

PAPER DETAILS

TITLE: Probiyotiklerin periodontal tedavideki yeri

AUTHORS: Hafize ÖZTÜRK ÖZENER,Bahar EREN KURU

PAGES: 53-64

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/165459>

Probiyotiklerin Periodontal Tedavideki Yeri

Hafize Öztürk Özener¹, Bahar Eren Kuru²

¹Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Hafize Öztürk Özener
Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: hafize.ozturk@marmara.edu.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Kasım 2014 / November 6, 2014

ÖZET

Probiyotiklerin periodontal tedavideki yeri

Sağlığa faydalı canlı mikroorganizmalar olarak ifade edilen probiyotikler, uzun yıllardır gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmakta ve immün sistemi destekleme ve patojen mikroorganizmaları baskılamak için dayanarak son yıllarda periodontal sağlık ve tedavi üzerindeki etkinliği araştırmacılara konu olmaktadır. Bu derlemede probiyotiklerin periodontal tedavideki yeri ve etkinliği değerlendirilmiştir. Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Bununla birlikte periodontal sağlığı geliştirme ve periodontal hastalıkların tedavisi alanlarında cesaret verici sonuçlar elde edilmiş ve bu sonuçlarla daha detaylı ve uzun dönem çalışmaların yapılması ve tedavi protokolleri içine yerleşebilmesi için önemli bir temel oluşturulmuştur.

Anahtar sözcükler: Mikroorganizma, periodontal hastalık, probiyotik, tedavi

ABSTRACT

Probiotics in periodontal therapy

Probiotics, defined as live microorganisms which are beneficial for health, are being used in the treatment of gastrointestinal disorders with success for many years. In recent years, researchers have sparked interest in the efficiency of the probiotics in periodontal health and treatment, based on their effects to support the immune system and suppress pathogenic microorganisms. The role and activity of probiotics in periodontal therapy are evaluated in this review. Probiotic research in periodontology is still in its start up phase. Nevertheless, pioneering results in periodontal health and periodontal therapy are encouraging, and with these data, a certain basis for the generation of further exhaustive and long-term studies are warranted.

Key words: Microorganism, periodontal diseases, probiotic, therapy

GİRİŞ

Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde görülen mikrobiyal dental plağa (MDP) bağlı periodontal hastalıklar, periodonsiyumu etkileyen kronik bakteriyel enfeksiyonlardır (1). Periodontal tedavinin temeli, primer etiyolojik faktör olan MDP içindeki mikroorganizmaların, ürünlerinin ve hastalıklı sementin diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (*Scaling and root planing*-SRP) ile diş/kök yüzeyinden mekanik olarak uzaklaştırılması ve subgingival total mikrobiyal yükün azaltılmasına dayanır (2). Ancak, rekolonizasyon ile mikroorganizmaların tedavi öncesi seviyeye yaklaşması haftalar içerisinde çok kısa bir sürede gerçekleşirken (3), subgingival flora birkaç ay içerisinde patojenite kazanmaktadır (4,5). Bu nedenle mekanik tedaviyle birlikte destek antimikrobiyal ajanlar ve antibiyotikler uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (6-8). Ancak bu ajanların etkisinin kısa süreli olması, yan etkileri ve bakteri-

lerin antibiyotik dirençlerinin artması nedeniyle (5,9) yirminci yüzyılın ortalarında ve pek çok hastalığın tedavisinde etkin olan antibiyotiklerin bulunmasıyla popülerliğini yitirmiş olan probiyotikler tekrar gündeme gelmiştir. Günümüzde koruyucu ve tedavi edici amaçlarla probiyotiklerin destek olarak kullanımı aktif olarak çalışılan bir konudur (10).

Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “yeterli miktarlarda uygulandıklarında konağa sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlanmıştır (11). Genel tıpta, akut diyare, Crohn hastalığı gibi sistemik ve enfeksiyöz hastalıkların (12), kardiyovasküler hastalıkların, ürogenital enfeksiyonların, orofaranjial enfeksiyonların ve kanserin (13,14) tedavisinde klinik etkinlikleri gösterilmiş ve kullanımları oldukça yaygınlaşmıştır (15,16).

Probiyotikler oral kavitede bilimsel olarak ilk kez 1954 yılında çalışılmıştır (17). Birçok çalışma *Streptococcus*, *Lac-*

tobocillus veya *Bifidobacterium* içerikli probiyotik ürünlerinin tüketiminin diş çürükleri (18,19), ağız kokusu (20) ve *Candida albicans* enfeksiyonlarının (21) dahil olduğu oral enfeksiyonlardan korunmada ve bu enfeksiyonların tedavisinde yararlı olduğunu desteklemiştir. Son yıllarda, özellikle periodontal sağlık üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (22-36). Çalışmalarda, probiyotik mikroorganizma kullanımı ile klinik periodontal parametrelerin iyileştiği (22,23,26-30), periodontopatojen mikroorganizmaların baskılandığı (31-36) ve enflamasyonla artış gösteren proenflamatuvar sitokinlerin azaldığı (27) belirtilmiştir. Bu derleme, probiyotik içerikli ürün tüketiminin periodontal tedavideki rolüne odaklanmıştır.

Periodontal Hastalıklar

MDP'ye bağlı periodontal hastalıklar, sadece dişetinin iltihabi reaksiyon gösterdiği gingivitis ya da dişeti iltihabı ile birlikte alveol kemiği ve periodontal ligament yıkımının da görüldüğü periodontitis şeklinde görülebilir (37). Periodontitisin gingivitis olarak başladığı düşünülmekle birlikte her gingivitis hastasında da periodontitis gelişmediği belirtilmektedir (38-40). Bu durum periodontitisin başlaması ve ilerlemesi için patojen mikroorganizmaların gerekli olduğunu ancak yeterli olmadığını, bireyin immün ve enflamatuvar cevabının da etkili olduğunu göstermektedir (37). Mikroorganizmalar salgıladıkları toksin ve enzimler ile doğal (nonspesifik) yollar, konak savunma sistemlerini aktive etmesi sonucu konağa ait çeşitli iltihabi mediyatörlerin salgılanması ile de adaptif (spesifik) yolla doku yıkımına neden olurlar (41). Periodontal hastalığın başlamasını, ilerlemesini ve şiddetini belirleyen asıl faktör mikroorganizmalar ile konak yanıtı arasındaki ilişkidir (42).

Subgingival plak örneklerinde yaklaşık 300 ila 400 bakteri türü bulunmuştur ve bu sayının 10-20 türü yıkıcı periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynar (43). Periodontal hastalıkta mikroorganizmaların çoğunluğu Gr (-) anaerobik basiller, koklar ve spiroketlerden oluşmaktadır (44). Periodontal hastalıklarda *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros*, *Treponema* ve *Eubacterium* türlerinin yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (45-52).

