

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN GİNGİVİTİSLİ BİREYLERDE PROBİYOTİK
TABLET KULLANIMININ KLİNİK, MİKROBİYOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE-PLASEBO KONTROLLÜ KLİNİK ÇALIŞMA**

Diş Hekimi Nuray ERCAN

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ebru OLGUN ERDEMİR

ORTAK DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet YALIM

**Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
Desteklenmektedir.
Proje No: 2014/01**

2016 - KIRIKKALE

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
TABLO VE ŞEKİLLER.....	VIII
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Gingivitis.....	3
1.1.1.Gingivitisin Periodontitise Dönüşümüne Neden Olan Faktörler	5
1.2.Periodontal Hastalığın Mikrobiyolojisi.....	6
1.3.Periodontal Hastalıkta Histopatolojik Değişiklikler.....	10
1.4.Periodontal Hastalığın Oluşmasında Konak Faktörü.....	12
1.5.Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri.....	15
1.5.1.Sigara.....	16
1.6.Gingivitis Tedavisi.....	20
1.6.1.Şiddetli Periodontal Hastalığın Kontrolünde Kimyasal Ajanların Kullanımı.....	21
1.6.2.Gingivitis Tedavisinde Konak Modülasyonu.....	24
1.7.Probiyotikler.....	26
1.7.1.Tarihçesi.....	28
1.7.2.Probiyotiklerin İşleyiş Mekanizması.....	31
1.7.3.Probiyotiklerin Güncel Tıptaki Uygulamaları.....	32
1.7.4.Probiyotik Ürünleri.....	33
1.7.5.Oral Kavite Probiyotikler için Doğal Bir Yaşam Alanı Mıdır?.....	34
1.7.6.Probiyotiklerin Oral Bölgedeki Etki Mekanizması.....	36
1.7.7.Probiyotiklerin Periodontal Sağlıktaki Rolü.....	41
1.7.8.Probiyotiklerin Oral Bölgedeki Diğer Kullanım Alanları.....	44

1.7.9.Probiyotiklerin Bilinen Diğer Etkileri.....	46
1.7.10.Yan Etki ve Güvenilirlik	47
1.8.Prebiyotikler	48
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
2.1.Çalışma Dizaynı	52
2.2.Tedavi.....	54
2.3.Klinik Ölçümler	55
2.4.Mikrobiyolojik Değerlendirmeler.....	56
2.4.1.Mikrobiyolojik Örneklerin Toplanması	56
2.4.2.Mikrobiyolojik Analiz.....	57
2.5.Biyokimyasal Analiz.....	59
2.5.1.DOS Toplanması.....	59
2.5.2.DOS Örneklerinin Hazırlanması.....	60
2.5.3.DOS Örneklerinde IL-6, IL-8, IL-10 Seviyelerinin Analizi.....	60
2.5.4.Verilerin İstatistiksel Analizi.....	63
3.BULGULAR	65
3.1.Çalışma Popülasyonu ve Demografikleri.....	65
3.2 Her Ölçüm Zamanında Gruplarda Değerlerin Karşılaştırılması	67
3.3. Her Grupta Ölçüm Zamanlarında Değerlerin Karşılaştırılması	71
3.4.Her Grupta Zamana Bağlı Değişimin İncelenmesi.....	77
4.TARTIŞMA VE SONUÇ	82
5.KAYNAKLAR.....	108
6.EKLER.....	138
7.ÖZGEÇMİŞ	141

ÖNSÖZ

Doktora eğitimime başladığım ilk günden itibaren bana yol gösteren, engin bilgisi ve tecrübelerinden faydalandığım kadar insani ve ahlaki değerleri ile de beni aydınlatan, attığım her adımda sevgisini ve desteğini esirgemeyen bana her daim güvenen, benim de her zaman sevgiyle hatırlayacağım ve uzmanlık öğrencisi olmaktan gururla bahsedeceğim çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ebru OLGUN ERDEMİR'e,

Doktora eğitimimiz boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra güler yüzlerinin de bizlerden hiç esirgemeyen ortak danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet YALIM ve Sayın Prof. Dr. Gönen ÖZCAN'a,

Doktora eğitimim boyunca çok büyük desteğini gördüğüm, değerli yardım ve katkılarıyla hep yanımda olan sevgili hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Meltem HENDEK'e,

Mesleki ve doktora eğitimim üzerinde katkıları ve emekleri olan Sayın Doç. Dr. Serhat DEMİNER ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülen KAMAK'a,

Doktora eğitimim süresince ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlanmış olduğum değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Gencay KEÇELİ ve Doç. Dr. Serhat KÖSEOĞLU'na,

Çalışmalarım sırasında değerli görüş ve fikirlerine başvurduğum Sayın Prof. Dr. Oğuz KUL'a ve tezimin analizlerinin gerçekleştirilmesinde bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Üçler KISA'ya,

Eğitim hayatımda karşılaştığım tüm zorlukları atlatmamda katkısı olan ve varlıklarıyla bana güç veren, birlikte bir sürü anı biriktirdiğim canım arkadaşlarım Dt. Feyza ÖNER, Dt. Hümeysra TURKAL, Dt. Burcu KARAKOYUNLU, Dt. Serdar Yücel ÖZKAN, Dt. Mustafa Serdar EVGİNER, Dt. Sema ÖKTEM, Dt. Ömer ÖNER ve Dt. Mustafa TURKAL'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve desteklerini benden esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dt. Harika Gonca Yıldırım, Dt. Rana AKAY, Dt. Ahmet BEYCAN, Dt. Didem BEZİRCİ, Dt. Selva SÜME KEŞİR, Dt. Gizem YÜCESOY, Dt. Şükran BAKIR ve bölümümüzün hemşire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, hayatımın her döneminde beni destekleyip, daima yanımda olan herşeyden çok sevdiğim sevgili annem Meliha ERCAN, sevgili babam Rafet ERCAN ve sevgili ablam Esra ERCAN KUTLUOĞLU'na,

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle,

Teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

μm	: Mikrometre
A. naeslundii	: Actinomyces naeslundii
A.a.	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
ADA	: Amerikan Diş Hekimliği Birliği
AMP	: Antimikrobiyal peptid
B. bifidum	: Bifidobacterium bifidum
B. dentium	: Bifidobacterium dentium
B. lactis	: Bifidobacterium lactis
B. longum	: Bifidobacterium longum
C. albicans	: Candida albicans
CRP	: C-reaktif protein
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E. coli	: Escherichia coli
E. corrodens	: Eikenella corrodens
E. faecium	: Enterococcus faecium
E. faecalis	: Enterococcus faecalis
ELISA	: Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Analiz
F. nucleatum	: Fusobacterium nucleatum
FTÇ	: Fosfat Tampon Çözeltisi
Gİ	: Gingival İndeks
GTÖ	: Gıda ve Tarım Örgütü
H. parainfluenza	: Hemophilus parainfluenza
IFN- γ	: Interferon- γ
IP-	: Interferon-gamma-indüklü protein
Ig	: İmmüoglobülin
IL-	: İnterlökin-
kGZ-PZR	: Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

KYD	: Kök yüzeyi düzleştirmesi
L. acidophilus	: Lactobacillus acidophilus
L. brevison	: Laktobacillus brevison
L. bulgari	: Laktobacillus bulgari
L. casei	: Lactobacillus casei
L. fermentum	: Lactobacillus fermentum
L. gasseri	: Lactobacillus gasseri
L. lactis	: Lactobacillus lactis
L. paracasei	: Lactobacillus paracasei
L. plantarum	: Lactobacillus plantarum
L. reuteri	: Lactobacillus reuteri
L. rhamnosus	: Lactobacillus rhamnosus
L. salivarius	: Lactobacillus salivarius
LPS	: Lipopolisakkait
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
n	: Sayı
NBL	: Nobel
NSAİİ	: Nonsteroidal Anti-enflamatuvar İlaç
pg	: Pikogram
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	: Prevotella intermedia
Pİ	: Plak İndeksi
PgE2	: Prostaglandin E2
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PSD	: Polimikrobiyal sinerji ve disbiosiz
S. crisetus	: Streptococcus crisetus
S. mitis	: Streptococcus mitis
S. mutans	: Streptococcus mutans
S. oralis	: Streptococcus oralis

S. rattus	: Streptococcus rattus
S. salivarius	: Streptococcus salivarius
S. sanguis	: Streptococcus sanguis
S. sobrinus	: Streptococcus sobrinus
S. thermophilus	: Streptococcus thermophilus
S. uberis	: Streptococcus uberis
T. denticola	: Treponema denticola
T. forsythia	: Tannerella forsythia
Th-	: T yardımcı
TGF	: Transforming Growth Faktör
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
W. cibaria	: Weissella cibaria
yy	: Yüzyıl

TABLO VE ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Çalışma dizaynı

Şekil 2.2 Çalışmada kullanılan test ve plasebo tabletleri

Şekil 3.1 Çalışmanın akış şeması

Şekil 3.2 Tüm gruplardaki klinik parametrelerin (Pİ, Gİ, DOS hacmi) ortanca değerlerinin zamana bağlı değişimi

Şekil 3.3 Tüm gruplardaki biyokimyasal parametrelerin (IL-6, -8, -10) ortanca değerlerinin zamana bağlı değişimi.

Şekil 3.4 Tüm gruplardaki mikrobiyolojik parametrelerin (*C. rectus*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*) ortanca değerlerinin zamana bağlı değişimi.

Tablo 1.1 Gingivitis oluşumunu modüle eden sistemik faktörler

Tablo 1.2 Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların listesi

Tablo 2.1 Çalışmada kullanılan NBL Probiyotik Optima Çiğneme Tableti İçeriği

Tablo 2.2 kGZ-PZR primer dizaynı için kullanılan şablon sekanslarının genom büyüklüğü, ağırlığı ve erişim numarası

Tablo 2.3. Primer sekansları ve özellikleri

Tablo 3.1 Çalışılan gruplarda genel olarak yaş değerleri, cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumlarının karşılaştırılması

Tablo 3.2 Belirtilen değişkenlerin başlangıç değerlerinin gruplarda genel olarak karşılaştırılması

Tablo 3.3 Belirtilen değişkenlerin 1. ay değerlerinin gruplarda genel olarak karşılaştırılması

Tablo 3.3a Değişkenlerin 1. ay değerlerinin gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

Tablo 3.4 Belirtilen değişkenlerin 2. ay değerlerinin gruplarda genel olarak karşılaştırılması

Tablo 3.4a Değişkenlerin 2. ay değerlerinin gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

Tablo 3.5 T(+) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Tablo 3.5a Değişkenlerin T(+) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Tablo 3.6 T(-) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Tablo 3.6a Değişkenlerin T(-) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Tablo 3.7 K(+) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Tablo 3.7a Değişkenlerin K(+) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Tablo 3.8 K(-) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Tablo 3.8a Değişkenlerin K(-) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Tablo 3.9 Belirtilen değişkenlerin başlangıç ile 2. ay değerlerinin farklarının gruplarda karşılaştırılması

Tablo 3.9a Değişkenlerin başlangıç ile 2. ay değerleri farklarının gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

ÖZET

Sigaranın periodontal tedavi yanıtını olumsuz etkilediği bilinmekte ve bu etkisini engelleyecek yaklaşımlar araştırılmaktadır. Probiyotiklerin, kommensal florayı artırarak ve periodontopatojenlerin kolonizasyonunu önleyerek gingival enflamasyon ile ilişkili mikrobiyolojik geçişi engellediği düşünülmektedir. Sigara içen gingivitisli bireylerde probiyotik kullanımının periodontal durumu olumlu yönde etkileyeceği düşünülebilir. Bu çalışmanın amacı, sigara içen ve içmeyen, gingivitisli bireylerde probiyotik tablet kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve enflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştırmaktır.

Bu çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma olarak planlanmıştır. Gingivitisli 80 hasta sigara içme durumlarına göre sınıflandırıldıktan sonra (40 sigara içen (+), 40 sigara içmeyen (-)) her iki grup randomize olarak plasebo (K) veya probiyotik tablet (T) gruplarına dağıtılmıştır. Her bireye 30 gün boyunca günde bir kere buldukları gruplara göre 1 adet plasebo veya test tableti verilmiştir. Tüm hastalara deney periyodundan önce polisaj (lastik fırça ve abrazyon pat) ve diş yüzey temizliğini içeren mekanik debridman yapılmıştır. Tüm bireylerden plak ve gingival indeksleri içeren klinik parametreler ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) / subgingival plak örnekleri 0. (başlangıç), 30. (1. ay) ve 60. (2. ay) günlerde elde edilmiştir. DOS'ndaki interlökin (IL)-6, IL-8 ve IL-10 seviyelerine enzim bağlı immunosorbent analiz (ELISA) ile bakılmıştır. Subgingival plak örnekleri kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (kGZ-PZR) ile analiz edilmiştir. Klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik sonuç değişkenleri gruplar arası ve grup içinde kıyaslanmıştır.

Başlangıçta sadece gingival indeksin (Gİ) sigara içen gruplarda (+) içmeyenlere (-) göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Tüm gruplardaki tüm klinik ve biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde zamana bağlı azaldığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Fakat test gruplarında, kontrol gruplarına göre DOS hacmi ve DOS IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Plak indeksi (PI), K(+) grubunda T(-) grubuna kıyasla ve K(-) grubunun Gİ'si, T(+) grubuna göre 1. ayda daha yüksek izlenmiştir ($p<0.05$). DOS hacmi

açısından gruplar arası herhangi bir zaman aralığında bir fark izlenmezken, Pİ'i sigara içen gruplarda içmeyenlere göre 2. ayda daha yüksek izlenmiştir ($p<0.05$). K(-) grubundaki DOS IL-8 seviyeleri ve her iki kontrol grubundaki IL-6, T(+) grubuna göre ve kontrol gruplarındaki IL-10 seviyeleri T(-) grubuna göre 2. aylık takipte istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir ($p<0.05$). Mikrobiyolojik değişkenler açısından grup içi ve gruplar arası anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, yardımcı tedavi olarak probiyotik tabletlerin kullanımı sigara durumundan bağımsız olarak plasebo gruplarına kıyasla DOS hacmi ve IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri açısından terapötik sonuçları geliştirdiği ve sigara içen ve içmeyen gingivitisli bireylerde subklinik bir yarar sağladığı görülmüştür. En iyi sonuçlar kontrol gruplarına kıyasla her iki test grubunda elde edilmiş olmasına rağmen, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında bir farka rastlanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Gingivitis, probiyotik, sigara, mikrobiyoloji, dişeti oluğu sıvısı.

ABSTRACT

The Effect of Probiotic Tablet Usage on The Clinical, Microbiological and Biochemical Parameters in Smokers and Nonsmokers Individuals With Gingivitis: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial

The negative effects of smoking on periodontal therapy were well known and many approaches were investigated to prevent of its effect. The use of probiotics have been proposed, based on their mechanism of action of enhancing the commensal flora and preventing the colonization of true pathogens, and thus, preventing the microbiological shifts associated with gingival inflammation. It can be hypothesized that the use of probiotics in smoker patients with gingivitis can be considered to have a positive effect on periodontal status. The aim of this study is to evaluate the efficacy of oral administration of probiotic tablets on the clinical, microbiological parameters and the levels of selected inflammatory mediators in gingival crevicular fluid (GCF) in smokers and nonsmokers with gingivitis.

This study designed as a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. Eighty patients with gingivitis, were following stratification for smoking (40 smokers (+), 40 non-smokers (-)), randomly assigned to two groups to receive probiotic (T) or placebo (C) tablets. Each subject was instructed to chew one tablet per day, during 30 days. All patients received mechanical debridement procedure including tooth-polishing (rubber cup and abrasive paste) and scaling before the experimental period. Clinical parameters including plaque and gingival indices and GCF/subgingival plaque samples obtained from all subjects on days 0 (baseline), 30 (1. ay), and 60 (2. ay). The GCF levels of interleukin (IL)-6, IL-8 and IL-10 determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Subgingival samples were analysed by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Clinical, biochemical and microbiological outcome variables were compared between and within groups.

At baseline only gingival index (GI) was significantly lower in both smoker groups (+) than non-smokers (-) ($p < 0.05$). Statistical analyses demonstrated

significant time-dependent reduction with treatment compared to baseline in all clinical and biochemical parameters for all groups ($p < 0.05$). But more favourable results were obtained for GCF volume and GCF levels of IL-6, IL-8 and IL-10 generally in test groups than control groups. Plaque index (PI) was significantly higher at C(+) compared to T(-) group and GI of C(-) group was higher than the T(+) group at 1 month ($p < 0.05$). GCF volume did not show significantly intergroup difference at any time interval whereas PI was significantly higher in both smoker groups compared with the non-smoker groups in 2-month follow-up ($p < 0.05$). GCF levels of IL-8 in C(-) group, IL-6 in both control groups were significantly higher compared to T(+) group and IL-10 in both control groups were significantly higher compared to T(-) group at 2 month follow up ($p < 0.05$). There were no significant changes between and within the groups in the microbiological variables.

In conclusion, adjunctive probiotic tablets enhances therapeutic outcomes regardless of smoking compared with placebo according to the GCF volume and levels of IL-6, IL-8 and IL-10 variables, resulting in subclinic benefit in both smokers and non-smokers with gingivitis. Although more favourable results were obtained in both test groups compared to control groups, there were no differences among the smokers and non-smokers for both test and control groups.

Key Words: Gingivitis, probiotic, smoking, microbiology, gingival crevicular fluid

1.GİRİŞ

Plağa bağılı gingivitis dişeti hastalıkları içerisinde en sık görülen hastalıktır ve dişeti dokularının mikrobiyal plak gibi lokal faktörlere karşı gösterdiği enflamatuvar bir yanıtıdır (Newman ve ark. 2007). Supragingival plağın mekanik olarak uzaklaştırılması gingivitis önlemede en etkili yöntem olarak düşünülmektedir (Löe ve ark. 1965), fakat birçok kişi plak kontrolünü yeterince iyi yapamamaktadır ve gingivitis prevalansı artmaya devam etmektedir (Oliver ve ark. 1998, Sheiham ve Netuveli 2002). Bu nedenle çeşitli antimikrobiyal ürünlerin gingivitis ve plağı azaltmadaki yardımcı etkinlikleri araştırılmaktadır (Wu ve Savitt 2002). Bunlara alternatif koruyucu araç olarak probiyotiklerin, kommensal florayı artırarak ve patojenlerin kolonizasyonunu önleyerek gingival enflamasyon ile ilişkili mikrobiyolojik geçişi engellediği düşünülmektedir (Sazawal ve ark. 2006, Tursi ve ark. 2010).

Yaşayan mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotik bakterilerin yeterli miktarlarda kullanımının konak sağlığı için faydalı olduğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmektedir (WHO 2001). Her ne kadar etki mekanizması tam aydınlatılamamış olsa da, nispeten zararsız olan bu mikroorganizmaların patojenlerle savaştığı ve immün sisteme etki ederek lokal ve sistemik olarak sağlık durumunu geliştirdiği düşünülmektedir. Probiyotik bakterilerin gastrointestinal hastalıklardaki yararlı etkileri iyi bilinirken, (Fuller ve Gibson 1997, Reid ve ark. 2003, Gill ve Prasad 2008) oral enfeksiyonlar üzerindeki muhtemel rolü hala araştırılmaktadır (Meurman 2005, Twetman ve Steckslen-Blicks 2008, Teughels ve ark. 2008). Gingivitis ve periodontitis bakteriyel enfeksiyonların sebep olduğu diş destekleyen dokularda oluşan kronik enflamatuvar hastalıklardır (Pihlstrom ve ark. 2005). Periodontal hastalıklar, hastalıklı dokularda kızarıklık, ödem ve sık kanama ile karakterizedir (Papapanou 1999). Daha önce yapılan klinik çalışmalarda *laktobasil* ve *bifidobakter* probiyotik suşlarının çürük ile ilişkili bakterilerin tükürükteki seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Çağlar ve ark. 2005b, Çağlar ve ark. 2006, Çağlar ve ark. 2007). Periodontal durumlarda ise Teughels ve ark. (2007) yararlı bakterilerin köpeklerde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (KYD) işlemlerine ek olarak

kullanılmasının periodontal ceplerdeki patojenlerin rekolonizasyonunu engellediği ve sondalamada kanamayı azalttığını bulmuşlardır. Diğer yapılan klinik çalışmalarda ise probiyotik içeren sakızların veya tabletlerin düzenli kullanımının orta-şiddetli gingival enflamasyon prevalansını azalttığı, plak indeksi ve cep derinliklerinde düzelmelere sebep olduğu belirtilmiştir (Krasse ve ark. 2006, Shimauchi ve ark. 2008). Ayrıca mikrobiyolojik örneklerde ve DOS'nda bakılan belirteçlerde de olumlu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Tvetman ve ark. 2009, Slawik ve ark. 2011).

Sigaranın periodontal hastalıkların ilerlemesi ve insidansı için major risk faktörü olduğu birçok epidemiyolojik kanıtlarla saptanmıştır (Bergstrom ve ark. 2000, Bergstrom 2004, Borrell ve Papapanou 2005, Bergstrom 2006). Ayrıca sigaranın birçok doğal ve kazanılmış immün cevap yollarını da bozduğu düşünülmektedir (Kinane ve Chestnutt 2000). Oral veya periferik nötrofillerin fagositoz (Macfarlane ve ark. 1992), superoksit ve hidrojen peroksit oluşumu (Pabst ve ark. 1995), integrin ekspresyonu (Ryder ve ark. 1998) ve proteaz inhibitör üretimi (Persson ve ark. 2001) gibi birçok fonksiyonu sigara tarafından negatif olarak etkilenmektedir. Yıllardır sigaranın periodontal hastalığa yatkınlığı artırmasının baskın nedeni olarak enflamatuvar ve immün cevapta değişikliğe neden olması gösterilmiştir (Giannopoulou ve ark. 2003, Apatzidou ve ark. 2005, Palmer ve ark. 2005). Günümüzde ise artık, sigaranın subgingival çevrede bakterilerin sayıca artışına ve uzun dönem kolonizasyonuna neden olduğu belirtilmektedir (Zambon ve ark. 1996, Kumar ve ark. 2011). Sigara içenlerin 'sağlıklı' biyofilmlerinde yüksek sayıda patojen bulunmasının yanısıra, bakteri plağı uzaklaştırılmasından sonra bile devam eden konak cevabına sahip oldukları gösterilmiştir (Matthews ve ark. 2013). Sigara kullanımının, immünolojik olayları ve konak-bakteri etkileşimlerini negatif etkileyerek periodontal sağlığı kötü etkilemesinin (Apatzidou ve ark. 2005, Matthews ve ark. 2013) yanısıra periodontal tedaviye yanıtı da bozduğu gösterilmiştir. Sigaranın periodontal tedaviye olumsuz etkisini engelleyecek yaklaşımlar araştırılmaktadır (Guarnelli ve ark. 2010, Chandra ve ark. 2011, Agarwal ve ark. 2012, Chandra ve ark. 2012). Yapılan bir çalışmada probiyotik kullanımının yüksek periodontal hastalık riski taşıyan bireylerde periodontal sağlığı geliştirdiği ve koruduğu gösterilmiştir

(Shimauchi ve ark. 2008). Bugüne kadar probiyotik tablet kullanımının sigara içen gingivitisli bireylerde kullanımını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu bilgiler ışığında sigara içen gingivitisli bireylerde probiyotik kullanımının periodontal durumu olumlu yönde etkileyeceği düşünülebilir. Bu çalışmanın amacı, sigara içen ve içmeyen, gingivitisli bireylerde probiyotik tablet kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve pro- ve anti-enflamatuvar belirteçler üzerine etkisini araştırmaktır.

1.1.Gingivitis

Periodontal hastalık çeşitli evreleri kapsamaktadır ve yetişkinler arasındaki kronik durumlar içinde en yaygın görülenidir (Albandar ve Rams 2002). Gingivitis, biyofilm veya plak birikimi nedeni ile oluşan dişi çevreleyen ve koruyan oral mukozanın kollajen yapıdaki dokularının iltihabıdır. Bu kompleks gingival marjin (dişetin görünür kenarı), gingival sulkus (veya oluk), serbest dişeti (alveol kretinin üstünde uzanan dişetin hareketli kenarı) ve altındaki kemik ve sement üzerine kollajen fibriller ile bağlanan yapışık dişetinden oluşmaktadır (Cope ve Cope 2011a). Gingivitis toplumun yaklaşık %90'nını hayatının bir evresinde etkilemektedir (Albandar ve Rams 2002).

Diş hekimleri tarafından görülen en yaygın hastalık olan gingivitis için risk faktörleri çoğunlukla göz ardı edildiğinden hastalığın altında yatan nedenler hala tam olarak bilinmemektedir. Kronik gingivitis yetişkin popülasyonun çoğunda değişen şiddetlerde görülebilmektedir ve aynı zamanda tüm yaşları etkileyebilmektedir. Sebep olan faktörler, mikroorganizma ve yemek artıklarının diş etrafında birikmesi ile ilişkili lokal faktörler, hormonal değişikliklere sebep olan hastalıkları kapsayan sistemik faktörler ve bazı yaşam tarzı ile ilişkili faktörler olarak sınıflandırılmakta ve bu faktörler hastalık riskini artırabilmektedir (Cope ve Cope 2011b).

Normal sağlıklı dişeti sıkı bir yapıya sahip, pembe renk ile karakterizedir. İnterdental alandaki sağlıklı dişeti dokuları sıkı, sondalamada kanamayan bir yapıya sahiptir ve dişler arasındaki kontakt noktasının altındaki boşluğu tamamen

doldurmaktadır. Sağlıklı dişeti pürüklü yapı görünümüne sahiptir ve dişeti marjinleri diş üzerinde bıçak sırtı şeklinde sonlanmaktadır. Teoride, normal sağlıklı dişetinde histolojik olarak bir enflamasyon belirtisi beklenmezken, bu ideal durum mikroskopik doku kesitlerinde nadiren görülmektedir. Bunun nedeni; her ne kadar birçok insan gingival dokuları klinik olarak sağlıklı bir görünüme sahipse de mikrobiyal plağın sürekli var olmasından dolayı hafif enflamasyon oluşmaktadır. Dişetin çok sağlıklı olduğu durumlarda bile dişetinde nötrofil veya polimorfonükleer lökositlerden (PMNL) oluşan lökosit infiltrasyonu izlenmektedir. Subgingival plak örnekleri mikroskop altında incelendiğinde, açık bir şekilde plak mikroorganizmaları ve nötrofiller gözlenebilmektedir. Periodontal cep veya dişeti oluşunda toplanan nötrofiller bakteriler tarafından salınan kemotaktik peptidler tarafından bölgeye çekilmektedir. Ayrıca bakterilerin hasar verdiği epitel hücreleri yine çoğunlukla nötrofillerden oluşan lökositlerin bölgeye çekilmesini sağlayan sitokinleri salgılar. Cep içinde toplanan nötrofiller bakterileri fagosite edip sindirerek bakterilerin cepten uzaklaştırılmasını sağlarlar. Eğer nötrofiller fagositoz sonucunda bakteri ile aşırı yüklenirlerse degranülasyona veya patlamaya uğrarlar. Bu durum nötrofillerden toksik enzimler salınmasına ve dolayısıyla doku hasarına neden olmaktadır. Bu nedenle nötrofiller hem yardımcı hem de potansiyel bir tehlike olarak görülmektedir. Nötrofil savunması bazı durumlarda bakteriyel yüklenmeyi iyi kontrol edip azaltabilmektedir ve gingivitis lezyonlarının ilerlemesini önlemede önemli bir unsur olarak düşünülmektedir. Bununla beraber mikrobiyal dental plağın aşırı olduğu durumlarda nötrofiller ve bariyer epitelyal hücreleri enfeksiyonu kontrol etmede yetersiz kalmakta ve sonucunda gingival dokular enflame hale gelmektedir, bu durum klinikte gingivitis olarak tanımlanmaktadır (Kinane 2001). Birçok bireyde gingivitisin klinik belirtileri plak birikiminden 10-20 gün sonra gelişmektedir (Van der Weijden ve ark. 1994). Gingivitis klinikte kızarıklık, ödem ve sondalamada kanamada artış şeklinde görülmektedir. Eğer plak uzaklaştırılır ve kontrol altına alınırsa bu aşamada gingival enflamasyon geri dönüşümlüdür (Löe ve ark. 1965). Gingivitisin erken aşamalarında klinik değişiklikler oldukça hafif görülmektedir. Bununla beraber mikroskopik incelemede dokularda belirgin histopatolojik değişiklikler saptanmaktadır (Kinane 2001).

1.1.1. Gingivitisin Periodontitise Dönüşümüne Neden Olan Faktörler

Goodson ve ark. (1982) bazı dişlerin etrafındaki bazı bölgelerde nedeni daha anlaşılamayan bir nedenle gingival enflamasyonun sıklıkla devam ettiğini ve periodontal yıkıma doğru ilerlediğini söylemişlerdir.

Periodontal hastalığındaki bakteriyel plağın rolü hakkında 2 hipotez bulunmaktadır: spesifik ve non-spesifik plak hipotezi (Loesche 1976). Spesifik plak hipotezinde; hastalık oluşumunda sınırlı sayıda organizma aktif rol oynarken (Moore ve ark. 1987), non-spesifik plak hipotezinde plak içindeki birçok heterojen organizma karışımının rol oynadığı düşünülmektedir (Theilade 1986). Marsh bu iki hipotezi birleştirmiş ve 'ekolojik plak hipotezini' ortaya atmıştır (Marsh 1994). Bu hipoteze göre anahtar rol oynayan bir çevresel faktördeki değişim resident plak mikroflorasının dengesinin değişimini tetikleyebilmektedir. Potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar gingival sağlık durumunda iken çok az rekabet etme özelliğine sahiptirler ve intermikrobiyal antagonizm ile baskılanabilmektedirler. Enflamasyon bölgelerinde DOS, subgingival plak miktarı ve kompozisyonundaki değişimlerle birlikte artmaktadır (Slots 1977, Daly ve Highfield 1996, Ramberg ve ark. 1996). Gingival enflamasyona sahip bireylerde gingivitis olmayanlar ile kıyaslandığında klinik olarak daha çok yeni plak oluşumu gözlenmiştir (Daly ve Highfield 1996, Ramberg ve ark. 1996). DOS'ndaki proteinler, glikoproteinler ve hemin gibi kofaktörler bakteri için yeni besin olarak rol almaktadırlar. Ayrıca enflamatuvar cevap daha önceden düşük seviyelerde olan zorunlu anaerob ve asakkarolitik gram-negatif bakterilerin çoğalmasına neden olacak plak biyokütlesi ve pH'ta artışa neden olmaktadır. Doku hasarı hem subgingival mikroflora hem de fagositoz sırasında salınan lizozomal enzimler tarafından oluşmaktadır (Marsh 1994). Marsh (1994); ardısıra gelişen bu olayların periodontal hastalığın mikrobiyal etyolojisindeki total spesifite eksikliğini açıkladığını düşünmüştür.

Periodontitisten önce her zaman gingivitis oluşmaktadır. Fakat her gingivitisin periodontitise dönüşmediği, gingivitisin periodontitise ilerlemeden yıllarca kalabildiği belirtilmiştir (Sheilham 1997).

1.2.Periodontal Hastalığın Mikrobiyolojisi

Kültür çalışmalarında ve daha yakın zamanlarda yapılan moleküler çalışmalarda bakterilerin tanımlanmasına göre, ağız kavitesinde 700 bakteri türünden daha fazla bakterinin bulunduğu düşünülmektedir (Aas ve ark. 2005, Paster ve ark. 2006) ve bir bireydeki rezident mikrobiyota 30 ila 100 türü içermektedir (Aas ve ark. 2005, Paster ve ark. 2006, Aas ve ark. 2008). Yıkıcı periodontal hastalığın patogeneğinde ise bu sayı içinden sadece 10-20 türün rol üstlendiği öngörülmektedir (Socransky ve Haffajee 1994). Bu bakteri türlerinin periodontal dokularda yaşamak ve hasar oluşturmak için öncelikle kolonize olmaları gerekmektedir. Mikropların subgingival bölgelerde kolonize olmaları için;

1) Periodontal dokulara tutunması,

2) Çoğalması,

3) Kendi habitatındaki diğer mikroplarla rekabet etmesi,

4)Kendilerini konak savunma mekanizmalarına karşı korumaları gerekmektedir (Kinane 2001).

Diş plağının (ağız biyofilm tabakası) oluşumu dinamik ve kompleks bir süreçtir. Diş yüzeyi tamamen temizlendikten hemen sonra tükürük proteinleri ve glikoproteinler mine üzerine adsorbe olurlar ve pelikül oluştururlar. Bakteri ve pelikül arasında, bakteri hücre yüzeyinde bulunan adezin ve peliküldaki reseptörler aracılığı ile çok sayıda spesifik moleküler etkileşimler oluşur (Gibbons 1989). Ardısıra gelen aynı veya farklı türdeki bakteriler sadece peliküle değil daha önce tutunmuş olan bakterilere de tutunarak koagreg olurlar (Kolenbrander 1988, Kolenbrander ve ark 1990). Bir kere tutunma gerçekleştikten sonra bakteriler diş yüzeyinde büyümeye devam ederler ve mikro-koloniler oluşur. Gingival sulkus mikrobiyal büyüme için çok uygun bir ortamdır, fakat bakteri türleri yine de birçok konak türevi engellerle başa çıkmak zorundadır. Bunlar arasında nonspesifik doğal savunma mekanizması olan mekanik uzaklaştırma, tükürük ve DOS gösterilebilir (Kinane 2001). Yapılan deneysel çalışmalarda plak oluşumunda erken kolonize olan bakterilerin *streptococcus* türlerinden özellikle *Streptococcus sanguis* (*S. sanguis*), *Streptococcus oralis* (*S. oralis*), ve *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) olduğunu; ayrıca *Actinomyces spp.*, ve *Neisseria*

spp. türlerinde erken plak oluşumu sırasında izole edildiğini söylemişlerdir (Liljemark ve ark. 1986, Nyvad ve Kilian 1987). Sağlıklı gingival oluğun mikroflorası nispeten azdır ve özellikle *streptococcus* türünü içeren başlıca gram pozitif türlerden oluşmaktadır (Slots 1977).

Sağlıklı bölgelerdeki rezident plak mikroflorası zamanla nispeten sabit kalabilmektedir. Mikrobiyal homeostazi olarak adlandırılan bu stabilite plak içinde bulunan türler arasındaki etkileşimsizlikten değil sinerjizm ve antagonizmi içeren mikrobiyal etkileşimin dinamik dengesi sonucunda oluşmaktadır (Sanders ve Sanders 1984, Marsh 1989). Sağlıkla ilişkili durumdaki plakta predominant bakteri dengesinde kayma oluştuğunda mikrobiyal homeostazi bozulmaktadır (Marsh 1992).

Sağlık durumu ile pozitif olarak ilişkilendirilen rezident mikrobiyal popülasyonların belirlenmesi önem taşımaktadır, böylece hastalığa yol açan aşamaları anlayacağımız ve konak–mikrop dengesinin korunması için bu bakterileri manipüle etme yollarını bularak yeni tedavi ve koruma stratejileri geliştirebileceğimiz düşünülmektedir (Koduganti ve ark. 2011).

Kilian ve ark. (2006) *S. mitis*, *S. oralis*, *Actinomyces naeslundii* (*A. naeslundii*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Hemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*), *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), ve *Prevotella* türlerini ‘gerçek’ ve kommensal mikroorganizmalar olarak belirtmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda sağlıklı bölgeler ile ilişkili oldukça uzun bakteri listeleri tanımlanmıştır (Kumar ve ark. 2003, Aas ve ark. 2005, Ledder ve ark. 2007, Aas ve ark. 2008, Stingu ve ark. 2008).

Rezident mikrobiyotanın artık pasif bir role sahip olmadığı aksine konak korunmasında aktif olarak yer aldığı bilinmektedir. Rezident mikrobiyotanın konak savunmasındaki rolleri aşağıda sıralanmıştır:

- Patojenler tarafından kolonizasyonun blokajı (Mead ve Barrow 1990, Roos ve ark. 2001)
- Hücre yapısı ve fonksiyonlarının geliştirilmesi (Hooper ve ark. 2000, Freitas ve ark. 2002)

- İmmün sistemin geliştirilmesi (Cebra 1999) ve enflamatuvar cevabın modülasyonu (Sansonetti 2004, Rakoff-Nahoum ve ark. 2004, Tien ve ark. 2006, Collier ve ark. 2005)
- Kommensal bakterilerin hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve IL-8 gibi mediatörlerin ekspresyonuna olan etkisi (Dixon ve ark. 2004)
- Kommensal bakteriler ayrıca immün cevabı modüle etmekte ve hücreyel homeostatik mekanizmaları artırmaktadırlar (Hasegawa ve ark. 2007, Cosseau ve ark. 2008).

Gingivitis, dişeti marjini etrafındaki plak birikimi ile ilişkilidir. Bu birikme plak kompozisyonunda *streptokokların* baskın olduğu mikrofloradan yüksek seviyelerde *Actinomyces spp.* türüne geçişe ve ayrıca kapnofilik (CO₂ gerektiren) ve zorunlu anaerob bakterilerin izolasyonunda artışa neden olmaktadır. Gingivitis oluşumu sırasında mikroflora çeşitliliğinde de artış görülmektedir, fakat hastalığın oluşumu ile ilgili spesifik bir bakteri topluluğu bulunmamaktadır. Yapılan birçok çalışmada *F. nucleatum*, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Capnocytophaga spp.*, *Eubacterium spp.*, ve *spiroket* türlerinin gingivitiste artış gösterdiği belirtilmiştir (Savitt ve Socransky 1984, Moore ve ark. 1987). Bu değişimin altında yatan etkin mekanizma hala bir netliğe kavuşturulamamıştır, fakat çevresel faktörlerdeki değişimin plak kompozisyonuna etkisi olduğu düşünülmektedir. Gingivitiste ve periodontal hastalığın daha ileri formlarında görülen bakterilerin aynı zamanda sağlıklı bir dişeti oluşunda da çok az sayılarda görülebileceği ve bunun klinik olarak çok önemli olmadığı belirtilmiştir. Bununla beraber enflamasyon sırasında lokal çevre DOS artışı ile değişmektedir, DOS sadece konak savunma komponentlerini içermezken ayrıca şüpheli periodontopatojenlerin büyümesi için yeni besin kaynağı olarak da rol oynadığı düşünülmektedir (Ter Steeg ve ark. 1987). Gingivitisin periodontal hastalığın daha ileri formlarının oluşması için gerekli bir aşama, geçiş evresi olup olmadığı kesinlik kazanmazken, yapılan klinik çalışmalarda, sağlıklı dişeti oluşunda görülmeyip kronik periodontitiste dominant olarak görülen bazı türlerin gingivitis mikroflorasında düşük yüzdelerde bulunduğu gösterilmiştir (Moore ve ark. 1987).

Periodontal lezyonların şiddetli yıkıma yol açan formları ile ilişkili başlıca organizmalar; *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *P. intermedia*, *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.a.*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*)'dır. Periodontal hastalığın başlamasında oral bakteriyel kolonizasyonun gram-pozitiften gram-negatife kayması rol oynamaktayken, bu süreçte kommensal bakterilerin rolünün de büyük olduğu düşünülmektedir (Greenstein ve Lamster 1997, Jenkinson ve Dymock 1999, Nizan ve ark. 2011, Farquarson ve ark. 2012). *P. gingivalis* periodontal hastalığın primer yöneticisi olarak düşünülmektedir ve konak immün cevabını aktive etmede ve gingival doku yıkımında fimbria, lipopolisakkarit ve proteazlarından gingipain gibi birçok silahını kullanmaktadır (Kadowaki ve ark. 2000, Katz ve ark. 2000, Nizan ve ark. 2011, Farquarson ve ark. 2012).

P. gingivalis sakkorolitik bir organizmadır ve besin kaynağı olarak enflamatuvar cevap sırasında kollajen fragmanlarının degradasyonu sonucu oluşan temel aminoasitlere gereksinim duymaktadır (Van Dyke 2007); ve ayrıca rezolüsyon makrofajları tarafından bakterilerin ortadan kaldırılması sırasında da aminoasit miktarları artmaktadır (Bannenberg ve ark. 2005). Bu gözlemlere dayanılarak enflamatuvar bölgenin bakteri büyümesine yardımcı bir çevre oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu hipotez Tanner ve ark. (2007) tarafından yapılan longitudinal bir çalışmada gingivitisin ileride oluşabilecek ataçman kaybı için iyi bir prediktör olduğu, fakat spesifik bakteri veya bakteri grubunun bir prediktör olmadığı gözlemi ile desteklenmiştir.

Genco ve ark. (1988) normal floradaki organizmaların gingivite anahtar rol oynadığını, eksojen veya daha nadir görülen anaerob organizmaların ise periodontitiste belirgin olduğunu belirtmişlerdir.

Periodontal patojenler ve diğer anaeroblar dokuda hasar oluşturmak ve enflamasyonu başlatmak için çeşitli enzim ve toksinler üretmektedirler. Ayrıca yine dokuya zararlı artık ürünler oluşturmaktadırlar. Salgıladıkları enzimleri ile kollajen gibi ekstraselüler maddeleri ve konak hücre membranlarını yıkarak büyümeleri için gerekli besini üretmektedirler. Birçok mikrobiyal yüzey proteini molekülleri konaktaki immün cevabı teşvik etme ve lokal doku enflamasyonu oluşturma yeteneğine sahiptir (Darveu ve ark. 1997). Bu nedenle mikroplar

konak dokularına zarar vermektedir ve enflamasyonu tetiklemektedir, fakat başlıca hedefi periodontal cep içinde çoğalmak, büyümek ve yaşamını idame ettirmektir (Kinane 2001).

1.3.Periodontal Hastalıkta Histopatolojik Değişiklikler

Page ve Schroeder (1976) periodontal hastalığın klinik ve histopatolojik aşamalarını kategorize etmek için bir sistem geliştirmişlerdir ve periodontal enflamatuvar değişiklikleri dört histopatolojik aşama olarak tanımlamışlardır: başlangıç, erken ve yerleşmiş gingival lezyonlar ve ilerlemiş periodontal lezyon. Ancak bu kanıtlar hayvan ve insan ergen biyopsilerinden elde edilmiş, bu nedenle normal yetişkin insanlarda bu sınıflamanın tam yeterli olmadığı vurgulanmıştır (Kinane ve Lindhe 1997).

Kinane ve Lindhe (1997) sağlıklı dişetini 2 tipte sınıflamışlardır:

- Süper sağlıklı veya bozulmamış durum; histolojik olarak az veya hiç enflamatuvar infiltrasyon olmaması ve
- Klinik olarak sağlıklı dişeti; klinik olarak sağlıklıya benzer, histolojik olarak enflamatuvar infiltrasyonun özelliklerini taşımaktadır.

Gingivitisin başlangıç ve erken lezyonlarının tanımı gingivitisin erken aşamalarındaki histopatolojik değişimleri yansıtırken, yerleşmiş lezyon kronik gingivitisin histopatolojisini yansıtmaktadır. İlerlemiş lezyon ise periodontitisin histopatolojik özelliklerini ve gingivitisten periodontitise geçişi tanımlamaktadır.

Başlangıç lezyonu plak birikiminden sonra 4 gün içinde oluşmaktadır. Klinik olarak izlenemezken (Løe ve ark. 1965) plak birikimine karşı akut enflamatuvar cevap ile karakterizedir (Zachrisson 1968, Payne ve ark. 1975). Başlangıç lezyonu gingival sulkus bölgesi ile lokalizedir ve birleşim epiteli ve bağ dokusunun en koronal kısmını içine alan dokuları etkilemektedir. Mikrobiyal ürünler birleşim epiteli hücrelerine vazodilatasyona neden olan sitokinler ve dolaylı olarak nöropeptidler salgılatır. Dentogingival pleksusun arteriyol, kapiller ve venlerindeki dilatasyon histopatolojik olarak görülmektedir. Ayrıca mikrovasküler yatakta permeabilite artışı oluşmaktadır. Oluk sıvısında artışın yanısıra

nötrofillerin birleşim epiteli ve sulkuler epitelin altındaki vasküler pleksusdan birleşim epiteli ve gingival sulkusa migrasyonu görülmektedir. Enflamatuvar infiltrasyon epitelin altındaki gingival bağ dokusunun %5 ila %10'ununu işgal etmektedir; kollajen kaybı enflamatuvar infiltrasyon bölgesinde lokalizedir. Bu enflame alan; sıvı, serum proteinleri ve enflamatuvar hücreleri içermektedir (Payne ve ark. 1975, Schroeder ve ark. 1975).

Plak birikiminden yaklaşık olarak 7 gün sonra mononükleer lökositlerin enflamatuvar infiltrasyonu oluşur ve başlangıç lezyonundan erken lezyona geçiş görülmeye başlar (Schroeder ve ark. 1973, Payne ve ark. 1975, Schroeder ve ark. 1975, Seymour ve ark. 1983, Brex ve ark. 1987). Birleşim epiteli altındaki damarlardaki dilatasyon devam etmektedir, fakat önceden inaktif olan kapiller yatakların açılması sonucu sayılarında artış oluşur. Lezyonun periferinde az sayıda plazma hücresi ile birlikte lenfosit ve makrofajlar baskındır. Bu aşamadaki infiltrasyon gingival bağ dokusunun %15'ini işgal etmektedir, infiltrasyon alanındaki kollajen yıkımı ise %60 ila 70'e ulaşmaktadır. İnfiltrasyon hücreleri kollajen yıkımı sonrası oluşan alanı kaplar. Klinik olarak enflamatuvar değişiklikler eritem ve ödem olarak görülmektedir (Löe ve ark. 1965).

Plak birikiminden 2 ila 3 hafta sonra erken lezyon yerleşmiş lezyona dönüşür. Bu aşama da doğal immün cevabın kazanılmış immün cevaba döndüğü aşama olarak düşünülebilir. Makrofajlar, plazma hücreleri, T ve B lenfositler baskın hücrelerdir, ayrıca B lenfositlerinin immünoglobulin (Ig)G₁ ve IgG₃ alt sınıfları da bulunmaktadır. Kan akımı bozulmuştur ve kollejenolitik aktivite artmıştır. Fibroblastlar tarafından kollajen yapımı da artmıştır. Klinik olarak bu aşama gingivitisin en şiddetli formudur (Fiorellini ve ark. 2006). Lezyon daha ödematöz olup dişetinde kanama, renk ve kontur değişiklikleri görülmektedir. Bu aşama, etkilenen alanın büyüklüğünde artış ve lezyonun periferinde plazma hücreleri ve lenfositlerin baskın olması ile karakterizedir; makrofaj ve lenfositler gingival cebin lamina propriasında izlenmektedir. Birleşim ve sulkuler epitelde belirgin nötrofil infiltrasyonu görülmektedir (Listgarten ve Hellden 1978, Lindhe ve ark. 1980, Seymour ve ark. 1983a, Seymour ve ark. 1983b). Birleşim ve sulkuler epitel bağ dokusunun derinliklerine doğru proliferere ve migrate olabilmektedir. Gingival sulkus derinleşmiş ve birleşim epitelinin koronal kısmı cep epiteline

dönüşmüştür. Cep epiteli diş yüzeyine tutunmamaktadır ve yoğun lökosit infiltrasyonu ve baskın olarak nötrofillerin epitelden cep veya oluğa doğru migrasyonu görülür. İnsan çalışmalarında 6 ay kadar süren uzun dönem gingivitiste (Brex 1988), genellikle plazma hücreleri baskın hücre grubu olarak görülmektedir. Yerleşmiş lezyonun insanlarda görülen bu özelliği Page ve Schroeder'in (1976) önerisi ile ters düşmektedir.

