



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROBİYOTİK YOĞURT TÜKETİMİNİN
BAŞLANGIÇ PERİODONTAL TEDAVİYE
ETKİSİNİN KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ**

HAFİZE ÖZTÜRK
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahar KURU

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Periodontoloji
Tez Sahibi : Hafize Öztürk
Tez Başlığı : Probiyotik yoğurt tüketiminin başlangıç periodontal tedaviye etkisinin klinik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Sınav Tarihi : 17.04.2014

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Bahar Kuru

Kurumu

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Gülden Işık

Prof. Dr. Leyla Kuru

Prof. Dr. Tanju Kadir

Prof. Dr. Başak Doğan

İstanbul Üniversitesi

Marmara Üniversitesi

Marmara Üniversitesi

Marmara Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 30.04.2014 tarih ve 11. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

- Sınav evrakları 3 iş günü içinde 3'şer nüsha halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
- Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Ad

İmza

I. TEŞEKKÜR

Akademik hayatım süresince üzerimde büyük emeği olan, bilgisi, çalışkanlığı, yaptığı her işte gösterdiği özen ve dikkatle örnek aldığım, her zaman gösterdiği içten samimi yaklaşım, paylaştığı bilgi ve tecrübe, bana kazandırdığı vizyon için sevgili ve değerli hocam, danışmanım Prof. Dr. Bahar Kuru'ya

Doktora eğitimim süresince ilgisini, güler yüzünü ve çok değerli zamanını benden esirgemeyen, akademik bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Leyla Kuru'ya

Eğitimim süresince çalışmalarım sırasında değerli fikirlerini büyük bir içtenlikle paylaşan, mesleki ve sosyal anlamda destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Başak Doğan'a,

Mesleki eğitimimde destek ve yardımlarını gördüğüm, tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kemal Naci Köse'ye,

Mesleki eğitimimde her konuda bana yol gösteren, destek olan, büyük bir keyifle çalıştığım Yrd. Doç. Dr. Selin Yıldırım ve Yrd. Doç. Dr. Ömer Birkan Ağralı'ya

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük emek harcayan Prof. Dr. Tanju Kadir ve İsmet Çetin'e,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her konuda desteklerini hissettiğim, çok değerli anları paylaştığımız Dr. Burcu Saydam, Dt. Emre Meşeli, Dt. Melis Bal, Dt. Dilek Gürbüz, Dt. Atacan Yavuz, Dt. Yaprak Kırbaş, Dt. Volkan Eren, Dt. Eser Elemek olmak üzere tüm yeni ve eski çalışma arkadaşlarıma ve personele,

Bu yolda bana güç vererek destek olan, yalnız olmadığımı hissettiren Orkun Özener'e,

Bugünlere gelmeme vesile olan, koşulsuz şartsız her zaman arkamda olan, sevgilerini, desteklerini ve olanaklarını hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili Annem ve Babama,

Her şeye rağmen hayatta şanslı olduğumu hissettiren, beni hayata bağlayan bir tanecik canım Ablama

En içten teşekkürlerimi sunarım...

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. TEŞEKKÜR	iii
II. İÇİNDEKİLER	iv
III. KISALTMA VE SİMGELER	vii
IV. ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
V. RESİMLER LİSTESİ	ix
VI. TABLOLAR LİSTESİ	x
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Periodontal Hastalıklar	6
4.2. Kronik Periodontitis	7
4.2.1. Kronik periodontitisin epidemiyolojisi	8
4.2.2. Kronik periodontitisin patogenezi	9
4.2.3. Kronik periodontitisin mikrobiyolojisi	10
4.2.4. Kronik periodontitis tedavisi	11
4.3. Probiyotik Nedir	13
4.3.1. Probiyotik tanımı	14

4.3.2. Probiyotik mikroorganizmaların genel özellikleri	16
4.3.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar	17
4.3.4. Probiyotik mikroorganizmaların etki mekanizmaları	18
4.3.5. Probiyotiklerin güvenilirliği	19
4.3.6. Probiyotik mikroorganizmaların uygulama şekilleri	19
4.4. Bifidobakteriler	23
4.4.1. Bifidobakterilerin genel özellikleri	24
4.4.2. Bifidobakterilerin probiyotik önemi	25
4.4.3. Bifidobakterilerin dünya pazarında yeri	27
4.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Terapötik Etkileri	28
4.5.1. Probiyotiklerin genel sağlığa etkisi	28
4.5.2. Probiyotiklerin ağız sağlığındaki rolü	29
4.5.3. Probiyotikler ve periodontal hastalıklar	33
5. GEREÇ ve YÖNTEM	45
5.1. Hasta Seçimi	45
5.2. Probiyotik Yoğurt Seçimi	46
5.3. Çalışma Grupları	46
5.4. Çalışma Planı	48
5.5. Klinik indeks ve ölçümler	50
5.5.1. Plak indeks	50
5.5.2. Gingival indeks	51
5.5.3. Sondalama derinliği	51

5.5.4 Klinik ataşman seviyesi	51
5.5.5. Sondalamada kanama	52
5.6. Mikrobiyolojik İncelemeler	52
5.6.1. Subgingival mikrobiyolojik örneklerin elde edilmesi ve saklanması	52
5.6.2. Subgingival mikrobiyolojik örneklerin kültür yöntemiyle incelenmesi	53
5.7. Klinik İşlemler	54
5.8. İstatistiksel Değerlendirme	54
6.BULGULAR	56
6.1. Tanımlayıcı Veriler	56
6.2. Klinik Bulgular	56
6.2.1. Plak indeks	60
6.2.2. Gingival indeks	62
6.2.3. Sondalamada kanama	64
6.2.4. Sondalama derinliği	66
6.2.5. Klinik ataşman seviyesi	66
6.3. Mikrobiyolojik Bulgular	69
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	76
8. KAYNAKLAR	88
9. EKLER	108
10. ÖZGEÇMİŞ	115

III. KISALTMA VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BPT: Başlangıç periodontal tedavi

CFU: *Colony forming unit*

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

GİS: Gastrointestinal sistem

Gİ: Gingival indeks

KAS: Klinik ataşman seviyesi

KP: Kronik periodontitis

LS 1: *Lactobacillus salivarius* TI 2711

MDP: Mikrobiyal dental plak

Pİ: Plak indeks

SD: Sondalama derinliği

SRP: Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi

SK: Sondalamada kanama

KAS: Klinik ataşman seviyesi

TF: Total flora

USB: Uçucu sülfür bileşikleri

ZA: Zorunlu anaerop

IV. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Probiyotik bakterilerin ağız sağlığına etkileri	31
Şekil 4.2. Probiyotiklerin periodontal sağlığa etki yolları	35
Şekil 5.1. Çalışma planı	49
Şekil 6.1. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama PI'nin grup içi ikili karşılaştırılması	61
Şekil 6.2. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama GI'nin grup içi ikili karşılaştırılması	63
Şekil 6.3. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama SK (%) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması	65
Şekil 6.4. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama SD'nin grup içi ikili karşılaştırılması	67
Şekil 6.5. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama KAS'ın grup içi ikili karşılaştırılması	68
Şekil 6.6. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama TF ($\times 10^4$ CFU/ml) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması	72
Şekil 6.7. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama ZA (%TF) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması	73
Şekil 6.8. Test ve kontrol grubuna ait 0, 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama <i>Bifidobacterium</i> (%TF) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması	74
Şekil 6.9. Test ve kontrol grubuna ait 0, 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama <i>Bifidobacterium</i> (%ZA) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması	75

V. RESİMLER LİSTESİ

Resim 4.1. <i>B. animalis subspecies lactis</i> 'in a. Taramalı elektron mikroskobu	
b. <i>Bifidobacterium Selective Agar</i> 'da kültüre edilmiş görüntüsü	24
Resim 5.1a. 30 numaralı steril <i>paper point</i>	53
Resim 5.1b. Subgingival bölgeden <i>paper point</i> ile mikrobiyolojik örnek toplanması	53
Resim 6.1a. Test grubuna ait bir hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü	58
Resim 6.1b. Panoramik radyografisi	58
Resim 6.1c. Tedavi sonrası 28. gün klinik görüntüsü	58
Resim 6.1d. Tedavi sonrası 3. ay klinik görüntüsü	58
Resim 6.2a. Kontrol grubuna ait bir hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü	59
Resim 6.2b. Panoramik radyografisi	59
Resim 6.2c. Tedavi sonrası 28. gün klinik görüntüsü	59
Resim 6.2d. Tedavi sonrası 3. ay klinik görüntüsü	59
Resim 6.3. Kanlı agar besiyerinde anaerop koşullarda üreyen ZA mikroorganizmalar	70
Resim 6.4. <i>Bifidobacterium Selective Agar</i> 'da anaerop koşullarda üreyen <i>Bifidobacterium</i> mikroorganizmalar	70

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Probiyotiklerin günümüze kadar yapılan tanımları	15
Tablo 4.2. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar	17
Tablo 4.3. Dünyadaki başlıca probiyotik ürünler ve kullanılan probiyotik bakteriler	20
Tablo 4.4. Danone probiyotik ürünlerinde bulunan <i>B. animalis subspecies lactis</i> DN-173 010 'nun ülke pazarlarındaki ismi	28
Tablo 4.5. Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar	36
Tablo 5.1. Randomizasyon tablosu	47
Tablo 6.1. Tedaviye katılan bireylere ait tanımlayıcı veriler ve başlangıç klinik parametreler	57
Tablo 6.2. Pİ'nin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması	61
Tablo 6.3. Pİ'e ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması	61
Tablo 6.4. Gİ'nin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması	63
Tablo 6.5. Gİ'e ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması	63
Tablo 6.6. SK (%)'nin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması	65

Tablo 6.7. SK (%)’ya ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması	65
Tablo 6.8. SD (mm)’nin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması	67
Tablo 6.9. SD (mm)’ye ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması	67
Tablo 6.10. KAS (mm)’in 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması	68
Tablo 6.11. KAS (mm)’a ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması	69
Tablo 6.12. TF ($\times 10^4$ CFU/ml), ZA (%TF), <i>Bifidobacterium</i> (%TF) ve <i>Bifidobacterium</i> (%ZA) değerlerinin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerine göre grup içi çoklu ve ölçüm dönemlerinde gruplar arası karşılaştırılması	71
Tablo 6.13. Gruplara ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay arasında TF ($\times 10^4$ CFU/ml), ZA (%TF), <i>Bifidobacterium</i> (%TF) ve <i>Bifidobacterium</i> (%ZA) fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması	72

1. ÖZET

Bu çalışmanın amacı *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* DN-173 010 içeren probiyotik yoğurt tüketiminin mekanik periodontal tedaviye ilave etkisini klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirmektir. Çalışmaya katılan 30 kronik periodontitis (KP) hastasına başlangıç periodontal tedavi uygulandı ve 28 gün boyunca test grubunun (N=15) probiyotik yoğurt, kontrol grubunun (N=15) ise doğal yoğurt tüketmeleri sağlandı. Subgingival örnekler, $4 \leq SD < 7$ mm olan 2 periodontal bölgeden 0., 28. gün ve 3. ayda aynı dişlerden alındı. Tüm ölçüm dönemlerinde tüm ağız plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalama derinliği, sondalamada kanama (SK), ve klinik ataşman seviyesini içeren klinik ölçümler yapıldı. Mikrobiyolojik olarak total flora (TF) ile zorunlu anaerop (ZA) ve *Bifidobacterium* bakteri oranları değerlendirildi. Çalışmada 28. gün ve 3. ayda plak birikimi ve dişeti enflamasyonuna ait Pİ, Gİ ve SK değerlerinin probiyotik kullanan test grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Diğer klinik parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mikrobiyolojik incelemede test grubunda 28. günde TF ve ZA içinde *Bifidobacterium* oranlarındaki artışın grup içi ve gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). Bulgular, KP hastalarında mekanik tedaviye ek olarak plak birikimini ve enflamasyonu azaltıcı etkisiyle probiyotik içeren yoğurdun günlük düzenli tüketilebileceğini ve tüketildiği sürece etkisinin devam edeceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: *Bifidobacterium*, diş yüzeyi temizliği, kronik periodontitis, kök yüzeyi düzleştirme, probiyotik

2. SUMMARY

Evaluation of Clinical and Microbiological Effects of Probiotic Yoghurt Consumption on Initial Periodontal Therapy

The aim of this study is to evaluate the clinical and microbiological effects of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* DN-173 010 containing probiotic yoghurt as adjunct to mechanical periodontal treatment (MPT). Thirty chronic periodontitis (CP) patients received initial periodontal treatment. Test group (TG) (N=15) consumed probiotic yoghurt and control group (N=15) consumed natural yoghurt once daily for 28 days. Subgingival samples were collected from 2 periodontal sites with a probing depth (PD) of $4 \leq \text{PD} < 7$ mm at baseline, 28th day, and 3th months. The full mouth recorded clinical parameters were plaque index (PI), gingival index (GI), PD, bleeding on probing (BOP), and clinical attachment level. The evaluation of total flora (TF), obligate anaerobes (%TF) and proportions of *Bifidobacterium* was also performed. At day 28 and month 3, plaque accumulation and gingival inflammation parameters such as PI, GI and BOP were significantly lower in TG ($p < 0.05$). There were no significant differences between the groups in other clinical variables. In microbiological assessment the proportions of *Bifidobacterium* increased in TG at 28th day and the difference was significant between the groups and within the TG ($p < 0.05$). The results indicate that in CP patients probiotic yoghurt used as an adjunct to MPT has reduced plaque accumulation and inflammation. It can be used daily and its effect seems to be persistent with a continuous consumption.

Key Words: *Bifidobacterium*, chronic periodontitis, dental scaling, probiotic, root planing

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodonsiyum dişleri destekleyen dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan farklı yapısal ve biyokimyasal özellikteki dokuların oluşturduğu bir sistemdir (15, 16). Sağlıklı ağızlarda Gr(+) kok ve çomaklardan oluşan bakteriyel flora bu sistemin normal mikrobiyal karakteristiğini ortaya koyarken, bakteriyel dengenin bozulması ile konak savunmasındaki değişiklikler yıkımına neden olur ve böylece periodontal hastalıklar oluşur (76).

Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde görülen mikrobiyal dental plağa (MDP) bağlı periodontal hastalıklar, periodonsiyumu etkileyen kronik bakteriyel enfeksiyonlardır. Periodontal hastalıkların patogenezi hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir, ancak hastalığın oluşmasından diş çevresinde biriken MDP içerisindeki bakteriler ve onların ürünleri ile bunlara karşı gelişen konak savunmasının sorumlu olduğu bilinmektedir (159). Toplumda en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen kronik periodontitis (KP); MDP ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde enflamasyon ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde diş destek dokularında ilerleyen ataşman ve kemik kaybı ile karakterize kronik iltihabi bir hastalıktır (125). KP ile ilişkili ana patojenik mikroorganizmalar *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'tır (210). Bu bakteriler subgingival bölgede kolonize olmalarını, konak savunma sisteminden kaçmalarını ve doku yıkımına neden olmalarını sağlayan pek çok çeşitli virülans faktörlerine sahiptir (212).

Periodontal hastalıkların tedavisinin temeli, primer etiyolojik faktör olan MDP içindeki mikroorganizmaların, ürünlerinin ve nekroze sementin diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (*scaling and root planing*-SRP) ile diş/kök yüzeyinden mekanik olarak uzaklaştırılması ve subgingival total mikrobiyal yükün azaltılmasına dayanır (183). Ancak, rekolonizasyon ile mikroorganizmaların tedavi öncesi seviyeye yaklaşması haftalar içerisinde çok kısa bir sürede gerçekleşirken (83),

floranın patojenite kazanması birkaç ay içerisinde gerçekleşmektedir (134, 174). Antimikrobiyal ajanlar ve antibiyotikler, mekanik tedaviyle birlikte periodontopatojenleri baskılamaya ve rekolonizasyonu geciktirmeye yardımcı olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (21, 87). Ancak bu ajanların etkisinin de kısa süreli olduğu ortaya konmuş ve ayrıca yan etkileri ve bakterilerin antibiyotik dirençlerinin artması nedeniyle (81, 174), günümüzde koruyucu ve tedavi edici amaçlarla probiyotiklerin destek olarak kullanımı gündeme gelmiştir.

Probiyotikler, WHO tarafından “yeterli miktarlarda uygulandıklarında konağa sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlanmıştır (248). Genel tıpta probiyotiklerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Klinik çalışmalarda bazı probiyotiklerin akut diyare, Crohn hastalığı gibi sistemik ve enfeksiyöz hastalıkların (35), kardiyovasküler hastalıkların, ürogenital enfeksiyonların, orofaranjial enfeksiyonların ve kanserin tedavisinde (45, 71) etkinliği gösterilmiş ve genel tıpta probiyotik kullanımı yaygınlaşmıştır (96).

Probiyotikler oral kavitede bilimsel olarak ilk kez 1954 yılında çalışılmıştır (114). Birçok çalışma probiyotiklerin diş çürükleri (86, 154), ağız kokusu (101) ve *Candida albicans* enfeksiyonlarının da (84) dahil olduğu oral enfeksiyonlardan korunmada ve bu enfeksiyonların tedavisinde yararlı olduğunu desteklemektedir.

Son yıllarda ise özellikle periodontal sağlık üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (82, 90, 98, 103, 111, 115, 184, 201, 219, 229, 230, 234, 242, 251, 253). Bu çalışmaların sayısı kısıtlı olmakla beraber çoğu *Lactobacillus* türleri ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda, probiyotik mikroorganizma kullanımı ile klinik periodontal parametrelerin iyileştiği (82, 103, 115, 184, 201, 234, 242), periodontopatojen mikroorganizmaların baskılandığı (90, 98, 111, 219, 251, 253) ve dişeti oluşu sırasında (DOS) enflamasyonla artış gösteren proenflamatuvar sitokinlerin azaldığı (234) ifade edilmiştir. Periodontal hastalıkların tedavisinde SRP’ye destek olarak probiyotik kullanımının araştırıldığı sadece 2 insan çalışması vardır (228, 244). Bu çalışmalarda *Lactobacillus reuteri* türü içeren tabletlerin klinik parametreler ile periodontopatojenler üzerinde pozitif yönde etkili oldukları belirtilmiştir. Bir diğer önemli probiyotik mikroorganizma olan *Bifidobacterium*’un probiyotik olarak önemi

ve etkinliği göz önüne alınarak periodontopatojenler üzerine etkinliği *in vitro* olarak araştırılmış ve *P. gingivalis*, *F. nucleatum* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi periodontopatojenleri baskıladığı gösterilmiştir (90, 253). Ayrıca *Bifidobacterium* türlerinin tedavi edilmemiş periodontitis hastalarına göre idame dönemindeki periodontitis hastalarında ve periodontal olarak sağlıklı genç bireylerde tükürükte daha yüksek miktarlarda olduğu ve sağlıkla ilişkilendirildiği görülmektedir (89). Bilgimiz dahilinde literatürde periodontal hastalıkların tedavisinde *Bifidobacterium* türleri ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Planlanan bu çalışmada, KP teşhisi konulan hastaların SRP'ye ilave olarak *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* DN-173 010 içeren probiyotik yoğurt tüketiminin klinik periodontal parametreler, subgingival total floradaki (TF) bakteri sayıları, TF içindeki *Bifidobacterium* ve zorunlu anaerop (ZA) oranları üzerine etkisinin incelenmesi ve kontrol grubu ile kıyaslamalı olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar periodontal hastalıkların tedavisinde probiyotiklerin kullanılmasına ait veriler açısından literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, diş çevresindeki MDP kolonize olan patojen mikroorganizmalar ve bunlara karşı gelişen konak cevabı tarafından oluşturulan; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden meydana gelen periodonsiyumun yıkımı ile sonuçlanan enfeksiyonlardır (159). Sadece dişetini etkileyebildikleri gibi dişeti enflamasyonunun yanı sıra diğer destek dokuların yıkımıyla karakterize periodontitis şeklinde de görülebilir.

Periodontitis enfeksiyonlarının başlamasında ve ilerlemesinde *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Prevotella intermedia*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* ve *Eikenella corrodens* gibi Gr(-) patojen mikroorganizmaların ve konak cevabının etkili olduğu kabul edilmiştir (53, 76, 207, 225). Kronik enfeksiyöz karaktere sahip periodontitislerde etkin olan bu periodontopatojen mikroorganizmalar, bu mikroorganizmaların ürettiği toksin ve enzimler konak savunmasını uyarırlar. Oluşan konak cevabı bir yandan dişeti dokularını lokal mikrobiyal saldırıya karşı koruyarak patojen mikroorganizmaların doku içerisine yayılmasını önlerken, diğer yandan çevresindeki hücrelere ve bağ dokusu yapılarına zarar vererek dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinin yıkımına neden olurlar (107). Bu nedenle periodontitislerin tedavisinde etken mikroorganizmaların mekanik olarak ortadan kaldırılmasının yanı sıra konak cevabının kontrolü de büyük önem taşımaktadır (178, 189)

4.2. Kronik Periodontitis

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen KP, MDP ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde enflamasyon ile başlayan, ataşman ve kemik kaybı ile ilerleyen kronik iltihabi bir periodontal hastalıktır. Doku yıkım miktarı lokal faktörlerle orantılıdır. Çoğunlukla yetişkinlerde görülmesiyle birlikte herhangi bir yaşta da görülebilen KP'nin prevelansı ve şiddeti yaşla birlikte artmaktadır. Çeşitli sayıda dişler etkilenebilmekte ve farklı ilerleme oranları görülmektedir (125).

KP'nin başlıca klinik özellikleri; supra/subgingival MDP ve diştaşının varlığı ile dişin destek dokularında oluşan enflamasyona bağlı olarak meydana gelen dişeti rengi ve kıvamında değişiklik, *stipling*lerin kaybolması, spontan veya sondalamada kanama (SK), periodontal cep varlığı, cep epitelinde ülserasyon, ataşman ve kemik kaybıdır. Ayrıca bazı vakalarda bu bulgulara dişeti büyümesi veya dişeti çekilmesi, kök ve furkasyon bölgelerinin açığa çıkması, artmış diş mobilitesi ve dişlerin migrasyonu da eşlik edebilmektedir (58, 157).

Periodontitisin en önemli bulgularından biri olan periodontal cep, dişeti oluşunun patolojik olarak derinleşmesi şeklinde tanımlanır (157). Periodontal cep oluşumu sırasında meydana gelen bağlantı epitelinin apikale doğru yer değiştirmesi, sondalama derinliğinin (SD) artmasına, destekleyici periodontal dokuların kaybına ve bunun sonucu olarak da diş kaybına yol açar. Periodontal cebin gelişmesi, MDP'nin yapısındaki mikroorganizmaların kompozisyonu ile yakından ilişkilidir. Patojen mikroorganizmalar KP'nin başlangıcı için gereklidir, ancak tek başına yeterli değildir. Bu noktada konağın immün ve enflamatuvar cevabı da kritik bir rol oynar. KP'nin risk faktörleri olarak MDP'deki periodontopatojen mikroorganizmaların miktarı ve patojenitesi, oral hijyen, sigara kullanımı sıralanırken, diğer etken faktörler olarak yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, sistemik hastalıklar, stres ve genetik sayılabilir (109).

KP, etkilenen bölge ve diş sayısına bağlı olarak lokalize ve generalize olmak üzere ikiye ayrılır. Tüm dişlerin %30'undan azı etkilenmiş ise lokalize, %30'undan fazlası etkilenmiş ise generalizedir. Ayrıca hastalık şiddetine göre, 1-2 mm klinik ataşman kaybı olduğu durumlarda hafif, 3-4 mm klinik ataşman kaybı varsa orta, 5 mm ve üzeri ataşman kaybı varsa şiddetli KP olarak sınıflandırılmaktadır (9, 157).

4.2.1. Kronik periodontitisin epidemiyolojisi

Periodontitisin en yaygın tipi olan KP, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Çoğunlukla yetişkinlerde görülmekle birlikte gençlerde de görülebilmektedir. KP teşhisi yaşa bağlı değildir ancak yaşla ilişkilidir (50). İleri yaşlarda periodontal dokuların MDP'a maruz kalma süresinin artmasından dolayı hastalık prevalansında da artış görülmektedir (109). KP'nin kadınlara oranla erkeklerde daha fazla görülmesi, 1960-62 yılları arasında yapılan ilk anketten bu yana Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) tüm ulusal anketlerde tutarlı bir bulgu olmuştur. Erkeklerin ağız hijyenlerinin kadınlardan daha kötü olduğu yapılan klinik ölçümler ile de saptanmıştır (1). ABD'de toplumun %80-90'ında geçirilmiş veya aktif periodontitis görüldüğü, ancak ileri ve yaygın periodontitis oranının %7-15 olduğu bildirilmektedir (50). ABD'de 30 yaştan büyük yetişkinlerin %35'inde KP gözlemlendiği, bu bireylerin %22'sinin hafif, %13'ünün ise orta ve şiddetli KP'ye sahip olduğu bildirilmiştir (3). Olası faktörlerin etkisi olmadan popülasyon değerlendirildiğinde prevalansın Afrika kökenli Amerikalılar (226) ve yerli Amerikalılarda (203) yüksek olduğu görülmüştür. Günümüzde, şiddetli generalize periodontitis, popülasyonların %5-10'unu etkilerken, orta şiddetli hastalık yetişkinlerin çoğunluğunu etkiler (160). Türkiye'de de 2004 yılında 35-44 yaş aralığındaki bireylerin %31.6'sında >4 mm ataşman kaybı olduğu bildirilmiştir (66).

4.2.2. Kronik periodontitisin patogenezi

Periodontitisin ilk olarak gingivitis ile başladığı düşünölmekle birlikte her gingivitis hastasında da periodontitis gelişmediğı belirtilmektedir (124, 128, 129). Bu durum periodontitisin başlaması ve ilerlemesi için patojen mikroorganizmaların gerekli olduğunu ancak yeterli olmadığını, bireyin immün ve enflamatuvar cevabının da etkili olduğunu göstermektedir. Periodontal hastalığın patojenik süreçleri çoğunlukla, mikrobiyal kaynaklı doku yıkımlarına karşı gelişen konak cevabının sonucudur. Bu yıkım süreçleri mikroorganizmalar ile başlar, konak hücreleri ile ilerler (107). Mikroorganizmalar salgıladıkları toksinler ve enzimler ile doğal (nonspesifik) yollar, konak savunma sistemlerini aktive etmesi sonucu konağı aıt çeşitli iltihabi mediyatörlerin salgılanması ile de adaptif (spesifik) yolla doku yıkımına neden olurlar (144).

Sağlıklı dişetinde var olan lökositler, ağırlıklı olarak nötrofil veya polimorf nüveli lökositlerden oluşmaktadır. Bakteriler tarafından salgılanan kemotaktik peptid benzeri molekülölerden dolayı nötrofiller, bakterileri fagosite etmek amacı ile dişeti oluşuna veya periodontal cebe doğru hareket ederler. Bakteriler ile aşırı yüklenen nötrofillerin degranüle olması veya patlaması sonucu açığı çıkan toksik enzimler doku hasarına neden olmaktadır (237). Nötrofiller ve bariyer epitel hücrelerinin başarısız olma durumlarında, dişetinde klinik olarak enflamasyonun ana göstergeleri olan eritem, ödem, ateş, ağrı ve fonksiyon kaybı ortaya çıkar (131). Eğer bakteriyal yük azaltılmaz ise ortamda lenfositler, makrofajlar ve fagositler gibi enflamatuvar hücrelerin sayısı artmaktadır. Nötrofiller savunmanın ilk hattını oluştururken, makrofajlar daha dirençli ve uzun süreli savunma hattını meydana getirirler. Makrofajlar artıkları, hasarlı hücreleri, ölü ve ölmekte olan nötrofilleri fagosite ederek ortamdaki uzaklaştırırlar. Bu işlev ile nötrofillerin degranüle olduklarında kontrolsüz bir şekilde salgıladıkları ve doku yıkımına sebep olan proteazları da yok etmektedirler (51). Bu noktada kronik periodontal iltihap yani periodontal hastalık meydana gelir. Aynı zamanda kollajenaz, kompleman faktörleri ve sitokin gibi maddelerin salgılanması çeşitli doku yıkım mekanizmalarını aktive ederek ataşman

ve alveol kemiği kaybına yol açar. Bu karmaşık basamaklar periodontal hastalık patogeneziinde periodontitisin başlamasını, ilerlemesini ve şiddetini belirleyen asıl faktörün mikroorganizmalar ile konak yanıtı arasındaki ilişki olduğunu göstermektedir (164).

4.2.3. Kronik periodontitisin mikrobiyolojisi

KP'nin primer etiyolojik faktörü olarak gösterilen MDP'nin oluşumu, diş yüzeylerinin temizlenmesinden birkaç dakika sonra tükürük proteinlerinden kaynak olarak diş yüzeyinde oluşan kazanılmış pelikül üzerine mikroorganizmaların tutunması ile başlar. Supragingival alanda diş üzerinde ilk olarak kolonize olan bakteriler genellikle Gr(+) fakültatif koklar, kokbasiller ve az sayıda Gr(-) anaerobik koktur. Bu kolonizasyon başlangıçta diş yüzeyine geçici ve geri dönüşebilen bir bağlantı ile tutunur, ancak zamanla bağlantı daha sağlam hale gelerek bozulması güçleşir (127). Yaklaşık 3. günde kok tipi bakterilerin üzerinde filamentli bakterilerin yerleşmesiyle mısır koçanı görüntüsü oluşur (102). Filamentli bakteriler zaman içerisinde çoğalarak kokların yerini alır ve yaklaşık 3 haftada plak oluşumu tamamlanır. Bu safhada supragingival MDP'nin yapısal olarak stabil hale gelmiş, olgunlaşmış plak olduğu düşünülmektedir (126). Supragingival plağın yapısındaki bakteriler ve yan ürünlerinin meydana getirdiği değişiklikler ile dişeti oluşu derinleşir ve anaerobik mikroorganizmaların gelişimi için uygun bir anaerob ortam oluşur. Kolonize olan bu anaerob bakterilerin çoğu hareketli mikroorganizmalar ve spiroketlerdir. Subgingival mikrobiyatanın yapısal organizasyonu supragingival plaktan oldukça farklıdır (127).

