



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

**10-14 YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA PROBİYOTİK
İÇERİKLİ EMME TABLETİNİN TÜKÜRÜKTEKİ
KARYOJENİK MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN İNCELENMESİ:ÇİFT KÖR, PLESABO ETKİLİ,
RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

KÜBRA GÜLEÇ
UZMANLIK TEZİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. FİGEN EREN GİRAY

İSTANBUL- 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Kübra GÜLEÇ

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca verdiği akademik eğitim ve kazandırdığı klinik tecrübelerden dolayı, Pedodonti eğitimini en iyi şekilde almamız için gerekli ortam ve şartları sağlayan, bilgi ve tecrübesiyle bize her zaman yol gösteren ve çalışma disiplini her zaman örnek aldığımız değerli hocamız Sayın **Prof. Dr. Betül KARGÜL'e**,

Uzmanlık eğitimim süresince, yakın ilgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, güler yüzünü ve pozitif enerjisini hiçbir zaman eksik etmeyen, uzmanlık eğitimim süresince klinik ve akademik tecrübeleri ile bana büyük katkısı olan ve tezimin hazırlanmasında daima içten destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocam ve tez danışmanım Sayın **Doç. Dr. Figen EREN GİRAY'a**,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca engin klinik bilgi ve tecrübelerini bizimle büyük bir özveriyle paylaşan, öğretme hevesine saygı duyduğum Sayın **Prof. Dr. Ali MENTEŞ'e**,

Uzmanlık eğitimimin tez çalışmamın mikrobiyolojik kısmını birlikte yürüttüğümüz, çalışmada ve üzerimdeki emeği çok büyük değerli hocam İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim dalı öğretim üyesi Sayın **Doç. Dr. Nursen TOPÇUOĞLU'na**,

Uzmanlık eğitimim boyunca her sıkıştığımda kapılarını çaldığım, mesleki tecrübelerini benimle paylaşan Sayın **Prof. Dr. Sertaç PEKER, Prof. Dr. Başak DURMUŞ, Doç. Dr. Eda HAZNEDAROĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Ahu YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Ecem AKBEYAZ ŞİVET, Dr. Öğr. Üyesi Betül ŞEN YAVUZ** hocalarıma,

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden beri tanımaktan büyük mutluluk duyduğum, benim için arkadaştan öte kardeş olan, dostluklarını ve sevgilerini paylaştığım, her zaman yanımda olan **Remziye KAYA, Mısra ÖZALP, Derya YAKINCI'ya**,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve güzel anılar paylaştığım, **Cansu ALIşKAN, Elif KABACIOğLU, İrem GüMüşKAYA, ağla KONDOZ, Senem İNCE, zge KOYUNCU, Dilek YILMAZ, Neslihan ATMACA, Oğuzhan AğLAYAN, Alp AKÇA, Seray şAHİN, Nermin AZADOVA, Volkan ÖZALP, Hilal NİYAZOVA, Samyeli SARIHAN, Nur DOKUMACIGİL** ve ismini sayamadığım **tüm asistan arkadaşlarıma,**

Hayatımın her anında yanımda varlığını hissettiğim, beraber sevindiğimiz, beraber zldğmz, beraber büyüdüğümüz canım dostum **Kübra ALTIPARMAK'a**

Her zaman yanımda olan, verdiğim her kararda beni destekleyen, buralara gelmemde en büyük emeğin sahibi varlığından daima g aldığım canım annem **Tülay GÜLEÇ,** canım babam **Muzaffer GÜLEÇ,** kardeşlerim **Nida GÜLEÇ** ve **Tuğba KAYHAN'a** En içten teşekkürlerimle..

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi

1.ÖZET.....	1
2.SUMMARY.....	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4.GENEL BİLGİLER.....	10
4.1.Diş Çürüğü.....	10
4.2. Diş Çürüğü Oluşum Etiyolojisi.....	11
4.3. Çürük Oluşumunda Rol Alan Bireysel Faktörler.....	13
4.3.1. Diş İle İlgili Faktörler.....	13
4.3.2. Tükürük İle İlgili Faktörler.....	13
4.3.3. Mikrobiyal Dental Plak.....	15
4.3.4. Çürük Mikroorganizmaları.....	16
4.3.4.1.Aktinomiçesler.....	17
4.3.4.2. Streptokoklar.....	17
4.3.4.2.1. Streptococcus Mutans.....	18
4.3.4.2.2. Streptococcus Sangius.....	19
4.3.4.2.3. Streptococcus Salivarius.....	20
4.3.4.2.4. Streptococcus Vestibularis.....	20
4.3.4.2.5. Streptococcus Milleri.....	20
4.3.4.2.6. Streptococcus Mitis.....	20
4.3.4.3. Lactobasiller.....	21
4.3.4.4. Scardovia Wiggisiae (S. wiggisiae).....	22
4.4. Çürük Oluşumunda Rol Alan Çevresel Faktörler.....	22
4.4.1 Beslenme İle İlgili Faktörler.....	22
4.4.2. Zaman.....	23
4.5. Minenin Yapısı.....	23
4.5.1. Çürüğün Sınıflandırılması.....	25
4.5.1.1. Etkilenen Sert Dokuya Göre.....	27
4.5.1.1.1. Mine Çürükleri.....	26
4.5.1.1.1.1. Başlangıç Çürük Lezyonlarının Sınıflandırılması.....	27
4.5.1.1.1.2. Başlangıç Çürük Lezyonlarının Oluşum Mekanizması.....	28
4.5.1.1.1.3. Başlangıç Çürük Lezyonlarının Histolojisi.....	28
4.5.1.1.2. Dentin Çürükleri.....	31
4.5.1.2. Etkilenen Anatomik Bölgeye Göre.....	33
4.5.1.2.1.Okluzal Diş Çürükleri.....	33

4.5.1.2.2. Düz Yüzey Çürükleri (Arayüz Çürükleri).....	35
4.5.1.2.3. Kök Yüzey Çürükleri.....	35
4.6. Çocuklarda Çürük Oluşumunu Önlemeye Yönelik Girişimler.....	35
4.6.1.Oral Hijyenin Düzeltilmesi ve Hasta Motivasyonunun Arttırılması	35
4.6.2. Diyetin Düzenlenmesi Diyet Alışkanlıkları.....	36
4.6.3. Demineralizasyonu Engelleyici ve Remineralizasyon Yapıcı Ajanlar Kullanımı.....	37
4.6.3.1. Mineral ve İyon Teknolojileri.....	37
4.6.3.2.Şeker Alkolleri.....	39
4.6.3.3. Bitkisel Kaynaklı Ürünler.....	40
4.6.3.4. Biyoaktif Metaryeller ve Nanoteknolojik Ürünler.....	42
4.6.3.5. Diğer Kalsiyum ve Fosfat Kaynaklı Ürünler.....	45
4.6.3.6. Prebiyotikler ve Probiyotikler.....	47
4.6.3.6.1. Probiyotik Mikroorganizmaların Genel Özellikleri.....	49
4.6.3.6.2.Probiyotik Mikroorganizmaların Genel Sağlıkta Rolü ve Kullanım Alanları.....	50
4.6.3.6.3. Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizmaları.....	52
4.6.3.6.4. Probiyotiklerin Ağız ve Diş Sağlığındaki Rolü.....	53
4.6.3.6.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Sınıflandırılması.....	57
4.6.3.6.6.Probiyotik Mikroorganizma İçeren Ürünler.....	58
4.7. Çocuklarda diş çürüğü değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan indeksler.....	66
4.7.1. DMF ve dmf indeksleri.....	66
4.7.2. ICDAS II Sistemi.....	68
4.8. Çürük Tespit Yöntemleri.....	69
4.8.1. Geleneksel Yöntemler.....	70
4.8.1.1. Görsel ve Sondla (Dokunsal) Muayene Yöntemi.....	70
4.8.1.2. Büyütme ile Görsel Muayene Yöntemi.....	72
4.8.1.3.Geleneksel Radyografi Muayene.....	72
4.8.2. Günümüz dijital teknolojisini içeren yöntemler.....	74
4.8.2.1. Dijital Radyografik Muayene.....	74
4.8.2.2. Elektronik Çürük Ölçüm Yöntemi (ECM).....	75
4.8.2.3. Fiber Optik Transillüminasyon Yöntemi (FOTI).....	76
4.8.2.4. Kantitatif Işık Etkili Floresans Yöntemi.....	77
4.8.2.5. Lazer Floresans Yöntemi (DIAGNOdent).....	79
4.8.2.6. Yakın-Kızılötesi Işık Transillüminasyon Yöntemi.....	81
4.8.3. Geliştirilmekte olan Teknolojileri Kullanan Yöntemler.....	82
4.8.3.1. Alternatif Akım Empedans Spektroskopisi Yöntemi.....	82
4.8.3.2. Ultrasonik Görüntüleme Yöntemi.....	83
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	85
5.1. Etik Kurul Onayı.....	85
5.2. Hasta Seçimi.....	86
5.3. Ağız İçi Muayene.....	88
5.3.1. Diş Çürüklerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntem.....	88
5.3.1.1.DMF İndeksi.....	89
5.3.1.2. ICDAS II Değerleri.....	89
5.4. DIAGNOdent Ölçümleri.....	91
5.5. Ağız Hijyen Eğitimi Verilmesi.....	92

5.6. Oral Hijyen İndeksi, Gingival İndeks Ve Plak İndeksi Ölçümleri.....	92
5.7. Probiyotik Pastil Kompleksin Kullanımı.....	94
5.8. Ağız İçi Mikrobiyolojik İnceleme İçin tükürük örneklerinin toplanması.....	95
5.9. Tükürük numelerinin Taşınması.....	97
5.10. Örneklerin Mikrobiyolojik İncelenmesi.....	97
5.10.1. q-PCR İncelemesi.....	98
5.10.2. DNA izolasyonu.....	98
5.10.3. q-PCR aşamaları.....	98
5.11. İstatiksel Analiz.....	100
6.BULGULAR.....	101
6.1. Ağız İçi Muayene Bulguları.....	101
6.2. DIAGNOdent bulgularının incelenmesi.....	107
6.3. Mikrobiyolojik İnceleme Bulguları.....	111
7. TARTIŞMA.....	117
7.1. Gereç ve Yöntemin Tartışması.....	119
7.2. Bulguların Tartışması.....	127
7.2.1. Ağız İçi bulgularının Tartışılması.....	127
7.2.2. DIAGNOdent Bulgularının Tartışılması.....	131
7.2.3. Mikrobiyolojik Bulguların Tartışılması.....	132
8. SONUÇLAR.....	139
9. KAYNAKLAR.....	142
10. EKLER.....	203
11. ÖZGEÇMİŞ.....	217

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
MS	Mutans Streptokok
LB	Laktobasil
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
q-PCR	Gerçek Zamanlı Kantitatif PCR
OH-I	Oral Hijyen İndeksi
PI	Plak İndeksi
GI	Gingival İndeks
LF	Lazer Floresans
HAP	Hidroksiapatit
MSB	Mitis Salivarius Bacitracin Agar
AAPD	Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Derneği
CPP-ACP	Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat
DCPD	Dikalsiyum fosfat dihidrat
Ca	Kalsiyum
P	Fosfat
F	Flor
TCP	Trikalsiyum fosfat
ACP	Amorf kalsiyum fosfat
CPP-ACFF	Kazein Fosfopeptid Kalsiyum Florid Fosfat
μ	Mikrometre
Ag	Gümüş
CaCO ₃	Kalsiyum Karbonat
Pos-Ca	Kalsiyum Fosforil Oligosakkarit
STMP	Sodyum Trimetafosfat
CaGP	Kalsiyum Gliserofosfat
GİS	Gastrointestinal Sistem
IgA	İmmünglobulin A
CHX	Klorheksidin
DMF	Decay(Çürük Diş), Missing(Diş kaybı), Filling(Dolgulu Diş)

ICDAS	Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi
RVG	Radyovisiyografi
FOTI	Fiber Optik Transillüminasyon
DIFOTI	Dijitalize Fiber Optik Transillüminasyon
QLF	Kantitatif Işık Floresans Yöntemi
ECM	Elektronik Çürük Ölçüm Yöntemi
DNA	Deoksiribonükleik asit



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Çocukları muayene ederken kullanılan el aletleri ve muayene edilen ünite

Resim 2: ICDAS II (International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) Coordinating Committee. Rationale and Evidence for the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS II). Scotland: Dental Health Services Research Unit; 2005.)

Resim 3: Çalışmamıza dahil olan çocuklarda görülen başlangıç çürükleri

Resim 4: DIAGNOdent cihazı

Resim 5: DIAGNOdent ile ölçüm yapılması

Resim 6: Çocuklarda ağız içi muayene de OH-I, GI ve PI ölçümleri

Resim 7: Probiyotik emme tableti kutusu ve emme tabletleri

Resim 8: Plasebo içerikli emme tabletleri

Resim 9: Tükürük örneği için hazırlanan sistem

Resim 10: Sistemin steril edilmiş hali

Resim 11: Sistemin hasta üzerinde uygulanması

Resim 12: Tükürük numunelerinin numaralandırılması

Resim 13: Tükürük numunelerinin günlerinin yazılması

Resim 14: Eppendorf tüplerin saklama kabına yerleştirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çürük Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler

Şekil 2: Lezyon sınıflandırmasının şematik sunumu

Şekil 3: Çürük lezyonu tabakalarındaki değişiklikler

Şekil 4: Probiyotik mikroorganizmaların sahip olması gereken özellikler

Şekil 5: Yumuşak plak varlığını puanlama yöntem

Şekil 6: Çalışmanın akış şeması

Şekil 7: Grupların başlangıç ve 1.ay DMDFT, ICDAS, OHI-S, GI ve PI değerleri açısından değerlendirilmesi

Şekil 8: Grupların DMDFT, ICDAS, OHI-S, GI ve PI değişimleri açısından değerlendirilmesi

Şekil 9: Grupların başlangıç, 1.ay ve 4.ay DIAGNOdent değerleri açısından değerlendirilmesi

Şekil 10: Grupların DIAGNOdent sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi

Şekil 11: Grupların başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. mutans* sonuçları açısından değerlendirilmesi

Şekil 12: Grupların başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. wiggsiae* sonuçları açısından değerlendirilmesi

Şekil 13: Grupların başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. sobrinus* sonuçları açısından değerlendirilmesi

Şekil 14: Grupların *S. mutans* sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi

Şekil 15: Grupların *S. wiggsiae* sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Streptococcus Mutans biyokimyasal özellikleri

Tablo 2: Oral streptokokların sınıflandırılması

Tablo 3: Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar

Tablo 4: Dünyadaki önemli probiyotik ürünler

Tablo 5: ICDAS II sistemindeki ilk kodun skorlanması

Tablo 6: ICDAS II sisteminde ikinci kodun skorlanması

Tablo 7: Yumuşak plak birikimi değerlendirilmesi

Tablo 8: PCR incelemesi için kullanılan primerler ve amplikasyon protokolleri

Tablo 9: PCR karışımı

Tablo 10: PCR basamakları

Tablo 11: Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

Tablo 12: Grupların başlangıç ve 1.ay DMF-T, ICDAS II, OHI-S, GI ve PI değerleri açısından değerlendirilmesi

Tablo 13: Grupların DMF-T, ICDAS II, OHI-S, GI ve PI değişimleri açısından değerlendirilmesi

Tablo 14: Lezyon sayısı dağılımı

Tablo 15: Grupların lezyon sayısı açısından değerlendirilmesi

Tablo 16: Grupların başlangıç ve 1.ay DIAGNOdent değerleri açısından değerlendirilmesi

Tablo 17: Grupların DIAGNOdent sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi

Tablo 18: Grupların başlangıç ve 1.ay q-PCR sonuçları açısından değerlendirilmesi

Tablo 19: Grupların q-PCR sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi

10-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Probiyotik İçerikli Emme Tabletinin Tükürükteki Karyojenik Mikroorganizmalar Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi:Çift Kör, Plasebo Etkili, Randomize Klinik Çalışma

Öğrencinin Adı: Kübra GÜLEÇ

Danışmanı: Doç. Dr. Figen EREN GİRAY

Anabilim Dalı: Pedodonti Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada başlangıç çürüğü olan çocuklarda farklı probiyotik suşlar içeren emme tabletinin tükürükteki karyojenik mikroorganizmalara etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda rutin kontroller amacıyla gelmiş yaşları 10-14 arasında ve en az 1 başlangıç çürüğü olan sağlıklı 30 (18' i kız, 12' si erkek) çocuk dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen çocuklara çalışma öncesi oral hijyen eğitimi verildi. Hastalara 1 ay boyunca her gün bir adet kullanacakları ticari olarak hazır bulunan probiyotik içerikli emme tableti (MotiflorAS, Abfen Farma, Lallemand Health Solutions Inc. (Lactobaccillus helveticus, Bfidobacterium longum, Lactobaccillus salivarius, Lactobacillus rhamnosus)) ve plasebo etkili emme tableti randomizasyon anahtarına göre verildi. Hastaların başlangıç, 1.ay ve 4. Ay kontrollerinde DMF-T değerleri, ICDAS II, DIAGNOdent, OH-I, Löe&Silness Gingival İndeksi (GI) ve Silness&Löe Plak İndeksi (PI) değerleri kaydedildi. Kontrol seanslarında tükürük numuneleri alınarak çalışma sonunda *S. mutans*, *S. sobrinus* ve *S. wiggsiae* değerlerinin değişimleri, q-PCR yöntemi ile değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 22.0 programı ile Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks Student t, Mann Whitney U, Wilcoxon işaret testi, Friedman Test, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Mc Nemar testleri kullanılarak, $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olacak şekilde değerlendirildi.