Periodontal Tedavi

Periodontal tedavinin amacı, iltihabın ortadan kaldırılması, periodontal floranın sağlıklı hale dönüştürülmesi, periodonsiyumda oluşan yıkımın yeniden yapılandırılması ve hastalığın tekrarının önlenmesidir (53). Periodontal tedavide esas prensip, MDP, diştaşı ve plak ürünleri gibi hastalığa neden olan etkenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Başarılı bir periodontal tedavinin ilk ve zorunlu basamağı olan başlangıç periodontal tedavi (BPT), mekanik plak kontrolü ve SRP işlemlerini içerir (54,55). SRP ile sondalama derinliğinde (SD) azalma, sondalamada kanama (SK) görülen bölgelerin sayısında azalma, ataşman kazancı ve siyah pigmentli ve spiroket gibi patojenik mikroorganizmaların sayısında azalma görülürken, faydalı mikroorganizma olarak değerlendirilen Gr (+) türlerin sayısında artış görülür (56-64).

BPT'den sonra periodontal dokuların klinik iyileşmesi, direkt olarak subgingival bölgeden patojenik mikroorganizmaların uzaklaştırılmasıyla ilişkilidir (65,66). Ancak, subgingival bölgedeki periodontopatojen mikroorganizmalar, derin periodontal cep, kök yüzeyindeki oluk, furkasyon ve konkavite bölgelerine ulaşmanın zorluğundan, SRP sonrasında da kalabilirler (67-77). Ayrıca, diş ve kök yüzeyinde gerçekleştirilen mekanik işlemlerle oral mukoza, dil, tonsiller ve tükürük gibi diş dışındaki oral bölgelerde bulunan periodontopatojen bakteriler uzaklaştırılmaz (78-80) ve subgingival bölgelerde hemen rekolonizasyon görülür. Mekanik işlemlere destek olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlar periodontopatojenleri baskılamaya yardım eder (8,9,81). Antimikrobiyal ajanlar; endojen ve eksojen mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonlardan korunmada ve bu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır ancak etkinliklerinin artırılması amacıyla yapılan pek çok araştırmada sağlığın çeşitli alanlarında alternatif antimikrobiyal yaklaşımları denenmekte ve geliştirmektedir. Bu konuda geçmişi çok eskiye dayanan tedavi amaçlı faydalı canlı bakterilerin kullanılmasını içeren yaklaşımlar günümüzde yeniden araştırmalarda ön plana çıkmıştır.

Probiyotik Nedir

Yunancada 'pro' ve 'bios' kelimelerinden türeyen probiyotik terimi "yaşam için" anlamına gelmektedir. Yüzyıllardır içeriği ve fonksiyonları bilinmeden birçok fermente besin yaygın olarak tüketilmiştir. Klasik Roma tarihinde mikroor-

ganizmalarla fermente besinlerin tedavi edici ajan olarak kullanıldıkları görülmektedir (82). Pasteur ve Joubert 1877'de (83) bir basilin (muhtemelen *Escherichia coli*) ortak kültürde bulunan şarbon basilinin üremesini baskılamasıyla tedavide ümit verici olduğunu belirtmişlerdir.

Pasteur Enstitüsü'nde 20. yüzyılın başlarında çalışan Nobel ödüllü Ukraynalı bakteriyolog Eli Metchnikoff, bazı bakterilerin pozitif etkilerini bilimsel olarak araştırmıştır (84). Bulgar toplumunda her 1000 kişiden 4'ünün 100 yaşın üzerinde olması, Bulgarların yaşam şekillerindeki en belirgin farklılık olan fazla miktarda fermente ürün tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Probiyotik içeren yoğurtların tüketimiyle bağırsakta bulunan toksin üreten bakterilerin sayıca azaldığı ve buna bağlı olarak konağın ömrünün uzadığı görülmüştür (84). Eli Metchnikoff laktik asit üreten *Lactobacillus bulgaricus*'un (Bulgar yoğurtlarının içeriğinde vardır) patojenik bağırsak florası ile yer değiştirdiğini öne sürmüştür (84). Bağırsak mikroorganizmalarının alınan besinlere bağlı

olması nedeniyle vücuttaki floranın modifiye olduğu ve zararlı mikroorganizmaların faydalı mikroorganizmalarla yer değiştirebileceği belirtilmiştir (84). Metchnikoff'un bu kavramı bakteriyoterapi olarak adlandırılmıştır. Günümüze kadar yapılan birçok probiyotik tanımlamaları Tablo 1'de verilmiştir (85).

Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar

Probiyotik mikroorganizmalar esas olarak laktik asit bakterileridir. Ancak, farklı cinslere ait birçok mikroorganizma probiyotik olarak kullanılmaktadır (Tablo 2) (86). Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* probiyotik mikroorganizmaların başında gelmektedir (15). Probiyotik mikroorganizmaların sağlık üzerine etkileri probiyotik mikroorganizma türüne özgüdür ve mikroorganizmanın diğer türleri ile genellenmemelidir (87). Bunun yanında mayaların bazı türlerinin de probiyotik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir

Tablo 1: Probiyotiklerin günümüze kadar yapılan tanımları (85)

YIL	YAZAR	TANIM
1953	Kollath	Zararlı antibiyotiklerin aksine probiyotikler, besinlerin içeriğinde bulunarak lezzetli bir şekilde tüketilebilir.
1954	Vergin	Probiyotikler antibiyotiklerin karşıtlarıdır.
1955	Kolb	Antibiyotiklerin yıkıcı etkileri probiyotik tedavi ile önlenabilir.
1965	Lilly ve Stillwell	Bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve diğer bir mikroorganizmanın büyümesini stimüle eden yapılarıdır.
1971	Sperti	Mikrobiyal gelişmeyi uyaran doku salgısıdır.
1973	Fujii ve Cook	Konakta enfeksiyona karşı direnç geliştiren, fakat in vitro şartlarda mikroorganizmaların büyümesini engellemeyen bileşiklerdir.
1974	Parker	Bağırsak mikrobiyal dengesini düzenleyen organizma veya maddedir.
1989	Fuller	Konak hayvanda mikrobiyal dengeyi iyileştirerek faydalı etkiler gösteren canlı mikrobiyal besin desteğidir.
1992	Havenaar ve Huisint'Veld	İnsanlar ve hayvanlarda kullanıldıklarında bağırsak mikroflorası üzerinde iyileştirici özellikleri ile konak üzerinde faydalı etkiler gösteren canlı, tek veya karışık mikroorganizma kültürüdür.
1996	Salminen	Konak canlıının beslenmesi ve sağlığı üzerinde faydalı etkiler gösteren canlı mikroorganizma kültürü veya kültüre edilmiş süt ürünüdür.
1996	Schaafsma	Belli miktarda alındığında, doğal temel beslenmenin ötesinde, sağlığa faydalı etkiler gösteren mikrobiyal hücre içerikleri ve ürünleridir.
1999	Salminen	Konak canlıının sağlığı üzerinde iyileşme sağlayan veya faydalı etkiler gösteren mikrobiyal hücre içerikleri veya ürünleridir.
1999	Naidu	Sindirim sisteminde besinsel ve mikrobiyal dengeyi artırarak mukozal ve sistemik bağışıklığı düzenleyen ve böylece konak fizyolojisi üzerine yararlı etkiler sağlayan mikrobiyal besin desteğidir.
2001	Schrezenmeier ve DeVrese	Konak canlıda (ekim veya kolonizasyon yoluyla) mikroflorayı değiştirerek konak sağlığı üzerinde faydalı etkiler gösteren, belirli sayıda ve belirlenmiş tipte canlı mikroorganizma içeren preparatlardır.
2002	WHO	Yeterli miktarlarda uygulandıklarında konağa sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır.