Son aşama ise ilerlemiş lezyondur ve destrüktif faz olarak kabul edilmektedir. Çünkü bu aşamada gingivitisten periodontitise geçiş vardır. Periodontal cep oluşumu, yüzey ülserasyonu ve süpürasyonu, alveoler kemik ve periodontal ligament yıkımı, diş mobilitesi ve hatta diş kaybı ilerlemiş lezyonun özelliklerindedir. İlerlemiş lezyon, yerleşmiş lezyonda görülen aynı özelliklerle karakterizedir, fakat bu özelliklere ek olarak kök yüzeyine tutunan bağ dokusu yıkımı ve epitelyal ataçmanın apikale migrasyonu eşlik eder (Listgarten ve Hellden 1978, Seymour ve Greenspan 1979, Seymour ve ark. 1979, Lindhe ve ark. 1980). Gingivitisin periodontitise ilerlemesinde T-hücrelerinin B-hücrelerine geçişi baskın olarak izlenmektedir. Kemik yıkımı, ilişkili kan damarları etrafındaki interdental septum kreti boyunca başlamaktadır. Epitel, kök yüzeyi boyunca apikale doğru prolifer olmaktadır. Bu durum cep epitelinin derin bağ dokusu içine parmak şeklinde çıkıntı yaparak uzamasına neden olmaktadır. Bu çıkıntılar devamsız bazal tabaka ile birlikte düzensiz sırtlar olarak görülmektedir ve dişe tutunmamaktadır (Muller-Glauser ve Schroeder 1982).

1.4.Periodontal Hastalığın Oluşmasında Konak Faktörü

Mikrobiyal plak, periodontal hastalık gelişiminde primer etyolojik ajan olarak düşünülse de (Haffejee ve Socransky 1994) tek başına hastalık oluşturmada yetersiz kalabilmektedir. Periodontitis oluşması için ayrıca yatkın konak faktörü de gerekmektedir (Ryan ve Preshaw). Enflamasyon kompleks bir reaksiyondur ve vasküler cevap, lökositlerin migrasyonu ve aktivasyonunu içerir. Akut enflamasyon eksudasyon ve lökosit migrasyonunu (nötrofiller) içeren hızlı oluşan bir durumdur. Kronik enflamasyon ise lenfosit makrofaj infiltrasyonu, damar

proliferasyonu ve fibrozis oluşumunu içeren uzun süreli bir durumdur. Enflamasyon, etken patojenler elimine edildiğinde ve enflamatuvar mediatörler uzaklaştırıldığında sonlandırılır (Hastürk ve ark. 2012).

Bakteriyel enfeksiyona karşı konak cevabı olan enflamasyonun spesifik yoğunluğu ve süresi periodontal hastalığın şiddetini belirlemede anahtar role sahiptir (Van Dyke ve Serhan 2003). Bakteri ve bakteri ürünlerine (örn: lipopolisakkait (LPS), proteinaz) karşı konağın immüno-enflamatuvar cevabı, pro-enflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), prostanoidler (örn: prostaglandin E₂ (PgE₂)) ve enzimlerin (örn: matriks metalloproteinazlar (MMP)) sekresyonunu içermektedir (Preshaw 2008, Giannobile 2008). Pro-enflamatuvar sitokinler kemoatraktan rol üstlenerek ve ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunu stimüle ederek konak immün hücrelerinin ortama getirilmesinde major role sahiptirler (Gaiet ve ark. 1998, Gonzalez-Amaro ve ark. 1998, Calder 2006). Bu mekanizmalar sayesinde bakterilerin fagositozunda ve sindiriminde rol oynayan PMNL sayısı enfekte alanda yükselmektedir ve bunun sonucunda oluşan serbest radikallerin yol açtığı doku hasarı artmaktadır ve daha fazla pro-enflamatuvar sitokin salınımı olmaktadır (Gaiet ve ark. 1998). Periodontal dokulardaki enflamatuvar mediatörlerin seviyesi konak immün sistemindeki anti-enflamatuvar sitokin ve enzimler ile dengelenmektedir (Kirkwood ve ark. 2006, Ryan ve Preshaw 2012). Bununla beraber bazı kişilerde oluşan uygunsuz veya aşırı immün yanıt, yıkıcı enzim ve enflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimine neden olmaktadır (Kirkwood ve ark. 2006). Bakteriyel plağa kronik olarak maruz kalan periodontal dokulardaki bu immüno-enflamatuvar cevap bireyin periodontal hastalığa yatkınlığını belirlemektedir (Preshaw 2008). Enfekte bölgede immün hücrelerin sayısının artması reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin ve salınımının artmasına neden olmaktadır. Erken dönemde akut faz proteinlerinden C-reaktif proteinin (CRP) yükselmesi enflamatuvar süreci güçlendiren olaylardandır (Pepys ve Hirschfield 2003).

Her ne kadar enflamatuvar cevap koruyucu olarak oluşsa da, birçok sert ve yumuşak periodontal doku yıkımından da sorumludur. Oral enflamatuvar hastalıklar, konağın istilacı patojenlere karşı koruma çabasının yan etkisi olarak

düşünülmektedir. Enflamasyonun, doku hasarının ve sağlığın korunması için zaman içinde çözülmesi gerekmektedir. Oral lezyonlardaki istilacı lökositlerin hızlı bir şekilde tamamen eliminasyonu enflamatuvar olaylar için ideal bir sonuçtur. Eğer konak, patojenleri nötralize etmede başarısız olursa, akut enflamasyon kroniğe dönüşür ve bu da ekstraselüler matriks ve kemik yıkımı, skar ve fibrozis gibi durumlarla sonuçlanır. Skar oluşumu ve fibrozis periodontal hastalığın homeostaziye dönüşümünü engellemektedir. Yetersiz rezolüsyon ve dokunun homeostaziye geri dönüşünün başarısız olması sonucu nötrofil-aracılı yıkım ve kronik enflamasyon gerçekleşmektedir (Van Dyke ve Serhan 2003).

Enflamasyonun rezolüsyonu pasif değil, aktif bir süreçtir ve birçok farklı biyokimyasal olay aktif olarak rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonun kronikleşmesi ve patojenlerin yok olmamasının nedeninin artmış enflamasyon ve doğal mukozal antibakteriyel sistemlerin bozukluğu olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle kronik enflamatuvar hastalıklara yatkınlığın nedeninin enflamatuvar sürecin kontrolsüz rezolüsyonu olabileceği düşünülmektedir (Çekici ve ark. 2014).

Konak cevabı doğasında koruyucu bir role sahip olmasına rağmen hem az aktif (hipo-responsive) hem de çok aktif (hiper-responsive) olabilme özelliğinden dolayı doku yıkımında artışa neden olabilmektedir (Preshaw ve ark. 2004). *P. gingivalis* sakkorolitik bir organizmadır ve besin kaynağı olarak enflamatuvar cevap sırasında kollajen fragmanlarının degradasyonu sonucu oluşan temel aminoasitlere gereksinim duymaktadır (Van Dyke 2007); ve ayrıca rezolüsyon makrofajları tarafından bakterilerin ortadan kaldırılması sırasında da aminoasit miktarları artmaktadır (Bannenber ve ark. 2005). Bu gözlemlere dayanılarak enflamatuvar bölgenin bakteri büyümesine yardımcı bir çevre oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu hipotez Tanner ve ark. (2007) tarafından yapılan longitudinal bir çalışmada gingivitisin ilerde oluşabilecek ataçman kaybı için iyi bir prediktör olduğu, fakat spesifik bakteri veya bakteri grubunun bir prediktör olmadığı gözlemi ile desteklenmiştir.

Konağın enflamatuvar cevabının şiddeti ve niteliği başlıca genetik faktörler (örn: IL-1 gen polimorfizmleri), diyabet, stres ve sigara gibi kazanılmış ve çevresel faktörlerle değişebilmektedir (Souza ve ark. 2012). Bu risk faktörleri

periodontal dokulardaki pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar aktiviteler arasında dengesizliğe neden olabilmektedir (Preshaw 2008).

1.5.Periodontal Hastalıkta Risk Faktörleri

Periodontal hastalığın birçok risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Risk faktörü terimi ile kişisel davranışlar veya yaşam stili, çevresel maruziyetler veya ailesel karakteristiklere değinilmektedir ve epidemiyolojik kanıtlara dayanılarak bu faktörlerin genel sağlık durumunu etkilediği bilinmektedir (Last 1988). Risk faktörleri, belirli bir hastalığın oluşumundaki sebepler arasında yer alabilir veya konağı hastalığa karşı yatkın hale getirebilmektedir (Beck 1994). Risk faktörünün varlığı hastalık oluşma ihtimalini direkt olarak artırabilmektedir. Spesifik mikroorganizmalar potansiyel periodontal patojenler olarak düşünülse de, hastalık aktivitesinin oluşmasında patojenlerin varlığının yeterli olmadığı günümüzde artık iyice açıklığa kavuşturulmuştur (Socransky ve Haffajee 1992). Periodonsiyumun enflamasyonu birçok neden sonucu (örn: bakteri, travma) oluşabilmektedir. Bununla beraber, gingivitis ve periodontitisin birçok formu diş üzerine tutunan mikroorganizmaların birikimi sonucu oluşmaktadır (Page 1986, Socransky ve Haffajee 1991). Periodontal hastalığın gelişmesinde rolü olan en önemli risk faktörleri spesifik subgingival bakteri varlığı (Wolff ve ark. 1994, Grossi ve ark. 1994, Grossi ve ark. 1995), sigara kullanımı (Haber ve ark. 1993, Bergstrom ve Preber 1994), diyabet (Grossi ve ark. 1994, Oliver ve Tervonen 1994, Grossi ve ark. 1995), yaş (Grossi ve ark. 1994, Grossi ve ark. 1995) ve erkek cinsiyetine (Grossi ve ark. 1994, Grossi ve ark. 1995) sahip olmaktır. Yıkıcı periodontal hastalık; genetik, çevresel, konak ve mikrobiyal faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişmektedir (Wolf ve ark. 1994, Oliver ve Tervonen 1994, Michalowicz 1994).

Enflamatuvar periodontal hastalıkta mikroorganizmaların varlığı önemli bir faktördür, fakat hastalığın ilerlemesi konağa dayanan risk faktörlerinden genetik, yaş, cinsiyet, sigara, sosyoekonomik faktörler ve bazı sistemik hastalıklar ile ilişkilidir. Tatakis ve Trombelli'nin (2004) özetlediği bu risk faktörleri Tablo 1.1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1 Gingivitis oluşumunu modüle eden sistemik faktörler

Faktör/Durum	Gingival Enflamasyon Modülasyonu
<i>Metabolik</i>	
Puberte	+
Hamilelik	+
Diyabet	+
<i>Genetik</i>	
Down Sendromu	+
<i>Çevresel</i>	
Sigara	-
C vitamini eksikliği	+
Antibiotikler	-
Kalsiyum Kanal Blokerleri	+
Kortikosteroidler	-
Siklosporin	+
Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar	-
Fenitoin	+
<i>Diğerleri</i>	
İmmün Bozukluk	+
Lösemi	+
HIV/AIDS	+
Fizyolojik stress	+

+ **Plağa karşı gingival cevabın artması**
- **Plağa karşı gingival cevabın azalması**

1.5.1.Sigara

Çevresel faktörlerden olan sigara kullanımının plağa bağlı gingival enflamasyonun klinik ekspresyonu üzerindeki etkisi artık çok iyi bilinmektedir. Deneysel gingivitis çalışmalarında sigara içenler, içmeyenlerle kıyaslanmış ve plak birikiminin aynı oranda olduğu fakat içmeyenlerde gingival enflamasyonun benzer plak seviyelerine rağmen daha az izlendiği gösterilmiştir (Bergstrom ve Preber 1986, Danielsen ve ark. 1990, Lie ve ark. 1998). Sigaranın etkisinin lokal vasküler cevabın modülasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (Bergstrom ve ark. 1988).

1.5.1.1.Sigara ve Mikroflora

Sigara içen ve içmeyenlerde subgingival mikrobiyotayı kıyaslayan çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Socransky ve Haffajee 2005); bunun örnek alma yöntemleri, değerlendirme teknikleri ve veri aktarımındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Birçok çalışmada sigara içen ve içmeyenler arasında periodontitis ile ilişkili seçilmiş subgingival bakteriler ile enfekte bireylerin yüzdesinde (Bostrom ve ark. 2001), prevalansında (Preber ve ark. 1992, Darby ve ark. 2000) veya bakteri sayısında bir farklılık bulunamamıştır. Buna zıt olarak, yapılan bir diğer çalışmada sigara içenlerin içmeyenler ile kıyaslandığında daha yüksek oranlarda *A.a.*, *P.gingivalis*, ve *T. forsythia* pozitif olduğu gösterilmiştir (Zambon ve ark. 1996). Bakteri kültür çalışmalarında sigara içenlerin periodontal ceplerinde *T. denticola* olma riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Umeda ve ark. 1998). Haffajee ve Socransky (2001) DNA-DNA hibridizasyon yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada bazı periodontopatojen kabul edilen bakteriler (*P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*) ile kolonize olan bölgelerin oranını sigara içenlerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. İlginç olarak floradaki bu farklılıkların sondalama cep derinliği 4 mm'den küçük olan yerlerde olduğu görülmüştür. Benzer olarak Eggert ve ark. (2001) sigara içen bireylerde içmeyenlere göre cep derinliği 5 mm'den küçük olan bölgelerde daha yüksek miktarlarda *P. gingivalis* ve *P. intermedia*'a rastlamışlardır. Bu bulgular ile sigaranın sığ bölgelerde patojenlerin kolonizasyonuna yardım edecek bir çevre oluşturabildiği gösterilmiş ve hastalığın yeni bölgelerde nasıl başladığını anlamamıza yardımcı olmuştur (Kamma ve ark. 1999). Ayrıca sigara içenlerde ortadan derine kadar olan sondalama cep derinliklerinde yüksek proporsiyon ve/veya prevelansta eksojen (Kamma ve ark. 1999) veya kommensal (van Winkelhoff ve ark. 2001) flora bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu konsept; sigara içenlerde diş yüzey temizliği ve KYD'ni takiben periodontal bakterilerin ortamda hala varlığını sürdürmesi ile desteklenmektedir (Renvert ve ark. 1998, van Winkelhoff ve ark. 2001, van der Velden ve ark. 2003,).

1.5.1.2.Sigara ve Konak Cevabı

Sigara doğal ve kazanılmış konak cevaplarını birçok yolla bozmaktadır (Barbour ve ark. 1997, Ryder ve ark. 1998, Palmer ve ark. 2005, Erdemir ve Bergstrom 2006). Sigaranın bu etkisi içinde nötrofil fonksiyonu, antikor üretimi, fibroblast aktiviteleri, vasküler faktörler ve enflamatuvar mediatör üretimindeki değişimler sayılabilmektedir. Sigara içenlerin sistemik dolaşımında toplam beyaz kan hücreleri ve granülosit sayılarının yükseldiği gösterilmiştir (Smith ve ark. 2003), bununla beraber sigara kullanımının gingival oluktaki PMNL hücre sayısına etkisi tam olarak açıklanamamıştır. PMNL canlılığı (Guntsch ve ark. 2006) ve fagositoz (MacFarlane ve ark. 1992, Guntsch ve ark. 2006), süperoksit ve hidrojen peroksit oluşumu (Pabst ve ark. 1995, Ryder ve ark. 1998a), integrin ekspresyonu (Ryder ve ark. 1998b) ve proteaz inhibitör üretimi (Persson ve ark. 2001) gibi fonksiyonları sigara veya çeşitli sigara komponentleri tarafından değiştirilebilmektedir. Nötrofiller hem konak koruması hem de doku yıkımında anahtar rol oynamaktadır. Sigara, PMNL'in daha çok yıkıcı aktivitelerini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca sigara içenler içmeyenler ile kıyaslandığında immün cevabı, IgG ve hatta *A.a.*' ya karşı olan IgG₂ seviyelerini azaltarak bozmaktadır (Quinn ve ark. 1998, Moszcynski ve ark. 2001, Graswinckel ve ark. 2004, Apatzidou ve ark. 2005). Yüksek seviyelerdeki özellikle *A.a.*'ya karşı olan IgG₂ periodontal yıkıma karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Gunsolley ve ark. 1990). Bu nedenle sigaranın IgG₂ de yaptığı değişiklikler kazanılmış immün cevabın bozulmasına neden olabilmektedir. Bazı çalışmalarda sigara kullanımının B ve T hücrelerinin proliferasyon ve/veya fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir (Sopori ve Kozak 1998). İlginç olarak Giannopoulou ve ark. (2003) DOS'ndaki B-hücre büyüme faktörü olan ve bu nedenle antikor üretiminde rol oynayan IL-4 seviyelerinin sigara ile negatif etkileşimde olduğunu bulmuştur. DOS'ndaki diğer sitokinlerin sigara ile ilişkili değişimleri bildirilmiştir. Sigara içenlerde aslında pro-enflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun artması beklenirken, DOS'nda tipik olarak IL-1 veya IL-6'nın sigara ile azaldığı veya etkilenmediği görülmüştür (Shirodaria ve ark. 2000, Giannopoulou ve ark. 2003, Rawlinson ve ark. 2003, Petropoulos ve ark. 2004). Pro-enflamatuvar

sitokinlerdeki azalma, azalmış klinik enflamasyon belirtileri ile tutarlı görülmektedir. Bununla beraber diğer pro-enflamatuvar mediatörler mesela TNF- α (Bostrom ve ark. 1999) ve IL-8 (Giannopoulou ve ark. 2003) sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. DOS toplanması ve işleme protokolündeki değişiklikler ve DOS'daki mediatörlerin ekspresyon davranışı düşük oluk sıvısı hacimlerinin değerlendirilmesindeki zorluklara katkı sağlamaktadır. Nikotinin keratinosit veya fibroblast kültürlerinde IL-1 α (Johnson ve Organ 1997), IL-6 ve IL-8 (Wendell ve Stein 2001) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Sigara içen bireylerdeki periferik kan mononükleer hücreleri yüksek seviyelerde IL-1 β salgılamaktadır (Ryder ve ark. 2002). Diğer taraftan başka araştırmacılar, nikotin yüklemesinin sigara içmeyenlerden izole edilen periferik kan monositlerinde IL-1 β üretimini değiştirmediğini bulmuşlardır, aslında nikotin ve LPS kombinasyonu IL-1 β miktarlarını azaltma eğilimindedir (Payne ve ark. 1996). Bu bulgular; sonuçların hücre tipine göre ve stimulan olarak nikotin veya tütün dumanı kullanılmasına bağlı olarak değişebileceğinin altını çizmektedir. In vivo durumlar çeşitli hücre tipleri ve sistemleri arasındaki etkileşimler nedeniyle daha komplikedir ve ayrıca çeşitli tütün komponentleri ve bakteriyel faktörler ortamda bulunmaktadır (Johnson ve Guthmiller 2007).

1.5.1.3.Sigara İçenlerde Periodontal Tedavi

Sigaranın periodontal tedavinin tüm çeşitlerini olumsuz etkilediği, ve %90 kadar refraktori periodontitis hastalarının sigara kullanan hastalar olduğu bildirilmektedir (Manusson ve Walker 1996). Sigara içen ve içmeyenlerde periodontal tedavi cevabını inceleyen birçok klinik çalışmada sigara içenlere göre içmeyenlerde sondalamada kanama ve cep derinliğinde azalma, klinik ataçman kazancı daha yüksek görülmüştür (Johnson ve Hill 2004, Heasman ve ark. 2006, Erdemir ve Bergstrom 2007). Yeni yapılan çalışmalarda sigara içenlerde, diş yüzeyi temizliği ve KYD'ne ek olarak verilen lokal ve sistemik antimikrobiyal tedavinin klinik sonuçları geliştirdiği görülmüştür (Machtei ve ark. 2003). Machion ve ark. (2004) sigara içen periodontitisli bireylerde mekanik tedaviye ek

olarak verdikleri lokal %10 doksisisiklin grubunda sadece mekanik tedavi uygulanan gruba göre daha iyi klinik cevap alındığını belirtmişlerdir. Mikrobiyolojik inceleme yaptıkları bu hastalarda doksisisiklin grubundaki *T. forsythia* ve *P. gingivalis* eliminasyonunun sadece mekanik tedavi yapılan gruba göre daha çok azaldığı gösterilmiştir (Machion ve ark. 2004, Machion ve ark. 2006).

Sigaranın periodontal tedaviden sonraki tamir kapasitesini bozduğu ve iyileşmeyi geciktirdiğine dair günümüzde artık yeterince kanıt bulunmaktadır. Sigaranın lokal etkilere neden olmasından dolayı, periodontal hastalığı olan sigara kullanan bireylerde kullanmayanlara göre daha az klinik enflamasyon ve dişeti kanaması görülmektedir. Sigara içenlerdeki bu doku cevabının nedeni tütün dumanı yan ürünü olan nikotinin kan akışını, ödem ve klinik enflamasyon belirtilerinin azalmasına neden olan lokal vazokonstriksiyon özelliğinden olduğu düşünülmektedir (Nagarathna 2013).

1.6.Gingivitis Tedavisi

Gingivitis reversible bir hastalıktır. Tedavisinde primer olarak enflamasyonun azaltılması veya yok edilmesi amacıyla etyolojik faktörlerin azaltılması hedeflenmektedir, bu sayede dişeti dokularının iyileşmesi sağlanır. Bireysel ve profesyonel bakımı içeren uygun destekleyici periodontal idame enflamasyonun tekrar başlamasını önlemede önemlidir (AAP 2004).

Kronik gingivitisli hastaların tedavisinde oral bakterilerin ve ilişkili kalsifiye ve kalsifiye olmayan depozitlerin azaltılmasına yönelinmektedir. Fakat önemli derecede diştaşı, dişeti morfolojisinde değişim veya oral sağlığı etkileyecek bir sistemik hastalığı olmayan kronik gingivitisli hastalar sadece bireysel plak kontrolünü içeren terapötik rejim ile tedavi olabilmektedirler (Löe ve ark. 1965). Gingivitisin bireysel plak kontrolü ile kendiliğinden tedavisi sonrası kısa ve uzun dönem etkileri periodontal literatürde dökümanite edilmiştir (Suomi ve ark. 1971, Axelsson ve Lindhe 1974, Axelsson ve Lindhe 1981). Bununla beraber çeşitli mekanik oral hijyen araçlarının yardımı ile plak uzaklaştırılması mümkün

olabiliyorken; birçok hasta, uzun zaman periyodunda oral hijyenlerini sağlamada ve korumada yeterli motivasyon ve beceriye sahip değildir (Lang ve ark. 1973, De la Rosa ve ark. 1979). Periyodik profesyonel bakım olmadan tek başına bireysel plak kontrol programlarının uzun dönemdeki gingivitis önlemedeki başarısını değerlendiren klinik çalışmaların sonuçlarının birbiri ile tutarsız olduğu görülmüştür (Suomi ve ark. 1971, Agerbaek ve ark. 1979, Listgarten ve ark. 1985).

Gingivitisli birçok hastada kişisel oral hijyen sağlama ve bakteriyel plağı uzaklaştırma kabiliyetini engelleyen diştaşı veya diğer ilişkili lokal faktörlerin (örn: defektif dental restorasyonlar) bulunduğu gösterilmiştir. Bu bireylerde kişisel plak kontrolü ile birlikte, plak, diştaşı ve diğer katkısı olduğu düşünülen lokal faktörlerin profesyonel olarak uzaklaştırılması ile kabul edilebilir bir tedavi sonucu elde edilebilmektedir (Tagge ve ark. 1975, Lövdal ve ark. 1961).

El aletleri, sonik veya ultrasonik aletlerin yardımıyla diş yüzeyi temizliği ve KYD işleminin yapılmasının tedavi başarısını artırdığı söylenmiştir. Diş yüzeyi temizliği ve KYD işleminin temel amacı klinik enflamasyonu başlatma yeteneğine sahip eşik değerinin altındaki subgingival bakteriyi azaltmak için plak ve diştaşının uzaklaştırılmasıdır. Yapılan bu işlemin başarısı tedaviden sonra ve idame fazı sırasındaki periodontal dokuların değerlendirilmesi ile belirlenmektedir. Bazı hastalardaki gingivitisin tedavisinde ve önlenmesinde topikal antibakteriyel ajanların kullanımının bakteri plağını azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir (Brecx ve ark. 1992, Mandel 1994, Hancock 1996).

1.6.1.Şiddetli Periodontal Hastalığın Kontrolünde Kimyasal Ajanların Kullanımı

Klinik çalışmalarda çok sayıda ajan; gargara ve diş macunları içinde denenmiştir (Hancock 1996). Amerikan Diş Hekimliği Birliğinin (ADA) (2012) gingivitis tedavisinde etkili ajan olabilecek dental terapötikler konulu konseyinde bu tarz bir ürünün en az 6 ayı aşkın periyotta gingival enflamasyonu ve plağı azaltmada etkili olması gerektiği ve ayrıca güvenilir ve herhangi bir yan etkiye

neden olmaması gerektiği vurgulanmıştır. ADA tarafından kabul gören gargaraların biyofilm ve gingivitisin önlenmesi ve azaltılmasındaki etkinliği kanıtlanmıştır. Ürünlerin onay alabilmesi için başlıca biyofilmin yok edilmesi, inhibisyonu veya modifikasyonu ve gingivite en az %20 azalmaya neden olma veya önleme gibi bilimsel kriterleri karşılamak zorundadır (Imrey ve ark. 1994). Bugüne kadar ADA konseyinde farklı ürünler içindeki 3 aktif içerik gingivitis kontrolü için kabul görmüştür:

- Klorheksin diglukonat (kısa süreli tedavi için)
- Esansiyel yağlar (günlük kullanım için - uzun süreli kullanım)
- Triklosan (diş macunlarının içinde kullanılır) (ADA 2012) .

Esansiyel yağlar içindeki aktif ajanlar timol, mentol, ökaliptol ve metilsalisilatdır (Mandel 1994). Topikal anti-plak ajanların uygun kullanımı ile birlikte plak kontrolü yetersiz hastalardaki gingivitis tedavisinde ek olarak kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (Brex ve ark. 1992). Bununla beraber topikal uygulanan ajanların gingival oluğa penetrasyonunun minimal olduğu söylenmektedir (Pitcher ve ark. 1980). Bu nedenle bu ajanların subgingival plak değil, supragingival plak kontrolünde etkili olabileceği düşünülmektedir. Eğer gingivitis; plak ve diğer ilişkili lokal faktörlerin uzaklaştırılmasından sonra hala devam ediyorsa, hastalığın altında yatan bir sistemik faktör (örn: diyabet, hamilelik) olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği söylenmiştir (AAP 2004).

Ekolojik yaklaşımda kimyasal ajanların şüpheli patojenlerin büyümesini engellemek için kullanımı nedeni ile cep içeriğindeki ekolojik denge değişmektedir (Marsh 1994). Florür, klorheksidin, triklosan ve çinko sitrat gibi antimikrobiyal ve antimetabolik ajanlar minimum inhibitör konsantrasyonlarının altında mevcut olmasına rağmen (Hamilton ve Bowden 1988, Bradshaw ve ark. 1990, Marsh 1992) bazı organizmaları seçici olarak baskılayabilmekte veya bakteriyel proteazları inhibe edebilmektedirler (Scheie 1989). Marsh (1994) tarafından ortaya atılan diğer bir yaklaşımda cep içindeki redoks potansiyeli metilen mavisi gibi ajanlar kullanılarak artırılmış ve anaerobların büyümesi için uygun olmayan bir ortam oluşturulması hedeflenmiştir. Ekolojik yaklaşımda,

dental plağın ekolojik dengesinin bozulmamasına hassasiyet gösterilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Marsh 1991).

1.6.1.1.Kimyasal Plak Kontrolünün Mikrobiyolojik Yüzü

Klasik medikal enfeksiyonların aksine gingivite belirli bir mikrobiyal patojen bulunmamaktadır. Periodontopatojenlerin oral kavite içindeki mukozal bölgelerdeki rezervuarlardan kazanılması da muhtemel olmasına rağmen; gingivitisin, resident plak mikroflora dengesindeki değişim sonucu olduğu düşünülmektedir (Velden ve ark. 1986, Frisken ve ark. 1987). Resident mikrofloranın konak için yararlı fonksiyonlara sahip olması nedeni ile kullanılan kimyasal ajanların plak eliminasyonundan çok birikimini önlemeye yönelik olması gerektiği düşünülmüştür. Bu nedenle bu ajanlar plağa bağlı hastalıkların önlenmesinde profektik olarak kullanılmakta ama bazıları gingivitis tedavisinde de önerilebilmektedir. Antimikrobiyal ajanlar tarafından hastalığın önlenmesi ve plak birikiminin kontrolü için başlıca 4 mekanizma bulunmaktadır. Birincisi; yeni plak birikimi oranının azaltılması, sağlık durumu ile uyumlu bireysel türlerin relatif dengesinin korunması. İkincisi; varolan plağın azaltılması veya uzaklaştırılması. Üçüncüsü; hastalık ile ilişkili türlerin büyümesinin selektif olarak baskılanması ve dördüncüsü; virulans faktörü (örn: proteaz, sitotoksin) üretiminin inhibe edilmesi. Bununla beraber bu ajanların resident oral mikroflora kompozisyonunda istenmeyen değişikliklere yol açabilecek dental plak ekolojisini bozmaması büyük önem taşımaktadır. Bu sınırlamalar antimikrobiyal ajanların denetimsiz, sürekli kullanımını kısıtlamaktadır (Marsh 1991).

Plak kompozisyonundaki olumsuz değişimler predominant organizmaların baskılanması ile eksojen türlerin (örn: mantar, enterik bakteri), veya oral hastalıklar ile ilişkili organizmaların büyümesine ortam hazırlanmasıdır. Ayrıca bu ajanlara karşı tolerans veya direnç gelişmesi de istenmeyen bir durumdur (Marsh 1991).

Günümüzde artık plak ve gingivitis kontrol etmek için antimikrobiyal ajan içeren birçok diş macunu ve gargara bulunmaktadır. Bu ajanların klinik yarar

oluşturabilmesi için yeterli konsantrasyonlarda salınması gerekmektedir, fakat aynı zamanda doğal ekoloji de bozulmamalıdır. Bu ikilemin çözülmesinin imkansız olduğu, çünkü piyasada kullanılan birçok başarılı ajanın geniş spektrumda antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu söylenmiştir (Marsh 1991).

1.6.2.Gingivitis Tedavisinde Konak Modülasyonu

Enflamasyon kontrolü için geleneksel tedavi yaklaşımı primer etyolojik faktör olan plağı ortadan kaldırmaktır. Bakteri istilasının muhtemel nedeni kommensal organizmaların sayıca artması ile ilişkili olduğu için ve oral kavite asla steril olamayacağı için yatkın bireylerde enflamasyon kontrolü mekanik tedavi ile pek mümkün olamamaktadır ve hastalıkta rekürrens görülme riski fazladır (Socransky ve Haffajee 2002).

Bu nedenle günümüzde konak cevabı üzerinde durulmaktadır ve konak modülasyonu tedavileri geliştirilmektedir (Thomson 2001). Konak modülasyonu konsepti ilk defa Williams (1990) ve Golub ve ark. (1992) tarafından sunulmuştur. Bu yaklaşımın arkasında konağın enfeksiyon ajanları savaşına doğal defans mekanizmalarının takviyesi ile yardım etmek veya enflamatuvar sistemlerin seyrini değiştirerek cevabı modifiye etmek yatmaktadır (Kantarcı ve ark. 2006). Konak modülasyon ajanlarının amacı bir tarafta pro-enflamatuvar mediatörler ve yıkıcı enzimler diğer tarafta anti-enflamatuvar mediatörler ve enzim inhibitörleri arasındaki dengeyi restore etmektir (Gulati ve ark. 2014).

Önceleri nötrofillerin dokulardan göçü olarak bilinen akut enflamasyonun çözünmesi pasif bir işlem olarak düşünülüyordu, şimdilerde ise birçok farklı biyokimyasal olayın aktif olarak rol oynadığı anlaşılmıştır (Serhan et al.2007). Anti-enflamasyon, enflamasyonun çözünmesi (rezolüsyonu) ile aynı değildir. Enflamasyonun bloke edilmesindense, modülasyonu günümüzde önem kazanmaktadır (Kornman ve Van Dyke 2008). Van Dyke (2007) enflamasyonun rezolüsyonu ile patojenik bakterilerin besin kaynaklarını ortadan kaldırarak yok edilebileceğini savunmuştur. Pro-rezolüsyon ajanları ile enflamasyon zincirinin

avantajlarından yararlanarak hızlı bir şekilde doku hemostazı ve sağlığa geçiş sağlanabilmektedir (Bhatavadekar ve Williams 2009).

Yatkın bireylerde gelişen periodontal hastalığın tedavisinde, mikroflora ve konak cevabında yararlı değişikliklere yol açan, antimikrobiyal terapi ve konak modülasyonu tedavisini içeren periosötikler kullanılmaktadır (Souza ve ark. 2012). Periosötik terimi periodontal hastalığı daha iyi tedavi etmek için özel olarak geliştirilmiş farmakoterapötik ajanları tanımlamaktadır (Ryan 2002, Honibald ve ark. 2012). Hastanın genetik, sigara içme, yeterli oral hijyeni sağlayamama, stres, kontrol altına alınmayan diyabet ve periodontal dokuları etkileyecek medikasyon alması gibi riskleri etkin bir şekilde azaltamaması durumunda periosötiklerin kullanımı zorunlu hale gelmektedir (Gulati ve ark. 2014).

2011 yılında yapılan yeni periodontal terapilerin geliştirilmesinde biyolojik yaklaşımlar konulu 7. Avrupa Workshop Konsensusunda biyofilm modifikasyonu ve konak cevabı modifikasyonunu içeren; Antimikrobiyal peptid (AMP) (Gorr ve Abdolhosseini 2011), Probiotik (Teughels 2011), Pro-resolving Lipid Mediatorü (Van Dyke 2011), Periodontal enflamasyonun nutrisyonel modülasyonu (Van der Velden ve ark. 2011) terapileri değerlendirilmiş ve şu sonuçlara varılmıştır:

1. Günümüzdeki koruyucu uygulamalar ve tedavi yaklaşımları sadece kısmen etkilidir ve bunun nedeninin terapötik yaklaşımın primer olarak biyofilm müdahalesi ile sınırlandırılması ve doku hasarı kadar biyofilm kompozisyonunda önemli bir rolü olan enflamasyonun gözardı edilmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir.

2. Konak modülasyonu, enflamasyonun rezolüsyonu ve ayrıca mikrobiyotanın doğrudan yönetimi hakkındaki yeni gelişmeleri kapsayan periodontitis ve gingivitis için daha etkili ve yeterli koruyucu uygulama ve tedavi yaklaşımları geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

3. Bu tür yaklaşımların periodontal hastalıkların patobiyolojisini ortaya çıkaran anlayışa dayalı olması gerektiği söylenmiştir (Tonetti ve Chapple 2011).

Periodontitis için tanımlanmış polimikrobiyal sinerji ve disbiosis (mikrobiyal dengesizlik) (PSD) modeli klasik kırmızı kompleks bakterilerin dışında diğer

bakterilerin de önemini vurgulayarak bu bakterilerin de patogeneizde benzer rol oynadığını savunmaktadır (Hajishengallis ve Lamont, 2012). Buna göre periodontal hastalığıdaki polimikrobiyal sinerji disbioza neden olmakta ve periodontal hastalık oluşmaktadır (Hajishengallis ve Lamont, 2014). PSD modelinin ele alındığı güncel bir derlemenin vardığı sonuca göre gingivitten periodontitise geçiş disbiotik mikrobiyota ve yatkın konak faktörünü gerektirmektedir (Hajishengallis, 2014). Buna bağlı olarak plağa bağlı hastalıkların yararlı mikrobiyotadaki disbioz sonucu oluştuğu ve bunun da hasarlı, uygunsuz konak cevabına yol açabileceğini kabul ederek tedavide yeni yaklaşımlara gidilmesi gerektiği düşünülmüştür (Marsh ve ark. 2014). Oral bakım ürünü olarak temel patojenleri hedef alan ve oral mikrobiyota dengesinde ciddi hasar oluşturabilecek geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımını yerine, mikrobiyotanın komponentlerini elimine etmeden kontrol etmeyi hedefleyen ve disbioza neden olan faktörleri (örn: bozulmuş tükürük akışı, zayıf oral hijyen, diyet alışkanlıkları gibi uygunsuz yaşam tarzı, hastalık ile ilişkili diğer risk faktörlerinin varlığı) belirleyip, inhibe etmeye yönelik ekolojik prensipleri içeren yaklaşımların uygulanması gerektiği düşünülmüştür (Marsh ve ark. 2014).

1.7.Probiyotikler

Önemli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç antibiyotik kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle günümüzde hastalık ile mücadelede geleneksel anti-mikrobiyal tedaviye alternatif olabilecek etkin yeni yaklaşımlar ortaya atılmaktadır (Çağlar ve ark. 2005a, Meurman 2005, Meurman ve Stamatova 2007). 'Sağlığı geliştiren bakteri' veya 'probiyotik' uygulaması geleneksel tedavi yöntemlerinin eksikliklerini giderebilecek bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır ve günümüzde modern tıp alanında geniş bir endikasyonda kullanılmaktadır (Kothari 2014).

Her bakteri insan sağlığı için zararlı değildir, bazı mikropların konak için yararlı etkileri bulunmaktadır. Probiyotikler başlıca bakterilerden oluşan, insanların tüketimi için uygun, temel beslenme ile birlikte yeterli miktarda

alındığında sağlık için yararlı etkiler oluşturan yaşayan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (GTÖ) ve DSÖ tarafından onaylanmıştır (FAO/WHO 2002). Probiyotik bakterileri olarak tanımlanan *laktobasillus*, *bifidobakteri*, *propionabakteri* ve *streptokoklar* yaşayan mikroplardır (Reid ve ark. 2003).

Hergün her insan birçok sayıda yaşayan mikroorganizma yutmaktadır. Bu organizmalar yiyecek ve suda doğal olarak bulunmasına karşın peynir, yoğurt ve fermente süt ürünlerinin yapım aşamasında da eklenebilmektedirler. Uzun yıllardır ve günümüzde probiyotiklerin insan sağlığı için yararlı etkileri olması nedeniyle bazı yiyeceklerin içerisine konulduğu bilinmektedir (Reid ve ark. 2003).

Yoğurt ve fermente süt ürünlerinin içeriğindeki bakteriler insanlar için en önemli probiyotik kaynağını oluşturmaktadırlar (Parvez ve ark. 2006).

Birçok klinik çalışmada akut diyare ve Crohn hastalığı gibi sistemik ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde probiyotik kullanımının etkinliği gösterilmiştir (Parvez ve ark. 2006). Ayrıca probiyotiklerin kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, ürogenital ve orofaringeal enfeksiyonların tedavisinde de uygulandığı bilinmektedir (Parvez ve ark. 2006, Gueimonde ve Salminen 2006, de Vrese ve Schrezenmier 2008).

Bugüne kadar probiyotiklerin oral patolojideki yararlı etkileri hakkında da çalışmalar yapılmıştır (Raff ve Hunt 2012). Periodontal hastalıkların tedavisinde spesifik patojenlerin eliminasyonu ve yıkıcı konak cevabının baskılanması olmak üzere 2 temel strateji bulunmaktadır, probiyotik yaklaşımının bu tedavi hedefleri için ek bir yarar sağlayabileceği düşünülmektedir (Stamatova ve Meurman 2009).

Probiyotikler, sadece konakta bulunan endojen patojenleri baskılamak veya eksojen patojenlerin neden olduğu süperenfeksiyonları önlemek ile kalmamakta ayrıca yararlı konak cevabını stimüle etmektedir. Bazı oral bakteriler periodontopatojenler için antagonist rol oynamakta ve büyümesini önlemektedir. Probiyotikler kolayca ve çok az yan etki ile endojen oral mikropların seviyelerini azaltmakta ve böylece probiyotik bakterilerin kolonizasyonu için daha fazla yer sağlamaktadır. Probiyotiklerin gösterdiği bu etki mekanizması gastrointestinal ve

ürogenital uygulamalardaki ile benzer özellikler taşımaktadır (Teughels ve ark. 2008).

1.7.1.Tarihçesi

50 yıldan uzun süredir antibiyotikler kullanılmasına rağmen enfeksiyöz hastalıklar hala büyük bir sağlık problemidir. Hastane enfeksiyonlarının oranı azalmamakta ve ilaca dirençli bakteriler antibiyotik tedavisinin önünü kesmektedir. Bununla beraber, patojenik mikroorganizmalar birçok kronik hastalığın indüksiyonunda veya kötüleşmesinde rol almaktadırlar. Enfeksiyöz hastalıkların yayılması ve buna bağlı ölümlerin artması ile bilim adamları sağlığın restorasyonu ve retansiyonu için yeni yaklaşımlar araştırmaya başlamışlardır. Bilim, yapılan birçok çalışmanın ışığında probiyotiklerin bazı hastalıkların oluşumunda ve ilerleyişinde hafifletici rol oynadığını kanıtlamada büyük bir rol üstlenmiştir (Reid ve ark. 2006).

‘Probiyotik’ terimi Yunancadan türetilmiştir ve ‘hayat için’ anlamını taşımaktadır (Reid ve ark. 2003). Sağlığı geliştirmek için probiyotik kullanımı çok eskilere dayanmaktadır, klasik Roma literatüründe mikroorganizmalar ile fermente edilmiş yiyeceklerin terapötik ajan olarak kullanıldığı görülmektedir (Plinius Secundus Major 77AD). Gözlemlere göre nispeten zararsız bakteriler insanların endojen mikrobiyotası içinde sayılmaktadır. Pasteur ve ark. 1877’nin başlarında şarbon basilinin (*Bacillus anthracis*), ‘yaygın basil’ (muhtemelen *Escheria coli*) ile kokültürü sonrası şarbon basilinin büyümesinin baskılandığını göstermiştir ve bu bulguların terapötikler için büyük umut vadettiğini söylemişlerdir (Pasteur ve Joubert 1877). Bazı seçilmiş bakteriler tarafından oynanan pozitif rolün orijinal gözlemi bilimsel olarak ilk defa Pasteur Enstitüsünde çalışan Ukrayna doğumlu Nobel ödüllü araştırmacı Eli Metchnikoff tarafından yapılmıştır. Metchnikoff (1907); laktik-asit üreten *Laktobasillus bulgari*’nin (*L. bulgari*) (Bulgar yoğurdu içinde bulunmaktadır) patolojik bağırsak mikrobiyotası ile yer değiştirdiğini göstermiş ve yiyecekler üzerindeki bağırsak mikroplarının vücudumuzdaki florayı modifiye etmek için gösterdiği afinite ile zararlı mikroplar ile yararlı mikropların yer değiştirmesini mümkün kıldığını öne sürmüştür. Bu zamanlarda Fransız

pediatrist Henry Tissier diyare olan çocukların dışkılarında Y-şeklinde morfoloji ile karakterize *bifid* bakterilerin (sonrasında *bifidobakteri* olarak tanımlanmıştır) sağlıklı çocuklardakinden daha az sayıda olduğunu bulmuş (Tissier 1906) ve bu bakterinin diyare hastalarının bağırsak florasını restore etmede kullanılabileceğini önermiştir. Sonraki yıllarda bazı cesur doktorlar şüpheli zararsız kommensal bakterileri hastalıkların tedavisi ve hastalığa karşı korunmak için hastalara vermişlerdir. Alfred Nissle 1. Dünya savaşı sırasında sağlıklı askerlerin dışkılarından bakteri izole etmiş (*Escherichia coli* (*E. coli*)) ve 20 yaşındaki kronik akut ülseratif koliti olan bayan hastanın tedavisinde kullanmıştır. Günlük 200 mg'lık suş ile tedaviden 5 hafta sonra hastalıkta gerileme olduğunu gözlemlemiştir (Nissle 1918). 2. Dünya savaşının sonlarına doğru tüberküloz, şarbon ve difteri için birçok koruyucu tedavi geliştirilmiştir (Florey 1946). Metchnikoff, Tissier ve diğerlerinin gözlemleri ticari olarak dikkat çekmiş ve bu gözlemlerle ilişkili birçok bilimsel çalışma yapılmıştır. Maalesef sonuçlar her zaman pozitif çıkmamıştır ve ayrıca birçok gözlemin güvenilir olmadığı düşünülmektedir. Dahası, minör hastalıkların tedavisi için veya takviye tedavi olarak kullanımının dışında bakteriyoterapi veya bakteriyoproflaksi, antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeni ile bırakılmıştır. Hem tüm toplum, hem de doktorlar tüm hastalıkların antibiyotikler tarafından tedavi edilebileceğine inanmışlardır. Bu nedenle bakteriyoterapi konsepti bilimsel olarak kanıtlanamamış ve yıllarca çok az ilgi çekmiştir. Fakat, bir nesil boyunca birçok bakteri türü antibiyotiğe bağlı ekosisteme adapte olmuş ve birçok güçlü antimikrobiyale direnç gösterme yeteneğine sahip mutasyona uğramış bakteri suşları gelişmiştir. Medikal topluluk artık birçok kemoterapötik ajanın eninde sonunda etkinliğinin oldukça kısa yarı-ömüre sahip olacağı gerçeğiyle yüzleşmek zorunda kalmıştır (Teughels ve ark. 2008). Bu ikilem Pasteur'un, bakterilerin kendilerinin bizim en etkili müttefiklerimiz olduğu yaklaşımını düşünmeye zorlamıştır (Tagg ve Dierksen 2003).

Bu nedenle probiyotik alanındaki gelişmeler son 20 yılda oldukça artmış ve spesifik probiyotik kültürlerinin karakterizasyonu ve seçiminde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Probiyotik terimi 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından mikroorganizmalar tarafından üretilen, diğer mikroorganizmaların büyümesini

artıran maddeler olarak tanımlanmıştır (Lilly ve Stillwell 1965). Aynı araştırmacılar birçok protozoa türünün büyümesinin logaritmik fazı sırasında diğer türlerin logaritmik fazını uzatan maddeler ürettiğini saptamıştır. Görülen bu etkinin antibiyotiklerin neden olduğu büyümeyi inhibe etme özelliği kadar etkin olmadığı fakat *Tetrahymena pyriformis*'in büyümesinde *Colpidium campylum* tarafından üretilen faktöre cevap olarak %50 tutarlı artış elde edilmiştir. Parker (1974) hayvanlar için diyet takviyesini tanımlamış ve probiyotik tanımını bağırsak mikrobiyal dengesine katkı sağlayan organizma ve maddeler olarak genişletmiştir. Probiyotikler içindeki yaşayan hücrelerin önemi 1989 yılında Fuller tarafından vurgulanmıştır; Fuller (1989) probiyotikleri konağın bağırsak mikrobiyal dengesini geliştirerek yararlı etki gösteren 'mikrobiyal besin desteği' olarak tanımlamıştır. Mikroorganizmaların hayvan veya insanlara uygulanan canlı mono veya miks kültürlerinin konağa yararlı etkilerini endojen mikrobiyotanın özelliklerini geliştirmesi ile sağladığı ve bunun insanlarda yararlı etki oluşturmak için gerekli olduğu vurgulanmıştır (Havensar ve Huis Int Veld 1992). Probiyotikler için birçok tanımlama önerilmiştir (Naidu ve ark. 1999, Schaafsma 1996, Schrezenmeir ve de Vrese 2001). Probiyotikler için en yeni konsensus tanımı DSÖ ve GTÖ tarafından ortaya atılmıştır. Bu tanıma göre probiyotikler yeterli miktarlarda kullanıldığında konak sağlığı için yararlı etki gösteren canlı mikroorganizmalar olarak belirtilmiştir (FAO/WHO 2002). Bu tanımlama probiyotikleri canlı mikroorganizmalar içeren ürünler olarak sınırlandırmakta ve istenen etkininin görülebilmesi için yeterli dozda probiyotik bakteri sağlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Probiyotik terimi çoğunlukla fonksiyonel besin terimi ile bağdaştırılmaktadır. Bu terim besin ve sağlık arasındaki ilişki ve besin içeriklerinin fizyolojik fonksiyonlara olan etkisi bilgisini içermektedir. Probiyotik teriminin tarihi, mikroorganizmaların insanlardaki hastalık ve durumlarda kullanımını anlamamıza ayna tutmaktadır. Probiyotik tanımına; yapılan araştırmalar doğrultusunda probiyotik mikroorganizmaların aktiviteleri ve konak ile etkileşimleri hakkında elde edilecek daha fazla bilginin ilerde adapte edilmesi gerekecektir (Bohm ve Kruis 2006).