Bulgular: Probiyotik grubunda ICDAS II değerlerinde değişim görülmezken, plasebo grubunda başlangıç ICDAS II skoruna göre, 1.ay ve 4.ay skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Probiyotik ve Plasebo gruplarında; başlangıç, 1.ay ve 4.ay OHI-S ve PI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ($p<0.05$). Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay GI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görüldü ($p<0.05$). Plasebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay GI düzeylerinde olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. ($p>0.05$). Hem probiyotik hem de plasebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay DIAGNOdent değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görüldü ($p<0.05$). Tükürük q-PCR bulgularına göre Probiyotik grubunda *S. mutans* sayılarında azalma meydana geldiği ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve Plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0,05$). Probiyotik grubunda *S. wiggisiae* sayılarında ise herhangi bir değişiklik gözlenmediği tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece 3'ünde *S. sobrinus*' un pozitif olduğu ve tablet kullanımı sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Sonuç: Probiyotik tabletin 1 aylık kullanımı sonucunda ağız hijyeni ile birlikte, hem diş çürüğünü önlemede hem de periodontal dokuların sağlığının korunmasında yardımcı bir tedavi olarak etkili bulundu. Probiyotik tabletin etkisinin, kullanımdan 3 ay sonra da devam ettiği belirlendi. Probiyotiklerin koruyucu ve tedavi edici uygulamalarda yaygın olarak kullanılabilmesi için farklı suşların farklı kombinasyonlarının, uzun süreli etkileri, uygulama şekilleri ve dozlarının farklı bireylerde randomize kontrollü çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Probiyotikler, Diş Çürüğü, *S. mutans*, q-PCR, DIAGNOdent

The Effect of Probiotic Containing Tablet on Cariogenic Microorganisms in Saliva in Children Between 10-14 Years of Age: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study

Student's Name: Kübra GÜLEÇ

Supervisor: Doç. Dr. Figen EREN GİRAY

Department: Department of Pediatric Dentistry

Aim: The aim of this study was to examine the effect of a tablet containing different probiotic strains on cariogenic microorganisms in saliva in children with initial caries.

Materials and methods: This study included 30 healthy children (18 girls, 12 boys) aged between 10-14 years who attended to Marmara University Faculty of Dentistry for routine check-ups and had at least 1 initial caries. Oral hygiene instructions were given to the children before the study was conducted. The patients were given a commercially available probiotic-containing chewable tablet (Motiflor AS) (Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium longum, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus rhamnosus) to be used daily for 1 month and a placebo effective chewable tablet according to the randomization key. DMF-T values, ICDAS II, DIAGNOdent, OH-I, Löe&Silness Gingival Index (GI) and Silness&Löe Plaque Index (PI) values were recorded at the baseline, 1st month and 4th month controls of the patients. Saliva samples were collected at each control session and the changes in *S. mutans*, *S. sobrinus* and *S. wiggsiae* values at the end of the study were evaluated by q-PCR method. The data were obtained using SPSS 22.0 program with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilks Student t, Mann Whitney U, Wilcoxon sign test, Friedman Test, Fisher's Exact Chi-square test, Fisher Freeman Halton Exact Chi-square test, Continuity (Yates) Correction and Mc Namar tests. It was evaluated to be significant at the $p<0.05$ level.

Results: While there was no change in ICDAS II values in the probiotic group, a statistically significant increase was found in the 1st and 4th month scores in the placebo group compared to the initial ICDAS score ($p<0.05$). In Probiotic and Placebo

groups; statistically significant changes were observed in baseline, 1st month and 4th month OHI-S and PI scores ($p < 0.05$). In both groups, the decreases observed in the 1st month and 4th month scores compared to the baseline score were statistically significant ($p < 0.05$). The decreases observed in the 1st and 4th month scores compared to the initial OHI-S and PI scores were statistically significant ($p < 0.05$). In the probiotic group; statistically significant changes were observed at baseline, 1st month and 4th month GI levels ($p < 0.05$). The decreases observed in the 1st and 4th month scores compared to the baseline GI level were statistically significant ($p < 0.05$). In the Placebo group; Although the GI levels at baseline, 1st month and 4th month were very close to significance, no statistically significant change was observed ($p > 0.05$). In both Probiotic and Placebo groups; Statistically significant changes were observed in baseline, 1st month and 4th month DIAGNOdent levels ($p < 0.05$). The increases observed in the 1st month and 4th month levels compared to the initial DIAGNOdent level were statistically significant ($p < 0.05$). The increase in DIAGNOdent level in the 4th month compared to the 1st month was statistically significant ($p < 0.05$). According to the salivary q-PCR findings, it was found that there was a decrease in *S. mutans* numbers in the Probiotic group, but this change was not statistically significant and there was no statistically significant difference compared to the Placebo group ($p > 0.05$). It was determined that no change was observed in the numbers of *S. Wiggisiae* in the probiotic group. It was found that only 3 of the patients included in the study were positive for *S. sobrinus* and there was no statistically significant difference after tablet use ($p > 0.05$).

Conclusion: As a result of using the probiotic tablet for 1 month, it was found to be effective as an adjunctive treatment both in preventing dental caries and in maintaining the health of periodontal tissues, along with oral hygiene. It was determined that the effect of the probiotic tablet continued 3 months after the tablet was discontinued. In order for probiotics to be widely used in preventive and therapeutic applications, different combinations, long-term effects, application methods and doses of different strains should be evaluated in different individuals with randomized controlled studies.

Key Words: Probiotic, Caries, *S. mutans*, q-PCR, DIAGNOdent

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çürükleri sosyoekonomik, davranışsal ve biyokimyasal faktörlerden etkilenen, dünya çapında çok sayıda çocuğu ve yetişkini etkileyen multifaktoriyel bir hastalıktır (Marcenes ve ark.2013; Chen ve ark. 2019). Ağız hastalıkları küresel olarak büyük bir sağlık yüküdür ve yaşamları boyunca her yaştan insan etkilenir (Watt ve ark. 2019). Ağız ve diş hastalıkları, özellikle bu tür durumları tedavi etmek için uygun kaynaklara sahip olmayan düşük ve orta gelirli ülkelerde, üretkenlik kaybı ile önemli bir ekonomik yüke neden olur. Batı Avrupa, Avustralya, Orta Avrupa, Yüksek Gelirli Kuzey Amerika ve Yüksek Gelirli Asya Pasifik gibi bölgelerin kişi başına en yüksek diş harcamalarına sahip olduğu ve tedavi edilmemiş diş çürüğünün en yaygın sağlık durumu olduğu görülmüştür (Righolt AJ ve ark., 2018).

Diş çürüğü gelişimi, çürük yapıcı flora, fermente edilebilir karbonhidratlardan zengin diyet ve konakçı ile ilgili faktörlerin (tükürük, tükürüğün tamponlama kapasitesi ve akış hızı) bir arada olması sonucunda oluşan bir durumdur (Koray, 1981; Newburn, 1989; Selwitz ve ark., 2007; Campus ve ark., 2009; Poureslami ve van Amerongen, 2009; Ten Cate, 2009). Dişlerin; tükürük akımı, dil, dudak, yanak tarafından mekaniksel olarak temizlenemeyen yüzeylerine yerleşen, kısmen tükürüğün doku metabolizma ve katabolizma ürünlerinden, kısmen de diyetle alınan yapışkan protein ve karbonhidrat kitlesinden oluşmuş, beyaz-sarı ya da beyaz-gri renkli organik yığıntılara bakteriyel dental plak adı verilir. Yapışkan protein ve polisakkaritlerden oluşur (Koray, 1981; Ataoğlu ve Gürsel, 1997).

Mikrobiyal dental plak, konak-parazit ilişkisini bozarak diş çürüğü oluşumuna ve periodontal hastalıkların başlamasına sebep olur (Marsh, 1999). Dental plak, oldukça yoğun, çeşitli bakteri topluluğundan ve tükürük ürünlerinden oluşan bir biyofilm tabakasıdır. Yumuşak, yarı saydam ve yapışkan bir yapıya sahip olan dental plak asidojenik ve asidürik bakteriler içermektedir. Bu bakterilerden çürüğün gelişiminde ve ilerlemesinde en etkili olan Mutans streptokoklar, laktobasil gibi bazı bakteriler hem asidojenik hem de asidürik özellik göstermektedirler.

Bu bakteriler fermente edilebilen karbonhidratları organik asitlere çevirebilir, intrasellüler ve ekstrasellüler polisakkarit üretebilir ve elverişsiz koşullarda bile karbonhidrat metabolizmasına devam edebilirler. Plakta yüksek konsantrasyonda *Streptococcus mutans* ve laktobasil bulunması durumunda, pH düşüşü ile birlikte diş mineral dokularında çözünmeye dolayısıyla minede demineralizasyona ve hızlı bir mineral kaybına sebep olur. Minedeki mineral kaybı önlenemezse çürük lezyonu ilerler ve sonunda kaviteasyon oluşur (Hicks ve ark., 2003; Garcia-Godoy ve Hicks, 2008).

Yapılan germ free hayvan çalışmalarında, karbonhidrat içeriği yüksek diyet alışkanlıklarına rağmen çürük oluşumu görülmemesi çürük etiolojisinde oral mikroorganizmaların birincil etkisi kanıtlanmıştır (Orland ve ark. 1954). Çürük oluşumunda primer rol oynayan bakteriler mutans streptokokları (MS: İnsanlarda *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus*) ve laktobasiller olarak belirtilmektedir.

Buna rağmen yapılan son araştırmalarda geleneksel mikrobiyolojik çalışmalar, yeni teknolojik imkanlar ve moleküler yöntemler ile birlikte çürük etiolojisinde farklı mikroorganizma gruplarının da etkili olabileceği tespit edilmiştir (Unsal ve ark., 2017). MS ve diğer streptokok türlerinin yanında; *Veillonella*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin varlığı yüksek çürük sıklığı ile anlamlı düzeyde ilişkisi tespit edilmiş ayrıca *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Scardovia wiggsiae*, *Veillonella parvula*, *Actinomyces gerensceriae*, çürük görülen çocuklarda yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Becker ve ark. 2002; Tanner, Mathney ve ark. 2011).

Yapılan çalışmalarda mikrobiyal dental plakta *Streptococcus*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Granulicatella*, *Leptotrichia* ve *Thiomonas*'in varlığının , 3 ila 6 yaş arasındaki çocuklarda diş çürüğü ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu (Ling ve ark., 2010); Başka bir çalışma, *Streptococcus*, *Granulicatella* ve *Actinomyces*'in ciddi çürükleri olan çocukların diş plaklarında sayımlar yükselmiştir (Jiang ve ark., 2013).

Ayrıca sekiz cinsin (*Cryptobacterium*, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Olsenella*, *Scardovia*, *Shuttleworthia*, *Cryptobacterium* ve *Streptococcus*) 3 ila 7 yaş arasındaki çocuklarda kaviteli dentin lezyonlarında bol miktarda bulunduğunu göstermiştir (Jiang ve ark., 2014). 30 aydan küçük çocuklar üzerinde yapılan ek bir çalışma, *Streptococcus* ve *Veillonella*'nın çürük gelişimi ile ilişkili olduğunu, oysa *Leptotrichia*, *Selenomonas*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga* ve *Porphyromons*'ı n yokluğu ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Xu ve ark., 2014).

Ağız ve diş sağlığının korunmasında pek çok gelişme olmasına karşın, gelişmekte olan toplumlarda hala en sık görülen enfeksiyöz hastalıkların başında gelen diş çürüğü; birbirini takip eden demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini içeren, karyojenik mikroorganizmalar tarafından diş sert dokularının yıkılması ile sonuçlanan dinamik bir döngüdür. Bu döngü demineralizasyon lehine bozulduğu takdirde diş dokularında hidroksiapatit (HAP) yapıyı oluşturan kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) gibi minerallerde kayıplar oluşmaya başlamaktadır ve sonucunda çürük oluşumunun erken belirtisi olan ‘başlangıç çürüğü’ meydana gelmektedir. Bu aşamada çürüğün durdurulabilmesi ve tedavi edilmesi mümkündür (Featherstone ve ark., 2009).

Günümüzde, çürük oluşumunun patolojisinin anlaşılması ve demineralizasyon, remineralizasyon süreçlerine etki eden faktörlerin belirlenmesi ile diş hekimliğinde koruyucu uygulamalar dikkat çekmeye başlamıştır. Remineralizasyon süreci demineralizasyon sonucunda kaybedilen Ca ve P iyonlarının diş dokusuna geri kazandırılması esasına dayanmaktadır ve başlangıç çürük lezyonlarında ağız sıvılarındaki Ca ve P konsantrasyonlarının artırılması ile lezyonun tedavisi sağlanabilmektedir (Moreno, Zahradnik ve ark. 1979). Bu amaçla pek çok ajan geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir (Chandna ve ark. 2016).

Bu amaçla geliştirilen ajanlar arasında flouridler (F) en etkili yöntem olarak kabul edilmekteyken, topikal olarak uygulanan flourid ajanlarının etkisinin yetersiz kalması ve hatalı sistemik flourid uygulamalarının florozise neden olması gibi dezavantajları yeni remineralizasyon ajanları arayışına sebep olmuştur (Fejerskov ve ark.,1996; Mascarenhas ve ark., 2000).

Bu amaçla değerlendirilen kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), trikalsiyum fosfat (TCP), Amorf kalsiyum fosfat (ACP) gibi Ca ve P içeren remineralizasyon sistemlerinin HAP yapısına hızla hidrolize olabildiği düşnlmekte ve bu materyaller çürük oluşumunun durudurulması ve tedavi edilmesinde etkili ajanlar olarak öne sürülmektedir (Oliveira ve ark., 2017; Vieira ve ark., 2017; Karlinsey ve ark., 2012).

Diş rğnde rol oynayan mikrobiyal topluluğun araştırılması, hastalığın etiyolojisinin daha iyi anlaşılması, diş çürüklerinin önlenmesinde yeni ve koruyucu uygulamaların araştırılması önemlidir (Laleman ve ark. 2014). Koruyucu uygulamalardan bir diğeri probiyotikler, Dünya Sağlık rgt (DSÖ) tarafından, gıdalarda veya besin takviyesi olarak yeterli miktarlarda tüketildiğinde konakya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamaktadır (Reddy ve ark., 2010). Diş rğn nleme yönündeki yeni stratejiler oral kavitede yerleşik mikroorganizmaların elimine edilmesidir (Meurman ve Stamatova, 2007).

Gıdalarda veya tablet ve kapsüllerin bir bileşeni olarak probiyotiklerin alınması, diş çürüğü prevalansını azaltmak, periodontitis, ağız kokusu ve oral kandidiyazis tedavisini geliştirmek gibi ağız dokuları üzerinde faydalı etkiler bırakmıştır (Mahantesha ve ark. 2015). Probiyotiklerin oral patojenleri seçici olarak inhibe etmede ve diş plağının mikrobiyal bileşimini modüle etmede etkili olabileceğini ve böylece diş çürüğü insidansını azalttığını ne sürmüştür (Chen ve Wang ark., 2010; X. He, ve ark., 2009; Marsh ve ark., 2018). Probiyotiklerin diğer koruyucu yöntemlere göre avantajı, genellikle güvenli kabul edilmeleri ve sağlıklı bir bağırsağı korumak gibi ek sağlık faydalarına sahip olmalarıdır.

Diş çürüklerine neden olan ana patojen *Streptococcus mutans*'tır (Loesche ve ark. 1986). Probiyotiklerin ağız sağlığı yönetiminde (rk, diş eti iltihabı ve periodontal yönetim) rolü, patojenlere karşı antagonistik aktivite, patojenlerin pıhtılaşması ve büyümesinin inhibisyonu, bakteriyosin, organik asit ve hidrojen peroksit üretimi olarak kabul edilen etki mekanizmaları ile giderek daha fazla tanınmaktadır.

Biyofilm mikroorganizmalarının patojenitesinin ve karyojenik potansiyelinin azalmasına neden olan oral epitel ile etkileşim içerisinde (Mahasneh ve ark., 2017; Gruner ve ark., 2016).

Probiyotikler ağırlıklı olarak yoğurt, dondurma, peynir, içecek gibi ürünler ile sunulur. Bu ürünlerin çocuklar veya yetişkinler tarafından kabul edilmesi, tadına ve bulunabilirliğine bağlıdır (Mahantesha ve ark., 2015).