Subgingival plak örneklerinde yaklaşık 300 ila 400 bakteri türü bulunmuştur. Bu sayının 10-20 türü yıkıcı periodontal hastalıkların patogeneziinde rol oynar (213). Bu bakteri türleri periodontal dokularda varlığını sürdürebilmek ve zarar verebilmek için kolonize olmak durumundadırlar. Subgingival bölgede meydana gelen kolonizasyonda mikroorganizmalar; 1) periodontal dokulara tutunmak, 2) çoğalmak,

3) yaşam alanında diğer mikroorganizmalarla yarışmak ve 4) kendilerini konak savunma mekanizmasına karşı savunmak durumundadırlar (107).

Periodontal hastalıkta mikroorganizmaların çoğunluğu Gr(-) anaerobik basiller ile birlikte anaerobik koklar ve çok miktarda anaerobik spiroketlerden oluşmaktadır (43). KP bölgelerinden subgingival MDP mikroorganizmaları kültüre edildiğinde %90 anaerobik ve %75 Gr(-) bakteri türleri saptanmıştır (205, 206). KP’de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *Campylobacter rectus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* ve *Treponema* ve *Eubacterium* türlerinin yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (116, 117, 132, 148, 206, 211, 212, 225). Bu mikroorganizmalardan *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *C. rectus* ve *A. actinomycetemcomitans* düzeyleri hastalığın ilerlemesiyle (aktif dönemleri) ilişkilendirilmiştir (63). KP’nin tedavisinde bu mikroorganizmaların uzaklaştırılması klinik cevaptaki gelişme ile ilişkilendirilmiştir (39, 53, 74, 208, 246).

4.2.4. Kronik periodontitis tedavisi

Periodontal tedavinin amacı, iltihabın ortadan kaldırılması, periodontal floranın sağlıklı hale dönüştürülmesi, periodonsiyumda oluşan yıkımın yeniden yapılandırılması ve hastalığın tekrarının önlenmesidir (28). Periodontal tedavide başarılı olabilmek için, doğru bir tedavi planının belirlenmesi ve bu planın eksiksiz bir şekilde uygulanması gerekmektedir.

Periodontal hastalığın tedavisinde esas prensip, MDP, diştaşı ve plak ürünleri gibi hastalığa neden olan etkenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Başarılı bir periodontal tedavinin ilk ve zorunlu basamağı olan başlangıç periodontal tedavi (BPT), mekanik plak kontrolünü, SRP işlemlerini içerir (41, 235). SRP ile periodontal cep derinliğinde azalma, SK görülen bölgelerin sayısında azalma, ataşman kazancı ve Gr(-) içerikli subgingival floradan Gr(+)’e geçiş görülür. Ayrıca siyah pigmentli ve

spiroket gibi patojenik mikroorganizmaların sayısında azalma görülürken, faydalı mikroorganizma olarak değerlendirilen Gr(+) türlerin sayısında artış meydana gelir (52, 79, 118, 150, 199, 209, 224).

Periodontal enfeksiyonun kontrolü için ön koşul olan SRP'den sonra periodontal dokuların klinik iyileşmesi, direkt olarak subgingival bölgeden patojenik mikroorganizmaların uzaklaştırılmasıyla ilişkilidir (75, 223). Ancak, SRP genellikle subgingival bölgedeki tüm periodontopatojen bakterileri yok edilmesinde yetersiz kalmaktadır (4, 37, 38, 65, 74, 146, 155, 176, 180, 192, 200). Periodontal aletler ile derin periodontal cep, kök yüzeyindeki oluk, furkasyon ve konkavite bölgelerine ulaşmanın zorluğundan dolayı bu bölgelerde periodontopatojen bakteriler SRP sonrasında da kalabilirler. Ayrıca, periodontopatojen bakteriler oral mukozada, dilde, tonsillerde ve tükürükte de tespit edilmiştir (10, 236, 239). Sadece SRP ile bu dışındaki oral bölgelerde bulunan periodontopatojen bakteriler uzaklaştırılmaz ve subgingival bölgelerde hemen rekolonizasyon görülür. Mekanik işlemlere destek olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlar periodontopatojenleri baskılamaya yardımcıdır (77, 81, 158). Ancak, subgingival alanda yer alan birçok bakteri türü biofilm yapısındaki MDP içinde (44), planktonik bakterilere göre antibiyotiklere karşı daha dirençlidirler (7, 8). Bu nedenden dolayı periodontal hastalıkların tedavisinde antimikrobiyal ajanların tek başına kullanımı başarılı değildir. Antimikrobiyal tedavi öncesi, biofilm yapısının bozulması ve MDP'nin uzaklaştırılması için SRP sırasında her bölgeye ulaşılması ve SRP'nin düzenli uygulanması gerekir (68).

Antimikrobiyal ajanlar; endojen ve eksojen mikropların neden olduğu enfeksiyonlardan korunmada ve bu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Bu ajanlar içinde etkili ve ucuz olan antibiyotikler, 20. yy ikinci yarısında enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde değişim gerçekleştirmiş ve en azından gelişmiş ülkelerde ölüm oranını azaltmışlardır. Ancak, bir dizi antibiyotiğe karşı gelişen direnç ve antibiyotik kullanımı ile zararlı bakteriler yok edilirken enfeksiyonla mücadelede rol oynayan faydalı bakterilerin de öldürülmesinden dolayı antibiyotik öncesi “karanlık çağlara” dönüş olasılığı ortaya çıkmış ve antibiyotik kullanımı hem tıp hem de dişhekimliği alanında sorgulanmaya

ve kısıtlanmaya başlanmıştır (238). Bu gelişmeler, araştırmacıları sağlığın çeşitli alanlarında alternatif antimikrobiyal yaklaşımları geliştirmeye teşvik etmiştir. Bu konuda geçmişi çok eskiye dayanan tedavi amaçlı faydalı canlı bakterilerin kullanılmasını içeren tedavi yaklaşımları yeniden araştırmalar içinde ön planda yer almaya başlamıştır.

4.3. Probiyotik Nedir

Yunancada ‘pro’ ve ‘bios’ kelimelerinden türeyen probiyotik terimi “yaşam için” anlamına gelmektedir. Probiyotiklerin tarihi insanlık tarihi ile başlamaktadır. Yüzyıllardır içeriği ve fonksiyonları bilinmeden birçok fermente besin ürünü yaygın olarak tüketilmiştir. Klasik Roma tarihinde mikroorganizmalarla fermente besinlerin tedavi edici ajan olarak kullanıldıkları görülmektedir (169). Gözlemler göstermektedir ki, nispeten zararsız bakterilerin insan mikrobiyotasına, direnç gelişimi ya da enfeksiyon tedavisi amacıyla yerleştirilmesi mikrobiyolojinin kökenlerine gitmektedir. Pasteur ve Joubert’in 1877’de (166) şarbon basili ile ortak kültürde bulunan bir başka basilin (muhtemelen *Escherichia coli*) şarbon basilinin üremesini baskıladığını ve bu durumun tedavide ümit verici olduğunu belirtmişlerdir.

Pasteur Enstitüsü’nde 20. yüzyılın başlarında çalışan Nobel ödüllü Ukraynalı bakteriyolog Eli Metchnikoff, bazı bakterilerin pozitif etkilerini bilimsel olarak araştırmıştır (140). Bulgar toplumunda her 1000 kişiden 4’ünün 100 yaşın üzerinde olması, Bulgarların yaşam şekillerindeki en belirgin farklılık olan fazla miktarda fermente ürün tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Probiyotik içeren yoğurtların tüketimiyle bağırsakta bulunan toksin üreten bakterilerin sayıca azaldığı ve buna bağlı olarak konağın ömrünün uzadığı görülmüştür (140). Eli Metchnikoff 1907 yılında laktik asit üreten *Lactobacillus bulgaricus*’un (Bulgar yoğurtlarının içeriğinde vardır) patojenik bağırsak mikrobiyotası ile yer değiştirdiğini öne sürmüştür (140). Bağırsak mikroorganizmalarının besinlere bağlı olması vücuttaki

floranın modifiye edilerek zararlı mikroorganizmaların faydalı mikroorganizmalarla yer deşiştirebileceği belirtilmiştir (140).

Metchnikoff'un kavramı ve bakteriyoterapi olarak da adlandırılan probiyotiklerle tedavi, 20. yūzyılın ortalarında antibiyotiklerin bulunması ve pek çok hastalıęın antibiyotiklerle tedavisinin mūmkūn olmasıyla populerlięini yitirmiřtir. Ancak zamanla antibiyotiklerin yetersiz kalmaları, yan etkileri veya direnç oluřması gibi problemler nedeniyle probiyotiklerle tedavi fikri tekrar gūndeme gelmiř ve son 20 yıldır ūzerinde aktif çalıřılan bir konu olmuřtur (231).

4.3.1. Probiyotik tanımı

Kōklere kadar gidildięinde 1953'te Werner Kollath zararlı antibiyotiklerin aksine probiyotiklerin besinlerin içerięinde bulunarak lezzetli bir řekilde tūketilebileceęini belirtmiřtir (112). Vergin 1954'te antibiyotiklerin vūcuttaki mevcut faydalı mikroorganizmaları da yok ettięini vurgulayarak, antibiyotik teriminin karřıt anlamında olduęunu savunduęu probiyotiklere dikkat çekmiřtir (241). Kolb 1955 yılında antibiyotik tedavisinin zararlı etkilerinden bahsetmiř ve probiyotiklerin kullanımını ūnermiřtir (110). Probiyotikler 1965'te, bira protozoa tūrūnūn logaritmik būyūme fazındayken ūrettikleri maddelerin dięer tūrlerin de artmasına neden olmasıyla, "bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve dięer bir mikroorganizmanın būyūmesini stimūle eden yapılar" olarak tanımlanmıřtır (121). Gūnūmūze kadar yapılan probiyotik tanımlamaları, belgelerin eriřilebilirlięi ile sınırlı olup, Tablo 4.1'de verilmiřtir. En son 2002 yılında WHO tarafından "yeterli miktarda uygulandıklarında konaęa saęlık açısından fayda saęlayan canlı mikroorganizmalardır" tanımlaması gūnūmūzde kabul edilmiř olan son tanımdır (248).

Tablo 4.1. Probiyotiklerin günümüze kadar yapılan tanımları (240)

YIL	YAZAR	TANIM
1953	Kollath (112)	Zararlı antibiyotiklerin aksine probiyotikler, besinlerin içeriğinde bulunarak lezzetli bir şekilde tüketilebilir.
1954	Vergin (241)	Probiyotikler antibiyotiklerin karşıtlarıdır.
1955	Kolb (110)	Antibiyotiklerin yıkıcı etkileri probiyotik tedavi ile önlenebilir.
1965	Lilly ve Stillwell (121)	Bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve diğer bir mikroorganizmanın büyümesini stimüle eden yapılar olarak tanımlanmıştır.
1971	Sperti (216)	Mikrobiyal gelişmeyi uyaran doku salgısıdır.
1973	Fujii ve Cook (60)	Konakta enfeksiyona karşı direnç geliştiren, fakat <i>in vitro</i> şartlarda mikroorganizmaların büyümesini engellemeyen bileşiklerdir.
1974	Parker (165)	Bağırsak mikrobiyal dengesini düzenleyen organizmalar veya maddelerdir.
1989	Fuller (61)	Konak hayvanda mikrobiyal dengeyi iyileştirerek faydalı etkiler gösteren canlı mikrobiyal besin desteğidir.
1992	Havenaar ve Huisint’Veld (85)	İnsanlar ve hayvanlarda kullanıldıklarında bağırsak mikroflorası üzerinde iyileştirici özellikleri ile konak üzerinde faydalı etkiler gösteren canlı, tek veya karışık mikroorganizma kültürüdür.
1996	Salminen (185)	Konak canlının beslenmesi ve sağlığı üzerinde faydalı etkiler gösteren canlı mikroorganizma kültürü veya kültüre edilmiş süt ürünüdür.
1996	Schaafsma (194)	Belli miktarda alındığında, doğal temel beslenmenin ötesinde, sağlığa faydalı etkiler gösteren mikrobiyal hücre içerikleri ve ürünleridir.
1999	Salminen (188)	Konak canlının sağlığı üzerinde iyileşme sağlayan veya faydalı etkiler gösteren mikrobiyal hücre içerikleri veya ürünleridir.
1999	Naidu (152)	Sindirim sisteminde besinsel ve mikrobiyal dengeyi arttırarak mukozal ve sistemik bağışıklığı düzenleyen ve böylece konak fizyolojisi üzerine yararlı etkiler sağlayan mikrobiyal besin desteğidir.
2001	Schrezenmeir ve DeVrese (195)	Konak canlıda (ekim veya kolonizasyon yoluyla) mikroflorayı değiştirerek konak canlının sağlığı üzerinde faydalı etkiler gösteren, belirli sayıda ve belirlenmiş tipte canlı mikroorganizma içeren preparatlardır.
2002	WHO (248)	Yeterli miktarlarda uygulandıklarında konağa sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır.

4.3.2. Probiyotik mikroorganizmaların genel özellikleri

Probiyotiklerin, konaktaki diğer mikroorganizmalara karşı var olan etkileri ile konakta yarar gösterebilmesi için belli özelliklere sahip olması gerekir. Bu özellikler aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

1. Güvenilir olmalıdır, probiyotiklerden hazırlanan preparatlar patojenik olmamalı ve toksin üretmemelidir.
2. İnsan vücudunda adezyon ve belli bir süre kolonizasyon gösterebilmelidir.
3. Mide – bağırsak sisteminde probiyotik etkinin oluşabilmesi için kullanılan suşlar mide asidine ve safra tuzlarına karşı dirençli olmalıdır. Bu durum, özellikle ağızdan yapılan uygulamalarda mikroorganizmanın canlı kalması, metabolik aktivitesini devam ettirebilmesi ve tutunabilmesi açısından önemlidir.
4. Patojenlerle yarışmalı rekabet sonucunda probiyotik suşların bağırsak epiteline patojenlerden önce tutunabilmesi veya agregasyon oluşturabilmesi gerekmektedir.
5. Karsinojenik ve patojenik bakterilere antagonist etkili olmalıdır.
6. Antimikrobiyal maddeler üretmelidir.
7. Konakta hastalıklara karşı dirençte artış gibi yararlı etkileri oluşturma yeteneğinde olmalıdır.
8. Antibiyotiklere dirençli olmalıdır.
9. Minimum etki dozları bilinmediğinden, canlı hücrelerde büyük miktarda bulunabilmelidir.
10. Üretim ve depolama sırasında canlılığını ve aktivitelerini koruyabilmelidir.
11. Çok suşlu preparatların hazırlanmasına uygun olmalıdır (72, 163).

4.3.3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar

Probiyotik mikroorganizmalar esas olarak laktik asit bakterileridir. Ancak, farklı cinslere ait birçok mikroorganizma probiyotik olarak kullanılmaktadır (Tablo 4.2). Özellikle laktobasiller ve bifidobakteriler probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların başında gelmektedir (99). Probiyotik mikroorganizmaların sağlık üzerine etkileri, probiyotik mikroorganizma türüne özgüdür ve mikroorganizmanın diğer türler ile genellenmemelidir (22). Bunun yanında mayaların da 2 türünün probiyotik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (119).

Tablo 4.2. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar (187)

CİNS	TÜR
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. cellebiosus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. johsonli</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. gasseri</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. thermophilum</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. subtilis</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. lentus</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. coagulans</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. cremoris</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. diacetylactis</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>B. capillus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. ruminicola</i> , <i>B. amylophilus</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. cerevisiae</i> , <i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. shermanii</i> , <i>P. freudenreichii</i>
<i>Leuconostoc</i>	<i>L. mesenteroides</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
Mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsis</i>

4.3.4. Probiyotik mikroorganizmaların etki mekanizmaları

Probiyotiklerin etki mekanizmasına yönelik çalışmalar, bağırsak florasının düzensizliğiyle ortaya çıkan gastrointestinal sistemdeki (GİS) bozukluklara dayanarak yapılmaya başlanmıştır (188). Mikrobiyal flora üzerine bir etki yapabilmek için mikroorganizmaların belli bir metabolizmaya sahip olmaları gerekmektedir. Probiyotiklerin etkisi için 3 mekanizma ileri sürülmektedir (62, 188).

1) Patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak

- Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri
- Besin elementleri için rekabet etmeleri
- Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri

2) Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek

- Sindirim sistemini teşvik eden enzimleri üretmeleri (örneğin; laktoz)
- Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması
- Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi

3) Bağışıklık sistemini iyileştirmek

- Antikor düzeyinin artması
- Makrofaj aktivitesinin artması

4.3.5. Probiyotiklerin güvenilirliği

Probiyotiklerin büyük çoğunluğunun canlı mikroorganizmalar olması ve yararlı etkilerinin ortaya çıkması için belirli bir dönem boyunca kullanılmasının gerekliliği nedeniyle güvenilirlik çok önemlidir. Probiyotiklerin, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ile ilişkili güvenilirliği ortaya konmuştur (198). Yüzyıllık deneyim, *Lactobacillus*'a bağlı gelişen enfeksiyonun Fransa'da 1/10 000 000 olması, laktobasilemia riskinin 1/1000 000'den az olması, Finladiya'da *L. rhamnosus* GG tüketiminin artmasına rağmen toksik etkinin olmaması, immün sistemi baskılanmış hastalarda etkileyici bir güvenlik kaydının varlığı ve fırsatçı patojenite riskinin düşük olması probiyotiklerin güvenilirliğini göstermektedir (190). Probiyotik tedavi güvenli sayılmasına rağmen, sıfır risk söz konusu değildir, özellikle vücut hassaslığının tipleri bakımından gönüllü olarak tüketilen canlı bakterilerin bir miktar da olsa güvenilirliği hakkında risk vardır (190). *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* dışındaki probiyotiklerin güvenilirliğini gösteren çalışmaların sayısı oldukça azdır. Ayrıca sentetik kalp kapakçığı olan hastalarda dikkatli olunması gerektiği (190) vurgulanırken Ishibashi'nin (97) 2001'deki yayınında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ile ilgili özellikle bakteriyemi, endokardit riski ve GIS üzerine toksik etkileri yorumlanmış ama insan ve hayvan çalışmalarında doğruluğunu kanıtlayan bulgular elde edilememiştir.

4.3.6. Probiyotik mikroorganizmaların uygulama şekilleri

Son yıllarda fermente gıdaların üretiminde kullanılan probiyotik bakteriler ile ilgili araştırmalar yaygınlaşmakta ve tüketicilerin ilgisi artmaktadır. Bununla birlikte, probiyotik bakteriler kullanılarak üretilen farklı ürünler de tüketime sunulmaktadır. Bir probiyotik ürün bu mikroorganizmalardan birini ya da birkaçını içerebilir. İçerdiği mikroorganizma sayısı arttıkça probiyotiğin kullanım alanı da genişlemektedir.

İnsan sağığına faydalı etkilerinin olduğı düşünölen canlı bakteri hücrelerinin üç uygulama şekli bulunmaktadır (30):

- Fermente süt ve süt ürünleri içinde (günlük süt ve süt ürünleri, yoğıurt, ayran, peynir, kefir ve dondurma gibi),
- Gıdalara ve içeceklere konsantre probiyotik bakteri kültürünün eklenmesiyle (meyve suları gibi),
- Probiyotik bakterilerin canlı hücrelerinden hazırlanan farmakolojik ürün olarak hazırlanmasıyla (tablet ve kapsül gibi).

Sütlü gıda endüstrisinde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* probiyotik olarak en çok kullanılan bakterilerdir. Genellikle probiyotikler günlük tüketilen gıdalarla, tablet formunda ve meşrubatlarla verilir (Tablo 4.3). Bu uygulama yolları ağız dokuları ile uzun süreli teması sağlayamasa da tükürökle kaplı yüzeylerde probiyotik adezyonu meydana gelir, ancak veriliş şeklinden bağımsız olarak bağırsaktaki etkisi de düşünölerek etkin probiyotik miktarının en az 10^6 CFU olması gerektiğı bildirilmiştir (59, 64).

Tablo 4.3. Dünyadaki başlıca probiyotik ürünler ve kullanılan probiyotik bakteriler (30)

BAKTERİ	ÜLKE	UYGULAMA ŞEKLİ
<i>B. bifidum</i>	Türkiye	Bebek maması, dondurma, yoğıurt
	Fransa	Yoğıurt
	Almanya	Bebek maması
<i>B. breve</i>	Japonya	İçecek
<i>B. lactis</i>	İsrail	Bebek maması
	İsviçre	Araştırma halinde
	Şili, Güney Afrika	İçecek
<i>B. lactis HN019</i>	Yeni Zellanda	Araştırma halinde
<i>B. longum</i>	Türkiye	Bebek maması
	Almanya, Amerika, Japonya, Fransa	Yoğıurt
<i>B. longum SBT-2928</i>	Japonya	Süt
<i>B. longum BB536</i>	Japonya	Süt
<i>B. sp</i>	İngiltere	İçecek

Tablo 4.3. Dünyadaki başlıca probiyotik ürünler ve kullanılan probiyotik bakteriler (devam)

BAKTERİ	ÜLKE	UYGULAMA ŞEKLİ
<i>Enterococcus faecium</i>	Danimarka	Yoğurt
<i>E. faecium</i> Fargo 688	Amerika	Araştırma halinde
<i>L. acidophilus</i>	İngiltere	İçecek
	Amerika, Şili	Yoğurt
	Avusturya	Ayran
<i>L. acidophilus</i> 5	İngiltere	Yoğurt
<i>L. acidophilus</i> 7	Avusturya	İçecek
<i>L. acidophilus</i> Lat 11/83	Rusya	Araştırma halinde
<i>L. acidophilus</i> NCFB 1748	Danimarka	Yoğurt
<i>L. acidophilus</i> SBT-2062	Japonya	Süt
<i>L. bulgaricus</i>	Avusturya, Fransa	İçecek
<i>L. casei</i> DN-114 001	Avusturya, Fransa	İçecek
<i>L. casei</i> Shirota	Amerika, Almanya, Arjantin, Avustralya, Belçika, Brezilya, Brunei Sultanlığı, Çin, Endonezya, Fransa, Filipinler, Hollanda, Hongkong, İngiltere, Japonya, Kore, Lüksemburg, Meksika, Singapur, Tayland, Tayvan, Uruguay	İçecek
<i>L. casei</i>	Amerika	İçecek
	Amerika, Avusturya	Kefir
	Amerika (Arizona , Colorado)	Yoğurt
<i>L. helveticus</i>	Finlandiya	Süt, İçecek
	İzlanda	İçecek
<i>L. johnsonii</i> Lal	Almanya, Avusturya, İsviçre, Japonya	Yoğurt
<i>L. lactis</i> L1A	İsveç	Yoğurt
<i>L. plantarum</i>	Amerika	Kefir
<i>L. plantarum</i> 299v	İsveç	İçecek, dondurma, yulaf
<i>L. plantarum</i> JI:1	İsveç	Araştırma halinde

Tablo 4.3. Dünyadaki başlıca probiyotik ürünler ve kullanılan probiyotik bakteriler (devam)

BAKTERİ	ÜLKE	UYGULAMA ŞEKLİ
<i>L. reuteri</i>	İsrail	Bebek maması
	İspanya, Portekiz, Finlandiya	Peynir
	Japonya, Finlandiya	Süt
	Amerika, Finlandiya	Yoğurt
	İngiltere	Ayran
	Finlandiya	Dondurma, meyve suyu
	İsviçre	Sakız
<i>L. rhamnosus</i>	Finlandiya, Güney Afrika, İsveç, Şili	İçecek
<i>L. rhamnosus LB21</i>	İsveç	Yoğurt
<i>L. rhamnosus 271</i>	İsveç	İçecek
<i>L.rhamnosus VTTE-97800</i>	Finlandiya	Araştırma halinde
<i>L. rhamnosus ATCC53103</i> (<i>L. bacillus GG</i>)	Avustralya, Papua Yeni Gine, Norveç Endonezya, Estonya, İsrail, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Slovenya, Ekvator, Hollanda, İtalya, İsviçre, Kore, Japonya	Yoğurt
	Avustralya, Finlandiya, İsveç, Norveç Hırvatistan, Bosna-Hersek, Slovenya, Ekvator, Hollanda, Uruguay, Tayvan	Ayran
	Finlandiya	Meyve suyu
	Finlandiya, İsviçre	Peynir
	Letonya	Kefir
	Estonya, Finlandiya, İsveç, İsviçre	İçecek
	Finlandiya	Tereyağ
	İrlanda	Araştırma halinde
	Yeni Zelanda	Pastil
	Türkiye	Bebek maması
<i>S. thermophilus</i>	Avusturya, Fransa	İçecek
	Avusturya	Yoğurt, içecek

4.4. Bifidobakteriler

Doğumdan sonra ilk günlerde bağırsak yüzeyine kolonize olan, insanların ve hayvanların mide-bağırsak sistemlerinin büyük bir kısmını kaplayan bifidobakteriler (19); çocuk doktoru Fransız Henry Tissier (232) tarafından 1900 yılında Pasteur Enstitüsü'nde ishal olan çocukların dışkılarında az sayıda ve Y-şekilli morfolojisi olan bir bakteri olarak tespit edilmiştir. Bu “bifid” bakteri anne sütüyle beslenen sağlıklı çocuklarda tam tersine çok sayıda görülmüştür. Tissier (232) ishalleri hastaların sağlıklı bir bağırsak florasına sahip olmaları için bu bakterinin kullanılabileceğini öne sürmüştür. Bifidobakterilerin, normal bağırsak florasının dengede olması için yararlı ve önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, bağırsak bölgesinde bifidobakterilerin yüksek sayıya ulaşmasıyla dış kaynaklı patojenlerin üremesine engel olduğu bildirilmiştir (36, 46). Ayrıca asetik asit ve laktik asit gibi asitlerin üretimleri ile bağırsak pH'sını da kontrol altında tutarak patojenlerin kolonizasyonunu engellemektedir (143). Bu bulgulardan yola çıkarak bifidobakterilerin probiyotik olarak kullanımı üzerine yapılan araştırmaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır.

Bifidobakteriler ilk olarak 1900 yılında Tissier (232) tarafından *Bacillus bifidus* olarak tanımlanmıştır. Castellani ve Chalmers (36) tarafından 1920 yılında yapılan araştırmalarda bu bakteri *Bacterium bifidus* olarak adlandırılırken, daha sonra yapılan çalışmalarda *Lactobacillus bifidus* olarak anılmıştır. Günümüzde probiyotik olarak kullanılan *Bifidobacterium* türleri *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. breve* ve *B. lactis* olarak sıralanabilir. *B. lactis* önceden *B. animalis* olarak isimlendirilmekteydi. Yeni sınıflandırmaya göre ise bizim çalışmamızda da kullandığımız bifidobakteri türü olan *B. animalis subspecies lactis* olarak isimlendirilmiştir (136).

4.4.1. Bifidobakterilerin genel özellikleri

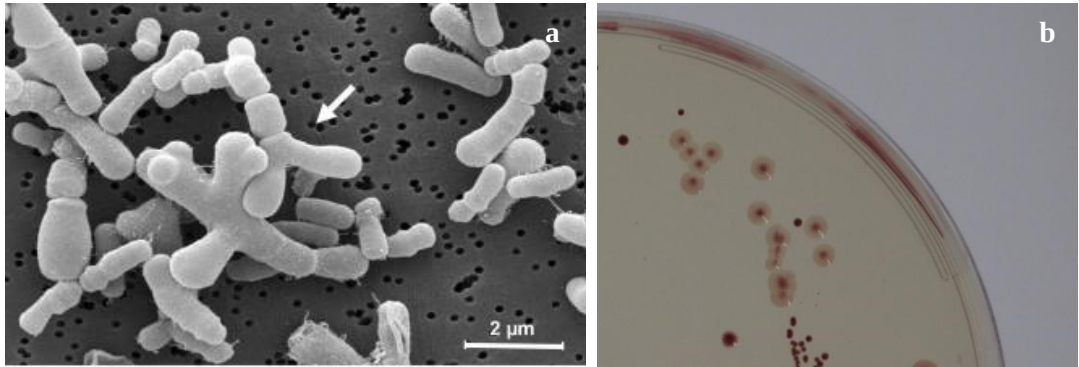
Bifidobakterilerin cins tanımlanmasında morfolojisi, fizyolojisi, biyokimyasal özellikleri, hücre duvarının bileşimi ve fosfolipid kompozisyonu esas alınır (170).

Bifidobakteriler karakteristik bir morfolojiye sahiptir. Gr(+), hareketsiz, spor oluşturmeyen, genellikle eğri çubuklar şeklinde ve sıklıkla dallanmış olarak bulunan anaerobik mikroorganizmalardır. Mikroskobik görüntüleri çoğunlukla dallanan Y ve V şeklindeki çubuklar halindedir (Resim 4.1.a), ancak besiyeri (Resim 4.1.b) şartları morfolojik değişikliğine sebep olabilir (170).

Anaerobik olan bifidobakteriler için ideal büyüme sıcaklığı 37-41°C (en düşük büyüme sıcaklığı 25-28°C; en yüksek büyüme sıcaklığı 43-45°C), ideal pH değeri ise 6.5-7.0 (4.5-5.0 veya 8.0-8.5 değerlerinde büyüme gözlenmez) arasındadır.

Bifidobakteriler, metabolik aktivitelerinde kullandıkları glukozu kendilerine özgü fruktoz-6-fosfat yolunu kullanarak yolun sonunda asetik asit ve laktik asidi 3:2 oranında oluştururlar. Ayrıca bu özel yolun bir enzimi olan fruktoz-6-fosfat fosfoketolaz bifidobakterilerin diğer mikroorganizmalardan ayırt edilmesinde kullanılır (193).

Hücre duvarının bileşimi ve fosfolipid kompozisyonu bifidobakteri türlerinin belirlenmesinde kullanılır. Bifidobakterilerin mürein hücre duvarı, peptid bağlarıyla meydana gelen amino asit zincirlerinden oluşur. Türler arasında peptidoglikanların amino asit dizilimi farklılık göstermektedir (170).