1.7.2. Probiyotiklerin İşleyiş Mekanizması

En sık kullanılan probiyotik bakteri suşlarının kökeni *Laktobasil*, *Bifidobakter*, *Propionibakter* ve *Streptokok* ailesine dayanmaktadır (Saxelin ve ark. 2005). Bu bakteri aileleri normal insan mikrobiyotasının bir parçası olarak sayılmaktadırlar (Saxelin ve ark. 2005). Tablo 1.2’de probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların listesi verilmiştir:

Tablo 1.2 Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların listesi (Chopra ve Mathur 2012, Kothari 2014)

	BAKTERİLER
Laktobasiller :	<i>acidophilus, sporogenes, plantarum, rhamnosum, delbrueck, reuteri, fermentum, lactus, cellobiosus, brevis, casei, helviticus, salivarius, bulgaricus, johnsonii, del-brueckii</i>
Bifidobakteri :	<i>bifidum, infantis, longum, thermophilum, animalis, breve</i>
Streptokoklar:	<i>oralis, uberis, salivarius, sanguis, thermophilus</i>
Leuconostoc	
Pediococcus	
Propionibacterium	
Bacillus	
Enterococcus :	<i>faecalis, faecium</i>
MANTARLAR VE KÜFLER	
	<i>Saccharomyces cerevisiae, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae</i>
	<i>Candida pintolopesii</i>
	<i>Sacharomyces boulardii</i>

Probiyotikler; bakteri, küf veya mantar olabilmektedir, fakat çoğunluğunu bakteriler oluşturmaktadır. İyi bir probiyotik ajan non-patojenik, non-toksik, gastrik aside dirençli, hedef dokulara tutanabilme, konak dokularında yararlı etki gösterebilme, saklama koşulları içinde ve kullanımı sırasında canlılığını koruyabilme ve antibakteriyel madde üretebilme özelliklerine sahip olmalıdır (Chopra ve Mathur 2012).

Probiyotikler ile ilişkili birçok etki mekanizması tanımlanmıştır bunlar arasında:

- Probiyotikler oral dokular için koruyucu özelliğe sahip bir biyofilm oluşturarak bakteriyel patojenlerin yerini işgal etmektedir (Dominguez-Bello ve Blaser 2008).
- Probiyotikler ortamdaki pH ve/veya oksidasyon-redüksiyon potansiyelini modifiye ederek patojenlerin yerleşme kabiliyetlerini etkilemektedir (Erickson ve Hubbard 2000, Haukioja ve ark. 2006).
- Patojenlere karşı bakteriyosin, hidrojen peroksit ve organik asit gibi çeşitli antimikrobiyal maddeler salgılamaktadırlar (Reid ve ark. 2003).
- Probiyotikler, patojenik bakteriler ile mukozadaki adezyon bölgeleri için yarışmaktadır (Meurman 2005, Gueimonde ve Salminen 2006).
- Probiyotikler, nonspesifik immüneyi stimüle ederek ve humoral ve hücrel immün cevabı modüle ederek (IgA ve defensin üretimini artırarak) yararlı etki oluşturabilmektedirler (Erickson ve Hubbard 2000).
- Mukozal immün sistemleri, nükleer faktör kappa B (NFκB) yoluna etki eden pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak ve ayrıca dentritik hücre maturasyonuna etki ederek stimüle ve modüle etmektedirler.
- İntestinal bariyer bütünlüğünü geliştirmekte ve mün üretimini upregüle etmektedir (Marco ve ark. 2006, Geiger ve ark. 2007).
- Probiyotikler MMP üretimini azaltabilmektedirler (Haukioja ve ark. 2006).

1.7.3. Probiyotiklerin Güncel Tıptaki Uygulamaları

Probiyotiklerin; akut diyare, Crohn hastalığı, kanser, immünderpresif durumlar, yetersiz laktaz sindirimi, hiperlipidemi, karaciğer hastalıkları gibi birçok sistemik ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Riccia ve ark. 2007). Probiyotiklerin kanıtlanmış ve muhtemel endikasyonları çeşitli

araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (Sanders ve ark. 1999, Saraf ve ark. 2010):

Probiyotiklerin kanıtlanmış endikasyonları:

- Rotavirüs diyare
- Antibiyotik ile ilişkili yan etkilerin azaltılması

Probiyotiklerin muhtemel endikasyonları:

- Besin alerjisi ve laktoz intoleransı
- Ektopik egzema
- Vajinitin önlenmesi
- Ürogenital enfeksiyonlar
- İritan bağırsak sendromu
- İltihabi bağırsak sendromu
- Kistik fibrozis
- Gezgin diyaresi
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu
- Çeşitli kanserlerde.

1.7.4.Probiyotik Ürünleri

Probiyotikler besin ve diyet takviyeleri içinde bulunabilmektedir. Probiyotik içeren besinlere örnek olarak yoğurt, süt ve soya içeceği gösterilebilir. Probiyotik içerikli ürünlerde bakteri orijinal olarak bulunabilmekte veya hazırlanması esnasında eklenebilmektedir (Mohanty ve ark. 2012).

Probiyotikler aşağıdaki temel yollardan biriyle ürünler içinde temin edilmektedir:

1. Kültür konsantrasyonunun içecek veya yiyecek içine eklenmesi (örn:meyve suyu).
2. Prebiyotik fibrillerinin içine inoküle edilerek.
3. Süt bazlı besinlere inoküle edilerek (süt, yoğurt, peynir, kefir ve bio-içecek gibi süt ürünleri).

4. Konsantre ve kurutulmuş hücrelerin diyet takviyesi olarak paketlenmesi (toz, kapsül, jelatin tablet) (Reddy ve ark. 2010).

1.7.5.Oral Kavite Probiyotikler için Doğal Bir Yaşam Alanı Mıdır?

Probiyotiklerin periodontal sağlık ve hastalıktaki rolünü tartışmadan önce bu türlerin zaten halihazırda oral kavite içinde bulunup bulunmadığının bilinmesi gerekmektedir. *Laktobasillus rhamnosus GG (L. rhamnosus)*, üzerinde sıklıkla çalışılan probiyotik mikroorganizmalarındandır ve oral kavitede daimi olarak yerleşik durumda kalamadığı bilinmektedir (Yli-Knuittila ve ark. 2006). Bununla beraber, probiyotik ürünlerinin düzenli kullanımı ile bu türlerin uzun zaman periyodlarında ağız ortamında tutunabildiklerine ve böylece sağlık ile ilişkili etkiler gösterdiklerine dair kanıtlar bulunmaktadır (Meurman ve ark. 1994, Yli-Knuittila ve ark. 2006). Hojo ve ark. (2007) *Lactobacillus salivarius (L. salivarius)*, *Lactobacillus gasseri (L. gasseri)* ve *Lactobacillus fermentum (L. fermentum)* bakterilerinin ağızda en yaygın görülen türler olduğunu bulmuşlardır, fakat sağlıklı bireyler ile periodontitisli bireyler arasında bu bakterilerin sayısı açısından bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Bunun aksine *bifidobakter* kompozisyonunun çalışma grupları arasında farklılık gösterdiği görülmüş ve bu durum *bifidobakter* sayıları ve türlerinin periodontal sağlık statüsü ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Yapılan bir çalışmada *Laktobasillere* subgingival örneklerde nadiren rastlanmış ve kronik periodontitis hastalarının hiçbirinde bulunamamıştır, bu nedenle subgingival bölgenin *laktobasiller* için uygun bir yaşam alanı olmadığı düşünülmüştür (Koll-Klais ve ark. 2005). Sağlıklı bireylerde en sık gözlenen *laktobasil* türleri *L. gasseri* ve *L. fermentum*'dur (Stamatova ve Meurman 2009). Bunların dışında *L. rhamnosus GG* ve 2 farklı *Lactobacillus reuteri (L. reuteri)* suşunun kullanımlarından kısa bir süre içinde oral kavitede kolonize oldukları bilinmektedir (Rastogi ve ark. 2011). Bu sonuçlara dayanılarak oral kavitede yararlı bakterilerin yaşadığı ve bakteri türleri arasındaki karmaşık ilişkinin periodontal sağlık idamesi için uygun çevre koşulları oluşturduğu söylenebilmektedir (Stamatova ve Meurman 2009).

Tükürükte en sık rastlanan türler olan *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*), *Lactobacillus casei* (*L. casei*), *L. fermentum*, *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*), *L. rhamnosus* ve *L. salivarius* (Teapaisan ve Dahlen 2006), *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* ve *L. rhamnosus* günlük tüketilen besin ürünlerinde de bulunmaktadır (Nase ve ark. 2001, Meurman ve Stamatova 2007). Bu türlerin oral kavitede bulunmasının günlük besin ürünlerinin (geçici kolonizasyona neden olan) sık tüketiminden mi yoksa zaten oral çevrenin bu türler için doğal ve sürekli yaşam alanı mı olduğu hala tam bilinmemektedir (Bonifait ve ark. 2009). Yapılan kültür çalışmalarında *bifidobakter* türlerinin oral kavitedeki ilk anaeroblar olduğu gösterilmiştir (Rotimi ve Duerden 1981), bunun yanında hem *laktobasil* hem de *bifidobakterilerin* anne sütünde bulunmaları nedeniyle oral kavitenin bu bakterilere erken dönemde maruz kaldığı düşünülmektedir (Gueimonde ve ark. 2007, Abrahamsson ve ark. 2009). Oral örneklerden izole edilen *bifidobakter* türleri *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*), *Bifidobacterium dentium* (*B. dentium*), ve *Bifidobacterium longum*'u (*B. longum*) içermektedir (Crociani ve ark. 1996, Maukonen ve ark. 2008, Beighton ve ark. 2008). *Laktobasil* ve *bifidobakter* türlerinin genel olarak güvenilir olduğu belirtilmektedir (Metchnikoff 1906). Periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin mikrobiyotasındaki *laktobasil* ve *bifidobakter* türlerinin kompozisyonunun farklı olduğu bilinmektedir (Koll-Klais ve ark. 2005, Hojo ve ark. 2007). Diğer taraftan hem *laktobasil* hem de *bifidobakterlerin* ayrıca diş çürükleri ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Becker ve ark. 2002, Aas ve ark. 2008). Diş çürüğü ile ilişkili bu *laktobasil* ve *bifidobakter* türleri muhtemelen yiyeceklerden geçerek kolonize olduğu düşünülen eksojen ve oportunistik bakteriler olarak karakterize edilmektedirler (Caufield ve ark. 2007, Beighton ve ark. 2008).

Daha önceden yapılan çalışmalarda probiyotik tüketimini takiben sindirilen *laktobasillerin* sadece geçici olarak kolonize oldukları ve sonrasında ortadan kayboldukları belirtilmiştir (Busscher ve ark. 1999, Petti ve ark. 2001, Yi-Knuuttila ve ark. 2006). Probiyotiklerin bağırsaktaki kolonizasyonlarının vücudun uzak bölgelerindeki hastalıklara karşı korunmasında yararlı sistemik etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Lenoir-Wijnkoop ve ark. 2006). Örneğin,

dildeki kolonizasyonun azalması plak kolonizasyonu için rezervuarın azalmasına neden olmaktadır. Supragingival ve subgingival plak birbiri ile bağlantılıdır, bu nedenle supragingival plaktaki değişimler subgingival plağın kompozisyonuna etki edebilmektedir. Sağlık ile ilişkili *laktobasillerin* periodontal patojenlerin büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir. Bu bakterilerin, patojenlerin bulaşmasında major rezervuar olarak bilinen dilin üzerindeki patojen seviyelerini azaltabileceği ve bu sebeple indirekt olarak periodontopatojenlerin subgingival kolonizasyonlarını azaltabileceği düşünülmektedir (Koll-Klais ve ark. 2005).

Koll-klais ve ark. (2005) homofermentatif *laktobasillerden* özellikle *L.gasseri*'nin sağlık durumunda hastalık durumuna göre daha yüksek oranlarda görüldüğünü söylemiştir. Hojo ve ark. (2007) *L. gasseri* ve ayrıca *L. salivarius* ve *L. fermentum*'un sağlıklı bölgelerde daha sık rastlandığını belirtmişlerdir. *Bifidobakteri* sayılarının özellikle ağız bakımı iyi periodontitis geçmişi olan bireylerde yüksek olduğu belirtilmiş, buna bağlı olarak bu bakterilerin önceden plak uzaklaştırılması yapılmış bölgelere daha iyi kolonize olabilecekleri düşünülmüştür.

1.7.6.Probiyotiklerin Oral Bölgedeki Etki Mekanizması

Probiyotiklerin oral bölgedeki etki mekanizması vücudun diğer bölgelerindeki ile benzer özelliklere sahiptir. Bununla beraber gastrointestinal yolu probiyotiklerinin oral probiyotik olarak kullanılması için ek özelliklere sahip olması gerektiği bilinmektedir. Örnek olarak oral probiyotik bakterilerin diş gibi sert dokuları içeren periodontal dokulara yapışma ve kolonize olma ve biyofilmin bir parçası olabilme özelliğine sahip olmaları gerekmektedir. Ayrıca pH'ın düşmesine neden olarak çürük oluşumu gibi kötü sonuçlara yol açabileceğinden dolayı, şekerleri fermente etmemelidirler (Cağlar ve ark. 2005, Meurman 2005). Fakat yine de birçok gastrointestinal probiyotiklerin konağa geçici kolonizasyonu ile veya kolonize olmadan etkisini gösterebildiği bilinmektedir. Probiyotik alımı kesilir kesilmez probiyotik bakterileri dışarı atılmaktadır. Kolonizasyonları sürekli olamasa da, probiyotik ürünlerinin günlük düzenli olarak alımı ile oral kavitede

probiyotik seviyeleri uzun zaman periyodunca korunabilmektedir. Probiyotik bakterilerin konakta etkilerini gösterebilmeleri için sürekli kolonizasyonunun gerekmemesinin nedeninin etki mekanizmalarına atfedilebileceği düşünülmektedir (Teughels ve ark. 2011).

Probiyotiklerin genel olarak 3 temel etkisi olduğu düşünülmektedir:

1. Doğal ve kazanılmış immün sistemi içeren konak savunması modülasyonu,
2. Periodontopatojenlere karşı antimikrobiyal madde üretimi,
3. Rekabetçi dışlama mekanizmaları.

Bu 3 temel özelliğin hepsini tek başına gösterebilecek probiyotik bakterisi bulunmamaktadır (Bonifait ve ark. 2009, Oelschlaeger 2010). Bu nedenle yararlı etki sayısını artırabilmek için probiyotik suşları birbirleri ile kombinasyon edilerek kullanılmaktadır. Ek olarak probiyotik bakteri suşları birbirinden farklı hareket edebilmekte veya tamamen opozit etkilere sahip olabilmektedir, bu nedenle bir suşun etkisi, türün etkisi olarak genelleştirilememektedir. Probiyotiklerin kesinleşmiş etki mekanizmaları çoğunlukla in vitro çalışmalarda gösterilmiştir, bu etki mekanizmalarının oral kavite içinde değişebileceği veya bozulabileceği ve bu nedenle de oral sağlığa olan yararlı etkilerinin görülemeyebileceği vurgulanmıştır (Reid ve ark. 2006).

1.7.6.1.İmmün Modülasyon

Probiyotiklerin çok sayıda hücre üzerinde anti-enflamatuvar etki göstererek immün sistemi modüle etme özelliği olduğu söylenmektedir. Probiyotik bakterileri veya ürünleri (örn: metabolitler, hücre duvarı komponentleri ve DNA) konak hücrelerinden epitelyal hücreler ve immün hücreler tarafından tanınabilmektedir (Delcenserie ve ark. 2008, Oelschlaeger 2010). Makrofajların *L. asidophilus* ve *L. casei* tarafından uyarıldığında fagositik kapasitesinin arttığı bildirilmiştir (Perdigon ve ark. 2002). Probiyotiklerin sağlıklı bireylerdeki nötrofillerin fagositoz reseptör ekspresyonunu regüle ettiği (Pelto ve ark. 1998) ve doğal öldürücü hücre aktivasyonunu artırdıkları bilinmektedir (Takeda ve ark.

2006). Ayrıca probiyotiklerin kazanılmış immünite yoluyla da immün cevabı modüle ettiği gösterilmiştir (Link-Amster ve ark. 1994, Braat ve ark. 2004).

Çok az çalışmada yararlı bakteriler tarafından immün modülasyonun oral çevrede etkisini gösterip gösteremeyeceğine bakılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda streptokoklardan *Streptococcus cristatus* (*S. cristatus*), *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*), *S. mitis* ve *S. sanguinis*'in *F. nucleatum*, *A. a.* gibi periodontopatojenler tarafından epitelyal hücrelerde indüklenen IL-8 cevabını hafiflettikleri gösterilmiştir (Cosseau ve ark. 2008, Zhang ve ark. 2008, Sliepen ve ark. 2009). *Streptokokların* NFκB yolunun inhibisyonunda endikasyonu olmasına rağmen regülatör sistemlerdeki asıl rolü hala tam anlaşılamamıştır (Cosseau ve ark. 2008, Zhang ve ark. 2008). Della Riccia ve ark. (2007) *Laktobasillus brevison*'un (*L. brevison*) periodontal hastalığıdaki immünmodülasyon etkisini in vivo olarak incelemiş ve probiyotiklerin tükürükteki metalloproteinaz ve nitrik oksit sentaz aktivitesi, PGE₂ ve interferon-γ (IFN-γ) seviyeleri gibi enflamatuvar belirteçleri azalttığını, IgA seviyeleri üzerinde ise bir etki göstermediklerini bildirmişlerdir.

Probiyotiklerin gingivitis üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada test grubuna *L. casei Shirota* suşu içeren süt verilmiş, kontrol grubuna ise bir şey kullanılmamış ve tedavinin 14. gününde test grubunda kontrol grubuna oranla sondalamada kanama ve DOS hacminde daha fazla azalma olduğu saptanmıştır (Slawik ve ark. 2011). Yine bu suş ile yapılan başka bir çalışmada; periodontal hastalığın ilerlemesi ve şiddetinde önemli rol oynayan polimorfonükleer elastaz ve MMP-3 gibi enflamatuvar mediatörlerin *L. casei Shirota* suşu içerikli probiyotik içecek kullanılarak hastalarda önemli derecede düştüğü gösterilmiştir (Staab ve ark. 2009).

Yapılan bir in vitro çalışmada *S. salivarius K12* ve *M18* suşlarının periodontal hastalık ile ilişkili enflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir (Adam ve ark. 2011). Periodontal hastalığıdaki lokal enflamasyonu değerlendiren bir çalışmada *L. reuteri ATCC 55730* ve *L. reuteri ATCC PTA 5289* suşlarını içeren probiyotik sakız hastalara 4 hafta kullanılmış ve tedavi sonunda sondalamada kanama ve DOS hacminin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca tedavinin 1 ila 2. haftasında test

grubunda plasebo grubuna oranla TNF- α ve IL-9 seviyelerinin daha çok azaldığı belirtilmiştir (Tweetman ve ark. 2009).

1.7.6.2. Probiyotikler Tarafından Üretilen Antimikrobiyal Maddeler

Probiyotik bakteriler; antimikrobiyal ajan olarak rol oynayan laktik asit, hidrojen peroksit, bakteriyosin ve bakteriyosin benzeri inhibitör maddeler gibi çeşitli alandaki bileşikleri üretebilmektedir (Gillor ve ark. 2008, Gordon 2009, Oelschlaeger 2010). Kısa-zincir yağ asitlerinden laktik asitlerin bakteriyel hücre membranlarını geçebildiği ve sitoplazmanın asitlenmesine neden olarak bakteri proliferasyonunu engelledikleri bildirilmektedir. Sookkhee ve ark. (2001) sağlıklı oral kavitelere laktik asit bakterilerini izole etmiş ve bu bakterilerin *P. gingivalis* ve *Streptococcus mutans*'a (*S. mutans*) karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır. Bu aktivitenin asidik pH'da yüksek olduğu, bununda antimikrobiyal etkinin kısmen laktik asit gibi organik asitler tarafından yönlendirildiğini gösterdiği belirtilmiştir. Bu gözlem Koll-Klais ve ark. (2005) tarafından doğrulanmıştır. Bu araştırmacılar sağlıklı bireylerde hasta bireylerle kıyaslandığında daha yüksek prevalansta zorunlu homofermentatif laktobasillerden *L. gasseri* bulunduğunu göstermişlerdir. Homofermentatif laktobasiller heterofermentatiflerden daha yüksek konsantrasyonlarda laktik asit üretebilmektedir, bu nedenle de daha fazla *P. gingivalis* ve *P. intermedia* inhibisyonuna neden olmaktadır. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada probiyotik bakteri suşlarının hidrojen peroksit üretimi ile patojenik bakteri türlerinin büyümesinin inhibisyonuna neden oldukları gösterilmiştir (Mashimo ve ark. 1985, Tompkins ve Tagg 1986, Makras ve De Vuyst 2006, Falagas ve ark. 2007). Bakteriyosinler, ribozomdan sentezlenen katyonik peptidlerdir ve dar spektrumda antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler, fakat bakteriyosin benzeri inhibitör maddeler daha geniş spektruma sahiptirler (Silva ve ark. 1987, Cintas ve ark. 2001). Birçok bakteriyosinin endojen oral bakteriden türedikleri bildirilmektedir (Oliveira ve ark. 1998, Teanpaisan ve ark. 1998, Hillman ve ark. 2000, Hillman 2002, Lima ve ark. 2002, Hillman ve ark. 2007). *L. paracasei* HL32 tarafından üretilen

bakteriyosinin *P. gingivalis*'i öldürme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Pangsomboon ve ark. 2006).

1.7.6.3.Rekabetçi Dışlama

Rekabetçi dışlama prensibi Gause Kanunu olarak da geçmektedir, bu prensibe göre 2 tür eğer aynı kaynak için yarış halinde ise asla birlikte aynı yerde var olamazlar. Yarışan iki bakteriden her zaman birinin diğerine göre az da olsa bir avantajı bulunmaktadır ve bu nedenle bu durum diğer bakterinin dışlanması veya başka bir yaşam alanına gitmesine neden olmaktadır. Yararlı bakteriler tarafından kullanılan rekabetçi dışlama mekanizması 2 seviyede oluşmaktadır (Teughels ve ark. 2011):

1. Patojenik bakterinin adezyonunun engellenmesi
2. Aynı besin maddesi için rekabet

1.7.6.3.1.Patojenik Bakterinin Adezyonunun Engellenmesi

Literatürde antagonist suşların yaşam alanına potansiyel patojenlerden daha iyi adapte oldukları bildirilmektedir ve bu nedenle yaşam alanını pasif olarak işgal ederek veya aktif olarak patojenlerin yüzeye adezyonunu önleyerek hastalıkta rol oynamaktadır. Bununla beraber bu mekanizmaları in vivo ortamda kesin olarak kanıtlayan çok az veri gösterilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda yumuşak ve sert doku yüzeylerine periodontopatojenlerin kolonizasyonuna başlıca streptokoklar olmak üzere birçok bakteri suşunun engel olduğu gösterilmiştir (Teughels ve ark. 2007a, Sliepen ve ark. 2008, Van Hoogmoed ve ark. 2008, Sliepen ve ark. 2009). Probiyotiklerin patojenlerin adezyonuna engel olmak için kullandığı yollardan biri biyosümfaktan üretmeleridir. Van Hoogmoed ve ark. (2000) *S.mitis* BA ve BMS hücreleri tarafından oluşturulan biyosümfaktanların sadece *S. mutans*'ların adezyonunu değil aynı zamanda birçok periodontopatojenin adezyonunu azalttığını göstermişlerdir. İlginç olarak probiyotiklerin

bağlanma bölgesindeki protein kompozisyonunu modifiye ederek adezyonu engelledikleri bildirilmektedir. Buna göre bazı probiyotik suşlarının önemli adezyon proteinleri, tükürük aglutinin gp340'ı ortamdan uzaklaştırarak tükürük pelikül protein kompozisyonunu modifiye etmektedir (Haukioja ve ark. 2008).

Yapılan bir çalışmada *L. salivarius* WB21 probiyotik bakterisinin *A. a.*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *T. forsythia* gibi patojenlerin inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Mayanagi ve ark. 2009).

1.7.6.3.2. Aynı Besin Maddesi için Rekabet

Bakteriler büyümeleri için gerekli bazı önemli besin veya kimyasallar için rekabete girmektedir ve bunu yaparken de patojenlerin büyümesine engel olabilmektedir (Elli ve ark. 2000). Örnek olarak, *P. intermedia* büyümek için K vitamininden faydalanmaktadır ve bununla beraber bu kaynak hamilelik gibi durumlarda DOS'da artan progesteron veya östrojen ile karşılaşabilmektedir. Bu durum hamilelik gingivitis olarak anılan sağlıklı mikrobiyotadan patojenik mikrobiyotaya geçişi açıklamaktadır. Probiyotik bakterileri periodontopatojenlerin bu besin maddelerini kullanmalarını engelleyebilmekte ve ağız sağlığını artırabilmektedir. (Wang ve ark. 1990, Smith ve Pippin 1998).

1.7.7. Probiyotiklerin Periodontal Sağlıkta Rolü

Probiyotiklerin periodontal sağlık için sunduğu fırsatların plağa bağlı periodontal enflamasyonun etyolojisi ile ilgili görüşlerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Periodontal hastalığın etyolojisinde 3 faktör olduğu düşünülmektedir (Slots ve Rams 1991, Socransky ve Haffajee 1992, Wolff ve ark. 1994): yatkın konak, patojenik türlerin varlığı ve yararlı bakterilerin yokluğu veya azalması. Konak cevabını değiştirmenin zor olması nedeni ile geleneksel periodontal tedaviler bakteri tehdidini azaltmak üzerine odaklanmıştır (Salvi ve Lang 2005). Bu tedavi yaklaşımı gram pozitif aerobik türlerde artış ve periodontopatojenlerin yok olması

veya azalması ile karakterize subgingival mikrobiyotanın daha az patojenik kompozisyona sahip olmasına neden olmaktadır (Ximenez-Fyvie ve ark. 2000, Roberts ve Darveau 2002). Fakat maalesef günümüzde subgingival biyofilmin patojenik olmaması için hangi proporsiyonlarda gram-pozitif aerobik türlerin artması gerektiği veya patojenlerin azalması gerektiği bilinmemektedir. Total subgingival mikrobiyotadaki azalma 2 güne kadar korunabilse de, az patojenik bakterilerin başlangıç değerlerine ulaşan rekolonizasyonu haftalar içinde olmaktadır (Harper ve Robinson 1987, Goodson ve ark. 1991, Maiden ve ark. 1991). Az patojenik mikrobiyotaya doğru geçiş sadece geçici olmakta, daha agresif mikrobiyotanın yerleşmesi haftalar aylar sürebilmektedir. (Mousques ve ark. 1980, Magnusson ve ark. 1984, van Winkelhoff ve ark. 1988, Wade ve ark. 1992, Quirynen ve ark. 2005). Bu rekolonizasyon işleminin dinamiği; oral hijyen seviyesine, mekanik tedavinin etkinliğine ve rezidual cep derinliğine bağlıdır (Magnusson ve ark. 1984, van Winkelhoff ve ark. 1988, Sbordone ve ark. 1990, Pedrazzoli ve ark. 1991, Petersilka ve ark. 2002). Lokal veya sistemik antibiyotik veya antiseptiklerin geçici kullanımı periodontal tedavinin uzun dönem etkilerini geliştirememektedir (Quirynen ve ark. 2002). Bu nedenle araştırmacılar plağa bağlı periodontal enflamasyondaki üçüncü etyolojik faktöre odaklanmışlardır: ‘Yararlı bakterilerin yokluğu veya azalması’. Azalmış sayıdaki yararlı bakterilerin probiyotikler ile restorasyonu plağa bağlı periodontal hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde teoride düşünülebilecek bir seçenektir. Bununla beraber probiyotikler ayrıca immünolojik parametreleri, epitelyal permeabiliteyi ve bakteri translokasyonunu modüle ederek veya bioaktif veya regülatör metabolit sağlayarak etki gösterebilmektedir (de Vrese ve Schrezenmeir 2008). Sonuç olarak probiyotikler sadece endojen patojenlerin varlığını baskılayarak veya eksojen patojenler ile süperenfeksiyonu önleyerek değil, aynı zamanda yararlı konak cevabını geliştirerek de koruyucu rol oynayabilmektedir (Roberts ve Darveau 2002).

Koll-Klais ve ark. 'nın (2005) yaptığı bir çalışmada özellikle *L.gasseri* ve *L.fermentum laktobasillerinin* sağlıklı bireylerin oral kavitesinde kronik periodontitislere göre daha yüksek prevalansta olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar mikrobiyotada yüksek seviyelerdeki *laktobasillerin P. gingivalis*

büyümesinde %82, *P. intermedia* büyümesinde ise %65 inhibisyona neden olduğunu belirtmişlerdir.

Periodontal hastalığı olan bireylerde probiyotik içerikli sakız veya pastil kullanımının periodontal durumlarında gelişmeye neden olduğu gösterilmiştir. Krasse ve ark. 'nın (2006) yaptığı bu çalışmaya göre *L. reuteri* içeren sakızın plasebo grubuna göre gingival indeks ve bakteri plağını daha fazla azaltarak gingivitis azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Riccia ve ark. (2007) kronik periodontitisli hastalarda *Lactobacillus brevis* (*L. brevis*) içerikli pastillerin anti-enflamatuvar etkisini araştırmışlar ve sonuç olarak bu pastillerin sadece plak, gingival indeks ve sondalamada kanamada değil PGE₂ ve MMP tükürük seviyelerinde de önemli derecede azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada özellikle sigara içmeyen, düzenli olarak yoğurt veya laktik asit içerikli içecek tüketen bireylerin bu ürünleri daha az tüketenlere göre daha az cep derinliğine ve ataçman kaybına sahip olduklarını belirtmişlerdir. Fakat benzer etkinin süt veya peynir tüketiminde oluşmadığı gözlemlenmiştir (Shimazaki ve ark. 2008).

Teughels ve ark. (2007b) yaptığı çalışmada diş yüzeyi temizliği ve KYD tedavisine ek olarak özel seçilmiş yararlı bakteri uygulamasının periodontal ceplerde periodontopatojen rekolonizasyonu engelleyebileceği hipotezi kurulmuş ve çalışma sonunda hipotez doğrulanarak periodontitis tedavisinde Yönlendirilmiş Cep Rekolonizasyonu yaklaşımı için kanıt oluşturulmuştur.

Periodontal hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde probiyotik kullanımının etkinliği hala tam olarak kesinleştirilememiştir. Periodontal hastalıkların tedavisinde probiyotik kullanımının yararları ile ilişkili günümüzde hala yetersiz kanıt bulunduğu bildirilmiştir (Yanine ve ark. 2013).

1.7.8.Probiyotiklerin Oral Bölgedeki Diğer Kullanım Alanları

1.7.8.1.Probiyotikler ve Diş Çürüğü

Diş çürükleri diş minesindeki asit demineralizasyonu ile karakterize bakteri orijinli multifaktöriyel bir hastalıktır (Selwitz ve ark. 2007). Probiyotiklerin diş çürüklerini önlemedeki yararlı etkilerini gösterebilmeleri için dental yüzeylere tutunmaları ve biyofilmi modifiye edebilmesi için bakteri topluluğunun içine entegre olabilmeleri gerekmektedir. Ayrıca karyojenik bakteriler ile antogonizma oluşturarak proliferasyonlarını engellemeleri gerekmektedir. Günlük tüketilen yiyeceklerin içerisindeki probiyotik bakteri varlığının avantajı asidik ortamları nötralize edebilme kapasitesidir (Gedalia 1991). Yapılan bir çalışmada *Streptococcus thermophilus* (*S. thermophilus*) ve *Lactobacillus lactis* (*L. lactis*) bakterilerinin hidroksiapatit yüzeyler üzerindeki biyofilme entegre olabildikleri ve *S. sobrinus* gibi karyojenik bakterilerin gelişimini engellediklerini göstermiştir (Comelli ve ark. 2002). Başka bir probiyotik bakteri olan *Weissella cibaria*'nın hem in vivo hem in vitro ortamda *S. mutans* proliferasyonunu önlediği belirtilmiştir (Kang ve ark. 2006). Diğer yapılan bir çalışmada *L. rhamnosus* ve *L. casei* bakterilerinin 2 önemli karyojenik bakteri olan *S. mutans* ve *Streptococcus sobrinus*'un (*S. sobrinus*) in vitro ortamada büyümesini engellediği gösterilmiştir (Meurman ve ark. 1995, Nase ve ark. 2001). Yapılan birçok çalışmada yoğurt, süt veya peynir gibi probiyotik içerikli ürünlerin günlük tüketiminin dental plağın ve tükürük içindeki karyojenik *streptokokların* sayısının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Nase ve ark. 2001, Ahola ve ark. 2002, Nikawa ve ark. 2004, Çağlar ve ark. 2007).

Yapılan birçok çalışmada *bifidobakteri* ve *laktobasil* içeren ürünlerin tüketimi ile tükürükteki *mutans streptokoklarının* sayısının azaltılabildiği gösterilmiştir (Çağlar ve ark. 2005b, Çağlar ve ark. 2008, Cildir ve ark. 2009).

1.7.8.2.Probiyotikler ve Oral Kandida

Kandida türleri sağlıklı bireylerin % 50'sinde kommensal oral floranın bir parçasını oluşturmaktadır, fakat bağışıklık sistemi bozulduğunda klinik olarak lezyonların oluşmasına neden olmaktadır (Darwazeh 2011). Yaşlı bireylerde görülen yüksek değerdeki oral mantar sayısının *L.rhamnosus* ve *Propionibakter freudenreichi* bakterilerini içeren peynir tüketimi sonrası azaldığı, fakat mukozal lezyonlarda değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (Hatakka ve ark. 2007). Yapılan başka bir çalışmada ise probiyotik içerikli peynir tüketiminin genç bireylerdeki candida sayısı açısından kontrol grubu ile bir farklılık olmadığını göstermiştir (Ahola ve ark. 2002). *Laktobasil* probiyotiklerinin *Candida albicans* (*C. albicans*) büyümesini, ortamın pH'ını düşürebilme özelliğinden dolayı inhibe ettiği düşünülmektedir (Darwazeh 2011).

1.7.8.3.Probiyotikler ve Halitozis

Halitozis oluşmasına neden olabilecek birçok faktör (bazı yiyeceklerin tüketimi, metabolik bozukluklar, solunum yolu enfeksiyonları) bulunmaktadır, fakat birçok vakada nedenin oral kavitenin kommensal mikroflorasındaki dengesizlik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Scully ve Greenman 2008). Daha spesifik olarak halitozis, anaerobik bakterilerin aminoasit üretmek için tükürük ve besinlerdeki proteinlerin daha sonra hidrojen sülfid ve metantiyol gibi uçucu sülfür bileşiklerine dönüşümüne neden olan degrade etme aktivitesinden kaynaklanmaktadır (Scully ve Greenman 2008). Probiyotik bakterilerden *W. cibaria*'nın birçok suşunun *F. nucleatum* tarafından üretilen uçucu sülfür bileşiklerini inhibe etme özelliği olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *W. cibaria*'nın *F.nucleatum* proliferasyonunu hidrojen peroksit üreterek inhibe ettiği belirtilmiştir. *W. cibaria* içerikli solüsyon ile gargara yapmanın hidrojen sülfid ve metantiyol üretimini azaltması ile ağız kokusunu engellemektedir (Kang ve ark. 2006). *S. salivarius* halitozisi olmayan sağlıklı bireylerde sıklıkla izole edildiğinden dolayı oral kavitenin kommensal probiyotiği olarak düşünülmektedir

(Kazor ve ark. 2003). *S. salivarius*'un uçucu sülfür bileşiği ürettiği bilinen bakterilerin sayısını bakteriyosin üreterek azalttığı bilinmektedir (Hyink ve ark. 2007). *S. salivarius* içerikli sakız veya pastillerin kullanımının halitozis teşhisi konmuş hastalardaki uçucu sülfür bileşiği seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Burton ve ark. 2005, Burton ve ark. 2006).

1.7.8.4. Probiyotikler ve Ses Protezleri

Restoratif materyaller ve probiyotikler arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla beraber probiyotiklerin; orofarinksten sonraki ikinci bariyer olarak bilinen larinkse yerleştirilen ses protezleri üzerindeki oluşan biyofilme patojenik bakteri oluşumunu azalttığı bilinmektedir (Reddy ve ark. 2010).

1.7.9. Probiyotiklerin Bilinen Diğer Etkileri

Probiyotiklerin sahip olduğu bazı etkiler oral sağlık alanındaki çalışmalarda daha kullanılmamıştır. Gastro-intestinal sağlığı artırmak için kullanılan probiyotik mekanizmalarından birisi mukoza bariyer fonksiyonunun geliştirilmesidir. Probiyotikler, intestinal bariyer fonksiyonunu geliştirerek mukozadaki hücreler arası ilişkiye etki etmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı ve otoimmün hastalıklardan Tip-1 diyabet gibi birçok durumda epitelyal bariyerde bozukluklar görülebilmektedir. Bu tarz hastalıklarda bariyer fonksiyonunun probiyotik kullanımı ile geliştirilmesinin konağa yarar sağladığı belirtilmiştir (Ng ve ark. 2009). Buna ek olarak epitelyal hücrelere bakterilerin invazyonu bilinen önemli patojenik özelliklerden biridir. Probiyotik bakterilerin bağırsak epitelyal hücreleri için anti-invaziv özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. *B. bifidum*'un *Bb12* suşunun salgıladığı faktörler ile *Salmonella typhimurium*'un epitelyal hücrelere invazyonu arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (Botes ve ark. 2008). Fakat

belirtilen bu ilişkinin oral kavitedeki bağlantısı daha araştırılmamıştır (Teughels ve ark. 2011).

1.7.10. Yan Etki ve Güvenilirlik

Oral probiyotiklerin etki mekanizmasının anlaşılmasının önemli olduğu kadar, sistemik güvenilirliği de bir o kadar önemlidir. Probiyotiklerin oral kullanımında çok az bir kısmının sindirildiği ve hastanın sistemik sağlığı ile etkileşime geçtiği bilinmektedir. Probiyotiklerin oral kullanımının genel olarak güvenilir olduğu ve iyi tolere edildiği düşünülmektedir (Kligler ve Cohrssen 2008). Teorik olarak endişelenilen durumlardan biri yaşayan mikroorganizmaların kana karışması ve sistemik enfeksiyona neden olmasıdır. Fakat probiyotik ile ilişkili bakteriyemi oluşumu çok nadir rapor edilmiştir (Snydman 2008). *Laktobasil* içerikli probiyotik tüketen bireylerde bakteriyemi oluşma riskinin milyonda bir olduğu tahmin edilmektedir (Borriello ve ark. 2003). Klinik çalışmalarda çok ciddi bir yan etkiden bahsedilmese de, bazı çalışmalarda spesifik probiyotiklerle ilişkili spesifik enfeksiyonlara rastlanılmıştır. Bunlar arasında sepsis veya endokardit ve karaciğer apsesi rapor edilmiştir (Snydman 2008). *Laktobasilden* kaynaklanan bakteriyemiye nadiren rastlanılsa da bunun olmasına zemin hazırlayan immunosüpresyon, önceden hastanede yatma, şiddetli bir rahatsızlığa sahip olma, öncesinde antibiyotik tedavisi görme ve cerrahi bir müdahale görmüş olmak gibi faktörlerden bahsedilmektedir (Salminen ve ark. 2004). Bugüne kadar probiyotik kullanımı ile ilişkili *bifidobakteriyel* sepsis oluşumu rapor edilmemesi *bifidobakter* türlerinin patogenezinin düşük olduğunu desteklemektedir (Boyle ve ark. 2006). Probiyotik bakteriyemisi vakalarının birçoğunun uygun antibiyotik tedavilerine iyi yanıt verdiği bildirilmiş ve probiyotik ile ilişkili sepsis durumları için major ve minor risk faktörleri belirlenmiştir. Major risk faktörleri arasında santral venöz katater varlığı, bağırsak epitelyal bariyerinin bozukluğu (örn; diyare hastalığı), kardiyak kapak hastalığı (sadece *laktobasil* probiyotiklerinde), probiyotiklerin dirençli oldukları geniş spektrumlu antibiyotiklerle birlikte eşzamanlı olarak verilmesi ve probiyotiklerin jejunostomi tüpü yolu ile teslim

edilmesi (bu teslim metodunun kullanılması ile daha çok sayıda yaşayan probiyotik organizmalarının midenin asidik içeriğinden etkilenmeden direkt bağırsağa ulaşmasına neden olmaktadır) gösterilmektedir. Bu nedenle Boyle ve ark. (2006) probiyotiklerin; siklosporin, takrolimus, azitropin ve kemoterapötik ajan kullanan hastalarda daha dikkatli kullanılması gerektiğini, çünkü probiyotiklerin immün sistem bozukluğu olan hastalarda enfeksiyon veya patojenik kolonizasyona neden olabileceğini vurgulamışlardır. Ek olarak, *laktobasil* gibi probiyotik suşlarının kısa-bağırsak sendromlu hastalarda bağırsak entegrasyonunun değişmesinden dolayı bakteriyemiye yol açabileceği belirtilmiştir (Kligler ve Cohrssen 2008) ve *laktobasil* preperasyonlarının laktoz veya süte hipersensitivitesi olan bireylerde kontrendike olduğu vurgulanmıştır. *Bifidobakter* cinsleri ile ilişkili bugüne kadar herhangi bir kontrendikasyon belirtilmemiştir, çünkü bu türlerin non-patojenik ve non-toksijenik oldukları düşünülmektedir (Kligler ve Cohrssen 2008).

1.8.Prebiyotikler

Sağlıkta ekstra yarar elde edebilmek amacıyla dünya çapında fonksiyonel besin maddesi olarak probiyotik-prebiyotik kombinasyonları geliştirilmektedir. Prebiyotik konsepti probiyotik modelinden onlarca yıl sonra Gibson ve Roberfroid (1995) tarafından tanımlanmıştır. Prebiyotikler selektif olarak gastrointestinal mikrofloranın kompozisyon ve aktivitesinde konak sağlığında yarar sağlayabilecek spesifik değişikliklere yol açabilen fermente içerikler olarak tanımlanmaktadır (Roberfroid 2007). Günümüzde sadece frukto-oligosakkarit ve galakto-oligosakkarit grupları içindeki oligosakkaritler prebiyotik olarak tanımlanmaktadır. En sık çalışılan prebiyotiklerden frukto-oligosakkaritler inulin ile birlikte doğal kaynaklardan hidroliz yolu ile veya yapay olarak enzimatik yollarla üretilmektedir. Hem inulin hemde frukto-oligosakkaritler D-fruktozun polimerleridir (Tuohy ve ark. 2005).

Prebiyotik konsepti farklı mekanizmalarla da olsa probiyotikler ile aynı şekilde konak sağlığını bağırsak florasının modülasyonu ile geliştirme amacı

taşımaktadır (Teughels ve ark. 2008). Etkili olabilmeleri için prebiyotiklerin üst gastrointestinal sindirim yolundan kaçıp alt sindirim yoluna ulaşp kolondaki yararlı mikroorganizmalardan başlıca *bifidobakter* ve *laktobasiller* tarafından kullanılması gerekmektedir. Prebiyotik etkisi; çözünebilirliği, dağılımı ve molekül zincirlerinin uzunluğuna ve dallanmasına bağlıdır (Rossi ve ark. 2005). Prebiyotiklerin birçok etki mekanizması bulunmaktadır. Örneğin prebiyotiklerden olan selobiyozun, *Listeria monocytogenes* virülans faktörlerini downregüle etme özelliği bulunmaktadır (Park ve Kroll 1993). Ayrıca prebiyotikler konak üzerinde IL-10, interferon- γ ve Ig-A sekresyonunu artırarak ve patojenlere karşı enflamatuvar cevabı modüle ederek direkt etki göstermektedir (Kleessen ve Blaut 2005, Forchielli ve Walker 2005). Bununla beraber bazı durumlarda prebiyotiklerin probiyotikler için yararlı olduğu bildirilmiştir. Prebiyotikler rezident bağırsak kommensal bakterilerinden özellikle *bifidobakter* ve *laktobasillerin* gelişimini artırmaktadırlar (Gibson ve ark. 2005). Bu durum sinbiyotik konsept olarak bilinmektedir (Teughels ve ark. 2008). Sinbiyotikler; konağı diyet takviyelerindeki canlı mikrobiyallerin konağın gastrointestinal yolundaki implantasyonu ve canlılığını geliştirerek konakta yararlı etkiye neden olan prebiyotik ve probiyotik karışımı olarak tanımlanmaktadır (Andersson ve ark. 2001). Birçok klinik çalışmada prebiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotasını daha koruyucu bağırsak bakterilerini artırarak değiştirdiği ve konağın sistemik ve mukozal immün cevabını etkilediği gösterilmiştir (Hedin ve ark. 2007, Leenen ve Dieleman 2007, Langen ve ark. 2009). Resident oral mikrobiyota tükürükte ve DOS'nda bulunan proteinler ve glikoproteinler gibi endojen besinleri katabolize ederek devamlılığını sürdürmektedir (Beighton ve ark. 1986). Geleneksel yaklaşıma göre; oral probiyotiklerin gelişimi ve resident mikrobiyotanın manipülasyonu için, hangi türlerin sağlığı geliştirdiği ve bu türlerin metabolik ihtiyaçları ve etkileşimlerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle prebiyotik terapisinin spesifik olarak probiyotik bakteri türlerinin büyümesini artırarak periodontal sağlığı geliştirebileceği vurgulanmıştır (Koduganti ve ark. 2011). Bununla beraber prebiyotiklerin oral kavitede probiyotik aktivitesini artırıp artırmadığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Prebiyotik karbonhidratlarının tüketilmesi ile probiyotik suşlarının ağızda daha

uzun süreler kalabileceği düşünölmektedir. Fakat bu bilgiyi doğrulayacak kanıtlanmış bir bilgi henüz literatürde bulunmamaktadır (Stamatova ve Meurman 2009).



2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na dişetlerinde kanama şikayeti nedeniyle başvuran, yapılan klinik ve radyografik incelemeler sonucunda kronik gingivitis teşhisi konulan hastalardan yaşları 18-30 arasında değişen 39 kadın, 41 erkek toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet, medikal ve dental hikayeleri her birey için kaydedilmiştir. Ayrıca sigara kullanım durumları sorulmuştur. Buna göre sigara içen grup hayatı boyunca > 100 sigara içmiş ve hala içmeye devam eden, içmeyen grup ise hayatında hiç sigara içmemiş olarak belirlenmiştir.

Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Toplantı Tarihi: 21.07.2014; Karar No: 19/06) (Ek-1) ve çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alınmıştır. Hastalar çalışmaya ancak sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra dâhil edilmiştir.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Sistemik olarak sağlıklı kadın veya erkek
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş
- Derin restorasyon gibi gingivitis için lokal risk faktörü sayılabilecek herhangi bir duruma sahip olmayan
- Son 6 ay içinde sistemik antibiyotik ve son 1 ay içinde probiyotik içeren bir ürün almayan ve oral antiseptik kullanmayan gingivitisli bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Periodontal tedavinin sonuçlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanımı,
- Hamile veya laktasyondaki bayanlar,

- Periodontal hastalığın tedavisini veya ilerlemesini etkileyecek diyabet, immünyetmezlik, kanser, kemik metabolik hastalıkları gibi sistemik durumlara sahip olması,
- Radyasyon veya immün baskılayıcı tedavi görmesi,
- Süt ve süt ürünlerine karşı alerjisi olan bireyler.

Gingivitis teşhisi, %50'den fazla bölgede sondalamada kanama varlığı ve ölçüm yapılan bölgelerin %90'nı ve üstünde sondalama cep derinliğinin < 3 mm olması, fakat bir bölgeden daha fazla yerde cep derinliğinin > 4mm olmaması ve klinik ataşman seviyesinin \leq 1mm olmasına göre konulmuştur. Ve ayrıca periodontitisin klinik belirtilerinin olmamasına da dikkat edilmiştir (Offenbacher ve ark. 2008, Armitage 1999). Tüm katılımcılardaki diş sayısı \geq 24'tür.