Bu çalışmada amaç, başlangıç çürük lezyonuna sahip çocuklarda ticari olarak hazır bulunan probiyotik emme tabletinin (MotiflorAS, Abfen Farma, Lallemand Health Solutions Inc.) 1 ay kullanıldıktan sonra oral kavitedeki karyojenik mikroorganizmalar (*Streptococcus Mutans*, *Streptococcus Sobrinus*, *Scardovia Wiggisiae*) üzerine etkisini incelemek ve 3 aylık takip sonrasındaki etkisini görmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Diş Çürüğü

Diş yüzeyinde bulunan plak içerisindeki karyojenik mikroorganizmaların aktiviteleri sonucu karbonhidratları fermente ederek asit üretmeleri ile başlayan diş çürüğü, diş yüzeyi ve plak sıvısı arasındaki dengenin bozulması sonucu dişin inorganik komponentlerinin demineralize olduğu, organik yapının ise enzimatik olarak bozulduğu, patolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Dye ve ark., 2004,2007; Beltrán-Aguilar ve ark., 2002,2005).

Diş çürüğü insan sağlığını etkileyen en yaygın enfeksiyöz hastalıkların başında gelmektedir (Pinkham ve ark., 2009). Diş çürükleri insanları tarih öncesi çağlardan beri etkilemiş olsa da bu hastalığın toplumda görülme sıklığı modern çağlarda oldukça arttığı ve beslenme değişiklikleri ile güçlü bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir.

Bu hastalığın özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda olmak üzere, okul çağı çocuklarının %60-90'ını ve yetişkinlerin ise büyük çoğunluğunu etkilediği bilinmektedir. Dünya çapında kaydedilen gelişmelere rağmen ağız sağlığı konusunda diş çürükleri hala önemli bir problem olarak varlığını göstermektedir (Peterson ve ark. 2003, Krol ve ark. 2003).

Dünyada insan nüfusun %35,29'unun daimi dişlerinde %9,2'sinin ise süt dişlerinde çürük görülmektedir (Young ve Featherstone ark. 2013, Fisher-owens ve ark. 2007). 2004 yılında ülkemizde yapılan diş çürüğü durum ve tedavi gereksinimin incelendiği bir çalışmada ise 12 yaşındaki çocukların %61,8'inin çürük nedeni ile restoratif tedavi ihtiyacı olduğu, 5 yaşındaki çocuklarda ise bu oranın %68,7 olduğu tespit edilmiştir (Gökalp ve Doğan ve ark. 2006).,

4.2. Diş Çürüğü Oluşum Etiyolojisi

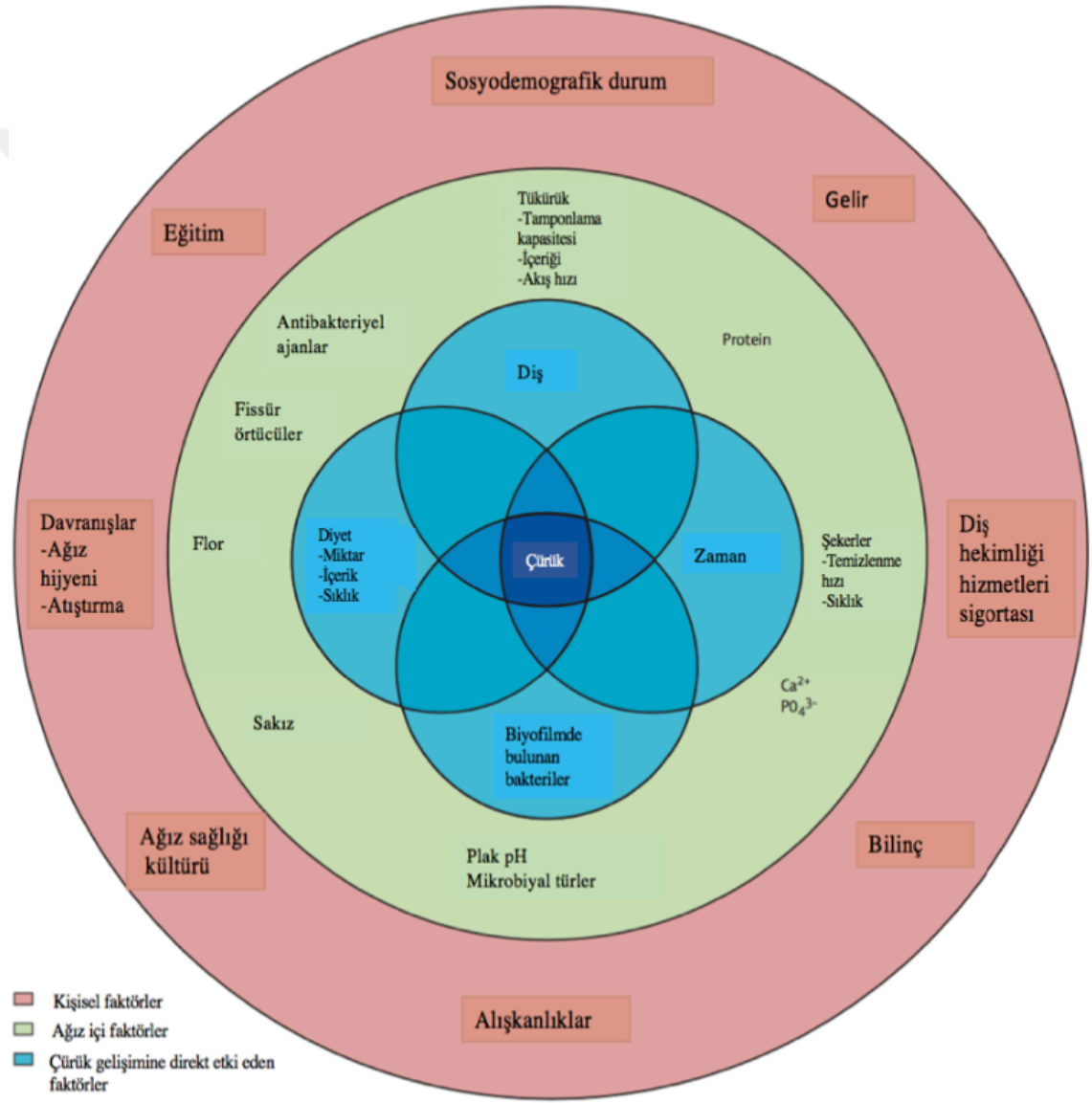
Çürük toplumdaki bireylerin çoğunluğunu etkilemektedir ve yaşam tarzı ile değişkendir. Yoksulluk, düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim seviyesi gibi etkenler çürük riskini arttırır. Ekonomik olarak daha iyi durumda olan ülkelerde diş çürüğü prevalansı düşükken, yoksul ülkelerde diş çürüğü prevalansı daha yüksektir (Selwitz ve ark. 2007).

Multifaktoriyel etiyojijiye sahip olan diş çürüğünün oluşumu 19. yüzyılın sonlarında Miller tarafından şimikoparaziter teori ile açıklanmıştır. Şimikoparaziter teoriye göre çürük oral mikroorganizmalar tarafından oluşan asitlerle oluşur. Diş çürüğünün oluşumu ile ilgili pek çok teoriden daha bahsedilmiştir. Vital teori, kimyasal teori, parazitik ve septik teori, proteolitik teori, proteoliz-şelasyon teorisi bunlardan bazılarıdır (Bayırlı ve Şirin 1982).

Çürük lezyonu oluşumundaki ilk basamak, mine yüzeyindeki plak içerisindeki karyojenik mikroorganizmalar tarafından karbonhidratların fermentasyonu sonucu oluşan organik asitler nedeniyle (laktik, asetik, propionik asit) normalde 7,0 olan pH değerinin, kritik olarak tanımlanan değerin altına düşmesi (hidroksiapatit için: 5,5, floropatit için: 3,5) ve hidroksiapatit kristallerinin yıkıma uğrayıp dental dokuların lokal olarak demineralize olmasıdır. Plak içerisinde oluşan organik asitlerin, mine yüzeyine veya içerisine doğru difüzyonu gerçekleşmekte ve sonuç olarak hidroksiapatit içerisinde bulunan kalsiyum fosfat kristallerinin çözünürlüğü artarak, dokuda mineral kaybı başlamaktadır. Süreç, dişin asite maruz kalma sıklığı ve süresi, tükürük miktarı, viskozitesi ve tamponlama kapasitesi, bakteri sayısı ve türü ile mine yüzeyindeki ve plaktaki flour varlığı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir.

Çürük için çeşitli risk faktörleri vardır. Ağız hijyeni, floürürün eksik alımı, kültürel özellikleri, yaşam tarzını ve sosyoekonomik durumu yansıtan beslenme, karyojenik bakterilerin kolonizasyon derecesi gibi çevresel faktörleri içerir (Hoceini ve ark. 2016).

Konakla ilgili risk faktörleri arasında tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasitesi, dişlerin yan yana konumları, minenin yüzey özellikleri ve posterior dişlerdeki oklüzal fissürlerin boyutu yer alır. Konaktaki kalıtsal değişiklikleri çürük riskini artırabilir (Featherstone ve ark. 2003; Marsh et al. 2012; Struzycka 2014). Birçok faktörün bir araya gelmesi sonucu oluşan bu süreç venn diyagramı ile gösterilebilir (Fejerskov ve Manji, 1990; West ve Joiner, 2014) (Şekil 1).



Şekil 1: Çürük Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler
(Fejerskov ve Manji, 1990; West ve Joiner, 2014)

4.3. Çürük Oluşumunda Rol Alan Bireysel Faktörler

4.3.1. Diş ile İlgili Faktörler

Dişin ağız içerisindeki konumu, morfolojisi, ultrastrüktel yapısı ve dişin sürdükten sonra ağız içerisinde geçen süre gibi dental yapı ile ilgili faktörler çürüğün oluşumu ve ilerlemesi üzerine etkilidir (Selwitz ve ark. 2007).

Dişlerin anatomik ve morfolojik yapısındaki düzensizlikler, temas noktasının altında kalan ara yüzeyler, derin pit ve fissürlerin varlığı, diş dizilim bozuklukları ve çapraşıklıklar kolay temizlenemeyen alanlar oluşturarak uzun süreli plak retansiyonu sonucunda çürük oluşumuna neden olabilmektedir. Mine yapısı ve ultrastrüktürü, mine yapısındaki hidroksiapatit kristallerinin tipi, boyutu ve kristallerin birbirlerine olan yakınlığı gibi faktörler dişin, çürüğe karşı direncini belirleyen diğer faktörlerdir (Koray ve ark., 1981).

Diş minesinin erüpsiyon sonrası süreçte maruz kaldığı asit atakları ve oral sıvılarla gerçekleştirdiği iyon alışverişleri nedeniyle, maturasyonunun devam ettiği araştırmalarla ortaya konulmuştur (Kotsanos ve ark., 1991). Bu maturasyon sürecinde minenin daha dirençli bir yapı kazandığı, hidroksiapatitin yapısındaki magnezyum ve sodyum mineralleri azalırken, kalsiyum ve fosfatın artmakta olduğu görülmüştür. Böylelikle, hidroksiapatitin çözünürlüğü azalarak çürüğe direnci artmış olmaktadır.

4.3.2. Tükürük ile İlgili Faktörler

Tükürük, büyük ve küçük tükürük bezleri salgısı ile dişeti oluğu sıvısından ağız içerisine ulaşan karmaşık bir sekresyondur (Carpenter ve ark. 2013). Tükürüğün %99'u sudan %1'i ise çeşitli organik ve inorganik komponentler, bakteri ve bakteri ürünleri ile besin artıkları ve deskuame epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Sindirimde de fonksiyonu olan tükürük, içerdiği enzimler sayesinde, sadece ağız boşluğu için değil bütün vücut için önemli bir sıvıdır.

Aynı zamanda tükürüğün; oral kavitede mekanik temizleme sağlaması, plak asitlerini dilüe etmesi ve tamponlanması, demineralizasyonu azaltıp remineralizasyonu destekleyen organik ve inorganik bileşenler içermesi gibi dişlerin çürükten korunmasında etkili nitelikleri de bulunmaktadır (Mandel ve ark. 1987). Diş çürüğü gelişimi ve ağız sağlığı ile ilgili olarak oral yapının bu önemli komponentine ait faktörlerin iyi bilinmesi gereklidir.

Tükürük; antibakteriyal, antiviral ve antifungal özelliklere de sahiptir. İçeriğinde laktofererrin, lizozim, katelisin, immunglobulin A, D ve G gibi immünolojik komponentler, glikoz metabolizmasını engelleyen laktoperoksidaz, kistatin, karbonik anhidraz enzimi, matriks metalloproteinazlar, amilaz, fosfataz ve staterin gibi enzimler ve musinlerin yanı sıra sodyum, kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfat ve bikarbonat gibi elektrolitler bulunmaktadır (Nasidze ve ark. 2009).

Tükürüğün sahip olduğu bazı özellikler çürük riskinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çürük oluşumunda önemli bir döngü olan demineralizasyon-remineralizasyon arasındaki dengenin demineralizasyon lehine bozulmasının olası sebepleri tükürük değişkenlerinin değerlendirilmesi ile belirlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, diş çürüğü sayısının arttığı bireylerde tükürük akış hızı, pH'ı ve tamponlama kapasitesi gibi parametrelerinin azaldığı bildirilmektedir (Edgar ve ark., 1992, Raval ve ark., 1981). Tükürük akış hızının artması; bikarbonat, sodyum, klorür ve protein düzeyini artırırken, fosfat ve magnezyum seviyesini azalmaktadır (Sreebny ve ark., 2000). Akış hızı arttığında, tükürüğün yıkayıcı fonksiyonu arttığı için çürüğe neden olan etkenler uzaklaştırılabilmektedir (Raval ve ark., 1981). Azalmış tükürük akış hızında ise, mutans streptokok ve laktobasil sayıları artar.

Ağız içerisinde oluşan organik asitlerin nötralize edilmesi ve tamponlanması diş çürüklerinden korunmada ve dengeli bir oral ortamın sağlanmasında tükürüğe bağlı bir diğer önemli faktördür. Tamponlama mekanizması; 5,5 ve altındaki değerlere inen pH'yı, tükürüğün normal pH'sı olan 6,5-7,5 seviyesine çıkararak bu seviyelerde tutulmasını sağlar (Kitasako ve ark., 2008).

Uyarılmış tükürüğün en önemli tampon komponenti bikarbonatlar iken, uyarılmamış tükürüğün en önemli tampon komponenti inorganik fosfatlardır (Persson ve ark., 2007, Humphrey ve ark., 2001). Aynı zamanda tükürük içerisinde bulunan arjinin ve sialin gibi peptitler de plak pH'ını arttırmaktadır (Tenovuo ve ark., 1997, Mandel ve ark. 1987). Kısaca tükürük, diş çürüğünden korunmada pek çok faktörü içeriğinde barındırmaktadır.

Tükürüğün uyarılması ile tamponlama kapasitesi yükselmektedir ve tükürük uyarımını arttırıcı, alkali tükürük salımını uyaran gıdaların yemeklerden sonra tüketimi, çürük oluşumunun önlenmesine yardımcı olmaktadır (Bayraktar ve ark., 2002, Van Houte ve ark., 1994). Değişkenlerin saptanmasının zor olması ve kompozisyonunun sürekli değişmesi, tükürük bileşenlerinin ayrı ayrı rolünün belirlenmesini zorlaştırır da, tükürük ağızda değerlendirilmesi gereken önemli faktörlerden biridir (Frank ve ark., 1990).

4.3.3. Mikrobiyal Dental Plak

Dental plak; diş, dil, dudak ve yanağın mekanik olarak temizlenemeyen yüzeylerine yerleşen beyaz-sarı ya da beyaz-gri renkli organik yığıntılardır. Yapışkan protein ve polisakkaritlerden oluşan bu kitle içerisinde fazla sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. Plakın yapısının %70'ini bakteriler, geri kalan %30'unu ise kompleks bir kolloid oluşturur. Bu kolloidin büyük bir kısmı müsin, su ve polisakkaritten oluşmuştur. Bakterileri birbirlerine ve dişe bağlayan bu adeziv kolloid, 'interbakteriyel matriks' adını alır ve plakın fiziko kimyasal özelliğini oluşturur (Koray ve ark., 1981).

Diş plakının oluşması, tükürük proteinleri ve glikoproteinlerin diş yüzeyine çökmesi sonucu oluşan ince, heterojen bir yapıya sahip ve 10 µm kalınlığındaki pelikül yapısının bakteri adezyonuna izin vermesi ile başlar (Lendenmann ve ark., 2000). Plakın diş yüzeyinde kalma süresi ve olgunlaşması bakterilerin oluşturduğu asitin diş yüzeyini daha uzun süre etkilemesine olanak sağlamakta ve diş üzerindeki temizlenmeyen dental plak miktarı çürük lezyonunun oluşup ilerlemesinde aktif rol almaktadır (Holmen ve ark., 1987).

Bu mekanizmada başta dişler olmak üzere oral yapılar, mikrobiyal kolonizasyon için uygun yüzeyi sağlamaktadır. Pit ve fissürler, gingival 1/3 alanlar, kök yüzeyleri ve aproksimal temas yüzeyleri ile dil sırtı biyofilm oluşumu açısından en uygun bölgelerdir.

4.3.4. Çürük Mikroorganizmaları

Diş çürükleri mikrobiyal dental plak oluşumunu takiben başlamakta ve gelişmektedir. Plak içerisinde bulunan asidojenik ve asidürik bakteriler (*S. mutans*, *S. sobrinus*, *Laktobasiller*) minenin demineralizasyonundan sorumludur.