Resim 4.1. *B. animalis subspecies lactis*'in **a.** Taramalı elektron mikroskobu (TEM), **b.** *Bifidobacterium Selective Agar*'da kültüre edilmiş görüntüsü

4.2.2. Bifidobakterilerin probiyotik önemi

Antimikrobiyal etkisi:

Antimikrobiyal maddeler, mikroorganizmanın çoğalmasını engelleyici “bakteriyostatik” veya “fungustatik” olabildikleri gibi, mikroorganizmanın ölümüne sebep olan “bakterisit” veya “fungisit” gibi maddeler de olabilirler. Mikroorganizmalar tarafından üretilen, düşük molekül ağırlıklı, organik ve doğal ürünlerdir (49, 54, 70). Bifidobakteriler tarafından üretilen bakteriyosinler antimikrobiyal maddeler arasındadır. Anand ve ark. (6) tarafından yapılan bir çalışmada, bifidin ve bifidosin olarak adlandırılan bakteriyosinlerin, sırasıyla *B. bifidum* 1452 NCDO ve *B. bifidum* 1454 NCFB suşları tarafından üretildiği ve bunların *Micrococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus* ve *Enterococcus* gibi bazı bakterilere karşı antimikrobiyal etki gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca, bifidobakteriler ortamdaki demiri etkin bir şekilde bağlayarak patojenler için kullanılamaz duruma getirerek de antimikrobiyal aktivitelerini göstermektedirler (20). Bifidobakterilerin antimikrobiyal aktivitelerinin bir nedeni de organik asit üretimi sonucu düşen pH’dır (24). Bifidobakterilerin laktoz fermentasyonu sonucu ürettikleri organik asitler, G(-) bakterilere karşı laktik asitten daha etkili olduğu için, bifidobakteri G(-) bakterileri inhibe etmede diğer laktik asit bakterilerine göre daha üstündür.

Bağırsak mikroflorasının dengesine etkisi:

Bifidobakteriler tarafından üretilen organik asitlerin bağırsak pH’sını kontrol etmesiyle karaciğer fonksiyon bozuklukları, ishal ve kabızlıkla ilgili bir takım iç hastalıklara ve dolaşım sistemi bozukluklarına sebep olabilen fenoller, amonyak, streoidler ve bakteri toksinleri (143) ve damar büzülmesine yol açan histamin ve tiramin gibi aminlerin üretimi kısıtlanır (88). Endüstrileşmiş toplumlarda rotavirus başlıca akut ishal nedenidir. Akut viral ishallerde probiyotiklerin bozulan bağırsak florasının iyileştirilmesi yönündeki etkinliği bildirilmiştir (11). Etkinliği saptanan suşlar arasında *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei* ve *B. lactis* sayılabilir (11).

Karaciğer üzerine etkisi:

Bifidobakteriler, üre parçalayıcı mikroorganizmaları inhibe ederek amonyak üretimini bastırır. Karaciğer hastalarına bifidobakteriler uygulandığında kanda amonyak, serbest fenol ve serbest amino nitrojen düzeyleri anlamlı derecede azalırken, idrarda serbest fenol ve amino düzeylerinin de azaldığı gözlenmiştir (151). Bu fizyolojik etkiler ile karaciğer hastalarının tedavisinde bifidobakteri kullanımı klinik olarak kabul edilmektedir (145).

Serum kolesterol düzeyinin azaltılması:

Kan lipitlerinin düşürülmesi ve kalp hastalığı riskinin azaltılmasında rol oynadıkları düşünülmektedir. Bifidobakteriler de dahil olmak üzere laktik asit bakterilerinin kolesterol ve benzeri moleküllerin sentezlendiği reaksiyon zincirinin ilk adım enzimini inhibe ettiği ve böylece kolesterol sentezini de önlediğini gösterilmiştir (91). Yapılan çalışmalarda bifidobakteri veya *L. acidophilus* katkılı süt ürünlerinin tüketiminin kolesterol seviyesini kontrol etmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir (135).

Antikanserojenik aktivite:

Birçok *in vitro* ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar bifidobakterilerin antimutajenik ve antikanserojenik etkiye sahip olduklarını ortaya koymuştur (57, 93, 191). Antikanserojenik aktivitenin; kanserin başlamasının doğrudan veya kanserojen maddelere dönüşebilen pro-kanserojenlerin uzaklaştırılmasıyla dolaylı bir yolla önlemesi, ya da başlamış olan kanserin, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile bastırılması şeklinde mümkün olduğu gösterilmiştir (57). Pro-kanserojen maddeleri hücre içine alarak ya da kanserojen maddelere dönüşmelerini sağlayan enzim aktivitelerini inhibe ederek kanserojen maddelerin oluşumu önlenir, tümör oluşum riski azalır (93). Bifidobakterilerin özellikle hücre duvarı parçalarının tümörlü bölgeye enjeksiyonuyla bağışıklık sistemini harekete geçirerek tümörlerin büyümesini engellediği bir çalışma da gösterilmiştir (191).

Belirli besin öğelerinin sentezi:

Bifidobakteriler, fosfoprotein fosfataz aktivitesine sahip olduklarından insan sütünde bulunan α -kazeini parçalayabilmekte ve böylece süt proteinlerinin absorpsiyonuna katkıda bulunmaktadır (70). Kalın bağırsakta tiamin, riboflavin, B6 ve K vitaminlerini sentezlemekle birlikte bu vitaminlerin vücutta kullanımını da sağlamaktadır (48, 177, 227).

Laktoz kullanımı:

İnce bağırsakta β -galaktositaz aktivitesi düşük olan insanlarda laktozu sindiremediklerinden dolayı taze ve fermente olmayan süt ürünleri tüketimi sonucu karın ağrısı, kramp ve ishal görülür. Bifidobakteriler β -galaktositaz enzimini salgıladıklarından laktozun sindirilmesini kolaylaştırmaktadır (177).

4.4.3. Bifidobakterilerin dünya pazarında yeri

Dünya pazarındaki bifidobakteri katkılı ürünlerin çoğu yoğurt, ayran, krema, süt tozu, güçlendirilmiş süt, kurabiye ve dondurulmuş tatlılar gibi süt kaynaklı ürünlerdir. Avrupa'da bifidobakteri katkılı ürünlerin özellikle Fransa, Almanya ve İskandinav ülkelerinde yaygın olduğu ve öncelikle yoğurdun bifidobakteri ile güçlendirildiği bilgisine ulaşılmaktadır. Almanya'da 1970'te üretilen ilk ürünlerden bir tanesi, Avrupa'da 1976'larda 400 milyondan fazla satılmış, 1990'larda 45'ten fazla yerde üretilmeye başlanmıştır. Japonya'da da bifidobakteri katkılı yoğurtların üretiminin artmasıyla toplam yoğurt satışlarının 1990'lı yıllarda çok yükseldiği bildirilmiştir. Avrupa ve Japonya kadar rağbet görmese de Kanada, Brezilya ve ABD'de de üretilmektedir (92, 94). *B. animalis subspecies lactis* DN-173 010 katkılı yoğurtlar tüm dünyada tüketilmekte olup probiyotik bakteri farklı isimlerle pazarlanmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Danone probiyotik ürünlerinde bulunan *B. animalis subspecies lactis* DN-173 010 'un ülke pazarlarındaki ismi

ÜLKELER	<i>B. animalis subspecies lactis</i> DN-173 010'nun farklı isimleri
Birleşik Krallık	<i>Bifidus digestivum</i>
ABD, Meksika	<i>Bifidus regularis</i>
Kanada	<i>Bifidobacterium lactis</i> veya <i>B. L. regularis</i>
Brezilya	<i>Danregularis</i>
Arjantin, Avusturya, Belçika, Bulgaristan, Şili, Çek Cumhuriyeti, Fransa, Almanya, Yunanistan, Macaristan, İsrail, İtalya, Kazakistan, Hollanda, Portekiz, Romanya, Rusya, Güney Afrika, İspanya	<i>Bifidus actiregularis</i>
Türkiye	<i>B. animalis subspecies lactis</i> DN-173 010

4.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Terapötik Etkileri

4.5.1. Probiyotiklerin genel sağlığa etkisi

Probiyotikler birçok sistemik hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmasıyla genel sağlığı desteklemektedir (196). Probiyotik içerikli gıdalar, insan GİS ve bağışıklık sistemi gibi birçok sistemde spesifik fizyolojik fonksiyonları geliştirerek bireylerin hastalığa yakalanma riskini azaltmaktadır (100, 186). Probiyotiklerin temel etkisi bağırsak mikroflorasını stabilize etmesidir (186). Probiyotiklerin bu alanda kullanımı ile ilgi güçlü kanıtlar çocuklarda görülen rotavirüs ishali gibi hastalıkların tedavisinde görülmektedir. Ayrıca, poşit tedavisinde probiyotiklerin rolünü destekleyen klinik çalışmalar vardır. Probiyotikler, immün

sistemi modüle ettiği, bağırsak mukozasının bariyer fonksiyonlarını attırdığı ve mikrobiyal dengesini sağladığı için *Crohn* hastalığı ve ülseratif kolit gibi enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde destek olarak kullanılmaktadır (13, 35, 64). Mide hastalıklarının tedavisinde ise özellikle yoğurdun yararlı etkisi, sindirimi kolay protein içermesi ve aynı zamanda tampon yeteneğine sahip olması ile ilgilidir. Probiyotiklerin *in vitro* ve hayvan çalışmalarında mide enflamasyonu ile ilişkili *Helicobacter pylori*'yi azalttığı gösterilmiştir (120). Probiyotik içerikli ürünlerin tüketimiyle ince bağırsaklarda laktoz hidrolizi gerçekleştiren canlı mikroorganizmalar sayesinde laktoz intolerans belirtileri azalmaktadır (56).

Bunların dışında GİS ile ilişkili olmayan ancak probiyotiklerin etkili olduğu çeşitli hastalıklar vardır. Bazı ürogenital problemlerin (bakteriyel vajinozis, candidal vajinit, üriner sistem hastalıkları gibi) tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (5, 168, 196). Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi; alerji, atopi, kolon kanseri ve mesane kanseri riskinin azaltılması (175, 249), immün cevabın hızlandırılması (179); ağız kokusunun tedavisi (27, 101), diş çürüklerinin önlenmesi (29, 31, 34) ve periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde (98, 115, 137, 138, 184, 201, 204, 234) probiyotiklerin rolü gösterilmiştir.

4.5.2. Probiyotiklerin ağız sağlığındaki rolü

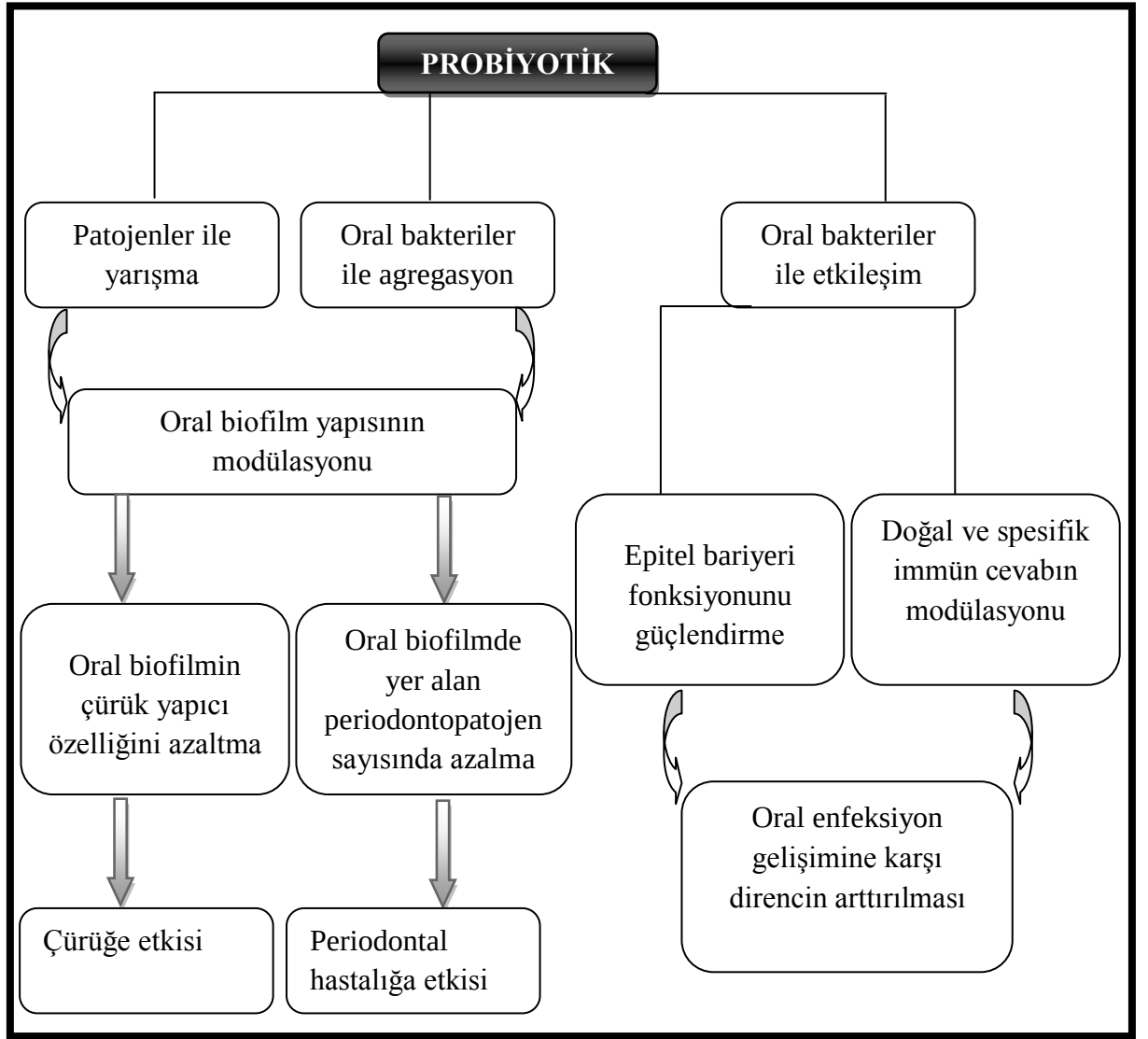
Probiyotik mikroorganizmalar ilk olarak bağırsak hastalıklarıyla ilişkili olarak kullanılmaya başlanmışsa da son yıllarda giderek artan sayıda genel sağlık üzerine etkilerini gösteren çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde de probiyotik mikroorganizmaların yararlı etkilerinin çürük, ağız kokusu, oral kandida ve periodontal hastalık gibi birçok ağız içi problemlerin önlenmesinde ve tedavisindeki rolü araştırılmaktadır.

Ağız boşluğu, ağız sağlığından ve hastalığından sorumlu bir mikrobiyal ekosisteme sahiptir. Ağız boşluğunda yaşadığı kabul edilen 1000 kadar

mikroorganizma türü (106), planktonik veya dental biofilme yerleşmiş olarak bulunurlar. Biofilm yapısında yer alan mikroorganizmaların özel bir etkileşim ve yardımlaşma sistemleri olup, çevresel faktörlere ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gösterirler (25). Probiyotik mikroorganizmaların; organik asitler, hidrojen peroksit ve bakteriyosin gibi çeşitli antimikrobiyal maddeleri salgılamaları (179), patojenler ile rekabet ederek mukoza yüzeyine yapışmaları (141), pH ve/veya oksidasyon-redüksiyon potansiyelini ayarlayarak çevre dokuların değişimi ile patojenlerin yerleşmesini önlemeleri ve humoral/hücrel immün cevabı ayarlamaları (55) gibi özellikleri göz önünde bulundurularak oral kavitede biofilm oluşumunu engelleyip ağız hastalıklarının gelişmesi ve ilerlemesinde önleyici ya da tedavi edici bir etki gösterebileceği araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (220, 221). Probiyotiklerin ağız sağlığına etkileri Şekil 4.1’de gösterilmiştir (221).

Diş çürüklerinin oluşumunda organik asit ürünlerinin fermentasyonu ve sonrasında da demineralizasyonu için konak, bakteri ve besinlere ihtiyaç vardır. Probiyotikler ile karyojenik mikroorganizmaların kolonizasyonu önlenerek çürük oluşumu engellenmektedir. *Streptococcus mutans* oral biofilimde yer alan, çürük gelişiminde etkili olan ana mikroorganizmadır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda probiyotik suşlarının ve olası probiyotiklerin *S. mutans* ve diğer karyojenik potansiyeli olan streptokokların büyümesini baskıladığı görülmüştür (105, 142, 219).

Çocuklarda *L. rhamnosus* GG içeren probiyotik süt ile normal sütün çürük ve çürük riski üzerine etkisinin karşılaştırıldığı 2001 yılındaki ilk randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 7 ay süresince probiyotik süt tüketimi ile *S. mutans* miktarındaki azalmanın çürük riskindeki azalma ile desteklendiği gözlenmiştir (154). Bu çalışma göz önünde bulundurularak Finlandiya’da, Ahola ve ark.’nın (2) yaptığı çalışmada probiyotik tüketiminin yararlı etkilerinin tedavi sonrasında sürdürülebilirliği randomize, çift-kör, kontrollü-paralel çalışma ile araştırılmıştır. Araştırmacılar, ağızdan uzaklaşması sütün daha yavaş olması nedeniyle süt yerine peyniri tercih etmiştir. 18-35 yaş aralığındaki 38 hasta *L. rhamnosus* GG ve *L. rhamnosus* LC probiyotik içerikli peyniri ve 36 hasta ise kontrol peynirini 3 hafta boyunca tüketmişlerdir. Başlangıçta, 3. hafta ve 6. haftada değerlendirilen tükürükteki *S. mutans* miktarında, 3. haftada bir değişiklik olmazken, 6. hafta yapılan



Şekil 4.1. Probiyotik bakterilerin ağız sağlığına etkileri (221)

değerlendirmede probiyotik grubunda anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür. Nikawa ve ark.'nın (156) 2004 yılında yaptıkları çalışmada, 2 hafta *L. reuteri* içerikli probiyotik yoğurt tüketiminin tükürük *S. mutans* miktarını azalttığı ve tüketimin bırakılmasından 2 hafta sonra dahi bu miktarın korunduğu gösterilmiştir. Çağlar ve ark. (34) diğer bir probiyotik türü olan *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010'nu içeren yoğurtların kısa dönemli günlük tüketiminin tükürük *S. mutans* miktarını azaltırken laktobasil düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olmadığını rapor

etmişlerdir. Çağlar ve ark.'nın (33) 2008 yılındaki çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarında da *B. lactis* Bb-12 içeren dondurmanın 10 günlük tüketiminin tükürük *S. mutans* miktarını istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltırken, kontrol grubundaki azalmanın anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Laktobasil düzeyinde her 2 grupta da bir değişim görülmemiştir. Sabit ortodontik tedavi gören 12-16 yaş aralığındaki 24 bireyde, *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010'nu içeren ve içermeyen yoğurt tüketimlerinin tükürük *S. mutans* miktarı üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, test grubunda tükürük *S. mutans* miktarı anlamlı derecede azalırken, her 2 grupta da laktobasil düzeyinde anlamlı bir değişim görülmediği tespit edilmiştir (40).

Fermente günlük ürünlerin dışında probiyotik tüketiminin çürük üzerine etkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Çağlar ve ark.'nın (29) 2006'daki çalışmasında, *L. reuteri* ATCC 55730/ *L. reuteri* ATCC PTA içeren pastillerin sağlıklı bireyler tarafından 10 gün boyunca tüketimleri sonucunda yüksek olan *S. mutans* düzeyinin düştüğü rapor edilmiştir. Çağlar ve ark.'nın (31) 2007'deki çalışmasında, *L. reuteri* ATCC 55730/ *L. reuteri* ATCC 5289 içeren sakızlar ile xylitol içeren sakızların 3 hafta kullanımları karşılaştırılmıştır. Her ikisinde de *S. mutans* miktarı anlamlı derecede azalırken laktobasil düzeyinde değişim saptanmamıştır. Çağlar ve ark.'nın (32) 2008'daki 20 sağlıklı bireyin probiyotik mikroorganizmaları tablet formunda 10 gün boyunca tükettikleri çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yukarıdaki ortak sonuçların aksine Montalto ve ark.'nın (147) 2004 yılındaki çalışmasında, 45 gün boyunca sıvı veya tablet formunda tüketilen probiyotik laktobasiller tükürükteki laktobasil miktarını arttırırken *S. mutans* seviyesinde değişikliğe neden olmamıştır.

Halitosis popülasyonun büyük bir çoğunluğunu etkileyen bir durumdur. Ağız kokusunun birçok sebebi olsa da esas sebep olarak özellikle periodontal cep ve dilin dorsumunda yer alan Gr(-) bakteriler tarafından üretilen uçucu sülfür bileşikleri (USB) gösterilir. Burton ve ark.'nın (26) çalışmasında, ağız antimikrobiyal bir ajan ile çalkalandıktan sonra probiyotik mikroorganizmalardan *Streptococcus salivarius* K12'nin pastil şeklinde tüketiminin, USB düzeyini %85 kadar azalttığı rapor

edilmiştir. *Weissella cibaria*'nın da *in vivo* ve *in vitro* olarak USB düzeyinin azalmasına neden olan diğer bir probiyotik mikroorganizma olduğu belirtilmiştir. *W. cibaria*'nın USB'nin açığa çıkmasına neden olan mikroorganizmalardan *F. nucleatum*'a inhibitör etkisi yaparak ağız kokusunu azalttığı rapor edilmiştir (104). Probiyotik tüketimiyle ağızda kokuya neden olan bileşenlerin kaynağı azaltılmış olur.

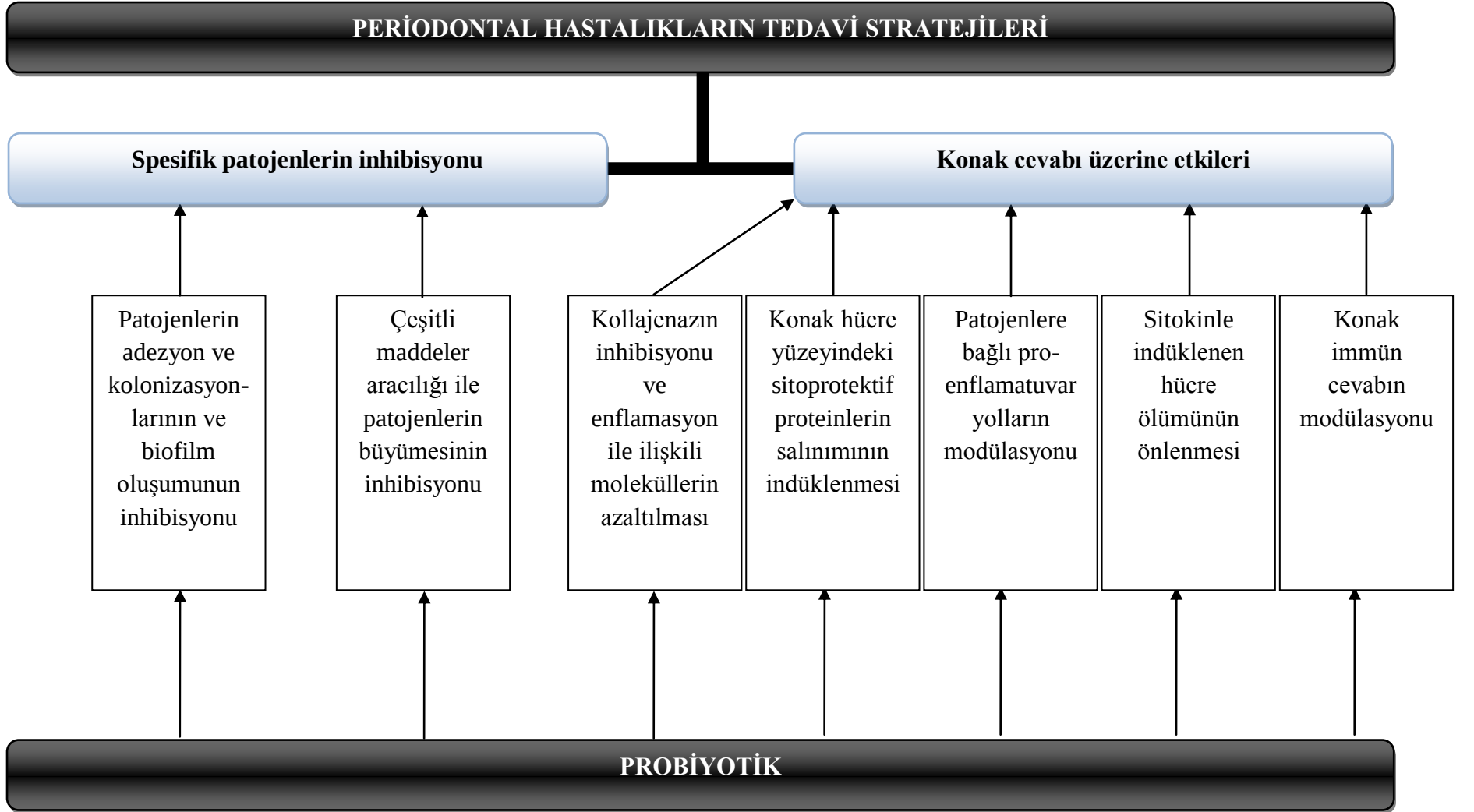
C. albicans, ağzın normal florasında bulunan, oral fungal enfeksiyonların en önemli nedenidir. Probiyotik mikroorganizmalar, *Candida* türlerinin patojenik potansiyelini azaltabilir ve semptomları hafifletebilir. Yapılan bir çalışmada, yaşlı bireylerde 16 hafta probiyotik mikroroganizma içeren peynir tüketiminin yüksek olan mantar düzeyini azaltırken tükürük salgısı azlığını da kontrol ettiği rapor edilmiştir (84).

4.5.3. Probiyotikler ve periodontal hastalıklar

Günümüzde ağız sağlığı ile ilgili pek çok yenilik ve gelişmeler olmasına rağmen halen periodontal hastalıklar ve diş çürükleri ağız hastalıklarının küresel yükünün önemli bir bölümünü teşkil etmektedir. Periodontal hastalıklar, Gr(-) anaerob bakterilerin baskın olduğu periodontopatojenlerin, kompleks yapı ve aktivitelerinin ve bunlara karşı gelişen konak cevabın bir sonucu olarak ortaya çıkarlar (80). Supra ve subgingival biofilm içindeki bakterilerin periodontal hastalıkların gelişmesinde ana etiyolojik faktör olarak rol oynadığının ortaya konmasından bu yana, hastalıklardan korunma ve tedavi için periodontal patojenlerin baskılanması ve epitel bariyerin güçlendirilmesi, böylece kişilerin enfeksiyonlara yatkınlıklarının azaltılması konusuna odaklanılmıştır. Güvenilir olarak kabul edilen probiyotik mikroorganizmalar, eğer biofilm içerisinde kendine yer edinir, patojen mikroroganizmaların gelişim ve metabolizmalarını baskılar ise periodontal sağlık lehine etki gösterebilir düşüncesi çalışmalara hız vermiştir (221). Probiyotiklerin periodontal sağlığa etki yolları Şekil 4.2'de gösterilmiştir (220). 1954 yılında laktik asit bakterilerinin ağız mukozasındaki enflamatuvar enfeksiyonlara yararlı etkisinin

rapor edilmesinden günümüze kadar bu konu ile ilgili yapılmış çeşitli laboratuvar, hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur (Tablo 4.5). Periodontal hastalıklar üzerindeki etkilerini ve tedaviye katkılarını inceleyen çalışmalar ise sayıca yeterli değildir (228, 230, 244).

Teughels ve ark. (230) 2007’de yaptıkları hayvan çalışmasında, SRP sonrası periodontal cebin rekolonizasyonunu, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *T. forsythia* gibi periodontopatojenlerin tutunmasını başka mikroorganizmalar ile engelleyerek, periodontal sağlığa uygun şekilde idame ettirilebileceğini öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada SRP’ye ilave olarak probiyotik mikroorganizmaların cep içine uygulanması sonucu subgingival bölgede periodontopatojenlerin rekolonizasyonu sadece SRP uygulanan gruba göre daha geç olmuş, enflamasyonunun belirtisi olarak gösterilen SK’da belirgin bir azalma gözlenmiştir. İnsalarda probiyotik uygulaması sonrası SK, Pİ ve Gİ değerlerinde azalmanın görüldüğü diğer çalışmalarda da ortaya konmuştur (82, 103, 115, 184, 201, 234, 242). Krasse ve ark.’nın (115) orta şiddetteki gingivitis hastalarında, *L. reuteri* ve plasebo içeren sakızı 14 gün boyunca tüketmelerinin gingivitis tedavisine ve plak üzerine etkilerini araştırdıkları klinik çalışmada *L. reuteri*’nin tükürükteki miktarı da değerlendirilmiştir. On dört gün *L. reuteri* alımı ile tükürükte *L. reuteri* kolonizasyonları görülmüştür. Pİ ve gingival enflamasyonu baskılama etkinliğinin plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Kang ve ark.’nın (103) çalışmasında, laktik asit bakterilerinden *W. cibaria*’nın *in vitro* ve *in vivo* olarak biofilm oluşumunu inhibe ettiği ve Pİ’ni istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı rapor edilmiştir. Riccia ve ark. (184) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada kronik periodontitisli hastaların *L. brevis* içeren pastilleri kullanmaları sonucu tüm hastalarda klinik parametrelerdeki iyileşme ile paralel olarak tükürük nitrit/nitrat, prostoglandin E₂, interferon- γ , matriks metalloproteinaz gibi enflamasyonla artış gösteren moleküllerin istatistiksel olarak anlamlı bir derecede baskılandığı gösterilmiştir. Shimauchi ve ark.’nın (201) gerçekleştirdiği çalışmada, *L. salivarius* WB21 içeren tabletlerin günde 3 kez 8 hafta kullanımının plasebo ile karşılaştırılması sonucu SD ve SK indeksleri her 2 grupta da azalırken, test grubu içinde sigara içen bireylerdeki azalmanın plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmada, periodontal hastalık riski yüksek olan



Şekil 4.2. Probiyotiklerin periodontal sağlığa etki yolları (220)

Tablo 4.5. Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar

YAZARLAR	PERIODONTAL DURUM (N)	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ (GÜN)	ÇALIŞMA GRUPLARI (N)	UYGULANAN TÜR	UYGULAMA ŞEKLİ/ SIKLIĞI	UYGULAMA MİKTARI	PARAMETRE	SONUÇLAR
Ishikawa ve ark. (98)	-(76)	Paralel	28	Kontrol(21) ProbiyotikA(27) ProbiyotikB(28)	<i>L. salivarius</i> TI 2711	Tablet	2×10^7 1×10^8	Tükürükte bakteri sayısı	Sadece siyah pigmentli anaerobik rodların sayısında probiyotik gruplarda anlamlı azalma görülmüştür.
Krasse ve ark. (115)	Gingivitis (59)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	14	Plasebo(18) ProbiyotikA(20) ProbiyotikB(21)	<i>L.reuteri</i> 1 <i>L.reuteri</i> 2	Sakız/ Günde 2 kez- 14 gün	1×10^8 1×10^8	Gingivitis skorları, PI	Probiyotik A grupta gingivitis anlamlı olarak azalırken, probiyotik A-B gruplarındaki PI'deki azalma anlamlıdır.
Matsuoka ve ark. (137)	Periodontitis (108)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü		Plasebo(45) ProbiyotikA(50) ProbiyotikB(13)	<i>L. salivarius</i> TI 2711 <i>L. salivarius</i> TI 2711	Tablet Tablet Tablet	2×10^8 2×10^7	SD, SK, PI, Subgingival mikrobiyolojik değişim	Üç grubun da SK, SD ve total subgingival bakteride anlamlı değişimler olmuştur. Sadece probiyotik A grubunda aktif tedavi ile <i>P. ginivalis</i> 'te anlamlı azalma ile <i>L. salivarius</i> miktarında artış gösterilmiştir.
Teughels ve ark. (230)	Av köpeğinde yapay oluşturulmuş periodontal cepler	<i>Split-mouth</i> Çift-kör	84	Tedavi yok Kontrol Probiyotik A Probiyotik B	 <i>S.salivarius</i> + <i>S. mitis</i> + <i>S. sanguinis</i>	Saf bakteri peletleri /1 kez /4 kez	 1×10^9 1×10^9	Subgingival mikrobiyolojik değişim, SK, SD, KAS	Probiyotik B grubunda kontrol grubuna göre total anaerobik, siyah pigmentli bakteri ve <i>Campylobacter rectus</i> sayısında anlamlı bir azalma ile birlikte ceplerdeki rekolonizasyonda bir bakteri engeli olduğu gösterilmiştir. SK'da yine bu grupta anlamlı bir azalma vardır.