2.1.Çalışma Dizaynı

Bu çalışma çift kör, randomize plasebo kontrollü klinik bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

Katılımcılar öncelikle sigara içen ve içmeyen olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Daha sonra her iki grup içinde, test ve kontrol olmak üzere tekrar 2 grup oluşturulmuştur. Hastaların gruplandırılması, çalışmayı yürüten ve hastaların tedavisi ve klinik ölçümleri ile ilgili herhangi bir bilgiye sahip olmayan sorumlu araştırmacılarından biri tarafından (E.O.E.) rastgele olarak yapılmıştır. Rastgele seçim ilk kişinin katılımında yazı-tura şeklinde yapılmış ve ondan sonraki gelen kişi önceki kişinin dahil olduğu gruba göre diğer gruba alınmıştır. Çalışmada toplamda 4 grup oluşturulmuştur:

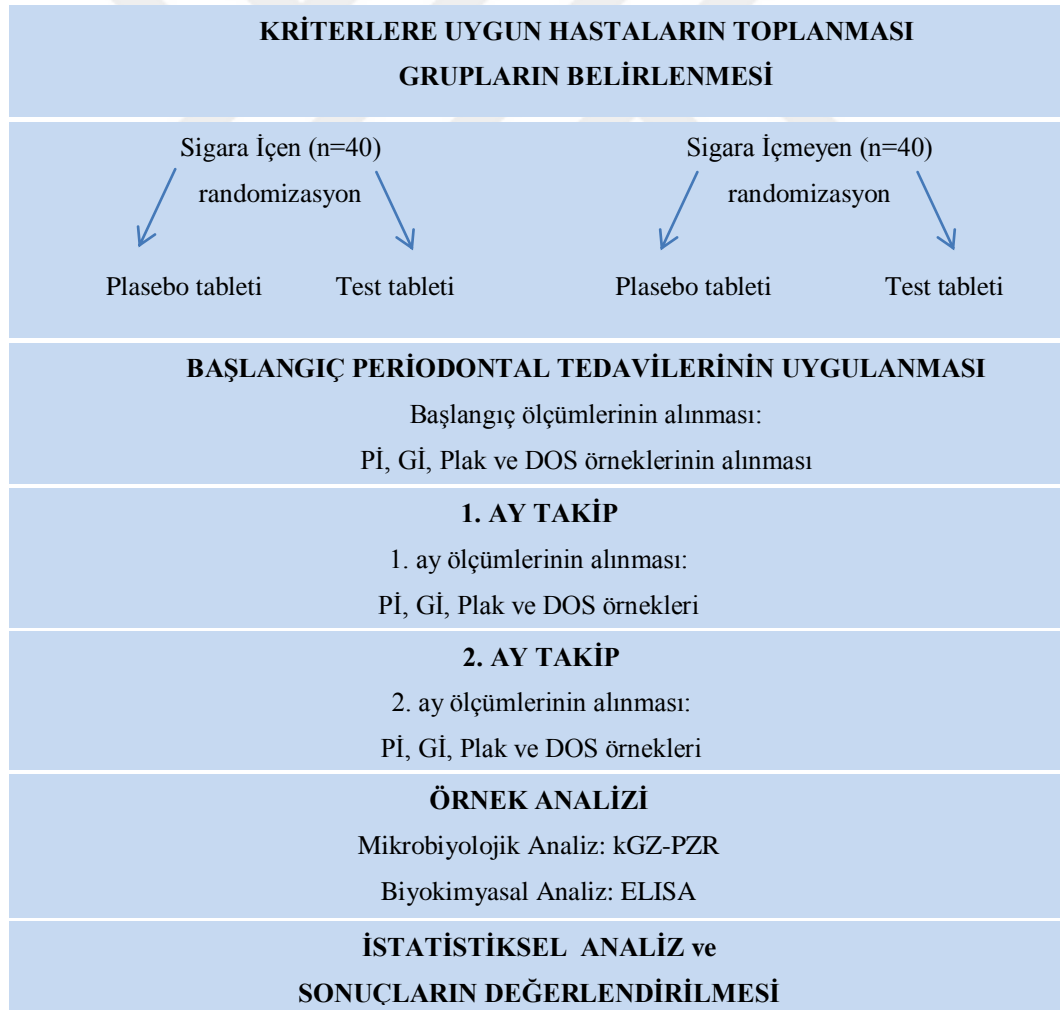
- Sigara içen (+), probiyotik tablet verilen tedavi grubu (T) (**T(+)**)
- Sigara içen (+), plasebo tablet verilen kontrol grubu (K) (**K(+)**)
- Sigara kullanmayan (-), probiyotik tablet verilen tedavi grubu (T) (**T(-)**)
- Sigara kullanmayan (-), plasebo tablet verilen kontrol grubu (K) (**K(-)**)

Çalışmaya seçilen kişilere ilk etapta başlangıç değerlendirmesi olarak klinik ölçümler yapılmış ve biyokimyasal ve mikrobiyolojik örnekler toplanmıştır daha sonra diş yüzeyi temizliği ve polisaj işlemi yapılmıştır. Bu seansta katılımcılara

buldukları gruba göre plasebo veya test tabletleri verilmiştir ve 4 hafta boyunca kullanmaları istenmiştir. Bununla beraber katılımcılardan çalışma süresi boyunca probiyotik içeren ürünleri tüketmemeleri istenmiştir. Hastalar 4. hafta sonunda ve 8. haftada çağırılmış ve bu randevularında klinik ölçümleri tekrarlanmış, biyokimyasal ve mikrobiyolojik örnekleri toplanmıştır. Hastaların tedavileri ve alınan ölçümleri, katılımcıların hangi grupta olduğunu bilmeyen tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır (N.E.).

Gözlemci kalibrasyonu Pİ ve Gİ ölçümlerinin tekrarlanması şeklinde çalışmanın başında ve sonunda olmak üzere iki kere yapılmış ve ± 1 mm'lik yanılma payı için tekrarlayan 2 ölçüm arasındaki uyumluluğun %85 'ten fazla olması şartı aranmıştır. Çalışma dizaynı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Şekil 2.1 Çalışma dizaynı



2.2.Tedavi

Başlangıç periodontal tedavi kapsamında her hastaya ultrasonik cihazlar (E.M.S. Electro Medical Systems S.A.; Switzerland) ve periodontal el aletleri (Hu-Friedy, Chicago, USA) kullanılarak, diş yüzeyi temizliği ve polisaj işlemi uygulanmıştır. Tüm katılımcılara standart diş fırçası (TePe Classic™, Malmö, Sweden) ve macun (Colgate Total, Hamburg, Germany) temin edilmiş ve oral hijyen eğitimi verilmiştir. Her katılımcıya bulunduğu gruba göre test ya da plasebo tabletleri verilmiştir ve 30 gün boyunca günde 1 kez çiğnemeleri istenmiştir. Test ve plasebo tabletler renk, şekil ve büyüklük açısından aynı özelliklere sahip olacak şekilde hazırlanmıştır (Şekil 2.2). Test grubunda ticari olarak bulunan NBL Probiyotik Optima Çiğneme Tableti* kullanılmıştır (Tablo 2.1). Kontrol grubundaki plasebo tabletler ise test tabletleriyle benzer içeriğe sahip fakat mikroorganizma içermemektedir. Hastalara 4. ve 8. haftalarda verilen kontrol seanslarında profesyonel supragingival plak kontrolü yapılmıştır.



Şekil 2.2 Çalışmada kullanılan test ve plasebo tabletleri

*Nobel ilaç Pazarlama ve Sanayii Ltd. Sti. tarafından ithal edilip; Cell Biotech International A/S, Symbion Science Park, Fruebjergvej3, DK-2100 Copenhagen. Danimarka adına ihraç edilmektedir. Üretim yeri ve menşe ülke Cell Biotech Co., Ltd. 397, Aegibong-ro. Wolgot-tnyeon, Gimpo si. Gyeonggi-do. 415-872. Kore'dir.

Tablo 2.1.Çalışmada kullanılan NBL Probiyotik Optima Çiğneme Tableti İçeriği

İçerdiği Aktif Probiyotikler	: CFU*/tablet
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	: 15 milyon
<i>Bifidobacterium lactis</i>	: 23 milyon
<i>Enterococcus faecium</i>	: 57 milyon
<i>Lactobacillus plantarum</i>	: 23 milyon
<i>Streptococcus thermophilus</i>	: 23 milyon
<i>Bifidobacterium longum</i>	: 770 bin
Yardımcı Maddeler:	
Tatlandırıcı (ksilitol DC, isomalt DC)	
Bağlayıcı (mikrokristalin selüloz, hidroksi propil metil selüloz)	
Aromatik Madde (doğal süt aroması)	
Kaydırıcı (magnezyum stearat)	
Stabilizer (mısır nişastası)	
Prebiyotikler	
Fruktooligosakkarit	
Vitaminler	
C vitamini	

2.3.Klinik Ölçümler

Hastalardan başlangıç, 4 ve 8. haftalarda Plak İndeksi (Silness ve Løe, 1964) ve Gingival İndeksi (Løe ve Silness, 1963) içeren klinik ölçümler alınmıştır.

Plak ölçümünde Silness ve Løe (1964)'nin Pİ kullanıldı. Bu indekse göre;

- 0: Plak yok.
- 1: Dişeti kenarında ince bir plak film tabakası izlenmektedir. Bu oluşum ancak sond yardımı ile belirlenmektedir.
- 2: Dişeti kenarında orta derecede bir plak film tabakası izlenmektedir. Göz ile belirlenebilir seviyededir.
- 3: Dişeti kenarında oldukça fazla bir plak film tabakası izlenmektedir. İnterdental alanlar plak ile doludur.

Her hasta için plak indeksi değerleri, ilgili dişteki plak indeksi değerleri toplamının örnekleme sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir.

Hastaların ilgili dişindeki dişeti enflamasyonunun klinik durumu Loe ve Sillness'in (1963) gingival indeksi yardımıyla aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

- 0: Sağlıklı dişetini,
- 1: Hafif enflamasyonu, hafif renk değişikliği ve hafif ödem varlığını, ancak sondlamada kanama olmadığını,
- 2: Orta derecede enflamasyonu, kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını,
- 3: şiddetli enflamasyonu, belirgin kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığını gösterir.

Her hasta için gingival indeks değerleri, ilgili dişteki gingival indeks değerleri toplamının örnekleme sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir.

2.4.Mikrobiyolojik Değerlendirmeler

2.4.1.Mikrobiyolojik Örnekleme Toplanması

Probiyotik kullanımı ile değişmesi beklenen mikrobiyolojik aktivite; subgingival plak örneklerinin başlangıç, 4 ve 8. haftalarda alınması ile değerlendirilmiştir. Örnekler, 16 ve 21 no'lu dişlerin meziyo-palatinal bölgelerinden, 36 ve 41 no'lu dişlerin meziyo-bukkal bölgesinden steril kağıt-kon ile alınmıştır. Plak örnekleri alınmadan önce alınacak diş bölgesi pamuk tamponlar yardımı ile izole edilmiş ve supragingival plak pamuk peletler yardımı ile uzaklaştırılmıştır. Daha sonra kağıt-kon dişeti sulkusuna sokulup 30 sn bekletilmiştir (Iniesta ve ark., 2012). Alınan örnekler, 0,5 ml taşıyıcı sıvı (Fosfat tampon çözeltisi: (FTÇ)) içeren steril 1,5 ml hacimli ependorf tüplerine konulmuş ve Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Laboratuvarı'na götürölmüştür. Örnekler burada analiz yapılacağı zamana kadar -20°C'de saklanmıştır. Plak örneklerinde değerlendirilecek bakteriler (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *C. rectus*) kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (kGZ-PZR) yöntemi ile analiz edilmiştir.

2.4.2.Mikrobiyolojik Analiz

2.4.2.1. DNA İzolasyonu

-20° de muhafaza edilen plak örnekleri; bakteriyel kültür yapılarak kGZ-PZR analizleri için gerekli DNA yoğunluğuna erişilebilmesi için 10⁹ bakteri sayısının üzerinde olacak şekilde spesifik besiyerlerinde çoğaltılmıştır. Kültür sırasında tüm örnekler için aynı besiyeri, sıcaklık ve uygulamalar yapılarak, kantitatif değerlendirmeyi etkilemeyecek şekilde klasik zenginleştirme yöntemi kullanılmıştır (Glynn 2008).

Örneklerden DNA izolasyonu, ticari kit protokolüne (*High Pure PCR Template Preparation Kit*, Roche, Katolog No: 11796828001, Basel, Switzerland) uygun olarak yapılmıştır. Buna göre kısaca; 200 µl bakteri alınmış, 5 dakika 3.000 x g de santrifüj edilmiştir. Süpernatant atıldıktan sonra, pelletin üzerine 200 µl PBS konulmuştur, daha sonra 5 µl lizozim eklenip 15 dakika 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. 200 µl lysis/binding buffer, 40 µl proteinaz K eklenmiş ve 10 dakika 70°C'de inkübasyona bırakılmıştır. 100 µl izopropanol eklenip hafifçe vortekslenmiştir. Karışım filtre-koleksiyon tüpünün üst kısmına maximum 700 µl olacak şekilde konulmuştur ve 1 dakika 8000 x g'de santrifüj edilmiştir. Alt rezervuara çöken sıvı dökülüp filtre, tekrar tüpe konulmuştur. 500 µl inhibitör removal buffer üst rezervuara eklenmiş ve 8000 x g'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Alt rezervuara çöken sıvı dökülmüştür. Koleksiyon tüpü tekrar filtre tüpünün altına konulmuştur. 500 µl yıkama solüsyonu II üst rezervuara eklenip 8000 x g'de 1 dakika santrifüj yapılmıştır. Alt rezervuara çöken sıvı dökülmüştür. Koleksiyon tüpü tekrar filtre tüpünün altına konulmuştur. 500 µl yıkama solüsyonu II üst rezervuara eklenip tekrar 8000 x g'de 1 dakika santrifüj yapılmıştır. Alt rezervuara çöken sıvı dökülmüş ve koleksiyon tüpü tekrar filtre tüpünün altına konulmuştur. Maksimum hızda (13000 x g) 2 dakika boş santrifüj yapılarak yıkama solüsyonunun tamamen uzaklaştırılması sağlanmıştır. Filtre tüpü 1.5 ml'lik ependorflara konulmuş ve 200 µl önceden ısınmaya bırakılmış elution solüsyonu üst rezervuara eklenmiştir. 8000 x g'de 1 dakika santrifüj yapılmıştır.

Filtre tüpü atıldıktan sonra filtre edilen kısım DNA'nın olduğu kısım olup, cDNA'ya çevrilene kadar -20 °C'de saklanmıştır.

2.4.2.2.kGZ-PZR Prosedürü

Çalışmada kullanılan tüm primerler, 16S ribozomal RNA genidir (primer dizaynlarının şablon sekansları Tablo 2.2.'de verilmiştir). Bu çalışmada kullanılan tüm primerler, Uluslar arası Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nin internet sayfasındaki online primer blast aracı kullanılarak dizayn edilmiştir (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>). Tüm primer çiftleri 16S ribozomal RNA genini hedef almıştır (Ammann T.W. ve ark. 2013). Yüksek farklılık gösteren bölgeler CLUSTALX yazılımı kullanılarak çoklu sekans sıralaması ile saptanmıştır (<http://www.clustal.org/clustal2>). Tüm reaksiyonlar her bakteri türü için ayrı kuyucuklarda bireysel olarak değerlendirilmiştir. Primerler aynı levha üzerinde simultane kullanımı için aynı erime sıcaklığında (60°C) dizayn edilmiştir. Tüm primerler IDT (Integrated DNA Technologies) üzerinden sipariş edilmiştir (katolog no: OG130 Oligonucleotid, 25 nmol) (Mayanagi G. ve ark. 2009). Tablo 2.3.'de primer sekansları ve özellikleri verilmiştir. Her bir örnek için 4 µl steril su, 1 µl PZR primer (forward- reverse) ve 10 µl master mix toplam hacim 15µl olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan karışım vorteks yapılmadan karıştırılmış ve LightCycler 480 multiwell plakanın (Katolog No: 04729692001, *LightCycler 480 Multiwell Plate 96 white; ROCHE, Germany*) her kuyucuğuna PZR miksten 15 µl, üzerine 5 µl DNA eklenmiştir. Kuyucuklardaki hacim 20 µl olduktan sonra plaka 2 dk 1500 x g santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra plaka cihaza yerleştirilip kullanılacak olan SYBR green (Katolog No: 04707516001, *LightCycler 480 SYBR Green I Master; ROCHE, Mannheim, Germany*) seçilmiştir. SYBR Green için gerekli protokoller cihaza yerleştirildikten sonra LightCycler 480 PZR (*LightCycler® 480 Real-Time PCR System, ROCHE*) başlatılmıştır.

Cihazda pik oluşumuna göre optimizasyon yapılmıştır. Bağlanma sıcaklığı değişkendir, çalışmaya göre derecesi ve süresi değiştirilmiştir.

Tablo 2.2. kGZ-PZR primer dizaynı için kullanılan şablon sekanslarının genom büyüklüğü, ağırlığı ve erişim numarası

ORGANİZMA	GENOM BÜYÜKLÜĞÜ (kb)	GENOM AĞIRLIĞI (ng)	PZR ŞABLON ERİŞİM NUMARASI
<i>P. gingivalis</i>	2355	2.58E-06	AF414809.1
<i>T. forsythia</i>	3406	3.73E-06	AB547708.1
<i>C. rectus</i>	2513	2.75E-06	AB595133.1

Primer dizayn için kullanılmış tüm şablon sekansları 16S ribozomal RNA genidir.

Tablo 2.3. Primer sekansları ve özellikleri

ORGANİZMA	SEKANS	T _m (°C)	ÜRÜN UZUNLUĞU (TABAN)
<i>P. gingivalis</i>	Forward 5'-GCGAGAGCCTGAACCAGCCA-3'	59,07	90
	Reverse 5'-ACTCGTATCGCCCGTTATTCCCGTA-3'	59,44	
<i>T. forsythia</i>	Forward 5'-CGATGATACGCGAGGAACCTTACCC-3'	59,07	72
	Reverse 5'-CCGAAGGGAAGAAAGCTCTCACTCT-3'	58,01	
<i>C. rectus</i>	Forward 5'-TCACCGCCCGTCACACCATG-3'	59,35	57
	Reverse 5'-CCGGTTTGGTATTTGGGCTTCGAGT-3'	59,50	
Universal Primer	Forward 5'-GTG CTG CAC GGC TGT CGT CA-3'		
	Reverse 5'-ACG TCA TCC ACA CCT TCC TC-3'		

T_m, erime derecesi.

2.5.Biyokimyasal Analiz

2.5.1.DOS Toplanması

DOS örnekleri başlangıç, 4 ve 8. haftalarda enflamasyon varlığının ve plak birikiminin en belirgin olduğu kontralateral üst veya alt, kesici veya kanin dişlerinin bukkal bölgelerinden alınmıştır. DOS toplamadan önce interproksimal yüzeylerden steril küretlerle supragingival plak uzaklaştırıldıktan sonra bu yüzeyler hava sprey ile kurutulmuş ve pamuk tamponlarla izole edilmiştir. DOS örnekleri kağıt striplerle (ORAFLOW, NY 11787, Smithtown) toplanmıştır. Kağıt stripler dişeti cebine hafif bir direnç hissedilinceye kadar itilmiş ve 30 saniye bekletilmiştir. Mekanik zarar vermemek için özen gösterilmiş ve stripler kanla kontamine olduğunda atılmıştır ve örnek değerlendirmeye alınmamıştır. Stripler

bölgede 30 sn tutulduktan sonra hacim belirlemesi için hekim koltuğu yakınına yerleştirilmiş, bilinen hacimlerde FTC kullanılarak kalibre edilmiş Periotron 8000 (Oralflow Inc, Plainview, NY, USA) cihazına transfer edilmiştir. DOS hacmi µl olarak bilgisayara kayıt edilmiştir. Her bir dişten alınan 4 strip 1 ependorf tüp içerisine konulmuş ve önce -20 °C’de, daha sonra analiz süresine kadar -80°C’de saklanmıştır. Analiz sonucunda elde ettiğimiz değerlerin konsantrasyon ve total miktarları aşağıdaki formülden yararlanılarak hesaplanmıştır.

Total Konsantrasyon (Birim/µl) =

$$\frac{(\text{Konsantrasyon (Birim/}\mu\text{l)} \times \text{FTÇ hacmi (400}\mu\text{l)})}{\text{DOS Miktarı (}\mu\text{l)}} / 1000$$

$$\text{Total Miktar (Birim)} = \frac{\text{Konsantrasyon (Birim/}\mu\text{l)} \times \text{DOS Miktarı (}\mu\text{l)}}{\text{Strip sayısı (4 strip)}}$$

2.5.2.DOS Örneklerinin Hazırlanması

İçerisinde 4 kağıt strip bulunan her bir ependorf tüpe, 400 µl FTC (pH: 7.2) eklenmiştir. Sonra, tüpler, içindeki sıvı ve kağıt striplerle birlikte 1 dakika vortekslenmiştir (Vortex, Velp Scientifica, İtalya) ve ardından 20 dakika boyunca çalkalayıcıda (Biosan Orbital Shaker OS-10, Latvia) karıştırılıp 5800 rpm devirde 5 dakika santrifüj edilmiştir (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya).

2.5.3.DOS Örneklerinde IL-6, IL-8, IL-10 Seviyelerinin Analizi

Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Analiz (ELISA); antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. Virüs ve parazit enfeksiyonlarında kullanılan bir tanı yöntemidir;

immobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirekt boyama yöntemi kullanılmaktadır.

DOS'ndaki IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri ticari kitler (Diacclone SAS, France) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Testlerin çalışma prosedürü şu şekilde yapılmıştır:

i) Standartların hazırlanması:

IL-6 için; 50 pg/ml, 25 pg/ml, 12.5 pg/ml, 6.25 pg/ml, 3.12 pg/ml ve 1.56 pg/ml konsantrasyonlarında standart seri hazırlanmıştır.

IL-8 için; 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml ve 62.5 pg/ml konsantrasyonlarda standart seri hazırlanmıştır.

IL-10 için, 50 pg/ml, 25 pg/ml, 12.5 pg/ml, 6.25 pg/ml, 3.12 pg/ml ve 1.56 pg/ml konsantrasyonlarda standart seri hazırlanmıştır.

ii) IL-6 için standart kuyucuklarına her standarttan 100 µl koyulmuştur. Standartlar çift çalışılmıştır. Daha sonra standart kuyucuklara 50 µl biotinylated anti-IL-6 HS solüsyonu koyulmuştur. Örnek kuyucuklarına 100 µl DOS örneği, 50 µl biotinylated anti-IL-6 HS solüsyonu koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 3 saat inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 30 dakika inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra her kuyucuğa 100 µl TMB Substrate Solution eklenmiştir. Karanlıkta 15-20 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. Sonra her kuyucuğa 100 µl stop reagent koyularak reaksiyon sonlandırılmıştır. 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri alınmıştır. Standart konsantrasyonları ve ona karşılık gelen optik dansite değerleri ile örnek optik dansite değerleri kaydedilmiştir. Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizilmiştir. Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

IL-8 için standart kuyucuklarına her standarttan 100 µl koyulmuştur. Standartlar çift çalışılmıştır. Daha sonra standart kuyucuklara 50 µl biotinylated anti-IL-8 solüsyonu koyulmuştur. Örnek kuyucuklarına 100 µl DOS örneği, 50 µl biotinylated anti-IL-8 solüsyonu koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra

oda ısısında 1 saat inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra plakadaki her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 30 dakika inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra her kuyucuğa 100 µl TMB Substrate Solution eklenmiştir. Karanlıkta 12-15 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. Sonra her kuyucuğa 100 µl Stop reagent koyularak reaksiyon sonlandırılmıştır. 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri alınmıştır. Standart konsantrasyonları ve ona karşılık gelen optik dansite değerleri ile örnek optik dansite değerleri kaydedilmiştir. Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizilmiştir. Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

IL-10 için standart kuyucuklarına her standarttan 100 µl koyulmuştur. Standartlar çift çalışılmıştır. Örnek kuyucuklarına 100 µl DOS örneği koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 1 saat çalkalıyıcıda inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra her kuyucuğa 50 µl biotinylated anti-IL-10 koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 1 saat çalkalıyıcıda inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solution 1 solüsyonu koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 20 dakika çalkalıyıcıda inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra her kuyucuğa 100 µl Amplifier solüsyonu koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 15 dakika çalkalıyıcıda inkübe edilmiştir. Sonra her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solution 2 solüsyonu koyulmuştur. Plakanın üzeri kapatıldıktan sonra oda ısısında 20 dakika çalkalıyıcıda inkübe edilmiştir. Otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Sonra her kuyucuğa 100 µl TMB Substrate Solution eklenmiştir. Karanlıkta 10-20 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir. Sonra her kuyucuğa 100 µl Stop reagent koyularak reaksiyon sonlandırılmıştır. 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri alınmıştır. Standart konsantrasyonları ve ona karşılık gelen optik dansite değerleri ile örnek

optik dansite değerleri kaydedilmiştir. Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizilmiştir. Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

2.5.4.Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmamızda yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortanca (minimum; maksimum) kullanılmıştır. Araştırma kapsamında elde edilen cinsiyet gibi kategorik değişkenlerin dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde değerleri verilmiştir.

Klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik ölüm değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 2. ay değerlerinin ve farklarının (başlangıç - 2. ay) alışma gruplarında (T(+), T(-), K(+), K(-)) farklılık gösterip göstermediğinin incelenmesinde Kruskal-Wallis parametrik olmayan varyans analizi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı farklılık bulunan değişkenlerde farklılığa neden olan grubu belirleyebilmek amacı ile bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Çalışılan her bir grupta (T(+), T(-), K(+), K(-)) başlangıç, 1. ay ve 2. ay klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik ölüm değerlerinin karşılaştırılmasında Friedman non-parametrik tekrarlı ölümlerde varyans analizinden yararlanılmıştır. Friedman testi sonucunda ölüm zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenen değişkenlerde bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Çalışmada kullanılacak örneklem sayısını belirleyebilmek amacı ile G*Power (G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, niversitt Kiel, Germany, <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower>) paket programı kullanılmıştır. Çalışmanın; etki genişliği $f=0.25$, Tip I hata olasılığı $\alpha=0.05$, Tip II hata olasılığı $\beta=0.05$ ve gc $power=0.95$ için 4 grupta 3 tekrar için her bir gruba en az 15 örneklem birimi alınması gerektiği hesaplanmıştır. Takip süresince oluşabilecek izlem ve veri kayıpları dikkate alınarak her grup için en az 5'er

yedek denek ilave edilmesi uygun görülmüştür. Takip süresi ve uygulanacak tedavi işlemleri nedeni ile olası veri kayıplarını telafi edebilmek için sonuç olarak her bir grupta 20'er toplamda 80 örneklem birimi ile çalışılması gerektiğine karar verilmiştir.

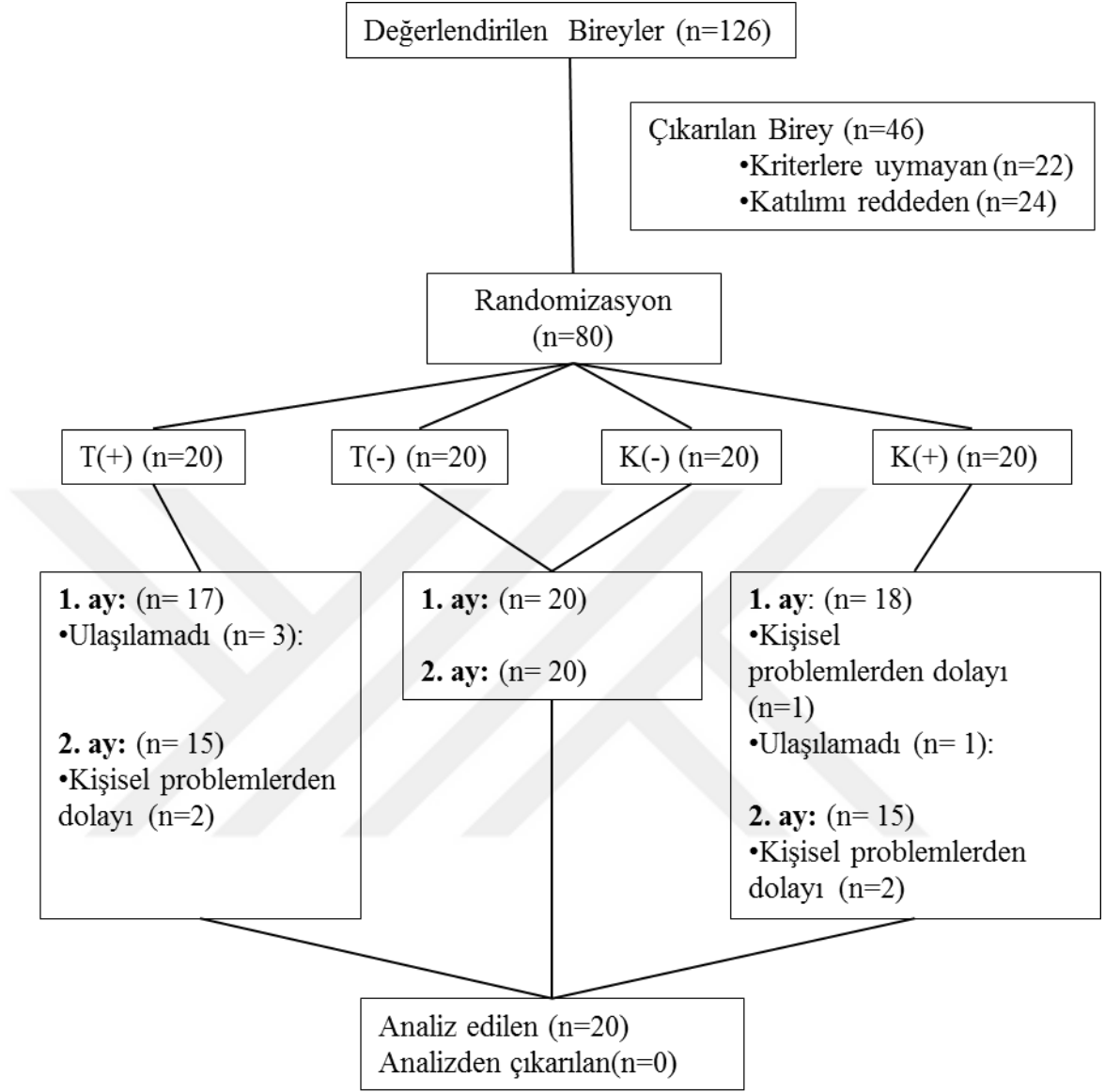
İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



3.BULGULAR

3.1.Çalışma Popülasyonu ve Demografikleri

Şekil 3.1’de çalışmaya dahil edilen bireylerin akış şeması gösterilmiştir. 126 bireyin klinik muayenesinden sonra, dahil edilme kriterlerine uyan toplamda 80 birey çalışmaya alınmış, sigara içen ve içmeyen 40’ar birey randomize olarak test ve kontrol gruplarına eşit şekilde dağıtılmıştır. Tedavi edilen 80 hastadan 70’i tüm takip seanslarına gelmiş ve çalışmayı tamamlamıştır (T(+), 15 kişi; T(-), 20 kişi; K(+), 15 kişi; K(-), 20 kişi). Her iki tedavi modeli de bireyler tarafından iyi tolere edilmiş, herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Çalışılan dört gruba ait demografik bilgiler Tablo 3.1’ de verilmiştir. Gruplarda yaş değerleri benzerlik göstermektedir ($p=0.074$). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, sigara içmeyen gruplarda kadınlar, sigara içen gruplarda ise erkeklerin sayısının daha fazla olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Sigara içme durumlarına bakıldığında ise test ve kontrol grubu arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p = 0.455$).



Şekil 3.1 Çalışmanın akış şeması

Tablo 3.1 Çalışılan gruplarda genel olarak yaş değerleri, cinsiyet dağılımı ve sigara içme durumlarının karşılaştırılması

		Test		Kontrol		
		Sigara içen	Sigara içmeyen	Sigara içen	Sigara içmeyen	p
Yaş						
Ortanca (min; mak)		22.0 (18.0; 30.0)	20.0 (18.0; 27.0)	22.0 (18.0; 30.0)	20.0 (18.0; 30.0)	0.074
Ort±SS		23.5±4.5	20.3±2.3	22.7±3.9	21.4±3.4	
Cinsiyet						
Erkek	n(%)	14 (70.0) *^	6 (30.0)	16 (80.0) *^	5 (25.0)	<0.001
Kız	n(%)	6 (30.0)	14 (70.0)	4 (20.0)	15 (75.0)	
Sigaraya Maruziyet (Paket yılı)						
Ortanca (min; mak)		2.0 (0.5; 10.5)		3.0 (1.0; 10.0)		0.455
Ort±SS		3.38±3.37		4.08±3.31		

p<0.05, Gruplar arası farklılık *, T(-)'e göre; ^, K(-)'e göre; T(-), Sigara içmeyen test grubu; K(-), Sigara içmeyen kontrol grubu

3.2 Her Ölçüm Zamanında Gruplarda Değerlerin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarında genel olarak başlangıç değerleri incelendiğinde, biyokimyasal bulguların hepsinin gruplarda benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (p>0.05) (Tablo 3.2).

Klinik bulgularda Pİ başlangıç ölçümleri gruplarda benzer iken (p= 0.277) Gİ ölçümleri en az bir grupta diğerlerinden farklı bulunmuştur (p= 0.010). Sigara içen test grubu ile sigara içmeyen test grubu ve kontrol grubunda sigara içmeyenler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, p= 0.029 ve p= 0.027). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05). Sigara içmeyen test ve kontrol grubunun Gİ ölçüm sonuçlarının sigara içen test grubundan yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 3.2 Belirtilen değişkenlerin **başlangıç değerlerinin** gruplarda genel olarak karşılaştırılması

	Test		Kontrol		P
	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	
Klinik bulgular					
Gingival indeks	1.53 (1.29; 2.00)	1.77 ^b (1.42; 2.00)	1.65 (1.21; 2.00)	1.79 ^b (1.44; 2.07)	0.010
Plak indeksi	1.03 (0.96; 2.00)	1.05 (0.92; 1.30)	1.05 (0.95; 1.39)	1.01 (0.88; 1.26)	0.277
DOS hacmi (µl)	0.30 (0.15; 1.14)	0.30 (0.13; 0.56)	0.26 (0.11; 0.64)	0.28 (0.14; 0.82)	0.981
Biyokimyasal bulgular					
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	0.08 (0.03; 6.26)	0.15 (0.03; 0.93)	0.13 (0.03; 1.62)	0.16 (0.04; 3.42)	0.261
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	17.98 (0.86; 96.84)	24.09 (1.59; 106.16)	26.98 (1.37; 61.60)	21.44 (3.28; 159.02)	0.631
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	0.85 (0.02; 2.73)	0.87 (0.13; 2.00)	0.72 (0.13; 4.64)	0.70 (0.06; 3.08)	0.757
Mikrobiyolojik bulgular					
<i>C. rectus</i>	0.07 (0.00; 26.88)	0.03 (0.00; 40.29)	0.03 (0.00; 0.75)	0.01 (0.00; 0.20)	0.170
<i>P. gingivalis</i>	0.02 (0.00; 44.68)	0.00 (0.00; 0.40)	0.01 (0.00; 0.84)	0.01 (0.00; 1.18)	0.624
<i>T. forsythia</i>	0.13 (0.00; 63.62)	0.06 (0.00; 16.13)	0.08 (0.00; 2.33)	0.03 (0.00; 3.10)	0.813

p<0.05, Gruplar arası farklılık ^b, T(+)'e göre; Min: Minimum; Mak: Maksimum; T(+), sigara içen test grubu

Başlangıçtaki mikrobiyolojik ölçüm sonuçları gruplarda benzerdir (p<0.05) (Tablo 3.2).

1. aydaki klinik bulguların her ikisi de gruplarda anlamlı düzeyde farklıdır (sırasıyla, p=0.022 ve p=0.026). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda yalnızca T(+), K(-) gruplarında Gİ değerlerinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p= 0.012). Diğer gruplarda ikili karşılaştırmalarda farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edilmiştir (p<0.05) (Tablo 3.3a). T(+) grubunda yer alanların Gİ değerleri ortancası 0.58 (min= 0.18; mak= 1.32), K(-) grubunda yer alanların ortancası 0.90' dır (min= 0.46; mak= 1.67).

Tablo 3.3 Belirtilen değişkenlerin **1. ay değerlerinin** gruplarda genel olarak karşılaştırılması

	Test		Kontrol		P
	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	
Klinik bulgular					
Gingival indeks*	0.58 (0.18; 1.32)	0.83 (0.54; 1.56)	0.84 (0.49; 1.26)	0.90 (0.46; 1.67)	0.022
Plak indeksi*	0.41 (0.21; 0.66)	0.31 (0.14; 0.61)	0.45 (0.13; 1.15)	0.40 (0.10; 0.89)	0.026
DOS hacmi (µl)	0.12 (0.04; 0.36)	0.12 (0.06; 0.34)	0.14 (0.06; 0.39)	0.16 (0.06; 0.29)	0.593
Biyokimyasal bulgular					
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	0.03 (0.01; 0.14)	0.04 (0.02; 1.65)	0.04 (0.02; 3.78)	0.05 (0.02; 1.22)	0.241
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	1.78 (0.11; 21.04)	3.64 (0.59; 40.63)	2.28 (0.03; 116.07)	6.88 (0.28; 27.11)	0.270
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	0.19 (0.01; 1.69)	0.27 (0.03; 0.80)	0.25 (0.00; 0.71)	1.18 (0.01; 0.74)	0.541
Mikrobiyolojik bulgular					
<i>C. rectus</i>	0.01 (0.00; 3.41)	0.01 (0.00; 8.65)	0.00 (0.00; 0.15)	0.00 (0.00; 0.15)	0.971
<i>P. gingivalis</i>	0.00 (0.00; 0.08)	0.00 (0.00; 0.01)	0.00 (0.00; 0.03)	0.00 (0.00; 0.02)	0.275
<i>T. forsythia</i>	0.00 (0.00; 8.17)	0.01 (0.00; 1.21)	0.02 (0.00; 15.50)	0.00 (0.00; 0.23)	0.860

*Gruplar arası farklılık, $p < 0.05$; Min: Minimum; Mak: Maksimum;

Tablo 3.3a Değişkenlerin **1. ay değerlerinin** gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

Gruplar	T(+)/T(-)	T(+)/K(+)	T(+)/K(-)	T(-)/K(+)	T(-)/K(-)	K(+)/K(-)
	p	p	p	p	p	P
Klinik bulgular						
Gingival indeks	0.287	0.483	0.012	1.000	1.000	1.000
Plak indeksi	0.320	1.000	1.000	0.018	0.672	0.917

T(+): Sigara içen test grubu; T(-): Sigara içmeyen test grubu; K(+): Sigara içen kontrol grubu; K(-): Sigara içmeyen kontrol grubu

Pİ değerleri ise T(-) ile K(+) gruplarında anlamlı düzeyde farklıdır ($p = 0.018$). Diğer ikili karşılaştırmalar sonucunda elde edilen farklılıklar anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Gİ 2. ay değerleri çalışma gruplarında benzerdir ($p = 0.131$) (Tablo 3.4). Pİ, T(+) grubunda T(-) grubundan yüksek ($p = 0.002$); T(-) grubunda K(+) grubundan düşük ($p < 0.001$) bulunmuştur (Tablo 3.4a).

DOS değerleri genel olarak bakıldığında anlamlı bulunmuş ($p=0.012$) olsa da yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3.4 Belirtilen değişkenlerin **2. ay değerlerinin** gruplarda genel olarak karşılaştırılması

	Test		Kontrol		p
	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	
Klinik bulgular					
Gingival indeks	0.46 (0.13; 0.94)	0.62 (0.14; 1.07)	0.55 (0.33; 1.20)	0.62 (0.33; 1.06)	0.131
Plak indeksi*	0.38 (0.24; 0.55)	0.22 (0.11; 0.44)	0.45 (0.21; 0.71)	0.29 (0.19; 0.83)	<0.001
DOS hacmi* (μ l)	0.09 (0.05; 0.21)	0.08 (0.06; 0.42)	0.15 (0.06; 0.40)	0.15 (0.05; 0.25)	0.012
Biyokimyasal bulgular					
IL-6 total miktar* (pg/4 strip)	0.03 (0.01; 0.15)	0.03 (0.01; 0.33)	0.05 (0.02; 0.29)	0.05 (0.01; 0.75)	0.017
IL-8 total miktar* (pg/4 strip)	1.07 (0.23; 9.79)	0.03 (0.01; 0.33)	4.22 (0.94; 20.91)	5.65 (0.80; 31.13)	0.007
IL-10 total miktar* (pg/4 strip)	0.14 (0.01; 0.37)	0.13 (0.00; 0.63)	0.30 (0.01; 1.85)	0.27 (0.01; 1.02)	0.004
Mikrobiyolojik bulgular					
<i>C. rectus</i>	0.03 (0.00; 1.38)	0.01 (0.00; 0.34)	0.01 (0.00; 0.31)	0.00 (0.00; 1.12)	0.056
<i>P. gingivalis</i>	0.00 (0.00; 0.20)	0.00 (0.00; 0.02)	0.00 (0.00; 0.09)	0.00 (0.00; 0.00)	0.263
<i>T. forsythia</i> *	0.02 (0.00; 1.24)	0.01 (0.00; 0.22)	0.03 (0.00; 0.35)	0.00 (0.00; 0.04)	0.032

* Gruplar arası farklılık, $p<0.05$; Min: Minimum; Mak: Maksimum;

Tablo 3.4a Değişkenlerin **2. ay değerlerinin** gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

Gruplar	T(+)/T(-) p	T(+)/K(+) p	T(+)/K(-) p	T(-)/K(+) p	T(-)/K(-) p	K(+)/K(-) p
Klinik bulgular						
Plak indeksi	0.002	1.000	0.809	<0.001	0.151	0.290
DOS hacmi (µl)	1.000	0.093	0.114	0.119	0.146	1.000
Biyokimyasal bulgular						
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	1.000	0.050	0.031	0.877	0.721	1.000
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	1.000	0.176	0.018	0.444	0.054	1.000
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	1.000	0.416	0.475	0.017	0.015	1.000
Mikrobiyolojik bulgular						
<i>T. forsythia</i>	1.000	1.000	0.036	1.000	0.182	0.233

T(+): Sigara içen test grubu; T(-): Sigara içmeyen test grubu; K(+): Sigara içen kontrol grubu; K(-): Sigara içmeyen kontrol grubu

IL-6 total ve IL-8 total değerlerinin yalnızca T(+) ve K(-) gruplarında anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, p= 0.031 ve p= 0.018). IL-10 total değerleri de gruplardan en az birinde diğerlerinden farklı bulunmuştur (p= 0.004). T(-) grubunda IL-10 değerleri K(+) ve K(-) grubundan anlamlı düzeyde düşüktür (sırasıyla, p= 0.017 ve p= 0.015).

Mikrobiyolojik bulgular gruplarda benzerdir (p>0.05). Yalnızca *T. forsythia* değişken değerleri için en az bir grupta diğerlerinden farklı olduğu görülmektedir. Ancak yapılan ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0.05).

3.3. Her Grupta Ölçüm Zamanlarında Değerlerin Karşılaştırılması

T(+) grubunda, klinik bulgular (Gİ ve Pİ) için en az bir ölçüm zamanı değerlerinin diğer ölçüm zamanı değerlerinden farklılık gösterdiği belirlenmiştir (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.001). Başlangıç Gİ değeri ortancası 1.53 (min= 1.29; mak= 2.00), 1. ay Gİ değeri ortancası 0.58 (min= 0.18; mak= 1.32) ve 2. ay Gİ değeri ortancası 0.46 (min= 0.13; mak= 0.94)' tür (Tablo 3.5). Başlangıç Gİ değerleri 1. ay (p=0.002) ve 2. ay (p<0.001) değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek iken, 1. ay ve 2. ay Gİ değerleri benzerdir (p=0.604).

T(+) grubunda biyokimyasal bulguların ölçüm zamanlarındaki farklılıklarının incelenmesi sonucunda, yalnızca mikrobiyolojik bulguların ölçüm zamanlarında benzer olduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$). Diğer biyokimyasal değerlerin ölçüm zamanlarındaki ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 3.5a' da verilmiştir.

Tablo 3.5 T(+) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm zamanları			P
	Başlangıç Ortanca (ÇAG)	1.ay Ortanca (ÇAG)	2.ay Ortanca (ÇAG)	
Klinik bulgular				
Gingival indeks*	1.53 (1.29; 2.00)	0.58 (0.18; 1.32)	0.46 (0.13; 0.94)	<0.001
Plak indeksi*	1.03 (0.96; 2.00)	0.41 (0.21; 0.66)	0.38 (0.24; 0.55)	<0.001
DOS hacmi* (µl)	0.30 (0.15; 1.14)	0.12 (0.04; 0.36)	0.09 (0.05; 0.21)	<0.001
Biyokimyasal bulgular				
IL-6 total miktar* (pg/4 strip)	0.08 (0.03; 6.26)	0.03 (0.01; 0.14)	0.03 (0.01; 0.15)	<0.001
IL-8 total miktar* (pg/4 strip)	17.98 (0.86; 96.84)	1.78 (0.11; 21.04)	1.07 (0.23; 9.79)	<0.001
IL-10 total miktar* (pg/strip)	0.85 (0.02; 2.73)	0.19 (0.01; 1.69)	0.14 (0.01; 0.37)	0.001
Mikrobiyolojik bulgular				
<i>C. rectus</i>	0.07 (0.00; 26.88)	0.01 (0.00; 3.41)	0.03 (0.00; 1.38)	0.122
<i>P. gingivalis</i>	0.02 (0.00; 44.68)	0.00 (0.00; 0.08)	0.00 (0.00; 0.20)	0.247
<i>T. forsythia</i>	0.13 (0.00; 63.62)	0.00 (0.00; 8.17)	0.02 (0.00; 1.24)	0.368

* Ölçüm zamanlarına göre farklılık, $p<0.001$; ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

Tablo 3.5a Değişkenlerin T(+) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Ölçüm Zamanları	Başlangıç - 1. ay	Başlangıç - 2. ay	1. ay - 2. ay
	p	p	p
Klinik bulgular			
Gingival indeks	0.002	<0.001	0.604
Plak indeksi	0.001	<0.001	0.820
DOS hacmi (µl)	<0.001	<0.001	1.000
Biyokimyasal bulgular			
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	0.001	<0.001	1.000
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	0.003	<0.001	0.820
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	0.010	0.001	1.000

T(-) grubunda mikrobiyolojik bulguların hepsi ölçüm zamanlarında benzerdir ($p>0.05$) (Tablo 3.6). Mikrobiyolojik bulguların ölçüm zamanlarında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 3.6 T(-) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm zamanları			P
	Başlangıç Ortanca (ÇAG)	1.ay Ortanca (ÇAG)	2.ay Ortanca (ÇAG)	
Klinik bulgular				
Gingival indeks*	1.77 (1.42; 2.00)	0.83 (0.54; 1.56)	0.62 (0.14; 1.07)	<0.001
Plak indeksi*	1.05 (0.92; 1.30)	0.31 (0.14; 0.61)	0.22 (0.11; 0.44)	<0.001
DOS hacmi*(µl)	0.30 (0.13; 0.56)	0.12 (0.06; 0.34)	0.08 (0.06; 0.42)	<0.001
Biyokimyasal bulgular				
IL-6 total miktar* (pg/strip)	0.15 (0.03; 0.93)	0.04 (0.02; 1.65)	0.03 (0.01; 0.33)	<0.001
IL-8 total miktar* (pg/4 strip)	24.09 (1.59; 106.16)	3.64 (0.59; 40.63)	1.64 (0.22; 70.24)	<0.001
IL-10 total miktar* (pg/4 strip)	0.87 (0.13; 2.00)	0.27 (0.03; 0.80)	0.13 (0.00; 0.63)	<0.001
Mikrobiyolojik bulgular				
<i>C. rectus</i>	0.03 (0.00; 40.29)	0.01 (0.00; 8.65)	0.01 (0.00; 0.34)	0.282
<i>P. gingivalis</i>	0.00 (0.00; 0.40)	0.00 (0.00; 0.01)	0.00 (0.00; 0.02)	0.156
<i>T. forsythia</i>	0.06 (0.00; 16.13)	0.01 (0.00; 1.21)	0.01 (0.00; 0.22)	0.058

* Ölçüm zamanlarına göre farklılık, $p<0.001$; ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

Ölçüm zamanlarından en az birinde diğerlerinden farklılık gösterdiği belirlenen klinik bulgulardan Gİ değerlerine ait tüm ikili karşılaştırma sonuçlarının anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 3.6a). Pİ değerlerinin ise 1. ay ve 2. ay değerleri benzer ($p= 1.000$) iken başlangıç değerleri 1. ay ve 2. ay değerlerinden anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.001$).