Oral florada bulunan mikroorganizmalar ortamda bulunan şekeri metabolize ederek organik asit oluşturur ve plak pH' sını hızlıca düşürerek diş çürüğüne ortam hazırlar. Ayrıca plak içerisinde üretilen bu asitler tükürüğün yıkama ve tamponlama kapasitesini azaltmaktadır (Kuşgöz ve Aydınoglu, 2016).

Asit üretme (asidojenite) ve tolere etme, düşük pH'da yaşayabilme ve çoğalabilme (asidürite), ekstrasellüler ve intrasellüler polisakkarit sentezi karyojenik bakterilerin diş çürüğünde etkili olabilmeleri için sahip olması gereken özelliklerdendir (Kidd, 2005). Çürük oluşumundan sorumlu başlıca mikroorganizmalar; mutans streptokoklar, laktobasil ve aktinomiçes türleri, mutans olmayan streptokoklar ve mantarlar gibi mikrobiyal dental plağın üyeleridir (Van Ruyven ve ark., 2000, Marsh ve ark., 1989). Buna karşın son dönemlerde yapılan çalışmalarda geleneksel mikrobiyolojik çalışmaların yanında yeni teknolojik imkanlar ve moleküler yöntemler ile birlikte çürük etiyojisinde farklı mikroorganizma gruplarının da etkili olabileceği tespit edilmiştir (Unsal ve ark., 2017).

MS ve diğer streptokok türlerinin yanında; Veillonella, Actinomyces, Bifidobacterium ve Lactobacillus türlerinin çürük ile anlamlı düzeyde ilişkisi tespit edilmiş ve ayrıca *S. sobrinus*, *S. mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, *S. wiggsiae*, *Veillonella parvula*, *Actinomyces gerensceriae*, çürük görülen çocuklarda yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Becker ve ark., 2002); (Tanner, Mathney ve ark., 2011).

4.3.4.1. Aktinomiçesler

Ağız florası, dental plak, aproksimal yüzeyler, dişeti oluğu ve çürük lezyonunda rastlanılabilir. Gram(+), hareketsiz, filamentöz bakterilerdir. Aktinomiçesler plak oluşumuna katkıda bulunurlar (Marsh ve ark., 2001). Glikozu metabolize ederek süksinik asit, asetik, laktik ve formik asit oluştururlar. Kök yüzeyi çürüğü ve gingivitis ile ilişkili oldukları ifade edilmektedir. *A. viscosus* ve *A. Naeslundii*'nin kök çürüğü, fissür çürüğü ve periodontal yıkım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

4.3.4.2. Streptokoklar

Gram (+) küresel veya oval şekilli, 0.5-2 µ çapında, çiftler veya zincirler halindedir. Metabolizmaları fermentatiflerdir. Gaz üretimleri yoktur. Katalaz içermezler α veya β-hemolitiklerdir. Çoğalmaları için en uygun sıcaklık 37°C dir. Streptokoklar ağız ve üst solunum yolları mikroflorasının büyük çoğunluğunu oluştururlar ve birçok alt gruba ayrılırlar. Bunlar genç plakta toplam koloni oluşturan birimlerin %50'sini oluştururlar (Marsh ve ark., 2001). Biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Streptococcus Mutans biyokimyasal özellikleri (Maiden ve ark., 1992)

Özellik	<i>S. mutans</i>	<i>S. rattus</i>	<i>S. sobrinus</i>	<i>S. cricetus</i>	<i>S. downii</i>	<i>S. maculae</i>	<i>S. ferus</i>
◆Asit Üretimi							
Mannitol	+	+	+	+	+	+	+
Sorbitol	+	+	∇	+	-	+	+
Rafinoz	+	+	∇	+	-	+	+
İnülin	+	+	∇	∇	+	-	+
Melibiyoz	∇	+	-	TE	TE	TE	TE
Nişasta	-	-	-	-	-	-	+
Dekstrin	-	-	-	-	TE	-	+
◆Hidroliz							
Arginin	-	+	-	-	-	-	-
Eskülin	+	+	∇	∇	-	+	+
◆H ₂ O ₂ Üretimi	-	-	+	-	-	-	-
◆Voges-Proskauer Testi (aseton üretimi)	+	+	+	+	+	TE	∇
◆Basitrasin Dirençliliği	+	+	+	-	-	-	-
◆Hemoliz	α	TE	α / γ	γ	TE	α	TE
+	%90 üstü pozitif						
-	%90 üstü negatif						
∇	% 11-89 pozitif						
TE	Tayin Edilmemiş						
α	Alfa hemoliz						
γ	Gamma hemoliz						

Streptokoklar, koloni morfolojisine göre ve biyokimyasal özelliklerine göre farklı gruplara ayrılırlar. Tablo 2’de oral streptokokların sınıflandırılması görülmektedir.

Tablo 2: Oral streptokokların sınıflandırılması (Marsh ve ark., 2001)

GRUP	TÜR
<i>mutans</i> -grubu	<i>S. mutans</i> , serotip <i>c,e,f</i> <i>S. sobrinus</i> , serotip <i>d,g</i> <i>S. cricetus</i> , serotip <i>a</i> <i>S. rattus</i> , serotip <i>b</i> <i>S. ferus</i> <i>S. macacae</i> <i>S. downei</i> serotip <i>h</i>
<i>salivarius</i> -grubu	<i>S. salivarius</i> <i>S. vestibularis</i>
<i>anginosus</i> -grubu	<i>S. constellatus</i> <i>S. intermedius</i> <i>S. anginosus</i>
<i>mitis</i> - grubu	<i>S. sanguis</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. parasanguis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. mitis</i> <i>S. crista</i>

4.3.4.2.1. Streptococcus Mutans

MS’ lar, gram (+) fakültatif anaerob/aerob koklardır ve *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. cricetus*, *S. rattus*, *S. ferus*, *S. macacae*, *S. downei* şeklinde 7 farklı türden oluşmakta, a’ dan h’ ye kadar sekiz farklı serotipe ayrılmaktadır. (*S. cricetus* (Serotip a), *S. rattus* (Serotip b), *S. sobrinus* (Serotip d, g, h), *S. mutans* (Serotip c, e, f ve k) (Loesche, 1986). *S. mutans* ve *S. sobrinus* MS’ lerin asidojenik grubu olup insanda en çok izole edilen diş çürüğü ile ilişkili biyofilm bakterileridir (Palmer ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda *S. mutans* ve *S. sobrinus*’ un ağızda farklı bölgeleri tercih ettikleri görülmüş; *S. mutans* ın daha çok oklüzal fissürlerden izole edilirken *S. sobrinus*’ un aproksimal bölgelerde daha fazla izole edildiği bildirilmiştir (Masuda ve ark., 1979).

MS'lerin asidojen, asidürük ve adezyon özellikleri mutans streptokokların karyojenik faktörleridir (Nyvad ve ark., 1987, Loesche ve ark., 1986). Sükroz dahil basit karbonhidratları hızlı bir şekilde organik asitlere parçalayarak düşük pH' larda bile metabolizmalarını ve üremelerini devam ettirebilmeleri, asidojenik (kuvvetli asit yapan) ve asidofilik (asit seven) özellikleri, hücre dışı polisakkarit üreterek ve dış yüzeyine kolonizasyonu artırarak tükürüğün temizleme ve mekanik etkilerinden ve antimikrobiyal gibi dış etkenlerden korunabilmeleri, diyetteki karbonhidratın az olduğu durumlarda ise hücre içi polisakkarit deposu ile yaşamlarına devam etmeleri olarak sıralanabilir (Tanzer ve ark., 2001).

Literatürde diş çürüğü ile plak veya tükürükteki *S. mutans* sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur (Jordan ve ark., 1987, Lindquist ve ark., 1989; Epstein ve ark., 1991; Aren ve ark. 1995, Mazengo ve ark., 1996). Okul öncesi çocuklarda yapılan bir çalışmada tükürük MS değerleri kıyaslanmış; tükürük MS seviyeleri yüksek olan grubun düşük gruba kıyasla yaygın çürük lezyonlarının görüldüğü ve yeni çürük lezyonlarının oluşma riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (O'Sullivan ve Thibodeau, 1996). Tanner ve ark. ise MS'lerin çocukların ağız boşluğunda erken kolonizasyonu ile yüksek çürük deneyimi arasında şiddetli bir ilişki olduğunu söylemişlerdir (Tanner ve ark., 2002).

4.3.4.2.2. Streptococcus sangius

Sferik ve oval şekilli, 0.8-1.2 μ çapında, orta veya uzun zincirler oluştururlar. Dişler üzerinde kolonize olabilirler. Gebellikle fissürlerde çürüğe neden olurlar. Ağızda *S. mutans*'tan daha az yoğunluktadırlar. Sakkaroz içeren ortamda ekstrasellüler polisakkarit oluşturan koloniler sert, pürüzlü yüzeyli, kümeler halinde ve agara yapışık olarak bulunurlar (Hardie ve ark., 1986). Kanlı agarda alfa hemoliz yapar. Hidrojen peroksit üretir, arginin ve eskülini hidrolize eder. *S. Sangius* arobik ortamda üreyebilir, çoğalabilmeleri için karbonhidratlar ve aminoasitlere gereksinimleri vardır. *S. sangius* sıklıkla dental plaktan ve daha az olarakta ağızın diğer bölümlerinden izole edilir.yenidoğanlarda ilk süt dişleri sürdükten sonra görülür (Newburn ve ark.,2000).

4.3.4.2.3. Streptococcus salivarius

Sferik ve ovoid şekilli, 0.8-1.0 μ çapında hücrelerdir. MSB agar üzerinde geniş, kümeler oluşturan, mukoid koloniler halinde görülürler. Kanlı agarda hemoliz oluşturmazlar. Sakkaroz içeren besiyerinde, suda çözünen bir fruktoz polimeri olan levan oluştururlar. Dental plak, boğaz, nazofarinks, oral mikozada ve dilin sırt kısmında bulunurlar. yendoğanların ağzında dişler sürmeden yerleşebilirler. insan da düşük derecede karyojenik aktivite gösterir. (Hardie ve ark., 1986; Newburn ve ark., 2000)

4.3.4.2.4. Streptococcus vestibularis

İnsan ağzında vestibüler mukozadan izole edilir. α -hemolitik streptokok grubu olarak tanımlanmıştır. Bir çok tanımlanmamış türe ayrılır. Sakkarozdan ekstrasellüler polisakkarit oluşturmazlar. Laktozdan asit üretebilirler. Mannitol, sorbitol, inülin ve rafinozu fermente edemezler. Hidrojenperoksit ve üreaz üretirler. (Hardie ve ark., 1986; Newburn ve ark., 2000)

4.3.4.2.5. Streptococcus milleri

Çiftler veya zincirler halinde sferik ve ovoid şekilli hücrelerdir. Sağlıklı bireylerde diş yüzeylerinde, diişeti oluğundan, nazofarinksten, boğazdan, ayrıca vücudun değişik bölümlerinde oluşan apselerden izole edilmiştir (Hardie ve ark., 1986)

4.3.4.2.6. Streptococcus mitis

MSB agarda yumuşak, dairesel, siyah-kahverengi koloniler oluşturabilen heterojen bir türdür. Sakkarozdan ekstrasellüler polisakkarit sentezlemezler. İntrasellüler polisakkaritler oluşturabilirler ancak belirleyici değildir. Kanlı agarda α -hemoliz yaparlar. Yapılan çalışmalarda boğazdan, ağız boşluğundan, kandan ve sunakut bakteriyal endokarditten izole edildiği belirtilmiştir (Hardie ve ark., 1986).

4.3.4.3. Laktobasiller (LB)

LB' ler, gram (+), sporsuz, katalaz (-) anaerob/fakültatif asidürik veya asidofilik çomaklardır. İnsan gastrointestinal sisteminin doğal bir parçasıdır ve sağlıklı yetişkin kadınların vajinasında yaşayan baskın bakterileri temsil ederler. LB' lerin fermantasyon faaliyetleri, istenmeyen mikroorganizmaların işgalini ve çoğalmasını önler ve bağırsak mikroflorasının fizyolojik düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.

Laktobasillerin; *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *Lactobacillus delbrueckii* (*L. delbrueckii*), *L. plantarum*, *Lactobacillus jensenii* (*L. jensenii*), *Lactobacillus brevis* (*L. brevis*), *Lactobacillus salivarius* (*L. salivarius*) ve *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*) gibi türleri bulunmaktadır (Karpinski ve Szkaradkiewicz ve ark., 2013). Bunlardan *L. acidophilus* ve *L. casei* diş çürüğü ile ilişkilendirilmiştir (Arıç ve ark., 1990).

Laktobasiller; en çok çatlaklarda, aproksimal bölgelerde ve diş eti kenarlarında yerleşim gösterirler. Çok sayıda çürük lezyonuna sahip bireylerde daha geniş alana yayılırlar ve kolaylıkla temizlenen damak gibi yerlerde bile bulunabilirler. Laktobasiller asidürik olduğundan ağızda ancak pH'ın uzun süre düşük kalabileceği yerlerde yerleşmeleri uygundur ve üreyebilmeleri için ortam pH'ının 5,5 ya da daha düşük olması gerekmektedir. Bu yalnız en az tükürük bulunan dişlenme bölgelerinde mümkün olabilmektedir (Koray 1981).

LB ağız florasında toplam kültür edilebilir mikrobiyotanın genellikle %1' den fazlasını temsil etmektedir. Diş çürüğünün başlamasında yer alan en önemli bakteriler olarak düşünülmemelerine rağmen ilerlemiş derin çürüklerde sayıları oldukça fazla tespit edilmiştir (Švec ve ark., 2009). Son yapılan çalışmalarda ise LB' lerin çürük görülen çocukların mikrobiyotalarında önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2015).

4.3.4.4. Scardovia Wiggisiae (S. wiggisiae)

Mikroorganizma *S. wiggisiae*; (Aile: *Bifidobacteriaceae*, Cins: *Scardovia*, Tür: *wiggisiae*) *Bifidobacteriaceae* ailesinden olup bu isim, Amerikan mikrobiyolog ‘‘Lois Wiggs’’ onuruna, anaerobik mikrobiyolojiye katkılarından dolayı verilmiştir. Gram (+), anaerobik, sporsuz, asidojenik ve asidürik, ve işgal ettikleri 6 farklı ekolojik nişden birine göre gruplandırılabilen hareketsiz çomaklardır (Chandna ve ark., 2018). Bifidobakterilerin birçok farklı türü insan bağırsak florasının üyeleridir, bununla birlikte oral türler *Bifidobacterium dentium*, *Parascardovia denticolens*, *Scardovia inopinata* ve *S. wiggisiae* ile sınırlı olsa da düşük bir prevalansa sahip *B.subtile*, *B.longum*, *B.scardovii*, *Alloscardovia omnicolens*, *B. adolescentis* ve *B. urinalis* türleri oral örneklerden izole edilmiştir. Bifidobakteriler ve ilgili cinsler; *Scardovia* ve *Parascardovia*, her zaman olmamakla birlikte, aktif çürükle ilişkili olarak ağız boşluğunda izole edilmektedir (Kaur ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarda çürük etiyolojisindeki mikroorganizmaların saptanmasında MS ve LB’ lerin ismi geçerken, *Actinomyces*, Bifidobakteriler, *Scardovia* türlerine dikkat çekilememesi, yöntemler arasındaki teknik farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Chandna ve ark., 2018). Tanner ve ark yaptıkları bir çalışmada *S.wiggisiae*’ nin, *S.mutans* yokluğunda dahi, çürük ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tanner, Mathney, ve ark., 2011).

4.4. Çürük Oluşumunda Rol Alan Çevresel Faktörler

4.4.1. Beslenme ile İlgili Faktörler

Diş çürüklerinin en önemli etiyolojik faktörü beslenmedir. Yiyeyeğin fiziksel şekli, içeriğinde kalsiyum, fosfat, flour gibi koruyucu faktörleri bulundurup bulundurmaması, kolay veya zor çözünür olması karyojenik potansiyeli ile doğrudan ilişkilidir.

Diş çürüğünün etiolojisinde diyetteki karbonhidratların rolünü göstermek için birçok in vivo ve in vitro çalışma yapılmış ve buna yönelik kanıtlar bulunmuştur (Rugg-Gunn ve ark., 2001). Bu çalışmalardan elde edilen veriler karbonhidratların karyojenik potansiyelini ortaya koymaktadır.

Karbonhidratların çürük oluşturma mekanizması; plakta bulunan bakterilerin şekeri anaerobik metabolizma ile organik asitlere dönüştürmesi, bu asitlerin mine ve dentin yapısındaki kalsiyum ve hidroksiapatitin çözünürlüğünü artırması ile demineralizasyona sebep olarak çürüğün oluşması şeklinde açıklanmaktadır (Moynihan ve ark., 2004; Who ve ark., 2003.) Klinik çürük riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda karbonhidrat tüketilme miktarı, sıklığı, ara öğün atıştırmalarındaki kullanım şekli ve genel beslenme alışkanlıkları dikkate alınarak diyet analizlerinin yapılması gerekir (Axelsson ve ark., 2000).