Tablo 4.5. Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar (devam)

YAZARLAR	PERIODONTAL DURUM (N)	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ (GÜN)	ÇALIŞMA GRUPLARI(N)	UYGULANAN TÜR	UYGULAMA ŞEKLİ/ SIKLIĞI	UYGULAMA MİKTARI	PARAMETRE	SONUÇLAR
Shimauchi ve ark. (201)	Periodontitis (66)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü	56	Plasebo(33) Probiyotik(33)	Xylitol <i>L. salivarius</i> WB21+ Xylitol	Sakız/ Günde 3 kez-8 hafta	6.7×10^8	SD, Gİ, Pİ, SK, Tükürük laktoferrin, laktobasil düzeyi	Probiyotik grubunda sigara kullanan bireylerde, Pİ ve SD'deki azalma plasebo grubuna göre anlamlıyken, bu bireylerde tükürük laktoferrin düzeyinde de anlamlı bir azalma vardır.
Mayanagi ve ark. (138)	Sağlıklı (66)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	56	Plasebo(32) Probiyotik(34)	Xylitol <i>L. salivarius</i> WB21+ Xylitol	Tablet/ 8 hafta	2×10^9	Subgingival mikrobiyolojik değişim	<i>Lactobacil</i> tüketimi sonucu total periodontopatojenik bakteri sayısında azalma tespit edilmiştir.
Staab ve ark. (217)	Gingivitis (50)	Paralel Plasebo - kontrollü Randomize	60	Plasebo(18) ProbiyotikA(20)	<i>L.reuteri</i> 1	Süt/ Günde 2 kez-14 gün	1×10^8	Papilla SK, İnterproksimal /Turesky Pİ, DOS'taki Polimorfonükleer elastaz, matriks metalloproteinaz-3	Elastaz ve metalloproteinaz-3 aktivitesinde etkin olduğu saptanmıştır.
Tsubura ve ark. (233)	Periodontitis (54)		30	Plasebo(32) Probiyotik(34)	<i>Bacillus subtilis</i>	Gargara /28 gün	2×10^9	SD, SK, BANA	Patojen seviyesinde azalma, Gİ'de gelişme görülmesine karşın, SD ve SK indekslerinde değişim yoktur.

Tablo 4.5. Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar (devam)

YAZARLAR	PERİODONTAL DURUM (N)	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ (GÜN)	ÇALIŞMA GRUPLARI (N)	UYGULANAN TÜR	UYGULAMA ŞEKLİ/ SIKLIĞI	UYGULAMA MİKTARI	PARAMETRE	SONUÇLAR
Twetman ve ark. (234)	Gingivitis (42)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	28	Kontrol PP(13) Probiyotik AP(14) Probiyotik AA(15)	<i>L.reuteri</i>	Sakız/ Günde 2 kez (A/P) 14 gün	1×10^8 1×10^8	SK, DOS enflamatuvar mediatörleri	SK indeksinin ve proenflamatuvar sitokinlerin azalmasında etkin olduğu görülmüştür
Zahradnik ve ark. (251)	Periodontitis (20)	Açık etiketli çalışma	56 84	Güvenilirlik(8) Etkinlik(12)	<i>S. oralis</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. rattus</i>	Gargara /günde 2 kez 28 gün	1×10^8 / 1×10^6 1×10^8	<i>S. mutans</i> , <i>A.actinomycetem-comitans</i> , <i>T. forsythensis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>C. rectus</i> düzeyleri	Tükürükteki, periodontal patojenlerin dental ve subgingival sayısında plaktaki azalma görülmüştür.
Harini ve Aneundi (82)	Gingivitis (45)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü	14	Plasebo(15) Probiyotik(15) Klorheksidin (15)	Su Veri yok Veri yok	Gargara 14 gün	Veri yok	Pİ, Gİ	Probiyotik içerikli gargaranın plak birikiminin ve gingival enflamasyonun azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür.
Vivekananda ve ark. (244)	Kronik periodontitis (30)	Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize Split-mouth	42	Plasebo SRP+Plasebo Probiyotik SRP+Probiyotik	<i>L.reuteri</i>	Pastil/ Günde 2 kez 21.-42. günler	1×10^8	Pİ, Gİ, SD, KAS, SK	SRP ile probiyotik pastilin birlikte kullanıldığı grupta diğer gruplara göre Pİ, Gİ, SK ve SD gibi periodontal klinik parametrelerde anlamlı azalmalar ile birlikte anlamlı ataşman kazancı görülmüştür. Tüm probiyotik gruplarında <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> ve <i>P. intermedia</i> düzeyleri azalmıştır.

Tablo 4.5. Periodontoloji alanında probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalar (devam)

YAZARLAR	PERIODONTAL DURUM (N)	ÇALIŞMA DİZAYNI	TAKİP SÜRESİ (GÜN)	ÇALIŞMA GRUPLARI (N)	UYGULANAN TÜR	UYGULAMA ŞEKLİ/ SIKLIĞI	UYGULAMA MİKTARI	PARAMETRE	SONUÇLAR
Slawik ve ark. (204)	Sağlıklı(28)	Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	28	Plasebo(11) Probiyotik(17)	<i>L. casei</i> <i>Shirota</i>	Süt/ Günde 1 kez- 28 gün		Pİ, Gİ, SK, DOS	SK ve DOS hacmindeki artış 4. haftada probiyotik grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdır.
Iniesta ve ark. (95)	Gingivitis (40)	Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	56	Plasebo(20) Probiyotik(20)	<i>L. reuteri</i>	Tablet/ Günde 1 kez- 28 gün	2×10 ⁹	Pİ, Gİ, Mikrobiyolojik değişim	8. haftada yapılan klinik değerlendirmelerde gruplar arası herhangi bir farklılık yokken probiyotik grubunda tükürük total anaerobik yükün 4. haftada, <i>P. gingivalis</i> miktarının da 8. haftada anlamlı derecede azaldığı görülmüştür.
Teughels ve ark. (228)	Kronik Periodontitis (30)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	84	Plasebo+SRP (15) Probiyotik+SRP (15)	<i>L. reuteri</i>	Pastil/ Günde 2 kez- 12 hafta	1×10 ⁸	Pİ, Gİ, SD, Dişeti çekilmesi, SK, Mikrobiyal analiz	12 haftada 2 grupta da tüm klinik parametrelerde anlamlı azalma vardır. Orta ve derin SD'lerindeki ve KAS'deki azalmanın test grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Mikrobiyolojik kısmında <i>P. gingivalis</i> seviyesinin sub-supragingival ve tükürük örneklerinde, <i>P. intermedia</i> seviyesinin tükürük örneklerinde test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma vardır.
Vicario ve ark. (242)	Kronik Periodontitis (19)	Paralel Çift-kör Plasebo-kontrollü Randomize	30	Plasebo(10) Probiyotik(9)	<i>L. reuteri</i>	Tablet/ günde 1 kez 30 gün	2×10 ⁸	Pİ, SK, SD	Test grubunda tüm klinik parametrelerde çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken, kontrol grubunda istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir.

bireylerin, ağız sağlığının gelişmesi ve idamesi için probiyotik tüketmelerinin yararlı olabileceği ifade edilmiştir. Twetman ve ark.'nın (234) orta şiddette gingival enflamasyonun görüldüğü hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, *L. reuteri* ATCC 55730 ve 5289 içeren sakızların veya plasebo sakızların günde 2 kez, 10 dakika boyunca, 2 hafta çiğnemesi durumunda SK, DOS hacmi ve proenflamatuvar sitokin düzey değişimleri incelenmiştir. Tüm gruplarda SK düzeyinin ve DOS hacminin çiğneme periyodu boyunca azaldığı, ancak sadece probiyotik kullanan gruplarda bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ayrıca günde 2 adet probiyotik sakız kullanan grupta DOS proenflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-8 seviyesinde anlamlı derecede azalma olduğu rapor edilmiştir. Harini ve ark.'nın (82) sağlıklı çocuklar üzerinde klorheksidin ve probiyotik içeren gargara Pİ ve Gİ üzerine etkilerinin klinik olarak araştırıldığı kontrollü çalışmada, Gİ'in probiyotik gargara kullanan grupta klorheksidin gargara kullanan gruba kıyasla anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Vicario ve ark.'nın (242) başlangıç ve orta şiddetli 20 KP hastasının dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmada, *L. reuteri* Prodentis tabletleri test grubuna günde 1 kez olmak üzere 30 gün boyunca verilmiştir. Başlangıçta ve 30. günde Pİ, SK ve SD'den oluşan klinik ölçümler yapılmıştır. Test grubunda tüm klinik parametrelerde çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görülürken, kontrol grubunda başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Probiyotik kullanımını mikrobiyolojik açıdan değerlendiren çalışmalara bakıldığında (90, 98, 111, 219, 251, 253), Ishikawa ve ark. (98) tarafından yapılan çalışmanın *in vitro* kısmında, *L. salivarius* TI 2711'in (LS 1), ortak kültürde 6-12 saat içinde *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *P. nigrescens* gibi periodontopatojenleri öldürmeye başladığı, *P. gingivalis*'i 24 saat içinde tamamen öldürdüğü tespit edilmiştir. Çalışmanın klinik kısmında ise 57 bireyin LS 1 içeren tabletleri 4 hafta tüketmeleri sonrasında, tükürükteki periodontopatojen miktarının azaldığı; total bakteri, *Lactobacillus* ve *Streptococcus* sayısının değişmediği, tükürük pH'sının nötralize olduğu gösterilmiştir. Koll-Klais ve ark.'nın (111) çalışmada, *Lactobacillus* türlerinin kompozisyonlarının periodontal sağlıklı ve hastalıklı bireylerde farklılık gösterdiği, homofermentatif mikroorganizmalar olarak adlandırılan laktik asit bakterilerinin KP hastalarında daha az bulunduğu ortaya

konmuştur. Ayrıca bu çalışmada, tüm *Lactobacillus* türleri *S. mutans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* bakterilerinin büyümesini baskılayarak antimikrobiyal etki göstermiştir. Stamatova ve ark.'nın (219) *in vitro* çalışmasında *Lactobacillus* türlerinin *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* gibi periodontopatojenler üzerine antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışma sınırları içinde *A. actinomycetemcomitans*'ın *Lactobacillus*'a en duyarlı tür olduğu görülmüştür. Zahrandnik ve ark.'nın (251) yaptığı pilot çalışmada 4 hafta boyunca günde 2 kez probiyotik bakteri içeren gargara tüketiminin *S. mutans* ve bazı periodontopatojenler üzerine muhtemel etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin genç, sağlıklı ve sayıca yetersiz olmasına rağmen, probiyotiklerin tükürükteki dental patojenleri ve subgingival alandaki periodontopatojenleri baskıladığı bulunmuştur. Zhu ve ark.'nın 2010 yılındaki *in vitro* çalışmasında *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium* gibi yoğurt probiyotik bakterileri ile periodontal patojenlerin ilişkileri incelenmiştir. Çalışmada probiyotik bakteriler ilk aşılandığında; *Bifidobacterium*'un *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. circumdentaria* ve *P. nigrescens*; *L. acidophilus*'un *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. circumdentaria*, *P. nigrescens* ve *Peptostreptococcus anaerobius* mikroorganizmalarını; *L. bulgaricus*'un *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. nigrescens*'i; *S. thermophilus*'un ise *P. gingivalis*, *F. nucleatum* ve *P. nigrescens*'i inhibe ettiği ortaya konmuştur (253). Hojo ve ark.'nın (90) *Bifidobacterium* ile yaptıkları *in vitro* çalışmada, tükürükte *Bifidobacterium*'un varlığında *P. gingivalis*'in büyüme faktörü olan K vitamini konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Bu azalmanın *P. gingivalis* gelişimini etkileyeceği sonucuna varılmıştır.

Diğer taraftan literatürde probiyotiklerin klinik etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (78, 95, 137, 138). Matsuoka ve ark.'nın (137) yaptığı kontrollü klinik çalışmada, LS 1 tüketiminin subgingival flora üzerindeki etkisi başlangıç, 4., 12. ve 16. haftalarda değerlendirilmiştir. Klinik parametrelerde farklılık bulunmasa da test grubunda 12. haftada *P. gingivalis* sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile birlikte LS 1 miktarında anlamlı bir artış gösterilmiştir. Sonuç olarak LS 1'in subgingival alana geçerek *P. gingivalis*'e etki ettiği vurgulanmıştır. Mayanagi ve ark.'nın (138) sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında

gerçekleştirdikleri kontrollü klinik çalışmada, *L. salivarius* WB21 içeren veya içermeyen tabletler 8 hafta boyunca kullanılmıştır. Klinik parametrelerde farklılık görülmemiş ancak, başlangıç, 4. ve 8. hafta alınan subgingival mikrobiyolojik örnek sonuçlarında 4. haftada test grubunda *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* ve *T. forsythia* sayısında anlamlı azalma görülmüştür. Iniesta ve ark. (95) tarafından gingivitis hastalarında gerçekleştirilen çalışmada, ilk 4 hafta standardize edilen ağız hijyeni uygulaması sonrası *L. reuteri* içeren veya plasebo tabletlerin 28 gün tüketiminin ardından ve 8. haftada yapılan klinik değerlendirmelerde gruplar arası herhangi bir farklılık yokken tükürük test grubunda total anaerobik yükün 4. haftada, *P. gingivalis* miktarında 8. haftada anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Hallstrom ve ark. (78) 2013 yılındaki deneysel gingivitis çalışmasında *L. reuteri* içerikli pastilin günlük kullanımının klinik periodontal parametrelerin yanında DOS hacmi, enflamatuvar markerlar ve supragingival MDP'deki periodontopatojenler üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Test ve kontrol grubunda lokal plak birikimi tespit edilmiş olsada DOS hacmindeki artış sadece kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol ve test grupları enflamatuvar marker ve supragingival MDP'deki periodontopatojenler açısından karşılaştırıldığında benzer bulgular elde edildiğinden, probiyotik içerikli pastilin günlük kullanımının plak birikimi, enflamatuvar reaksiyon ve biofilmin yapısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Rus bilim adamlarının, periodontal hastalıklarının tedavisinde probiyotik kullanımına yönelik yayınları Rusça olup uluslararası veritabanlarında tam metinlerine ulaşamamaktadır. Bu çalışmaların yalnızca İngilizce özetlerine ulaşılabilir. Yapılan çalışmaların birinde, gingivitis ve çeşitli şiddetteki periodontitis hastalarında probiyotik içeren 'Bifidobacterin' ve 'Acilact' adındaki tabletler ile kontrol grubunda tantum verde tablet kullanılmıştır. Sonuç olarak mikrofloranın normale dönmesinde probiyotiklerin etkili olduğu vurgulanmıştır (69). Diğer bir çalışmada *L. casei* içeren periodontal pat, kronik generalize periodontitis hastalarına tedavi ile kombine olarak uygulandığında periodontal ceplerdeki periodontopatojenlerin ve *C. albicans* sayısının önemli miktarda azaldığı ve bu azalmanın da 10-12 hafta süresince devam ettiği görülmüştür (245).

Probiyotikler ve periodontal sağlık üzerine yapılan çalışmaların çoğu sağlıklı veya (deneysel) gingivitisli bireylerde veya yerleşmiş biofilme sahip olan hastalarda gerçekleştirilmiştir (204, 217, 228, 244). Biofilm zarar gördüğünde antibiyotiklerin daha etkili olduğu bilinmektedir (18). Buradan yola çıkarak probiyotik uygulaması öncesi biofilm yapısının bozulma gerekliliği düşünülmektedir (228). Bugüne kadar periodontitis hastalarında SRP sonrası probiyotik kullanımını içeren literatür bilgilerimiz dahilinde 2 çalışma mevcuttur (228, 244). Vivekananda ve ark.'nın (244) KP hastalarında gerçekleştirdiği *split-mouth* alışmada *L. reuteri* içeren Prodentis pastilleri SRP ile birlikte kullanılmıştır. Hasta gruplarından bir tanesi plasebo altında SRP uygulanan ve uygulanmayan işlemleri içerir. Diğer grup ise probiyotik ile SRP beraber ve tek başına probiyotik kullanımı değerlendirilmiştir. SRP ile probiyotik pastilin birlikte kullanıldığı grupta diğer gruplara göre Pİ, Gİ, SK ve SD gibi periodontal klinik parametrelerde anlamlı azalmalar ile birlikte anlamlı ataşman kazancı görülmüştür. Probiyotik tek başına veya SRP ile birlikte uygulandığında *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* düzeyleri azalmıştır. Çalışmada *L. reuteri* Prodentis pastillerinin; plak inhibisyonu, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri vurgulanarak periodontal tedavilere ek olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Teughels ve ark.'nın (228) 2013 yılında yayınladıkları çalışmada ise test grubundaki 15 hasta SRP ile birlikte *L. reuteri* içeren pastilleri, kontrol grubundaki 15 hasta ise SRP ile birlikte plasebo pastilleri 12 hafta boyunca günde 2 kez tüketmişlerdir. On iki hafta sonunda yapılan değerlendirmelerde her 2 grupta da tüm klinik parametrelerde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Ancak, 12 hafta sonunda orta ve derin SD'ne sahip ceplerde azalmanın ve ataşman kazancının probiyotik kullanan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmanın mikrobiyolojik kısmında 12 hafta sonunda probiyotik grubunda kontrol grubuna göre *P. gingivalis* seviyesinin subgingival, supragingival ve tükürük örneklerinde, *P. intermedia* seviyesinin tükürük örneklerinde anlamlı azalma gösterdiği görülmüştür. SRP sonrası probiyotik kullanımını içeren bu 2 çalışmada *Lactobacillus* türleri kullanılmış ve yetişkin periodontitis hastalarında SRP sonrası probiyotik kullanımının klinik ve mikrobiyolojik sonuçları geliştirebileceği vurgulanmıştır. Literatürde *Bifidobacterium* bakterilerin kullanıldığı tedavi etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. *Bifidobacterium*'un

probiyotik olarak önemi ve etkinliği göz önüne alınarak bu çalışmada yoğurt içerisinde yer alan *B. animalis subsp. lactis DN-173 010*'nun SRP üzerine ilave katkısı değerlendirilecektir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmada yer alan bireyler, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, detaylı sistemik ve dental anamnezleri ile klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda periodontal açıdan horizontal kemik kayıplarıyla karakterize KP teşhisi konulan (9) gönüllüler arasından seçildi.

Bu bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı;

1. SD<7 mm'den az bölgelerin olması,
2. Herhangi bir sistemik hastalığın bulunmaması,
3. Daha önceden cerrahi periodontal tedavi ve son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olması,
4. Probiyotik desteği almamış olması,
5. Laktoza veya fermente süt ürünlerine karşı alerjik reaksiyonu olmaması,
6. Son 3 ay içerisinde antibiyotik, antienflamatuvar kullanmamış olması,
7. Yaygın ve açık çürük lezyonlarının olmaması,
8. Sigara kullanmaması.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 30.03.2011 tarihinde ve 24 onay sayısı ile onaylandı (Ek 1).

Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce dişeti hastalığı, hastalığın ana etkeni olan MDP, ağız hijyeni işlemleri ile uygulanacak tedavi, probiyotikler, probiyotik yoğurt, subgingival mikrobiyolojik örnekler ile çalışmanın amacı ve planı hakkında szlu ve yazılı olarak bilgi verildi. Çalışmanın herhangi bir aşamasında gerekçe belirtmeden çalışmadan ayrılacakları ve bu durumun periodontal tedavilerinin devamını etkilemeyeceği belirtildi. Özel olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formları (Ek 2) doldurularak hastaların çalışmaya katılımları için onayları alındı.

5.2. Probiyotik Yoğurt Seçimi

Doğal yoęurt¹ ve *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010 içeren sade probiyotik yoęurt² seçilmiştir. Bu 2 tip yoğurt arasında koku ve renk farkı bulunmamakla birlikte doğal yoğurtta probiyotik bakteri bulunmamaktadır. Seçilen probiyotik yoğurdun 110 g'lık günlük tüketim miktarı yaklaşık 10⁹ koloni oluşturma birimi *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010 içermektedir.

5.3. Çalışma Grupları

Çalışma randomize, paralel, tek kr ve kontrollü olarak planlandı. Hastaların hangi gruba dahil edileceği [quickcalcs](http://www.graphpad.com) (www.graphpad.com) programı kullanılarak oluşturulan randomizasyon tablosuna göre belirlendi. Hastalar tedaviye geliş sırasına göre randomizasyon tablosunun gösterdiği gruba yerleştirildi (Tablo 5.1).

¹Danone® yoğurt, Lüleburgaz, Türkiye

²Danone Activia® Sade, Lüleburgaz, Türkiye

Tablo 5.1. Randomizasyon tablosu

HASTA NO	GRUP NO	HASTA NO	GRUP NO
1	1	16	2
2	2	17	2
3	1	18	1
4	1	19	2
5	1	20	2
6	2	21	1
7	2	22	1
8	1	23	2
9	1	24	2
10	1	25	1
11	2	26	1
12	2	27	1
13	1	28	2
14	2	29	2
15	1	30	2

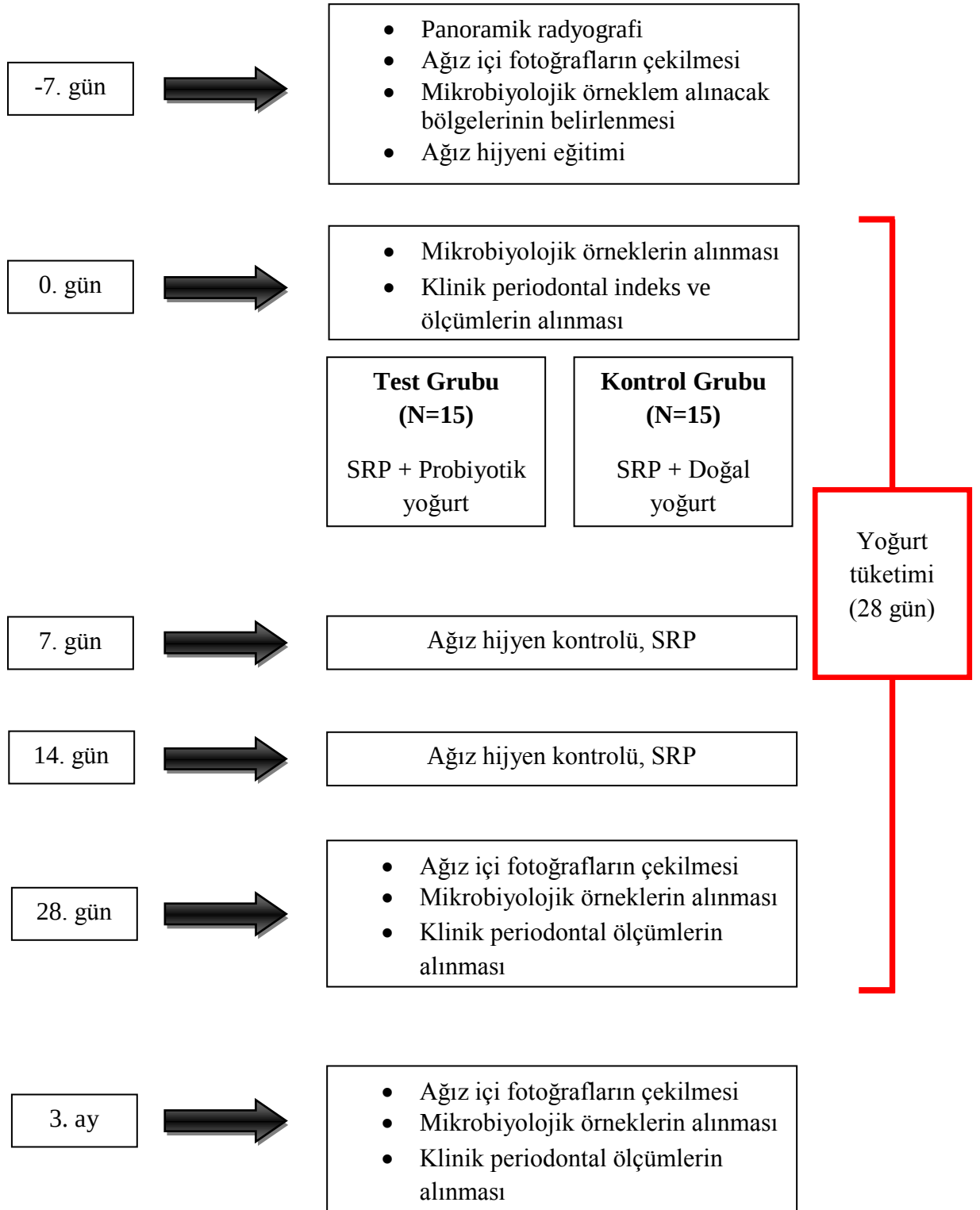
I. Grup (Test grubu N=15): Gruba dahil edilen her bireyin *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010 probiyotik içeren yoğurdu günde bir kez olmak üzere 4 hafta (95, 137, 184, 230, 242, 251) boyunca tüketmesi sağlandı.

II. Grup (Kontrol grubu N=15): Gruba dahil edilen her bireyin doğal yoğurdu günde bir kez olmak üzere 4 hafta boyunca tüketmesi sağlandı.

5.4. Çalışma Planı

Araştırmaya toplam 30 gönüllü hasta dahil edildi. Çalışma planı Şekil 5.1’de görülmektedir. Çalışmaya başlamadan önce hastaların detaylı sistemik ve dental anamnezi alındı. Hastanın adı-soyadı, adresi, cinsiyeti ve yaşı gibi kişisel bilgileri, geçmişte ve mevcut sistemik durumu, geçirmiş olduğu operasyonlar, varsa kullanmakta olduğu ilaçlar, bu ilaçların dozu ve kullanım süresi gibi bilgiler kaydedildi.

Çalışmanın 0. gününde tüm hastalardan ağız içi fotoğraflar çekildi, tüm hastaların önceden tayin edilen üst molar ve çapraz çene alt keser bölgelerinde ($95 \leq SD < 7$ mm olan toplam 2 periodontal cep bölgesinden *paper point* ile subgingival mikrobiyolojik örnekler alındı ve tüm dişlerin klinik indeks ölçümleri yapıldı (Ek 3). Hastalara ağız hijyeni kapsamında diş fırçalama eğitimi verildi. Günde 2 kez dişlerini fırçalamaları ve günde 1 kez fırçalamayı takiben ara yüz fırçası ile ara yüz temizliği yapmaları tavsiye edildi. Yine çalışmanın 0. gününde tüm hastalara birinci seans tüm ağız SRP işlemi uygulandı. Şekil 5.1’de görüldüğü gibi, planlanan zaman aralıklarında SRP işlemlerine devam edildi. Yoğurt tüketimi 0. gün ile 28. gün arasında devam etti. Subgingival mikrobiyolojik örneklerin alımı, klinik indeks ölçümlerinin yapılması ve ağız içi fotoğrafların çekilmesi 0. ve 28. gün ile 3. ayda yapıldı. Tüm bireylere yoğurt tüketimini takiben 1 saat içinde diş fırçalama yapılmaması ve herhangi bir gıda tüketilmemesi konusunda uyarıda bulunuldu. Yoğurtların tüketilme zamanı kahvaltı ile öğle yemeği arasında ara öğün olarak belirtildi.



Şekil 5.1. Çalışma planı

5.5. Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmaya dahil edilen bireylerin periodontal tedavileri ve klinik ölçümleri bir hekim (HÖ) tarafından tek kör yöntemle yapıldı. Araştırma kapsamındaki klinik indeks ve ölçümlerin birbirlerini olumsuz yönde etkilemelerini önlemek için ölçümler belirli bir sıra ve düzen içerisinde yapıldı. Ölçümler özel hazırlanmış veri kayıt formlarına (Ek 3) 0., 28. gün ve 3. ayda 8 no'lu dişler hariçler ağızdaki tüm dişler için kaydedildi. Bu işlemler sırasında muayene sondu ve 0.5 mm çapında periodontal sonda* kullanıldı.

5.5.1. Plak indeks

Supragingival MDP miktarı Silness ve Loe (202) tarafından geliştirilen Pİ ile belirlendi. Dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki MDP gözle ve muayene sondu ile incelendi. Tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-lingual olmak üzere 4 yüzündeki MDP miktarına 0 ile 3 arasında indeks değerleri verildi.