Tablo 2: Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar (86)

CİNS	TÜR
Lactobacillus	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. cellobiosus</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>
Bifidobacterium	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. Thermophilum</i>
Bacillus	<i>B. subtilis</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. lentus</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. coagulans</i>
Streptococcus	<i>S. cremoris</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. Diacetylactis</i>
Bacteroides	<i>B. capillus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. ruminicola</i> , <i>B. amylophilus</i>
Pediococcus	<i>P. cerevisiae</i> , <i>P. acidilactici</i> , <i>P. Pentosaceus</i>
Propionibacterium	<i>P. shermanii</i> , <i>P. Freudenreichii</i>
Leuconostoc	<i>L. mesenteroides</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
Mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsis</i>

Tablo 3: Probiyotik mikroorganizmaların genel özellikleri

1. Güvenilir olmalıdır, probiyotiklerden hazırlanan preparatlar patojenik olmamalı ve toksin üretmemelidir.
2. İnsan vücudunda adezyon ve belli bir süre kolonizasyon gösterebilmelidir.
3. Mide – bağırsak sisteminde probiyotik etkinin oluşabilmesi için kullanılan suşlar mide asidine ve safra tuzlarına karşı dirençli olmalıdır. Bu durum, özellikle ağızdan yapılan uygulamalarda mikroorganizmanın canlı kalması, metabolik aktivitesini devam ettirebilmesi ve tutunabilmesi açısından önemlidir.
4. Patojenlerle yarışmalı rekabet sonucunda probiyotik suşların bağırsak epiteline patojenlerden önce tutunabilmesi veya agregasyon oluşturabilmesi gerekmektedir.
5. Karsinojenik ve patojenik bakterilere antagonist etkili olmalıdır.
6. Antimikrobiyal maddeler üretmelidir.
7. Konakta hastalıklara karşı dirençte artış gibi yararlı etkileri oluşturma yeteneğinde olmalıdır.
8. Antibiyotiklere dirençli olmalıdır.
9. Minimum etki dozları bilinmediğinden, canlı hücrelerde büyük miktarda bulunabilmelidir.
10. Üretim ve depolama sırasında canlılığını ve aktivitelerini koruyabilmelidir.
11. Çok suşlu preparatların hazırlanmasına uygun olmalıdır

Tablo 4: Probiyotik mikroorganizmaların etki mekanizmaları

- 1) Patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak
 - Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri
 - Besin elementleri için rekabet etmeleri
 - Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri
- 2) Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek
 - Sindirim sistemini teşvik eden enzimlerin üretimi (örneğin; laktoz)
 - Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması
 - Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi
- 3) Bağışıklık sistemini iyileştirmek
 - Antikor düzeyinin artması
 - Makrofaj aktivitesinin artması

Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizmaları

Probiyotiklerin etki mekanizmasına yönelik çalışmalar, bağırsak florasının düzensizliğiyle ortaya çıkan gastrointes-tinal sistemdeki bozukluklara dayanarak yapılmaya başlan-mıştır (91). Mikrobiyal flora üzerine bir etki yapabilmek için mikroorganizmaların belli bir metabolizmaya sahip olmaları gerekmektedir. Probiyotiklerin etkisi için ileri sürülen 3 mekanizma Tablo 4’de görülmektedir (91,92).

Probiyotik Mikroorganizmaların Uygulama Şekilleri

(88). Probiyotiklerin, konaktaki diğer mikroorganizmalara karşı var olan etkileri ile konakta yarar gösterebilmesi için belli özelliklere sahip olması gerekir (Tablo 3) (89,90).

Son yıllarda fermente gıdalarda kullanılan probiyotik mikroorganizmalarla ilgili araştırmalar yaygınlaşmakta ve tüketicilerin ilgisinin artması sonucu farklı ürünler şeklinde

tüketime sunulmaktadır. Bu ürünler probiyotik mikroorganizmalardan birini veya birkaçını içerebilir. İçerdiği mikroorganizma sayısı arttıkça probiyotik olarak kullanım alanı da genişlemektedir. Probiyotik mikroorganizmaların 3 uygulama şekli bulunmaktadır:

1. Fermente süt ve süt ürünleri içinde (günlük süt ve süt ürünleri gibi),

2. Gıda ve içeceklerle konsantre probiyotik bakteri kültürü eklenmesiyle (meyve suyu gibi),

3. Probiyotik mikroorganizmaların canlı hücrelerinden farmakolojik ürün hazırlanmasıyla (tablet ve kapsül gibi).

Sütlü gıda endüstrisinde en çok kullanılan probiyotik türleri *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dur. Bu uygulama yolları ağız dokuları ile uzun süreli teması sağlayamasa da tükürükle kaplı yüzeylerde probiyotik adezyonu meydana gelir, ancak veriliş şekline bağlı olarak bağırsaktaki etkisi de düşünülerek etkin probiyotik miktarının en az 10^6 CFU olması gerektiği bildirilmiştir (93,94).

Probiyotiklerin çoğunluğunun canlı mikroorganizmalar olması ve faydalı etkilerinin ortaya çıkması için belirli bir dönem kullanılması gerekliliği nedeniyle güvenilirlik önemlidir. Probiyotiklerin, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*, güvenilirliği ortaya konulmuştur (95).

Probiyotikler ve Periodontal Hastalıklar

Supra ve subgingival biofilm içindeki bakterilerin periodontal hastalıkların gelişmesinde ana etiyolojik faktör olarak rol oynadığının ortaya konmasından bu yana, hastalıklardan korunma ve tedavi için periodontal patojenlerin baskılanması ve epitel bariyerin güçlendirilmesi, böylece kişilerin enfeksiyonlara yatkınlıklarının azaltılması konusuna odaklanılmıştır. Güvenilir olarak kabul edilen probiyotik mikroorganizmalar, eğer biofilm içerisinde kendine yer edinir, patojen mikroorganizmaların gelişim ve metabolizmalarını baskılar ise periodontal sağlık lehine etki gösterebilir düşüncesi çalışmalara hız vermiştir (96). Probiyotiklerin periodontal sağlığa etki yolları Şekil 1'de gösterilmiştir (97). 1954 yılında laktik asit bakterilerinin ağız mukozasındaki enflamatuvar enfeksiyonlara yararlı etkisinin rapor edilmesinden günümüze kadar bu konu ile ilgili yapılmış çeşitli laboratuvar, hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur (Tablo 5). Periodontal hastalık üzerindeki klinik etkilerini ve tedaviye katkılarını inceleyen çalışmalar ise sayıca yeterli değildir (25,98,99).