4.4.2. Zaman

Çürük süreci; diş dokusu, plak ve plak içerisindeki mikroorganizmaların gerekli besin varlığında birbirleri ile olan etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. Ancak bu etkileşimin süresi çürüğün oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Süre arttıkça aside maruz kalma artacak, tamponlama kapasitesi yetersiz kalacak ve demineralizasyon başlayacaktır. Bundan dolayı çürük oluşumunda besinlerin ağızda kalma süresi önem arz etmektedir. Tüketilen besinlerin ağızda kalma süreleri ise besinin yapışkan veya sert olmasına, katı veya sıvı olmasına, kolay çözünüp çözünmemesine bağlı olarak değişebilmektedir (Selwitz ve ark. 2007).

4.5. Minenin Yapısı

Dişin anatomik kronunu çepeçevre saran ve dişin farklı bölgelerinde farklı kalınlıklar gösteren anatomik diş dokusu minedir. Okluzal ve insizal bölgelerde kalınlığı fazla iken kole bölgesinde incelerek sonlanmaktadır. Posterior dişlerde tüberküllerin birleşim bölgelerinde minenin kalınlığı azalır, hatta bazı durumlarda birleşim bölgeleri ve fissürlerde mine kalınlığı sıfıra yakındır (Sturdevant ve ark 2006).

Mine translusenttir ve saydam üst yüzeyi, dişe esas rengini veren dentin dokusunu sarmaktadır. Saydamlığın derecesi, minenin kalsifikasyon miktarına ve homojenitesine bağlı olarak değişiklik gösterir. Minenin kimyasal içeriği ağırlıkça %95 inorganik içeriği nedeniyle insan vücudundaki en sert yapıdır. Mine dokusu hacimce incelendiğinde %86'sını inorganik matriks, %2'sini organik matriks ve geriye kalan %12'lik kısmını da su oluşturmaktadır (Fejerskov ve ark 2008).

Minenin organik yapısı büyük protein kompleksleri, serbest aminoasitler ve lipitlerden meydana gelmektedir. Minenin organik yapısında metionin ve histidin başta olmak üzere 16 çeşit aminoasit bulunmaktadır. Protein yapıdaki enamelın ve amelogenin organik yapının organizasyonundan sorumludur. Ayrıca minenin organik yapısında yüksek oranda bulunan fosfor, kalsifikasyona yardımcı olmaktadır (Zachrisson ve ark 1978).

Minenin inorganik yapısı ise hekzagonal apatit yapıdadır. Kristal örgü şeklindeki hidroksiapatit minenin yapısında en fazla bulunan mineral bileşendir ve $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ şeklinde formüle edilmektedir (O'Mullane ve ark. 1994). Mine kristalleri saf hidroksiapatitten farklı olarak karbonat, sodyum ve flourid gibi yabancı iyonlar da içermektedir (Elliott ve ark. 2002). İnorganik yapının fiziksel ve kimyasal özellikleri iyonik yapının değişimine bağlıdır. Örneğin minenin karbonat içermesi kristallerin çözünürlüğünü arttırırken, flourid içermesi çözünürlüğünü azaltmaktadır (Mellberg ve ark. 1983).

Mineyi oluşturan mine prizmaları, birbirleri ile sıkı bir şekilde kilitlenmiş milyonlarca hidroksiapatit kristalinden oluşur. Her bir mine prizması ameloblastların aktivitesi ile şekillenir ve çapraz kesitlerde anahtar şeklindedir. Prizmalar, mine dentin sınırından başlayarak kron yüzeyi boyunca dalgalı ve devamlı sütunlar halinde seyreder. Mineralizasyon süresince meydana gelen düşük aktivite periyotları retzius çizgileri olarak da adlandırılan istirahat çizgilerini oluşturur. Bu çizgiler su ve hidrojen gibi küçük iyonların geçişine izin veren yüksek organik içeriğe sahip pöröz alanlardır (Theodore ve ark., 2011). Mine bu pöröz yapısından dolayı demineralizasyon ve remineralizasyon potansiyeli gösteren bir dokudur.

Minenin çözünmesi olarak da tanımlanan demineralizasyon süreci, düşük ortam pH'sının neden olduğu tekrarlayan asit atakları karşısında mine prizmalarından hidroksiapatitlerin ayrılması ile başlar. Demineralizasyon süresince kaybedilen mineraller, remineralizasyonun başlamasıyla hasara uğramış kristallerin üzerinde tekrar depolanır. Tükürük ve diş minesi arasında, demineralizasyon ve remineralizasyonun birbirini takip ettiği doğal bir denge vardır. Bu doğal denge çeşitli etkenlerle bozulabilmektedir (Hicks ve ark. 2004). Bu dengenin bozulması çürük ile sonlanır.

Diş çürükleri insanları tarih öncesi çağlardan beri etkilemiş olsa da bu hastalığın yaygınlığının modern çağlarda oldukça arttığı ve bu artışın beslenme değişiklikleri ile güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu hastalığın özellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumları olmak üzere, okul çağı çocuklarının %60-90'ını ve yetişkinlerin ise büyük çoğunluğunu etkilediği bilinmektedir. Ağız sağlığı konusunda dünya çapında kaydedilen gelişmelere rağmen diş çürükleri hala önemli bir problem olarak varlığını sürdürmektedir (Petersen ve ark., 2003; Krol ve ark., 2003).

4.5.1. Çürüğün Sınıflandırılması

Geleneksel olarak çürük; diş tipine (süt veya daimi; kesici veya azı), etkilenen sert dokulara (mine, dentin veya sement), etkilenen anatomik bölgeye (pit ve fissür, düz yüzey veya kök yüzeyi), çürük lezyonunun birincil veya ikincil çürük lezyonu oluşuna, çürüğün oluşum nedenine ve zamanına (radyasyon çürüğü veya erken çocukluk çağı çürüğü) göre sınıflandırılabilir (Zero, 1999).

4.5.1.1. Etkilenen Sert Dokuya Göre

4.5.1.1.1.Mine Çürükleri

Çürükle ilgili ilk gözlenebilir bulgular beyaz nokta lezyonları şeklinde başlar (Axelsson, 2000; Kidd ve ark., 2005). ‘Başlangıç çürüğü’, ‘erken mine çürüğü’ ya da ‘düz yüzey çürüğü’ olarak da adlandırılan beyaz nokta lezyonları düz yüzeylerde lokalize, opak beyaz görünümde, çürük demineralizasyonu kaynaklı yüzey altı pörözitesi olarak tanımlanmaktadır (Agrawal ve ark., 2015; Bishara ve ark., 2008). Opak beyaz görünüm yüzey altı minedeki mineral kaybından ve oluşan pöröz minenin sağlam mineye göre ışığı farklı yansıtmasından kaynaklanmaktadır (Chang ve ark., 1997).

Beyaz nokta lezyonları erken dönemde, klinik veya radyografik olarak bulgu vermez (Angmar-Mansson ve ark., 1993). Polarize mikroskop ile incelendiklerinde, lezyonlu minedeki porların genişlediği, mine içerisinde yaklaşık 20-50 µm derinliğinde mikrokannallar oluştuğu izlenmektedir. Demineralizasyon ilerledikçe por sayısı artar, remineralizasyonun olduğu alanlarda ise por sayısı azalır (Pinkham ve ark., 2005). Elektron mikroskobu ile incelendiklerinde ise, sağlam mineninkinden daha pörözlü olsa bile, kısmen etkilenmemiş yüzey devamlılığına sahip olduğu görülür. Çünkü erken dönemde beyaz nokta lezyonlarında, yüzey tabakanın 10-100 µm’luk kısmı bozulmamış; esas dekalsifikasyon olayı yüzey tabakanın altındaki tabakalarda gerçekleşmiştir. Bu durum erken dönem beyaz nokta lezyonlarının en karakteristik özelliğidir (Willmot D., 2004). Klinik olarak sondlama ile fark edilemeyen bu durum ilerlerse kavitasyon ile sonuçlanmaktadır (Daculsi ve ark., 1987).

Aktif lezyonlar tebeşirimsi, mat bir görünümde ve sondla muayenede yüzey pürüzlülüğü hissedilmektedir. Başlangıç mine çürüğü tedavisi çürüğün ilerlemesiyle oluşacak diş dokusundaki aşırı madde kaybını engellemesi ve tedavi süresi ve maliyetini azaltması açısından oldukça önemlidir (Uzer Çelik ve ark., 2011).

Minedeki çürük lezyonunun klinikte gözle görülebilir hale gelebilmesi için 300-500 µm derinliğe kadar ilerlemiş olması gerekmektedir. Başlangıç lezyonlarının minede opak lezyon halinde gözlenebildiği bu aşama, yıkımın çoktan derinlere kadar ilerlediği, geç bir aşamadır (Zero DT, 1999). Aktif olan lezyonlar tebeşirimsi, mat bir görünümündedir ve sondla muayenede yüzey pürüzlülüğü hissedilmektedir. Durmuş lezyonlar ise sert, parlak, yüzeyi bozulmamış ve sondla muayenede düz bir yüzey hissi veren olgulardır (Nyvad ve ark., 1999).

4.5.1.1.2. Beyaz Nokta Lezyonlarının Sınıflandırılması

Beyaz nokta lezyonları ilk olarak 1977 yılında Curzon ve Spector'un 12-14 yaşları arasındaki 1313 çocukta yaptıkları çalışmada sınıflandırılmıştır (Curzon ve ark., 1977). Bu sınıflandırmada lezyonun büyüklüğü göz önüne alınmış ve 4 sınıf oluşturulmuştur;

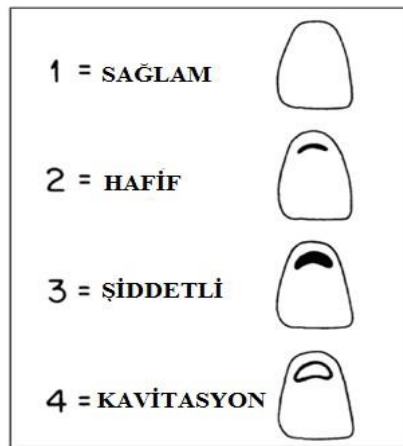
Sınıf 0: Opasite yok veya 1 mm² den daha azdır,

Sınıf 1: Opasite dişin yüzeyinin 1/3'ü kadarını kapsar,

Sınıf 2: Opasite dişin yüzeyinin 1/3- 2/3'ünü kapsar,

Sınıf 3: Opasite diş yüzeyinin 2/3'ünden daha geniş bir alanı kapsar.

Gorelick ve ark. ise 1982 yılında beyaz nokta lezyonlarını klinik olarak gözlemleyerek 4 sınıf oluşturmuşlardır (Şekil 2). Bu sınıflandırma aşağıda şematik olarak sunulmuştur.



Şekil 2. Lezyon sınıflandırmasının şematik sunumu

(Gorelick ve ark., 1982)

- Sınıf 1: Beyaz nokta lezyon oluşumu yok,
Sınıf 2: Hafif derecede beyaz nokta lezyon mevcut,
Sınıf 3: Şiddetli derecede beyaz nokta lezyon mevcut,
Sınıf 4: Beyaz nokta lezyon oluşumuna kavitasyon eşlik etmektedir.

4.5.1.1.1.3. Başlangıç Çürük Lezyonu Oluşum Mekanizması

Çürük lezyonlarının oluşumu için dört faktör bir araya gelmelidir. Bunlar; diş, asit üreten bakteriler, zaman ve bakterilerin ihtiyaç duydukları besin kaynaklarıdır (Harris ve ark., 2004). Çürük lezyonu oluşum süreci, karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu sonucu organik asitlerin oluşumu ve ortamın pH'sının kritik pH olan 5,5'in altına düşmesi ile başlar (Krasse ve ark., 1968). Plak ve tükürüğün tamponlama kapasitesi, bakteri asitlerini bir noktaya kadar nötralize edebilir (Kielbassa ve ark., 2006). Fakat pH kritik değerin altında seyretmeye devam ettikçe, plak içerisinde oluşan organik asitlerin mine yüzeyine veya içerisine doğru difüzyonu çürük oluşumunun bir sonraki safhasını gerçekleştirmektedir. Organik asitlerin mine dokusuna difüzyonu ile hidroksiapatit kristallerinin çözünürlüğü artar ve minede demineralizasyon süreci başlar (Axelsson ve ark., 2000). Demineralizasyonun ilerlemesiyle birlikte beyaz nokta lezyonları klinikte teşhis edilebilir hale gelir (Zero, 1999).

4.5.1.1.1.4. Beyaz Nokta Lezyonlarının Histolojisi

Beyaz nokta lezyonlarının, minede meydana getirdiği değişikliklere karşılık gelecek şekilde histolojik olarak 4 tabakadan oluştuğu bildirilmektedir (Pinkham ve ark., 2005). Bu tabakalar, remineralizasyon sürecinin gerçekleştiği; yüzeyel tabaka ve karanlık tabaka, demineralizasyon sürecinin gerçekleştiği lezyon gövdesi ve saydam tabakadır (Hicks ve ark., 2005).

Yüzeyel Tabaka

Yüzeyel tabaka çürük ataklarından en az etkilenen, en dış, en sert ve çözünmesi en zor tabakadır (Uzer Çelik ve ark., 2011). Yapılan kimyasal analizlerde mineral içeriğinin %5-10'luk kısmını kaybettiği belirtilmiştir (Pinkham ve ark., 2005; Bayırlı ve ark.,1982; Newburn, 1989). Sağlıklı mineden daha pöröz yapıda olup, iyon difüzyonuna karşı geçirgendir (Uzer Çelik ve ark., 2011).

Hem dış kısımdan aldığı iyonlarla remineralizasyon sürecinin sürmesi, hem de alttaki tabakalarda meydana gelen demineralizasyon nedeniyle yıkılan yapıların burada birikmesi ile hipermineralize bir hale geldiği düşünülmektedir (Pinkham ve ark., 2005; Bayırlı ve ark.,1982; Newburn, 1989). Altındaki saydam tabakadan da belirgin bir sınırla ayrılır. Aktif lezyonlarda ince; inaktif lezyonlarda ise kalındır (Newburn,1989).

Lezyon Bölgesi

Yüzeyel tabakanın altında bulunmaktadır. Beyaz nokta lezyonlarının en geniş tabakasıdır. Mineral kaybının %24-60 oranında olduğu asıl demineralizasyon alanıdır ve gelişmiş lezyonlarda radyograflerde izlenebilmektedir. Lezyon gövdesi en fazla por hacmine sahip olup; por hacmi periferde %5'ten, merkezde %25'e kadar değişim gösterir. Bu bölgede mevcut porların genişlikleri bakterilerin sızması için yeterli ise, lezyon gövdesinde bakteriye rastlanabilir.

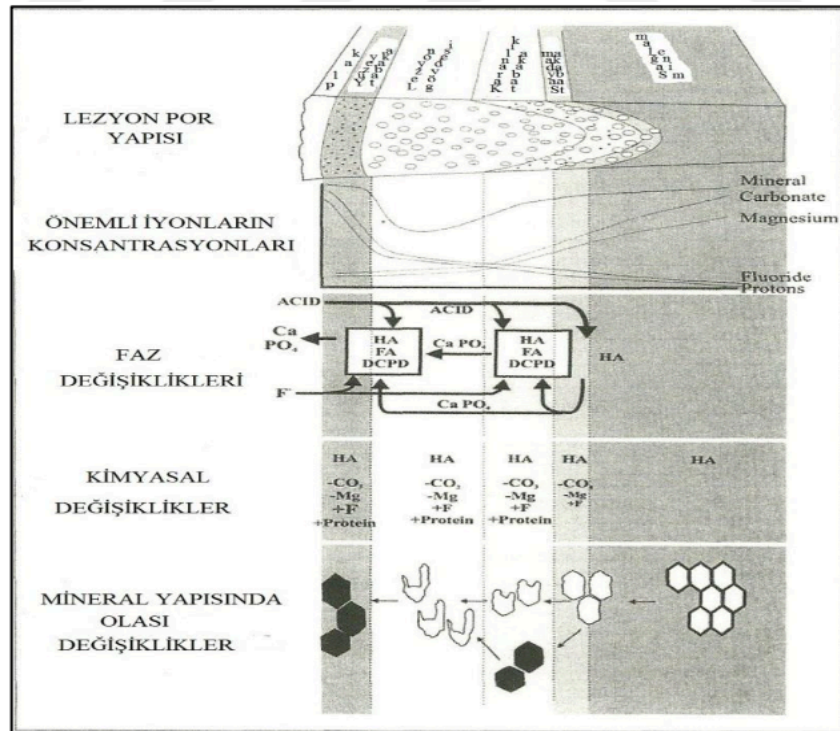
Karanlık Tabaka

Lezyon gövdesinin altında yer alan karanlık tabaka, polarize ışığı geçirmediğinden ışık mikroskobunda karanlık olarak izlenmekte ve bu nedenle 'karanlık tabaka' olarak adlandırılmaktadır. Mine yapısındaki porların boyutları mineral kaybının az olması nedeni ile daha küçüktür. Hava ve buharla dolu olan bu porlar, klinik muayenede bölgenin opak görünmesine neden olur. Çürük lezyonunun hızlı ilerlediği durumlarda daha ince, lezyonun yavaş ilerlediği durumlarda ise daha geniş izlenmektedir (Newburn, 1989).