Tablo 3.6a Değişkenlerin T(-) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Ölçüm Zamanları	Başlangıç - 1. ay p	Başlangıç - 2. ay p	1. ay - 2. ay p
Klinik bulgular			
Gingival indeks	0.002	<0.001	0.034
Plak indeksi	<0.001	<0.001	1.000
DOS hacmi (μ l)	0.001	<0.001	0.912
Biyokimyasal bulgular			
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	0.119	<0.001	0.034
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	0.013	<0.001	0.053
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	0.008	<0.001	0.034

K(+) grubunda, klinik bulguların zaman noktalarındaki değerlerinin en az biri diğerlerinden farklı bulunurken ($p<0.001$), mikrobiyolojik bulgulara ait sonuçların benzer olduğu tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 3.7).

IL-10 total değerlerine ait ikili karşılaştırmalar sonucunda başlangıç IL-10 total değerlerinin 1. ay değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p= 0.032$).

Tablo 3.7 K(+) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm zamanları			P
	Başlangıç Ortanca (ÇAG)	1.ay Ortanca (ÇAG)	2.ay Ortanca (ÇAG)	
Klinik bulgular				
Gingival indeks*	1.65 (1.21; 2.00)	0.84 (0.49; 1.26)	0.55 (0.33; 1.20)	<0.001
Plak indeksi*	1.05 (0.95; 1.39)	0.45 (0.13; 1.15)	0.45 (0.21; 0.71)	<0.001
DOS hacmi* (µl)	0.26 (0.11; 0.64)	0.14 (0.06; 0.39)	0.15 (0.06; 0.40)	<0.001
Biyokimyasal bulgular				
IL 6 total miktar* (pg/4 strip)	0.13 (0.03; 1.62)	0.04 (0.02; 3.78)	0.05 (0.02; 0.29)	0.002
IL 8 total miktar* (pg/4 strip)	26.98 (1.37; 61.60)	2.28 (0.03; 116.07)	4.22 (0.94; 20.91)	<0.001
IL 10 total miktar* (pg/4 strip)	0.72 (0.13; 4.64)	0.25 (0.00; 0.71)	0.30 (0.01; 1.85)	0.017
Mikrobiyolojik bulgular				
<i>C. rectus</i>	0.03 (0.00; 0.75)	0.00 (0.00; 0.15)	0.01 (0.00; 0.31)	0.135
<i>P. gingivalis</i>	0.01 (0.00; 0.84)	0.00 (0.00; 0.03)	0.00 (0.00; 0.09)	0.247
<i>T. forsythia</i>	0.08 (0.00; 2.33)	0.02 (0.00; 15.50)	0.03 (0.00; 0.35)	0.097

* Ölçüm zamanlarına göre farklılık, p<0.001; ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

Tablo 3.7a Değişkenlerin K(+) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Ölçüm Zamanları	Başlangıç - 1. ay	Başlangıç - 2. ay	1. ay - 2. ay
	p	p	p
Klinik bulgular			
Gingival indeks	0.002	<0.001	0.432
Plak indeksi	<0.001	<0.001	1.000
DOS hacmi (µl)	<0.001	0.041	0.166
Biyokimyasal bulgular			
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	0.003	0.019	1.000
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	<0.001	0.006	1.000
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	0.032	0.053	1.000

K(-) grubunda Gİ değerlerine ait ortanca başlangıçta 1.79 (min= 1.44; mak= 2.07), 1. ayda 0.90 (min= 0.46; mak= 1.67) ve 2. ayda 0.62 (min= 0.33; mak=

1.06) olarak elde edilmiştir (Tablo 8). İkili karşılaştırma sonuçlarının hepsi anlamlı bulunmuştur (Tablo 3.8a, $p<0.05$).

Biyokimyasal bulgulardan IL-6, -8 ve -10 total değerlerinin ölçüm zamanlarında farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlenen DOS, IL-6 total, IL-8 total değerlerinin başlangıç ölçümlerinin 1. ay ve 2. ay değerlerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). IL-10 total başlangıç değerleri 1. aydan düşük ($p<0.001$), 2. aydan yüksektir ($p= 0.001$).

Tablo 3.8 K(-) grubunda belirtilen değişken değerlerinin ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm zamanları			P
	Başlangıç Ortanca (ÇAG)	1.ay Ortanca (ÇAG)	2.ay Ortanca (ÇAG)	
Klinik bulgular				
Gingival indeks*	1.79 (1.44; 2.07)	0.90 (0.46; 1.67)	0.62 (0.33; 1.06)	<0.001
Plak indeksi*	1.01 (0.88; 1.26)	0.40 (0.10; 0.89)	0.29 (0.19; 0.83)	<0.001
DOS hacmi*(μ l)	0.28 (0.14; 0.82)	0.16 (0.06; 0.29)	0.15 (0.05; 0.25)	<0.001
Biyokimyasal bulgular				
IL-6 total miktar* (pg/4 strip)	0.16 (0.04; 3.42)	0.05 (0.02; 1.22)	0.05 (0.01; 0.75)	0.001
IL-8 total miktar* (pg/4 strip)	21.44 (3.28; 159.02)	6.88 (0.28; 27.11)	5.65 (0.80; 31.13)	<0.001
IL-10 total miktar* (pg/4 strip)	0.70 (0.06; 3.08)	1.18 (0.01; 0.74)	0.27 (0.01; 1.02)	<0.001
Mikrobiyolojik bulgular				
<i>C. rectus</i>	0.01 (0.00; 0.20)	0.00 (0.00; 0.15)	0.00 (0.00; 1.12)	0.199
<i>P. gingivalis</i> *	0.01 (0.00; 1.18)	0.00 (0.00; 0.02)	0.00 (0.00; 0.00)	0.042
<i>T. forsythia</i> *	0.03 (0.00; 3.10)	0.00 (0.00; 0.23)	0.00 (0.00; 0.04)	0.012

* Ölçüm zamanlarına göre farklılık, $p<0.05$; ÇAG: Çeyreklikler arası genişlik

Ölçüm zamanlarında *C. rectus* değerleri benzerdir ($p=0.199$). *P. gingivalis* değerleri genel olarak anlamlı fark gösterse de ikili karşılaştırmalarda fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). *T. Forsythia* 2. ay değerlerinin başlangıç değerlerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p= 0.010$).

Tablo 3.8a Değişkenlerin K(-) grubunda ölçüm zamanlarındaki değerlerin ikili karşılaştırma sonuçları

Gruplar	Başlangıç - 1. ay p	Başlangıç - 2. ay p	1. ay - 2. ay p
Klinik bulgular			
Gingival indeks	0.003	<0.001	0.013
Plak indeksi	<0.001	<0.001	1.000
DOS hacmi (µl)	0.001	<0.001	1.000
Biyokimyasal bulgular			
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	0.022	0.002	1.000
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	<0.001	0.013	1.000
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	<0.001	0.001	1.000
Mikrobiyolojik bulgular			
<i>P. gingivalis</i>	1.000	0.063	0.130
<i>T. forsythia</i>	0.855	0.010	0.184

3.4. Her Grupta Zamana Bağlı Değişimin İncelenmesi

Belirtilen değişkenlerin başlangıç ve 2. ay değerleri arasındaki farklar alınarak gruplardaki farklılıklar incelendiğinde, mikrobiyolojik bulguların gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür (Tablo 3.9).

Klinik bulgulardan yalnızca Pİ ile ilişkili verilerin, başlangıç ve 2. ay arasındaki alınan fark değerlerinin gruplardan en az birinde diğerlerinden farklı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Başlangıç değerleri ile 2. ay değerleri arasındaki Pİ değerleri farkının T(-) grubunda diğer 3 gruptan (T(+), K(+), K(-)) anlamlı düzeyde fazla olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, $p = 0.005$; $p < 0.001$ ve $p = 0.007$) (Tablo 3.9a).

Tablo 3.9 Belirtilen değişkenlerin başlangıç ile 2. ay değerlerinin farklarının gruplarda karşılaştırılması

	Test		Kontrol		P
	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	Sigara içen Ortanca (min; mak)	Sigara içmeyen Ortanca (min; mak)	
Klinik bulgular					
Gingival indeks	1.06 (0.81; 1.40)	1.15 (0.70; 1.54)	1.00 (0.63; 1.67)	1.14 (0.75; 1.43)	0.116
Plak indeksi*	0.69 (0.52; 1.45)	0.80 (0.67; 0.98)	0.65 (0.33; 0.84)	0.71 (0.22; 0.86)	<0.001
DOS hacmi (µl)	0.22 (0.02; 0.93)	0.19 (-0.02; 0.42)	0.11 (-0.18; 0.44)	0.14 (-0.02; 0.69)	0.280
Biyokimyasal bulgular					
IL-6 total miktar (pg/4 strip)	0.08 (-0.02; 6.11)	0.12 (-0.25; 0.90)	0.08 (-0.07; 0.33)	0.08 (-0.30; 3.38)	0.681
IL-8 total miktar (pg/4 strip)	14.26 (0.37; 95.94)	20.35 (0.04; 97.49)	21.12 (-5.40; 56.67)	13.06 (-15.11; 151.86)	0.735
IL-10 total miktar (pg/4 strip)	0.72 (-0.16; 2.60)	0.67 (0.05; 1.99)	0.49 (-1.70; 2.52)	0.42 (-0.29; 2.82)	0.395
Mikrobiyolojik bulgular					
<i>C. rectus</i>	0.03 (-0.86; 5.26)	0.01 (-0.25; 40.18)	0.03 (-0.03; 0.43)	0.01 (-1.11; 0.19)	0.811
<i>P. gingivalis</i>	0.02 (-0.17; 10.83)	0.00 (0.00; 0.24)	0.03 (-0.08; 0.82)	0.00 (0.00; 1.18)	0.810
<i>T. forsythia</i>	0.07 (-0.01; 63.54)	0.06 (-0.04; 15.91)	0.01 (-0.35; 2.33)	0.03 (0.00; 3.10)	0.928

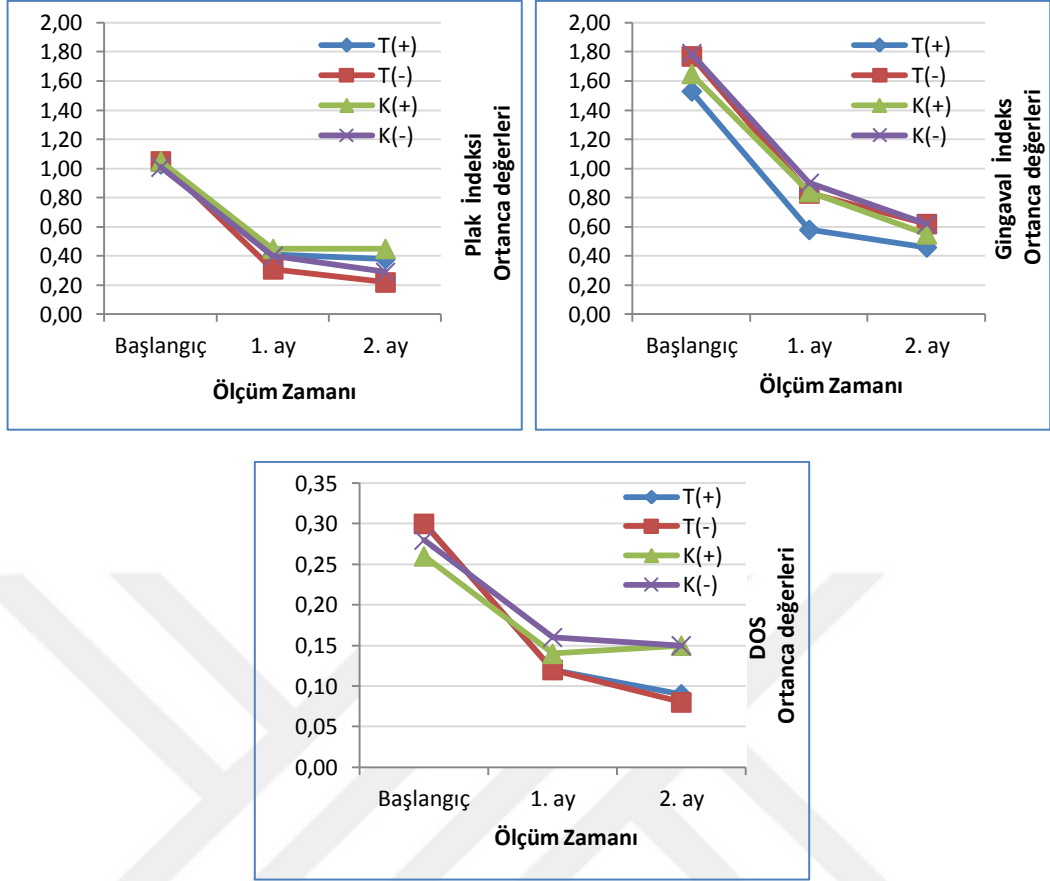
*Gruplar arası farklılık, p<0.05; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Tablo 3.9a Değişkenlerin başlangıç ile 2. ay değerleri farklarının gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

Gruplar	T(+)/T(-) p	T(+)/K(+) p	T(+)/K(-) p	T(-)/K(+) p	T(-)/K(-) p	K(+)/K(-) p
Klinik bulgular						
Plak indeksi	0.005	1.000	1.000	<0.001	0.007	1.000

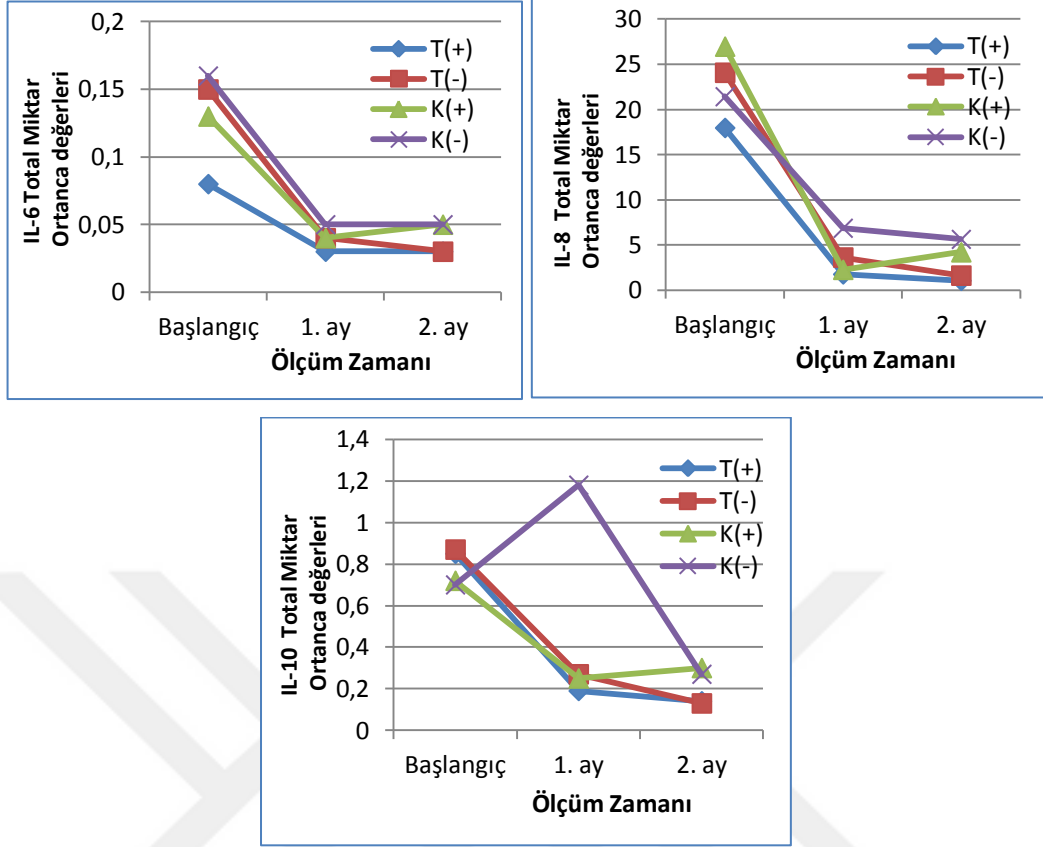
T(+): Sigara içen test grubu; T(-): Sigara içmeyen test grubu; K(+): Sigara içen kontrol grubu; K(-): Sigara içmeyen kontrol grubu

Tüm gruplardaki klinik (Pİ, Gİ, DOS hacmi), biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametrelerin ortanca değerlerinin zamana bağlı değişimi grafikte verilmiştir (Şekil 3.2, Şekil 3.3 Şekil 3.4.).



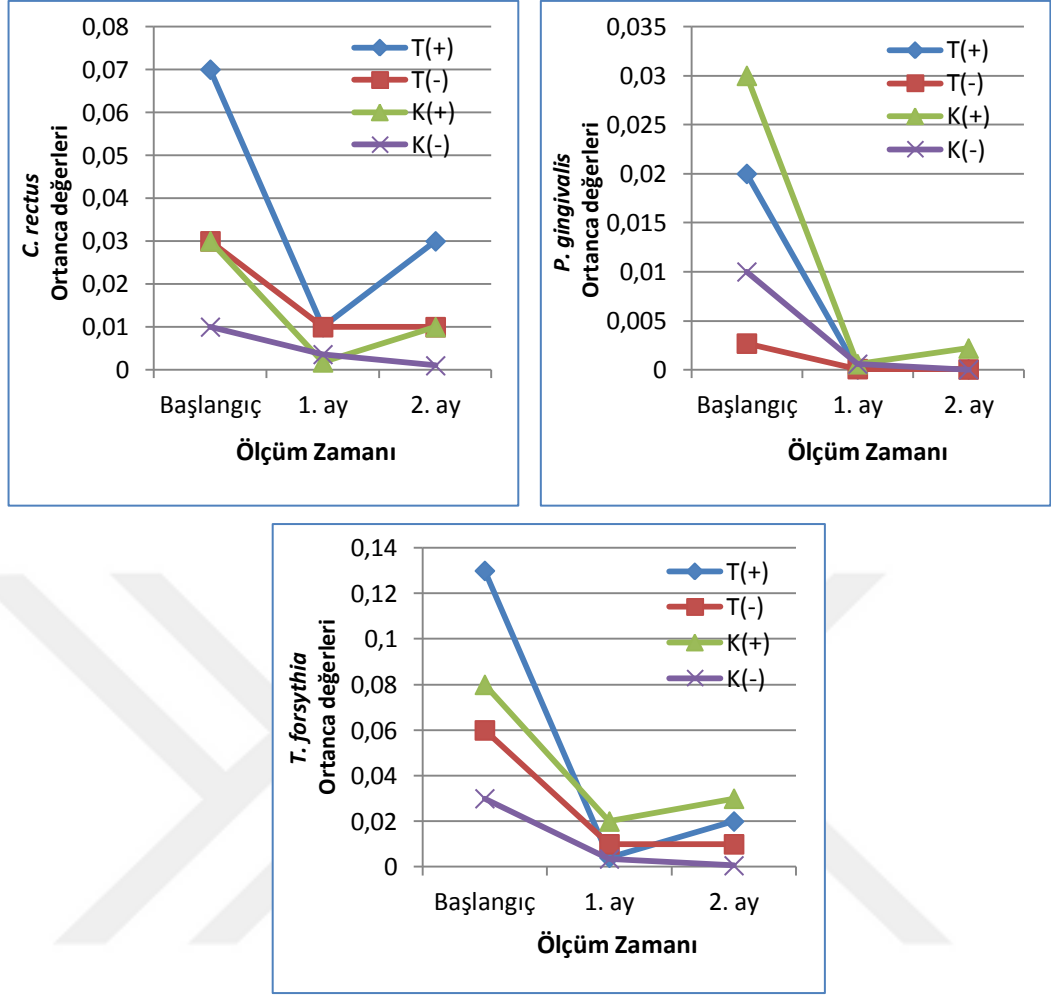
T(+): Sigara içen test grubu; T(-): Sigara içmeyen test grubu; K(+): Sigara içen kontrol grubu; K(-): Sigara içmeyen kontrol grubu

Şekil 3.2 Tüm gruplardaki klinik parametrelerin (Pİ, Gİ, DOS hacmi) ortanca değerlerinin zamana bağlı değişimi



T(+): Sigara içen test grubu; T(-): Sigara içmeyen test grubu; K(+): Sigara içen kontrol grubu; K(-): Sigara içmeyen kontrol grubu

Şekil 3.3 Tüm gruplardaki biyokimyasal parametrelerin (IL-6, -8, -10) ortanca değerlerinin zamana bağlı değişimi.



T(+): Sigara içen test grubu; T(-): Sigara içmeyen test grubu; K(+): Sigara içen kontrol grubu; K(-): Sigara içmeyen kontrol grubu

Şekil 3.4 Tüm gruplardaki mikrobiyolojik parametrelerin (*C. rectus*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*) ortanca değerlerinin zamana bağlı değişimi.

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı, sigara içen ve içmeyen generalize kronik gingivitise sahip bireylerde mekanik periodontal tedaviye ek olarak verilen probiyotik tablet takviyesinin Gİ ve Pİ'ni içeren klinik bulgulara, DOS'ndaki IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyelerine ve subgingival plaktaki *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *C. rectus* bakterilerine olan etkisini değerlendirmektir. Çalışmamızın hipotezi; sigaranın, periodontal hastalıkların tedavi yanıtına karşı olumsuz etkisinin, tedaviye yardımcı olarak verilen probiyotik tablet ile ortadan kaldırılabileceği yönündedir. Çalışmamız sonunda elde edilen bulgulara göre tüm gruplarda yapılan tedavinin klinik bulgularda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde DOS hacmi ve DOS'nda bulunan IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyelerinin de tüm gruplarda başlangıca göre azaldığı fakat test gruplarında bu düşüşün kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu görülmüştür. Mikrobiyolojik analizlerde ise grup içi ve gruplar arası hiçbir zaman aralığında analiz edilen herhangi bir bakteri için önemli bir fark izlenmemiştir. Sigaranın tedavi yanıtına olan etkisi ise test ve kontrol gruplarında gözlenememiştir. Test gruplarında uygulanan mekanik periodontal tedaviye yardımcı probiyotik içerikli tablet takviyesi, sigara durumundan bağımsız olarak tedavi yanıtına olumlu etki etmiştir.

Plağa bağlı gingivitis, dişeti marjiniinde lokalize olmuş bakteri tarafından indüklenen dişeti iltihabı olarak tanımlanmaktadır (Löe ve ark. 1965). Bakterilere karşı verilen bu immün/enflamatuvar cevap bireyler arasında değişebilmekte ve çevresel ve genetik faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Enflamasyonun, konağı bakteri istilasına karşı koruduğu düşünülse de uzamış ve/veya aşırı enflamasyon doku yıkımı ile sonuçlanabilmektedir, bu durum periodontitis olarak adlandırılmaktadır (Van Dyke 2008, Chapple 2009). İlginç olarak benzer plak seviyelerine karşı verilen konak cevabı bireyler arasında değişebilmektedir. (Trombelli ve ark. 2004a). Hastalığa yatkınlığın her bireyde farklı olmasının sebebinin bakteri plağı kompozisyonu ve/veya miktarından ziyade enflamatuvar konak cevabı farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Trombelli ve ark. 2004). Her ne kadar biyofilmde bulunan patojenik bakterilerin ürettiği spesifik virülans faktörlerinin periodontal dokularda direkt hasara neden olduğu düşünülse

de, güncel kanıtlara göre konak faktörlerinin periodontal doku yıkımını yönettiği gösterilmiştir. Bu faktörler arasında artmış yoğunlukta enflamatuvar sitokinler, konak proteolitik enzimleri ve artmış oksidatif stres bulunmaktadır (Chapple ve Matthews 2007, Bartold ve ark. 2010).

Günümüzde hala gingivisten periodontitise geçiş tam olarak anlaşılammıştır. Gingivitis kronik peiodontitis için bir risk faktörü olarak gösterilirken (Lang ve ark. 2009), diğer taraftan periodontal bakımdan bağımsız olarak, bazı bireylerde gingivitisin asla periodontitise ilerlemediği ortaya konmuştur (Pihlstrom ve ark. 2005).

Devamlı episodlarda tekrar eden gingivitis ve sabit kalan gingival enfeksiyon, periodontitise ortam hazırlamaktadır. Gingivitisin ilerlemiş hali olan periodontitis, periodontal dokuların yıkımı ile sonuçlanan ve geri dönüşümü olmayan bir hastalıktır (Lang ve ark. 2009). Gingivitisin periodontitis gelişimi için gerekli bir prekürsör olduğu düşünülmektedir (Page ve Schroeder 1976, Page 1986) ve sadece uzun dönem devam eden gingivitisli alanlarda periodontitis geliştiği gözlenmiştir (Schatzle ve ark. 2003). Bu nedenle artmış gingivitis yatkınlığı ile ilişkili faktörlerin tanımlanmasının, periodontitis riski taşıyan bireylerin erken yaşta belirlenmesine yardımcı olabileceği (Tatakis ve Trombelli 2004) ve bu bireylere yapılacak olan özel tedavi yaklaşımları ile periodontitis oluşumunun engellenebileceği düşünülmektedir (Robinson 1995). Sigara, periodontitis için iyi bilinen çevresel risk faktörüdür (Warnakulasuriya ve ark. 2010); bu nedenle çalışmamızda sigara kullanan gingivitisli bireyler dahil edilmiştir. Amacımız bu spesifik hasta popülasyonuna yönelik etkin tedavi yönteminin belirlenerek tedaviye cevabın artırılması ve hastalığın durdurulması yönündedir. Bugüne kadar hiçbir çalışmada sigara içen gingivitisli bireylerde mekanik tedaviye ek bir tedavi seçeneği denenmemiştir. Sadece iki çalışmada sigara içen gingivitisli bireylerde plağın mekanik olarak uzaklaştırılmasından sonraki konak yanıtı ve mikrobiyolojik plak kompozisyonu değerlendirilmiştir. Bunlardan birisi, deneysel gingivitis oluşturulan bireylerde sadece bireysel mekanik oral hijyen yöntemi ile hastalık rezolüsyonunu değerlendirmiştir (Matthews ve ark. 2013). Diğerinde ise doğal gingivitisli bireylerde profesyonel mekanik tedavi sonrası deneysel gingivitis oluşumu ve rezolüsyonu değerlendirilmiştir (Joshi ve ark. 2014). Bu

çalışmaların sonuçlarından elde edilen verilere göre sigaranın, patojenik mikrobiyotanın erken kolonizasyonuna ve bakteriyel etken ortadan kaldırıldığına bile konak cevabının değişmeden sürdürülmesine neden olduğu gösterilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada sigaranın periodontal tedavi sonucuna olan etkisine periodontitisli bireylerde bakılmıştır, bizim çalışmamızda ise gingivitisli bireyleri seçmemizin asıl sebebi, hastalığın ilerlemiş formu olan periodontitisi engellemek ve özellikle genç bireylerde hastalığın tedavisi ve kontrolünün sağlanması ile periodontitis insidansını düşürmektir.

Genel olarak marjinal gingivitisin erken çocukluk döneminde başladığı ve ergenlik döneminin erken safhalarında şiddeti ve prevalansının arttığı, bu dönemden sonra hastalığın yavaşça hafiflediği ve hayatın geri kalan ikinci yarısında gerilediği bildirilmektedir. Yaşlı bireylerde gingivitis prevalansı açısından genel yetişkin bireylerdekine göre kayda değer bir sapma görülmediği, kohort etkisine göre bakıldığında ise dişeti hastalıklarının yaşa bağlı olarak azaldığı gösterilmektedir (Stamm 1986). Bu bilgilere dayanarak gingivitis insidansının yaş ilerledikçe azaldığı, fakat erken dönemde bu hastalığa maruz kalanların, geç dönemde de bu hastalığa yakalanma olasılığının ve görülme sıklığının yüksek olabileceği söylenebilir. Her ne kadar yapılan bazı çalışmalarda yeni oluşan plak gelişimine karşı oluşan dişeti cevabının yaşa bağlı olmadığı gösterilse de (Winkel ve ark. 1987), diğer çalışmalarda yaşlı bireylerin gençlere göre plak birikimine karşı daha güçlü ve erken yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (Holm-Pedersen ve ark. 1975, Fransson ve ark. 1996). Genç bireylerde yapılan çalışmalarda plak miktarı (plak indeksi), gingival enflamasyon ile periodontal ataçman kaybı arasında ilişki bulunurken (Craig ve ark. 2003, Tanner ve ark. 2005) daha yaşlı bireylerin dahil edildiği çalışmalarda bu ilişki saptanamamıştır (Haffajee ve ark. 1991, Tanner ve ark. 1998). Bu durumda daha geç yaşlarda periodontitis oluşma riskinin azaldığı düşünülebilir. Tanner ve ark.'nın (2005) yaptıkları çalışmada erken periodontitisin gingival enflamasyon, bireyin yaşı ve sigara içme durumuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak plağa karşı oluşan dişeti cevabının yaşa bağlı değiştiği söylenebilir. Bu nedenle bu çalışmada yaşa bağlı bireyler arası yatkınlık farklılıklarını elimine etmek ve kronik

periodontitis oluşmamış fakat gelecekte oluşma ihtimali olan bireyleri dahil etmek amacıyla yaş aralığı 18-30 olarak sınırlandırılmıştır.

Yapılan bir çalışmada yetişkinlik döneminden yaklaşık 60 yaşlarına kadar gingival enflamasyon şiddeti veya prevalansında bir artış gözlenmediği ve periodontitisin sadece uzun süre devam eden gingivitis bölgelerinde oluştuğu belirtilmiştir (Schatzle ve ark. 2003). Daha önce yapılan çalışmaların birinde gingivitis yatkınlık ve periodontitis arasındaki ilişkinin genç bireylerde yaşlılara göre daha güçlü olduğu (Dietrich ve ark. 2006) ve benzer olarak bir diğer deneysel gingivitis çalışmasında azalmış periodonsiyuma sahip yaşlı bireylere göre (45-54 yaş) genç bireylerin (25-39 yaş) plağa karşı verdiği yanıtın klinik olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (van der Velden ve ark. 1985). Bu durumda gingivitis sahip genç bireylerin periodontitise yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu düşünülebilir. Bu nedenle özellikle genç yaşlarda görülen gingivitis hastalığının teşhisi ve tedavisi hastalığın daha ilerlemiş formu olan periodontitisi önlemede önem taşımaktadır ve özellikle bu yaşlarda hastalığın tedavisinde konağın modülasyonuna yönelik bir tedavi yaklaşımının daha doğru olabileceği düşünülebilir.

Gingivitis reversibl bir durumdur, çoğu hastada oral hijyenin sağlanması ve bakteriyel biyofilmin azaltılması ile enflamasyon kontrol altına alındığında tamamen iyileşebilmektedir (Loe 2000, van der Weijden ve Hioe 2005). Ancak biyofilm kontrol edilemez ve gingivitis devam ederse bazı hastalarda periodontitise ilerleyebilmektedir (Kornman 2008). Bu nedenle plağın uzaklaştırılması ve/veya kontrolü periodontal hastalıkların önlenmesinde özellikle önemli bir rol oynamaktadır (Chapple ve ark. 2015). Gingivitis tedavisinde her ne kadar plağa yönelik yaklaşımlar öncelikle ele alınsa da yapılan araştırmalarda bireylerdeki konak faktörünün de hastalığın iyileşmesinde etkin rol oynadığı açıkça gösterilmektedir. Bu çalışmalardan birinde, periodontal tedavisi tamamlanmış ve kısa aralıklarla (3-5 ay) periodontal bakımı yapılan hastaların takip seanslarında sondalamada kanamaya rastlanmadığı halde ağız içindeki bazı bölgelerde ataçman kaybının devam ettiği gösterilmiştir (Lang ve ark. 1986). Bu bölgelerin mikroskopik düzeyde izlenebilecek hafif, subklinik enflamasyona sahip olabileceği (Brex ve ark. 1987) ve bu enflamasyonun da kollajen kaybı ve

periodontal cep oluşumundan sorumlu süreçleri meydana çıkarmak için yeterli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Schatzle ve ark. 2003). Plağa karşı verilen dişeti enflamatuvar cevabının şiddeti hastaya göre değişebilmektedir, bazı hastalarda bu cevap mikrobiyal etkenin azaltılmasından sonra bile tamamen yok olmamaktadır. Bu nedenle, plağa bağlı gingivitise yatkınlığın optimum plak kontrol rejiminin korunması veya tekrar sağlanması halinde bile klinik olarak devam edebileceği belirtilmiştir (Trombelli ve ark. 2004b). Yeni yapılan araştırmalarda biyofilm indüklü periodontal enflamasyonun rezolüsyonu gerçekleşmediğinde kronik ve pro-osteolitik çevreye geçiş ile sonuçlandığı gösterilmektedir (Bartold ve Van Dyke 2013, Freire ve Van Dyke 2013, Van Dyke 2014). Periodontal dokulardaki iyi organize olmuş rezolüsyon programları; konak-biyofilm arasındaki dengeyi sağlamak, patojenlerin dokuya invazyonuna engel olmak için diğer dokulara göre daha kritik önem taşımaktadır (Aboodi ve ark. 2015). Enflamasyonun rezolüsyonunu regüle eden endojen yolların bozukluğu veya yokluğu; gingivitis ve periodontitise yatkınlık göstergesi olarak kabul edilmektedir (Serhan ve ark. 2003, Van Dyke and Serhan 2003). Bu bilgiler ışığında mekanik tedavi ile bakteriyel biyofilm uzaklaştırılsa da bozulmuş veya yetersiz konak yanıtı, sürekli bakteriyel etkilere maruz kalan periodontal dokular için hastalığın ilerlemesinde ve durdurulamamasında bir risk faktörü olarak düşünülebilir. Bu nedenle periodontal hastalar değerlendirilirken sadece klinik durumları üzerinde odaklanarak tedaviye karar verilmemesi, aynı zamanda sigara gibi konak cevabını modüle eden risk faktörlerinin de göz önünde bulundurularak böyle hastalardaki periodontal hastalığın tedavisinde konağın modülasyonuna yönelik bir tedavi yaklaşımının daha doğru olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da konak modülasyonuna katkıda bulunmak için içeriğinde probiyotik bakteriler, prebiyotikler ve C vitamini olan tabletler verilmiştir. Genel olarak gingivitis tedavisinde mekanik tedaviye yardımcı olarak kimyasal plak kontrolü önerilmekte ve uygulanmaktadır (Serrano ve ark. 2015). Kimyasal plak kontrol ajanlarının yardımcı olarak verilmesinin gingivitis tedavisinde avantaj sağladığı fakat dental sağlıktaki uzun dönem etkilerinin tam olarak bilinmediği bildirilmiştir (Chapple ve ark. 2015). Yapılan bir sistematik derlemede; mekanik plak kontrolünün tek başına, periodontal hastalıkların başlangıcını veya

rekürrensini önlemede yeterli olmadığı belirtilmiştir (van der Weijden ve Hioe 2005). Bunun nedeninin birçok çalışmada plağın yeterli derecede uzaklaştırılmaması ile ilgili faktörlere bağlı olduğu ortaya konmuştur (Stewart ve ark. 1997, MacGregor ve ark. 1998, Beals ve ark. 2000, Greenstein 2002, Greenstein 2004). Kimyasal plak ajanlarının da biyofilm miktarını azaltarak ve yapısını bozarak mekanik prosedürlere ek yarar sağladığı belirtilmiştir (Serrano ve ark. 2015). Aynı şekilde yüksek risk grubu hastalarda (örn: sigara içen) periodontitisi tetikleyebilecek kritik plak birikimi eşik değerinin düşük olduğu, bu hastalarda periodontitisi önlemek için ek ajanlar verilmesi gerektiği söylenmiştir (Chapple ve ark. 2015). Bu çalışmalardan elde edilen bilgilere göre plak kontrolü sağlandığı sürece hastalık gelişmeyeceği veya tekrarlamayacağı görüşünün ön planda olduğu söylenebilir. Her ne kadar periodontal olarak sağlıklı bir periodonsiyum için bu durumun geçerli olabileceği düşünülse de, kronik gingivitisli bir bireyde plak uzaklaştırılsa ve kontrolü sağlansa bile konak rezolüsyonu tam gerçekleşmeden bakteriyel etkene karşı konağın sağlıklı cevap veremeyeceği düşünülebilir. Çünkü gingival durumdaki gelişme seviyesinin, daha önce var olan enflamatuvar durumun şiddetine bağlı olduğu, daha sonra plak birikim miktarına bağlı olduğu bildirilmiştir (Trombelli ve ark. 2003). Şiddetli gingival enflamasyona sahip bireylerin sadece mekanik plak kontrolüyle enflamasyonunun azaltılmasının zor olduğu düşünülmektedir (Hefti 1981, Trombelli ve ark. 2004b). Bununla beraber gingivitisli bireylerde dokuya invaze olmuş bakterilere karşı oluşan konak yanıtı devam edebilirken (Tribble ve Lamont 2010), sağlıklı periodonsiyuma sahip bireyde konak ve mikrobiyal flora arasında denge bulunmaktadır. Enflamasyonun devam ettiği bir durumda yeni kolonize olacak endojen florada ortam koşulları patojenlerin büyümesi için uygun olduğu için (Marsh 2003), sağlıklı bir mikrofloranın oluşabilmesi pek mümkün görünmemektedir. Ayrıca Gallob ve ark.'ı (2015) yaptıkları çalışmada gingivitisli hastalarda profesyonel tedaviden sonraki yapılan bireysel mekanik oral hijyenin tek başına gingival sağlığın oluşması için yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Bu nedenle hastalığın tedavisinde sadece oral hijyenin geliştirilmesi veya direkt şüpheli patojenlerin hedef alınması ile değil, aynı zamanda seçici olarak patojen bakterilerin gelişimine katkı sağlayan çevresel koşulların da düzeltilmesi gerektiği

vurgulanmıştır (Marsh 2003). Kimyasal plak ajanları ile, tedavi için gerekli bu üç koşul oluşsa da (Cummins 1992, Scheie ve Petersen 2008) bunlara ek olarak konak modülasyonunun sağlanması ile mekanik tedavi etkinliği artırılarak iyileşme süresinin kısaltılabileceği ve sonuç olarak hastalık nedeniyle oluşan hasarın azaltılabileceği düşünülebilir. Chapple ve ark.'nın (2015) oluşturdukları konsensus raporunda, gingivitisin tedavisinde nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçların (NSAİİ) sistemik veya lokal olarak kullanılmasının gingival enflamasyonun klinik belirtilerini azaltmada pozitif yönde etki sağladığına dair güçlü bir kanıt olmadığı, fakat gingivitis hastalarında sistemik D vitamini takviyesinin enflamasyonu azaltmada umut verici bir ajan olduğu belirtilmiştir.

Probiyotiklerin periodontal sağlıkta oynadığı rol birçok farklı mekanizmaya dayandırılmaktadır. Örneğin, bu bakteriler organik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosin gibi çok çeşitli antimikrobiyal madde salgılamaktadır (Reid ve ark. 2003). Buna ek olarak patojenlerle mukoza adezyon bölgeleri için rekabet etmektedir (Meurman 2005, Gueimonde ve Salminen 2006). Probiyotikler aynı zamanda mikroçevreyi; ortamdaki pH ve/veya oksidasyon-redüksiyon potansiyelini modüle ederek patojenlerin aleyhine modifiye etmektedir. Son olarak probiyotikler non-spesifik immüniteyi stimüle ederek ve humoral ve hücrel immün cevabı modüle ederek yararlı konak cevabının oluşumuna katkı sağlamaktadır (Erickson ve Hubbard 2000).

Konak modülasyonunun yanısıra probiyotiklerin, yeni plak oluşumundaki sağlıklı bakteri topluluğunun gelişmesinde etkin rol oynayabileceği düşünülmektedir (Teughalls ve ark. 2007b). Oral mikrobiyotanın kompleks olduğu ve dental biyofilmlerin zor bir terapötik hedef oldukları düşünülmektedir. Oral probiyotikler periodontal patojenler ile savaşarak oral biyofilmdeki patojenik bakterilerin kolonizasyonunu engellemektedir (Bowen 2013).

Bakteri kolonizasyonu diş sürmesinden hemen sonra oluşmaktadır (Listgarten 1976) ve aynı şekilde diş fırçasıyla temizlik veya profesyonel temizlik sonrasında tükürüğe maruz kalan diş yüzeylerinde de bakteriler tekrar rekolonize olmaktadır (Bos ve ark. 1996, van der Mei ve ark. 2008). Sağlık halinde görülen bakteri toplulukları konak immün cevabı ile dengenin korunmasını sağlarken, bu toplulukta oluşan disbiyoz, dengenin bozulmasına ve

hastalık ile sonuçlanmasına neden olmaktadır (Hajishengallis ve Lamont 2012). Reziliens özelliği olarak da bilinen ekosistemin disbiyotik durumdan tekrar sağlıklı ilişkili bakteri topluluğu oluşturması gelecekte oluşabilecek hastalığa karşı yatkınlıkta büyük önem taşımaktadır (Wardwell ve ark. 2011). Oral kavitedeki disbiyoz sonucu oluşan en yaygın durum gingivitistir. Aynı zamanda dişeti iltihabının da hastalık nedeni olan reziliens kaybı için etyolojik rol üstlenebileceği düşünülmektedir (Joshi ve ark. 2014). Sigara içenlerin periodontal hastalık için yüksek risk grubu hastalar olduğu bilinmektedir (Bergstrom 1989, Bergstrom ve ark. 2000, Tomar ve Asma 2000). Sigaranın; ortamdaki oksijen gerilimini (Hanioka ve ark. 2000) ve subgingival ısyı azalttığı (Dinsdale ve ark. 1997), oksidasyon-redüksiyon potansiyelini düşürdüğü (Kenney ve ark. 1975) ve serbest demir miktarını artırdığı (Weinberg 1999) bilinmektedir. Bu bilgilerle uyumlu olarak Joshi ve ark.'nın (2014) yaptıkları çalışmada sigaranın stabil olmayan, değişken, patojenden zengin ve buna bağlı olarak yüksek seviyelerde pro-enflamatuvar sitokinlerin eşlik ettiği bir çevre oluşturduğu gösterilmiştir. Sigaranın; disbiyozu neden olarak ve topluluk reziliensini azaltarak konak bakteri etkileşimi arasındaki dengede kaymaya neden olmasıyla hastalık riskini artırabileceği düşünülmektedir (Joshi ve ark. 2014). Sigara içenlerin subgingival mikrobiyal topluluklarında düşük reziliense sahip oldukları ve bu nedenle gingivitisin rezölusyonunu takiben bu mikrobiyal topluluğun sağlıklı uyumlu duruma tam olarak dönemediği belirtilmiştir. Mikrobiyal reziliensteki bu kaybın gingival enflamasyonun artmasına neden olan daha şiddetli pro-enflamatuvar konak cevabına yol açtığı ve sürekli tekrar eden gingivitisin bu nedenle sigara içenlerde yıkıcı periodontal hastalığa ortam oluşturduğu belirtilmiştir (Joshi ve ark. 2014). Bu bilgilere dayanarak sigara nedeniyle bozulmuş konak cevabı ve reziliens kaybının çalışmamızda mekanik tedavi ile birlikte verdiğimiz, hem konak modülasyonuna hem de sağlıklı mikrobiyal çevre oluşturmaya katkısı olan probiyotik tabletler yardımıyla düzeltilebileceği ve hastalığın en uygun şekilde tedavi edilebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda verdiğimiz probiyotik takviyesinin periodontal dokulara olan etkisine daha önce hiçbir çalışmada bakılmamıştır. Sindirim sistemini düzenlemek ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için önerilen bu gıda

takviyesinin oral bölgede de etkili olabileceği düşünülmüştür. Çünkü probiyotiklerin, oral sağlıktaki etkilerinin; gastrointestinal ve ürogenital uygulamalarda gösterdiği etki mekanizması ile benzer özellikler taşıdığı söylenmektedir (Teughels ve ark. 2008). Kullandığımız bu ürün, prebiyotik lif ile birlikte bir veya daha fazla probiyotik mikroorganizma kombinasyonu içeren bir sinbiyotik üründür. Sinbiyotik terimi aralarında sinerjizm olan probiyotikler ve prebiyotiklerin kombinasyonu olan besin takviyesi olarak geçmektedir (de Vrese ve Schrezenmeir 2008). Bu kombinasyon ile selektif olarak bir veya sınırlı sayıda konağa faydalı sağlıklı ilişkili bakterilerin metabolizmasını aktive ederek ve/veya büyümesini stimüle ederek canlı mikrobiyal diyet ürünlerinin implantasyonu ve hayatta kalma oranını artırıp konağa yararlı etki sağlamaktadır (de Vrese ve Schrezenmeir 2008). Bu besin içeriklerinin üründe birlikte bulunması probiyotiklerin prebiyotiklere ön adaptasyonuna neden olmakta ve sonuç olarak probiyotik ve prebiyotiklerin arasında in vivo pozitif bir etkileşim sağlanmaktadır. Hatta bazı durumlarda bu birliktelik probiyotikler için diğer bakteriler ile rekabette avantaja dönüşebilmektedir. Alternatif olarak bu sinbiyotik etki farklı hedef bölgeleri için yönlendirilebilmektedir. Spesifik olarak seçilmiş probiyotik ve prebiyotiklerin ayrı ayrı tüketimi de sinerjik olarak yararlı etki oluşturabilmektedir (Bielecka ve ark. 2002, Holzapfel ve Schillinger 2002, Mattila ve ark. 2002, Puupponen ve ark. 2002). Sinbiyotiklerin tanımı için direkt veya indirekt olan her iki yaklaşım da kullanılabilir. Fakat sinerjistik yaklaşımın daha önemli olduğu düşünülmektedir (Kolida ve Gibson 2011). Sinbiyotik konsept, bu fonksiyonel besinlerin etkinliğini artırmada potansiyel olarak gösterilmektedir. Probiyotik ve prebiyotik kombinasyonu sadece sağlık için avantaj sağlamazken aynı zamanda ürünün saklama periodu sırasındaki stabilitesini korumada da avantaj sağlamaktadır (Sanders ve Marco 2010, Kolida ve Gibson 2011).

Probiyotiklerin yararlı etkilerini artırmak için probiyotik suşları sıklıkla kombine olarak verilmektedir (Sanders 2008). Bizim çalışmamızda da 6 adet probiyotik bakteri içeren çiğneme tableti verilmiştir. Çağlar ve ark.'nın (2006) yaptıkları bir çalışmada, probiyotik içeren pastillerin 3 hafta boyunca günde bir adet çiğnenmesi sonucunda ağızdaki karyojenik mikrofloranın gelişiminin

engellendiği ve bu etkinin oral biyofilmi ile tabletin direkt teması sonucunda görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmalar, ağızda probiyotik etkinin oluşabilmesi için probiyotik bakterilerin oral yüzeylere yapışması ve biyofilmin bir parçası olması gerektiğini bildirmişlerdir. Probiyotikler oral dokular ve biyofilm ile direkt temasta oldukları için *streptokoklarla* yarışa girerek inhibisyon etkisi gösterebilmektedir (Caglar ve ark. 2006, Haukioja ve ark. 2006).