Teughels ve ark. (25) 2007'de yaptıkları hayvan çalışmasında, SRP sonrası periodontal cebin rekolonizasyonunu, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *T. forsythia* gibi periodontopatojenlerin tutunmasını başka mikroorganizmalar ile engelleyerek, periodontal sağlığa uygun şekilde idame ettirilebileceği öne sürmüştür. Yaptıkları çalışmada SRP'ye ilave olarak probiyotik mikroorganizmaların cep içine uygulanması sonucu subgingival bölgede periodontopatojenlerin rekolonizasyonu sadece SRP uygulanan gruba göre daha geç olmuş, enflamasyonun belirtisi olarak gösterilen SK'da belirgin bir azalma gözlenmiştir. İnsanlarda probiyotik uygulaması sonrası SK, plak indeks (PI) ve gingival indeks (Gİ) değerlerinde azalmanın görüldüğü diğer çalışmalarda da ortaya konmuştur (22,23,26-30). Krasse ve ark.'nın (22) orta şiddetteki gingivitis hastalarında, *Lactobacillus reuteri* ve plasebo içeren sakızı 14 gün boyunca tüketmelerinin gingivitis tedavisine ve plak üzerine etkilerini araştırdıkları klinik çalışmada *L. reuteri*'nin tükürükteki miktarı da değerlendirilmiştir. On dört gün *L. reuteri* alımı ile tükürükte *L. reuteri* kolonizasyonları görülmüştür. PI ve gingival enflamasyonu baskılama etkinliğinin plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Kang ve ark.'nın (30) çalışmasında, laktik asit bakterilerinden *Weissella cibaria*'nın *in vitro* ve *in vivo* olarak biofilm oluşumunu inhibe ettiği ve PI'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı rapor edilmiştir. Riccia ve ark.'nın (26) çalışmasında *Lactobacillus brevis* içeren pastilleri kullanmaları sonucu kronik periodontitisli hastalarda klinik parametrelerdeki iyileşme ile paralel olarak tükürük nitrit/nitrat, prostaglandin E_2 , interferon- γ , matriks metalloproteinaz gibi enflamasyonla artış gösteren moleküllerin istatistiksel olarak anlamlı derecede baskılandığı gösterilmiştir. Shimauchi ve ark.'nın (23) çalışmasında, *Lactobacillus salivarius* WB21 içeren tabletlerin günde 3 kez 8 hafta kullanımının plasebo ile karşılaştırılması sonucu SD ve SK indeksleri her iki grupta da azalırken, test grubunda sigara içen bireylerdeki azalmanın plasebo grubuna göre anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmada, periodontal hastalık riski yüksek olan bireylerin, ağız sağlığının gelişmesi ve idamesi için probiyotik tüketmelerinin faydalı olabileceği ifade edilmiştir. Twetman ve ark.'nın (27) orta şiddette gingival enflamasyonun görüldüğü hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, *L. reuteri* ATCC 55730 ve 5289 içeren veya plasebo sakızların günde 2 kez, 10 dakika boyunca, 2 hafta çiğnenmesi durumunda SK, DOS hacmi ve proenflamatuvar sitokin düzey değişimleri

Tablo 5: Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar

YAZARLAR	PERIODONTAL DURUM (N)	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ (GÜN)	ÇALIŞMA GRUPLARI (N)	UYGULANAN TÜR	UYGULAMA ŞEKLİ/ SIKLIĞI	UYGULAMA MİKTARI	PARAMETRE	SONUÇLAR
Ishikawa ve ark. (31)	-(76)	Paralel	28	Kontrol (21) ProbiyotikA (27) ProbiyotikB (28)	<i>L. salivarius</i> TI 2711 ¹	Tablet	2×10 ⁷ 1×10 ⁸	Tükürükte bakteri sayısı	Sadece siyah pigmentli anaerobik rodların sayısında probiyotik gruplarda anlamlı azalma görülmüştür.
Krasse ve ark. (22)	Gingivitis (59)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	14	Plasebo (18) ProbiyotikA (20) ProbiyotikB (21)	<i>L.reuteri</i> 1 ² <i>L.reuteri</i> 2 ²	Sakız/ Günde 2 kez-14 gün	1×10 ⁸ 1×10 ⁸	Gingivitis skorları, PI	Probiyotik A grupta gingivitis anlamlı olarak azalırken, probiyotik A-B gruplarındaki PI'deki azalma anlamlıdır.
Matsuoka ve ark. (100)	Periodontitis (108)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü		Plasebo (45) ProbiyotikA (50) ProbiyotikB (13)	<i>L. salivarius</i> TI 2711 ¹ <i>L. salivarius</i> TI 2711 ¹	Tablet Tablet Tablet	2×10 ⁸ 2×10 ⁷	SD, SK, PI, Subgingival mikrobiyolojik değişim	Üç grubun da SK, SD ve total subgingival bakteride anlamlı değişimler olmuştur. Sadece probiyotik A grubunda aktif tedavi ile <i>P. gingivalis</i> 'te anlamlı azalma ile <i>L. salivarius</i> miktarında artış gösterilmiştir.
Teughels ve ark. (25)	Av köpeğinde yapay oluşturulmuş periodontal cepler	Split-mouth Çift-kör	84	Tedavi yok Kontrol Probiyotik A Probiyotik B	<i>S. salivarius</i> ⁺ <i>S. mitis</i> ⁺ <i>S. sanguinis</i> ³	Saf bakteri peletleri/1 kez /4 kez	1×10 ⁹ 1×10 ⁹	Subgingival mikrobiyolojik değişim, SK, SD, KAS	Probiyotik B grubunda kontrol grubuna göre total anaerobik, siyah pigmentli bakteri ve <i>Campylobacter rectus</i> sayısında anlamlı bir azalma ile birlikte ceplerdeki rekolonizasyonda bir bakteri engeli olduğu gösterilmiştir. SK'da yine bu grupta anlamlı bir azalma vardır.
Shimauchi ve ark. (23)	Periodontitis (66)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü	56	Plasebo (33) Probiyotik (33)	Xylitol <i>L. salivarius</i> WB21 ⁴⁺ Xylitol	Sakız/ Günde 3 kez-8 hafta	6.7×10 ⁸	SD, GI, PI, SK, Tükürük laktoferin, laktobasil düzeyi	Probiyotik grubunda sigara kullanan bireylerde, PI ve SD'deki azalma plasebo grubuna göre anlamlıyken, bu bireylerde tükürük laktoferin düzeyinde de anlamlı bir azalma vardır.
Mayanagi ve ark. (101)	Sağlıklı (66)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	56	Plasebo (32) Probiyotik (34)	Xylitol <i>L. salivarius</i> WB21 ⁴⁺ Xylitol	Tablet/ 8 hafta	2×10 ⁹	Subgingival mikrobiyolojik değişim	Lactobacil tüketimi sonucu total periodontopatojenik bakteri sayısında azalma tespit edilmiştir.
Staab ve ark. (107)	Gingivitis (50)	Paralel Plasebo -kontrollü Randomize	60	Plasebo (18) Probiyotik (20)	<i>L.reuteri</i> ⁵	Süt/ Günde 2 kez-14 gün	1×10 ⁸	Papilla SK, Interproksimal /Turesky PI, DOS'taki Polimorfonükleer elastaz, matriks metalloproteinaz-3	Elastaz ve metalloproteinaz-3 aktivitesinde etkin olduğu saptanmıştır.
Twetman ve ark. (27)	Gingivitis (42)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	28	Kontrol PP(13) Probiyotik AP(14) Probiyotik AA(15)	<i>L.reuteri</i> ⁴	Sakız/ Günde 2 kez (A/P) 14 gün	1×10 ⁸ 1×10 ⁸	SK, DOS enflamatuvar mediatörleri	SK indeksinin ve proenflamatuvar sitokinlerin azalması etkin olduğu görülmüştür
Zahradnik ve ark. (34)	Periodontitis (20)	Açık etiketli çalışma	56 84	Güvenilirlik (8) Etkinlik (12)	<i>S. oralis</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. rattus</i> ⁶	Gargara/ günde 2 kez 28 gün	1×10 ⁸ / 1×10 ⁶ 1×10 ⁸	<i>S. mutans</i> , <i>A.actinomycetem-comitans</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>C. rectus</i> düzeyleri	Tükürükteki, dental ve subgingival plaktaki periodontal patojenlerin sayısında azalma görülmüştür.
Harini ve Aneundi (28)	Gingivitis (45)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü	14	Plasebo (15) Probiyotik (15) Klorheksidin (15)	Su Veri yok Veri yok	Gargara 14 gün	Veri yok	PI, GI	Probiyotik içerikli gargaranın plak birikiminin ve gingival enflamasyonun azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür.