Çürük lezyonu, saydam tabakadan karanlık tabakaya doğru ilerledikçe daha çok mineral kaybı oluşur, yaklaşık %5-10 mineral kaybı görülür. Bu tabakada da karbonat ve magnezyum kaybıyla birlikte flour alımı gözlenir. Flour, plak sıvısından alınır ya da minenin kendisinin yüzeyde çözünmesinden kaynaklanır. Proteinler de mevcuttur; fakat bu proteinlerin çürük lezyonu sırasında tekrar organize olan içsel proteinler mi yoksa dışsal proteinler mi olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Albumin ve bazı immünoglobulinler tanımlanmıştır. Proteinlerin çürük lezyonu üzerindeki olumlu etkileri, kristal yüzeyleri koruyarak ya da stabilize ederek demineralizasyonu önlemeleri ya da kristallerin tekrar oluşmaları için alan sağlayarak remineralizasyona yardımcı olmaları şeklindedir; fakat kristallerin yeniden yapılanmasını engelleyen proteinler de mevcuttur. Doğal lezyonların tamir olamama nedeninin kristal gelişiminin protein kaynaklı inhibisyonu olduğu da düşünülmektedir (Mjör ve ark., 1988).

Şekil 3. Çürük lezyonu tabakalarındaki değişiklikler (Robinson ve ark.,2000)



Saydam Tabaka

Saydam tabaka, çürük bölgeyi sağlam mineden ayıran kısımdır. İlerleyen mine çürüğünde ilk belirti, saydam tabakanın oluşmasıdır. Bu tabaka bütün çürük lezyonlarında olmasına rağmen, her zaman görülemeyip, lezyonların yarısında tespit edilebilir. Ortalama mineral kaybı yüzeyel tabaka (%5-10) ile benzerdir (Pinkham ve ark., 2005; Bayırlı ve ark.,1982; Newburn, 1989; Thylstrup ve ark., 1994).

4.5.1.1.2. Dentin Çürükleri

Minede var olan aktif ya da durağan kavitasyonsuz çürük lezyonları zamanla dentin dokusuna doğru ilerleyebilir. Başlangıç aşamasında etkin olan mutans streptokokların yerine dentin çürüğünde laktobasiller önemli rol oynamaktadır. Çürüğün başlangıç aşamasında üretilen asitler dentine ulaşır. Dentinin mineye göre daha fazla organik içeriğe sahip olması ve dentin tübüllerinin oluşturduğu geniş alan nedeniyle mikroorganizmaların ve onların ürünlerinin hızlı ilerleyebilmesine neden olur.

Bu aşamada çürük de geniş bir alana yayılma eğilimindedir. Böylece ucu pulpaya doğru bakan konik şekilli bir lezyon oluşur. Dentinde çürüğün sürekli bir yıkım şeklinden çok akut bir evrenin ardından dinlenme periyotları ile devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu evreler aktif ve durağan lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (Mjor, 2009). Dentine ilerlemiş çürük radyografik olarak kolaylıkla teşhis edilebilir ancak, gizli okluzal çürük ve aproksimal çürük varlığında tanı koymak zorlaşır (Cawson ve Odell, 2008). Dentindeki çürük histolojik olarak beş farklı tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar yavaş ilerleyen lezyonlarda daha iyi ayırt edilebilirken, hızlı ilerleyen lezyonlarda tabakaların ayrımını yapmak zorlaşabilmektedir (Roberson ve ark., 2006). Bu tabakalar dıştan içe doğru şu şekilde sıralanmaktadır.

Enfekte dentin

Dentin çürüğünün en dış tabakasını oluşturmaktadır ve bu tabakadaki kollajen yapı ve mineraller tümüyle harap olmuştur. Patojen mikroorganizmalar tarafından tamamen istila edilmiştir. Restorasyon öncesi tamamen kaldırılmalıdır (Zheng ve ark., 2003).

Bulanık (turbid) dentin

Mikroorganizma invazyonunun bulunduğu tabakadır. Mineral içeriği oldukça az olan bu tabakada kollajen yapı bozulmuş ve denatüre olmuştur. Bu sebeple, bu tabakadaki dentin remineralize olamaz duruma gelmiştir. Bu yüzden restorasyon öncesi mutlaka kaldırılması gerekmektedir (Zheng ve ark., 2003).

Transparant (saydam) dentin

İntertübüler dentinde mineral kaybı vardır ve normal dentinden daha yumuşak bir yapıya sahiptir. Bu tabakada bakteri bulunmadığı tespit edilmiştir. Ancak, mikroorganizmaların organik asitleri dentinin mineral ve organik yapılarına etki etmektedir. Buna rağmen, bu tabakanın tamir kapasitesi vardır ve pulpanın canlılığının devam etmesini sağlar (Zheng ve ark., 2003).

Subtransparant dentin

İntertübüler dentinde demineralizasyonun oluşmaya başladığı tabakadır. Odontoblast uzantıları zarar görmüştür; ancak, bu tabakada mikroorganizma bulunmaz (Zheng ve ark., 2003).

Normal dentin

Düzgün odontoblast uzantılı kanallara sahip en derindeki normal dentindir. İntertübüler dentin normal yoğunlukta apatit kristallerine ve çapraz bağlı kollajenlere sahiptir. Bu tabakada mikroorganizma bulunmamaktadır (Zheng ve ark., 2003).

4.5.1.2. Etkilenen Anatomik Bölgeye Göre

4.5.1.2.1. Okluzal Diş Çürükleri

Okluzal yüzeylerdeki pit ve fissürlerin morfolojisi diştten dişe ve bireyden bireye değişiklik gösterebilmektedir (Newbrun, 1989; Sardana ve ark., 2011). Dişlerin okluzal yüzeylerindeki pit ve fissürlerin şekil, boyut, derinlik gibi morfolojik özelliklerinin çürüğe karşı direnç veya yatkınlıklarını belirleyen en önemli faktör olduğu bildirilmektedir (Boudreau ve Jerge, 1976; Newbrun, 1989). Okluzal yüzeylerin çürüğe yatkınlığı, tüberkül eğimlerinin dikliği yani okluzal fissürlerin derinliği ile doğrudan ilişkilidir ve fissürlerin tipi ve çürük lezyonunun ilerleme hızı arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (König, 1963).

Okluzal yüzeydeki fissürler morfolojik yapılarına göre aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır (Newbrun, 1989);

- 1.V tipi: %34 (tepede geniş, tabana doğru gittikçe dar formda)
- 2.U tipi: %14 (tepede ve tabanda yaklaşık aynı genişlikte)
- 3.I tipi: %19 (dar bir yarık şeklinde)
- 4.I-K tipi: %26 (kum saati şeklinde)
- 5.Diğer tipler %7

Derin ve dar açılı fissürlerde gıda ve bakteri birikiminin daha fazla olması, bu bölgelerin tükürüğün temizleyici etkisinden yeterince yararlanamaması ve diş fırçası kıllarının bu bölgelere ulaşamaması çürüğe yatkınlığı artırmaktadır (Juric, 2013). Lezyonun dış kısmının çürük boyutundan küçük olması da teşhisi zorlaştırır (Lee ve ark., 2010; Umemori ve ark., 2010). Derin ve dar fissürler zamanla aşınır ve daha sıkı bir yapıya dönüşür. Bu durum ilerleyen yaşlarda pit ve fissür çürüğü sıklığının azalmasına neden olmaktadır (Kotsanos ve Darling, 1991). Dişlerin okluzal yüzeylerinde mine tabakasının kalınlığı fissür tipine göre değişmektedir. Sıkı ve geniş fissürlerin tabanında mine kalınlığı 1,5–2 mm civarında iken derin ve dar fissürlerde 0,2 mm veya daha az olabilmektedir. Mine kalınlığının ince olması sebebiyle derin fissürlerde başlayan çürükler hızla dentine ulaşabilmektedir (Newbrun, 1989).

Okluzal çürüklerin oluşumunu etkileyen bir diğer faktör ise, dişlerin sürmesi ile fonksiyonel olarak kullanıma geçmesi arasındaki süredir. Azı dişlerinde sürme dönemleri uzundur ve 12 ile 18 ay arasında değişmektedir. Bu uzun sürme periyodu okluzal yüz çürüklerinin bu dişlerde daha sıklıkla görülmesinin temel nedenlerinden biridir. Küçük azı dişleri ise göreceli olarak hızlı sürme eğilimindedir. Bu nedenle küçük azı dişlerde okluzal çürükler, azı dişlerine oranla daha az görülür (Axelsson, 2000). Sürme döneminde olan dişlerin üzerindeki plak miktarının, sürmüş ve okluzyona ulaşmış olan dişlere oranla daha fazla olduğu, fissür içerisindeki karyojenik bakterilerin sayılarının ise çok yüksek düzeylere ulaştığı bildirilmektedir (Ekstrand ve ark., 1993; Fennis-Ie ve ark., 1998; Brailsford ve ark., 2005).

Bu nedenle okluzal yüzeylerin çürümesi açısından en riskli dönem daimi dişlerin sürme dönemleri olarak kabul edilmektedir (Ekstrand ve ark., 1994). Bununla beraber, dişlerin sürmesini takip eden ilk yıllarda mine maturasyonuna devam etmekte bu nedenle mine çürüğe karşı daha az dirençli olmaktadır. Ancak, remineralizasyon mekanizması ile beraber mine olgunlaşmaya devam eder. Özellikle, bu olgunlaşma süreci gerçekleşene kadar fissür alanları çürümeye daha yatkındır (Fejerskov, 2004).

Gizli çürükler daha çok pit ve fissürlerde oluşmaktadır ve dentinin derinliklerine kadar ilerleyebildikleri için geri dönüşümsüz pulpa hastalıklarına neden olmaktadır (Weerheijm ve ark., 1997).

Ayrıca, dişlerdeki doku anomalileri nedeniyle oluşan düzensiz morfolojik yapılar da plak birikimini ve çürük riskini artırır. Gelişimsel diş dokusu anomalileri mine ve dentin dokusunun miktarının azalmasına ve/veya zayıf bir mineralizasyona neden olarak pit ve fissürlerin çürüğe yatkınlığını artırmaktadır (Tinanoff ve ark., 2002; Seow, 2014).

4.5.1.2.2. Düz Yüzey Çürükleri (Arayüz Çürükleri)

Düz yüzey çürükleri genellikle dişeti yakınında ve ara yüzeylerde oluşan çürükleri ifade eder (Theodore ve ark.,2006). Arayüz çürüğü, iki dişin kontak noktaları arasında oluşan çürüktür. Pit ve fissür çürüklerinden sonra, çürüğe en yatkın ikinci alanlardır. Bu bölgeler fiziksel olarak çiğneme kuvvetlerinden korunmuştur(Theodore ve ark.,2006). Bununla birlikte tükürüğün tamponlayıcı etkisinin ve temizliğin en zor olduğu alanlardır (Murray ve ark., 2002). Bu bölgede çürükler yavaş olarak gelişir ve klinik olarak görülebilmesi 3-4 yılı alır. Genellikle kontak noktası ve serbest gingival marjının en yüksek noktası arasındaki en dış mine yüzeyinde meydana gelir (Haring ve ark.,2000).

4.5.1.2.3. Kök Yüzeyi Çürükleri

Kök çürükleri, dişeti çekilmesiyle birlikte dentin ve sementte görülen lezyonlardır. Bu lezyonlar klinik olarak çevre dokulara göre daha yumuşaktır ve sıklıkla radyografiye gerek olmadan teşhis edilebilir (Baseggio ve ark., 2010). Son yıllarda, diş kaybı az olan yaşlı birey sayısının artması ile kök çürüğünün görülme oranının da arttığı bildirilmektedir (Roberson ve ark., 2006).

4.6. Çocuklarda Çürük Oluşumunu Önlemeye Yönelik Girişimler

4.6.1.Oral Hijyenin Düzeltilmesi ve Hasta Motivasyonunun Arttırılması

Çürük lezyonlarının oluşumuyla hastaların oral hijyen durumu arasında önemli bir bağ vardır (Sukontapatipark ve ark., 2001). Diş yüzeyindeki plak miktarının azaltılmasıyla çürük oluşumu engellenebilir. Ağız içerisindeki plak retansiyonunu tam olarak önleyebilecek bir kemoterapötik ajan bulunmadığından plağın diş fırçası ve diğer destekleyici yöntemlerle uzaklaştırılması çürük oluşumunu engellemede en etkili yöntemdir.

Oral hijyen eğitimi sırasında hastaların ağız hijyeninin iyileştirilmesi amacıyla fırçalar, arayüz fırçaları, elektrikli diş fırçaları, ultrasonik fırçalar ve diş iplerinin kullanımı önerilmektedir (Darby ve Walsh ve ark., 2003). Fırçalamaya ek olarak çürük oluşumunun patolojik faktörlerini azaltmak amacıyla klorheksidin, ksilitol ve ozon gibi bir takım antimikrobiyal ajanlar da kullanılabilir (Kuvvetli ve Sandallı, 2006; Yeğin ve Tosun, 2013). Oral hijyeni yetersiz görülen hastalarda etkili bir motivasyon amacıyla yetersiz fırçalamayla oluşabilecek lezyonlar görsel olarak anlatılmalıdır (Moshonov ve ark., 2005).

4.6.2. Diyetin Düzenlenmesi Diyet Alışkanlıkları

Fermente olabilen karbonhidratların tüketilmesiyle çürük oluşumu arasındaki ilişki; tüketilen karbonhidrat tipine, tüketim miktarına ve sıklığına bağlı olsa da hastanın tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasitesi, plak formasyonu ve florür gibi antikaryojenik ajanların kullanımıyla ilişkilidir (Duggal ve ark., 2001). Hastalara karyojenik bakteriler için fermente edilebilir şekerlerin kaynağı olan meşrubat, meyve suları vb. gibi içeceklerin hem şeker hem de asit bakımından önemli bir kaynak olduğu anlatılmalıdır. Yüksek şeker içeriği ve düşük pH kombinasyonu çürük oluşumu için son derece önemli faktörlerdir (Marshall ve ark., 2009).

Karbonhidratların çok sık tüketilmesi pH seviyesini sürekli olarak kritik seviyeye düşürmektedir. Her asit atağı sonrası pH'ın tekrar yükselmesi 20 dakikayı bulmaktadır. Bu süre zarfında üstüste asit atağına maruz kalan mine yüzeyinde mineral kayıpları artarak, ilerleyen zamanlarda klinik olarak da görülebilen görsel değişiklikler oluşabilmektedir. (Fletcher ve ark., 2013).

4.6.3. Demineralizasyonu Engelleyici ve Remineralizasyon Yapıcı Ajanlar Kullanımı

4.6.3.1. Mineral ve İyon Teknolojileri

Flour İyonu

Flourun diş hekimliğinde ilk kullanılmaya başlanmasından itibaren, koruyucu tedavilerin önemli bir kısmında yer almaktadır ve günümüze kadar diş çürüklerinden korunmak amacıyla geliştirilen sistemik ve topikal birçok yöntemle flour ajanlarından yararlanılmaktadır (Avşar ve ark., 2002; Tenuta ve ark., 2010). Flour (F), halojen ailesinin bir üyesidir ve yüksek elektronegatifliğe sahip bir eser elementtir. Genellikle doğada serbest halde bulunmaz ve bileşikler oluşturarak, flour tuzları (floridler) şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Sularda, toprakta, kayalarda, atmosferde, yiyecek ve içeceklerde, bitki ve hayvanlarda ve canlı dokularda bulunan flor bitkilerden en çok çay ve tütünde, hayvansal gıdalar arasında ise en çok balıkta rastlanır. (Horowitz ve ark., 1990; Küçükeşmen ve ark., 2008; Everett ve ark., 2011).

Çürüklerin önlenmesi ve kontrolü için F^- kullanımının hem güvenli, hem de oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (AAPD) 2014). Flor çürük başlamasını önlemek için, çürüklere karşı savunmanın ilk hattıdır (Carey ve ark., 2014). Flor uygun şekilde kullanıldığında, hem diş çürüklerinin önlenmesinde hem de diş çürüklerini kontrol etmede oldukça güvenli ve etkili bir yöntemdir (Tenuta ve ark., 2010; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (AAPD) 2014). ABD ve diğer ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, diş çürüklerinin şiddetindeki düşüşte F^- 'un kullanım yaygınlığı önemli bir faktör olmuştur (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (AAPD) 2014).

Ağız içerisinde iyonik formda mevcut bulunan F^- iyonları, biyofilm içinde üretilen asitlerin sebep olduğu mineral kayıplarını, daha az çözünür mineral faz olan floraapatitlerin çökmesini indükleyerek karşılamaktadır (Cury ve ark., 2009; Fejerskov ve ark., 2004; Tenuta ve ark., 2010; Cury ve ark., 2008; Qgaard ve ark., 1994).

Flor bunların dışında çürük sürecinin dinamikleri üzerine de etki etmektedir. Günümüzde florun temel etkisinin sürme öncesi mine yapılarına olmadığı, çürüğün ilerlemesine engel olarak lokal etki gösterdiği konusunda fikir birliği vardır (Cury ve ark., 2009; Cury ve ark., 2008). Bu nedenle, F^- 'un demineralizasyon remineralizasyon arasındaki dengeyi kurabilmesi için, doğru yerde (biyofilm sıvısı veya tükürük) ve doğru zamanda (biyofilmin şekere maruz kaldığı sırada yada biyofilm temizlendikten sonra) bulunması gerekmektedir (Cury ve ark., 2008).