Bu indekse göre:

0: Gözle bakıldığında ve muayene sondu ile muayene edildiğinde dişeti kenarında MDP yoktur.

1: Dişeti kenarında MDP gözle zor seçilirken sadece sond ile muayenede sondun ucunda MDP gözlenmektedir.

2: Dişeti bölgesinde gözle görülebilen ince ve orta düzeyde MDP vardır, interdental bölge tamamen dolmamıştır.

3: Dişeti kenarında, dişeti oluşu içerisinde ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda MDP vardır, interdental bölge tamamen dolmuştur.

*University of North Carolina, PCPUNC15, Hu-Friedy Ins Co, ABD

5.5.2. Gingival indeks

Tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-lingual olmak üzere 4 yüzünde papiller ve marjinal dişetinin renk, ödem, kıvam ve kanama durumuna göre 0-3 arasında değer verildi.

Löe ve Silness'in (130) gingival indeks değerlerine göre:

0: Normal dişeti

1: Dişetinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak SK yoktur.

2: Orta derecede iltihap görülür, dişetinde kırmızılık, ödem ve parlaklık vardır, SK mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır, ülserasyon olabilir. kendiliğinden kanamaya eğilim söz konusudur.

5.5.3. Sondalama derinliği

Her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere 6 noktasından dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe periodontal sond ile ölçülerek kaydedildi.

5.5.4. Klinik ataşman seviyesi

Tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere 6 noktasından mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe periodontal sond ile ölçülerek KAS olarak kaydedildi.

5.4.5. Sondalamada kanama

SD ölçümünü takiben ilk 30 saniye içerisinde meydana gelen kanama, tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mesio-lingual, mid-lingual, disto-lingual olmak üzere 6 noktadan var (+) veya yok (-) şeklinde kaydedildi. Var olarak kaydedilen bölgelerin sayısı tüm ağızda değerlendirilen bölgelerin sayısına oranlanarak SK yüzdesi hesaplandı.

5.6. Mikrobiyolojik İşlemler

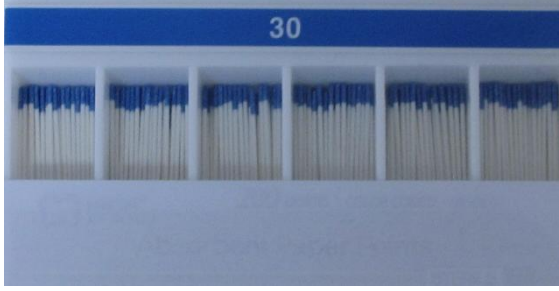
5.6.1. Subgingival mikrobiyolojik örneklerin elde edilmesi ve saklanması

Tüm hastalardan mikrobiyolojik örnekler, önceden tayin edilen $4 \leq SD < 7$ mm olan 2 periodontal cep bölgesinden tedavi öncesi (0. gün), 28. gün ve 3. ay olmak üzere 3 dönemde aynı dişlerden alındı.

Mikrobiyolojik örnekler alınırken;

1. Örnek alınacak bölgelerin çevresi steril gazlı tamponla izole edildi.
2. Dişler yüzeyinde bulunan supragingival MDP periodontal küret ve steril küçük pamuk peletlerle uzaklaştırıldı.
3. Kanamanın olmamasına dikkat edilerek 30 numaralı steril *paper point** (Resim 5.1a) subgingival alana hafif direnç hissedilene kadar yerleştirildi ve 20 sn beklendi (Resim 5.1b).
4. Alınan örneklerin bölgeden uzaklaştırılması sırasında çevre dokularla temas etmemesine ve tükürük ile kontamine olmamasına özen gösterildi.

*Paper Points, Dia Dent, Kore



Resim 5.1a. 30 numaralı steril *paper point*



Resim 5.1b. Subgingival bölgeden *paper point* ile mikrobiyolojik örnek toplanması

5.6.2. Subgingival mikrobiyolojik örneklerin kültür yöntemiyle incelenmesi

Alınan subgingival mikrobiyolojik örnekler her hastanın her ölçüm döneminde aseptik koşullarda 4.5 ml *phosphate-buffered saline*¹ içeren tüplere aktarıldı. Homojen dağılım sağlamak amacıyla, tüpler 30 sn süreyle vorteks² karıştırıcıda karıştırıldı ve bu karışımın seri bir şekilde on katlı sulandırılmaları yapıldı. Uygun sulandırmalardan (10^{-1} , 10^{-2} , ... 10^{-6}) 0.1 ml'lik 2 ayrı hacim alınarak %0.0005 *hemin*³, %0.00005 *menadion*⁴ ve %5 oranında koyun kanı ile zenginleştirilmiş *trypticase soy agar*⁵ dökülen 2 petri kutusuna steril yavrulu tüp yardımıyla homojen olarak yayıldı. Birinci besiyeri anaerop koşullarda (Gas Pak Jar)⁶ 37°C'de 7-10 gün, ikinci ise %5 CO₂ sağlayan etüvde⁷ 37°C'de 5 gün bekletildi. Besiyerlerinde üreyen mikroorganizmaların kolonileri sayıldı, oksijene karşı durumlarına göre fakültatif anaerop ve ZA olmak üzere 1 ml'deki sayısı ve oranı kaydedildi. Yukarıda belirtilen uygun sulandırmalardan bir ayrı hacim daha alındı, *Bifidobacterium* mikroorganizmaların üretiminde kullanılan *Bifidobacterium Selective Agar*⁸'a aynı yöntemle ekildi. Bu besiyeri 37°C'de anaerop koşullarda 3 gün bekletildi ve daha sonra üreyen *Bifidobacterium* türlerinin toplu sayımı yapıldı.

¹Phosphate Buffered Saline, Oxoid LTD, İngiltere

²Vorteks, Elektro-Mag, Türkiye

³Hemin, Sigma Chemical Co, ABD

⁴Libavit K, Meta İlaç Sanayi AŞ, Türkiye

⁵Tryptic Soy Agar, Merck, 64271 Darmstadt, Almanya

⁶AneroJar™ Assembly, Oxoid LTD, İngiltere

⁷CO₂ Incubator, Sanyo Electric Co, Japonya

⁸*Bifidobacterium Selective Agar*, Sigma Aldrich, Almanya

5.7. Klinik İşlemler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara -7. günde ağız hijyeni kapsamında, önce model üzerinde, daha sonra da kendi ağızlarında modifiye Bass fırçalama yöntemi (17, 167) ile diş fırçalama öğretilti. Sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben ara yüz temizliği amacıyla günde 1 kez uygun boyutta arayüz fırçası kullanmaları istendi. Bir hafta sonra tüm hastaların ağız hijyen seviyeleri kontrol edilerek gerekli düzeltmeler ve uyarılardan sonra SRP işlemi uygulandı.

Tüm ağızı kapsayan bu mekanik periodontal işlem ultrasonik cihaz¹ ve Gracey küretleri² ile birer hafta arayla toplam 3 seans yapıldı. Seans sonlarında mikromotora takılan kıl fırça ve temizleme patı ile diş yüzeylerine polisaj yapıldı. Merkezi kapanışta, protruziv ve lateral hareketler yaptırılarak okluzyon kontrol edildi ve varsa fremitus hissedilen dişlerden aşındırma yapılarak okluzyon uyumlandı.

5.8. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 15 paket programı³ kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Klinik ve mikrobiyolojik verilerin sunulmasında ve değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığı durumda *Student-t* testi, sağlamadığı durumda ise 2 grup karşılaştırmaları *Mann Whitney U* testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları *Ki Kare* testi kullanılarak değerlendirildi. Grup içi çoklu karşılaştırmalarda normal dağılım

¹ Cavitron®, BOBCAT® Pro, Densply International, ABD

² Gracey, SG 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, mini 5/4, mini 11/12, Hu-Friedy Ins Co, ABD

³ SPSS for Windows, Release 15.0, SPSS Inc, USA

gösteriyor ise *ANOVA* testi, normal dağılım göstermiyorsa *Friedman* testi kullanıldı. Alt grup analizlerde normal dağılım koşulunu sağladığında *Paired-t* test, sağlamadığında *Wilcoxon Sign* testi ile analiz edildi. Takip verilerinin gruplar arasındaki değişimi *ANOVA* testi ile belirlendi.

6. BULGULAR

6.1. Tanımlayıcı Veriler

Çalışmamızda 35-60 yaş arası sistemik olarak sağlıklı 15 kadın, 15 erkek olmak üzere toplam 30 KP hastasının yaş ortalamaları kontrol grubunda 42.27 ± 8.8 ve test grubunda 41.40 ± 6.8 olarak belirlendi. Her 2 grupta hasta sayıları, kadın\erkek oranı, yaş ortalaması, Pİ, Gİ, SD, SK, KAS, total flora (TF), ZA (%TF), *Bifidobacterium* (%TF) ve *Bifidobacterium* (%ZA) arasında başlangıç değerlerinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.1).

6.2. Klinik Bulgular

Çalışma gruplarına ait temsili birer hastanın tedavi öncesi, tedavi sonrası 28. gün ve 3. ay klinik ve tedavi öncesi radyografik görüntüleri Resim 6.1 (a-d) ve Resim 6.2 (a-d)'de sunulmuştur. Tedavi sırasında ve iyileşme süresi boyunca hastalarda herhangi bir komplikasyon veya alerjik reaksiyona rastlanmadı.

Tablo 6.1. Her bir grupta tedaviye katılan bireylere ait tanımlayıcı veriler ve başlangıç klinik parametreler

	Test Grubu	Kontrol Grubu	<i>p</i>
Hasta Sayısı	15	15	
Cinsiyet N(%)			
Kadın	7 (46.7)	8 (53.3)	0.715*
Erkek	8 (53.3)	7 (46.7)	
Yaş Ortalaması ^a	41.40±6.8	42.27±8.8	0.835*
Yaş Aralığı	35 - 57	35 – 60	
Pİ ^a	1.81±0.23	1.79±0.36	0.548*
Gİ ^a	1.46±0.34	1.44±0.30	0.874 [†]
SK (%) ^a	52.70±21.98	49.16±15.09	0.611 [†]
SD(mm) ^a	2.76±0.38	2.59±0.43	0.256 [†]
KAS (mm) ^a	2.93±0.37	2.67±0.46	0.104 [†]
TF (×10 ⁴) ^a	939.51±761.82	756.43±427.18	0.424 [†]
ZA (%TF) ^a	24.53±25.34	23.67±19.37	0.918 [†]
<i>Bifidobacterium</i> (%TF) ^a	0.05±0.12	0.04±0.06	0.947*
<i>Bifidobacterium</i> (%ZA) ^a	0.61±2.70	1.00±1.74	0.982*

*Mann-Whitney U test, [†]Student-t test, *p*<0.05

^a $\bar{X} \pm SS$, Pİ: Plak İndeks, Gİ: Gingival İndeks, SK: Sondalamada Kanama, SD: Sondalama Derinliği, KAS: Klinik Ataşman Seviyesi, TF: Total Flora, ZA: Zorunlu Anaerop



Resim 6.1a. Test grubuna ait bir hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü



Resim 6.1b. Panoramik radyografisi



Resim 6.1c. Tedavi sonrası 28. gün klinik görüntüsü



Resim 6.1d. Tedavi sonrası 3. ay klinik görüntüsü



Resim 6.2a. Kontrol grubuna ait bir hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü



Resim 6.2b. Panoramik radyografisi



Resim 6.2c. Tedavi sonrası 28. gün klinik görüntüsü



Resim 6.2d. Tedavi sonrası 3. ay klinik görüntüsü

6.2.1. Plak indeks

İki gruba ait 0., 28. gün ve 3. ayda tespit edilen ortalama Pİ değerleri Tablo 6.2’de görülmektedir. Ortalama Pİ değerleri 0. gün test grubunda 1.81 ± 0.23 ve kontrol grubunda 1.79 ± 0.36 , 28. gün sırasıyla 0.17 ± 0.08 ve 0.34 ± 0.21 ve 3. ay sırasıyla 0.18 ± 0.08 ve 0.35 ± 0.22 ’dir.

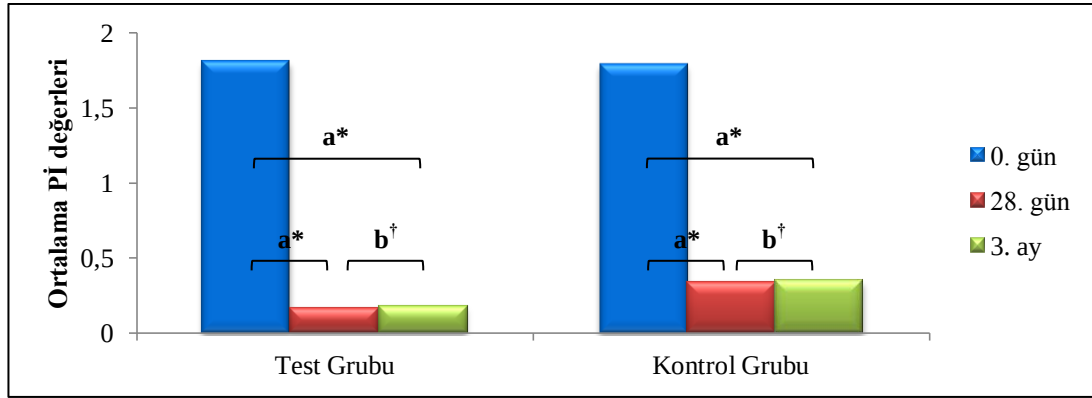
Grup içi karşılaştırmalarda, her 2 grupta da 0, 28. gün ve 3. aya ait ortalama Pİ değerlerinin çoklu kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 6.2). Her 2 grupta da 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında ortalama Pİ’de meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 6.1). İki grupta da 28. gün-3. ay arasında değerlerin hafif bir artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p = 0.001$) (Şekil 6.1).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, 0. gün ortalama Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). Probiyotik kullanan test grubunda 28. gün ve 3. ay ortalama Pİ değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha az olduğu görüldü (sırasıyla $p = 0.025$, $p = 0.028$). Gruplar arası 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay fark ortalamaları kıyaslandığında test grubundaki azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0.011$, $p = 0.010$). İki grup arasında 28. gün-3. ay fark ortalamalarına bakıldığında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0.803$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.2. Pİ'nin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması

	Test grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	<i>p</i> *
0. gün	1.81±0.23	1.79±0.36	0.548
28. gün	0.17±0.08	0.34±0.21	0.025
3. ay	0.18±0.08	0.35±0.22	0.028
<i>p</i>[†]	<0.001	<0.001	

*Mann-Whitney U test, [†]Friedman test, *p*<0.05



Şekil 6.1. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama Pİ'nin grup içi ikili karşılaştırılması. *Paired-t test, [†]Wilcoxon Sign test, ^a*p*<0.001, ^b*p*=0.001

Tablo 6.3. Pİ'e ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması

	Pİ Farkı		<i>p</i>
	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	
0. gün – 28. gün	-1.64±0.22	-1.44±0.17	0.011*
28. gün – 3. ay	0.01±0.00	0.01±0.02	0.803 [†]
0. gün – 3. ay	-1.63±0.23	-1.43±0.16	0.010*

*Student-t test, [†]Mann-Whitney U test, *p*<0.05, Pİ: Plak İndeks

6.2.2. Gingival indeks

İki gruba ait 0., 28. gün ve 3. ayda tespit edilen ortalama Gİ değerleri Tablo 6.4'de görülmektedir. Ortalama Gİ değerleri 0. gün test grubunda 1.46 ± 0.34 ve kontrol grubunda 1.44 ± 0.30 , 28. gün sırasıyla 0.11 ± 0.04 ve 0.34 ± 0.04 ve 3. ay sırasıyla 0.12 ± 0.05 ve 0.37 ± 0.05 'tir.

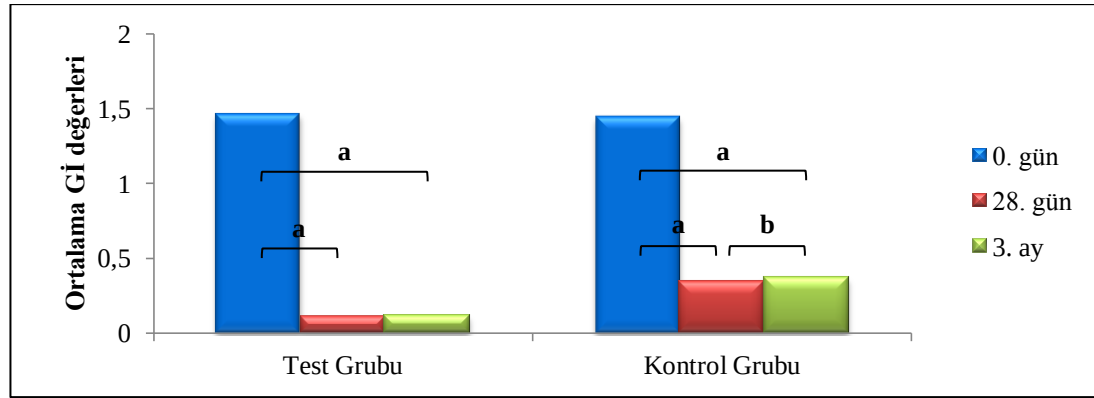
Grup içi karşılaştırmalarda, her 2 grupta da 0, 28. gün ve 3. aya ait ortalama Gİ değerlerinin çoklu kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 6.4). Her 2 grupta da 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında ortalama Gİ'de meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). Kontrol grubunda 28. gün-3. ay arasında meydana gelen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p = 0.004$), test grubunda ise anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Şekil 6.2).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, 0. gün ortalama Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.4). Test grubunda 28. gün ve 3. ay ortalama değerlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.001$). Gruplar arası 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamaları kıyaslandığında test grubu lehine anlamlı değişim değerleri saptandı (sırasıyla $p = 0.048$, $p = 0.043$, $p = 0.029$) (Tablo 6.5).

Tablo 6.4. Gİ'nin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması

	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	P
0. gün	1.46±0.34	1.44±0.30	0.874*
28. gün	0.11±0.04	0.34±0.04	<0.001 [†]
3. ay	0.12±0.05	0.37±0.05	<0.001 [†]
p[‡]	<0.001	<0.001	

*Student-t test, [†]Mann-Whitney U test, [‡]ANOVA, p<0.05



Şekil 6.2. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama Gİ'nin grup içi ikili karşılaştırılması. Wilcoxon Sign test, ^ap<0.001, ^bp=0.004

Tablo 6.5. Gİ'e ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması

	Gİ Farkı		p*
	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	
0. gün – 28. gün	-1.35±0.36	-1.11±0.28	0.048
28. gün – 3. ay	0.01±0.02	0.03±0.03	0.043
0. gün – 3. ay	-1.34±0.35	-1.08±0.27	0.029

*Student-t test, p<0.05, Gİ: Gingival İndeks

6.2.3. Sondalamada kanama

İki gruba ait 0., 28. gün ve 3. ayda tespit edilen ortalama SK yüzde değerleri Tablo 6.6'da görülmektedir. Ortalama SK değerleri 0. gün test grubunda 52.70 ± 21.98 ve kontrol grubunda 49.16 ± 15.09 , 28. günde sırasıyla, 6.42 ± 1.80 ve 17.48 ± 3.58 'e azalma gösterirken, 3. ay sırasıyla 10.58 ± 3.16 ve 22.34 ± 5.23 'tür.

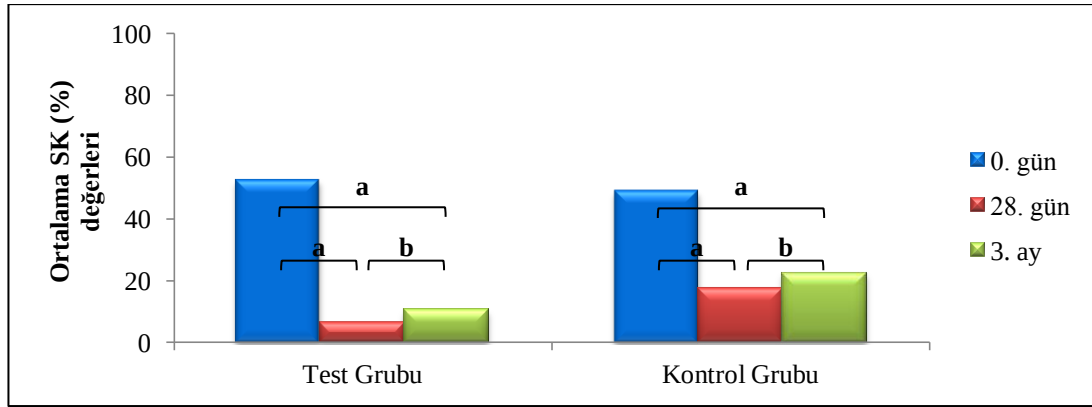
Grup içi karşılaştırmalarda, her 2 grupta da 0., 28. gün ve 3. aya ait ortalama SK değerlerinin çoklu kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 6.6). Her 2 grupta da 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında ortalama SK'da meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$). İki grupta da 28. gün-3. ay değerlerin hafif bir artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p = 0.001$) (Şekil 6.3).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, 0. gün ortalama SK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.6). Test grubunda 28. gün ve 3. ayda saptanan değerlerin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 6.6). Test grubunda 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında SK fark ortalamaları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p = 0.039$, $p = 0.028$). Kontrol grubunda 28. gün-3. ay arasında meydana gelen değişimin test grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p = 0.885$) (Tablo 6.7).

Tablo 6.6. SK (%)’nın 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması

	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	P
0. gün	52.70±21.98	49.16±15.09	0.611*
28. gün	6.42±1.80	17.48±3.58	<0.001 [†]
3. ay	10.58±3.16	22.34±5.23	<0.001*
<i>p</i> [‡]	<0.001	<0.001	

*Student-t test, [†]Mann-Whitney U test, [‡]Friedman test, *p*<0.05



Şekil 6.3. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama SK(%) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması. Wilcoxon Sign test, ^a*p*<0.001, ^b*p*=0.001

Tablo 6.7. SK (%)’ya ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması

	SK (%) Farkı		
	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	<i>p</i>
0. gün – 28. gün	-46.28±21.95	-31.36±14.23	0.039*
28. gün – 3. Ay	4.15±2.00	4.86±3.73	0.885 [†]
0. gün – 3. ay	-42.12±22.30	-26.82±11.63	0.028*

*Student-t test, [†]Mann-Whitney U test, *p*<0.05, SK: Sondalamada Kanama

6.2.4. Sondalama derinliği

İki gruba ait 0., 28. gün ve 3. ay tespit edilen ortalama SD değerleri Tablo 6.8’de görölmektedir. Ortalama SD değerleri 0. gün test grubunda 2.76 ± 0.38 mm ve kontrol grubunda 2.59 ± 0.43 mm, 28. günde sırasıyla, 1.92 ± 0.34 mm ve 1.95 ± 0.34 mm’ye azalma gösterirken, 3. ay sırasıyla 2.05 ± 0.36 mm ve 2.06 ± 0.35 mm’dir.

Grup içi karşılaştırmalarda, her 2 grupta da 0, 28. gün ve 3. aya ait ortalama SD değerlerinin çoklu kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6.8). Her 2 grupta da 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). İki grupta da 28. gün-3. ay arasında değerlerin hafif bir artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.001$) (Şekil 6.4).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, ortalama SD değerlerinde hiçbir ölçüm döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.8). Benzer olarak gruplar arası 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının karşılaştırmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$), ancak farkların test grubunda daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 6.9).

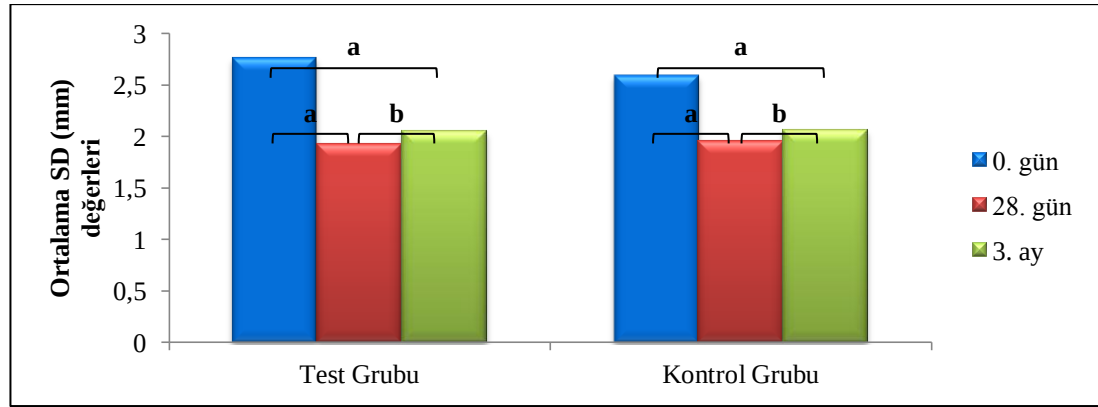
6.2.5. Klinik ataşman seviyesi

İki gruba ait 0., 28. gün ve 3. ay tespit edilen ortalama KAS değerleri Tablo 6.10’da görölmektedir. Ortalama KAS değerleri 0. gün test grubunda 2.93 ± 0.37 mm ve kontrol grubunda 2.67 ± 0.46 mm, 28. günde sırasıyla, 2.12 ± 0.45 mm ve 2.05 ± 0.42 mm’ye azalma gösterirken, 3. ay sırasıyla 2.26 ± 0.45 mm ve 2.16 ± 0.43 mm’dir.

Tablo 6.8. SD (mm)'nin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması

	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	<i>p</i> *
0. gün	2.76±0.38	2.59±0.43	0.256
28. gün	1.92±0.34	1.95±0.34	0.828
3. ay	2.05±0.36	2.06±0.35	0.956
<i>p</i>[†]	<0.001	<0.001	

*Student-t test, [†]Friedman test, *p*<0.05



Şekil 6.4. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama SD'nin grup içi ikili karşılaştırılması. Wilcoxon Sign test, ^a*p*<0.001, ^b*p*=0.001

Tablo 6.9. SD (mm)'ye ait 0.-28. gün, 0. gün-3. ay ve 28. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması

	SD Farkı		
	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	<i>p</i> *
0. gün – 28. gün	-0.85±0.31	-0.65±0.23	0.056
28. gün – 3. ay	0.13±0.12	0.11±0.08	0.983
0. gün – 3. ay	-0.71±0.29	-0.53±0.23	0.071

*Mann-Whitney U test, *p*<0.05, SD: Sondalama Derinliği

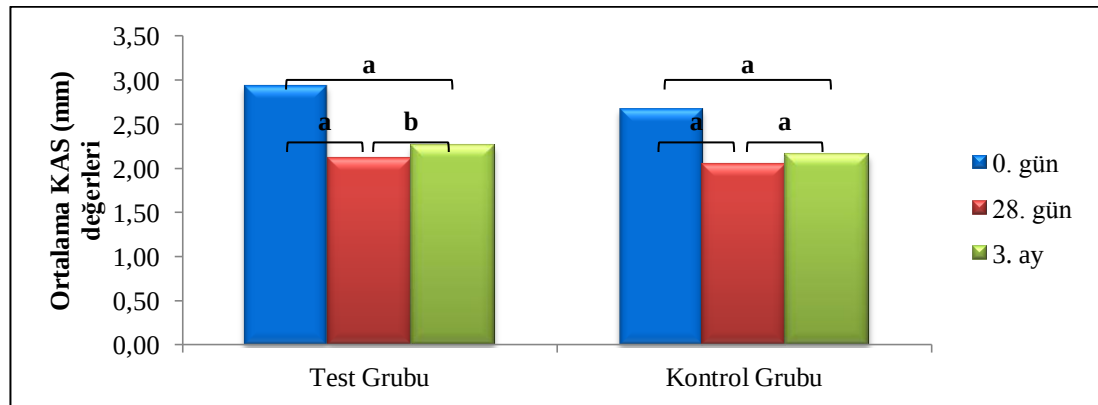
Grup içi karşılaştırmalarda, her 2 grupta da 0., 28. gün ve 3. aya ait ortalama KAS değerlerinin çoklu kıyaslamasında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6.10). Her 2 grupta da 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında ortalama KAS değerlerinde meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). İki grupta da 28. gün-3. ay arasında değerlerin hafif bir artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (test grubunda $p=0.001$, kontrol grubunda $p<0.001$) (Şekil 6.5).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, ortalama KAS değerlerinde hiçbir ölçüm döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.10). Benzer olarak, gruplar arası 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.10. KAS (mm)'in 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde grup içi çoklu ve gruplar arası karşılaştırılması

	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	p^*
0. gün	2.93±0.37	2.67±0.46	0.104
28. gün	2.12±0.45	2.05±0.42	0.657
3. ay	2.26±0.45	2.16±0.43	0.539
$p^\dagger$	0.001	0.001	

*Student-t test, † Friedman test, $p<0.05$



Şekil 6.5. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama KAS'ın grup içi ikili karşılaştırılması. Wilcoxon Sign test $^a p<0.001$, $^b p=0.001$

Tablo 6.11. KAS (mm)'a ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması.

	Ataşman Kazancı/Kaybı		<i>p</i> *
	Test Grubu (N=15) Ort±SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort±SS	
0. gün – 28. gün	-0.81±0.35	-0.62±0.20	0.152
28. gün – 3. ay	0.13±0.12	0.10±0.08	0.724
0. gün – 3. ay	-0.67±0.33	-0.52±0.21	0.130

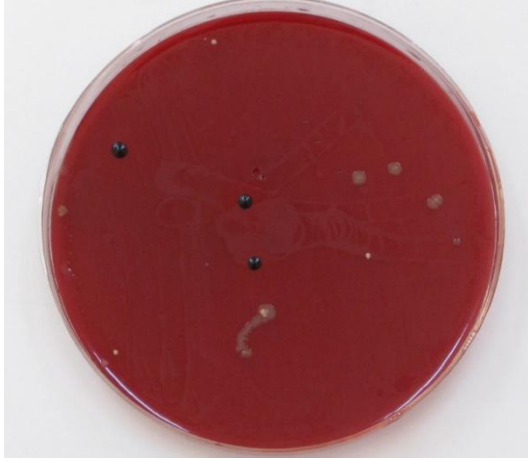
*Mann-Whitney U test, *p*<0.05.