Çalışmamızda verdiğimiz tabletin içinde bulunan 6 probiyotik bakteriden ikisi *laktobasil* diğer ikisi *bifidobakter* türüdür (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*), *B. longum*), geriye kalanlar ise *enterokok* ve *streptokok* türleridir (*S. thermophilus*, *E. faecium*). Bu bakterilerden *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, ve *bifidobacterium*'un in vitro periodontopatojenleri inhibe ettikleri koruyucu periodontal bakterilere karşı bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (Zhu ve ark. 2010). *Laktobasiller* oral mikrofloranın yaklaşık olarak %1'ini oluşturmaktadır (Marsh 1999). Teanpaisan ve Dahlen (2006), yaptıkları çalışmada tükürükten alınan örneklerde en sık görülen *laktobasil* türleri olarak *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. casei*, *L. acidophilus* ve *L. plantarum*'u tespit etmişlerdir. Oral *laktobasil* florasında benzer çeşitlilik, sağlıklı insan ağızında bulunan predominant tür olan *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. salivarius* ve *L. rhamnosus*'u ayırtıran Colloca ve ark. tarafından gözlenmiştir (Colloca ve ark. 2000). Bu bulgular ışığında *laktobasillerin* oral mikroflorada yerleşik olarak bulunduğu ve oral kavitenin mikroekolojik dengesinde önemli rol oynayabileceği söylenebilir. Bu çalışmalar probiyotik özelliği olan *laktobasil* suşlarının oral kavite içinde bulunabileceğini de göstermiştir. Bununla beraber *bifidobakter* sayıları ve türlerinin de periodontal sağlık statüsü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Hojo ve ark. 2007). Yine çalışmamızda kullanılan tablet içinde bulunan *streptokokların* oral sağlık durumu ile korele olduğu (Haffajee ve ark. 2008, Loozen ve ark. 2014), köpeklerde KYD'den sonra periodontopatojen rekolonizasyonunu geciktirdiği ve klinik sonuçları geliştirdiği (Teughels ve ark. 2007b, Nackaerts ve ark. 2008) ve ayrıca bazı *streptokokların* patojenik bakterilere karşı enflamatuvar cevabı azalttığı gösterilmektedir (Sliepen ve ark. 2009, Kaci ve ark. 2011, Zhang ve Rudney 2011, Kaci ve ark. 2014). Kullandığımız çiğneme tableti içinde bulunan C

vitamininin gingivitis ekspresyonunu etkileyen bir besin faktörü olduğu bilinmektedir. C vitamininin subklinik eksikliğinin gingivitiisi artırdığı gösterilmiştir (Leggott ve ark. 1986, Leggott ve ark. 1991). Buna bağılı olarak çalışmada verdiğimiz tabletlerin içinde bulunan C vitamininin muhtemel etkisinden dolayı, probiyotiklerin gingivitis üzerine tek başına bağımsız bir etki oluşturduğu söylenemeyeceği için bu durum bir limitasyon olarak kabul edilebilir. Bununla beraber, çalışmamızdaki plasebo tableterin içinde de bu vitaminin bulunması nedeni ile test ve kontrol grupları arasındaki farka bir etkisi olmadığı düşünülebilir. Tatakis ve ark.'ı (2004) deneysel gingivitis çalışmalarında bireyler arasındaki muhtemel subklinik C vitamini eksiliğinin besin takviyesi yapılarak giderilebileceğini önermiştir. Tedavi sonucuna etki edecek muhtemel bir risk faktörünü elimine etmek adına tüm gruplara C vitamini takviyesi yapılmasının çalışmamızın gücünü artırdığı söylenebilir.

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada klinik probiyotik etkisine, olgunlaşmış oral mikrobiyolojik çevre üzerinde bakıldığı belirtilmiştir. Fakat probiyotiklerin böyle bir çevrede kolonize olup yararlı klinik etkilerini göstermelerinin çok mantıklı olmadığı düşünülmektedir. Oral endojen mikrobiyota seviyelerinin ön tedavi yapılarak azaltılması ve bu şekilde probiyotik bakterilere kolonize olabileceği daha fazla alan oluşturulmasının iyi bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (Teughels ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda da bu konsept göz önünde bulundurulmuş ve mekanik periodontal tedaviye ek olarak probiyotik tabletler verilmiştir. Ayrıca çalışmamıza benzer olarak bu yaklaşımı uygulayan sekiz çalışma yapılmıştır (Krasse ve ark. 2006, Teughels ve ark. 2007b, Tsubura ve ark. 2009, Teughels ve ark. 2013, Ince ve ark. 2015, Laleman ve ark. 2015, Tekce ve ark. 2015, Garcia ve ark. 2016). Fakat bu çalışmalardan sadece bir tanesi gingivitisli hastalarda yapılmıştır (Krasse ve ark. 2006). Ayrıca yine bu çalışmalardan biri ratlarda (Garcia ve ark. 2016) diğeri köpeklerde (Teughels ve ark. 2007b) yapılmıştır, diğerkalan altı çalışma ise insan çalışmasıdır.

Gingival indeks (Löe ve Silness 1963) dişeti enflamasyonunun şiddeti ve miktarını değerlendirmek için oluşturulmuş bir yöntemdir ve periodontal tedaviden önce ve sonraki dişeti sağlığını kıyaslamak için kullanılmaktadır (Takei ve Carranza 2012).

Enflamasyonun klinik belirtilerinden olan renk, kontur değişikliği ve bütünlük kaybı ve sondalamada kanama devam eden ataçman kaybı için pozitif indikatörlerdir (Lang ve ark. 2009). Buna ek olarak; sondalamada kanamanın, periodontal idame seanslarında halen var olmasının, o bölgedeki devam eden ataçman kaybı riskini gösteren güvenilir bir indikatör olduğu düşünölmektedir (Schatzle ve ark. 2003). Bununla beraber, sondalamada kanama varlığının aktif enflamasyon veya hastalık ilerlemesi riski için tam olarak iyi bir indikatör olmadığı (Lang ve ark. 1986), sondalamada kanama yokluğunun periodontal sağlık ve doku stabilitesi için iyi bir indikatör olduğu düşünölmektedir (Lang ve ark. 1990, Chapple 1997). Çalışmamızda hastaların başlangıçtaki klinik durumları ve tedavinin klinik parametrelere etkisi için gingival indeks (Löe ve Silnes) ve plak indeksi (Silnes ve Löe) kullanılmıştır. Başlangıçta Gİ değerleri sigara içen gruplarda içmeyenlere göre daha düşük izlenmiştir. Bu fark T(+) grubu ile T(-) ve K(-) grupları arasında anlamlı görölmüştür. Zamana bağlı olarak tüm gruplarda başlangıca göre Gİ değerleri anlamlı olarak azalmıştır. Bu azalma sigara içmeyen T(-) ve K(-) gruplarında 1. aydan 2. aya geçerken de anlamlı görölmüştür. Tüm zamanlarda en düşük Gİ değeri T(+) grubunda görölmüş ve 1. ayda K(-) grubu ile bu farkın anlamlı olduğu izlenmiştir. 2. ayda gruplar arası anlamlı bir fark görölmezken, yine sigara içmeyen gruplarda içenlere göre Gİ değerleri daha yüksek seviyelerde kalmıştır. Elde edilen bu bulgu diğer çalışmalar ile uyumlu gözölmektedir. Yapılan birçok çalışmada dişeti kanamasının sigara içenlerde baskılandığı bildirilmektedir (Bergström ve Preber 1986, Dietrich ve ark. 2004). Bunun nedeninin sigaranın periodontal dokulardaki anjiyojenik cevabı baskılamasından kaynaklandığı düşünölmektedir (Rezavandi ve ark. 2002). Aynı şekilde sigara içenlerde fibroziste artış ve periodontal enflamasyonun klinik belirtilerinde azalma görölmektedir (Bergstrom ve Bostrom 2001, Nair ve ark. 2003, Rivera-Hidalgo 2003, Erdemir ve ark. 2004). Periodontal hastalarda sondalamada kanama seviyelerinin, benzer plak seviyelerine rağmen doza bağlı olarak sigara içenlerde içmeyenlere göre daha az olduğu gösterilmiştir. (Bergstrom ve Bostrom 2001, Rivera-Hidalgo 2003, Dietrich ve ark. 2004, Erdemir ve ark. 2004).

Çalışmamızda elde ettiğimiz Gİ bulgularına göre probiyotik tablet kullanımının ek bir üstünlük sağlamadığı görülmüştür. Bunun nedeni verdiğimiz plasebo tabletlerin de içinde bulunan C vitamini ve prebiyotiğin gingivitis tedavisinde etkili olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızla benzer metodolojiye sahip Laleman ve ark.'nın (2015) yaptıkları çalışmada, periodontitisli hastalara mekanik periodontal tedaviyle birlikte verilen *S. oralis*, *Streptococcus uberis* (*S. uberis*) ve *Streptococcus rattus* (*S. rattus*) içeren probiyotik tabletin plasebo tablete kıyasla tedaviye olan etkisine bakılmıştır ve bizim elde ettiğimiz bulgulara benzer olarak herhangi bir zaman aralığında Gİ değerleri açısından gruplar arası fark bulunamamıştır. Fakat Krasse ve ark.'nın (2006) gingivitisli hastalarda mekanik tedavi ile birlikte kullandıkları *laktobasil* içeren tablet ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmada Gİ skorlarının plaseboya göre anlamlı şekilde daha az olduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde Vivekananda ve ark. (2010) mekanik periodontal tedaviden sonra *L. reuteri* probiyotik tablet kullanan periodontitis hastalarında tek başına mekanik tedaviye göre daha düşük Gİ skorları elde etmişlerdir. Buna ek olarak Teughels ve ark.'ı (2013) yine periodontitis hastalarında plaseboya göre *L. reuteri* içeren tabletlerin Gİ skorlarını daha çok geliştirdiğini göstermişlerdir. Son yapılan çalışmalardan Tekçe ve ark. (2015) ve İnce ve ark. (2015) *laktobasil* içeren probiyotik tabletlerin plaseboya göre Gİ değerlerini daha çok azalttığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızdaki başlangıç Pİ değerleri gruplar arasında benzer görülmüştür. Yapılan bir çalışmada ise hiç sigara içmeyenlerin ağır sigara içicilere (günlük ≥ 20 sigara içen) göre oral hijyen alışkanlıklarının daha kötü olduğu, hafif içicilerle (günlük ≤ 20 sigara içen) ise benzer olduğu gösterilmiştir (Santos ve ark. 2015). Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda başlangıç plak seviyeleri arasında anlamlı bir fark görülmemesi sigara içenlerin daha çok günde 10 adet sigara içmesinden kaynaklanıyor olabilir. Yine çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre Pİ değerleri açısından tüm gruplarda hem 1. ay hem de 2. aylarda başlangıca göre anlamlı azalış olduğu görülmektedir. Fakat en fazla azalış T(-) grubunda gözlenmiştir. T(-) grubunun Pİ 1. ayda K(+) grubuna göre anlamlı şekilde düşük izlenirken, 2. ayda hem T(+) hem de K(+) grubuna göre anlamlı şekilde düşük görülmüştür. Her ne kadar anlamlı olmasa da 2. ayda sigara içen

gruplara göre içmeyen kontrol grubunun Pİ'de düşük izlenmiştir. Bunun nedeni sigara içen gruplarda içmeyenlere göre daha fazla sayıda erkek hasta olmasına bağlanabilir. Çünkü bayan hastaların genel olarak, yapılan oral hijyen motivasyonuna daha fazla uyum gösterdiği düşünülmektedir (Abdellatif ve Burt 1987, NCHS 1966, NIDR 1987). Bizim çalışmamızla zıt olarak sigara içenlerin içmeyenlerle kıyaslandığı deneysel gingivitis çalışmalarında iki grupta da benzer oranlarda plak birikimi olduğu belirtilmektedir (Bergstrom ve Preber 1986, Danielsenet ve ark. 1990, Lie ve ark. 1998). K(+) grubundaki Pİ 1. aydan 2. aya geçerken sabit seviyede kalırken, diğer gruplarda anlamlı olmasa da bu azalış devam etmiştir. Bu bulguya dayanarak test tabletlerinin sigara içen bireylerde Pİ değerlerinin azalmasında ek bir fayda sağladığı söylenebilir. Elde ettiğimiz bu bulguya benzer olarak Shimauchi ve ark. (2008) *L. salivarius* WB21 probiyotik tablet kullandırdıkları test grubunda sadece sigara içenlerde kontrol grubuna göre Pİ skorlarında anlamlı azalma saptamışlar ve bu bulgularını, probiyotiklerin periodontal hastalık için yüksek risk grubundaki hastalarda oral sağlığın geliştirilmesi ve korunmasında yararlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Fakat bu çalışmada probiyotik tabletler mekanik tedavi ile birlikte verilmemiştir. Aynı zamanda çalışmamızda Pİ'nin başlangıç ve 2. ay değerleri arasındaki farkının T(-) grubunda diğer 3 gruptan ((T(+), K(-), K(+)) anlamlı düzeyde fazla olduğu belirlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer olarak mekanik tedavi ile birlikte probiyotik kullanımının Pİ skorları açısından mekanik tedaviye ek fayda sağladığı gösterilmiştir (Krasse ve ark. 2006, Teughels ve ark. 2013, İnce ve ark. 2015, Laleman ve ark. 2015, Tekçe ve ark. 2015).

Çalışmamızdaki Gİ değerleri açısından test ve kontrol grupları arasında bir fark bulunamamıştır, bununla beraber klinik bulguların tedavi cevabını değerlendirmede her zaman güvenilir olmadığı söylenmektedir (van der Weijden ve ark. 1994b). Önceki yapılan çalışmalarda sondalamada kanama/plak indeksi oranı, deneysel gingivitis çalışmalarında prognostik bir belirteç olarak önerilmekteydi. (van der Velden ve ark. 1985, Abbas ve ark. 1986). Bununla beraber, yapılan sonraki bir çalışmada sondalamada kanamanın gingival durumdaki erken değişiklikleri göstermede çok doğru bir belirteç olamayacağı söylenmiştir (van der Weijden ve ark. 1994b). Dişeti durumunun klinik

değerlendirmesinde DOS hacminin ölçümü birçok araştırmacı tarafından geliştirilmiş ve kullanılmış (Golub ve Kleinberg 1976, Hinrichs ve ark. 1984a, Hinrichs ve ark. 1984b, Ciantar ve Caruana 1998) ve DOS hacminin; dişetin histolojik ve klinik statüsü ile korele olduğu gösterilmiştir (Oliver ve ark. 1969, Rudin ve ark. 1970, Daneshmand ve Wade 1976, Engelberger ve ark. 1983). Bireylerin yeni plak oluşumuna karşı verecekleri cevabın araştırıldığı deneysel gingivitis çalışmalarında Gİ kullanılarak yapılan gingival durum kıyaslamasında bir fark bulunamazken DOS hacim ölçümlerinde anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir (Trombelli ve ark. 2004a, Trombelli ve ark. 2006). Çalışmamızda DOS hacimleri açısından hiçbir zaman aralığında gruplar arası anlamlı bir fark izlenmezken, tüm gruplarda zaman içinde başlangıca göre hem 1. hem de 2. aylarda anlamlı bir azalma olmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da T(+) ve T(-) gruplarının DOS değerleri hem 1. hem de 2. aylarda kontrol gruplarına göre daha düşük izlenmiştir. Oysa Gİ skorları açısından sadece sigara içme durumuna göre farklılık görülürken, sigara içmeyen test ve kontrol grupları arasında herhangi bir fark izlenmemiştir (T(-) için ortalama değer 0.62; K(-) için ortalama değer 0.62). Gingival enflamasyonun klinik belirteci olarak DOS hacminin doğruluğu ve güvenilirliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır. (Oliver ve ark. 1969, Borden ve ark. 1977, Poulsen ve ark. 1979, Engelberger ve ark. 1983). Buna bağlı olarak test gruplarındaki dişeti enflamasyonunun kontrol gruplarına göre daha az olduğu, yani probiyotik tabletlerin enflamasyonu azaltmada sigara durumundan bağımsız olarak ek bir yarar sağladığı düşünülebilir. Gingivitis oluşumunu önlemede probiyotik kullanımını inceleyen bir deneysel gingivitis çalışmasında, test grubuna 2 hafta boyunca probiyotik içerikli süt verilmiş ve sonrasında oral hijyen uygulamaları 14 gün boyunca bırakılmıştır. 14 gün sonra kontrol grubuna kıyasla probiyotik grubunda Gİ değerleri açısından bir fark bulunmazken, sondalamada kanama ve DOS hacmi değerlerinin probiyotik grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir (Slawik ve ark. 2011). Yine benzer olarak Twetman ve ark.'nın (2009) yaptıkları çalışmada gingivitisli bireylere 2 hafta boyunca *L. reuteri* içeren tablet kullanılmış ve 4 hafta sonrasında kontrol grubuna kıyasla probiyotik grubunda DOS hacminin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızla benzer metodolojiye sahip İnce ve ark.'nın (2015) yaptıkları

çalışmada ise kronik periodontitisli hastalara mekanik periodontal tedaviyle birlikte *L.reuteri* içeren tabletler verilmiş ve 1 yıl takip edilmiştir. Düşük DOS hacminin yanısıra DOS'nda değerlendirilen düşük MMP-8 ve yüksek TIMP-1 seviyeleri kontrol grubuna (mekanik tedavi ile birlikte plasebo kullanan) nazaran probiyotik grubunda 6. aya kadar anlamlı izlenmiştir.

Plak birikimi ve dişeti cevabı arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı incelemek adına DOS'ndaki enflamatuvar konak cevabı ile ilişkili moleküler belirteçler birçok çalışmada karakterize edilmiştir (Nakashima ve ark. 1996, Grbic ve ark. 1999, Engbretson ve ark. 2002, Kinane ve ark. 2003) ve birçok sitokin periodontal tedavinin etkinliğini belirlemede ve mevcut periodontal durumun teşhisinde yararlı olabileceği gösterilmiştir (Gamonal ve ark. 2000, Goutoudi ve ark. 2012, Reis ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda da DOS'ndaki enflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-8 ve IL-10'un total miktarları değerlendirilmiştir. DOS'nda her örnekleme zamanı için belirlenen sitokinlerin total miktarlarının, DOS içeriğinin aktivitesini belirlemek için konsantrasyon miktarlarından daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmektedir. Çünkü konsantrasyonun direkt olarak DOS hacminden etkilendiği düşünülmektedir (Lamster ve ark. 1986).

IL-6 ve IL-8, iki önemli pro-enflamatuvar sitokindir ve her ikisi de doğal ve kazanılmış immün cevapta rol oynamaktadır (Lexberg ve ark. 2008). T yardımcı (Th)-2 hücreleri IL-6 ve IL-10 sitokinlerini sentezlemektedir (Mosmann ve ark. 1986). Bilindiği gibi Th-1 hücreleri ve bunlara ait sitokin profili genel olarak patogenez basamaklarını hücresel yanıtı yönlendirirken, Th-2 hücreleri ise humoral immüniteyi uyararak B hücre gelişimi ve farklılaşmasına neden olmaktadır (Ogarra 1998, Belardelli ve Ferrantini 2002). Seymour ve ark. (1979) ortamdaki baskın hücre yoğunluğunun T hücresinden B hücresine doğru değişimin periodontitis sebebi olabileceğini söylemişlerdir. Her ne kadar bu görüşe zıt çalışmalar yapılmış olsa da (Gillett ve ark. 1986, Page 1986), artık plazma hücrelerinin ilerlemiş lezyonlardaki baskın hücre tipi olduğu kabul edilmektedir (Kinane 2001). Sağlıklı kontrollere göre periodontitis hastalarının biyopsilerinde daha şiddetli enflamasyon ve artmış sayıda B hücresi ve makrofaj bulunduğu gösterilmiştir (Gamonal ve ark. 2000). Benzer olarak başka bir çalışmada inaktif lezyonlarda T lenfositleri baskınken, aktif lezyonların artmış

sayıda plazma ve B hücreleri ile karakterize olduğu gösterilmiştir (Seymour 1991). Birçok çalışmada ilerlemiş lezyonlarda yıkıcı Th-2 hücreleri ve sitokinlerinin artış gösterdiği belirtilmiştir (Manhart ve ark. 1994, Aoyagi ve ark. 1995, Tokoro ve ark. 1997, Bartova ve ark. 2000, Lappin ve ark. 2001, Garlet ve ark. 2006). Bu durumda periodontal hastalığın ilerlemiş olduğu lezyonlarda bu sitokinlerin artması beklenirken tedavi ile birlikte bu sitokinlerin azalması periodontal hastalığın ilerlemesinin durdurulduğuna dair bir gösterge sayılabilir.

IL-6, doku yaralanmaları ve enfeksiyonuna karşı konak cevabının regülasyonunda rol oynayan önemli bir sitokindir (Hirano ve ark. 1990). Periodontal doku yıkımı ile ilişkili bu pro-enflamatuvar sitokin aynı zamanda periodontal hastalığın ilerlemesindeki biyobelirteç olarakda gösterilmektedir (Geivelis ve ark. 1993). IL-6'nın osteoklastların osteoklast farklılaşma faktörü, osteoblastların ise MMP üretimini artırarak lokal sitokin çevresini değiştirdiği ve periodontal hastalığın ilerlemesine katkı sağladığı belirtilmiştir (Zhao ve ark. 2011).

Atilla ve Kütükçüler (1998) gingivitisli bölgelerde sağlıklı bölgelere göre DOS'nda daha yüksek seviyelerde IL-6 saptamışlardır. Aynı şekilde Lee ve ark. (1995) aktif lezyonlarda inaktiflere nazaran daha yüksek DOS IL-6 seviyelerine rastlamışlardır. Bununla beraber yapılan bir çalışmada periodontal tedavi ile birlikte DOS IL-6 seviyelerinin düştüğü gösterilmiş ve IL-6'nın periodontitis hastalarında yapılan periodontal tedavi başarısını değerlendirmede iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir (Reis ve ark. 2014).

Bizim çalışmamızda da gingivitisli hastalara yapılan periodontal tedavinin tüm gruplarımızda DOS IL-6 seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Başlangıca göre 1. aydaki T(-) grubu hariç tüm gruplarda ve tüm zaman aralıklarında IL-6 seviyelerinde azalma görülmüştür. T(-) grubunda ise 2. aydaki IL-6 seviyelerinin 1. ay ve başlangıca göre anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir. Ayrıca K(+) grubunda 1. aydan 2. aya geçerken IL-6 seviyelerinde bir miktar artış görülürken, T(+) ve K(-) gruplarında sabit seviyelerde izlenmiştir; T(-) grubunda ise azalma devam etmiştir. 2. ayda kontrol gruplarının test gruplarına göre daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Bu fark K(-) ve K(+) grupları ile ve T(+) grubu arasında anlamlı izlenmiştir. Elde edilen bu bulgular, test tabletlerinin

mekanik tedavi başarısını artırdığı şeklinde yorumlanabilir. Sigara içenler ve içmeyenler arasında ise bir fark görülmemiştir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz IL-10 sitokini, Th-2 lenfositleri tarafından üretilmektedir ve Th-1 lenfositleri tarafından aktive edilen sitokin üretimini inhibe etmektedir (Fiorentino ve ark. 1989). IL-10'un T hücreleri tarafından sentezlenen sitokinleri inhibe etme özelliğinin makrofaj-monosit hücreleri üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklandığı söylenmektedir (Fiorentino ve ark. 1991). Yapılan birçok deneysel modelde IL-10'nun farklı hücre tipleri üzerinde anti-enflamatuvar veya immunosupresif aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir (Tumpey ve ark. 1994, Arai ve ark. 1995, Rosenbaum ve Angell 1995).

IL-10; sitokin inhibe eden bir faktördür ve IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ve IFN- γ gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini regüle etmektedir (Rossomando ve ark. 1990, Bartold ve Haynes 1991, Yamazaki ve ark. 1994, Reinhardt ve ark. 1998). Bu nedenle periodontitisli hastaların DOS'nda bulunan IL-10 sitokini lokal immün cevabı regüle etme rolünü yerine getirmektedir (Jinquian ve ark. 1993, Stein ve ark. 1997).

Periodontal tedavi ile birlikte DOS IL-10 seviyesi değişimleri açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Gamonal ve ark.'nın (2000) yaptıkları çalışmada periodontal tedavi sonrası DOS total IL-10 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Fakat Del Peloso Riberio ve ark. (2008) mekanik tedaviden sonra DOS IL-10 seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir. Dahası, yapılan 2 çalışmada periodontal olarak sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasında DOS total IL-10 seviyeleri açısından tedavi sonucunda bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (Goutoudi ve ark. 2004, Oliveira ve ark. 2012).

Bizim çalışmamızda IL-10 seviyeleri açısından başlangıçta gruplar arası bir fark görülmezken, K(+) ve K(-) grupları hariç tüm gruplarda başlangıca göre tüm zamanlarda anlamlı derecede azalma olduğu izlenmiştir. K(+) grubunda ise başlangıca göre azalma 1. ayda anlamlı iken 2. ayda 1. aya göre biraz artış olduğu görülmüştür, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir. K(-) grubunda ise başlangıca göre 1. ayda anlamlı bir artış olduğu izlenirken 2. ayda ise yine başlangıca göre anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. T(-) grubundaki 1. ay ile 2. aydaki IL-10 seviyelerinin arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir. 2.

aydaki T(-) grubundaki IL-10 seviyelerinin K(+) ve K(-) gruplarındakinden anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da T(+) grubundaki IL-10 seviyelerinde kontrol grubundakilerden düşük olduğu izlenmiştir. Test gruplarında IL-10 seviyelerinin tedavi ile birlikte başlangıca göre tüm zaman aralıklarında azalması ve 2. ayda kontrol gruplarına göre anti-enflamatuvar bir sitokin olarak IL-10 daha düşük seviyelerde izlenmesi ortamda regüle etmesi gereken pro-enflamatuvar sitokinlerin olmaması veya azalmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı şekilde tedaviyi takiben DOS'daki sitokinlerin azalmasının, aktif hastalık ve sitokin üretimi arasındaki ilişkiyi gösterdiği ve başarılı bir terapinin düşük sitokin seviyeleri ile birlikte periodontal dokuların iyileşmesi ile sonuçlandığı belirtilmektedir (Gamonal ve ark. 2000). Bununla beraber probiyotik *S. cerevisiae* bakterisinin anti-enflamatuvar sitokinlerden IL-10 seviyelerini artırdığı pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini (TNF- α ve IL-1 β) azalttığı gösterilmiştir (Garcia ve ark. 2016). Benzer probiyotik bakteri kullanılan başka bir çalışmada immünregülasyon sitokin (IL-10, TGF- β 1 ve IL-2) ekspresyonunun probiyotik bakteri tarafından indüklendiği gösterilmiştir (Karumuthil-Meethil ve ark. 2014). Twetman ve ark.'nın (2009) yaptıkları çalışmada ise *L. reuteri* içeren sakız kullanan grupta IL-10 seviyelerinin etkilenmediği, sabit kaldığı görülmüştür. Bununla beraber IL-6 ve IL-8 seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiş ve bu sonuç ile probiyotiklerin oral kavitedeki immünmodülasyon aktivitesindeki mekanizmanın bir kısmının açıklanabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da kontrol gruplarına göre test gruplarında IL-6 ve IL-8 seviyeleri daha fazla azalma göstermiştir. Bu durumda kullandığımız probiyotik tabletlerin pro-enflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve IL-8 seviyelerini azaltarak indirekt olarak IL-10 seviyelerinin azalmasına neden olduğu düşünülebilir. Çalışmamızdaki kontrol gruplarında ise belli zaman aralıklarında başlangıca göre artış olduğu ama genel olarak yine başlangıca göre 2. ayda düşme olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada sigara içenlerde *Selenomonas*, *Streptokok* ve *Actinomyces* türlerinin erken kolonize olarak patojenlerin erken kolonizasyonuna konağı yatkın hale getirdikleri söylenmiştir. Bu mikrobiyal komüniteye karşı immün cevabın baskın olarak anti-enflamatuvar olduğu ve yüksek seviyelerde Interferon-gamma-indüklü protein-10 (IP-10), IL-1ra, IL-10

ve IL-15'ten oluştuğu belirtilmiştir (Joshi ve ark. 2014). IP-10, anti-anjiyojenik faktör iken (Bodnar ve ark. 2006) IL-1ra, IL-10 ve IL-15'de anti-enflamatuvar faktörler olarak gösterilmektedir (Johnson ve Serio 2007). Bu durumda kontrol grubundaki sigara içenlerde görülen genel bir düşüşün ardından IL-10 seviyelerinin tekrar yükselmesi, sigara içenlerdeki erken patojenik mikrobiyotaya geçişe karşı verilen bir yanıt olabilir. Test grubundaki sigara içenlerin IL-10 seviyelerinde ise zaman içinde sürekli bir düşüş izlenmiştir.

IL-8; başlıca nötrofiller olmak üzere lökosit popülasyonlarının spesifik tipleri için kemotaktik aktiviteye sahip kemokinlerdendir (Baggiolini ve ark. 1992, Birkedal-Hansen 1993). IL-8, enflamatuvar bölgelerdeki PMNL'i etkilemekte ve aktive etmektedir (Larsen ve ark. 1989, Matsushima ve ark. 1992). PMNL'lerin endotel hücrelerine adezyonunu ve transendotelial migrasyonunu indüklemektedir (Carveth ve ark. 1989) ve periodontal hastaların DOS'sında (Payne ve ark. 1993, Tsai ve ark. 1995) ve gingival dokularında izlenmektedir (Tonetti ve ark. 1994, Fitzgerald ve Kreutzer 1995). IL-8'in en temel patofizyolojik rolünün nötrofilleri etkilemek olmasından dolayı (Bickel 1993, Ozmeric ve ark. 1998) DOS'ndaki IL-8 seviyelerinin periodontal tedavi sırasındaki periodontal hastalık ilerlemesinin izlenmesine olanak sağlayabileceği düşünülmektedir (Goutoudi ve ark. 2012).

Mathur ve ark. (1996) hastalıklı bölgelerin DOS'ndaki total IL-8 miktarının sağlıklı bölgelere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada periodontal tedaviden sonra total IL-8 miktarının hem hastalıklı hem sağlıklı bölgelerde 6 haftada azaldığı gösterilmiştir (Goutoudi ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da IL-8 seviyelerinin başlangıca göre hem 1. hem de 2. ayda tüm gruplarda anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir. Bu azalma test gruplarında ve K(-) grubunda anlamlı olmasa da, 2. ayda da devam ederken, K(+) grubunda 2. ayda artış olduğu görülmüştür. 2. aydaki kontrol gruplarının IL-8 seviyeleri test gruplarından yüksek izlenmiştir. Bu fark K(-) ve T(+) grupları arasında anlamlı izlenmiştir. Bu sonuca göre test tabletlerinin periodontal hastalığın ilerlemesine neden olabilecek devam eden enflamasyon riskini azalttığı söylenebilir. Chung ve ark. (1997) diş yüzeyi temizliği ve KYD'den sonra bazı hastalarda IL-8 seviyelerinin düştüğünü, bazı hastalarda ise yükseldiğini göstermişlerdir, PMNL varlığının göstergesi olarak IL-8 seviyesi yüksek olan hastaların periodontitis

ilerleme riski ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Periodontal tedaviyi takiben IL-8 seviyelerinin artış gösterdiği bölgelerin, şiddetli ataşman kaybı veya enflamasyon ile karakterize olmadığı gösterilmiştir. IL-8 total miktarları ile klinik parametreler arasında zayıf korelasyon gösterilmiştir (Gİ ile pozitif, cep derinliği ile negatif korelasyon). Bu durum, cep derinliği, klinik ataşman kaybı ve sondalamada kanama gibi klinik parametrelerin var olan hastalık aktivitesini yeterince iyi yansıtamadığı şeklinde yorumlanmaktadır (Gamonal ve ark. 2000, Goutoudi ve ark. 2012). Aynı şekilde çalışmamızda sigara içen hem test, hem kontrol gruplarında içmeyen gruplara göre tüm zaman aralıklarında Gİ'in düşük görülmesine rağmen, sigara içen kontrol grubundaki IL-8 ve IL-6 seviyelerinin test gruplarına göre 2. ayda daha yüksek görülmesi bu hastalarda enflamasyonun subklinik olarak devam ettiği şeklinde yorumlanabilir. Bununla beraber sigara içen test grubunda bu durumun gözlenmemesi sigara içen hastalarda probiyotik tablet kullanımının, hastalığın rezolüsyonuna katkı sağladığı şeklinde yorumlanabilir.

Sigaranın pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini etkileyen önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (Al Shammari ve ark. 2001, Rosalem ve ark. 2011, Tymkiw ve ark. 2011). Matthews ve ark. (2012), sigara içenlerin marjinal ve subgingival biyofilmlerinde patojenik organizmaların erken kazanıldığını ve konak cevabının bakteriyel yük uzaklaştırıldıktan sonra bile devam ettiğini göstermişlerdir. Yine bu çalışmada gingivitisin oluşumundan önce anti-enflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve Th-2 profilinin azalması, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve Th-1 profillerinin değişmeden kalmasının sigara içenlerde enflamasyonun indüklendiği mekanizma olarak ortaya konmuştur. Th-2 sitokinlerinin sigara içenlerde klinik olarak gingivitisin başlamasından önce azaldığı ve sonrasında artarak enflamasyonun rezolüsyonundan sonra sağlık durumu görülse bile devam ettiği gösterilmiştir. Başka yapılan çalışmalarda da sigara içenlerde Th-2 sitokin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (de Heens ve ark. 2009a, de Heens ve ark. 2009b). Yüksek Th-2 cevabının koruyucu olmayan antikor cevabına neden olduğu ve hastalığın ilerlemesi için yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (Gemmel ve ark. 2002).

Fakat çalışmamızda sigara içenlerin içmeyenlere göre daha farklı bir konak cevabı oluşturmadığı, benzer profillere sahip olduğu görülmüştür. Bunun nedeni gruplar arasındaki cinsiyet farklılıkları olabilir. Sigara içen gruplar daha yüksek sayıda erkek hastadan oluşurken, içmeyen gruplarda daha çok bayan hasta bulunmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bayanlarda görülen menstrual siklus sırasındaki hormon seviyelerinin fizyolojik değişimi gingivitis ekspresyonunda sık olmayan küçük değişimlere neden olabilmektedir (Mariotti 1994). Siklus sırasındaki hormonal varyasyonların klinik olarak normal dişetini etkilemediği, fakat varolan kronik gingiviti şiddetlendirdiği kanıtlanmıştır (Holm Pedersen ve Loe 1967, Kovar ve ark. 1985, Niemi ve ark. 1986). Bu nedenle çalışmamızda sigara içmeyen gruplardaki bayan hastaların fazla olmasının hormonal değişimlere bağlı enflamasyon şiddetini değiştirdiği düşünülebilir ve buna bağlı olarak sigara içen ve içmeyen gruplar arasındaki fark gözlenememiş olabilir.

Plak indekslerinin kullanımı plak birikimi miktarı ve gingivitis şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermede yardımcı olabilmektedir (Breuer ve Cosgrove 1989, Muller ve ark. 2000). Fakat bu ilişkinin kantitatif yönü dışında, kalitatif yönünün daha önemli olduğu düşünülmektedir. Plakın mikrobiyal kompozisyonunun analizi, gingivitisin gelişimindeki belli bakteri türlerinin açığa çıkartılmasına olanak sağlamaktadır (Moore ve ark. 1984). Çalışmamızda subgingival plaktaki periodontal patojenlerin hem varlığını kanıtlamak hem de sayısal değerinin elde etmek için kGZ-PZR yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem bakteriyel DNA sekanslarının ortaya çıkarılmasında hızlı ve hassas bir yöntemdir (Mackay 2004). Bu çalışmada *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *C. rectus* bakterilerinin tüm gruplarda başlangıca göre azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Sadece 2. ayda K(-) grubunda başlangıca göre anlamlı bir azalma saptanmıştır. Hiçbir zaman aralığında gruplar arası anlamlı bir fark izlenmemiştir. Sigara içenlerin içmeyenlere göre mekanik periodontal tedaviye zayıf yanıt verdikleri bilinmektedir (Darby ve ark. 2005, Mascarenhas ve ark. 2005, Grossi ve ark. 2007). Sigara içenlerde mekanik periodontal prosedürlerden sonra içmeyenlere göre subgingival mikroorganizmadaki azalmanın daha düşük olduğu gösterilmiştir (Darby ve ark. 2005, Mascarenhas ve ark. 2005, Grossi ve ark.

2007). Bizim çalışmamızda da benzer olarak her ne kadar anlamlı olmasa da 1. aydan 2. aya geçerken sigara içmeyen gruplarda 3 bakteri türü değerlerinde de ya azalma şeklinde ya da sabit bir seyir izlenirken, sigara içenlerde bir miktar artış olduğu görülmüştür. Ayrıca yine bizim çalışmamıza benzer olarak Lie ve ark.'nın (1998) yaptıkları çalışmada deneysel gingivitis oluşturulmuş sigara içen ve içmeyenlerdeki plak kompozisyonu arasında kalitatif bir fark olmadığı gösterilmiştir.

İlginç olarak çalışmamızda test ve kontrol grupları arasında da mikrobiyolojik açıdan bir farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni gingivitisle ilişkili bakterilerin bizim baktığımız bakterilerden daha farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda periodontopatojen olarak gösterilen *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *C. rectus* bakterileri değerlendirilmiştir. Bu bakterilerin gingivitis gelişiminde, gingivitisin periodontitise ilerlemesinde ve kronik ve agresif periodontitis lezyonlarının oluşumunda önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Lang ve ark. 2009). Oral mikrobiyotadaki belirgin çeşitlilik fonksiyonel bir fazlalık sağlamaktadır ve bu sayede mikrobiyal komünite çevresel şartlara göre sürekli değişebilme potansiyeline sahip olmaktadır (Wade 2013). Bu nedenle periodontitisin; mikrobiyal komünitedeki üyelerin değişmesinden ziyade, komünite yapısındaki ekolojik kaymalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Darveau 2010, Abusleme ve ark. 2013). Sağlıktan periodontitise geçiş sağlık ile ilişkili türlerin kaybolması ile değil, öncesinde düşük seviyelerde izlenen türlerin baskın hale gelmesinden kaynaklanmaktadır (Abusleme ve ark. 2013). Periodontal sağlık ve hastalık olmak üzere mikrobiyal profillerine göre iki major sınıf izlenmektedir. Gingivitisli hastaların mikrobiyal profilinin bu görülen iki küme arasında kaldığı, gingivisteki subgingival mikrobiyotanın hem periodontitis, hem de sağlıklı bireylerdeki ile ortak türleri içerdiği gösterilmiştir (Lourenc ve ark. 2014). Yapılan bir çalışmada gingivitisin yerleşmiş lezyonunun *Veillonella*, *Streptococcus*, *Neisseria* ve *Abiotrophia* türlerinin azalması ve *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Haemophilus*, *Capnocytophaga*, *Dialister*, *Campylobacter*, *Eubacterium* ve *Selenomonas* türlerinin artması ile karakterize olduğu gösterilmiştir (Joshi ve ark. 2014). İleriki çalışmalarda gingivitisli

hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmek için özellikle gingivitiste önemli bir patojen olarak gösterilen *Selenomonas* türlerinin araştırılması önerilebilir.

Probiyotikler ile ilişkili yapılan gingivitis çalışmalarının sadece bir tanesinde tedavinin mikrobiyolojik etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada gingivitisli hastalara *L. reuteri* içeren tablet verilmiş ve tükürük ve subgingival plak örneklerinde *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *P. micra*, *C. rectus*, *Capnocytophaga*, *E. Corrodens* ve *Fusobacterium* seviyelerine bakılmıştır. Sonuç olarak probiyotik tablet grubu ve plasebo grubu arasında 8 haftada klinik parametreler arasında bir fark gözlenmezken, subgingival plak örneklerinde probiyotik tabletlerin 4 ve 8 hafta kullanımından sonra total anaerobik sayılarında minor değişiklikler saptanmış ve grup içi veya gruplar arası önemli bir farklılık izlenmemiştir. Sadece *P. gingivalis* sayılarında başlangıca göre 4. haftada anlamlıya yakın azalma ($p=0,057$) olduğu gösterilmiştir (Iniesta ve ark. 2012). Fakat bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak anaerobik kültür yöntemi, mikrobiyolojik yöntem olarak kullanılmıştır. Yine aynı çalışmada bazı hedef türlerin düşük sıklıkta tespit edilmesinden dolayı sadece *F. nucleatum*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* türlerinin analiz edilebildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bakteri sıklığının az olmasından dolayı bazı bakteri türlerinin tespit edilemediği örnekler olmuştur.

Periodontitis hastalarında ise probiyotiğin mikrobiyolojik etkisini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Teughels ve ark. 'nın (2013) yaptıkları çalışmada mekanik tedaviye ek olarak *L. reuteri* içeren tabletlerin 12 hafta kullanımından sonra plaseboya göre subgingival plaktaki *P. gingivalis* azalmasının daha çok olduğu gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada mekanik tedaviye ek olarak *Streptokok* türlerini içeren probiyotik kullanımından sonra supragingival *F. nucleatum* seviyelerinin kontrol grubuna nazaran daha çok azaldığı gösterilmiştir (Laleman ve ark. 2015). Tekçe ve ark.'nın (2015) periodontal tedaviye ek olarak *L. reuteri* kullandırdıkları çalışmada kültür yöntemiyle total anaerob bakteri sayılarına bakılmış ve kontrol grubuna göre test grubunda zorunlu anaerob sayılarındaki azalmanın anlamlı şekilde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu ile Vivekananda ve ark.'nın (2010) yaptıkları çalışma da uyumlu görülmektedir.

genel olarak yapılan bu çalışmalara göre probiyotiklerin spesifik zorunlu anaerobların eliminasyonunda yararlı olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda sigara içme durumları sözel olarak belirlenmiş ve paket yılları hesaplanmıştır. Her ne kadar paket yılları arasında gruplar arası bir fark bulunmasa da hastaların serum kotinin seviyelerinin analizi ile sigaraya maruziyetinin daha doğru belirlenebileceği düşünülebilir. Ayrıca takip süresinin kısa tutulması ve probiyotik kullanma süresi de çalışmamızın limitasyonlarından sayılabilir. Probiyotik terapisinin, oral mikrobiyotayı temelli değiştiren bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemesi gerektiği, probiyotik etkisinin uzun süre probiyotik kullanımı ile sağlandığı düşünülmektedir. Hastaların probiyotik kullanımını bıraktıkları anda etkinin kaybolacağı ve bu nedenle sabit non-patojenik mikrobiyota korunamayacağı için dengenin bozulabileceği bildirilmektedir (Teughels ve ark. 2011). Fakat bizim çalışmamızda probiyotik tabletler sadece 1 ay kullanılmıştır. Amacımız tedavi etkinliğini artırmak olduğu için başlangıç etki göz önünde bulundurulmuştur. Her ne kadar çalışmamızın hipotezine göre; mekanik tedavi ile birlikte verilen probiyotığın konak modülasyonuna ve konak ile denge halinde olacak ideal mikrobiyal ortam oluşmasına katkısının, iyileşmenin erken dönemlerinde daha önemli olduğu düşünülse de bu etkisinin uzun vadede devam edip etmeyeceği de önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızla benzer takip süresine sahip bir çalışmada, probiyotik kullanımının anlamlı bir klinik etkiye neden olamaması kısa takip süresine bağlanmıştır (Iniesta ve ark. 2012). İleriki çalışmalarda probiyotığın sigara içenlerde gingivitis tedavisine olan etkisi ile ilişkili daha uzun takip süreli çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada ilk defa sigara içen gingivitisli bireylerde mekanik tedaviye ek olarak bir tedavi prosedürü denenmiştir. Ayrıca daha önce hiçbir çalışmada, kullandığımız sinbiyotik tabletlerin periodontal tedaviye etkisine bakılmamıştır. Her gingivitisin periodontitise dönüşmediği fakat periodontitis gelişmesi için gingivitis oluşumunun gerektiği bildirilmektedir (Robinson 1995). Bu nedenle özellikle sigara içenler gibi periodontitis gelişimi için yüksek risk taşıyan hastalarda etkili anti-gingivitis ajanlarının geliştirilmesinin periodontitisin önlenmesi için başlıca hedef olması gerektiği düşünülebilir. Sigaranın periodontal

tedaviye negatif etkisini önlemek veya azaltmak için literatürde birçok çalışma yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Mekanik tedaviye ek olarak uygulanan tedaviler arasında lokal antibiyotik uygulaması (Williams ve ark. 2001, Tomasi ve Wennstrom 2004, Machion ve ark. 2006), sistemik antibiyotik kullanımı (Winkel ve ark. 2001) ve konak modülasyon terapileri (Novak ve ark. 2002, Preshaw ve ark. 2005) gibi yaklaşımlar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmaların hepsi periodontitis hastalarında yapılmıştır. Gingivitis hastalarında planlanan çalışmamız, bu bakımdan bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmanın limitasyonları dahilinde elde ettiğimiz DOS hacmi ve DOS'ndaki biyokimyasal parametre verilerine göre, sigara durumundan bağımsız olarak test tabletlerinin plasebolara kıyasla tedavi etkinliğini daha çok artırdığı görülmüştür.

5.KAYNAKLAR

- AAS JA, GRIFFEN AL, DARDIS SR, LEE AM, OLSEN I, DEWHIRST FE, LEYS EJ, PASTER BJ. (2008) Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *Journal of clinical microbiology*,46,1407-1417.
- AAS JA, PASTER BJ, STOKES LN, OLSEN I, DEWHIRST FE. (2005) Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology*,43,5721-5732.
- ABBAS F, VELDEN U, HART A, MOORER W, VROOM TM, SCHOLTE G. (1986) Bleeding/plaque ratio and the development of gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*,13,774-782.
- ABDELLATIF H, BURT B (1987) An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *Journal of dental research*,66,13-18.
- ABOODI GM, SIMA C, MOFFA EB, CROSARA KT, XIAO Y, SIQUEIRA WL, GLOGAUER M. (2015) Salivary Cytoprotective Proteins in Inflammation and Resolution during Experimental Gingivitis—A Pilot Study. *Frontiers in cellular and infection microbiology*,5,92.
- ABRAHAMSSON TR, SINKIEWICZ G, JAKOBSSON T, FREDRIKSON M, BJÖRKSTÉN B. (2009) Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*,49,349-354.
- ABUSLEME L, DUPUY AK, DUTZAN N, SILVA N, BURLESON JA, STRAUSBAUGH LD, GAMONAL J, DIAZ PI. (2013) The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME journal*,7,1016-1025.
- ADAM E, JINDAL M, SENEY S, SUMMERS K, HAMILTON D, HATIBOVIC-KOFMAN S, CADIEUX P. (2011) Streptococcus salivarius K12 and M18 probiotics reduce periodontal pathogen-induced inflammation, IADR/AADR/CADR 89th General Session and Exhibition.
- AGARWAL E, PRADEEP A, BAJAJ P, NAIK SB. (2012) Efficacy of local drug delivery of 0.5% clarithromycin gel as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in the treatment of current smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*,83,1155-1163.
- AGERBAEK N, MELSEN B, LIND O, GLAVIND L, KRISTIANSEN B. (1979) Effect of regular small group instruction per se on oral health status of Danish schoolchildren. *Community dentistry and oral epidemiology*,7,17-20.
- AGERBAEK N, MELSEN B, LIND O, GLAVIND L, KRISTIANSEN B. (1979) Effect of regular small group instruction per se on oral health status of Danish schoolchildren. *Community dentistry and oral epidemiology*,7,17-20.
- AHOLA A, YLI-KNUUTILA H, SUOMALAINEN T, POUSSA T, AHLSTRÖM A, MEURMAN JH, KORPELA R. (2002) Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Archives of oral biology*,47,799-804.
- ALBANDAR JM, RAMS TE. (2002) Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontology 2000*,29,7-10.
- AL-SHAMMARI KF, GIANNOBILE WV, ALDREDGE WA, IACONO VJ, EBER RM, WANG H-L, ORINGER RJ. (2001) Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. *Journal of periodontology*,72,1045-1051.
- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY--RESEARCH S, COMMITTEE T, DENTISTRY AAOP. (2005) Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *Pediatric dentistry*,27,202.
- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION (2012) About the ADA seal of acceptance. Erişim: <http://www.ada.org>, Erişim tarihi: 30.03.2012.