Gümüş İyonu

Gümüş iyonu (Ag) 1800' lü yıllardan beri dişhekimliği ve tıp alanında çürük önleyici, antimikrobiyal ve antiromatizmal özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. Diş hekimliği alanında ise, 1840' ların başında gümüş nitrat süt dişlerindeki çürük insidansının azaltılması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra daimi dişlerde çürük önleyici ajan, kavite dezenfektanı ve hassasiyet giderici olarak kullanım alanı bulmuştur.

1960' larda ise gümüş iyonunun faydalı özelliklerini desteklemek amacıyla florla birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Ancak dişler üzerinde renklenmeye sebep olma özelliği, kullanımını kısıtlayan bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır (Peng ve ark., 2012).

Gümüş diamin florürün %38'lik solüsyonunun yılda bir ya da iki defa kullanılmasıyla, demineralizasyonu önleyerek yeni çürük oluşumunu engellediği, mevcut olan aktif çürük lezyonlarının ilerlemesini durdurduğu, mineral kaybını minime indirdiği ve karyojenik bakteriler üzerine bakterisit etki gösterdiği bildirilmiştir (Rosenblatt ve ark., 2009; Yee ve ark., 2009; Mei ve ark., 2013).

Demir İyonu

Demir iyonunun flor gibi çürük önleyici etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu özelliği, minenin asidik ortamlarda çözünürlüğünü azaltması ve karyojenik bakterilerden olan *Streptococcus Mutans* üzerine bakteriyostatik ve bakterisid etki göstermesi ile sağlamaktadır.

Pecharki ve ark. sukroz tüketimi ile oluşan demineralizasyonda, demir iyonunun inhibe edici etkinliğini ve bu etkinin oral streptokok formasyonunun baskılanması yoluyla olduğunu belirtmişlerdir (Pecharki ve ark., 2005). Alves ve ark. 18 mg Fe/ml içeren solüsyonların demineralizasyonun engellenmesinde en başarılı konsantrasyon olduğunu bildirmişlerdir (Alves ve ark., 2011). Tüm bu çalışma ve bilgilerin ışığında, demir iyonunun, demineralizasyonu engellediği, antibakteriyel özellik gösterdiği, fakat öte yandan remineralizasyona herhangi bir katkı sağlamadığı söylenebilir (Savaş ve ark., 2014). Ayrıca toksisite, renklenme ve tat bozuklukları gibi istenmeyen etkiler görülebileceği de akıldan çıkarılmamalıdır (Rosalen ve ark., 1996).

4.6.3.2. Şeker Alkolleri

Ksilitol

Sükroz diş çürüğünün iyi bilinen nedenidir ve yüksek sükroz alımı diş çürüğü riskini artırır. Bununla birlikte modern diyet yaklaşımında şekeri ortadan kaldırmak pek mümkün değildir. Bunun yerine şeker yerine kullanılabilecek farklı maddeler çürük riskini azaltmak için geliştirilmiştir. Ksilitol, işte bu şeker yerine kullanılabilecek ürünlerden biridir (Lee ve ark., 2013). Ksilitol içeren sakız kullanımı hem tükürük akış miktarını arttırmakta hem de bunun sonucunda tükürüğün koruyucu faktörlerini de kuvvetlendirmektedir. (Makinen ve ark., 2010; Ergin ve ark., 2015). Ksilitolün şeker ile karşılaştırılabilir tatlı bir tadı vardır ve antikaryojenik etkinliği mevcuttur. Bu antikaryojenik durum, sükroz moleküllerinin bağlanmasını önler ve *S.Mutans*'in metabolizmasını engeller, bunun sonucunda da demineralizasyon süreci azalma göstermektedir (Lee ve ark., 2013).

Sorbitol

Sorbitol tatlandırıcı olarak kullanılan bir diğer şeker alkolüdür (Makinen ve ark., 2010; Arathi ve ark., 2011). Sorbitol şekersiz sakızlar, pastiller ve bazı ilaçlar gibi birçok şekersiz üründe yaygın olarak kullanılan bir tatlandırıcı türüdür (Birkhed ve ark.,1984). Sorbitol, mutans streptokoklar tarafından fermente edilebilmesine rağmen; sukroz, glikoz ve früktoz gibi diyet şekerleri ile kıyaslandığında üretilen asit oranı anlamlı olarak daha azdır (Hayes ve ark., 1978), bu nedenle nonkaryojenik şeker olarak adlandırılmaktadır (Makinen ve ark., 2010; Birkhed ve ark.,1984).

Sorbitolün oral mikroorganizmalar tarafından metabolize edilme süresi sukroz ve fruktoza oranla çok uzun olduğundan plak pH'si düşmez bu nedenle sorbitol ile tatlandırılan ürünlerin çürük oluşturma riski bulunmaz (Birkhed ve ark.,1984). Ksilitol ve sorbitolün erken evre mine çürüklerini remineralize edici etkileri benzerlik göstermektedir (Arathi ve ark., 2011).

4.6.3.3. Bitkisel Kaynaklı Ürünler

Kitosan

Kitosan, doğada bulunan kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen bir biyopolimerdir ve çalışmalarda bakteristatik ve bakterisit özellikleri nedeniyle diş çürüklerinin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Shibasaki ve ark., 1994; Petri ve ark., 2007; Araund ve ark., 2010). Kitin kimyasal bir polimer olan N-asetil-D-glukozamin'dir ve özellikle yengeç ve karides kabuklarında bulunmaktadır. Kitosan ayrıca biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir bir materyaldir (Shibasaki ve ark., 1994; Petri ve ark., 2007). Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde kitosanın; diş sert dokularının demineralizasyonunu önlemekte etkili olduğu sonucu ortaya çıkmakta, ancak remineralizasyon kabiliyeti konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (Savaş ve ark.,2014).

Üzüm Çekirdeği Ekstresi (Polifenoller)

Üzüm çekirdeğinde bulunan proantosiyanid, glikoziltransferaz enzimini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Glikoziltransferaz enziminin inhibisyonu, mutans streptokoklarının glukon sentezleyememesi ve böylelikle dış yüzeyine tutunup, akümüle olamaması anlamına gelir ki bu da proantosiyanidin çürük oluşumunu engelleyici özelliğidir (Wu ve ark.,2009; Mirkarimi ve ark.,2013). Glikoziltransferaz enziminin inhibisyonu, mutans streptokoklarının glukon sentezleyememesi ve böylelikle dış yüzeyine tutunup, akümüle olamaması anlamına gelir ki bu da proantosiyanidin çürük oluşumunu engelleyici özelliğidir (Wu ve ark., 2009; Cheng ve ark., 2015)

Galla Chinensis (G. Chinensis)

Galla chinensis (G. chinensis), son yıllarda antikaryojenik bir ilaç olarak araştırılan geleneksel bir Çin bitkisidir. Galla Chinensisin demineralizasyonu önleyip remineralizasyona katkıda bulunduğu ve florla birlikte kullanıldığında remineralizasyon etkinliklerinin arttığı gösterilmiştir (Cheng ve ark.,2010). Galla chinensis, başlangıç mine lezyonunun remineralizasyonunu arttırma potansiyelini göstermiştir, ancak etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (Linglin ve ark., 2009).

Teobromin

Suda çözünmeyen, kristal yapıda, metilksantin ailesinden bir alkaloid olan teobromin, kakao bitkisinden elde edilmektedir. Çikolata ve çay gibi besinlerin içerisinde de mevcut olan teobrominin, dış minesinin sertliğinin artırılması ve çürüğe daha az duyarlı bir yapı sağlaması gibi etkileri bulunmaktadır (George ve ark., 2009)

4.6.3.4. Biyoaktif Materyeller ve Nanoteknolojik Ürünler

NovaMin® (Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat/Biyoaktif Cam)

Tükürükle teması sonucu, içerdği nano boyuttaki partikülleri hızlı bir şekilde iyon salınımına uğratarak, sodyum, fosfor ve kalsiyumun salınımını gerçekleştiren biyoaktif camlar, özellikle son yıllarda, biyouyumlu materyaller olmaları nedeni ile diş hekimliğinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Yaptığı iyon salınımı neticesinde, minenin içeriğinde bulunan hidroksiapatit yapısına benzer hidroksikarbon apatit yapısı oluşturmaktadır (Hassanein ve ark., 2006; Haghgoo ve ark., 2016; Jagga ve ark., 2018; Job ve ark., 2018). Diş hekimliğinde, dentin hassasiyetinin giderilmesi, vital tedaviler, kemik rejenerasyonu, antibakteriyel tedaviler gibi alanlarda kullanılan biyoaktif camlar, remineralizasyon yeteneği nedeni ile de tercih edilebilir hâle gelmiş ve kullanımı artmıştır (Ceyhan ve ark., 2007).

Trikalsiyum Silikat

Sert dokular üzerinde apatit formasyonu özelliğine sahip olmasından ötürü, demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanmasıyla ilgili çalışmalara konu olan trikalsiyum silikat, biyoaktif bir materyaldir. Günümüzde, diş hekimliğinde, rejeneratif endodonti kapsamında kullanılan ürünlerin yapısına da dâhil edilen trikalsiyum silikat, mine yüzeyinde apatit formasyonu yaratarak remineralizasyonu destekleyici etkisiyle de kullanılabilen, son derece biyouyumlu bir materyaldir.

Nanohidroksiapatit

Sağlıklı mine, temel olarak 20-40 nm boyutundaki hidroksiapatit kristallerinden meydana gelmektedir. Bu kristaller, nanopartikül olarak isimlendirilir. Minenin geliştirilmesi amacıyla yapay olarak üretilen ilk materyaller mikrohidroksiapatit yapısındadır.

Fakat bunlar, diğerkalsiyum fosfat bileşikleriyle karşılaştırıldığında daha az çözünür olduklarından, bu çözünürlüğü artırarak salınan Ca ve P iyonlarının oranını yükseltmek amacıyla nanohidroksiapatitler geliştirilmiştir (Huang ve ark., 2009; Dass ve ark.,2018).

Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat

Kazein, süt, yoğurt, peynir gibi besinlerde doğal olarak bulunan ve inek sütünün içerdiği proteinlerin %78'ini oluşturan 30-300 nm genişliğinde, partiküler bir proteindir (de Pinto Sinfieli ve ark., 2017; Deglaire ve ark., 2019). Farklı tipleri olan kazein proteininin α s1, α s2 ve β alt tipleri, triptik fosfopeptid bağlar içerir ve bu bağlar kalsiyum ve fosfatın kazeine bağlanmasını sağlar. Böylelikle kazein çürük engelleyici bir etkiye sahip olmuş olur (Salman ve ark.,2019).

Remineralizasyon ajanı olarak ilk kez 1998 yılında kullanılmaya başlanan CPP-ACP kompleksi, kütlece %18 kalsiyum ve %30 fosfat içermektedir. CPP, önemli ölçüde ACP'yi stabilize etme yeteneğine sahiptir. İçindeki fosfoseril uzantılar vasıtasıyla ACP'yi küçük kümeler hâlinde bağlayarak, solüsyon içine çökmeleri için gerekli boyuta ulaşmalarını engeller ve böylelikle CPP-ACP kompleksi oluşmuş olur (Reynolds ve ark., 1998).

CPP-ACP'nin in situ çürük modellerinde ve kısa süreli ağız çalkalama solüsyonu çalışmalarında, plaktaki Ca-P seviyesini 5 kata kadar artırdığı tespit edilmiştir. Çürük önleyici etkinlikleri plak sıvısında serbest Ca ve P iyonlarını barındırarak, mine yüzeyini süpersature bir biçimde muhafaza etmeye yardımcı rezervuar görevi görmelerinden kaynaklanmaktadır. Böylelikle minede demineralizasyonun baskılanarak, remineralizasyonun artırılması sağlanır. CPP-ACP'nin laboratuvar, hayvan ve insan in situ deneylerinde antikaryojenik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Reynolds ve ark.,2008; Manton ve ark.,2008; Bullappa ve ark.,2015).

Kalsiyum ve fosfat rezervuarı görevi görerek, mine yüzeyinin sağlıklı bir biçimde korunmasını sağlaması, demineralizasyonun engellenerek remineralizasyonun artırılması, bakteriyel adezyonu inhibe etmesi dışında CPP-ACP'nin dental erozyonu önlemesi, beyazlatma tedavilerinde kullanılması ve cam iyonomer içerikli çeşitli kaide ve restorasyon materyallerinin içine katılarak, çürük önleyici ve remineralize edici etkinliğinden faydalanıldığı da bilinmektedir (Salman ve ark.,2019; Bullappa ve ark.,2015;Pai ve ark.,2008).

Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Florid Fosfat

CPP-ACP ile ilgili yapılan araştırmalar, ürünün en iyi ve maksimum etkisinin floridle birlikte kullanıldığında görüldüğünü bildirmektedir (Reynolds ve ark., 2008; Mendes ve ark., 2018; Karabekiroğlu ve ark., 2017; Wierichs ve ark., 2018). Öte yandan floridin, yıllardır bilinen remineralizasyon etkisinin dışında, CPP-ACP'nin de tek başına yeterli remineralizasyon kapasitesinin olduğu da belirtilmektedir.

Başlangıç mine lezyonlarında, 4 hafta süreyle günlük 4 dk'lık CPP-ACFP uygulamasının, lazer floresans ölçüm değerlerini anlamlı düzeyde düşürerek remineralizasyonda etkin rol oynadığı gösterilmiştir (Yazıcıoğlu ve ark., 2017) .

CPP-ACP ile floridin sinerjistik etkisinin ayrı ayrı kullanımlarından ziyade, CPP-ACFP olarak kullanılmasının daha fazla remineralizasyon yaratacağı bilinmektedir. Bu sebeple, CPP-ACFP ile ilgili yapılan çalışmalar günümüzde hız kazanmış ve bu içeriğe sahip ürünlerin kullanımı yaygınlaşmıştır.

Trikalsiyum Fosfat (TCP)

Kimyasal formülü Ca_3PO_4 olan bir biyomateryal olarak TCP'nin alfa formu, daha fazla çözünürlüğe sahip olduğundan, çalışmalarda sıklıkla tercih edilen formudur (Tavassoli- Hojjati ve ark., 2014).

Yapılan bir sistematik derlemede, TCP'nin remineralize edici etkinliğinin olduğu fakat ACP ile TCP'nin, CPP-ACP içeren remineralizasyon ajanlarına göre daha az etkili olduğu belirtilmiştir (Ekambaram ve ark.,2017). Öte yandan, beyazlatma sonrası nano-TCP ile nano-HAP'ın etkinliklerini değerlendiren bir çalışmada, sonuç olarak %10'luk nano-TCP'nin, beyazlatma sonrası elde edilen rengi önemli ölçüde koruyabildiği ve mine yapısını en başarılı şekilde yeniden yapılandığı gösterilmiştir. Literatürde TCP ile ilgili çok fazla çalışma bulunmuyor oluşu, remineralizasyon ajanı olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı ve daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kendiliğinden Birleşen Peptidler

Diş sert dokuları üzerinde, geleneksel remineralizasyon ajanlarından farklı olarak, iyonların çökmesine imkân veren bir iskelet oluşturup, bu iskeletin içerisine zamanla minerallerin çökmesi sonucu etkisini gösteren anyonik peptidler, remineralizasyon çalışmalarında kullanılmaktadır (Brunton ve ark., 2013).

Erken dönem çürük lezyonların invaziv olmayan tedavilerinde, p11-4 kendiliğinden birleşen peptidiyle floridin kombine kullanımıyla yapılan biyomimetik remineralizasyon, oldukça basit, güvenilir ve etkilidir (Alkilzy ve ark., 2018). Öte yandan, bu ajanın kullanımının yaygınlaşması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4.6.3.5. Diğer Kalsiyum ve Fosfat Kaynaklı Ürünler

Dikalsiyum Fosfat Dihidrat

Günümüzde, bazı diş macunlarının içerisine katılarak, floridin remineralizasyon etkisini artırmak amacıyla kullanılan dikalsiyum fosfat dihidrat [dicalcium phosphate dihydrate (DCPD)]nin, oral çevreye Ca iyon salınımı sayesinde daha sonra bu kalsiyumun minede görülen başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyon yaptığı bilinmektedir. Ayrıca DCPD plak sıvısındaki Ca-P oranını da artırmaktadır.

Dolayısıyla diş macunlarına DCPD eklenmesinin, Ca ve P ilavesi anlamına geldiği ve böylelikle çürük engellenmesi ve oluşan çürüğün başlangıç düzeyinde iyileştirilmesinin sağlanabileceği belirtilmektedir (Sullivan ve ark., 1997)

Kalsiyum Fosforil Oligosakkaritleri

Patates nişastasının enzimatik hidrolizasyonu neticesinde meydana gelen kalsiyum fosforil oligosakkaritler [calcium phosphoryl oligosaccharides ($P_{OS}-Ca$)]inin ihtiva ettiği Ca, kullanılabilir özellikte olduğundan, çeşitli ürünlerin içerisinde katkı maddesi olarak kullanılabilir (Kitasako ve ark., 2011). To-o ve ark.nın $P_{OS}-Ca$ içeren sakızların remineralizasyon üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, bu sakızların oral ortamdaki serbest Ca oranını yükselttiği ve yüzey altı mine lezyonlarında remineralizasyonu sağladığı görülmüştür (Chu ve ark., 2008). Yapılan çalışmalara rağmen günümüzde $P_{OS}-Ca$ ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Kullanımının yaygınlaşması için yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalsiyum Karbonat

İçeriğinde kalsiyum karbonat [calcium carbonate ($CaCO_3$)] bulunan diş macunlarının bazik pH değerine sahip olmalarına karşın nötr pH'de çözünürlükleri oldukça minimum düzeydedir. Böylelikle, $CaCO_3$ 'ün dental plağın asidojenitesi üzerine etkisi sınırlanır.