Tablo 5: Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar (devamı)

YAZARLAR	PERIODONTAL DURUM (N)	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ (GÜN)	ÇALIŞMA GRUPLARI (N)	UYGULANAN TÜR	UYGULAMA ŞEKLİ/ SIKLIĞI	UYGULAMA MİKTARI	PARAMETRE	SONUÇLAR
Slawik ve ark. (106)	Sağlıklı (28)	Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	28	Plasebo(11) Probiyotik(17)	<i>L. casei Shirota</i> ⁸	Süt/ Günde 1 kez- 28 gün		Pl, Gl, SK, DOS	SK ve DOS hacmindeki artış 4. haftada probiyotik grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdır.
Iniesta ve ark. (102)	Gingivitis (40)	Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	56	Plasebo(20) Probiyotik(20)	<i>L. reuteri</i> ⁹	Tablet/ Günde 1 kez- 28 gün	2×10 ⁹	Pl, Gl, Mikrobiyolojik değişim	8. haftada yapılan klinik değerlendirmelerde gruplar arası herhangi bir farklılık yokken probiyotik grubunda tükürük total anaerobik yükün 4. haftada, P. gingivalis miktarının da 8. haftada anlamlı derecede azaldığı görülmüştür.
Teughels ve ark. (99)	Kronik Periodontitis (30)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	84	Plasebo+SRP (15) Probiyotik+SRP (15)	<i>L. reuteri</i> ⁷	Pastil/ Günde 2 kez- 12 hafta	1×10 ⁸	Pl, Gl, SD, Dişeti çekilmesi, SK, Mikrobiyal analiz	12 haftada 2 grupta da tüm klinik parametrelerde anlamlı azalma vardır. Orta ve derin SD'lerindeki ve KAS'deki azalmanın test grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Mikrobiyolojik kısmında P. gingivalis seviyesinin sub-supragingival ve tükürük örneklerinde, P. intermedia seviyesinin tükürük örneklerinde test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma vardır.
Vicario ve ark.(29)	Kronik Periodontitis (19)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	30	Plasebo (10) Probiyotik (9)	<i>L. reuteri</i> ¹⁰	Tablet/ günde 1 kez 30 gün	2×10 ⁸	Pl, SK, SD	Test grubunda tüm klinik parametrelerde çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldükçe, kontrol grubunda istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir.

¹Frozen-dry LS 1, Frente Intenational Co., Japan, Tokyo, ²BioGaia AB, Lund, Sweden, ³Bacterial mixture, "Wakamete D"; Wakamoto Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan, ⁴Yakult", Homsha Co., Tokyo, Japan, ⁵ProBiora (Oragenics Inc., Alachua, FL, USA), ⁶Prodentis; Biogaia, Lund, Sweden, ⁷Probiotic milk drink, Yakult", ⁸Biogaia, Stockholm, Sweden, ⁹Gum PerioBalance" (Sunstar, Switzerland).

incelenmiştir. Tüm gruplarda SK düzeyinin ve DOS hacminin çiğneme periyodunda azaldığı, ancak sadece probiyotik kullanan gruplardaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ayrıca günde 2 tane probiyotik sakız kullanan grupta DOS proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve interlekin (IL)-8 seviyesinde anlamlı derecede azalma olduğu rapor edilmiştir. Harini ve ark.'nın (28) sağlıklı çocuklar üzerinde klorheksidin ve probiyotik içeren gargaların Pl ve Gl üzerine etkilerinin klinik olarak araştırıldığı kontrollü çalışmada, Gl'nin probiyotik gargara kullanan grupta klorheksidin gargara kullanan gruba kıyasla anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Vicario ve ark.'nın (29) başlangıç ve orta şiddetli 20 kronik periodontitis hastasının dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmada, *L. reuteri* Prodentis tabletleri test grubuna günde bir kez olmak üzere 30 gün boyunca verilmiştir. Başlangıçta ve 30. günde yapılan Pl, SK ve SD ölçümlerinde test grubunda 30.

günde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülürken, kontrol grubunda başlangıca kıyasla anlamlı bir fark görülmemiştir.

Probiyotik kullanımını mikrobiyolojik açıdan değerlendiren çalışmalara bakıldığında (31-36), Ishikawa ve ark.'nın (31) çalışmasının *in vitro* kısmında, *L. salivarius* TI 2711'in (LS 1), ortak kültürde 6-12 saat içinde *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *Prevotella nigrescens* gibi periodontopatojenleri öldürmeye başladığı, *P. gingivalis*'i 24 saat içinde tamamen öldürdüğü tespit edilmiştir. Çalışmanın klinik kısmında ise 57 bireyin LS 1 içeren tabletleri 4 hafta tüketmeleri sonrasında, tükürükteki periodontopatojen miktarının azaldığı; total bakteri, *Lactobacillus* ve *Streptococcus* sayısının değişmediği, tükürük pH'sının nötralize olduğu gösterilmiştir. Koll-Klais ve ark.'nın (32) çalışmada, *Lactobacillus* türlerinin kompozisyonlarının periodontal sağlıklı ve hastalıklı bireylerde farklılık gösterdiği, laktik asit bakterilerinin kronik