6.3. Mikrobiyolojik Bulgular

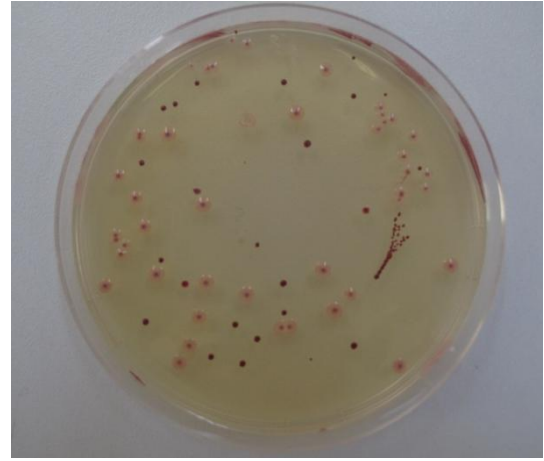
Tedavi öncesinde tüm hastalardan önceden tayin edilen üst molar ve çapraz çene alt keser bölgelerinden $4 \leq SD < 7$ mm olan toplam 2 periodontal cep bölgesinden *paper point* ile subgingival mikrobiyolojik örnekler alındı ve sonuçlar havuzlanarak bir istatistiksel ünit olarak değerlendirildi. Subgingival plak örnekleri TF, ZA (%TF), *Bifidobacterium* (%TF) ve *Bifidobacterium* (%ZA) açısından 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde değerlendirildi.

Kanlı agar besiyerinde anaerop koşullarda üreyen ZA mikroorganizmaların görüntüsü Resim 6.3'te, *Bifidobacterium Selective Agar*'da anaerop koşullarda üreyen *Bifidobacterium* mikroorganizmaların görüntüsü Resim 6.4'te görülmektedir.

Mikrobiyolojik parametre değerlerine ait grup içi çoklu, gruplara arası ortalama ve fark ortalamalarının karşılaştırmaları Tablo 12-13'te görülmektedir. Parametrelere ait grup içi ikili kıyaslamalar ise Şekil 6.6-9'da verilmiştir.



Resim 6.3. Kanlı agar besiyerinde anaerop koşullarda üreyen ZA mikroorganizmalar



Resim 6.4. *Bifidobacterium Selective Agar*'da anaerop koşullarda üreyen *Bifidobacterium* mikroorganizmalar

Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay mikrobiyolojik parametrelere ait ortalama TF değerleri ve grup içi çoklu ve ikili karşılaştırmaları Tablo 6.12 ve Şekil 6.6'da görülmektedir.

Her 2 grupta da 0., 28. gün ve 3. aya ait ortalama TF değerlerinin grup içi çoklu karşılaştırmada anlamlı fark bulundu (test grubunda $p=0.002$, kontrol grubunda $p<0.001$) (Tablo 6.12). İki grupta da 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Her 2 grupta da 28. gün-3. ay arasında değerlerin hafif bir artış gösterdiği, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Şekil 6.6).

Gruplar arası karşılaştırmalarda ortalama TF değerlerinde hiçbir ölçüm döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.12). Gruplar arası 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6.13).

Tablo 6.12. TF ($\times 10^4$ CFU/ml), ZA (%TF), *Bifidobacterium* (%TF) ve *Bifidobacterium* (%ZA) değerlerinin 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerine göre grup içi çoklu ve ölçüm dönemlerinde gruplar arası karşılaştırılması

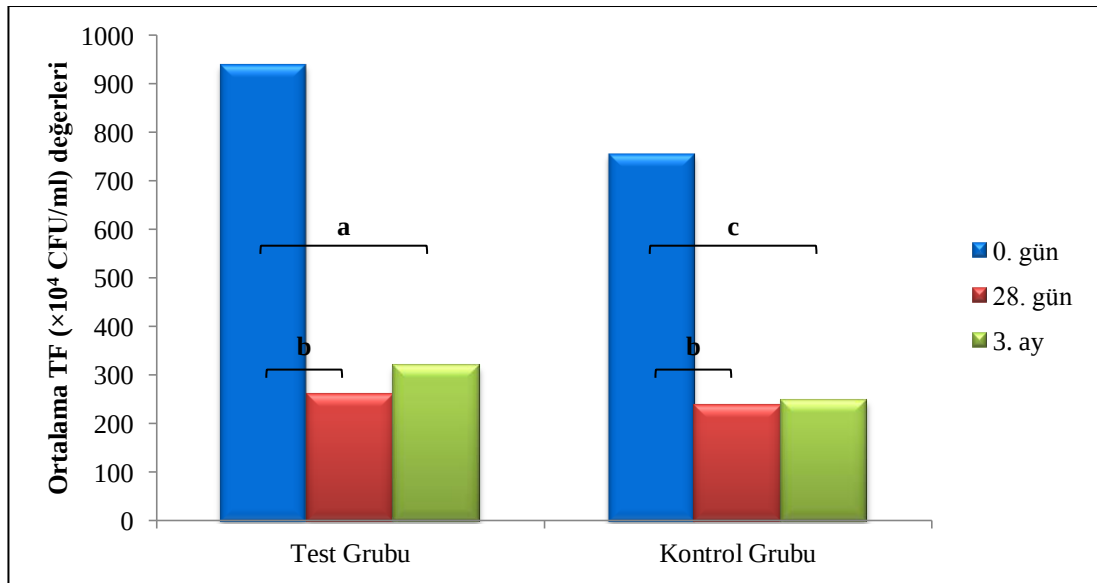
		0. gün	28. gün	3. ay	p*
		Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS	Ort$\pm$SS	
Test Grubu (N=15)	TF ($\times 10^4$)	939.51 $\pm$ 761.82	259.96 $\pm$ 196.39	319.47 $\pm$ 396.19	0.002
	ZA (%TF)	23.54 $\pm$ 25.34	7.12 $\pm$ 16.62	7.54 $\pm$ 15.33	0.031
	<i>Bifidobacterium</i> (%TF)	0.05 $\pm$ 0.12	1.47 $\pm$ 1.93	0.30 $\pm$ 0.41	0.001
	<i>Bifidobacterium</i> (%ZA)	0.61 $\pm$ 1.81	36.03 $\pm$ 45.90	13.45 $\pm$ 30.70	0.001
Kontrol Grubu (N=15)	TF ($\times 10^4$)	756.43 $\pm$ 427.18	238.99 $\pm$ 255.23	248.98 $\pm$ 283.09	<0.001
	ZA (%TF)	23.67 $\pm$ 19.37	8.64 $\pm$ 15.37	8.99 $\pm$ 16.06	0.015
	<i>Bifidobacterium</i> (%TF)	0.04 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.12	0.368
	<i>Bifidobacterium</i> (%ZA)	1.00 $\pm$ 1.74	0.30 $\pm$ 0.81	0.59 $\pm$ 1.39	0.368
p (TF)		0.424 [†]	0.803 [†]	0.917 [‡]	
p (ZA)		0.918 [‡]	0.756 [‡]	0.833 [‡]	
p (<i>Bifidobacterium</i> %TF)		0.947 [‡]	<0.001 [‡]	0.068 [‡]	
p (<i>Bifidobacterium</i> %ZA)		0.982 [‡]	0.002 [‡]	0.143 [‡]	

*Friedman test, [†]Student-t test, [‡]Mann-Whitney U test, p<0.05, TF: Total Flora, ZA: Zorunlu Anaerob

Tablo 6.13. Gruplara ait 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay arasında TF ($\times 10^4$ CFU/ml), ZA (%TF), *Bifidobacterium* (%TF) ve *Bifidobacterium* (%ZA) fark ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılması

		Test Grubu (N=15) Ort$\pm$SS	Kontrol Grubu (N=15) Ort$\pm$SS	p
TF ($\times 10^4$)	0. gün – 28. gün	-679.55 $\pm$ 673.91	-517.43 $\pm$ 347.00	0.414*
	28. gün – 3. ay	59.51 $\pm$ 488.47	9.99 $\pm$ 380.89	0.820 [†]
	0. gün – 3. ay	-620.04 $\pm$ 810.28	-507.45 $\pm$ 476.82	0.646*
ZA (%TF)	0. gün – 28. gün	-17.41 $\pm$ 29.67	-15.03 $\pm$ 17.03	0.790*
	28. gün – 3. ay	0.41 $\pm$ 11.59	0.34 $\pm$ 24.83	0.917 [†]
	0. gün – 3. ay	-16.99 $\pm$ 26.55	-14.69 $\pm$ 26.92	0.815*
<i>Bifidobacterium</i> (%TF)	0. gün – 28. gün	1.42 $\pm$ 1.89	-0.02 $\pm$ 0.08	<0.001 [†]
	28. gün – 3. ay	-1.18 $\pm$ 1,72	0.04 $\pm$ 0.09	<0.001 [†]
	0. gün – 3. ay	0.25 $\pm$ 0.34	0.02 $\pm$ 0.14	0.014 [†]
<i>Bifidobacterium</i> (%ZA)	0. gün – 28. gün	35.44 $\pm$ 45.31	-0.70 $\pm$ 1.64	<0.001 [†]
	28. gün – 3. ay	-22.58 $\pm$ 51.85	0.40 $\pm$ 2.47	0.005 [†]
	0. gün – 3. ay	12.85 $\pm$ 29.79	-0.29 $\pm$ 1.38	0.038 [†]

*Student-t test, [†]Mann-Whitney U test, p<0.05, TF: Total Flora, ZA: Zorunlu Anaerob

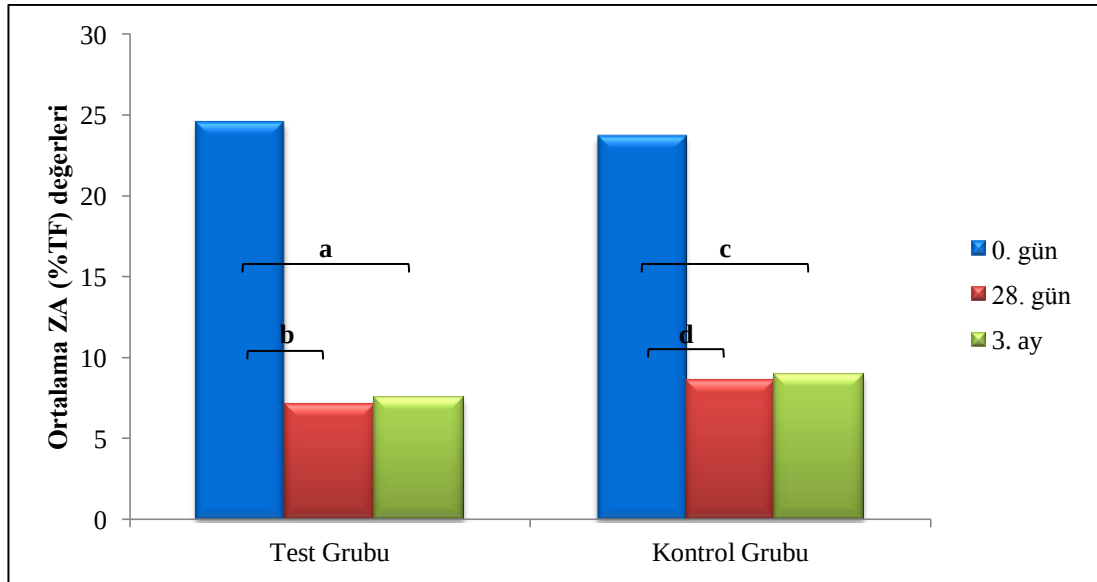


Şekil 6.6. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama TF ($\times 10^4$ CFU/ml) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması. Wilcoxon Sign test, ^ap=0.009, ^bp=0.001, ^cp=0.005

Her 2 gruba ait ortalama ZA (%TF) değerlerinin 0, 28. gün ve 3. ay elde edilen ortalamaları grup içi çoklu ve grup içi ikili karşılaştırmaları Tablo 6.12 ve Şekil 6.7’de görülmektedir.

Her 2 grupta da 0., 28. gün ve 3. aya ait ortalama ZA (%TF) değerlerinin grup içi çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6.12). İki grupta da 0.-28. gün ve 0. gün-3. ay arasında meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Her 2 grupta da 28. gün-3. ay arasında değerlerin hafif bir artış gösterdiği, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Şekil 6.7).

Gruplar arası karşılaştırmalarda hiçbir ölçüm döneminde ortalama ZA (%TF) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.12). Gruplar arası 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6.13).

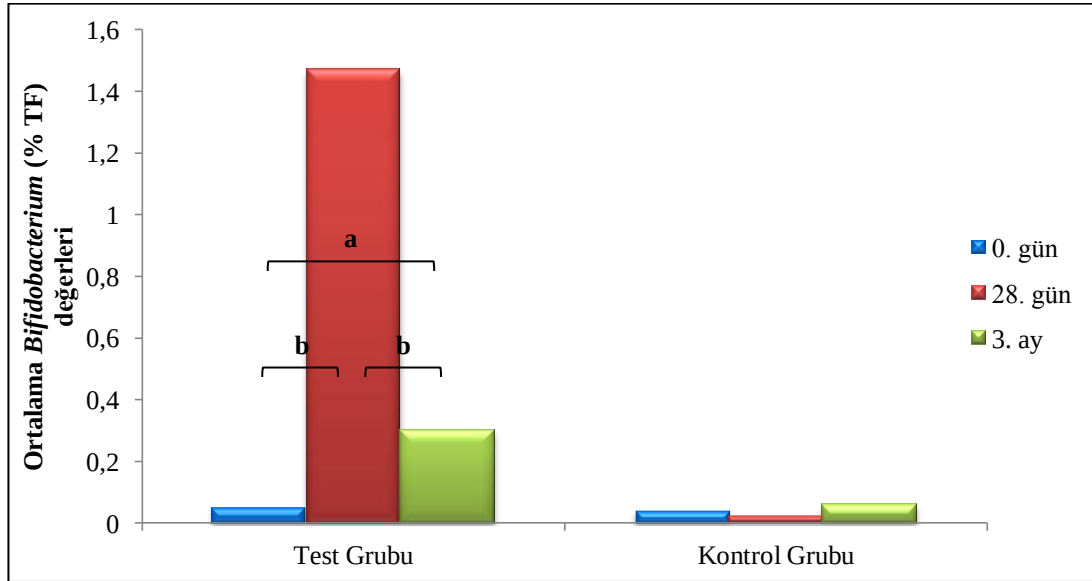


Şekil 6.7. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama ZA (%TF) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması. *Wilcoxon Sign* test, ^a $p=0.017$, ^b $p=0.047$, ^c $p=0.031$, ^d $p=0.005$

Her 2 gruba ait ortalama *Bifidobacterium* (%TF) değerlerinin 0., 28. gün ve 3. ayda elde edilen ortalamaları grup içi çoklu ve grup içi ikili karşılaştırmaları Tablo 6.12 ve Şekil 6.8’de görülmektedir.

0., 28. gün ve 3. aya ait ortalama *Bifidobacterium* (%TF) değerlerinin grup içi çoklu karşılaştırılmasında kontrol grubunda anlamlı fark olmadığı, test grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.368$, $p=0.001$) (Tablo 6.12). Test grubunda grup içi ikili karşılaştırmalarda 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.015$) (Şekil 6.8).

Gruplar arası karşılaştırmalarda 0. gün ve 3. ay ortalama *Bifidobacterium* (%TF) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.12). Test grubunda *Bifidobacterium* içeren yoğurdun kullanıldığı 28. günün sonunda ortalama *Bifidobacterium* (%TF) değerinin kontrol grubuyla anlamlı fark gösterdiği saptandı ($p<0.001$) (Tablo 6.12). Gruplar arası 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.016$) (Tablo 6.13).

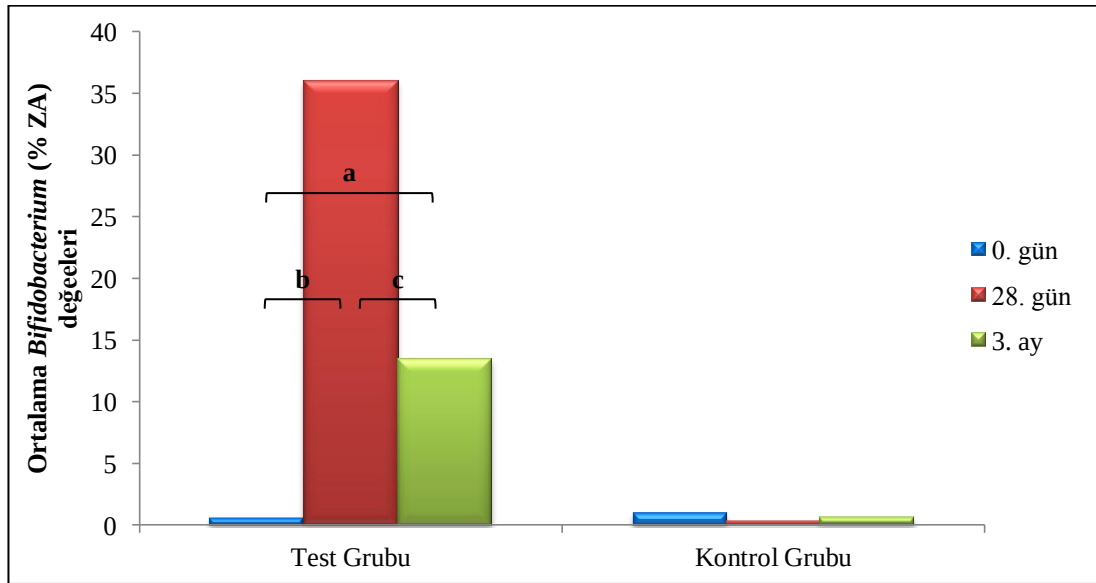


Şekil 6.8. Test ve kontrol grubuna ait 0, 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama *Bifidobacterium* (%TF) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması. Wilcoxon Sign test, ^a $p=0.015$, ^b $p=0.002$

Her 2 gruba ait ortalama *Bifidobacterium* (%ZA) değerlerinin 0., 28. gün ve 3. ayda elde edilen ortalamaları grup içi çoklu ve grup içi ikili karşılaştırmaları Tablo 6.12 ve Şekil 6.9'da görülmektedir.

0., 28. gün ve 3. aya ait *Bifidobacterium* (%ZA) değerlerinin grup içi çoklu karşılaştırılmasında kontrol grubunda anlamlı fark olmadığı, test grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.368$, $p=0.001$) (Tablo 6.12). Test grubunda grup içi ikili karşılaştırmalarda 0.-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.037$, $p=0.021$) (Şekil 6.8).

Gruplar arası karşılaştırmalarda 0. gün ve 3. ay ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.12). Test grubunda *Bifidobacterium* içeren yoğurdun kullanıldığı 28 günün sonunda *Bifidobacterium* ortalama değerinin (%ZA) kontrol grubuyla anlamlı fark gösterdiği saptandı ($p=0.002$) (Tablo 6.12). Gruplar arası 0. gün-28. gün, 28. gün-3. ay ve 0. gün-3. ay fark ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.005$, $p<0.038$) (Tablo 6.13).



Şekil 6.9. Test ve kontrol grubuna ait 0., 28. gün ve 3. ay ölçüm dönemlerinde ortalama *Bifidobacterium* (%ZA) değerlerinin grup içi ikili karşılaştırılması. Wilcoxon Sign test, ^a $p=0.021$, ^b $p=0.005$, ^c $p=0.037$

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontal hastalıklar, diş yüzeyinde ve çevresinde birikim gösteren MDP içindeki patojen mikroorganizmalar ve virulans faktörlerine karşı gelişen konak cevabı sonucunda oluşan ataşman ve kemik kaybı ile karakterize kronik bakteriyel enfeksiyonlardır (159). Periodontal hastalıklarda, tek tip özel bakteri anlayışından farklı olarak, multibakteriyel miks enfeksiyon kavramı kabul görmektedir. Miks enfeksiyon olan periodontal hastalıkların etken mikroorganizmalarından bazıları farklı periodontitis tiplerinde veya aktif dönemlerde ön plana çıksalarda herhangi biri tek başına periodontal hastalıklardan sorumlu değildir (113). MDP biofilmi içerisinde yer alan bu mikroorganizmalar bakteri-bakteri etkileşimleri ile farklı özellikler kazanabilmekte ve patojenler, aynı türün serbest dolaşan örneklerine göre çok daha zararlı etkiler ortaya çıkarabilmektedir (7, 8, 44, 125). Bu çoklu bakteriyel enfeksiyonun, sadece vücuttaki enfeksiyonlar gibi bakterinin virülans özelliği ile direkt olarak değil, aynı zamanda konak savunmasını da uyarak, indirekt olarak dokuya zarar verdiği bilinmektedir (107).

Periodontal hastalıklardan en sık görüleni ve tüm dünyada diş kayıplarının en önemli sebeplerinden biri KP'dir. KP yavaş seyreder, cinsiyet ayrımı gözetmez, çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkar ve birincil etkeni MDP'dir (58, 157). Bu hastalıkta periodontal tedavinin amacı subgingival patojen mikroflorayı ortadan kaldırarak konak ve mikroorganizmalar arasında dengenin yeniden kurulmasını, bu dengenin devamlılığını ve periodontal doku yıkımının önüne geçilmesini sağlamaktır (43). Periodontal tedavinin en önemli fazını oluşturan BPT *gold standard* olarak kabul edilmektedir (41, 75). BPT'nin birinci basamağını ağız hijyeni eğitimi ile birlikte SRP oluşturmaktadır. SRP uygulamalarının başlıca amacı periodontal hastalık etyolojisinde önemli etkisi olan periodontopatojen bakterileri ve bu bakterilerin endotoksinlerinin uzaklaştırılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda SRP işlemi ile diş ve kök yüzeyindeki supra/subgingival MDP, dıştaşı ve patolojik değişiklere uğramış sement ortadan kaldırılarak hastanın temizleyebileceği temiz, düzgün ve cilalı yüzeyler sağlanır. Böylece, dışı çevreleyen periodontal dokular için biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin hazırlanması sağlanarak, cep

derinliğinin azalması ve yeni ataşman oluşması amaçlanır (75, 118). SRP'nin periodontal hastalıkların tedavisindeki etkisini ve önemini gösteren birçok klinik ve mikrobiyolojik çalışma bulunmaktadır (52, 75, 79, 199, 223). Periodontitis olgularında artmış cep derinliği, yıkımın şiddetlenmesi, derin ceplerde hastalık oluşmasında önemli rol oynayan mikroorganizmalara ulaşamaması ve konak faktörlerinin de hastalık patogenizinde rol oynaması sonucunda SRP yetersiz kalabilmekte (4, 38, 74, 176, 192) ve SRP'ye yardımcı olarak antimikrobiyal ajanlar kullanılabilmektedir (77, 158). Ancak antimikrobiyal ajanlar mekanik tedavinin klinik etkinliğini güçlendirmenin yanı sıra hastalığa sebep olan patojen mikroorganizmaların oluşmasını, gelişimini ve kolonizasyonunu engelleyerek tedavinin etkisini arttırabilmektedir (77). Antimikrobiyal ajanlardan antibiyotik kullanımı bazı durumlarda yetersiz kalmaktadır (81). Fırsatçı patojenlerin üremesi, antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, antibiyotiklerin periodontal dokularda yeterli konsantrasyonlara çıkamaması ve etken mikroorganizmalara yeterli etkiyi gösterememesine yol açmaktadır. Bununla birlikte lokal antimikrobiyal uygulamalarının zorluğu ve sürekli kullanımına bağlı yan etkilerinden dolayı belirli aralıklar ile uygulanması, sistemik antibiyotik kullanımında yan etkilerinin görülmesi uygulamaları kısıtlamaktadır (81). Ayrıca antibakteriyellerin SRP'ye destek olarak kullanımlarında ortaya çıkan olumlu etkinin de geçici olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (81, 174). Tüm bu nedenler, sağlık üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmış, faydalı canlı mikroorganizmaların periodontal hastalıkların tedavisine ilave uygulanmasını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada genetik olarak immun sistem problemlerinin bulunmadığı MDP'ye bağlı olarak gelişen ve lokal eklentilerle yıkım şiddetinin orantılı olduğu KP hastaları çalışma grubu olarak seçilmiş ve probiyotik bakterilerin SRP'ye destekleyici etkisi araştırılmıştır.

Probiyotiklerin periodontal sağlık ve hastalıkta etkili olabileceği düşüncesi periodontal hastalıkların plağa bağlı enflamasyon kavramıyla ilgili güncel bilgilere dayanmaktadır (229). Bu etiyolojik kavram konak yatkınlığı, patojen mikroorganizmaların varlığı ve faydalı mikroorganizmaların yetersizliği veya olmaması gibi 3 ana faktöre dayanmaktadır. Bu kavramdan yola çıkarak faydalı mikroorganizmaların ortamda arttırılmasıyla sağlığın idamesi ve hastalıkların tedavisi gündeme gelmiştir.

Vücudun doğal florasının korunması veya tekrar geri kazandırılması ve böylece hastalıklara neden olan patojen mikroorganizmalara karşı savunma sisteminin güçlendirilmesi için son 20 yıldır yapılan araştırmalarda, yeterli miktarda uygulandıklarında konak sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotik mikroorganizmalar (248) ön plana çıkmıştır. Oral ekosistemde de bulunan hastalık oluşturmeyen bu faydalı mikroorganizmaların ortamda yeterince olması durumunda hastalık yapan mikroorganizmaların varlığını, etkinliğini ve aktivitesini azaltır (47). Ağız sağlığının korunması amacıyla yapılan çalışmalarda, probiyotiklerin diş çürüklerine neden olan mikroorganizmaları inhibe ettiği ve çürük riskini önemli derecede azalttığı ortaya konmuştur (27, 31, 34, 40). Diğer taraftan oral kandida görülme sıklığını azalttığı ve herhangi bir yan etki görülmeden tedavi veya profilaksi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (84). Periodontal yönden bakıldığında periodontal hastalıklar ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda periodontal klinik parametrelerin iyileştiği (82, 103, 115, 184, 201, 234, 242) bununla birlikte periodontopatojen mikroorganizmaların baskılandığı (90, 98, 111, 219, 251, 253) ve enflamasyonla artış gösteren biyokimyasal markerların azaldığı (78, 184, 201, 234) gösterilmiştir. Periodontal hastalıkların tedavisinde SRP ile probiyotik kullanımını değerlendiren ise sadece 1 hayvan (230) ve 2 insan klinik çalışması vardır (228, 244). Periodontal tedavi de SRP'yi destekleyici olarak probiyotik kullanımına ilişkin literatürde farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir (228, 230, 244). KP tedavisinde SRP'ye ilave olarak kullanılan probiyotiğin etkinliğini değerlendiren araştırmamıza hastaları dahil ederken KP'nin risk faktörlerini de göz önünde bulundurduk. Konak ile patojenler arasındaki dengeyi bozabilen, *diabetes mellitus* gibi sistemik hastalıklar, sigara, stres ve genetik unsurlar gibi risk faktörlerinin yalnızca hastalık ilerleyişinde değil, aynı zamanda tedavi etkinliğinde de önemli roller oynadığı bilinmektedir (139, 153, 182). KP'nin risk faktörlerinden sistemik hastalıklar periodontal hastalıklara karşı konak doku cevabını bozarak hastalığın daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (108, 123). Sigara kullanımının ise periodontal hastalığa yatkınlığı ve periodontal yıkım şiddetini arttırdığı, periodontal tedaviye verilen olumlu cevabı azalttığı ortaya konmuştur (73, 122, 222, 252). Hamile ve emziren bayan hastaların hormonal seviyesindeki değişim periodontal dokuların lokal irritanlara karşı verdiği doku

cevabını şiddetlendirmektedir (162). Tüm bu bilgiler ışığında probiyotiğin gelecekte KP tedavisinde SRP'ye ilave olarak rutin kullanılabilecek destek ajan seçeneklerinden birisi olup olmayacağını değerlendirecek çalışmamıza sistemik olarak sağlıklı, sigara içmeyen, hamile ve emzirme döneminde olmayan, son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş ve periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış 30 KP hastası dahil edildi. Bir grupta SRP ile birlikte doğal yoğurt tüketimi diğer grupta ise SRP ile birlikte probiyotik yoğurt tüketimi sağlanarak 2 çalışma grubu oluşturuldu.

Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin beklenen etkilerinin araştırılmasına yönelik farklı gereç ve yöntemler uygulanmıştır. Probiyotik kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli kriterler arasında probiyotik mikroorganizmaların seçimi ve güvenilirliği, uygulama yolu, uygulama miktarı ve kullanım süresi yer almaktadır (220).

Probiyotik olarak kullanılan birçok mikroorganizma vardır. Bu güne kadar tıp alanında yapılan çalışmalarda en çok kullanılan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un diş hekimliği alanında da çürük oluşumu (31, 40), halitozis (33, 156) ve periodontal hastalık (138, 184, 194, 201, 204, 217) üzerine faydalı etkileri gösterilmiştir. Periodontal hastalıklar üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında *Lactobacillus* türlerinin çalışmalarda daha çok araştırıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda *L. reuteri*'nin 2 farklı suşlarını içeren sakız (194), *L. salivarius* WB21 içeren tablet (138, 201), *L. casei* Shirota içeren süt (204, 217), *L. brevis* içeren pastil (184) kullanılmıştır. *Bifidobacterium* türlerinden *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010 içeren probiyotik yoğurdun diş çürüğü üzerine etkilerinin incelendiği (29, 31, 34, 40) ve *Bifidobacterium* türlerinin tedavi edilmemiş periodontitis hastalarına göre idame dönemindeki periodontitis hastalarında ve periodontal olarak sağlıklı genç bireylerde tükürükte daha yüksek miktarlarda olduğu ve sağlıklı ilişkilendirildiği görülmektedir. Ancak periodontal hastalıkların tedavileri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma olmadığı dikkat çekmektedir. *Bifidobacterium*'un tıp alanındaki probiyotik etkinliği ve çürüklerle ilgili kanıtlanan faydalı etkileri, sağlıklı ağız florasında bulundukları göz önüne alındığında periodontal hastalığındaki tedavi üzerinde etkilerinin incelenmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Tüm bu sonuçlar göz

önünde bulundurularak çalışmamızda *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010 içeren probiyotik yoğurtlar kullanılmıştır.