- AMMANN TW, BOSTANCI N, BELIBASAKIS GN, THURNHEER T.J (2013) Validation of a quantitative real-time PCR assay and comparison with fluorescence microscopy and selective agar plate counting for species-specific quantification of an in vitro subgingival biofilm model. *Periodontal Res*,48(4),517-26.
- ANDERSSON H, ASP N-G, BRUCE Å, ROOS S, WADSTRÖM T, WOLD AE. (2001) Health effects of probiotics and prebiotics A literature review on human studies. *Food & Nutrition Research*,45,58-75.
- AOYAGI T, SUGAWARA-AOYAGI M, YAMAZAKI K, HARA K. (1995) Interleukin 4 (IL-4) and IL-6-producing memory T-cells in peripheral blood and gingival tissues in periodontitis patients with high serum antibody titers to *Porphyromonas gingivalis*. *Oral microbiology and immunology*,10,304-310.
- APATZIDOU D, RIGGIO M, KINANE D. (2005) Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *Journal of clinical periodontology*,32,973-983.
- ARAI T, HIROMATSU K, KOBAYASHI N, TAKANO M, ISHIDA H, NIMURA Y, YOSHIKAI Y. (1995) IL-10 is involved in the protective effect of dibutyl cyclic adenosine monophosphate on endotoxin-induced inflammatory liver injury. *The Journal of Immunology*,155,5743-5749.
- ARMITAGE GC. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*,4,1-6.
- ASHIMOTO A, CHEN C, BAKKER I, SLOTS J. (1996) Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral microbiology and immunology*,11,266-273.
- ATILLA G, KÜTÜKÇÜLER N. (1998) Crevicular fluid interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 levels in renal transplant patients receiving cyclosporine A. *Journal of periodontology*,69,784-790.
- AXELSSON P, LINDHE J. (1974) The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in schoolchildren. Results after one and two years. *Journal of Clinical Periodontology*,1,126-138.
- AXELSSON P, LINDHE J. (1981) Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *Journal of clinical periodontology*,8,239-248.
- BAGGIOLINI M, IMBODEN P, DETMERS P. (1991) Neutrophil activation and the effects of interleukin-8/neutrophil-activating peptide 1 (IL-8/NAP-1). *Cytokines*,4,1-17.
- BANNENBERG GL, CHIANG N, ARIEL A, ARITA M, TJONAHEN E, GOTLINGER KH, HONG S, SERHAN CN. (2005) Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *The Journal of Immunology*,174,4345-4355.
- BARBOUR SE, NAKASHIMA K, ZHANG J-B, TANGADA S, HAHN C-L, SCHENKEIN HA, TEW JG. (1997) Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*,8,437-460.
- BARTOLD PM, CANTLEY MD, HAYNES DR. (2010) Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontology 2000*,53,55-69.
- BARTOLD PM, HAYNES DR. (1991) Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *Journal of periodontal research*,26,339-345.
- BARTOLD PM, VAN DYKE TE. (2013) Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*,62,203-217.
- BÁRTOVÁ J, KRÁTKÁ-OPATRNÁ Z, PROCHÁZKOVÁ J, KREJSA O, DUŠKOVÁ J, MRKLAS L, TLASKALOVÁ H, CUKROWSKÁ B. (2000) Th1 and Th2 cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy siblings. *Mediators of inflammation*,9,115-120.

- BEALS D, NGO T, FENG Y, COOK D, GRAU D, WEBER D. (2000) Development and laboratory evaluation of a new toothbrush with a novel brush head design. *American journal of dentistry*,13,5A-14A.
- BECK JD. (1994) Methods of Assessing Risk for Periodontitis and Developing Multifactorial Models*. *Journal of periodontology*,65,468-478.
- BECKER MR, PASTER BJ, LEYS EJ, MOESCHBERGER ML, KENYON SG, GALVIN JL, BOCHES SK, DEWHIRST FE, GRIFFEN AL. (2002) Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of clinical microbiology*,40,1001-1009.
- BEIGHTON D, GILBERT SC, CLARK D, MANTZOURANI M, AL-HABOUBI M, ALI F, RANSOME E, HODSON N, FENLON M, ZOITPOULOS L. (2008) Isolation and identification of bifidobacteriaceae from human saliva. *Applied and environmental microbiology*,74,6457-6460.
- BEIGHTON D, SMITH K, HAYDAY H. (1986) The growth of bacteria and the production of exoglycosidic enzymes in the dental plaque of macaque monkeys. *Archives of Oral Biology*,31,829-835.
- BELARDELLI F, FERRANTINI M. (2002) Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. *Trends in immunology*,23,201-208.
- BERGSTRÖM J, BOSTRÖM L. (2001) Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness. *Journal of Clinical periodontology*,28,680-685.
- BERGSTRÖM J, ELIASSON S, DOCK J. (2000) Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*,27,61-68.
- BERGSTRÖM J, PERSSON L, PREBER H. (1988) Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *European Journal of Oral Sciences*,96,34-39.
- BERGSTRÖM J, PREBER H. (1986) The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *Journal of periodontal research*,21,668-676.
- BERGSTRÖM J, PREBER H. (1994) Tobacco Use as a Risk Factor. *Journal of periodontology*,65,545-550.
- BERGSTRÖM J. (1989) Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community dentistry and oral epidemiology*,17,245-247.
- BERGSTRÖM J. (2004) Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*,92,1-8.
- BERGSTRÖM J. (2006) Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*,6,33-41.
- BHATAVADEKAR NB, WILLIAMS RC. (2009) New directions in host modulation for the management of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*,36,124-126.
- BICKEL M. (1993) The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *Journal of periodontology*,64,456-460.
- BIELECKA M, BIEDRZYCKA E, MAJKOWSKA A. (2002) Selection of probiotics and prebiotics for synbiotics and confirmation of their in vivo effectiveness. *Food Research International*,35,125-131.
- BIRKEDAL-HANSEN H. (1993) Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of periodontal research*,28,500-510.
- BODNAR RJ, YATES CC, WELLS A. (2006) IP-10 blocks vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell motility and tube formation via inhibition of calpain. *Circulation research*,98,617-625.
- BONIFAIT L, CHANDAD F, GRENIER D. (2009) Probiotics for oral health: myth or reality?. *Journal of the Canadian Dental Association*, 75, 585-590.
- BORDEN S, GOLUB L, KLEINBERG I. (1977) The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *Journal of periodontal research*,12,160-165.

- BORRELL LN, PAPAPANOU PN. (2005) Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*,32,132-158.
- BORRIELLO S, HAMMES W, HOLZAPFEL W, MARTEAU P, SCHREZENMEIR J, VAARA M, VALTONEN V. (2003) Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clinical Infectious Diseases*,36,775-780.
- BOS R, VAN DER MEI H, BUSSCHER H. (1996) Co-adhesion of oral microbial pairs under flow in the presence of saliva and lactose. *Journal of dental research*,75,809-815.
- BOSTRÖM L, BERGSTRÖM J, DAHLÉN G, LINDER LE. (2001) Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*,28,212-219.
- BOSTRÖM L, LINDER LE, BERGSTRÖM J. (1999) Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*,26,352-357.
- BOTES M, LOOS B, VAN REENEN CA, DICKS LM. (2008) Adhesion of the probiotic strains *Enterococcus mundtii* ST4SA and *Lactobacillus plantarum* 423 to Caco-2 cells under conditions simulating the intestinal tract, and in the presence of antibiotics and anti-inflammatory medicaments. *Archives of microbiology*,190,573-584.
- BOWEN DM. (2013) Probiotics and oral health. *American Dental Hygienists Association*,87,5-9.
- BOYLE R J, ROBINS-BROWNE RM, TANG ML K. (2006) Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 1256–1264.
- BÖHM S, KRUIS W. (2006) Probiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences*,1072,339-350.
- BRAAT H, VAN DEN BRANDE J, VAN TOL E, HOMMES D, PEPPELENBOSCH M, VAN DEVENTER S. (2004) *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *The American journal of clinical nutrition*,80,1618-1625.
- BRADSHAW D, MCKEE A, MARSH P. (1990) Prevention of population shifts in oral microbial communities in vitro by low fluoride concentrations. *Journal of dental research*,69,436-441.
- BREX M, BROWNSFONE E, MACDONALD L, GELSKEY S, CHEANG M. (1992) Efficacy of Listerine, Meridol and chlorhexidine mouthrinses as supplements to regular tooth-cleaning measures. *Journal of Clinical Periodontology*,19,202-207.
- BREX M, FRÖHLICHER I, GEHR P, LANG N. (1988) Stereological observations on long-term experimental gingivitis in man. *Journal of clinical periodontology*,15,621-627.
- BREX M, GAUTSCHI M, GEHR P, LANG N. (1987) Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *Journal of periodontal research*,22,468-472.
- BREUER MM, COSGROVE RS. (1989) The relationship between gingivitis and plaque levels. *Journal of periodontology*,60,172-175.
- BURTON J, CHILCOTT C, MOORE C, SPEISER G, TAGG J. (2006) A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *Journal of applied microbiology*,100,754-764.
- BURTON J, CHILCOTT C, TAGG J. (2005) The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Diseases*,11,29-31.
- BUSSCHER H, MULDER A, VAN DER MEI H. (1999) In vitro Adhesion to Enamel and in vivo Colonization of Tooth Surfaces by Lactobacilli from a Bio-Yoghurt. *Caries research*,33,403-404.
- CAGLAR E, KARGUL B, TANBOGA I. (2005a) Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral diseases*,11,131-137.
- CAGLAR E, KAVALOGLU S, ERGENELI S, SANDALLI N, TWETMAN S. (2006) Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws and tablets. *Acta Odontol Scand* ,64,314-18.

- CAGLAR E, KAVALOGLU S, KUSCU O, SANDALLI N, HOLGERSON P, TWETMAN S. (2007) Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clinical oral investigations*,11,425-429.
- CAGLAR E, KUSCU OO, CILDIR SK, KUVVETLI SS, SANDALLI N. (2008) A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *International Journal of Paediatric Dentistry*,18,35-39.
- CAGLAR E, SANDALLI N, TWETMAN S, KAVALOGLU S, ERGENELI S, SELVI S. (2005b) Effect of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. *Acta Odontologica Scandinavica*,63,317-320.
- CALDER PC. (2006) n- 3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American journal of clinical nutrition*,83,S1505-1519S.
- CARVETH H, BOHNSACK J, MCINTYRE T, BAGGIOLINI M, PRESCOTT S, ZIMMERMAN GA. (1989) Neutrophil activating factor (NAF) induces polymorphonuclear leukocyte adherence to endothelial cells and to subendothelial matrix proteins. *Biochemical and biophysical research communications*,162,387-393.
- CAUFIELD P, LI Y, DASANAYAKE A, SAXENA D. (2007) Diversity of lactobacilli in the oral cavities of young women with dental caries. *Caries research*,41,2-8.
- CEBRA JJ. (1999) Influences of microbiota on intestinal immune system development. *The American journal of clinical nutrition*,69,1046s-1051s.
- CEKICI A, KANTARCI A, HASTURK H, VAN DYKE TE. (2014) Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*,64,57-80.
- CHANDRA C, VALAVALKAR N, VANDANA K. (2011) The comparative evaluation of xanthan gel with chlorhexidine (Chlosite) in smokers and non-smokers: A clinical and microbiological assessment. *Journal of Indian Society of Periodontology*,15,221.
- CHANDRA RV, SANDHYA YP, NAGARAJAN S, HARISH REDDY B, NAVEEN A, MURTHY KRV. (2012) Efficacy of lycopene as a locally delivered gel in the treatment of chronic periodontitis: smokers vs nonsmokers. *Quintessence International*,43.
- CHAPPLE I. (1997) Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *Journal of Dentistry*,25,3-15.
- CHAPPLE IL, MATTHEWS JB. (2007) The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*,43,160-232.
- CHAPPLE IL, VAN DER WEIJDEN F, DOERFER C, HERRERA D, SHAPIRA L, POLAK D, MADIANOS P, LOUROPOULOU A, MACHTEI E, DONOS N. (2015) Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of clinical periodontology*,42.
- CHAPPLE IL. (2009) Periodontal diagnosis and treatment—where does the future lie? *Periodontology 2000*,51,9-24.
- CHOPRA R, MATHUR S. (2013) Probiotics in dentistry: A boon or sham. *Dental research journal*,10,302.
- CHUNG R, GRBIC J, LAMSTER I. (1997) Interleukin-8 and β -glucuronidase in gingival crevicular fluid. *Journal of clinical Periodontology*,24,146-152.
- CIANTAR M, CARUANA D. (1998) Periotron 8000: calibration characteristics and reliability. *Journal of periodontal research*,33,259-264.
- CILDIR SK, GERMEC D, SANDALLI N, OZDEMIR FI, ARUN T, TWETMAN S, CAGLAR E. (2009) Reduction of salivary mutans streptococci in orthodontic patients during daily consumption of yoghurt containing probiotic bacteria. *The European Journal of Orthodontics*,31,407-411.
- CINTAS L, CASAUS M, HERRANZ C, NES I, HERNÁNDEZ P. (2001) Review: bacteriocins of lactic acid bacteria. *Food Science and Technology International*,7,281-305.

- COLLIER-HYAMS LS, SLOANE V, BATTEN BC, NEISH AS. (2005) Cutting edge: bacterial modulation of epithelial signaling via changes in neddylation of cullin-1. *The Journal of Immunology*,175,4194-4198.
- COLLOCA M, AHUMADA M, LÓPEZ M, NADER-MACÍAS M. (2000) Surface properties of lactobacilli isolated from healthy subjects. *Oral diseases*,6,227-233.
- COMELLI EM, GUGGENHEIM B, STINGELE F, NEESER JR. (2002) Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *European journal of oral sciences*,110,218-224.
- COPE G, COPE A. (2011) Gingivitis: symptoms, causes and treatment. *Dental Nursing*,7,436-439.
- COPE G, COPE A. (2011) The periodontium: an anatomical guide. *Dental Nursing*,7,376-378.
- COSSEAU C, DEVINE DA, DULLAGHAN E, GARDY JL, CHIKATAMARLA A, GELLATLY S, LORRAINE LY, PISTOLIC J, FALSAFI R, TAGG J. (2008) The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infection and immunity*,76,4163-4175.
- CRAIG RG, YIP JK, MIJARES DQ, LEGEROS RZ, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. (2003) Progression of destructive periodontal diseases in three urban minority populations: role of clinical and demographic factors. *Journal of clinical periodontology*,30,1075-1083.
- CROCIANI F, BIAVATI B, ALESSANDRINI A, CHIARINI C, SCARDOVI V. (1996) *Bifidobacterium inopinatum* sp. nov. and *Bifidobacterium denticolens* sp. nov., two new species isolated from human dental caries. *International journal of systematic bacteriology*,46,564-571.
- CUMMINS D. (1992) Mechanisms of action of clinically proven anti-plaque agents. *Clinical and Biological Aspects of Dentifrices*. pp205-228. New York: Oxford Medical Publications.
- DALY C, HIGHFIELD J. (1996) Effect of localized experimental gingivitis on early supragingival plaque accumulation. *Journal of clinical periodontology*,23,160-164.
- DANESHMAND H, BRYANWADE A. (1976) Correlation between gingival fluid measurements and macroscopic and microscopic characteristics of gingival tissue. *Journal of periodontal research*,11,35-46.
- DANIELSEN B, MANJI F, NAGELKERKE N, FEJERSKOV O, BÆLUM V. (1990) Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*,17,159-164.
- DARBY I, HODGE P, RIGGIO M, KINANE D. (2000) Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Periodontology*,27,417-424.
- DARBY I, HODGE P, RIGGIO M, KINANE D. (2005) Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*,32,200-206.
- DARVEAU RP, TANNER A, PAGE RC. (1997) The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology* 2000,14,12-32.
- DARVEAU RP. (2010) Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*,8,481-490.
- DARWAZEH A, DARWAZEH T. (2011) Probiotics and oral disease: An Update. *Smile Dent J*,6,6-8.
- DE HEENS GT, KIKKERT R, AARDEN LA, VAN DER VELDEN U, LOOS BG. (2009a) Effects of smoking on the ex vivo cytokine production in periodontitis. *Journal of periodontal research*,44,28-34.
- DE HEENS GT, VAN DER VELDEN U, LOOS B. (2009b) Cigarette smoking enhances T cell activation and a Th2 immune response; an aspect of the pathophysiology in periodontal disease. *Cytokine*,47,157-161.

- DE LA ROSA M, ZACARIAS GJ, JOHNSTON DA, RADIKE AW. (1979) Plaque growth and removal with daily toothbrushing. *Journal of periodontology*,50,661-664.
- DE VRESE M, SCHREZENMEIR J. (2008) Probiotics, prebiotics, and synbiotics, *Advances in Biochemical Engineering, Biotechnology*, 111, 1-66.
- DEL PELOSO RIBEIRO É, BITTENCOURT S, SALLUM EA, NOCITI FH, GONÇALVES RB, CASATI MZ. (2008) Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *Journal of clinical periodontology*,35,789-798.
- DELCENSERIE V, MARTEL D, LAMOUREUX M, AMIOT J, BOUTIN Y, ROY D. (2008) Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Current issues in molecular biology*,10,37-54.
- DELLA RICCIA D, BIZZINI F, PERILLI M, POLIMENI A, TRINCHIERI V, AMICOSANTE G, CIFONE M. (2007) Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral diseases*,13,376-385.
- DIETRICH T, BERNIMOULIN J-P, GLYNN RJ. (2004) The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *Journal of periodontology*,75,16-22.
- DIETRICH T, KAYE EK, NUNN M, VAN DYKE T, GARCIA R. (2006) Gingivitis susceptibility and its relation to periodontitis in men. *Journal of dental research*,85,1134-1137.
- DINSDALE CR, RAWLINSON A, WALSH TF. (1997) Subgingival temperature in smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*,24,761-766.
- DIXON DR, BAINBRIDGE BW, DARVEAU RP. (2004) Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000*,35,53-74.
- DOMINGUEZ-BELLO MG, BLASER MJ. (2008) Do you have a probiotic in your future? *Microbes and Infection*,10,1072-1076.
- EGGERT F-M, MCLEOD MH, FLOWERDEW G. (2001) Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *Journal of Periodontology*,72,1210-1220.
- ELLI M, ZINK R, RYTZ A, RENIERO R, MORELLI L. (2000) Iron requirement of *Lactobacillus* spp. in completely chemically defined growth media. *Journal of Applied Microbiology*,88,695-703.
- ENGBRETSON SP, GRBIC JT, SINGER R, LAMSTER IB. (2002) GCF IL-1 β profiles in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*,29,48-53.
- ENGELBERGER T, HEFTI A, KALLENBERGER A, RATEITSCHAK KH. (1983) Correlations among Papilla Bleeding Index, other clinical indices and historically determined inflammation of gingival papilla. *Journal of clinical periodontology*,10,579-589.
- ERDEMIR EO, BERGSTROM J., (2007) Effect of smoking on folic acid and vitamin B12 after nonsurgical periodontal intervention. *J Clin Periodontol*, 34, 1074–1081.
- ERDEMIR EO, BERGSTROM, J., (2006) Relationship between smoking and folic acid, vitamin B12 and some haematological variables in patients with chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 33, 878–884.
- ERDEMIR EO, DURAN I, HALILOGLU S. (2004) Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*,31,99-104.
- ERICKSON KL, HUBBARD NE. (2000) Probiotic immunomodulation in health and disease. *The Journal of nutrition*,130,403S-409S.
- FALAGAS M, BETSI G, ATHANASIOU S. (2007) Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology and Infection*,13,657-664.

- FAO/WHO (2002) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Organization of the United Nations and World Health Organization, London.
- FARQUHARSON D, BUTCHER J, CULSHAW S. (2012) Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal immunology*,5,112-120.
- FIORELLINI JP, ISHIKAWA SO, KIM DM. (2006) Gingival inflammation. *Clinical Periodontology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 355-361.
- FIorentino DF, BOND MW, MOSMANN T. (1989) Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *The Journal of experimental medicine*,170,2081-2095.
- FIorentino DF, ZLOTNIK A, MOSMANN T, HOWARD M, O'GARRA A. (1991) IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *The Journal of Immunology*,147,3815-3822.
- FITZGERALD J, KREUTZER D. (1995) Localization of interleukin-8 in human gingival tissues. *Oral microbiology and immunology*,10,297-303.
- FLOREY HW. (1946) Use of micro-organisms for therapeutic purposes. *British medical journal*,19,101-117.
- FORCHIELLI ML, WALKER WA. (2005) The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *British Journal of Nutrition*,93,S41-S48.
- FRANSSON C, BERGLUNDH T, LINDHE J. (1996) The effect of age on the development of gingivitis. *Journal of clinical periodontology*,23,379-385.
- FREIRE MO, VAN DYKE TE. (2013) Natural resolution of inflammation. *Periodontology 2000*,63,149-164.
- FREITAS M, AXELSSON L-G, CAYUELA C, MIDTVEDT T, TRUGNAN G. (2002) Microbial-host interactions specifically control the glycosylation pattern in intestinal mouse mucosa. *Histochemistry and cell biology*,118,149-161.
- FRISKEN K, TAGG J, LAWS A, ORR M. (1987) Suspected periodontopathic microorganisms and their oral habitats in young children. *Oral microbiology and immunology*,2,60-64.
- FULLER R. (1989) Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology*,66,365-378.
- FULLER R, GIBSON GR. (1996) Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*,222,28-31.
- GAINET J, CHOLLET-MARTIN S, BRION M, HAKIM J, GOUGEROT-POCIDALO M-A, ELBIM C. (1998) Interleukin-8 production by polymorphonuclear neutrophils in patients with rapidly progressive periodontitis: an amplifying loop of polymorphonuclear neutrophil activation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*,78,755-762.
- GALLOB JT, LYNCH M, CHARLES C, RICCI-NITTEL D, MORDAS C, GAMBOGI R, REVANKAR R, MUTTI B, LABELLA R. (2015) A randomized trial of ethyl lauroyl arginate-containing mouthrinse in the control of gingivitis. *Journal of clinical periodontology*,42,740-747.
- GAMONAL J, ACEVEDO A, BASCONES A, JORGE O, SILVA A. (2000) Levels of interleukin-1 β , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of periodontology*,71,1535-1545.
- GARCIA V, KNOLL L, LONGO M, NOVAES V, ASSEM N, ERVOLINO E, TOLEDO B, THEODORO L. (2016) Effect of the probiotic *Saccharomyces cerevisiae* on ligature-induced periodontitis in rats. *Journal of periodontal research*,51,26-37.
- GARRETT-SINHA LA, JOHN S, GAFFEN SL. (2008) IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*,20,519-525.
- GEDALIA I, IONAT-BENDAT D, BEN-MOSHEH S, SHAPIRA L. (1991) Tooth enamel softening with a cola type drink and rehardening with hard cheese or stimulated saliva in situ. *Journal of Oral Rehabilitation*,18,501-506.

- GEIER MS, BUTLER RN, HOWARTH GS. (2007) Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *International journal of food microbiology*,115,1-11.
- GEIVELIS M, TURNER D, PEDERSON E, LAMBERTS B. (1993) Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *Journal of periodontology*,64,980-983.
- GEMMELL E, YAMAZAKI K, SEYMOUR G. (2002) Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*,13,17-34.
- GENCO R, ZAMBON J, CHRISTERSSON L. (1988) The origin of periodontal infections. *Advances in dental research*,2,245-259.
- GIANNOBILE WV. (2008) Host-response therapeutics for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*,79,1592-1600.
- GIANNOPOULOU C, KAMMA JJ, MOMBELLI A. (2003) Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*,30,145-153.
- GIBBONS RJ. (1989) Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infectious diseases. *Journal of Dental Research*,68,750-760.
- GIBSON G, MCCARTNEY A, RASTALL R. (2005) Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. *British Journal of Nutrition*,93,S31-S34.
- GIBSON GR, ROBERFROID MB. (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *Journal of nutrition*,125,1401-1412.
- GILL H, PRASAD J. (2008) Probiotics, immunomodulation, and health benefits, In: *Bioactive Components of Milk*, Springer. p: 423-454.
- GILLET R, CRUCHLEY A, JOHNSON NW. (1986) The nature of the inflammatory infiltrates in childhood gingivitis, juvenile periodontitis and adult periodontitis: immunocytochemical studies using a monoclonal antibody to HLA Dr. *Journal of clinical periodontology*,13,281-288.
- GILLOR O, ETZION A, RILEY M. (2008) The dual role of bacteriocins as anti-and probiotics. *Applied microbiology and biotechnology*,81,591-606.
- GLYNN B (2008) Rapid Nucleic Acid-Based Diagnostics Methods for the Detection of Bacterial Pathogens. In: *Principles of Bacterial Detection: Biosensors, Recognition Receptors and Microsystems*. Ed. ZOUROB M, ELWARY S, TURNER AP, Springer Science & Business Media, New York, p: 603-628.
- GOLUB L, SUOMALAINEN K, SORSA T. (1992) Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues. *Current opinion in dentistry*,2,80-90.
- GOLUB LM, KLEINBERG I. (1976) Gingival crevicular fluid: a new diagnostic aid in managing the periodontal patient. *Oral sciences reviews*,49-61.
- GONZÁLEZ-AMARO R, DIAZ-GONZÁLEZ F, SÁNCHEZ-MADRID F. (1998) Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs*,56,977-988.
- GOODSON J, TANNER A, HAFFAJEE A, SORNBERGER G, SOCRANSKY S. (1982) Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*,9,472-481.
- GOODSON J, TANNER A, MCARDLE S, DIX K, WATANABE S. (1991) Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. III. Microbiological response. *Journal of periodontal research*,26,440-451.
- GORDON DM. (2009) The potential of bacteriocin-producing probiotics and associated caveats. *Future microbiology*,4,941-943.
- GORR SU, ABDOLHOSSEINI M. (2011) Antimicrobial peptides and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*,38,126-141.

- GOUTOUDI P, DIZA E, ARVANITIDOU M. (2004) Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *Journal of dentistry*,32,511-520.
- GOUTOUDI P, DIZA E, ARVANITIDOU M. (2012) Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-6 and interleukin-8 levels in chronic periodontitis. *International journal of dentistry*,2012.
- GRASWINCKEL J, VAN DER VELDEN U, VAN WINKELHOFF A, HOEK F, LOOS B. (2004) Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *Journal of clinical periodontology*,31,562-568.
- GRBIC JT, LAMSTER IB, FINE JB, LAM KS, CELENTI RS, HERRERA-ABREU M, SINGER RE. (1999) Changes in gingival crevicular fluid levels of immunoglobulin A following therapy: association with attachment loss. *Journal of periodontology*,70,1221-1227.
- GREENSTEIN G, LAMSTER I. (1997) Bacterial transmission in periodontal diseases: a critical review. *Journal of periodontology*,68,421-431.
- GREENSTEIN G. (2002) Full-mouth therapy versus individual quadrant root planing: A critical commentary. *Journal of periodontology*,73,797-812.
- GREENSTEIN G. (2004) Efficacy of full-mouth disinfection vs quadrant root planing. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*,25,380-382, 384-386, 388 passim.
- GROSSI S, GENCO R, MACHTET E, HO A, KOCH G, DUNFORD R, ZAMBON J, HAUSMANN E. (1995) Assessment of Risk for Periodontal Disease. II. Risk Indicators for Alveolar Bone Loss. *Journal of periodontology*,66,23-29.
- GROSSI SG, GOODSON JM, GUNSOLLEY JC, OTOMO-CORGEL J, BLAND PS, DOHERTY F, COMISKEY J. (2007) Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers. *Journal of periodontology*,78,1741-1750.
- GROSSI SG, ZAMBON JJ, HO AW, KOCH G, DUNFORD RG, MACHTEI EE, NORDERYD OM, GENCO RJ. (1994) Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *Journal of periodontology*,65,260-267.
- GUARNELLI ME, FARINA R, CUCCHI A, TROMBELLI L. (2010) Clinical and microbiological effects of mechanical instrumentation and local antimicrobials during periodontal supportive therapy in aggressive periodontitis patients: smoker versus non-smoker patients. *Journal of clinical periodontology*,37,998-1004.
- GUEIMONDE M, LAITINEN K, SALMINEN S, ISOLAURI E. (2007) Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*,92,64-66.
- GUEIMONDE M, SALMINEN S. (2006) New methods for selecting and evaluating probiotics. *Digestive and Liver Disease*,38,S242-S247.
- GULATI M, ANAND V, GOVILA V, JAIN N. (2014) Host modulation therapy: An indispensable part of perioceutics. *Journal of Indian Society of Periodontology*,18,282-288.
- GUNSOLLEY J, TEW J, GOOSS C, MARSHALL D, BURMEISTER J, SCHENKEIN H. (1990) Serum Antibodies to Periodontal Bacteria*. *Journal of periodontology*,61,412-419.
- GUNTSCH A, ERLER M, PRESHAW P, SIGUSCH B, KLINGER G, GLOCKMANN E. (2006) Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects. *Journal of Periodontal research*,41,184-188.
- HABER J, WATTLES J, CROWLEY M, MANDELL R, JOSHIPURA K, KENT RL. (1993) Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of periodontology*,64,16-23.
- HAFFAJEE A, SOCRANSKY S, LINDHE J, KENT R, OKAMOTO H, YONEYAMA T. (1991) Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *Journal of clinical periodontology*,18,117-125.
- HAFFAJEE A, SOCRANSKY S, PATEL M, SONG X. (2008) Microbial complexes in supragingival plaque. *Oral Microbiology and Immunology*,23,196-205.

- HAFFAJEE A, SOCRANSKY S. (2001) Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *Journal of clinical periodontology*,28,377-388.
- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS. (1994) Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000,5,78-111.
- HAIJSHENGALLIS G, LAMONT RJ. (2012) Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*,27,409-419.
- HAIJSHENGALLIS G, LAMONT RJ. (2014) Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. *European journal of immunology*,44,328-338.
- HAIJSHENGALLIS G. (2014) Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*,35,3-11.
- HAMILTON I, BOWDEN G. (1988) Effect of fluoride on oral microorganisms In: Ekstrand J, Fejerskov O, Silverstone LM, eds. *Fluoride In Dentistry*,77-103.
- HANCOCK EB. (1996) Periodontal diseases: Prevention. *Ann Periodontol*, 1, 223-249.
- HANIOKA T, TANAKA M, TAKAYA K, MATSUMORI Y, SHIZUKUISHI S. (2000) Pocket oxygen tension in smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of periodontology*,71,550-554.
- HARPER D, ROBINSON P. (1987) Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *Journal of clinical periodontology*,14,190-196.
- HASEGAWA Y, MANS JJ, MAO S, LOPEZ MC, BAKER HV, HANDFIELD M, LAMONT RJ. (2007) Gingival epithelial cell transcriptional responses to commensal and opportunistic oral microbial species. *Infection and immunity*,75,2540-2547.
- HASTURK H, KANTARCI A, VAN DYKE TE. (2012) Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Frontiers in immunology*,3,118.
- HATAKKA K, AHOLA A, YLI-KNUUTTILA H, RICHARDSON M, POUSSA T, MEURMAN J, KORPELA R. (2007) Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly—a randomized controlled trial. *Journal of Dental Research*,86,125-130.
- HAUKIOJA A, LOIMARANTA V, TENOVUO J. (2008) Probiotic bacteria affect the composition of salivary pellicle and streptococcal adhesion in vitro. *Oral microbiology and immunology*,23,336-343.
- HAUKIOJA A, YLI-KNUUTTILA H, LOIMARANTA V, KARI K, OUWEHAND A, MEURMAN JH, TENOVUO J. (2006) Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Oral microbiology and immunology*,21,326-332.
- HAVEENAR R, INT VELD JH. (1992) Probiotics: A general view in lactic acid bacteria in health and disease. Vol. 1. WOOD, JB, Elsevier Appl. Sci. Publish.
- HEASMAN L, STACEY F, PRESHAW P, MCCRACKEN G, HEPBURN S, HEASMAN P. (2006) The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *Journal of clinical periodontology*,33,241-253.
- HEDIN C, WHELAN K, LINDSAY JO. (2007) Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proceedings of the Nutrition Society*,66,307-315.
- HEFTI A. (1981) Prospects of success with the papillary bleeding index for the motivation of children with pronounced gingivitis. *Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkunde= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie/SSO*,91,963.
- HILLMAN J, BROOKS T, MICHALEK S, HARMON C, SNOEP J, VAN DER WEIJDEN C. (2000) Construction and characterization of an effector strain of *Streptococcus mutans* for replacement therapy of dental caries. *Infection and immunity*,68,543-549.

- HILLMAN J, MO J, MCDONELL E, CVITKOVITCH D, HILLMAN C. (2007) Modification of an effector strain for replacement therapy of dental caries to enable clinical safety trials. *Journal of applied microbiology*,102,1209-1219.
- HILLMAN JD. (2002) Genetically modified *Streptococcus mutans* for the prevention of dental caries, In: *Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications*, Springer. p: 361-366.
- HINRICHS JE, BANDT CL, SMITH JA, GOLUB LM. (1984b) A comparison of 3 systems for quantifying gingival crevicular fluid with respect to linearity and the effects of qualitative differences in fluids. *Journal of clinical periodontology*,11,652-661.
- HINRICHS JE, BANDT CL, SMITH JA. (1984a) Relative Error (Variability) Associated With an Improved Instrument for Measuring Gingival Crevicular Fluid. *Journal of periodontology*,55,294-298.
- HIRANO T, AKIRA S, TAGA T, KISHIMOTO T. (1990) Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology today*,11,443-449.
- HOJO K, MIZOGUCHI C, TAKETOMO N, OHSHIMA T, GOMI K, ARAI T, MAEDA N. (2007) Distribution of salivary *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in periodontal health and disease. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*,71,152-157.
- HOLM-PEDERSEN P, AGERBÆK N, THEILADE E. (1975) Experimental gingivitis in young and elderly individuals. *Journal of clinical periodontology*,2,14-24.
- HOLM-PEEDERSEN P, LÖE H. (1967) Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *Journal of periodontal research*,2,13-20.
- HOLZAPFEL WH, SCHILLINGER U. (2002) Introduction to pre-and probiotics. *Food Research International*,35,109-116.
- HONIBALD EN, MATHEW S, PADMANABAN J, SUNDARAM E, RAMAMOORTHY RD. (2012) Periosteal matrix metalloproteinase inhibitors as an adjunctive therapy for inflammatory periodontal disease. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*,4,S417-421.
- HOOPER LV, FALK PG, GORDON JL. (2000) Analyzing the molecular foundations of commensalism in the mouse intestine. *Current opinion in microbiology*,3,79-85.
- HYINK O, WESCOMBE PA, UPTON M, RAGLAND N, BURTON JP, TAGG JR. (2007) Salivarin A2 and the novel lantibiotic salivarin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12. *Applied and environmental microbiology*,73,1107-1113.
- IMREY P, CHILTON N, PIHLSTROM B, PROSKIN H, KINGMAN A, LISTGARTEN M, ZIMMERMAN S, CIANCIO S, COHEN M, D'AGOSTINO R. (1994) Recommended revisions to American Dental Association guidelines for acceptance of chemotherapeutic products for gingivitis control. *Journal of periodontal research*,29,299-304.
- INCE G, GURSOY H, IPCI ŞD, ÇAKAR G, EMEKLI-ALTURFAN E, YILMAZ S. (2015) Clinical and biochemical evaluation of lozenges containing *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *Journal of periodontology*,86,746-754.
- INIESTA M, HERRERA D, MONTERO E, ZURBRIGGEN M, MATOS AR, MARÍN MJ, SÁNCHEZ-BELTRÁN MC, LLAMA-PALACIO A, SANZ M. (2012) Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*,39,736-744.
- JENKINSON HF, DYMOCK D. (1999) The microbiology of periodontal disease. *Dental update*,26,191-197.
- JINQUAN T, LARSEN CG, GESSER B, MATSUSHIMA K, THESTRUP-PEDERSEN K. (1993) Human IL-10 is a chemoattractant for CD8+ T lymphocytes and an inhibitor of IL-8-induced CD4+ T lymphocyte migration. *The Journal of Immunology*,151,4545-4551.
- JOHNSON G, ORGAN C. (1997) Prostaglandin E2 and interleukin-1 concentrations in nicotine-exposed oral keratinocyte cultures. *Journal of periodontal research*,32,447-454.

- JOHNSON GK, GUTHMILLER JM. (2007) The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontology* 2000,44,178-194.
- JOHNSON GK, HILL M. (2004) Cigarette smoking and the periodontal patient. *Journal of periodontology*,75,196-209.
- JOHNSON RB, SERIO FG. (2007) The contribution of interleukin-13 and-15 to the cytokine network within normal and diseased gingiva. *Journal of periodontology*,78,691-695.
- JOSHI V, MATTHEWS C, ASPIRAS M, JAGER M, WARD M, KUMAR P. (2014) Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *Journal of clinical periodontology*,41,1037-1047.
- KACI G, GOUDERCOURT D, DENNIN V, POT B, DORÉ J, EHRlich SD, RENAULT P, BLOTTIÈRE HM, DANIEL C, DELORME C. (2014) Anti-inflammatory properties of *Streptococcus salivarius*, a commensal bacterium of the oral cavity and digestive tract. *Applied and environmental microbiology*,80,928-934.
- KACI G, LAKHDARI O, DORÉ J, EHRlich SD, RENAULT P, BLOTTIÈRE HM, DELORME C. (2011) Inhibition of the NF- κ B pathway in human intestinal epithelial cells by commensal *Streptococcus salivarius*. *Applied and environmental microbiology*,77,4681-4684.
- KADOWAKI T, NAKAYAMA K, OKAMOTO K, ABE N, BABA A, SHI Y, RATNAYAKE DB, YAMAMOTO K. (2000) *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence determinants in progression of periodontal diseases. *Journal of Biochemistry*,128,153-159.
- KAMMA JJ, NAKOU M, BAEHNI P. (1999) Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *Journal of periodontal research*,34,25-33.
- KANG M-S, CHUNG J, KIM S-M, YANG K-H, OH J-S. (2006) Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Caries research*,40,418-425.
- KANG MS, KIM BG, CHUNG J, LEE HC, OH JS. (2006) Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *Journal of clinical periodontology*,33,226-232.
- KANTARCI A, HASTURK H, DYKE TE. (2006) Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontology* 2000,40,144-163.
- KARUMUTHIL-MELETHIL S, GUDI R, JOHNSON BM, PEREZ N, VASU C. (2014) Fungal β -glucan, a Dectin-1 ligand, promotes protection from type 1 diabetes by inducing regulatory innate immune response. *The Journal of Immunology*,193,3308-3321.
- KATZ J, SAMBANDAM V, WU JH, MICHALEK SM, BALKOVETZ DF. (2000) Characterization of *Porphyromonas gingivalis*-induced degradation of epithelial cell junctional complexes. *Infection and immunity*,68,1441-1449.
- KAZOR C, MITCHELL P, LEE A, STOKES L, LOESCHE W, DEWHIRST F, PASTER B. (2003) Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *Journal of clinical microbiology*,41,558-563.
- KENNEY E, SAXE S, BOWLES R. (1975) The effect of cigarette smoking on anaerobiosis in the oral cavity. *Journal of periodontology*,46,82-85.
- KILIAN M, FRANSEN EV, HAUBEK D, POULSEN K. (2006) The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis. *Periodontology* 2000,42,158-179.
- KINANE D, CHESTNUTT I. (2000) Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*,11,356-365.
- KINANE D, DARBY I, SAID S, LUOTO H, SORSA T, TIKANOJA S, MÄNTYLÄ P. (2003) Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *Journal of periodontal research*,38,400-404.
- KINANE DF, LINDHE J. (1993) Pathogenesis of periodontal disease. In: Lindhe J, ed, *Textbook of periodontology*. Copenhagen, Munksgaard.
- KINANE DF. (2001) Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000,25,8-20.
- KIRKWOOD KL, CIRELLI JA, ROGERS JE, GIANNOBILE WV. (2007) Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology* 2000,43,294-315.
- KLEESSEN B, BLAUT M. (2005) Modulation of gut mucosal biofilms. *British Journal of Nutrition*,93,S35-S40.

- KLIGLER B, COHRSEN A. (2008) Probiotics. *American family physician*,78,1073-1078.
- KODUGANTI RR, SANDEEP N, GUDUGUNTLA S, GORTHI V. (2011) Probiotics and prebiotics in periodontal therapy. *Indian J Dent Res*,22,324-330.
- KOLENBRANDER PE, ANDERSEN RN, MOORE L. (1990) Intrageneric coaggregation among strains of human oral bacteria: potential role in primary colonization of the tooth surface. *Applied and environmental microbiology*,56,3890-3894.
- KOLENBRANDER PE. (1988) Intergeneric coaggregation among human oral bacteria and ecology of dental plaque. *Annual Reviews in Microbiology*,42,627-656.
- KOLIDA S, GIBSON GR. (2011) Synbiotics in health and disease. *Annual review of food science and technology*,2,373-393.
- KÖLL-KLAIS P, MÄNDAR R, LEIBUR E, MARCOTTE H, HAMMARSTRÖM L, MIKELSAAR M. (2005) Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral microbiology and immunology*,20,354-361.
- KORNMAN KS. (2008) Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of periodontology*,79,1560-1568.
- KOTHARI D. (2014) Probiotics: a step ahead towards periodontal health. *Guident*,7,62-66.
- KOVAR M, JANY Z, ERDELSKÝ I. (1985) Influence of the menstrual cycle on the gingival microcirculation. *Czechoslovak medicine*,8,98-103.
- KRASSE P, CARLSSON B, DAHL C, PAULSSON A, NILSSON A, SINKIEWICZ G. (2006) Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swedish dental journal*,30,55-60.
- KUMAR P, GRIFFEN A, BARTON J, PASTER B, MOESCHBERGER M, LEYS E. (2003) New bacterial species associated with chronic periodontitis. *Journal of dental research*,82,338-344.
- LALEMAN I, YILMAZ E, OZCELIK O, HAYTAC C, PAUWELS M, HERRERO ER, SLOMKA V, QUIRYNEN M, ALKAYA B, TEUGHEL W. (2015) The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology*,42,1032-1041.
- LAMSTER IB, OSHRAIN RL, GORDON JM. (1986) Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *Journal of clinical periodontology*,13,799-804.
- LANG NP, ADLER R, JOSS A, NYMAN S. (1990) Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. *Journal of Clinical Periodontology*,17,714-721.
- LANG NP, CUMMING BR, LÖE H. (1973) Toothbrushing Frequency as It Relates to Plaque Development and Gingival Health*. *Journal of periodontology*,44,396-405.
- LANG NP, JOSS A, ORSANIC T, GUSBERTI FA, SIEGRIST BE. (1986) Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*,13,590-596.
- LANG NP, SCHÄTZLE MA, LÖE H. (2009) Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*,36,3-8.
- LANGEN LV, MIRJAM A, DIELEMAN LA. (2009) Prebiotics in chronic intestinal inflammation. *Inflammatory bowel diseases*,15,454-462.
- LAPPIN D, MACLEOD C, KERR A, MITCHELL T, KINANE D. (2001) Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clinical & Experimental Immunology*,123,294-300.
- LARSEN CG, ANDERSON AO, APPELLA E, OPPENHEIM JJ, MATSUSHIMA K. (1989) The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science*,243,1464-1466.
- LAST JA (1988) *A Dictionary of Epidemiology* 2nd ed, New York, Oxford University, Press.
- LEDDER RG, GILBERT P, HUWS SA, AARONS L, ASHLEY MP, HULL PS, MCBAIN AJ. (2007) Molecular analysis of the subgingival microbiota in health and disease. *Applied and environmental microbiology*,73,516-523.

- LEE HJ, KANG IK, CHUNG CP, CHOI SM. (1995) The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*,22,885-890.
- LEENEN CH, DIELEMAN LA. (2007) Inulin and oligofructose in chronic inflammatory bowel disease. *The Journal of nutrition*,137,2572S-2575S.
- LEGGOTT P, ROBERTSON P, JACOB R, ZAMBON J, WALSH M, ARMITAGE G. (1991) Effects of ascorbic acid depletion and supplementation on periodontal health and subgingival microflora in humans. *Journal of dental research*,70,1531-1536.
- LEGGOTT P, ROBERTSON P, ROTHMAN D, MURRAY P, JACOB R. (1986) The effect of controlled ascorbic acid depletion and supplementation on periodontal health. *Journal of Periodontology*,57,480-485.
- LENOIR-WIJNKOOP I, SANDERS ME, CABANA MD, CAGLAR E, CORTIER G, RAYES N, SHERMAN PM, TIMMERMAN HM, VANEECHOUTTE M, VAN LOO J. (2007) Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutrition reviews*,65,469-489.
- LEXBERG MH, TAUBNER A, FÖRSTER A, ALBRECHT I, RICHTER A, KAMRADT T, RADBRUCH A, CHANG HD. (2008) Th memory for interleukin-17 expression is stable in vivo. *European journal of immunology*,38,2654-2664.
- LIE M, WEIJDEN GVD, TIMMERMAN M, LOOS B, STEENBERGEN T, VELDEN UVD. (1998) Oral microbiota in smokers and non-smokers in natural and experimentally-induced gingivitis. *Journal of clinical periodontology*,25,677-686.
- LILJEMARK W, FENNER L, BLOOMQUIST CG. (1986) In vivo colonization of salivary pellicle by *Haemophilus*, *Actinomyces* and *Streptococcus* species. *Caries research*,20,481-497.
- LILLY DM, STILLWELL RH. (1965) Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*,147,747-748.
- LIMA FL, FARIAS FF, CARVALHO MAR, ALVIANO CS, FARIAS LM. (2002) Influence of abiotic factors on the bacteriocinogenic activity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Research in microbiology*,153,249-252.
- LINDHE J, LILJENBERG B, LISTGARTEN M. (1980) Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *Journal of periodontology*,51,264-269.
- LINK-AMSTER H, ROCHAT F, SAUDAN K, MIGNOT O, AESCHLIMANN J. (1994) Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*,10,55-63.
- LISTGARTEN M, HELLDEN L. (1978) Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans*. *Journal of Clinical Periodontology*,5,115-132.
- LISTGARTEN M, SCHIFTER C, LASTER L. (1985) 3-year longitudinal study of the periodontal status of an adult population with gingivitis. *Journal of clinical periodontology*,12,225-238.
- LISTGARTEN M. (1976) Structure of the Microbial Flora Associated with Periodontal Health and Disease in Man: A Light and Electron Microscopic Study*. *Journal of periodontology*,47,1-18.
- LOE H, SILNESS J (1963) Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity, *Acta Odontol Scand*, 21, 533-551.
- LOE H, THEILADE E, JENSEN SB. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of periodontology*,36,177-187.
- LOE H. (2000) Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. *International dental journal*,50,129-139.
- LOESCHE W. (1976) Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral sciences reviews*,9,65-107.