periodontitis hastalarında daha az bulunduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca bu çalışmada, tüm *Lactobacillus* türleri *Streptococcus mutans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* bakterilerinin büyümesini baskılayarak antimikrobiyal etki göstermiştir. Stamatova ve ark.'nın (33) *in vitro* çalışmasında *Lactobacillus* türlerinin *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* gibi periodontopatojenler üzerine antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş, *A. actinomycetemcomitans*'ın *Lactobacillus*'a en duyarlı tür olduğu görülmüştür. Zahrandnik ve ark.'nın (34) pilot çalışmasında günde 2 kez 4 hafta probiyotik bakteri içeren gargara tüketiminin *S. mutans* ve bazı periodontopatojenler üzerine muhtemel etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin genç, sağlıklı ve sayıca yetersiz olmasına rağmen, probiyotiklerin tükürükteki dental patojenleri ve subgingival alandaki periodontopatojenleri baskıladığı bulunmuştur. Zhu ve ark.'nın (35) 2010 yılındaki *in vitro* çalışmasında, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium* gibi yoğurt probiyotik mikroorganizmaları ile periodontal patojenlerin ilişkileri incelenmiştir. Çalışmada probiyotik mikroorganizmalar ilk aşılandığında; *Bifidobacterium*'un *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas circumdentaria* ve *P. nigrescens*; *L. acidophilus*'un *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. circumdentaria*, *P. nigrescens* ve *Peptostreptococcus anaerobius* mikroorganizmalarını; *L. bulgaricus*'un *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. nigrescens*'i; *S. thermophilus*'un ise *P. gingivalis*, *F. nucleatum* ve *P. nigrescens*'i inhibe ettiği ortaya konulmuştur (35). Hojo ve ark.'nın (36) *in vitro* çalışmasında, tükürükte *Bifidobacterium*'un varlığında *P. gingivalis*'in büyüme faktörü olan K vitamini konsantrasyonunun azaldığı görülmüş ve bu azalmanın *P. gingivalis* gelişimini etkileyeceği sonucuna varılmıştır.

Diğer taraftan, literatürde probiyotiklerin klinik etkilerinin olmadığını gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (100-103). Matsuoka ve ark.'nın (100) yaptığı kontrollü klinik çalışmasında klinik parametrelerde farklılık bulunmamasına rağmen LS 1 tüketiminin test grubunda 12. haftada *P. gingivalis* sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile birlikte LS 1 miktarında anlamlı bir artış gösterilmiştir. Sonuç olarak, LS 1'in subgingival alana geçerek *P. gingivalis*'e etki ettiği vurgulanmıştır. Mayanagi ve ark.'nın (101) sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında gerçekleştirdikleri kontrollü klinik çalışmada, *L. salivarius* WB21 içeren veya içermeyen tabletler 8 hafta boyunca kullanılmıştır. Klinik

parametrelerde farklılık görülmemiş ancak, başlangıç, 4. ve 8. hafta alınan subgingival mikrobiyolojik örnek sonuçlarında 4. haftada test grubunda *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* ve *T. forsythia* sayısında anlamlı azalma görülmüştür. Iniesta ve ark. (102) tarafından gingivitis hastalarında gerçekleştirilen çalışmada, ilk 4 hafta standardize edilen ağız hijyeni uygulaması sonrası *L. reuteri* içeren veya plasebo tabletlerin 28 gün tüketiminin ardından ve 8. haftada yapılan klinik değerlendirmelerde gruplar arası herhangi bir farklılık yokken tükürük test grubunda total anaerobik yükün 4. haftada, *P. gingivalis* miktarında 8. haftada anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Hallstrom ve ark. (103) 2013 yılındaki deneysel gingivitis çalışmasında *L. reuteri* içerikli pastilin günlük kullanımının klinik periodontal parametrelerin yanında DOS hacmi, enflamatuvar markerlar ve supragingival MDP'deki periodontopatojenler üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Test ve kontrol grubunda lokal plak birikimi tespit edilmiş olsa da DOS hacmindeki artış sadece kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol ve test grupları enflamatuvar marker ve supragingival MDP'deki periodontopatojenler açısından karşılaştırıldığında benzer bulgular elde edildiğinden, probiyotik içerikli pastilin günlük kullanımının plak birikimi, enflamatuvar reaksiyon ve biofilmin yapısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Rus bilim adamlarının, periodontal hastalıkların tedavisinde probiyotik kullanımına yönelik yaptıkları çalışmaların birinde, gingivitis ve çeşitli şiddetteki periodontitis hastalarında probiyotik içeren 'Bifidobacterin' ve 'Acilact' adındaki tabletler ile kontrol grubunda tantum verde tablet kullanılması sonucu mikrofloranın normale dönmesinde probiyotiklerin etkili olduğu vurgulanmıştır (104). Diğer bir çalışmada *L. casei* içeren periodontal pat, kronik generalize periodontitis hastalarına tedavi ile kombine olarak uygulandığında periodontal ceplerdeki periodontopatojenlerin ve *C. albicans* sayısının önemli miktarda azaldığı ve bu azalmanın da 10-12 hafta süresince devam ettiği görülmüştür (105).

Probiyotikler ve periodontal sağlık üzerine yapılan çalışmaların çoğu sağlıklı veya (deneysel) gingivitisli bireylerde veya yerleşmiş biofilme sahip olan hastalarda gerçekleştirilmiştir (98,99,106,107). Biofilm zarar gördüğünde antibiyotiklerin daha etkili olduğu bilinmektedir (108). Buradan yola çıkarak probiyotik uygulaması öncesi biofilm yapısının bozulma gerekliliği düşünülmektedir (99). Bugüne kadar periodontitis hastalarında SRP sonrası probiyotik kullanımı

nı içeren literatür bilgilerimiz dahilinde iki çalışma mevcuttur (98,99). Vivekananda ve ark.'nın (98) kronik periodontitis hastalarında gerçekleştirdiği *split-mouth* çalışmasında *L. reuteri* içeren Prodentis pastilleri SRP ile birlikte kullanılmıştır. Hasta gruplarından bir tanesi, plasebo altında SRP uygulanan ve uygulanmayan işlemleri içerir. Diğer grup ise, probiyotik ile SRP beraber ve tek başına probiyotik kullanımı değerlendirilmiştir. SRP ile probiyotik pastilin birlikte kullanıldığı grupta diğer gruplara göre Pl, Gİ, SK ve SD gibi periodontal klinik parametrelerde anlamlı azalmalarla birlikte anlamlı ataşman kazancı görülmüştür. Tüm probiyotik gruplarında *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* düzeyleri azalmıştır. Çalışmada *L. reuteri* Prodentis pastillerinin; plak inhibisyonu, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri vurgulanarak periodontal tedavilere ek olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Teughels ve ark.'nın (99) 2013 yılındaki çalışmasında ise test grubundaki 15 hasta SRP ile birlikte *L. reuteri* içeren pastilleri, kontrol grubundaki 15 hasta ise SRP ile birlikte plasebo pastilleri 12 hafta boyunca günde 2 kez tüketmişlerdir. On iki hafta sonunda yapılan değerlendirmelerde her 2 grupta da tüm klinik parametrelerde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Ancak, 12 hafta sonunda orta ve derin SD'ne sahip ceplerde azalmanın ve ataşman kazancının probiyotik kullanan grup-

ta anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmanın mikrobiyolojik kısmında 12 hafta sonunda probiyotik grubunda kontrol grubuna göre *P. gingivalis* seviyesinin subgingival, supragingival ve tükürük örneklerinde, *P. intermedia* seviyesinin tükürük örneklerinde anlamlı azalma gösterdiği görülmüştür. SRP sonrası probiyotik kullanımı içeren bu 2 çalışmada *Lactobacillus* türleri kullanılmış ve yetişkin periodontitis hastalarında SRP sonrası probiyotik kullanımının klinik ve mikrobiyolojik sonuçları geliştirebileceği vurgulanmıştır.