Günlük gıda ürünlerinde probiyotik kullanımının artması ile son yıllarda probiyotiklerin güvenilirliği ön plana çıkmıştır. Probiyotik içerikli ürünler genel olarak güvenli kabul edilseler de, probiyotikler canlı mikroorganizmalar oldukları için enfeksiyonlara neden olmaları beklenebilir. Probiyotiklerin yaygın olarak tüketildiği ülkelerde yapılan geniş çaplı epidemiyolojik araştırmalar sonucunda probiyotiklerin %0.05 ile %0.4 arasında oldukça düşük düzeyde sistemik enfeksiyona neden oldukları bildirilmiştir (23). Rapor edilen enfeksiyonların da bağışıklık sisteminde problemi olan yetişkinlerde görüldüğü bildirilmiştir (23). Çalışmamızda kullandığımız *Bifidobacterium*'un sağlıklı ağız florasında var olduğu gösterilmiş ve herhangi bir zararlı etkisi rapor edilmemiştir (90). Bizim çalışmamızda da deney süresi boyunca ve sonrasında yapılan takiplerde herhangi bir alerjik reaksiyon veya enfeksiyon riski oluşturabilecek bir bulguya rastlanmadı.

Probiyotiklerin ağızdan birçok uygulama yolu bulunmaktadır. Genellikle probiyotikler günlük gıdalarla (fermente edilmiş süt ürünleri), tablet formundaki destek yiyecekler veya meşrubatlarla verilir. Bu uygulama yollarının ağız dokularıyla uzun süre temas sağlayamadığı ancak tükürükle kaplı yüzeylere probiyotik adezyonuna yardımcı olduğu bildirilmiştir (220). Yoğurt, en temel probiyotik besin olarak tanımlanmakta (30) ve probiyotiklerin taşınmasında en yaygın araç olarak kabul edilmektedir (218). Literatüre bakıldığında probiyotiğin ağızda kalma süresini uzatmak amacıyla yoğurt tüketiminden sonra 1 saat kadar herhangi birşey yenip içilmemesi konusunda bireylerin uyarıldığı görülmektedir (61). Çalışmamıza katılan hastaların da hergün 1 adet probiyotik içerikli yoğurt tüketmeleri sağlanmış ve aynı uyarılar yapılarak her hafta kontrolleri yapılmıştır.

Probiyotiklerle ilgili yapılan çalışmalarda üzerinde durulan önemli konulardan bir diğeri de probiyotiğin günlük uygulama dozudur. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda probiyotiklerin oral olarak tüketilen ürün içerisinde en az 10^6 CFU olması gerektiğine dikkat çekilmiştir (220). Mevcut çalışmaların bazılarında 2×10^8 CFU probiyotik içeren sakızlar (194, 234), bazılarında 10^8 CFU probiyotik içeren

pastiller, bir kısmında 10^8 ve 10^7 CFU probiyetik içeren tabletler (98, 137, 138, 201) ve sütler (204, 217) kullanılmıştır. Çalışmamızda test grubundaki hastaların içerisinde *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010 probiyotiği bulunan yoğurtları günlük 1 adet (110 gr) tüketmeleri sağlanmıştır. Probiyotik yoğurt içerisindeki *B. animalis subsp. lactis* DN-173 010 miktarı kendi laboratuvarımızda yapılan kültür deneyleri sonucunda doğrulanmış ve bireylere uygun ve etkili miktarda probiyotik uygulaması için standardizasyon yapılmıştır (250).

Probiyotiklerin ağız sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde seçilen probiyotik türünün 2, 4 veya 8 hafta süre gibi değişik zaman periyotlarında kullandığı ve 2 hafta zaman zarfında dahi etkili olduğu görülmektedir (184, 204, 234). Çalışmamızda test grubundaki hastaların 4 hafta süreyle probiyotik yoğurt tüketimi (95, 137, 184, 230, 242, 251), kontrol grubundaki hastaların ise probiyotik içermeyen yoğurtları aynı süreyle tüketmeleri sağlanmıştır.

Periodontal hastalıkların tedavisinde ilk basamağı oluşturan ve enfeksiyonun kontrol altına alınması amacıyla yapılan SRP, birçok çalışmada değişik metodolojiler ile uygulanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında, her seansta sadece yarım çeneye uygulanan SRP'nin subgingival bakterilerin kontrolünde daha az etkili olduğu ve klinik parametre değişimlerinde yeterli etki sağlamadığı (173) bununla birlikte tüm ağıza uygulanan mekanik tedavinin subgingival bölgedeki bakterilerin total sayısının azaltılmasında ve klinik olarak iyileşmede daha uygun bir ortam meydana getirdiği yapılan araştırmalarda ifade edilmiştir (41, 172, 247). Bu nedenle bizim çalışmamızda mikrobiyolojik örneklerin alınması ve klinik ölçümlerin yapılmasından sonra SRP uygulaması hastaların tüm ağız supra ve subgingival olarak 1 hafta ara ile toplam 3 seansta gerçekleştirildi.

Literatür incelendiğinde, BPT'nin periodontal dokular üzerine olan etkilerinin 12 ay kadar sürebileceği belirtilse de SD ve ataşman kazancındaki değişiklikler ilk 1-3 aylık dönemde gerçekleşmektedir (12, 149, 171). Yapılan BPT ile subgingival mikroflora yükü baskılanmaktadır. Ancak periodontopatojenlerin kısa bir süre içerisinde tekrar kolonize olarak başlangıç seviyelerine geri döndüğü gözlenmektedir (134). BPT'den sonra mikrofloranın yeniden kolonize olması için gereken süre, ağız

hijyeni seviyesine ve subgingival flora gibi sebeplerle bireyden bireye farklılık gösterebilmekle birlikte 9-11 hafta olarak belirtilmiştir (67). Tüm bu bilgilere dayanarak ve tedavi etkinliğinin farkını değerlendirebilmek amacıyla çalışmamızda klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme süresi olarak yoğurt tüketiminin bittiği 28. gün ile 3. ay uygun görüldü ve ölçüm dönemleri olarak belirlendi.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası ağız hijyeni seviyeleri ve MDP miktarı Pİ kullanılarak değerlendirildi. Periodontal hastalıkların etiyolojisinde primer rol oynayan MDP'nin ağız ortamından uzaklaştırılması ve hastaların iyi bir ağız hijyeni sağlaması, periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemlidir. Pİ dişeti ile temasta olan supragingival plak miktarını ölçülmektedir. Patojenite açısından esas olarak subgingival plak önemli olmasına rağmen, supragingival plağı periodontitis gelişiminde ve subgingival plağın mikrobiyal içeriği üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Supragingival plağın ortamdan uzaklaştırılması ve hastaların bu konudaki başarısı gerek periodontal tedaviler gerekse de uygulanan tedavi yaklaşımının etkinliğini sağlıklı olarak belirlemek amacıyla çok önemlidir. Bu sebeple araştırmamıza başlamadan önce tüm hastalara modifiye Bass fırçalama yöntemi öğretildi (17). Günde 2 kez dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben ara yüz fırçası kullanımını içeren ara yüz temizliği yapmaları istendi.

Araştırmamızda, 2 grubumuzda da 0. gün de benzer Pİ değerleri tespit edildi. Başlangıçta verilen temel ağız hijyeni eğitimi ve 0. gün Pİ değerlerinin birbirine benzer olması daha sonraki takip dönemlerinde elde edilen değişimin probiyotiklerle ilişkilendirilmesinde önemlidir. 28. gün ve 3. ay tüm ağız Pİ değerlerinin başlangıç değerlerine göre grup içi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0.05$). Ancak 28. gün-3.ay arasında her 2 grupta da Pİ değerlerinde hafif bir artış görüldü. Bu artışın 2 grup arasında kıyaslandığında anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Bu sonuçları göz önünde bulundurarak BPT ile lokal eklentilerin ve iatrojenik faktörlerin ortadan kaldırılması ile diş çevresindeki yüzeylerin daha kolay temizlenebilir hale geldiğini ve hastalar tarafından ağız hijyeninin başarı ile uygulandığını, ancak uzun takip dönemlerinde hastalarda motivasyon kaybı meydana geldiğini söyleyebiliriz. Gruplar arası karşılaştırmada 0.-28. gün ve 0. gün-3.ay fark

ortalamalarına bakıldığında ise test grubundaki azalma kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu bulgular probiyotiklerin MDP oluşum ve birikimi üzerine ileri sürülen etkilerini destekler niteliktedir. Probiyotikler ürettikleri antioksidan ürünlerle serbest mineralleri nötralize ederek plak oluşumunu baskılar (47). Bağlanma bölgelerinde patojenlerle yarışarak ve laktik asit, hidrojen peroksit, bakteriosin benzeri maddeler üreterek pek çok patojenin üremesini engeller (42). Periodontal hastalıkların tedavisi ile birlikte probiyotik kullanımının Pİ üzerine etkinliğini değerlendiren sadece 2 çalışma mevcuttur. Vivekananda ve ark.'nın (244) 2010 yılındaki araştırmasında SRP tedavisinden 21 gün sonra 21 gün boyunca probiyotik tüketimi sonucu elde edilen Pİ'deki azalma sadece SRP uygulanan gruptan anlamlı derecede yüksektir. Teughels ve ark.'nın (228) 2013 yılındaki çalışmasında da SRP tedavisi sonrası 12 hafta boyunca probiyotik tüketimi ile elde edilen Pİ değerlerinin 3, 6, 9, ve 12. haftalarda SRP grubuna göre düşük olduğu, ancak sadece 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 28 gün probiyotik yoğurt tüketiminin MDP birikimi üzerindeki baskılayıcı etkisi Pİ değerleriyle ortaya konmuştur, ancak bu etkininin probiyotik kullanımını bıraktıktan sonra aynı düzeyde 2 ay boyunca devam etmediği görülmektedir.

Çalışmamızda dişeti enflamasyonunun klinik olarak değerlendirilmesinde tüm ağız Gİ ve SK kullanıldı. Bu indeksler beraber kullanıldığında daha sağlıklı sonuçlar elde edilmekte, Gİ ile papiller ve marjinal dişetinin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikleri belirlenirken, SK cep tabanındaki enflamasyonun varlığını sondalama sonrasında gerçekleşen dişeti kanaması ile ortaya koymaktadır (14). Kanama, bağ dokusunda var olan iltihabı gösteren objektif bir belirti olarak kabul edilmektedir (129). İki grubumuzda da 0. günde benzer Gİ değerleri tespit edildi. Başlangıçta verilen temel ağız hijyeni eğitimi ve 0. gün Gİ değerlerinin birbirine benzer olması daha sonraki takip dönemlerinde elde edilen dişeti enflamasyon belirtilerinin probiyotiklerle ilişkilendirilmesinde önemlidir. İki grupta da 28. gün ve 3. ay tüm ağız Gİ ve SK değerlerinin başlangıç değerlerine göre grup içi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p<0.05$). Grup içi 28. gün ile 3. ay Gİ ve SK değişimleri değerlendirildiğinde, Pİ değişimlerine benzer şekilde bir artış meydana geldiği görüldü. Ölçüm dönemlerine ait Gİ ve SK fark ortalamalarının

gruplar arası karşılaştırılmasında, test grubunda meydana gelen değişimlerin kontrol grubuna göre her ölçüm döneminde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$), SK'nın sadece 28. gün-3. ay fark ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Probiyotikler, plak oluşumunu baskılayıp plak içerisinde yer alan bakterileri inhibe ederek periodontal hastalığın primer etkenine etki etmekte ve dişeti enflamasyonunu baskılamaktadır. Bunun sonucu olarak Gİ ve SK'da azalma olmaktadır (47, 115, 234). Teughels ve ark.'nın (230) 2007 yılındaki hayvan çalışmasında SRP ile birlikte 4 hafta probiyotik uygulanması sonucu 12. haftadaki değerlendirmede SK'nın probiyotik kullanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ifade edilmiştir. Vivekananda ve ark.'nın (244) 2010 yılındaki araştırmasında SRP tedavisinden 21 gün sonra 21 gün probiyotik tüketimi sonucu elde edilen ve probiyotik kullanan grupta meydana gelen Gİ'deki azalmanın sadece SRP grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Teughels ve ark.'nın (228) 2013 yılındaki SRP sonrası 12 hafta probiyotik kullanımının etkinliğinin değerlendirdikleri çalışmada ise probiyotik kullanan ve kullanmayan grupların başlangıç ile 3, 6, 9 ve 12. haftaların grup içi karşılaştırılmasında ve 12. hafta değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında probiyotik kullanan grup lehine anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda probiyotik kullanımının Gİ ve SK klinik ölçümler üzerinde etkisinden ve değişimlerinden yola çıkarak dişeti enflamasyonunu baskılayıcı etkisi olduğu görülmektedir.

Periodontal hastalıkların teşhisi ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan en önemli klinik parametreler SD ve ataşman kaybı/kazancıdır. SD, dişeti kenarından cep tabanına kadar periodontal sonda kullanılarak ölçülebilen mesafeyi ifade eder. Tedavi sonrasında elde edilen SD azalması, cep içindeki iyileşme ile meydana gelen doku büzülmesi ile dişeti kenarının apikale yer değiştirmesi ve ataşman kazancı sonucu elde edilen değişime bağlı olarak ortaya çıkar (41, 67). Bu nedenle SD'deki değişimin KAS ile beraber değerlendirilmesi uygun olacaktır. KAS, mine-sement birleşimi ile periodontal sondanın sınırının cep içinde ulaştığı son nokta arasındaki mesafedir. Her 2 grupta da 0. günde benzer ortalama değerleri tespit edildi. Her 2 grupta da grup içi değişimler anlamlı iken gruplar arası kıyaslamada hiçbir ölçüm döneminde anlamlı bir fark tespit edilmedi. SRP ile birlikte probiyotik kullanımı değerlendiren 2 çalışma SD ve KAS üzerine etkisi bizim çalışmamıza

benzer sonuçlar ile desteklenirken (229, 230), bir çalışmada SD ve KAS seviyesinde dönemler arası fark ortalamalarının karşılaştırılmasında probiyotik kullanan grup lehine anlamlı bir farklılık ortaya konmuştur (244). Bizim çalışmamızda takip edilen süre ve takip aralıklarında SD ve ataşman kazancına probiyotik desteğinin anlamlı bir katkısı saptanmamıştır.

Periodontal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde klinik parametrelerin yanı sıra mikrobiyolojik yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Periodontal açıdan patojen olarak kabul edilen *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* gibi zorunlu anaerop mikroorganizmaların sığ ceplerde görülebilmese rağmen özellikle $SD \geq 5$ mm olan derin ceplerde de tespit edilmekte ve kolonizasyonları bu bölgelerde oluşmaktadır (63). Literatür incelendiğinde probiyotiklerin periodontal hastalık üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada mikrobiyal örneklerin uygun temsil derinlikleri kabul edilerek 5-7 mm aralığındaki bölgelerden alındığı görülmektedir (244). Bu bilgiler dikkate alınarak çalışmamızda mikrobiyolojik örnekler tüm ağızı temsil edebilmesi amacıyla alt keser ve çapraz çene molar diş bölgelerinde radyografik olarak vertikal kemik kaybının gözlenmediği $4 \leq SD < 7$ mm değerine sahip periodontal ceplerden alındı.

Mikrobiyolojik değerlendirmelerde mikroskop, bakteriyel kültür yöntemi, enzimatik analiz, DNA *probe*, PCR gibi teknikler sıklıkla kullanılmaktadır (133, 161). Bunların birbirlerine göre avantaj, dezavantajları ve değerlendirme kısıtlamaları bulunmaktadır (197). Kültür metodları özel zaman, yer, ortam, eleman ve harcama gerektirse de antimikrobiyal ajanlara karşı hassasiyet tespiti yapılabilmesi ve genel floranın canlı bakterinin incelenmesi açısından tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde en sık ve güvenle kullanılan yöntemdir (197). Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda da *gold standart* olarak kabul edilen kültür yöntemi kullanıldı. Bu teknikle özellikle hastalık sebebi olan patojen mikroorganizmaların ve kullanılan probiyotik yoğurttaki Gr(+) *Bifidobacterium*'ların tedavi önce ve sonrası TF ve ZA sayıları içindeki yüzdeleri tespit edildi.

Subgingival mikrobiyolojik örneklerin toplanmasında en sık tercih edilen 2 yöntemden biri steril küret, diğeri ise endodontik steril *paper point*'tir (181). Her 2

yöntemde de subgingival örneğin kontamine olmaması için işlem öncesinde supragingival plağın dikkatli bir şekilde uzaklaştırılması gerekir. Küretle toplanan plak tüm cepten elde edilirken, *paper point* ile alınan subgingival örneklerde ise MDP biofilminin yumuşak doku yüzeyine bakan serbest kısmı elde edilir, dolayısıyla daha çok patojenik bakteri içeren bölgeler örneklenmiş olur (214, 215). *Paper point* ile elde edilen örneklerin küretle elde edilene göre subgingival mikroflora içeriğini daha net yansıttığı bilgilerine (214, 215) dayanarak çalışmamızda steril 30 numaralı endodontik *paper point* kullanılarak subgingival mikrobiyolojik örnekler elde edildi ve her hasta için havuzlanarak değerlendirildi.

Çalışmamızda 0., 28. gün ve 3. ayda alınan subgingival örneklerde TF, ZA ve *Bifidobacterium*'un TF ve ZA içindeki yüzdeleri değerlendirildi. TF sayıları ve ZA (%TF) oranlarında her 2 grupta da grup içi çoklu değerlendirmede istatistiksel farklılık saptandı. Gruplar arası değerlendirmede TF sayıları ve ZA (%TF) oranlarında hiçbir ölçüm döneminde ve dönemler arası fark ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel farklılık saptanmadı. *Bifidobacterium*'un ise 28 günlük probiyotik tüketiminin gerçekleştiği test grubunda 28. gün yapılan değerlendirmede başlangıca göre hem TF hem de ZA içindeki yüzdelerinin arttığı, bu artışın ve 0.-28.gün fark ortalamalarının gruplar arası değerlendirilmesinde test grubu lehine anlamlı olduğu tespit edildi. Test grubunda 28. günde anlamlı artış gösteren *Bifidobacterium* varlığının patojen mikroorganizmaları baskılaması beklenir. Çalışmamızda patojen mikroorganizmaların bulunduğu ZA yüzdeleri tedavi sonrası her 2 grupta da benzer düşüş göstermiş ve gruplar arası kıyaslamada istatistiksel anlamlılık ortaya koymamıştır. Bu durum, *Bifidobacterium* mikroorganizmaların Gr(+) ZA özellikte olmaları ve %TF olarak hesaplanan ZA'ların içine test grubunda yükselen miktarda girmeleri ile açıklanabilir. Kontrol grubunda *Bifidobacterium* yükselmesi olmadan tespit edilen ZA (%TF) değeri, test grubunda 0. güne göre anlamlı bir yükselme gösteren *Bifidobacterium* varlığında benzerlik göstermiştir. Bundan yola çıkarak ZA baskılanmasının test grubunda daha fazla olduğu öngörülebilir. Çalışmamızda spesifik mikroorganizma incelemesi yapılmamıştır ve sonuçları direkt olarak kıyaslayabileceğimiz herhangi bir çalışma literatürde mevcut değildir. Ancak bu çalışmanın sınırları içinde elde edilen bulgularımız

Bifidobacterium'un mikrobiyolojik etkinliğinin spesifik mikroorganizma ile araştırılması için önemli bir temel teşkil etmektedir.

Çalışmamızın bulguları, *Bifidobacterium* mikroorganizma içeren probiyotik yoğurdun günlük ve düzenli tüketildiğinde plak birikimi ve enflamasyonu azalttığını, tüketildiğı sürece etkisinin devam ettiğini, periodontal hastalık tedavisinde SD değişimi ve ataşman kazancı üzerindeki etkileri açısından uzun süre kullanımlı/takipli ve farklı cep derinliklerinde kıyaslamalı çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

8. KAYNAKLAR

1. Abdellatif HM, Burt BA. (1987). An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *J Dent Res*, 66(1):13-18.
2. Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlstrom A, Meurman JH, Korpela R. (2002). Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch Oral Biol*, 47(11):799-804.
3. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. (1999). Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol*, 70(1):13-29.
4. Ali RW, Lie T, Skaug N. (1992). Early effects of periodontal therapy on the detection frequency of four putative periodontal pathogens in adults. *J Periodontol*, 63(6):540-547.
5. Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. (2001). Probiotic agents and infectious diseases: A modern perspective on a traditional therapy. *Clin Infect Dis*, 32(11):1567-76.
6. Anand SK, Srinivasav RA, Rao LK. (1985). Antimicrobial activity associated with Bifidobacterium-II. *Cult Dairy Prod J*, 20:21-22.
7. Anwar H, Dasgupta MK, Costerton JW. (1990). Testing the susceptibility of bacteria in biofilms to antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 34(11):2043-2046.
8. Anwar H, Strap JL, Costerton JW. (1992). Establishment of aging biofilms: Possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 36(7):1347-1351.
9. Armitage GC. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1):1-6.
10. Asikainen S, Alaluusua S, Saxen L. (1991). Recovery of A. actinomycetemcomitans from teeth, tongue, and saliva. *J Periodontol*, 62(3):203-206.
11. Aygun G, Aslan M, Yaşar H, Atlas K. (2003). Antibiyotikle ilişkili ishal olgularında Clostridium difficile toksin A+B araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 33:39-41.
12. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. (1981). Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 8(1):57-72.

13. Bai AP, Ouyang Q, Xiao XR, Li SF. (2006). Probiotics modulate inflammatory cytokine secretion from inflamed mucosa in active ulcerative colitis. *Int J Clin Pract*, 60(3):284-288.
14. Barrington EP, Nevins M. (1990). Diagnosing periodontal diseases. *J Am Dent Assoc*, 121(4):460-464.
15. Bartold PM. (2006). Periodontal tissues in health and disease: Introduction. *Periodontol* 2000, 40:7-10.
16. Bartold PM, Narayanan AS. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol* 2000, 40:29-49.
17. Bass CC. (1954). An effective method of personal oral hygiene. *J La State Med Soc*, 106(2):57-73
18. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. (1998). The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 25(5):354-362.
19. Bezkorovainy A, Miller-Catchpole R. (1989). Biochemistry and physiology of Bifidobacteria. 2th ed, CRC, Florida. In: Kaptan H. (2000). Bifidobakterler. *Gıda*, 25(6):459-465.
20. Bezkorovainy A, Solberg L. (1989). Ferrous iron uptake by Bifidobacterium breve. *Biol Trace Elem Res*, 20(3):251-67. In: Kaptan H. (2000). Bifidobakterler. *Gıda*, 25(6):459-465.
21. Bono A, Brunotto M. (2010). Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Latinoam*, 23(3):196-203.
22. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. (2009). Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*, 44(1):26-46.
23. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, Valtonen V. (2003). Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*, 36(6):775-780.
24. Bullen CL, Tearle PV. (1976). Bifidobacteria in the intestinal tract of infants: an in-vitro study. *J Med Microbiol*, 9(3):335-344.
25. Burne RA, Quivey RG, Jr., Marquis RE. (1999). Physiologic homeostasis and stress responses in oral biofilms. *Methods Enzymol*, 310:441-460.
26. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. (2006). A preliminary study of the effect of probiotic Streptococcus salivarius K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol*, 100(4):754-764.

27. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. (2005). The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis*, 1(11):29-31.
28. Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. (1995). The rationale for periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 9:7-13.
29. Caglar E, Cildir SK, 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 or tablets. *Acta Odontol Scand*, 64(5):314-318.
30. Caglar E, Kargul B, Tanboga I. (2005). Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis*, 11(3):131-137.
31. Caglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. (2007). Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Investig*, 11(4):425-429.
32. 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. *Int J Paediatr Dent*, 18(1):35-39.
33. Caglar E, Kuscu OO, Selvi Kuvvetli S, Kavaloglu Cildir S, Sandalli N, Twetman S. (2008). Short-term effect of ice-cream containing *Bifidobacterium lactis* Bb-12 on the number of salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Acta Odontol Scand*, 66(3):154-158.
34. Caglar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. (2005). Effect of yogurt with *Bifidobacterium* DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. *Acta Odontol Scand*, 63(6):317-320.
35. Carol M, Borruel N, Antolin M, Llopis M, Casellas F, Guarner F, Malagelada JR. (2006). Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. *J Leukoc Biol*, 79(5):917-922.
36. Castellani A, Chambers AJ, *Manual of tropical medicine*. 1919, William Wood & Co, New York, p.276-97. In: Alp G, Aslım B. (2009). İnsan bağırsak sisteminde probiyotik olarak bifidobakterilerin önemi. *Anadolu Uni J Sci Tech*, 10(2):343-354.
37. Chaves ES, Jeffcoat MK, Ryerson CC, Snyder B. (2000). Persistent bacterial colonization of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. *J Clin Periodontol*, 27(12):897-903.

38. Christersson LA, Slots J, Rosling BG, Genco RJ. (1985). Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol*, 12(6):465-476.
39. Christersson LA, Zambon JJ, Genco RJ. (1991). Dental bacterial plaques. Nature and role in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 18(6):441-446.
40. 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. *Eur J Orthod*, 31(4):407-411.
41. Cobb CM. (1996). Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Ann Periodontol*, 1(1):443-490.
42. Collado MC, Gonzalez A, Gonzalez R, Hernandez M, Ferrus MA, Sanz Y. (2005). Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by Bifidobacterium against Helicobacter pylori. *Int J Antimicrob Agents*, 25(5):385-391.
43. Darby IB, Mooney J, Kinane DF. (2001). Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 28(8):796-805.
44. Darveau RP, Tanner A, Page RC. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14:12-32.
45. de Vrese M, Schrezenmeir J. (2008). Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 111:1-66.
46. de Vries W, Gerbrandy SJ, Stouthamer AH. (1967). Carbohydrate metabolism in Bifidobacterium bifidum. *Biochim Biophys Acta*, 136(3):415-425.
47. Deepa D, Mehta DS. (2009). Is the role of probiotics friendly in the treatment of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol*, 13(1):30-31.
48. Deguchi Y, Morishita T, Mutai M. (1985). Comparative studies on synthesis of water-soluble vitamins among human species of Bifidobacteria. *Agric Biol Chem* 49(1):13-19.
49. Demain AL. (1999). Pharmaceutically active secondary metabolites of microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol*, 52(4):455-463.
50. Demmer RT, Papapanou PN. (2010). Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 53:28-44.
51. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000*, 35:53-74.

52. Doungudomdacha S, Rawlinson A, Walsh TF, Douglas CW. (2001). Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia and Actinobacillus actinomycetemcomitans at adult periodontitis sites. *J Clin Periodontol*, 28(5):437-445.
53. Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC 3rd, Socransky SS. (1989). The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol*, 4(1):1-5.
54. el-Adawy TA. (2001). Optimum production, stability, partial purification and inhibitory spectrum of antimicrobial compounds produced by Pediococcus pentosaceus DI. *Nahrung*, 45(2):118-124.
55. Erickson KL, Hubbard NE. (2000). Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr*, 130(2):403-409.
56. Farnworth ER. (2008). The evidence to support health claims for probiotics. *J Nutr*, 138(6):1250-1254.
57. Fernandes CF, Shahani KM. (1990). Anticarcinogenic and immunological properties of dietary lactobacilli. *J Food Prot*, 53:704-710.
58. Flemmig TF. (1999). Periodontitis. *Ann Periodontol*, 4(1):32-38.
59. Fooks LJ, Fuller R, Gibson GR. (1999). Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. *Int Dairy J*, 9:53-61.
60. Fujii A, Cook ES. (1973). Probiotics. Antistaphylococcal and antifibrinolytic activities of omega-guanidino acids and omega-guanidinoacyl-L-histidines. *J Med Chem*, 16(12):1409-1411. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
61. Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*, 66(5):365-378. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
62. Fuller R. (1991). Probiotics in human medicine. *Gut*, 32(4):439-442.
63. Ge X, Rodriguez R, Trinh M, Gunsolley J, Xu P. (2013). Oral microbiome of deep and shallow dental pockets in chronic periodontitis. *PLoS One*, 8(6):e65520.
64. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, Tambasco R, Calabrese C, Campieri M. (2006). Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 12(21):3306-3313.
65. Gmur R, Strub JR, Guggenheim B. (1989). Prevalence of Bacteroides forsythus and Bacteroides gingivalis in subgingival plaque of prosthodontically treated patients on short recall. *J Periodontal Res*, 24(2):113-120.

66. Gökalp S, Doğan BG, Tekçiçek M, Berberoğlu A, Ünlüer Ş. (2007). Erişkin ve Yaşlılarda Ağız-Diş Sağlığı Profili Türkiye-2004. *Hacettepe Dişhek Fak Derg*, 31(4):11-18.
67. Greenstein G. (1992). Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: A review. *J Periodontol*, 63(2):118-130.
68. Greenstein G, Polson A. (1998). The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: A comprehensive review. *J Periodontol*, 69(5):507-520.
69. Grudianov AI, Dmitrieva NA, Fomenko EV. (2002). Use of probiotics Bifidumbacterin and Acilact in tablets in therapy of periodontal inflammations. *Stomatol (Mosk)*, 81(1):39-43.
70. Guarner F, Malagelada JR. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*, 361(9356):512-519.
71. Gueimonde M, Salminen S. (2006). New methods for selecting and evaluating probiotics. *Dig Liver Dis*, 38(2):242-247.
72. Gupta V, Garg R. (2009). Probiotics. *Indian J Med Microbiol*, 27(3):202-209.
73. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. (1993). Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol*, 64(1):16-23.
74. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. (1997). Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 24(10):767-776.
75. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 24(5):324-334.
76. Haffajee AD, Socransky SS. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 5:78-111.
77. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8(1):115-181.
78. Hallstrom H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlen G, Renvert S, Twetman S. (2013). Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontol Scand*, 71(3-4):828-833.
79. Hammerle CH, Joss A, Lang NP. (1991). Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 18(4):233-239.
80. Han YW, Shi W, Huang GT, Kinder Haake S, Park NH, Kuramitsu H, Genco RJ. (2000). Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells:

- Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun*, 68(6):3140-3146.
81. Hanes PJ, Purvis JP. (2003). Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8(1):79-98.
 82. Harini PM, Anegundi RT. (2010). Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 28(3):179-182.
 83. Harper DS, Robinson PJ. (1987). Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol*, 14(4):190-196.
 84. Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, Korpela R. (2007). Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly--a randomized controlled trial. *J Dent Res*, 86(2):125-130.
 85. Havenaar R, Huisin 't Veld JHJ. (1992). Probiotics: A general view. In: *The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease*. Eds: Wood BJB, Springer: USA, p. 151-170.
 86. Herod EL. (1991). The effect of cheese on dental caries: a review of the literature. *Aust Dent J*, 36(2):120-125.
 87. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 29(3):136-159.
 88. Hidaka H, Eidata T. (1988). Roles of fructooligosaccharides for the improvements of intestinal flora and suppression of production of putrid substances. *Food Eng*, 31:52. In: Kaptan H. (2000). Bifidobakterler. *Gıda*, 25(6):459-465.
 89. 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. *Biosci Biotechnol Biochem*, 71(1):152-157.
 90. Hojo K, Nagaoka S, Murata S, Taketomo N, Ohshima T, Maeda N. (2007). Reduction of vitamin K concentration by salivary *Bifidobacterium* strains and their possible nutritional competition with *Porphyromonas gingivalis*. *J Appl Microbiol*, 103(5):1969-1974.
 91. Homma N. (1988). Bifidobacteria as a resistance factor in human beings. *Bifidobacteria Microflora*, 7(1):35. In: Kaptan H. (2000). Bifidobakterler. *Gıda*, 25(6):459-465.
 92. Hoover DG, Hughes DB (1991). Current Status and Future Trends of Bifidobacteria-related Research and Products in the USA. *Bifidobacteria Microflora*, 10(2):113-121.