- LOOZEN G, OZCELIK O, BOON N, DE MOL A, SCHOEN C, QUIRYNEN M, TEUGHEL W. (2014) Inter-bacterial correlations in subgingival biofilms: a large-scale survey. *Journal of clinical periodontology*,41,1-10.
- LOURENCO TGB, HELLER D, SILVA-BOGHOSSIAN CM, COTTON SL, PASTER BJ, COLOMBO APV. (2014) Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *Journal of clinical periodontology*,41,1027-1036.
- LOVDAL A, ARNO A, SCHEI O, WERHAUG J. (1961) Combined effect of subgingival scaling and controlled oral hygiene on the incidence of gingivitis. *Acta Odontologica Scandinavica*,19,537-555.
- MACFARLANE GD, HERZBERG MC, WOLFF LF, HARDIE NA. (1992) Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *Journal of periodontology*,63,908-913.
- MACGREGOR I, BALDING J, REGIS D. (1998) Flossing behaviour in English adolescents. *Journal of Clinical periodontology*,25,291-296.
- MACHION L, ANDIA DC, LECIO G, NOCITI JR FH, CASATI MZ, SALLUM AW, SALLUM EA. (2006) Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *Journal of periodontology*,77,606-613.
- MACHION L, ANDIA DC, SAITO D, KLEIN MI, GONÇALVES RB, CASATI MZ, NOCITI JR FH, SALLUM EA. (2004) Microbiological changes with the use of locally delivered doxycycline in the periodontal treatment of smokers. *Journal of periodontology*,75,1600-1604.
- MACHTEI EE, OETTINGER-BARAK O, PELED M. (2003) Guided tissue regeneration in smokers: effect of aggressive anti-infective therapy in Class II furcation defects. *Journal of periodontology*,74,579-584.
- MACKAY IM. (2004) Real-time PCR in the microbiology laboratory. *Clinical Microbiology and Infection*,10,190-212.
- MAGNUSSON I, LINDHE J, YONEYAMA T, LILJENBERG B. (1984) Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *Journal of Clinical Periodontology*,11,193-207.
- MAGNUSSON I, WALKER CB. (1996) Refractory periodontitis or recurrence of disease. *Journal of clinical periodontology*,23,289-292.
- MAIDEN M, TANNER A, MCARDLE S, NAJPAUER K, GOODSON J. (1991) Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods. *Journal of periodontal research*,26,452-459.
- MAKRAS L, DE VUYST L. (2006) The in vitro inhibition of Gram-negative pathogenic bacteria by bifidobacteria is caused by the production of organic acids. *International Dairy Journal*,16,1049-1057.
- MANDEL ID. (1994) Antimicrobial mouthrinses: overview and update. *The Journal of the American Dental Association*,125,2S-10S.
- MANHART SS, REINHARDT RA, PAYNE JB, SEYMOUR GJ, GEMMELL E, DYER JK, PETRO TM. (1994) Gingival cell IL-2 and IL-4 in early-onset periodontitis. *Journal of periodontology*,65,807-813.
- MARCO ML, PAVAN S, KLEEREBEZEM M. (2006) Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Current opinion in biotechnology*,17,204-210.
- MARIOTTI A. (1994) Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*,5,27-53.
- MARSH P. (1989) Host defenses and microbial homeostasis-role of microbial interactions. *Journal of Dental Research*,68,1567-1575.
- MARSH P. (1991) Sugar, fluoride, pH and microbial homeostasis in dental plaque. *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia*,87,515-525.
- MARSH P. (1992) Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. *Journal of Dental Research*,71,1431-1438.

- MARSH P. (1994) Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*,8,263-271.
- MARSH P. (2003) Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*,149,279-294.
- MARSH PD, HEAD DA, DEVINE DA. (2014) Prospects of oral disease control in the future—an opinion. *Journal of oral microbiology*,6.
- MARSH PD. (1999) Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. *Dental clinics of north America*,43,599-614, v-vi.
- MASCARENHAS P, GAPSKI R, AL-SHAMMARI K, HILL R, SOEHREN S, FENNO JC, GIANNOBILE WV, WANG H-L. (2005) Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *Journal of periodontology*,76,426-436.
- MASHIMO P, YAMAMOTO Y, NAKAMURA M, REYNOLDS H, GENCO R. (1985) Lactic Acid Production by Oral *Streptococcus mitis* Inhibits the Growth of Oral *Capnocytophaga**. *Journal of periodontology*,56,548-552.
- MATHUR A, MICHALOWICZ B, CASTILLO M, AEPPL D. (1996) Interleukin-1 alpha, interleukin-8 and interferon-alpha levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research*,31,489-495.
- MATSUSHIMA K, BALDWIN E, MUKAIDA N. (1992) Interleukin-8 and MCAF: novel leukocyte recruitment and activating cytokines.
- MATTHEWS CR, JOSHI V, DE JAGER M, ASPIRAS M, KUMAR PS. (2013) Host–bacterial interactions during induction and resolution of experimental gingivitis in current smokers. *Journal of periodontology*,84,32-40.
- MATTLA-SANDHOLM T, MYLLÄRINEN P, CRITTENDEN R, MOGENSEN G, FONDÉN R, SAARELA M. (2002) Technological challenges for future probiotic foods. *International Dairy Journal*,12,173-182.
- MAUKONEN J, MÄTTÖ J, SUIHKO M-L, SAARELA M. (2008) Intra-individual diversity and similarity of salivary and faecal microbiota. *Journal of medical microbiology*,57,1560-1568.
- MAYANAGI G, KIMURA M, NAKAYA S, HIRATA H, SAKAMOTO M, BENNO Y, SHIMAUCHI H. (2009) Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*,36,506-513.
- MEAD G, BARROW P. (1990) Salmonella control in poultry by ‘competitive exclusion’ or immunization. *Letters in applied microbiology*,10,221-227.
- METCHNIKOFF E. (1906) Studier ofver människans natur - försök till en optimistisk filosofi, bemyndigad ofvers, 3rd ed, från tredje franska uppl. Stockholm: Isaac Marcus' boktr.-aktiebolag.
- METCHNIKOFF E. (1907) Lactic acid as inhibiting intestinal putrefactions. In: *The prolongation of life; optimistic studies*. Ed. METCHNIKOFF E, MITCHELL PC, London: W. Heinemann, p: 161–183.
- MEURMAN J, ANTILA H, KORHONEN A, SALMINEN S. (1995) Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *European journal of oral sciences*,103,253-258.
- MEURMAN J, ANTILA H, SALMINEN S. (1994) Recovery of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium. *Microbial ecology in health and disease*,7,295-298.
- MEURMAN J, STAMATOVA I. (2007) Probiotics: contributions to oral health. *Oral diseases*,13,443-451.
- MEURMAN J, STAMATOVA I. (2007) Probiotics: contributions to oral health. *Oral diseases*,13,443-451.
- MEURMAN JH. (2005) Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *European journal of oral sciences*,113,188-196.

- MICHALOWICZ BS. (1994) Genetic and Heritable Risk Factors in Periodontal Disease*. *Journal of Periodontology*,65,479-488.
- MOHANTY R, NAZARETH B, SHRIVASTAVA N, NAZARETH B. (2012) The potential role of probiotics in periodontal health. *RSBO*,9,85-88.
- MOORE L, MOORE W, CATO E, SMIBERT R, BURMEISTER J, BEST A, RANNEY R. (1987) Bacteriology of human gingivitis. *Journal of Dental Research*,66,989-995.
- MOORE W, HOLDEMAN L, SMIBERT R, CATO E, BURMEISTER J, PALCANIS K, RANNEY R. (1984) Bacteriology of experimental gingivitis in children. *Infection and immunity*,46,1-6.
- MOSMANN TR, CHERWINSKI H, BOND MW, GIEDLIN MA, COFFMAN RL. (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of Immunology*,136,2348-2357.
- MOSZCZYŃSKI P, ŻABIŃSKI Z, RUTOWSKI J, SŁOWIŃSKI S, TABAROWSKI Z. (2001) Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicology letters*,118,121-127.
- MOUSQUÉEGS T, LISTGARTEN MA, PHILLIPS RW. (1980) Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *Journal of Periodontal Research*,15,144-151.
- MULLER H-P, HEINECKE A, EGER T. (2000) Site-specific association between supragingival plaque and bleeding upon probing in young adults. *Clinical oral investigations*,4,212-218.
- MULLER-GLAUSER W, SCHROEDER H. (1982) The Pocket Epithelium: A Light-and Electronmicroscopic Study*. *Journal of periodontology*,53,133-144.
- NACKAERTS O, JACOBS R, QUIRYNEN M, ROBER M, SUN Y, TEUGHEL W. (2008) Replacement therapy for periodontitis: pilot radiographic evaluation in a dog model. *Journal of clinical periodontology*,35,1048-1052.
- NAGARATHNA D. (2013) Risk Factors in Periodontal Disease Progression. *Indian Journal of Dental Education*,6,195-209.
- NAIDU A, BIDLACK W, CLEMENS R. (1999) Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Critical reviews in food science and nutrition*,39,13-126.
- NAIR P, SUTHERLAND G, PALMER R, WILSON R, SCOTT D. (2003) Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *Journal of clinical periodontology*,30,435-437.
- NAKASHIMA K, GIANNOPOULOU C, ANDERSEN E, ROEHRICH N, BROCHUT P, DUBREZ B, CIMASONI G. (1996) A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *Journal of clinical periodontology*,23,832-838.
- NASE L, HATAKKA K, SAVILAHTI E, SAXELIN M, PÖNKÄ A, POUSSA T, KORPELA R, MEURMAN JH. (2001) Effect of Long-Term Consumption of a Probiotic Bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in Milk on Dental Caries and Caries Risk in Children. *Caries research*,35,412-420.
- NCHS (1966) Oral hygiene in adults. PHS Pub No 1000, Series 11, No 16, National Center for Health Statistics, US Public Health Service, Washington, DC.
- NEW MAN MG, TAKEI HH, KLOKKE VPR, CARRANZA FA. (2007) *Clinical Periodontology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier,119-120.
- NG S, HART A, KAMM M, STAGG A, KNIGHT S. (2009) Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory bowel diseases*,15,300-310.
- NIDR (1987) Oral health of United States adults: national findings. NIH Pub No 87-2868, National Institute of Dental Research, US Public Health Service, Bethesda, MD.
- NIEMI ML, AINAMO J, SANDHOLM L. (1986) The occurrence of gingival brushing lesions during 3 phases of the menstrual cycle. *Journal of clinical periodontology*,13,27-32.

- NIKAWA H, MAKIHIRA S, FUKUSHIMA H, NISHIMURA H, OZAKI Y, ISHIDA K, DARMAWAN S, HAMADA T, HARA K, MATSUMOTO A. (2004) Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *International journal of food microbiology*,95,219-223.
- NISSLE A. (1918) Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Med Klin*,2,29-30.
- NOVAK MJ, JOHNS LP, MILLER RC, BRADSHAW MH. (2002) Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *Journal of periodontology*,73,762-769.
- NYVAD B, KILIAN M. (1987) Microbiology of the early colonization of human enamel and root surfaces in vivo. *European Journal of Oral Sciences*,95,369-380.
- OELSCHLAEGER TA. (2010) Mechanisms of probiotic actions—a review. *International Journal of Medical Microbiology*,300,57-62.
- OFFENBACHER S, BARROS SP, BECK JD. (2008) Rethinking periodontal inflammation. *Journal of periodontology*,79,1577-1584.
- O'GARRA A. (1998) Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity*,8,275-283.
- OLIVEIRA A, FARIAS L, NICOLI J, COSTA J, CARVALHO M. (1998) Bacteriocin production by Fusobacterium isolates recovered from the oral cavity of human subjects with and without periodontal disease and of marmosets. *Research in microbiology*,149,585-594.
- OLIVEIRA AP, FAVERI M, GURSKY LC, MESTNIK MJ, FERES M, HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS, TELES RP. (2012) Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *Journal of clinical periodontology*,39,295-302.
- OLIVER R, HOLM-PEDERSEN P, LÖE H. (1969) The correlation between clinical scoring, exudate measurements and microscopic evaluation of inflammation in the gingiva. *Journal of Periodontology*,40,201-209.
- OLIVER RC, BROWN LJ, LÖE H. (1998) Periodontal diseases in the United States population. *Journal of periodontology*,69,269-278.
- OLIVER RC, TERVONEN T. (1994) Diabetes—a risk factor for periodontitis in adults? *Journal of periodontology*,65,530-538.
- OZMERIC N, BAL B, BALOS K, BERKER E, BULUT S. (1998) The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *Journal of periodontology*,69,1299-1304.
- PABST MJ, PABST KM, COLLIER JA, COLEMAN TC, LEMONS-PRINCE ML, GODAT MS, WARING MB, BABU JP. (1995) Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*,66,1047-1055.
- PAGE RC, SCHROEDER HE. (1976) Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*,34,235-249.
- PAGE RC. (1986) Gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*,13,345-355.
- PALMER RM, WILSON RF, HASAN AS, SCOTT DA. (2005) Mechanisms of action of environmental factors—tobacco smoking. *Journal of Clinical Periodontology*,32,180-195.
- PANGSOMBOON K, KAEWNOPPARAT S, PITAKPORNPREECHA T, SRICHANA T. (2006) Antibacterial activity of a bacteriocin from Lactobacillus paracasei HL32 against Porphyromonas gingivalis. *Archives of oral biology*,51,784-793.
- PAPAPANOU P. (1999) Epidemiology of periodontal diseases: an update. *Journal of the International Academy of Periodontology*,1,110-116.

- PARK SF, KROLL RG. (1993) Expression of listeriolysin and phosphatidylinositol-specific phospholipase C is repressed by the plant-derived molecule cellobiose in *Listeria monocytogenes*. *Molecular microbiology*,8,653-661.
- PARKER R. (1974) Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Animal Nutrition and Health*,29,4-8.
- PARVEZ S, MALIK K, AH KANG S, KIM HY. (2006) Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of applied microbiology*,100,1171-1185.
- PASTER BJ, OLSEN I, AAS JA, DEWHIRST FE. (2006) The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontology 2000*,42,80-87.
- PASTEUR L, JOUBERT JF. (1877) Charbon et septicémie Gauthier-Villars, *C R Soc Biol Paris*, 85,101–115.
- PAYNE J, JOHNSON G, REINHARDT R, DYER J, MAZE C, DUNNING D. (1996) Nicotine effects on PGE2 and IL-1 β release by LPS-treated human monocytes. *Journal of periodontal research*,31,99-104.
- PAYNE J, REINHARDT R, MASADA M, DUBOIS L, ALLISON A. (1993) Gingival crevicular fluid IL-8: correlation with local IL-1 beta levels and patient estrogen status. *Journal of periodontal research*,28,451-453.
- PAYNE W, PAGE RC, OGILVIE A, HALL W. (1975) Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*,10,51-64.
- PEDRAZZOLI V, KILIAN M, KARRING T, KIRKEGAARD E. (1991) Effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on periodontal status and subgingival microbiota. *Journal of clinical periodontology*,18,598-604.
- PELTO L, ISOLAURI E, LILIUS E, NUUTILA J, SALMINEN S. (1998) Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clinical and Experimental Allergy*,28,1474-1479.
- PEPYS MB, HIRSCHFIELD GM. (2003) C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*,111,1805-1812.
- PERDIGON G, MALDONADO GC, VALDEZ J, MEDICI M. (2002) Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *European journal of clinical nutrition*,56,S21-26.
- PERSSON L, BERGSTRÖM J, ITO H, GUSTAFSSON A. (2001) Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *Journal of periodontology*,72,90-95.
- PETERSILKA GJ, EHMKE B, FLEMMIG TF. (2002) Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontology 2000*,28,56-71.
- PETROPOULOS G, MCKAY IJ, HUGHES FJ. (2004) The association between neutrophil numbers and interleukin-1 α concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*,31,390-395.
- PETTI S, TARSITANI G, D'ARCA AS. (2001) A randomized clinical trial of the effect of yoghurt on the human salivary microflora. *Archives of oral biology*,46,705-712.
- PIHLSTROM BL, MICHALOWICZ BS, JOHNSON NW. (2005) Periodontal diseases. *The Lancet*,366,1809-1820.
- PITCHER G, NEWMAN H, STRAHAN J. (1980) Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinsing and direct irrigation. *Journal of clinical periodontology*,7,300-308.
- PLINIUS SECUNDUS G.(1496) *Naturalis historiae* 77 AD.
- POULSEN S, HOLM-PEDERSEN P, KELSTRUP J. (1979) Comparison of different measurements of development of plaque and gingivitis in man. *European Journal of Oral Sciences*,87,178-183.

- PREBER H, BERGSTRÖM J, LINDER LE. (1992) Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *Journal of clinical periodontology*,19,667-671.
- PRESHAW P, SEYMOUR R, HEASMAN P. (2004) Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dental update*,31,570-572, 574-578.
- PRESHAW PM, HEFTI AF, BRADSHAW MH. (2005) Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*,32,610-616.
- PRESHAW PM. (2008) Host response modulation in periodontics. *Periodontology 2000*,48,92-110.
- PUUPPONEN-PIMIÄ R, AURA A-M, OKSMAN-CALDENTY K-M, MYLLÄRINEN P, SAARELA M, MATTILA-SANDHOLM T, POUTANEN. (2002) Development of functional ingredients for gut health. *Trends in Food Science & Technology*,13,3-11.
- QUINN SM, ZHANG J-B, GUNSOLLEY JC, SCHENKEIN HA, TEW JG. (1998) The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels. *Journal of Periodontology*,69,171-177.
- QUIRYNEN M, TEUGHEL W, SOETE MD, STEENBERGHE DV. (2002) Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology 2000*,28,72-90.
- QUIRYNEN M, VOGELS R, PAUWELS M, HAFFAJEE A, SOCRANSKY S, UZEL N, VAN STEENBERGHE D. (2005) Initial subgingival colonization of 'pristine'pockets. *Journal of dental research*,84,340-344.
- RAFF A, HUNT LC. (2012) Probiotics for periodontal health: a review of the literature. *American Dental Hygienists Association*,86,71-81.
- RAKOFF-NAHOUM S, PAGLINO J, ESLAMI-VARZANEH F, EDBERG S, MEDZHITOV R. (2004) Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*,118,229-241.
- RAMBERG P, FURUICHI Y, VOLPE A, GAFFAR A, LINDHE J. (1996) The effects of antimicrobial mouthrinses on de novo plaque formation at sites with healthy and inflamed gingivae. *Journal of clinical periodontology*,23,7-11.
- RASTOGI P, SAINI H, DIXIT J, SINGHAL R. (2011) Probiotics and oral health. *National journal of maxillofacial surgery*,2,6.
- RAWLINSON A, GRUMMITT JM, WALSH TF, IAN DOUGLAS C. (2003) Interleukin 1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *Journal of clinical periodontology*,30,42-48.
- REDDY JJ, SAMPATHKUMAR N, ARADHYA S. (2010) Probiotics in dentistry: review of the current status. *Rev Clín Pesq Odontol*,6,261-267.
- REID G, JASS J, SEBULSKY MT, MCCORMICK JK. (2003) Potential uses of probiotics in clinical practice. *CLINICAL microbiology Reviews*,16,658-672.
- REID G, KIM SO, KÖHLER GA. (2006) Selecting, testing and understanding probiotic microorganisms. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*,46,149-157.
- REINHARDT RA, PAYNE JB, MAZE C, BABBITT M, NUMMIKOSKI PV, DUNNING D. (1998) Gingival fluid IL-1beta in postmenopausal females on supportive periodontal therapy. A longitudinal 2-year study. *J Clin Periodontol*, 12,1029-35.
- REIS C, DA COSTA AV, GUIMARÃES JT, TUNA D, BRAGA AC, PACHECO JJ, AROSA FA, SALAZAR F, CARDOSO EM. (2014) Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL -1 and IL -6. *Experimental and therapeutic medicine*,8,323-327.
- RENVERT S, DAHLÉN G, WIKSTRÖM M. (1998) The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology*,25,153-157.

- REZAVANDI K, PALMER R, ODELL E, SCOTT D, WILSON R. (2002) Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *Journal of oral pathology & medicine*,31,59-64.
- RICCIA DN, BIZZINI F, PERILLI M, POLIMENI A, TRINCHIERI V, AMICOSANTE G, CIFONE M. (2007) Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral diseases*,13,376-385.
- RIVERA-HIDALGO F. (2003) Smoking and periodontal disease. *Periodontology* 2000,32,50-58.
- ROBERFROID M. (2007) Prebiotics: the concept revisited. *The Journal of nutrition*,137,830S-837S.
- ROBERTS FA, DARVEAU RP. (2002) Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontology* 2000,30,40-50.
- ROBINSON PJ. (1995) Gingivitis: A prelude to periodontitis? *Journal of Clinical Dentistry*,6,41-45.
- ROOS K, HÅKANSSON EG, HOLM S. (2001) Effect of recolonisation with “interfering” α streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *Bmj*,322,210-212.
- ROSALEM W, RESCALA B, TELES R, FISCHER R, GUSTAFSSON A, FIGUEREDO C. (2011) Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic, and microbiologic findings. *Journal of periodontology*,82,979-989.
- ROSENBAUM JT, ANGELL E. (1995) Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. *The Journal of Immunology*,155,4090-4094.
- ROSSI M, CORRADINI C, AMARETTI A, NICOLINI M, POMPEI A, ZANONI S, MATTEUZZI D. (2005) Fermentation of fructooligosaccharides and inulin by bifidobacteria: a comparative study of pure and fecal cultures. *Applied and environmental microbiology*,71,6150-6158.
- ROSSOMANDO E, KENNEDY J, HADJIMICHAEL J. (1990) Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of Oral Biology*,35,431-434.
- ROTIMI V, DUERDEN B. (1981) The development of the bacterial flora in normal neonates. *Journal of medical microbiology*,14,51-62.
- RUDIN H, OVERDIEK H, RATEITSCHAK K. (1970) Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helvetica odontologica acta*,14,21.
- RYAN ME, PRESHAW PM. (2012) Host Modulation. In: Carranza's Clinical Periodontology, 11rd ed. ED : Newman Mg, Takei Hh, Klollebold Pr, Carranza FA, India: Saunders; p. 275–280.
- RYAN ME. (2002) Host modulation: conceptualization to clinical trials and integration into clinical practice. *Journal of the California Dental Association*,30,285-288, 290-285.
- RYDER M, SAGHIZADEH M, DING Y, NGUYEN N, SOSKOLNE A. (2002) Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and transforming growth factor- β from peripheral blood mononuclear cells. *Oral microbiology and immunology*,17,331-336.
- RYDER MI, FUJITAKI R, JOHNSON G, HYUN W. (1998) Alterations of neutrophil oxidative burst by in vitro smoke exposure: implications for oral and systemic diseases. *Annals of Periodontology*,3,76-87.
- RYDER MI, FUJITAKI R, LEBUS S, MAHBOUB M, FAIA B, MUHAIMIN D, HAMADA M, HYUN W. (1998) Alterations of neutrophil L-selection and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *Journal of periodontal research*,33,359-368.
- RYDER MI. (2007) The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology* 2000,43,267-277.
- RYDER MI. (2007) The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology* 2000,43,267-277.

- SALMINEN MK, RAUTELIN H, TYNKKYNNEN S, POUSSA T, SAXELIN M, VALTONEN V, JÄRVINEN A. (2004) Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. rhamnosus GG. *Clinical infectious diseases*,38,62-69.
- SALVI G, LANG N. (2005) The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Current pharmaceutical design*,11,1757-1769.
- SANDERS JR WE, SANDERS C. (1984) Modification of normal flora by antibiotics: Effects on individuals and the environment. In: *New dimensions in antimicrobial therapy*, ED: Koot RK, Sande MA, New York: Churchill Livingstone, 217-241.
- SANDERS ME, MARCO ML. (2010) Food formats for effective delivery of probiotics. *Food Science and Technology*,1,65-85.
- SANDERS ME. (1999) Probiotics. *Food Technol*, 53,67-77.
- SANDERS ME. (2008) Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clinical Infectious Diseases*,46,58-61.
- SANSONETTI PJ. (2004) War and peace at mucosal surfaces. *Nature Reviews Immunology*,4,953-964.
- SANTOS A, PASCUAL A, LLOPIS J, GINER L, KIM DM, LEVI JR P, RAMSEIER CA. (2015) Self-reported Oral Hygiene Habits in Smokers and Nonsmokers Diagnosed with Periodontal Disease. *Oral health & preventive dentistry*,13, 245-251.
- SARAF K, SHASHIKANTH M, PRIYA T, SULTANA N, CHAITANYA N. (2010) Probiotics-Do they have a Role in Medicine and Dentistry. *J Assoc Physicians India*,58,488-492.
- SAVITT E, SOCRANSKY S. (1984) Distribution of certain subgingival microbial species in selected periodontal conditions. *Journal of periodontal research*,19,111-123.
- SAXELIN M, TYNKKYNNEN S, MATTILA-SANDHOLM T, DE VOS WM. (2005) Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Current opinion in biotechnology*,16,204-211.
- SAYGUN I, NIZAM N, KESKINER I, BAL V, KUBAR A, AÇIKEL C, SERDAR M, SLOTS J. (2011) Salivary infectious agents and periodontal disease status. *Journal of periodontal research*,46,235-239.
- SAZAWAL S, HIREMATH G, DHINGRA U, MALIK P, DEB S, BLACK RE. (2006) Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *The Lancet infectious diseases*,6,374-382.
- SBORDONE L, RAMAGLIA L, GULLETTA E, IACONO V. (1990) Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *Journal of Periodontology*,61,579-584.
- SCHAAFSMA G. (1996) State of the art concerning probiotic strains in milk products. *NEWSLETTER-INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION*,23-24.
- SCHATZLE M, LÖE H, BÜRGIN W, ÅNERUD Å, BOYSEN H, LANG NP. (2003) Clinical course of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*,30,887-901.
- SCHEIE A, PETERSEN F. (2008) Antimicrobials in caries control. *Dental caries: the disease and its clinical management*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Munksgaard,265-277.
- SCHEIE AA. (1989) Modes of action of currently known chemical anti-plaque agents other than chlorhexidine. *Journal of Dental Research*,68,1609-1616.
- SCHREZENMEIR J, DE VRESE M. (2001) Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *The American journal of clinical nutrition*,73,361s-364s.
- SCHROEDER H, BEER GD, ATTSTRÖM R. (1975) Initial gingivitis in dogs. *Journal of periodontal research*,10,128-142.
- SCHROEDER H, MÜNZEL-PEDRAZZOLI S, PAGE R. (1973) Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Archives of oral biology*,18,899-923.

- SCULLY C, GREENMAN J. (2008) Halitosis (breath odor). *Periodontology* 2000,48,66-75.
- SELWITZ RH, ISMAIL AI, PITTS NB. (2007) Dental caries. *The Lancet*,369,51-59.
- SERHAN CN, JAIN A, MARLEAU S, CLISH C, KANTARCI A, BEHBEHANI B, COLGAN SP, STAHL GL, MERCHED A, PETASIS NA. (2003) Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *The Journal of Immunology*,171,6856-6865.
- SERRANO J, ESCRIBANO M, ROLDÁN S, MARTÍN C, HERRERA D. (2015) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*,42,106-138.
- SEYMOUR G, POWELL R, AITKEN J. (1983) Experimental Gingivitis in Humans: A Clinical and Histologic Investigation*. *Journal of periodontology*,54,522-528.
- SEYMOUR G, POWELL R, COLE K, AITKEN J, BROOKS D, BECKMAN I, ZOLA H, BRADLEY J, BURNS G. (1983) Experimental gingivitis in humans. *Journal of periodontal research*,18,375-385.
- SEYMOUR GJ, GREENSPAN JS. (1979) The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*,14,39-46.
- SEYMOUR GJ, POWELL R, DAVIES W. (1979) Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B-cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *Journal of clinical periodontology*,6,267-277.
- SEYMOUR GJ. (1991) Importance of the host response in the periodontium. *Journal of clinical periodontology*,18,421-426.
- SHEIHAM A, NETUVELI GS. (2002) Periodontal diseases in Europe. *Periodontology* 2000,29,104-121.
- SHEIHAM A. (1997) Is the chemical prevention of gingivitis necessary to prevent severe periodontitis? *Periodontology* 2000,15,15-24.
- SHIMAUCHI H, MAYANAGI G, NAKAYA S, MINAMIBUCHI M, ITO Y, YAMAKI K, HIRATA H. (2008) Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*,35,897-905.
- SHIMAZAKI Y, SHIROTA T, UCHIDA K, YONEMOTO K, KIYOHARA Y, IIDA M, SAITO T, YAMASHITA Y. (2008) Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *Journal of periodontology*,79,131-137.
- SHIRODARIA S, SMITH J, MCKAY I, KENNETT C, HUGHES F. (2000) Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1 α protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease. *Journal of Dental Research*,79,1864-1869.
- SILNESS J, LOE H (1964) Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition, *Acta Odontol Scand*, 22, 121-135.
- SILVA M, JACOBUS N, DENEKE C, GORBACH S. (1987) Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,31,1231-1233.
- SLAWIK S, STAUFENBIEL I, SCHILKE R, NICKSCH S, WEINSPACH K, STIESCH M, EBERHARD J. (2011) Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *European journal of clinical nutrition*,65,857-863.
- SLIEPEN I, HOFKENS J, VAN ESSCHE M, QUIRYNEN M, TEUGHELDS W. (2008) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* adhesion inhibited in a flow cell. *Oral microbiology and immunology*,23,520-524.
- SLIEPEN I, VAN DAMME J, VAN ESSCHE M, LOOZEN G, QUIRYNEN M, TEUGHELDS W. (2009) Microbial interactions influence inflammatory host cell responses. *Journal of dental research*,88,1026-1030.

- SLIEPEN I, VAN ESSCHE M, LOOZEN G, VAN ELDERE J, QUIRYNEN M, TEUGHELS W. (2009) Interference with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: colonization of epithelial cells under hydrodynamic conditions. *Oral microbiology and immunology*,24,390-395.
- SLOTS J, RAMS TE. (1991) New views on periodontal microbiota in special patient categories. *Journal of clinical periodontology*,18,411-420.
- SLOTS J. (1977) Microflora in the healthy gingival sulcus in man. *European Journal of Oral Sciences*,85,247-254.
- SMITH MR, KINMONTH A-L, LUBEN RN, BINGHAM S, DAY NE, WAREHAM NJ, WELCH A, KHAW K-T. (2003) Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis*,169,331-337.
- SMITH VH, PIPPIN DJ. (1998) Implications of resource-ratio theory for oral microbial ecology. *European journal of oral sciences*,106,605-615.
- SNYDMAN DR. (2008) The safety of probiotics. *Clinical infectious diseases*,46,S104-S111.
- SOCRANSKY S, HAFFAJEE A. (1991) Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *Journal of periodontal research*,26,195-212.
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. (1992) The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *Journal of periodontology*,63,322-331.
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. (1994) Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontology 2000*,5,7-25.
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. (2002) Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*,28,12-55.
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. (2005) Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*,38,135-187.
- SOOKKHEE S, CHULASIRI M, PRACHYABRUED W. (2001) Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *Journal of applied microbiology*,90,172-179.
- SOPORI ML, KOZAK W. (1998) Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *Journal of neuroimmunology*,83,148-156.
- SOUZA JACD, JUNIOR CR, GARLET GP, NOGUEIRA AVB, CIRELLI JA. (2012) Modulation of host cell signaling pathways as a therapeutic approach in periodontal disease. *Journal of Applied Oral Science*,20,128-138.
- STAAB B, EICK S, KNÖFLER G, JENTSCH H. (2009) The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *Journal of clinical periodontology*,36,850-856.
- STAMATOVA I, MEURMAN JH. (2009) Probiotics and periodontal disease. *Periodontology 2000*,51,141-151.
- STAMM JW. (1986) Epidemiology of gingivitis. *Journal of clinical periodontology*,13,360-366.
- STEIN S, HART T, HOFFMAN W, HENDRIX C, GUSTKE C, WATSON S. (1997) Interleukin-10 promotes anticollagen antibody production in type I diabetic peripheral B lymphocytes. *Journal of periodontal research*,32,189-195.
- STEWART JE, STRACK S, GRAVES P. (1997) Development of oral hygiene self-efficacy and outcome expectancy questionnaires. *Community dentistry and oral epidemiology*,25,337-342.
- STINGU C-S, ESCHRICH K, RODLOFF AC, SCHAUMANN R, JENTSCH H. (2008) Periodontitis is associated with a loss of colonization by *Streptococcus sanguinis*. *Journal of medical microbiology*,57,495-499.
- SUOMI JD, GREENE JC, VERMILLION JR, DOYLE J, CHANG J, LEATHERWOOD EC. (1971) The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults: results after third and final year. *Journal of periodontology*,42,152-160.

- TAGG JR, DIERKSEN KP. (2003) Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention. *Trends in biotechnology*,21,217-223.
- TAGGE DL, O'LEARY TJ, EL-KAFRAWY A. (1975) The clinical and histological response of periodontal pockets to root planing and oral hygiene. *Journal of periodontology*,46,527-533.
- TAKEDA K, SUZUKI T, SHIMADA SI, SHIDA K, NANNO M, OKUMURA K. (2006) Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clinical & Experimental Immunology*,146,109-115.
- TAKEI H H, CARRANZA F (2012) Treatment of periodontal disease. In: Carranzas's Clinical Periodontology. Ed. MG NEWMAN, HH TAKEI, PR KLOKKEVOLD, FA CARRANZA. 11st, Elsevier Saunders, Missouri, p:349.
- TANNER A, MAIDEN M, MACUCH P, MURRAY L, KENT R. (1998) Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *Journal of clinical periodontology*,25,85-98.
- TANNER AC, KENT JR R, DYKE TV, SONIS ST, MURRAY LA. (2005) Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. *Journal of periodontology*,76,573-581.
- TANNER AC, KENT R, KANASI E, LU SC, PASTER BJ, SONIS ST, MURRAY LA, VAN DYKE TE. (2007) Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *Journal of clinical periodontology*,34,917-930.
- TATAKIS DN, TROMBELLI L. (2004) Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. *Journal of clinical periodontology*,31,229-238.
- TEANPAISAN R, BAXTER A, DOUGLAS C. (1998) Production and sensitivity of bacteriocin-like activity among *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Pr. nigrescens* strains isolated from periodontal sites. *Journal of medical microbiology*,47,585-589.
- TEANPAISAN R, DAHLÉN G. (2006) Use of polymerase chain reaction techniques and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for differentiation of oral *Lactobacillus* species. *Oral microbiology and immunology*,21,79-83.
- TEKCE M, INCE G, GURSOY H, DIRIKAN IPCI S, CAKAR G, KADIR T, YILMAZ S. (2015) Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *Journal of clinical periodontology*,42,363-372.
- TER STEEG P, VAN DER HOEVEN J, DE JONG M, VAN MUNSTER P, JANSEN M. (1987) Enrichment of subgingival microflora on human serum leading to accumulation of *Bacteroides* species, *Peptostreptococci* and *Fusobacteria*. *Antonie van Leeuwenhoek*,53,261-271.
- TEUGHELS W, DURUKAN A, OZCELIK O, PAUWELS M, QUIRYNEN M, HAYTAC MC. (2013) Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*,40,1025-1035.
- TEUGHELS W, HAAKE SK, SLIEPEN I, PAUWELS M, VAN ELDERE J, CASSIMAN J-J, QUIRYNEN M. (2007a) Bacteria interfere with *A. actinomycetemcomitans* colonization. *Journal of dental research*,86,611-617.
- TEUGHELS W, LOOZEN G, QUIRYNEN M. (2011) Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *Journal of clinical periodontology*,38,159-177.
- TEUGHELS W, NEWMAN M, COUCKE W, HAFFAJEE A, VAN DER MEI H, HAAKE SK, SCHEPERS E, CASSIMAN J-J, VAN ELDERE J, VAN STEENBERGHE D. (2007b) Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *Journal of dental research*,86,1078-1082.
- TEUGHELS W, VAN ESSCHE M, SLIEPEN I, QUIRYNEN M. (2008) Probiotics and oral healthcare. *Periodontology 2000*,48,111-147.
- THEILADE E. (1986) The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*,13,905-911.

- THOMSON RG. (2001) Modulating the host response as an adjunctive treatment for periodontitis. *Periodontology*,22,26-34.
- TIEN M-T, GIRARDIN SE, REGNAULT B, LE BOURHIS L, DILLIES M-A, COPPÉE J-Y, BOURDET-SICARD R, SANSONETTI PJ, PÉDRON T. (2006) Anti-inflammatory effect of *Lactobacillus casei* on *Shigella*-infected human intestinal epithelial cells. *The Journal of Immunology*,176,1228-1237.
- TISSIER H. (1906) Traitement des infections intestinales par la méthode de transformation de la flore bactérienne de l'intestin. *C R Soc Biol Paris*,60,359–361.
- TOKORO Y, MATSUKI Y, YAMAMOTO T, SUZUKI T, HARA K. (1997) Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to periodontal diseases. *Clinical & Experimental Immunology*,107,166-174.
- TOMAR SL, ASMA S. (2000) Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *Journal of periodontology*,71,743-751.
- TOMASI C, WENNSTRÖM JL. (2004) Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *Journal of clinical periodontology*,31,589-595.
- TOMPKINS G, TAGG J. (1986) Incidence and characterization of anti-microbial effects produced by *Actinomyces viscosus* and *Actinomyces naeslundii*. *Journal of dental research*,65,109-112.
- TONETTI M, CHAPPLE I. (2011) Working Group 3 of Seventh European Workshop on Periodontology. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies: consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*,38,114-118.
- TONETTI MS, IMBODEN MA, GERBER L, LANG NP, LAISSUE J, MUELLER C. (1994) Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infection and immunity*,62,4005-4014.
- TRIBBLE GD, LAMONT RJ. (2010) Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontology 2000*,52,68-83.
- TROMBELLI L, BOTTEGA S, ORLANDINI E, SCAPOLI C, TOSI M, TATAKIS D. (2003) Response to a plaque control regimen on different levels of gingival inflammation. *Minerva stomatologica*,52,75-79.
- TROMBELLI L, SCAPOLI C, TATAKIS DN, MINENNA L. (2006) Modulation of clinical expression of plaque induced gingivitis: response in aggressive periodontitis subjects. *Journal of clinical periodontology*,33,79-85.
- TROMBELLI L, TATAKIS DN, SCAPOLI C, BOTTEGA S, ORLANDINI E, TOSI M. (2004b) Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. III. Response of “high responders” and “low responders” to therapy. *Journal of clinical periodontology*,31,239-252.
- TROMBELLI L, TATAKIS DN, SCAPOLI C, BOTTEGA S, ORLANDINI E, TOSI M. (2004a) Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of “highresponder” and “low-responder” subjects. *Journal of clinical periodontology*,31,239-252.
- TSAI C-C, HO Y-P, CHEN C-C. (1995) Levels of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in Gingival Crevicular Fluids in Adult Periodontitis*. *Journal of periodontology*,66,852-859.
- TSUBURA S, MIZUNUMA H, ISHIKAWA S, OYAKE I, OKABAYASHI M, KATOH K, SHIBATA M, IIZUKA T, TODA T. (2009) The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*,28,1353-1356.
- TUMPEY TM, ELNER VM, CHEN S-H, OAKES JE, LAUSCH RN. (1994) Interleukin-10 treatment can suppress stromal keratitis induced by herpes simplex virus type 1. *The Journal of Immunology*,153,2258-2265.
- TUOHY K, ROUZAUD G, BRUCK W, GIBSON G. (2005) Modulation of the human gut microflora towards improved health using prebiotics-assessment of efficacy. *Current pharmaceutical design*,11,75-90.

- TURSI A, BRANDIMARTE G, PAPA A, GIGLIO A, ELISEI W, GIORGETTI GM, FORTI G, MORINI S, HASSAN C, PISTOIA MA. (2010) Treatment of Relapsing Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis With the Probiotic VSLä3 as Adjunctive to a Standard Pharmaceutical Treatment: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The American journal of gastroenterology*,105,2218-2227.
- TWETMAN S, DERAWI B, KELLER M, EKSTRAND K, YUCEL-LINDBERG T, STECKSÉN-BLICKS C. (2009) Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontologica Scandinavica*,67,19-24.
- TWETMAN S, STECKSÉN-BLICKS C. (2008) Probiotics and oral health effects in children. *International journal of paediatric dentistry*,18,3-10.
- TYMKIW KD, THUNELL DH, JOHNSON GK, JOLY S, BURNELL KK, CAVANAUGH JE, BROGDEN KA, GUTHMILLER JM. (2011) Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*,38,219-228.
- UMEDA M, CHEN C, BAKKER I, CONTRERAS A, MORRISON J, SLOTS J. (1998) Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *Journal of periodontology*,69,1111-1118.
- VAN DER MEI HC, RUSTEMA-ABBING M, DE VRIES J, BUSSCHER HJ. (2008) Bond strengthening in oral bacterial adhesion to salivary conditioning films. *Applied and environmental microbiology*,74,5511-5515.
- VAN DER VELDEN U, ABBAS F, HART A. (1985) Experimental gingivitis in relation to susceptibility to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*,12,61-68.
- VAN DER VELDEN U, VAROUFAKI A, HUTTER J, XU L, TIMMERMAN M, VAN WINKELHOFF A, LOOS B. (2003) Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *Journal of clinical periodontology*,30,603-610.
- VAN DER VELDEN U, WINKEL E, ABBAS F. (1985) Bleeding/plaque ratio. A possible prognostic indicator for periodontal breakdown. *Journal of clinical periodontology*,12,861-866.
- VAN DER WEIJDEN G, HIOE K. (2005) A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *Journal of clinical Periodontology*,32,214-228.
- VAN DER WEIJDEN G, TIMMERMAN M, DANSER M, NIJBOER A, SAXTON C, VELDEN U, WEIJDEN F. (1994) Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *Journal of periodontal research*,29,168-173.
- VAN DER WEIJDEN G, TIMMERMAN M, NIJBOER A, REIJERSE E, VELDEN U. (1994) Comparison of different approaches to assess bleeding on probing as indicators of gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*,21,589-594.
- VAN DYKE T, SERHAN C. (2003) Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Dental Research*,82,82-90.
- VAN DYKE TE. (2007) Control of inflammation and periodontitis. *Periodontology 2000*,45,158-166.
- VAN DYKE TE. (2008) Inflammation and periodontal diseases: a reappraisal. *Journal of periodontology*,79,1501-1502.
- VAN DYKE TE. (2011) Proresolving lipid mediators: potential for prevention and treatment of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*,38,119-125.
- VAN DYKE TE. (2014) Commentary: periodontitis is characterized by an immuno-inflammatory host-mediated destruction of bone and connective tissues that support the teeth. *Journal of periodontology*,85,509-511.
- VAN HOOGMOED C, GEERTSEMA-DOORNBUSCH G, TEUGHEL W, QUIRYNEN M, BUSSCHER H, VAN DER MEI H. (2008) Reduction of periodontal pathogens adhesion by antagonistic strains. *Oral microbiology and immunology*,23,43-48.

- VAN HOOGMOED C, VAN DER KUIJL-BOOIJ MV, VAN DER MEI H, BUSSCHER H. (2000) Inhibition of *Streptococcus mutans* NS Adhesion to Glass with and without a Salivary Conditioning Film by Biosurfactant-Releasing *Streptococcus mitis* Strains. *Applied and environmental microbiology*,66,659-663.
- VAN WINKELHOF A, VELDEN U, GRAAFF J. (1988) Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra- and subgingival debridement. *Journal of Clinical Periodontology*,15,116-122.
- VAN WINKELHOFF AV, BOSCH-TIJHOF C, WINKEL E, REIJDEN WVD. (2001) Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *Journal of periodontology*,72,666-671.
- VELDEN U, WINKELHOFF A, ABBAS F, GRAAFF J. (1986) The habitat of periodontopathic microorganisms. *Journal of Clinical Periodontology*,13,243-248.
- VIVEKANANDA M, VANDANA K, BHAT K. (2010) Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *Journal of Oral Microbiology*,2.
- WADE W, MORAN J, MORGAN J, NEWCOMBE R, ADDY M. (1992) The effects of antimicrobial acrylic strips on the subgingival microflora in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*,19,127-134.
- WADE WG. (2013) The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological research*,69,137-143.
- WANG H-L, GREENWELL H, BISSADA NF. (1990) Crevicular fluid iron changes in treated and untreated periodontally diseased sites. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*,69,450-456.
- WARDWELL LH, HUTTENHOWER C, GARRETT WS. (2011) Current concepts of the intestinal microbiota and the pathogenesis of infection. *Current infectious disease reports*,13,28-34.
- WARNAKULASURIYA S, DIETRICH T, BORNSTEIN MM, PEIDRÓ EC, PRESHAW PM, WALTER C, WENNSTRÖM JL, BERGSTRÖM J. (2010) Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *International dental journal*,60,7-30.
- WEINBERG E. (1998) The development of awareness of the carcinogenic hazard of inhaled iron. *Oncology research*,11,109-113.
- WENDELL KJ, STEIN SH. (2001) Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *Journal of periodontology*,72,1038-1044.
- WHO F. (2001) Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report,1-34.
- WILLIAMS RC, PAQUETTE DW, OFFENBACHER S, ADAMS DF, ARMITAGE GC, BRAY K, CATON J, COCHRAN DL, DRISKO CH, FIORELLINI JP. (2001) Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *Journal of periodontology*,72,1535-1544.
- WILLIAMS RC. (1990) Periodontal disease. *New England Journal of Medicine*,322,373-382.
- WINKEL E, ABBAS F, VELDEN U, VROOM TM, SCHOLTE G, HART A. (1987) Experimental gingivitis in relation to age in individuals not susceptible to periodontal destruction. *Journal of clinical periodontology*,14,499-507.
- WINKEL E, VAN WINKELHOFF A, TIMMERMAN M, VAN DER VELDEN U, VAN DER WEIJDEN G. (2001) Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*,28,296-305.
- WOLFF L, DAHLÉN G, AEPPLI D. (1994) Bacteria as risk markers for periodontitis. *Journal of periodontology*,65,498-510.

- XIMÉNEZ-FYVIE LA, HAFFAJEE AD, SOM S, THOMPSON M, TORRESYAP G, SOCRANSKY SS. (2000) The effect of repeated professional supragingival plaque removal on the composition of the supra and subgingival microbiota. *Journal of Clinical Periodontology*,27,637-647.
- YAMAZAKI K, NAKAJIMA T, GEMMELL E, POLAK B, SEYMOUR GJ, HARA K. (1994) IL-4 and IL-6 producing cells in human periodontal disease tissue. *Journal of oral pathology & medicine*,23,347-353.
- YANINE N, ARAYA I, BRIGNARDELLO-PETERSEN R, CARRASCO-LABRA A, GONZÁLEZ A, PRECIADO A, VILLANUEVA J, SANZ M, MARTIN C. (2013) Effects of probiotics in periodontal diseases: a systematic review. *Clinical oral investigations*,17,1627-1634.
- YLIKNUUTILA H, SNÄLL J, KARI K, MEURMAN JH. (2006) Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral microbiology and immunology*,21,129-131.
- ZACHRISSON BU. (1968) A histological study of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*,3,293-302.
- ZAMBON J, GROSSI S, MACHTEI E, HO A, DUNFORD R, GENCO R. (1996) Cigarette Smoking Increases the Risk for Subgingival Infection With Periodontal Pathogens. *Journal of periodontology*,67,1050-1054.
- ZHANG G, CHEN R, RUDNEY J. (2008) *Streptococcus cristatus* attenuates *Fusobacterium nucleatum* induced interleukin-8 expression in oral epithelial cells. *Journal of periodontal research*,43,408-416.
- ZHANG G, RUDNEY J. (2011) *Streptococcus cristatus* attenuates *Fusobacterium nucleatum* induced cytokine expression by influencing pathways converging on nuclear factor κ B. *Molecular oral microbiology*,26,150-163.
- ZHAO L, ZHOU Y, XU Y, SUN Y, LI L, CHEN W. (2011) Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*,38,509-516.
- ZHU Y, XIAO L, SHEN D, HAO Y. (2010) Competition between yogurt probiotics and periodontal pathogens in vitro. *Acta Odontologica Scandinavica*,68,261-268.

6.EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞIHAN / KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 00/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sigara içen ve içmeyen gingivitisli bireylerde probiotik tablet kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi: Randomize-Plasebo kontrollü klinik çalışma			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ebru Olgun Erdemir			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KIRIKKALE Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU





DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	OCAK 2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	OCAK 2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	OCAK 2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLÂN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19/06	Tarih: 21.07.2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmann gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmann başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için 'Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Zühal AKTUNA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Zühal AKTUNA	Tabii Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Orhan Murat KOÇAK	Psikiatri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Üçler KISA	Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Didem ALİFENDİOĞLU	Pediyatri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Pınar ATASOY	Patoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aylin AKBAY OBA	Diş Hekimi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Gencay KEÇELİ	Diş Hekimi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
			E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇİFTÇİ	Dahiliye	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ali Doğan DURSUN	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Serap BİBEROĞLU	Acil Tıp	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Burhan BİRİNCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale -Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Gökay GÜL	Hukuk	Kırıkkale	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yakup DOĞAN	Fakülte Sekreteri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

7.ÖZGEÇMİŞ

19.04.1985 yılında Kdz. Ereğli’de doğdum. İlköğrenimimi Kdz. Ereğli Cumhuriyet İlkokulu’nda, orta ve lise öğrenimimi Kdz. Ereğli Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2003-2008 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde tamamladığım üniversite öğrenimim sonrası 2010 yılında Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda doktora programına başladım, halen aynı bölümde doktora eğitimime devam etmekteyim.