SONUÇLAR

Bu derlemede probiyotik kullanımının periodontal tedavideki etkinliğini değerlendiren çalışmalar incelenmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda periodontal tedavide probiyotik kullanımının faydalı olduğu elde edilen pozitif sonuçlarla vurgulanmıştır. Bununla birlikte farklı probiyotik türlerin, farklı miktarlarda ve farklı sürelerde kullanımının, periodontal sağlık idamesinde ve tedavide etkileri açısından uzun süre kullanımlı/takipli, farklı cep derinliklerinde kıyaslamalı çalışmalar yapılması ve mevcut bulguların randomize klinik çalışmalarla geliştirilip koruyucu etkili ve tedavi protokolü şeklinde netleştirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. Ann Periodontol. 1996; 1(1): 821-878.
2. Rhemrev GE, Timmerman MF, Veldkamp I, Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U. Immediate effect of instrumentation on the subgingival microflora in deep inflamed pockets under strict plaque control. J Clin Periodontol. 2006; 33(1): 42-48.
3. Harper DS, Robinson PJ. Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. J Clin Periodontol. 1987; 14(4): 190-196.
4. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. J Clin Periodontol. 1984; 11(3): 193-207.
5. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. Periodontol 2000. 2002; 28: 72-90.
6. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2002; 29 (3): 136-159.
7. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. Acta Odontol Latinoam. 2010; 23(3): 196-203.
8. Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. J Clin Periodontol. 1997; 24(3): 158-165.
9. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. Ann Periodontol. 2003; 8(1): 79-98.
10. Teughels W, Van Essche M, Sliepen I, Quirynen M. Probiotics and oral healthcare. Periodontol 2000. 2008; 48: 111-147.
11. FAO/WHO. London, Ontario, Canada: Working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food: 2002; April 30&May 1. Available from: "http://www.who.int/foodsafety".
12. Carol M, Borruel N, Antolin M, Llopis M, Casellas F, Guarner F, Malagelada JR. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. J Leukoc Biol. 2006; 79(5): 917-922.
13. de Vrese M, Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2008; 111: 1-66.

14. Gueimonde M, Salminen S. New methods for selecting and evaluating probiotics. *Dig Liver Dis.* 2006; 38 (2): 242-7.
15. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Probiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18(2): 298-313.
16. Iqbal MZ, Qadir MI, Hussain T, Janbaz KH, Khan YH, Ahmad B. Review: Probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J Pharm Sci.* 2014; 27(2): 405-15.
17. Kragen H. The treatment of inflammatory affections of the oral mucosa with a lactic acid bacterial culture preparation. *Zahnärztl Welt.* 1954; 9(11): 306-8.
18. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Korpela R, Meurman JH. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001; 35(6): 412-20.
19. Herod EL. The effect of cheese on dental caries: a review of the literature. *Aust Dent J.* 1991; 36(2): 120-5.
20. 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(2): 201-8.
21. Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, Korpela R. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly--a randomized controlled trial. *J Dent Res.* 2007; 86(2): 125-30.
22. 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(2): 55-60.
23. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, Hirata H. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(10): 897-905.
24. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol.* 2011; 38 (11): 159-77.
25. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Haake SK, Schepers E, Cassiman JJ, Van Eldere J, van Steenberghe D, Quirynen M. Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *J Dent Res.* 2007; 86(11): 1078-82.
26. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, Cifone MG. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis.* 2007; 13(4): 376-85.
27. 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(1): 19-24.
28. Harini PM, Anegundi RT. Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2010; 28(3): 179-82.
29. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand.* 2013; 71(3-4): 813-9.
30. Kang MS, Chung J, Kim SM, Yang KH, Oh JS. Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Caries Res.* 2006; 40(5): 418-25.
31. Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Yoshitami O-H, Koga Y. Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of humans by the administration of *Lactobacillus salivarius* TI 2711. *J Jpn Soc Periodontol.* 2003; 45(1): 105-12.
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(6): 354-61.
33. Stamatova I, Kari K, J.H. M. In vitro evaluation of antimicrobial activity of putative probiotic lactobacilli against oral pathogens. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2008; 2: 225-32.
34. Zahradnik RT, Magnusson I, Walker C, McDonnell E, Hillman CH, Hillman JD. Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash. *J Appl Microbiol.* 2009; 107(2): 682-90.
35. Zhu Y, Xiao L, Shen D, Hao Y. Competition between yogurt probiotics and periodontal pathogens in vitro. *Acta Odontol Scand.* 2010; 68(5): 261-8.
36. Hojo K, Nagaoka S, Murata S, Taketomo N, Ohshima T, Maeda N. Reduction of vitamin K concentration by salivary *Bifidobacterium* strains and their possible nutritional competition with *Porphyromonas gingivalis*. *J Appl Microbiol.* 2007; 103(5): 1969-74.
37. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2001; 25: 8-20.
38. Lindhe J, Hamp S, Loe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *J Periodontol Res.* 1973; 8(1): 1-10.
39. Listgarten MA, Schifter CC, Laster L. 3-year longitudinal study of the periodontal status of an adult population with gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1985; 12(3): 225-38.
40. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986; 13(5): 431-45.
41. Miyasaki KT, Nisengard RJ, Haake SK. Immunity and Inflammation: Basic Concepts. In: Newman M, Takei H, Carranza F, eds. *Clinical Periodontology*. 9th ed. China: WB Saunders Co; 2002. p. 113-31.
42. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 216-48.
43. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000.* 1994; 5: 7-25.
44. Darby IB, Mooney J, Kinane DF. Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(8): 796-805.
45. Kremer BH, Loos BG, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Craandijk J, Bulthuis HM, Hutter J, Varoufaki AS, van Steenberghe TJ. *Peptostreptococcus micros* smooth and rough genotypes in periodontitis and gingivitis. *J Periodontol.* 2000; 71(2): 209-18.

46. Lai CH, Listgarten MA, Shirakawa M, Slots J. *Bacteroides forsythus* in adult gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1987; 2(4): 152-7.
47. Loesche WJ. Importance of nutrition in gingival crevice microbial ecology. *Periodontics.* 1968; 6(6): 245-9.
48. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994; 5: 66-77.
49. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1979; 6(5): 351-82.
50. Socransky SS, Haffajee AD. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *J Periodontal Res.* 1991; 26(3 Pt 2): 195-212.
51. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992; 63(4): 322-31.
52. Tanner AC, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol.* 1979; 6(5): 278-307.
53. Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. The rationale for periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 1995; 9: 7-13.
54. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol 2000.* 2004; 36: 98-120.
55. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1): 443-90.
56. Lavanchy DL, Bickel M, Baehni PC. The effect of plaque control after scaling and root planing on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1987; 14(5): 295-9.
57. Mousques T, Listgarten MA, Stoller NH. Effect of sampling on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodontal Res.* 1980; 15(2): 137-43.
58. Tanner AC, Goodson JM. Sampling of microorganisms associated with periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol.* 1986; 1(1): 15-22.
59. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol.* 1979; 50(10): 495-509.
60. Sherman PR, Hutchens LH, Jewson LG, Moriarty JM, Greco GW, McFall WT. The effectiveness of subgingival scaling and root planning. I. Clinical detection of residual calculus. *J Periodontol.* 1990; 61(1): 3-8.
61. Hammerle CH, Joss A, Lang NP. Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J Clin Periodontol.* 1991; 18(4): 233-9.
62. Doungudomdacha S, Rawlinson A, Walsh TF, Douglas CW. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(5): 437-45.
63. Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T. Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med.* 2002; 30(1): 60-6.
64. Yilmaz S, Algan S, Gursoy H, Noyan U, Kuru BE, Kadir T. Evaluation of the clinical and antimicrobial effects of the Er:YAG laser or topical gaseous ozone as adjuncts to initial periodontal therapy. *Photomed Laser Surg.* 2013; 31(6): 293-8.
65. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(5): 324-34.
66. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol.* 1999; 70(6): 574-80.
67. Ali RW, Lie T, Skaug N. Early effects of periodontal therapy on the detection frequency of four putative periodontal pathogens in adults. *J Periodontol.* 1992; 63(6): 540-7.
68. Chaves ES, Jeffcoat MK, Ryerson CC, Snyder B. Persistent bacterial colonization of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(12): 897-903.
69. Christersson LA, Slots J, Rosling BG, Genco RJ. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1985; 12(6): 465-76.
70. Gmur R, Strub JR, Guggenheim B. Prevalence of *Bacteroides forsythus* and *Bacteroides gingivalis* in subgingival plaque of prosthodontically treated patients on short recall. *J Periodontal Res.* 1989; 24(2): 113-20.
71. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(10): 767-76.
72. Mombelli A, Gmur R, Gobbi C, Lang NP. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. II. Characterization of isolated strains and effect of mechanical periodontal treatment. *J Periodontol.* 1994; 65(9): 827-34.
73. Nieminen A, Siren E, Wolf J, Asikainen S. Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(2): 153-61.
74. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(4): 346-54.
75. Renvert S, Wikstrom M, Dahlen G, Slots J, Egelberg J. On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol.* 1990; 17(6): 351-5.
76. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol.* 1990; 61(9): 579-84.
77. Shiloah J, Patters MR. Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol.* 1996; 67(2): 130-9.
78. Asikainen S, Alaluusua S, Saxen L. Recovery of *A. actinomycetemcomitans* from teeth, tongue, and saliva. *J Periodontol.* 1991; 62(3): 203-6.

79. Van der Velden U, Van Winkelhoff AJ, Abbas F, De Graaff J. The habitat of periodontopathic micro-organisms. *J Clin Periodontol.* 1986; 13(3): 243-8.
80. Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U, Clement M, De Graaff J. Intra-oral distribution of black-pigmented *Bacteroides* species in periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol.* 1988; 3(2): 83-5.
81. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1): 115-81.
82. Plinius Secundus Maior G. *Naturalis Historiae* (77 ad). 28: 36-135.
83. Pasteur L, Joubert JF. Charbon et septicemie. *CR Soc Biol Paris* 1877; 85: 101-15.
84. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefactions. In: Metchnikoff E, Mitchell PC, eds. *The prolongation of life; optimistic studies.* London: Heinemann W; 1907. p. 161-83.
85. Vasiljevic T, Shah NP. Probiotics - From Metchnikoff to bioactives. *Int Dairy J.* 2008; 18: 714-28.
86. Salminen S, Deighton MA, Benno Y, Gorbach SL. Lactic acid bacteria in health and disease. In: Salminen S, von Wright A, eds. *Lactic acid bacteria: microbiology and functional aspects.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. p. 211-54.
87. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009; 44(1): 26-46.
88. Lee KY, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Tech.* 1995; 6(7): 241-45.
89. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27(3): 202-9.
90. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Salminen S. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int Dairy J.* 1999; 9(1): 43-52.
91. Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee YK. Probiotics: how should they be defined? *Trends Food Sci Tech.* 1999; 10(3): 107-10.
92. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut.* 1991; 32(4): 439-42.
93. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, Tambasco R, Calabrese C, Campieri M. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(21): 3306-13.
94. Fooks LJ, Fuller R, Gibson GR. Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. *Int Dairy J.* 1999; 9: 53-61.
95. Shanahan F. A commentary on the safety of probiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41(4): 869-76.
96. Stamatova I, Meurman JH. Probiotics: health benefits in the mouth. *Am J Dent.* 2009; 22(6): 329-38.
97. Stamatova I, Meurman JH. Probiotics and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2009; 51: 141-51.
98. 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.
99. 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(11): 1025-35.
100. Matsuoka T, Sugano N, Takigawa S, Takane M, Yoshimura N, Ito K, Koga Y. Effect of oral *Lactobacillus salivarius* TI 2711 (LS 1) administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque. *J Jpn Assoc Periodontol.* 2006; 48(4): 315-24.
101. 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. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(6): 506-13.
102. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marin MJ, Sanchez-Beltran MC, Llama-Palacio A, Sanz M. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(8): 736-44.
103. Hallstrom H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlen G, Renvert S, Twetman S. Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontol Scand.* 2013; 71(3-4): 828-33.
104. Grudianov AI, Dmitrieva NA, Fomenko EV. Use of probiotics Bifidumbacterin and Acilact in tablets in therapy of periodontal inflammations. *Stomatologiya (Mosk).* 2002; 81(1): 39-43.
105. Volozhin AI, Il'in VK, Maksimovskii Iu M, Sidorenko AB, Istranov LP, Tsarev VN, Istranova EV, Aboians RK. Development and use of periodontal dressing of collagen and *Lactobacillus casei* 37 cell suspension in combined treatment of periodontal disease of inflammatory origin (a microbiological study). *Stomatologiya (Mosk).* 2004; 83(6): 6-8.
106. Slawik S, Staufienbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, Eberhard J. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(7): 857-63.
107. Staab B, Eick S, Knofler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(10): 850-6.
108. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(5): 354-62.