93. Hosono K, Wardojo R., Otani H. (1990). Inhibitory effects of lactic acid bacteria from fermented milk on the mutagenicities of volatile nitrosamines. *Agric Biol Chem*, 54(7):1639-1643.
94. Hughes DB, Hoover, DG. (1991). Bifidobacteria: Their potential for use in American dairy products. *Food technol*, 45(4):74-76.
95. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marin MJ, Sanchez-Beltran 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. *J Clin Periodontol*, 39(8):736-744.
96. Iqbal MZ, Qadir MI, Hussain T, Janbaz KH, Khan YH, Ahmad B. (2014). Review: Probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J Pharm Sci*, 27(2):405-415.
97. Ishibashi N, Yamazaki S. (2001). Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr*, 73(2):465-70.
98. Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Yoshitami O-H, Koga Y. (2003). Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of humans by the administration of *Lactobacillus salivarius* TI 2711. *J Japan Soc Periodontol*, 45(1):105-112.
99. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. (2004). Probiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18(2):298-313.
100. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. (2001). Probiotics: Effects on immunity. *Am J Clin Nutr*, 73(2):444-450.
101. Iwamoto T, Suzuki N, Tanabe K, Takeshita T, Hirofujii T. (2010). Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: An open-label pilot trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 110(2):201-208.
102. Jones SJ. (1972). A special relationship between spherical and filamentous microorganisms in mature human dental plaque. *Arch Oral Biol*, 17(3):613-616.
103. Kang MS, Chung J, Kim SM, Yang KH, Oh JS. (2006). Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Caries Res*, 40(5):418-425.
104. Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. (2006). Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol*, 33(3):226-232.
105. Kang MS, Na HS, Oh JS. (2005). Coaggregation ability of *Weissella cibaria* isolates with *Fusobacterium nucleatum* and their adhesiveness to epithelial cells. *FEMS Microbiol Lett*, 253(2):323-329.

106. Keijser BJ, Zaura E, Huse SM, van der Vossen JM, Schuren FH, Montijn RC, Cate JM, Crielaard W. (2008). Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *J Dent Res*, 87(11):1016-1020.
107. Kinane DF. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000, 25:8-20.
108. Kinane DF, Bartold PM. (2007). Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol* 2000, 43:278-293.
109. Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L. (2003). Chronic Periodontitis. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Eds: Lindhe J KT, Lang NP, 5th ed, Blackwell Munksgaard Publishing, Oxford, p.420-427.
110. Kolb H. (1955). Die behandlung acuter infekte unter dem gesichtswinkel der prophylaxe chronischer leiden. Über die behandlung mit physiologischen bakterien. *Microecol Therapy*, 1:15-19. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
111. Koll-Klais P, Mandar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarstrom L, Mikelsaar M. (2005). Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiol Immunol*, 20(6):354-361.
112. Kollath W. (1953). The increase of the diseases of civilization and their prevention. *Munch Med Wochenschr*, 95(47):1260-1262. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
113. Kornman KS. (1996). The pathogenesis of periodontal diseases. An overview. In: *Fundamental of Periodontics*. Eds: Wilson TG, Kornman KS, 2nd ed, Quintessence publishing Co, USA, p.3-7.
114. Kragen H. (1954). The treatment of inflammatory affections of the oral mucosa with a lactic acid bacterial culture preparation. *Zahnarztl Welt*, 9(11):306-308.
115. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. (2006). Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J*, 30(2):55-60.
116. Kremer BH, Loos BG, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Craandijk J, Bulthuis HM, Hutter J, Varoufaki AS, van Steenberg TJ. (2000). Peptostreptococcus micros smooth and rough genotypes in periodontitis and gingivitis. *J Periodontol*, 71(2):209-218.
117. Lai CH, Listgarten MA, Shirakawa M, Slots J. (1987). *Bacteroides forsythus* in adult gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 2(4):152-157.
118. Lavanchy DL, Bickel M, Baehni PC. (1987). The effect of plaque control after scaling and root planing on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol*, 14(5):295-299.

119. Lee KY, Salminen, S. (1995). The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol*, 6(7):241-245.
120. Lesbros-Pantoflickova D, Cortesey-Theulaz I, Blum AL. (2007). Helicobacter pylori and probiotics. *J Nutr*, 137:812-818.
121. Lilly DM, Stillwell RH. (1965). Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*, 147(3659):747-748. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
122. Linden GJ, Mullally BH. (1994). Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol*, 65(7):718-723.
123. Lindhe J, Haffajee AD, Socransky SS. (1983). Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 10(4):433-442.
124. Lindhe J, Hamp S, Loe H. (1973). Experimental periodontitis in the beagle dog. *J Periodontal Res*, 8(1):1-10.
125. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, L  e H, Schoor R, Seymour G, Somerman M. (1999). Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Ann Periodontol*, 4(1):38.
126. Listgarten MA. (1976). Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol*, 47(1):1-18.
127. Listgarten MA. (1994). The structure of dental plaque. *Periodontol 2000*, 5:52-65.
128. Listgarten MA, Schifter CC, Laster L. (1985). 3-year longitudinal study of the periodontal status of an adult population with gingivitis. *J Clin Periodontol*, 12(3):225-238.
129. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. (1986). Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*, 13(5):431-445.
130. Loe H, Silness J. (1963). Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, 21:533-551.
131. Loe H, Theilade E, Jensen SB. (1965). Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36:177-187.
132. Loesche WJ. (1968). Importance of nutrition in gingival crevice microbial ecology. *Periodontics*, 6(6):245-249.
133. Loesche WJ. (1992). DNA probe and enzyme analysis in periodontal diagnostics. *J Periodontol*, 63(12):1102-1109.

134. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. (1984). Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*, 11(3):193-207.
135. Mann GV. (1974). Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai. *Am J Clin Nutr*, 27(5):464-469.
136. Masco L, Ventura M, Zink R, Huys G, Swings J. (2004). Polyphasic taxonomic analysis of *Bifidobacterium animalis* and *Bifidobacterium lactis* reveals relatedness at the subspecies level: reclassification of *Bifidobacterium animalis* as *Bifidobacterium animalis* subsp. *animalis* subsp. nov. and *Bifidobacterium lactis* as *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*, 54(4):1137-1143.
137. Matsuoka T, Sugano N, Takigawa S, Takane M, Yoshimura N, Ito K, Koga Y. (2006). Effect of Oral *Lactobacillus salivarius* TI 2711 (LS 1) Administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque. *J Jap Assoc Periodontol*, 48(4):315-324.
138. 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. *J Clin Periodontol*, 36(6):506-513.
139. Mealey BL. (2000). Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent*, 21(11):943-946, 948, 950, 956.
140. Metchnikoff E. (1907). Lactic acid as inhibiting intestinal putrefactions. In: *The prolongation of life; optimistic studies*. Eds: Metchnikoff E, Michell PC, Heinemann W, London, p.161-183.
141. Meurman JH. (2005). Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci*, 113(3):188-196.
142. Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S. (1995). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *Eur J Oral Sci*, 103(4):253-258.
143. Mitsuoka T. (1990). *Bifidobacteria* and their role in human health. *J Ind Microbiol*, 6(4):263-267.
144. Miyasaki KT, Nisengard RJ, Haake SK. (2002). Immunity and Inflammation: Basic Concepts. In: *Clinical Periodontology*. Eds: Newman M, Takei HH, Carranza F, 9th ed, WB Saunders Co, China, p.113-131.

145. Modler HW, McKellar C, Yaguchi M. (1990). Bifidobacteria and bifidogenic factors. *Can Inst Food Sci Technol*, 23(1):29-41. In: Kaptan H. (2000). Bifidobakterler. *Gıda*, 25(6):459-465.
146. Mombelli A, Gmur R, Gobbi C, Lang NP. (1994). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. II. Characterization of isolated strains and effect of mechanical periodontal treatment. *J Periodontol*, 65(9):827-834.
147. Montalto M, Vastola M, Marigo L, Covino M, Graziosetto R, Curigliano V, Santoro L, Cuoco L, Manna R, Gasbarrini G. (2004). Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. *Digestion*, 69(1):53-56.
148. Moore WE, Moore LV. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 5:66-77.
149. Morrison EC, Ramfjord SP, Hill RW. (1980). Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 7(3):199-211.
150. Mousques T, Listgarten MA, Stoller NH. (1980). Effect of sampling on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodontal Res*, 15(2):137-143.
151. Muting D, Eschrich W, Mayer JP. (1968). The effect of bacterium bifidum on intestinal bacterial flora and toxic protein metabolites in chronic liver disease. *Am J Proctol*, 19(5):336-342.
152. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. (1999). Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr*, 39(1):13-126.
153. Nares S. (2003). The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol 2000*, 32:36-49.
154. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka 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 Res*, 35(6):412-420.
155. Nieminen A, Siren E, Wolf J, Asikainen S. (1995). Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 22(2):153-161.
156. Nikawa H, Makihiro S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki Y, Ishida K, Darmawan S, Hamada T, Hara K, Matsumoto A, Takemoto T, Aimi R. (2004). *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol*, 95(2):219-223.

157. Novak M, Novak KF. (2006). Chronic Periodontitis. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. Eds: Newman M, Takei, HH, Klokkevold, PR, Carranza, FA, WB Saunders Co, Philadelphia, p.494-499.
158. Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E. (1997). A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 24(3):158-165.
159. Offenbacher S. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*, 1(1):821-878.
160. Oliver RC, Brown LJ, Loe H. (1998). Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol*, 69(2):269-278.
161. Omar AA, Newman HN, Bulman J, Osborn J. (1990). Darkground microscopy of subgingival plaque from the top to the bottom of the periodontal pocket. *J Clin Periodontol*, 17(6):364-370.
162. Ottomo-Corgel J. (2002). Periodontal therapy an the female patient (puberty, menses, pregnancy and menopause). In: *Clinical Periodontology*. Eds: Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA, WB Saunders Co.: Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto. p.513-526.
163. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Salminen S. (1999). Probiotics: Mechanisms and established effects. *Int Dairy J*, 9(1):43-52.
164. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, 14:216-248.
165. Parker RB. (1974). Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health* 29:4-8. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
166. Pasteur L, Joubert JF. (1877). Charbon et septicemie. *CR Soc Biol Paris* 85:101-115.
167. Perry DA. (2002). Plaque control for the periodontal patient. In: *Clinical Periodontology*. Eds: Newman M, Takei HH, 9th ed, WB Saunders Co, USA, p.651-674.
168. Pham M, Lemberg DA, Day AS. (2008). Probiotics: Sorting the evidence from the myths. *Med J Aust*, 188(5):304-308.
169. Plinius Secundus Maior G. *Naturalis Historiae (77 ad)*, 28:36-135.
170. Poupard JA, Husain I, Norris RF. (1973). Biology of the bifidobacteria. *Bacteriol Rev*, 37(2):136-165.
171. Proye MP, Polson AM. (1982). Effect of root surface alterations on periodontal healing. I. Surgical denudation. *J Clin Periodontol*, 9(6):428-440.

172. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eysen H. (1995). Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: Short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*, 74(8):1459-1467.
173. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. (2001). The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol*, 28(6):499-507.
174. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. (2002). Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: Microbiological aspects. *Periodontol 2000*, 28:72-90.
175. Rafter JJ. (1995). The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention. *Scand J Gastroenterol*, 30(6):497-502.
176. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. (1996). Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. *J Clin Periodontol*, 23(4):346-354.
177. Rasic JL, Kurmann JA. (1983). Bifidobacteria and their role. microbiological, nutritional-physiological, medical and technological aspects and bibliography. *Experientia Suppl*, 39:1-295.
178. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. (2003). Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8(1):12-37.
179. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. (2003). Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*, 16(4):658-672.
180. Renvert S, Wikstrom M, Dahlen G, Slots J, Egelberg J. (1990). On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 17(6):351-355.
181. Renvert S, Wikstrom M, Helmersson M, Dahlen G, Claffey N. (1992). Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. *J Periodontol*, 63(10):797-801.
182. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. (1999). Position paper: Tobacco use and the periodontal patient. *J Periodontol*, 70(11):1419-1427.

183. Rhemrev GE, Timmerman MF, Veldkamp I, Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U. (2006). Immediate effect of instrumentation on the subgingival microflora in deep inflamed pockets under strict plaque control. *J Clin Periodontol*, 33(1):42-48.
184. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, Cifone MG. (2007). Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis*, 13(4):376-385.
185. Salminen S. (1995). Uniqueness of probiotic strains. *Nutr Newsletter*, 5(145):18-19.
186. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. (1998). Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*, 1(80):147-171.
187. Salminen S, Deighton, MA, Benno, Y, Gorbach, SL. (1998). Lactic acid bacteria in health and disease. In: *Lactic acid bacteria: microbiology and functional aspects*. Eds: Salminen S, VonWright, A, 2nd ed, Marcel Dekker Inc: New York. p.211-254.
188. Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee YK. (1999). Probiotics: how should they be defined? *Trends Food Sci Technol*, 10(3):107-110.
189. Salvi GE, Lang NP. (2005). Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 6(32):108-129.
190. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, Huys G, Levy DD, Lutgendorff F, Mack D, Phothirath P, Solano-Aguilar G, Vaughan E. (2010). Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*, 1(3):164-185.
191. Sasaki T, Maede Y, Namioka S. (1987). Immunopotential of the mucosa of the small intestine of weaning piglets by peptidoglycan. *Nihon Juigaku Zasshi*, 49(2):235-43. In: Kaptan H. (2000). Bifidobakterler. *Gıda*, 25(6):459-465.
192. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. (1990). Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol*, 61(9):579-584.
193. Scardovi V. (1986). Bifidobacterium. In: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Eds: Sneath PH, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, 9th ed, Williams and Wilkins, Baltimore, MD, p.1418.
194. Schaafsma G. (1996). State of the art concerning probiotic strains in milk production. *Nutr Newsletter*, 5(145):23-24.
195. Schrezenmeier J, de Vrese M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr*, 73(2):361-364.

196. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. (2005). Probiotics: Facts and myths. *Clin Microbiol Infect*, 11(12):958-966.
197. Shaddox LM, Walker C. (2009). Microbial testing in periodontics: Value, limitations and future directions. *Periodontol 2000*, 50:25-38.
198. Shanahan F. (2012). A Commentary on the Safety of Probiotics *Gastroenterol Clin N Am*, 41(4):869-876.
199. Sherman PR, Hutchens LH Jr, Jewson LG, Moriarty JM, Greco GW, McFall WT Jr. (1990). The effectiveness of subgingival scaling and root planning. I. Clinical detection of residual calculus. *J Periodontol*, 61(1):3-8.
200. Shiloah J, Patters MR. (1996). Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol*, 67(2):130-139.
201. 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. *J Clin Periodontol*, 35(10):897-905.
202. Silness J, Loe H. (1964). Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*, 22:121-135.
203. Skrepicki FB, Niendorff WJ. (2000). Periodontal disease in American Indians and Alaska Natives. *J Public Health Dent*, 1(60):261-266.
204. 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. *Eur J Clin Nutr*, 65(7):857-863.
205. Slots J. (1977). The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Scand J Dent Res*, 85(2):114-121.
206. Slots J. (1979). Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 6(5):351-382.
207. Slots J, Bragd L, Wikstrom M, Dahlen G. (1986). The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol*, 13(6):570-577.
208. Slots J, Listgarten MA. (1988). *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 15(2):85-93.
209. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. (1979). Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol*, 50(10):495-509.

210. Socransky SS. (1970). Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *J Dent Res*, 49(2):203-222.
211. Socransky SS, Haffajee AD. (1991). Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: A critical assessment. *J Periodontal Res*, 26(3 Pt 2):195-212.
212. Socransky SS, Haffajee AD. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J Periodontol*, 63(4):322-331.
213. Socransky SS, Haffajee AD. (1994). Evidence of bacterial etiology: A historical perspective. *Periodontol 2000*, 5:7-25.
214. Socransky SS, Haffajee AD. (2002). Dental biofilms: Difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*, 28:12-55.
215. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2):134-144.
216. Sperti GS, *Probiotics*. 1971, Westpoint, USA: Avi Publishing Co. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
217. Staab B, Eick S, Knofler G, Jentsch H. (2009). The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: A pilot study. *J Clin Periodontol*, 36(10):850-856.
218. Stamatova I, Kari K, Vladimirov S, Meurman JH. (2009). In vitro evaluation of yoghurt starter lactobacilli and *Lactobacillus rhamnosus* GG adhesion to saliva-coated surfaces. *Oral Microbiol Immunol*, 24(3):218-223.
219. Stamatova I, Kari K, Meurman JH. . (2008). *In vitro* evaluation of antimicrobial activity of putative probiotic lactobacilli against oral pathogens. *Int J Probiotics Prebiotics*, 2:225-232.
220. Stamatova I, Meurman JH. (2009a). Probiotics and periodontal disease. *Periodontol 2000*, 51:141-151.
221. Stamatova I, Meurman JH. (2009b). Probiotics: Health benefits in the mouth. *Am J Dent*, 22(6):329-338.
222. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aeppli DM, Wolff LF, Fischer GE. (1993). Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol*, 64(12):1225-1230.
223. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. (1999). Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol*, 70(6):574-580.

224. Tanner AC, Goodson JM. (1986). Sampling of microorganisms associated with periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol*, 1(1):15-22.
225. Tanner AC, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS. (1979). A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol*, 6(5):278-307.
226. Taylor GW. (2001). Exploring interrelationships between diabetes and periodontal disease in African Americans. *Compend Contin Educ Dent*, 22(3 Spec No):42-48.
227. Teraguchi S, Ono J, Kiyosawa I, Fukuwatari Y, Araki K, Okonogi S. (1984). Vitamin production by Bifidobacteria originated from human intestine. *J Japan Soc Nutr Food Sci* 37(2):157-164.
228. 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. *J Clin Periodontol*, 40(11):1025-1035.
229. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. (2011). Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol*, 11(38):159-177.
230. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Haake SK, Schepers, E, Cassiman JJ, Van Eldere J, van Steenberghe D, Quirynen M. (2007). Guiding periodontal pocket recolonization: A proof of concept. *J Dent Res*, 86(11):1078-1082.
231. Teughels W, Van Essche M, Sliepen I, Quirynen M. (2008). Probiotics and oral healthcare. *Periodontol 2000*, 48:111-147.
232. Tissier H, *Recherches sur la flore intestinale des nourrissons : état normal et pathologique*. 1900, Paris: G. Carré et C. Naud. (231 nolu kaynaktan alınmıştır.)
233. Tsubura S, Mizunuma H, Ishikawa S, Oyake I, Okabayashi M, Katoh K, Shibata M, Iizuka T, Toda T, Iizuka T. (2009). The effect of Bacillus subtilis mouth rinsing in patients with periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28(11):1353-1356.
234. 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 Odontol Scand*, 67(1):19-24.
235. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol 2000*, 36:98-120.
236. Van der Velden U, Van Winkelhoff AJ, Abbas F, De Graaff J. (1986). The habitat of periodontopathic micro-organisms. *J Clin Periodontol*, 13(3):243-248.

237. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Velden U. (1994). Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontal Res*, 29(3):168-173.
238. van Winkelhoff AJ, Herrera Gonzales D, Winkel EG, Dellemijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CM, Sanz M. (2000). Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol*, 27(2):79-86.
239. Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U, Clement M, De Graaff J. (1988). Intra-oral distribution of black-pigmented Bacteroides species in periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*, 3(2):83-85.
240. Vasiljevic T, Shah NP. (2008). Probiotics - From Metchnikoff to bioactives. *Int Dairy J*, 18:714-728.
241. Vergin F. (1954). Antibiotics and probiotics. *Hippokrates*, 25(4):116-119. (240 nolu kaynaktan alınmıştır.)
242. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. (2013). Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic Lactobacillus reuteri Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand*, 71(3-4):813-819.
243. Vinderola G, Zacarías MF, Bockelmann W, Neve H, Reinheimer J, Heller KJ. (2012). Preservation of functionality of Bifidobacterium animalis subsp. lactis INL1 after incorporation of freeze-dried cells into different food matrices. *Food Microbiol*, 30(1):274-280.
244. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. (2010). Effect of the probiotic Lactobacilli reuteri (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*, 2:5344-5352.
245. Volozhin AI, Il'in VK, Maksimovskii IuM, Sidorenko AB, Istranov LP, Tsarev VN, Istranova EV, Aboiants RK. (2004). Development and use of periodontal dressing of collagen and Lactobacillus casei 37 cell suspension in combined treatment of periodontal disease of inflammatory origin (a microbiological study). *Stomatol (Mosk)*, 83(6):6-8.
246. Wennstrom JL, Heijl L, Dahlen G, Grondahl K. (1987). Periodic subgingival antimicrobial irrigation of periodontal pockets (I). Clinical observations. *J Clin Periodontol*, 14(9):541-550.

247. Wennstrom JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. (2005). Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32(8):851-859.
248. WHO, *Working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food*, 2002, <http://www.who.int/foodsafety>.
249. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. (2001). Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr*, 73(2):451-455.
250. Yalınzoğlu T. (2012). Probiyotik yoğurt tüketiminin dişeti sağlığı üzerine etkisinin incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, İstanbul,(Danışman: Prof. Dr. Bahar Kuru).
251. Zahradnik RT, Magnusson I, Walker C, McDonnell E, Hillman CH, Hillman JD. (2009). Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash. *J Appl Microbiol*, 107(2):682-690.
252. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. (1996). Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*, 67(10):1050-1054.
253. Zhu Y, Xiao L, Shen D, Hao Y. (2010). Competition between yogurt probiotics and periodontal pathogens in vitro. *Acta Odontol Scand*, 68(5):261-268.

9. EKLER

EK 1

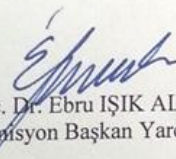


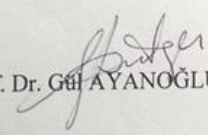
T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Araştırmalar
Ön Değerlendirme Komisyonu

PROJENİN ADI: Probiyotik Yoğurt Tüketiminin Başlangıç Periodontal Tedaviye Etkisinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak İncelenmesi
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Prof. Dr. Bahar KURU
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR: Hafize ÖZTÜRK
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 30.03.2011 – 24

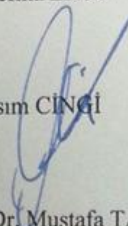
Sayın Prof. Dr. Bahar KURU

58 protokol nolu “Probiyotik Yoğurt Tüketiminin Başlangıç Periodontal Tedaviye Etkisinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak İncelenmesi” isimli projeniz Enstitümüzün ön değerlendirme komisyonunda incelenmiş ve araştırmanın Komisyonumuzun ön değerlendirme kriterlerine uygunluğuna karar verilmiştir.


Doç. Dr. Ebru IŞIK ALTURFAN
Komisyon Başkan Yardımcısı

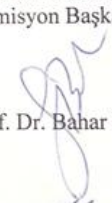

Prof. Dr. Gül AYANOĞLU DÜLGER

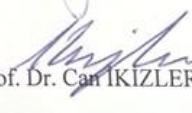
Prof. Dr. Refika ERSU


Doç. Dr. Asım CİNGİ

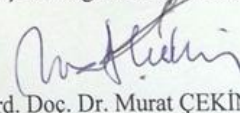
Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞDEMİR


Prof. Dr. Gülten Z. OMURTAG
Komisyon Başkanı


Prof. Dr. Bahar GÜRSOY


Prof. Dr. Can İKİZLER

Doç. Dr. Oğuzhan DEYNELİ


Yrd. Doç. Dr. Murat ÇEKİN

Öğr. Gör. Dr. Tolga GÜVEN

Marmara Üniversitesi Haydarpaşa Kampusu
34688 Üsküdar İSTANBUL

0 (216) 414 44 23
0 (216) 414 44 23/12 (Faks)

saglikogrenci@marmara.edu.tr
http://saglik.marmara.edu.tr

EK 2

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Probiyotik Yoğurt Tüketiminin Başlangıç Periodontal Tedaviye Etkisinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak İncelenmesi

Yoğurt Nedir?

Süt ve yoğurt mayası içeren besin maddesidir.

Probiyotik nedir?

Yeterli miktarda uygulandıkları zaman konağa sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Savunma sistemini etkileyerek ve hastalık yapıcı mikroorganizma büyümesini engelleyerek ağız sağlığına pozitif yönde etki eder.

Probiyotik Yoğurt Nedir?

Süt , yoğurt mayası ve doğal probiyotik maya içeren besin maddesidir. İlaç ya da koruyucu katkı maddesi içermez, bilinen bir yan etkisi bulunmamaktadır.

Dişeti Hastalığı Nedir?

Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **Gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **Periodontitis** oluşur. Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağızın temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu birikintiler temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Tedavisi Nedir?

Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyeni eğitimi ile başlar. Dişhekimi dişler üzerindeki birikintileri uzaklaştırmak için diş ve kök yüzeyi temizliği yapar. Başlangıç tedavisi olarak adlandırılan bu işlem sonucunda hastalığın ilerlemesi durdurulur. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır. Bütün bu işlemlerin sonucunda kişiler günlük ağız ve diş bakımlarıyla ağızda daha uzun seneler fonksiyon görebilecek şekilde tutarlar

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitis teşhisi konulmuş hastalarda probiyotik yoğurt tüketiminin; klinik periodontal parametreler üzerine ve subgingival plak

içindeki *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* sayısına ve oranına etkisinin incelenmesi ve *placebo* ile kıyaslamalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 3 aydır.

Yapılacak İşlemler

- Öncelikle ağız içi fotoğrafları alınması, mikrobiyolojik örneklerin toplanması ve klinik ölçümleri yapılması.
- Devamında 3 hafta boyunca hastalara oral hijyen eğitimi verilmesi ve başlangıç periodontal tedavisi uygulanması.
- 28 gün boyunca günde 1 kez doğal yoğurt/probiyotik yoğurt tüketilmesi.
- Probiyotik yoğurt tüketiminin kesildiği 28. gün ve 84. gün her 2 grupta da tüm klinik ölçümlerin yapılması ve mikrobiyolojik örneklerin toplanması.
- Hastaların bu çalışma sonunda periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınması.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Araştırmada tamamiyle kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz. Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılırsanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılırsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Bahar Kuru

Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili:503)

Dt. Hafize Öztürk

Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili:531)

HASTA ONAY FORMU

GÖNÜLLÜ OLURU

Çalışmanın İsmi: Probiyotik Yoğurt Tüketiminin Başlangıç Periodontal Tedaviye Etkisinin Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak İncelenmesi

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü ve tanımlanan riskleri okudum. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkında verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

Okunan Form:

Gönüllünün Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi/Tel:

Gönüllünün Kişisel Olur Vermeye Yeterli Olmadığı Durumlarda

Veli/Vasi, Gerekirse Yasal Temsilcisinin Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi/Tel:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden

Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi/Tel:

Açıklama Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı:

İmzası

Tarih:

Adresi/Tel:

EK 3

M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Doktora Araştırma Formu
Doktora Öğrencisi: Dt. Hafize Öztürk
Hasta Adı Soyadı-Yaşı:
Çalışma Grubu:

Danışman:Prof. Dr. Bahar Kuru
Tarih:
Ölçüm Dönemi: BPTÖ (0. gün)

Plak İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Gingival İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalanabilir Cep Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Klinik Ataşman Seviyesi

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

28. GÜN-YOĞURT TÜKETİMİ SONRASI

M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Doktora Araştırma Formu
Doktora Öğrencisi: Dt. Hafize Öztürk Danışman: Prof. Dr. Bahar Kuru
Hasta Adı Soyadı-Yaşı: Tarih:
Çalışma Grubu: Ölçüm Dönemi: 28. gün

Plak İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Gingival İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalanabilir Cep Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Klinik Ataşman Seviyesi

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

3. AY

M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Doktora Araştırma Formu
Doktora Öğrencisi: Dt. Hafize Öztürk Danışman: Prof. Dr. Bahar Kuru
Hasta Adı Soyadı-Yaşı: Tarih:
Çalışma Grubu: Ölçüm Dönemi: 3. ay

Plak İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Gingival İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalanabilir Cep Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Klinik Ataşman Seviyesi

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

10. ÖZGEÇMİŞ

EK 4.

Kişisel Bilgiler

Adı	HAFİZE	Soyadı	ÖZTÜRK
Doğum Yeri	ŞUMLU/BULGARİSTAN	Doğum Tarihi	12.01.1984
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	33655189066
E-mail	ozturk.hafize@hotmail.com	Tel	05053765376

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	-	
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi / Ankara	2007
Lise	Turhan Tayan Anadolu Lisesi / Bursa	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araş.Gör.	Marmara Üni. Dişhekimliği Fak. Periodontoloji AD	2012-
2.	Doktora Öğrencisi	Marmara Üni. Dişhekimliği Fak. Periodontoloji AD	2008-2012

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	70							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	76,287	72,224	62,494

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MICROSOFT OFFICE PROGRAMLARI	Çok İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin