve mide-bağırsak sistemi kaynaklı ağız kokusunu tedavi etmek için pazarlanmaktadır. Buna rağmen sadece birkaç çalışmada farklı probiyotik türlerinin veya ürünlerinin etkisi bulunmuştur. Çalışılan türler, Escherichia coli (E.coli), Streptococcus salivarius (S.salivarius), Weissella cibaria (W.cibaria) ve yazarları tarafından belirtilmemiş laktik asit üreten bakteri karışımıdır^{26,27}.

Probiyotikler ve Periodontal Hastalık

Kronik Periodontitiste görülen patojen bakteriler:

P. gingivalis, T. forsythia, P. intermedia, P. nigrescens, C. rectus, E. corrodens, F. nucleatum, A. a (serotip b), P. micra, E. nodatum, Spiroketler, T. denticola şeklindedir.

Aktif bölgelerde ise; P.gingivalis, P.intermedia,

, F. nucleatum, T. forsythia sıklıkla görülür.

Agresif Periodontitiste görülen patojen bakteriler:

Lokalize agresif periodontitis: A.a (yüksek oranda), Capnocytophaga, P.gingivalis, E. corrodens, C. rectus, F. nucleatum, P. intermedia, T. forsythia, T. denticola

Generalize agresif periodontitis: A.a (serotip b), P. gingivalis, P.intermedia, E. nodatum, T.denticola,T. forsythia , E. corrodens, P. nigrescens, C. gracialis ve Spiroketler şeklindedir²⁸.

Bu bakteriler, subgingival alanlara yerleşmelerine, konak savunma sisteminden kaçışlarına ve doku hasarı yapmalarına izin veren çeşitli virülans faktörlere sahiplerdir. Konak immün yanıtının devam etmesi de hastalığın ilerlemesinde belirleyici bir faktör oluşturmaktadır²⁹.

Probiyotik bakteriler konak üzerinde şu mekanizmaları izleyerek fayda sağlarlar:

1. Besin ve kofaktör sağlama
2. Patojenlerle rekabet
3. Patojenlerin virülans faktörleri ile etkileşim
4. Konak immün yanıtını uyarma³⁰.

Periodontal hastalıklarda probiyotiklerin olası mekanizması biyofilmin patojenik potansiyeline, periodontal patojenlerin büyüme ve gelişimi üzerine müdahalesine ve patojen bakterileri faydalı bakteriler ile yer değiştirmesine bağlıdır³¹.

Lactobacillus gasseri (L. gasseri) ve Lactobacillus fermentum (L. fermentum) gibi laktobasillerin ağız boşluğunda görülme sıklığı, sağlıklı bireylerde kronik periodontitis hastalarından daha fazla olduğu belirtilmiştir³². Benzer çalışmalarda laktobasillerin P. gingivalis, P. intermedia ve A. a'yı kapsayan periodontopatojenlerin gelişimini engelleme kapasiteleri rapor edilmiştir^{32,33}. Bu gözlemler, ağız boşluğunda bulunan laktobasillerin ağzın çevresel dengesinin sağlanmasında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir³⁴.

Lactobacillus reuteri'nin (L. reuteri) gingivitis üzerine faydalı etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada ağız içerisinde siddetli gingivitis problemi olan hastalarda 14 gün probiyotik içeren sakız kullanımından sonra L. reuteri'nin ağız içerisine kolonize olduğu, diş yüzeyine bağlanması ile de plak indeksinin düştüğü görülmüştür³⁵. L. Reuteri, reuterin ve reutericyclin adlı bakteriosinleri salgılayarak, patojen bakterilere karşı mücadele verir. Ayrıca intestinal mukozada bulunan L. reuteri pro-inflamatuar sitokin salınımı inhibe ederek, periodontal hastalıklı bireylere direkt ya da in direkt fayda sağlar³⁶.

Bunlara ek olarak, periodontal olarak sağlıklı ve hasta bireylerden izole edilen Laktobasil türlerinin A. a, P. gingivalis ve P. intermedia gibi periodontopatojenlere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir³⁷⁻³⁹.

Probiyotikler, periodontal inflamasyonda, proinflamatuar sitokin düzeylerini azaltarak da yararlı etki gösterirler. Örneğin Riccia ve ark.⁴⁰ kronik periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada Lactobacillus brevis'in (L. brevis) etkisini araştırmışlardır. Dört günlük pastil kullanımının ardından klinik parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca tükürükte prostaglandin E2 ve matriks

metalloproteinaz (MMP) seviyesinde azalma gözlenmiştir. Bu azalma *L. brevis*'in nitrik oksit üretimini engellemesiyle açıklanabilir. Probiyotiklerin konak cevabı üzerine olan etkileriyle ilgili çalışma yapan Szkaradkiewicz ve ark.⁴⁰ kronik periodontitisli hastalarda, Twetman ve ark.⁴¹ ise gingival inflamasyonu olan bireylerde, *L. reuteri* içeren probiyotik ürünlerin etkisini araştırmışlardır. Sonuçta probiyotik kullanımının Tümör Nekrotize Edici Faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.

Staab ve ark.⁴² yapmış oldukları çalışmada probiyotik içeren sütün gingival sağlık üzerine etkilerini araştırmışlardır. Test grubundaki hastalar günde bir kez probiyotikli içecek alırken, kontrol grubundaki bireyler herhangi bir içecek tketmedi. Sekiz hafta sonra bireysel plak kontrolü 96 saat süre ile durduruldu. Klinik periodontal parametrelerde gruplar arası istatistiksel farklılık gözlenmedi. Ancak test grubunda, probiyotik süt alımını takiben, elastaz aktivitesi ve MMP-3 miktarında belirgin azalma, kontrol grubunda ise myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinde belirgin artış gözlendi.

Probiyotiklerin başka bir kullanım alanı ise, periodontal hastalık riski yüksek bireylerde koruyucu amaçla kullanımıdır. Bu konuda Shimauchi ve ark.⁴³ *Lactobacillus salivarius* (*L. salivarius*) WB21 tabletinin şiddetli periodontitisli bireyler hariç tutularak 66 gönüllünün periodontal durumları üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bireylere *L. salivarius* WB21 ve xylitol içeren tabletler veya sadece xylitol içeren tabletler kullandırılmıştır. Test grubunda sigara kullanan bireylerin, plak indeksi ve sondlama derinliği ve tükrük laktoferrin enzim seviyesinde plasebo grubuna kıyasla başlangıca göre belirgin şekilde azalma gözlendi. Sonuç

olarak; probiyotikler periodontal hastalık için yüksek risk bulunduğu durumlarda, oral sağlığın devamlılığının sağlanmasıyla ilgili olarak olabileceği sonucuna ulařılmıřtır⁴³.

Toiviainen ve ark.⁴⁴ sağlıklı geçen bireylerde *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) GG (LGG) ve *Bifidobacterium animalis* (*B. Animalis*) subsp. *lactis* BB-12 içeren oral pastillerin, tkrkteki *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) sayısına, plak ve gingival inflamasyon miktarına etkilerini araştırmışlardır. Test grubundaki bireyler probiyotik içeren pastilleri, kontrol grubundakiler ise plasebo pastilleri 4 hafta süre ile günde 4 adet kullandı. Test grubundaki bireylerde kontrol grubuna kıyasla, 4 hafta sonunda plak ve gingival indekslerinde azalma gözlenirken, tkrgn mikrobiyal içeriğinde probiyotik nedenli değişim gözlenmedi. Sonuç olarak; probiyotik oral mikrobiyotayı etkilemeden, periodontal durumun iyileşmesini sağladığı sonucuna varıldı.

Bu konuda yapılan güncel bir çalışmada, Teughels ve ark.⁴⁵ *L. reuteri* içeren pastillerin periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye (SRP) ek olarak kullanımını plasebo grubu ile karşılaştırmışlardır. 12. Hafta sonunda tüm gruplarda klinik parametrelerde belirgin azalma gözlenirken, periodontal cep derinliğinde azalma ve ataçman kazancı orta ve derin ceplerde daha belirgin olduğu görüldü. *P. gingivalis* sayısındaki azalma SRP + probiyotik grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Sonuç olarak *L. reuteri* içeren pastillerin kronik periodontitisli bireylerde SRP ile birlikte kullanımının yararlı olabileceği bildirildi.

Probiyotik bakteriler, periodontopatojenlerin sayısını azaltabilmektedir. Sugano ve ark.³⁷ ve

Mayanagi ve ark.³⁹ çalışmalarında *L. salivarius* içeren probiyotik tabletleri periodontitisli yetişkin bireylere kullandırarak subgingival patojen bakteri sayısını araştırmışlardır. Sonuçta *P. gingivalis*, *T. forsythia* gibi patojenlerin azaldığı, *Lactobacillus* sayısında artış olduğu gözlenmiştir.

Vivekananda ve ark.³⁸ periodontitisi bulunan hastalarda *L. reuteri* 'nin tek başına ve SRP ile birlikte olan etkisini araştırdıkları bir çalışmada, hastaların iki quadrantına SRP yaparken diğer iki quadrantına herhangi bir tedavi uygulamamışlardır. Cep derinliği ve klinik ataçman düzeyinde 42 gün sonunda SRP+ probiyotik grubunda belirgin düzeyde azalma, probiyotiğin tek başına veya SRP'yi takiben alındığı gruplarda; *A. a.*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* bakteri sayılarında azalma gözlenmiştir.

Zahradnik ve ark.⁴⁶ *Streptococcus oralis* (*S. oralis*) KJ3sm, *Streptococcus uberis* (*S. uberis*) KJ2sm ve *Streptococcus rattus* (*S. rattus*) JH145 suşlarını içeren iki farklı dozda probiyotik gargaraların tükürükteki dental patojenlere ve subgingival plaktaki periodontal patojenlere etkilerini araştırmışlardır. Günde 2 kez 4 hafta süre ile kullanım sonunda subgingival plakta *C. rectus* ve *P. gingivalis* sayısında azalma gözlenmiştir. Probiotik ağız gargarasının günlük kullanımının dental ve periodontal sağlığın idame ettirilmesinde güvenli olduğunu bildirmişlerdir.

Shah ve ark.⁴⁷ agresif periodontitisli hastaların tedavisinde *L. brevis* içeren probiyotik pastilin, doksisisiklin (100 mg) ile kombine kullanımını sadece doksisisiklin veya probiyotik pastil kullanılan gruplar ile karşılaştırmışlardır. İkinci ayın sonunda her üç grup için de klinik periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi. *Lactobasil*

miktarında sadece probiyotik kullanan grupta belirgin şekilde artış gözlendi. Çalışmanın sonunda doksisisikline karşı direnç gelişimi ve *Lactobasil* sayısına negatif etkisi olduğundan, probiyotiklerin doksisisikline alternatif olabileceği bildirilmiştir.

Yapılan çalışmaların çoğunda probiyotiklerin periodontal hastalık tedavisinde ek olarak kullanıldığında yararlı etki gösterdiği belirtilse de, plasebo ile karşılaştırıldığında ek bir faydasının olmadığını söyleyen çalışmalar da vardır. Probiotik kullanımının herhangi bir etkisi olmadığını gösteren bir çalışmada, Laleman ve ark.⁴⁸ periodontitisli bireylerde SRP sonrası *S. oralis* KJ3, *S. uberis* KJ2 ve *S. rattus* JH145 içeren probiyotik tabletlerin etkinliğini araştırmışlardır. Yirmi dört haftalık takip süresinin sonunda gruplar arasında klinik periodontal ve mikrobiyolojik parametreler bakımından istatistiksel farklılık gözlenmedi. Bu nedenle erişkin periodontitis tedavisinde günlük pratikte bu probiyotik tabletin kullanımının ek bir yarar sağlamadığı sonucuna varıldı.

Matsuoka ve ark.³⁷ periodontitisi bulunan yetişkin bireylerde yaptıkları çalışmada iki farklı dozda (2x 10⁷ ve 2x 10⁸) *L. salivarius* içeren probiyotik tabletleri kullandırarak etkinliğini plasebo grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta sondlamada kanama ve cep derinliğinde belirgin değişiklik gözlenirse de gruplar arası istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi.

SONUÇ

Bütün bu çalışmaların sonuçlarına bakarak şunlar söylenebilir:

- Probiyotik bakteriler periodontal hastalıklarla mücadelede, birkaç

farklı mekanizma yoluyla yararlı etki göstermektedir.

- Probiyotik bakteriler zamanla normal ağız florasının elemanı olarak, patojenlerin yerleşmesini engellemektedir.
- Probiyotik bakteriler seçici olarak belirli periodontopatojenler üzerine antimikrobiyal etki gösterebilmektedir. Bunu yaparken normal flora elemanlarına herhangi bir etkisi olmamaktadır. Dolayısıyla normal florayı koruyucu etki göstermektedir.
- Patojen bakterilerde görülen antibiyotik direnci, probiyotiklere karşı söz konusu olmamıştır.
- Periodontopatojenler ile spesifik olarak savaştığı için, bu bakterilere karşı oluşan konak cevabını azaltmakta, dolayısıyla, zaman içinde yıkıcı hale dönüşebilen konak inflamatuvar cevabı da engellenerek, hastalık sonucu oluşacak doku hasarının da önüne geçilebilmektedir.
- Bu özelliklerinden dolayı, probiyotikler periodontal hastalıklı ya da hastalık riski yüksek bireylerde hem tedaviye ek, hem de koruyucu amaçlı kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Hernandez M, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N, et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2011;90:1164-70.
- [2] Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000.* 2006;42:80-7.
- [3] Van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.* 2002;29:1023-8.
- [4] Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
- [5] Gupta G. Probiotics and periodontal health. *J Med Life.* 2011;4:387-94.
- [6] Gismondo M, Drago L, Lombardi A. Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International journal of antimicrobial agents.* 1999;12:287-92.
- [7] Vasiljevic T, Shah, NP. *International Dairy Journal, Probiotics—From Metchnikoff to bioactives: Elsevier; 2008. 714-28 p.*
- [8] Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1567-76.
- [9] Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125:1401-12.
- [10] De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
- [11] Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009;44:26-46.
- [12] Caglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Investig.* 2007;11:425-9.
- [13] Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019). *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:263-7.

- [14] McDonough FE, Hitchins AD, Wong NP, Wells P, Bodwell CE. Modification of sweet acidophilus milk to improve utilization by lactose-intolerant persons. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:570-4.
- [15] Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA.* 1996;275:870-6.
- [16] Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med.* 1992;116:353-7.
- [17] Fuller R. *Probiotics 2: applications and practical aspects*: Springer Science & Business Media; 1997.
- [18] Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322:1327.
- [19] Von Bultzingslowen I, Adlerberth I, Wold AE, Dahlen G, Jontell M. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 2003;18:278-84.
- [20] Caglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis.* 2005;11:131-7.
- [21] Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 2000;130:403S-9S.
- [22] Comelli EM, Guggenheim B, Stinglele F, Neeser JR. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *Eur J Oral Sci.* 2002;110:218-24.
- [23] Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007;369:51-9.
- [24] Jensen ME, Wefel JS. Effects of processed cheese on human plaque pH and demineralization and remineralization. *Am J Dent.* 1990;3:217-23.
- [25] Delanghe G, Ghyselen J, van Steenberghe D, Feenstra L. Multidisciplinary breath-odour clinic. *Lancet.* 1997;350:187.
- [26] Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol.* 2006;33:226-32.
- [27] Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol.* 2006;100:754-64.
- [28] Takei N CK. *Carranza's Clinical Periodontology*. 11th Edition ed: St. Louis, Missouri; 2012.
- [29] Higgins TJ, Hunter N, Knox KW. Current concepts in periodontal diseases. *Med J Aust.* 1985;142:590-4.
- [30] Saier MH, Jr., Mansour NM. Probiotics and prebiotics in human health. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2005;10:22-5.
- [31] Yanine N, Araya I, Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Gonzalez A, Preciado A, et al. Effects of probiotics in periodontal diseases: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2013;17:1627-34.
- [32] Koll-Klais P, Mandar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarstrom L, Mikelsaar M. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20:354-61.
- [33] Sookkhee S, Chulasiri M, Prachyabrued W. Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *J Appl Microbiol.* 2001;90:172-9.
- [34] Bonifait L, Chandad F, Grenier D. Probiotics

- for oral health: myth or reality? J Can Dent Assoc. 2009;75:585-90.
- [35] Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. Swed Dent J. 2006;30:55-60.
- [36] Pena JA, Rogers AB, Ge Z, Ng V, Li SY, Fox JG, et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. diminish *Helicobacter hepaticus*-induced inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. Infect Immun. 2005;73:912-20.
- [37] Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? J Clin Periodontol. 2011;38 Suppl 11:159-77.
- [38] Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. J Oral Microbiol. 2010;2.
- [39] Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2009;36:506-13.
- [40] Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpinski TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014;62:495-500.
- [41] 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 Odontol Scand. 2009;67:19-24.
- [42] Staab B, Eick S, Knofler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. J Clin Periodontol. 2009;36:850-6.
- [43] 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.
- [44] Toiviainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, et al. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. Clin Oral Investig. 2015;19:77-83.
- [45] Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. J Clin Periodontol. 2013;40:1025-35.
- [46] Zahradnik RT, Magnusson I, Walker C, McDonell E, Hillman CH, Hillman JD. Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash. J Appl Microbiol. 2009;107:682-90.
- [47] Shah MP, Gujjari SK, Chandrasekhar VS. Evaluation of the effect of probiotic (inersan(R)) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis - a clinical and microbiological study. J Clin Diagn Res. 2013;7:595-600.
- [48] 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.