Sodyum Trimetafosfat

Florid ihtiva eden diş macunlarının içerisine, floridin etkinliğini artırmak amacıyla çeşitli fosfat tuzları eklenmektedir. Bunlardan biri olan sodyum trimetafosfat [sodium trimetaphosphate (STMP)]nin eklendiği diş macununun demineralizasyonu önleme yeteneğini artırdığı, birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (Finn ve ark., 1978; O'Mullane ve ark., 1997; Danelon ve ark., 2013).

Kalsiyum Gliserofosfat

Genel olarak, florid içeren ajanların, diş minesiyle temas ettiğinde, kalsiyum ve florid rezervuarı gören, kalsiyum florür benzeri bir tabaka oluşturduğu bilinmektedir. Karyojenik bakterilerin asit atakları sırasında, bu tabakadan salınan kalsiyum ve flor iyonları, dişin bu ataklara karşı olan direncini artırarak, koruyucu bir görev üstlenmektedir (Buzalaf ve ark., 2011) Kalsiyum gliserofosfat [calcium glycerophosphate (CaGP)] içeren ajanların da hidroksiapatitin direncini artıran ve böylelikle koruyucu etki gösteren ürünler olduğu kanıtlanmıştır. Floridle birlikte kullanımları sonucu kümülatif etki göstererek, çürük önleyici etkinliğinin daha da arttığı düşünülmektedir (Grenby ve ark.,1973).

4.6.3.6. Prebiyotikler ve Probiyotikler

Prebiyotikler; kolonda bulunan ve probiyotik özelliklere sahip bakteri ya da bakteri gruplarının etkisini stimüle ederek, konağın sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren, sindirilemeyen ve emilimi sağlanamayan besin maddeleridir (Fooks ve Gibson 2002, Morais ve Jacob 2006).

Prebiyotiklere ilk anne sütünde rastlanmıştır ve en çok bulunan prebiyotik türü oligosakkaritlerdir. Oligosakkaritler, bifidobakterilerin büyümesini stimüle etmekte ve etkinliğini arttırmaktadır (Coppa ve ark., 2004, Morais ve Jacob 2006).

Prebiyotik olarak kabul edilebilmesi için besin maddesinin bazı özellikleri göstermesi gerekmektedir (Gibson ve Roberfroid 1995, Gibson ve ark., 2004);

1. Memelilerin enzimleri tarafından hidrolize edilmemeli, mide aside dirençli olmalı ve gastrointestinal sistemde (GİS)'de absorbe olmamalıdır.
2. Kolon mikroflorasını daha sağlıklı olacak şekilde değiştirebilmelidir.
3. Konağa yararlı mikroorganizmaların büyümesini ve aktivitesini yardımcı olmalıdır.
4. İnsanlar tarafından sindirilemeyen doğal karbonhidratlar olmalıdırlar.

Prebiyotikler laktobasil ve bifidobakterilerin çoğalmasını uyarırlar (Gibson ve Roberfroid 1995). Prebiyotiklerin sağlık üzerinde olumlu etkilerinden bazıları şunlardır (Gibson ve Roberfroid 1995, De Vrese ve Schrezenmeir 2008);

1. Bağırsaktaki zararlı bakterilerin sayısını azaltırlar.
2. Konağın immun sistemini güçlendirirler.
3. Mineral emilimini stimüle ederler.
4. Enfeksiyöz diyarenin oluşma riskini azaltırlar.
5. Lipid metabolizması üzerine olumlu etkileri vardır.
6. Kolorektal kanserin önlenmesinde yardımcıdırlar.
7. Prebiyotik olarak kabul edilebilmesi için besin maddesinin bazı özellikleri göstermesi gerekmektedir (Gibson ve Roberfroid 1995, Gibson ve ark., 2004);

Prebiyotikler, probiyotiklerle birlikte verildiklerinde simbiyotik etki görülmektedir. Sinbiyotikler, probiyotikler ve prebiyotiklerin kombinasyonu olarak tanımlanabilir (Morais ve Jacob 2006). 20. yüzyılın başlarında Nobel ödüllü Rus bilim adamı Elie Metchnikoff, Bulgar toplumundaki bireylerin uzun süre yaşadıklarını fark ederek bunun hakkında çalışmalar yapmaya başlamıştır. Yaşam şekillerindeki en büyük farklılığın fermente süt ürünleri tüketmek olduğunu gözlemlemiş ve yaptığı çalışmalar sonucunda *Lactobacillus bulgaricus* (*L. bulgaricus*)’u keşfederek probiyotik kavramının ortaya çıkmasını sağlamıştır (Fuller ve ark., 1992, Jose ve ark., 2013).

Antibiyotik teriminin zıt anlamlısı olan probiyotik kelimesi, Yunanca ‘pro’ ve ‘bios’ kelimelerinden türetilmiştir ve “yaşam için” anlamına gelmektedir (Hamilton-Miller ve ark 2003). Lilly ve Stillwell (1965) probiyotikleri uyarılmış bir protozoon tarafından üretilen maddeleri tanımlamak için kullanırken, Parker ise (1974) bağırsak florasını düzenleyerek konakçı hayvan üzerinde yararlı etki gösteren hayvan yemi takviyesi olarak tanımlamıştır.

Fuller (1989) probiyotikleri bireylerin bağırsak mikrobiyal dengesini koruyarak veya geliştirerek yararlı olan canlı mikrobiyal gıda katkıları olarak bildirmiştir. Günümüzde ise probiyotikler; temel beslenmenin yanında yeterli miktarda alındığı zaman, insan sağlığı üzerine olumlu etkileri olan yaşayan mikroorganizmalar olarak kabul edilmektedir (Gorbach 2002, Bonifait ve ark 2009).

4.6.3.6.1. Probiyotik Mikroorganizmaların Genel Özellikleri

Probiyotikler, konak canlıda bağırsak mikrobiyal dengesini geliştirerek yararlı etki gösteren canlı mikroorganizmalardır (Salminen ve ark 1999). Probiyotik bakteriler; Gram pozitif, spor oluşturmayan basillerdir (Doğan 2011). Bir probiyotik mikroorganizmanın insan sağlığına faydalı olabilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir (**Şekil 3**). Bunlar (Lee ve Salminen 1995, Donohue ve Salminen 1996, Saarela ve ark., 2000, Gorbach ve ark.,2002);

- 1.Canlı olmalı ve üretimde canlılığını koruyabilmelidir.
2. Klinik olarak kanıtlanmış faydalı etkilere sahip olmalıdır.
- 3.Stabil olmalıdır.
4. İnsanlar için kullanılan türleri tercihen insan kaynaklı olmalıdır.
5. Aktarılabılır antibiyotik direnç geni taşımamalıdır.
6. Sağlıklı bireyin GİS'inden izole edilebilmelidir.
7. Enfektif endokardit ve GİS hastalıklarında etken olarak görülmüş olmamalıdır.
8. Patojenik olmamalı ve toksik madde üretmemelidir.
- 9.Patojen bakterilere karşı antagonist etkileri olmalıdır. Patojen bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu engelleyebilmelidir.
10. Antikarsinojenik ve antimutajenik olmalıdır.
- 11.Düşük pH değerlerini ve safra tuzlarını tolere edebilmelidir (Bu özellik ince bağırsakta canlı kalabilmesi için önemlidir).
- 12.Bağırsak hücre epiteline tutunabilmeli ve kolonize olabilmelidir.
13. Sindirim kanalında canlı kalabilmelidir.

Şekil 4. Probiyotik mikroorganizmaların sahip olması gereken özellikler (Saarela ve ark.,2000)



4.6.3.6.2. Probiyotik Mikroorganizmaların Genel Sağlıkta Rolü ve Kullanım Alanları

Birçok hastalığı tedavi etmek ve önlemek için probiyotiklerden faydalanılmaktadır. Probiyotikler konak canlıda bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirerek yararlı etki gösterirler. Bu; koliform ve clostridia gibi bakterilerin sayısında azalma, laktobasil ya da bifidobakterinin sayısında artış olarak gözlemlenebilir (Ouweland ve ark 2002).

Ağız ve diş sağlığının geliştirilmesinde probiyotiklerden yararlanılmaktadır (Bonifait ve ark., 2009). Diş çürüğü (Nikawa ve ark., 2004), halitozis (Burton ve ark., 2005) ve periodontal hastalıkların önlenmesinde (Koll-Klais ve ark., 2005, Krasse ve ark., 2006) probiyotiklerin etkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Çocuklarda rotavirüs; diyare ve akut gastroenteritin en yaygın nedenlerinden birisidir (Claeson ve Merson ve ark., 1990). Klinik çalışmalar *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) GG (LGG), *L. reuteri*, *L. casei* Shirota ve *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) Bb12 gibi probiyotiklerin rotavirüse bağlı diyarenin süresini azaltabileceğini göstermiştir (Kaila ve ark., 1992, Saavedra ve ark., 1994, Ouwehand ve ark., 2002).

Probiyotik uygulamasının antibiyotik kullanımına bağlı oluşan diyarelerde faydalı olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle, *S. boulardii* içeren çalışmalar antibiyotikle ilişkili diyarenin önlemesi veya tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. *S. boulardii*, *Clostridium difficile*'in (*C. difficile*) gereksinim duyduğu monosakkaritleri tüketerek üremesini önler (Surawicz ve ark., 1989, Ouwehand ve ark., 2002). Ayrıca LGG, *L. acidophilus* ve *Enterococcus faecium* (*Ent. faecium*) SF68 gibi probiyotiklerden de faydalanılmaktadır (Ouwehand ve ark 2002). Enflamatuvar bağırsak hastalığı klinik olarak Crohn hastalığı ve ülseratif kolit şeklinde görülmektedir. Bu hastalıklarda bağırsak mikroflorası değişmiştir. Semptomların hafifletilmesinde laktik asit bakterileri (*L. salivarius* UCC118, LGG)dışında *S. boulardii* ve *Eschericia coli* (*E. coli*)'nin de etkili olduğu bildirilmiştir (Ouwehand ve ark 2002).

Alerjik hastalıkların engellenmesinde probiyotikler kullanılabilir. Alerjik hastalıklarda probiyotiklerin düzenleyici rolü ilk defa in vitro olarak lenfosit çoğalması ve interlökin-4 üzerinde baskılayıcı etki göstermesi şeklinde görülmüştür (Sutas ve ark., 1996). Atopik egzemalı bireylerde probiyotik kullanımını değerlendiren çalışmalar mevcuttur (Kalliomaki ve ark., 2001). Ayrıca astım gibi solunumla ilgili alerjik durumların kontrol edilmesinde de probiyotiklerden faydalanılır (Gorbach ve ark., 2002).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar fermente süt ürünlerinin günlük tüketimini, bazı kanser türlerinin azalmasıyla ilişkilendirmiştir (Hirayama ve Rafter ve ark., 2000). Laktik asit bakterilerinin kolorektal kanser riski üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Wollowski ve ark 2001).

Probiyotiklerin kullanım alanları aşağıda verilmiştir (Gorbach ve ark., 2002);

1. Diş çürüğü, halitozis ve periodontal hastalıkların önlenmesi (Bonifait ve ark., 2009)
2. Çocuklarda rotavirüse bağlı diyare ve gastroenteritin önlenmesi ve tedavisi
3. Antibiyotik kullanımına bağlı oluşan diyarenin önlenmesi
4. *C. difficile* enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi
5. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisi
6. Seyahat diyaresinin önlenmesi
7. Astım gibi alerjik durumların engellenmesi
8. Gıda alerjisi ve atopik egzemanın önlenmesi
9. Gündüz bakım merkezlerine giden çocuklar arasında akut solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi
10. Vajinitin önlenmesi ve tedavisi
11. Kistik fibrozis tedavisi
12. İrritabl bağırsak sendromu tedavisi
13. Yoğun bakım ünitelerindeki patojenlerin kolonizasyonlarının engellenmesi
14. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonlarının tedavisi
15. Kolorektal kanserinin önlenmesi
16. Romatoid artrit tedavisi

4.6.3.6.3. Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizmaları

1. Antimikrobiyal madde üretimi ile patojen bakterilerin inhibisyonu: İn vitro çalışmalarda birçok probiyotik türünün hidrojen peroksit, organik asit, diasetil, bakteriyosin veya bakteriyosin benzeri moleküller de dahil olmak üzere bir ya da daha çok antimikrobiyal madde üretebildiği gözlemlenmiştir (Ouweland ve ark 1999, Rastall ve ark 2005).

2. Patojen ve toksinlerin adezyonunun engellenmesi: Probiyotik bakterinin, epitel hücrelerine *E. coli* ve *Salmonella enterica* (*S. enterica*) serotip Typhimurium gibi bazı patojenik bakterilerin yapışmasını inhibe ettiği in vitro olarak görülmüştür. Benzer şekilde lümen içerisindeki prebiyotik oligosakkaritlerin de bağırsak patojenleriyle ortak reseptörlere bağlanarak bağırsaktaki zararlı bakterileri baskıladığı bildirilmiştir (Gill ve ark., 2003, Rastall ve ark., 2005).
3. İmmün sistemin uyarılması: Probiyotiklerin uygulanması, sağlıklı ve hastalıklı bireylerde spesifik ve spesifik olmayan bir dizi konakçı immün yanıtın oluşmasına yol açar. Buna periferik kan lökositleri ve doğal killer hücre aktivitesi ve fagositik etkinliğinin artması örnek olarak verilebilir. Bunlara ek olarak; non-spesifik salgısal IgA ve spesifik antikor tepkilerinin özellikle mukozal IgA'nın uyarıldığı gözlemlenmiştir (Wold ve ark., 2001, Rastall ve ark. 2005).
4. Bağırsak enzim aktivitesinin artırılması: Probiyotik bakteriler, laktaz, maltaz, sükröz aktivitesini artırırlar (Donohue ve Salminen ve ark., 1996).

4.6.3.6.4. Probiyotiklerin Ağız ve Diş Sağlığındaki Rolü

Probiyotiklerin koruyucu ve tedavi edici rolü, ishal (Tomas ve ark., 2004), laktoz intoleransı (Marteau P. Ve Flourie B, 1990), karaciğer hastalıkları Solga SF ve ark.,2003), artrit (Marteau P ve de Verse M, 2001), alerjiler (McFarland ve ark., 2000), kalp hastalıkları (Nakamura Y ve ark., 1995), irritabl bağırsak sendromu (Verdu EF ve ark., 2004), kanser (Commane D ve ark., 2005), hiperlipidemi (Ooi LG ve ark., 2010), İdrar yolu (Commane D ve ark., 2005) üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere sağlığın farklı yönleri üzerinde çalışılmıştır.

Ağız hastalıkları arasında diş çürükleri (Nase L Ve ark.,2001) periodontitis (Krasse P. Ve ark., 2006) ağız kokusu (Burton JP ve ark.2013), aftöz ülserler (Trinchieri V. Ve ark., 2011) mantar enfeksiyonları (Hatakka K Ve ark., 2007) ve ağız kanseri (Zhang M ve ark.,2013) üzerine etkisi incelenmiştir.

Diş çürüklerinin önlenmesi için farklı probiyotik suşlar çalışılmıştır: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *L.reuteri*, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* LB21, *L. paracasei* GMNL-33, *Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium lactis* B b-12, *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Lactobacillus axidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* htc 70, *S. Salivarius* M18, *Lactobacillus paracasei* SD1, *L. salyarius*, *S. Uberis* KJ2, *S. Oralis* KJ3, *S. Rattus* JH145, *L. reuteri* (DSM17938 ve PTA 5289), *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* SP1.

Bakterilerde antibiyotik direncinin yaygınlaşmasıyla ağız ve diş sağlığı uygulamalarında probiyotik kullanımı artmıştır. Diş çürüğü, periodontal hastalıklar ve halitozide probiyotik uygulamaları yaygınlaşmıştır (Bonifait ve ark., 2009).

Diş çürüğü, diş minesinin asit demineralizasyonu ile karakterize bakteriyel kökenli multifaktoriyel bir hastalıktır. Diş çürüğünü sınırlamak ya da diş çürüğünden korunmak için probiyotik mikroorganizma diş yüzeylerine tutunmalı ve dental biyofilme entegre olmalıdır. Karyojenik bakterilere karşı antagonist etki göstermeli ve çoğalmalarını engellemelidir. Sonuç olarak probiyotik mikroorganizma şeker metabolizmasının sonucunda düşük asit üretimine neden olmalı ve asidik koşulları nötralize etmelidir (Bonifait ve ark., 2009).

Comelli ve ark (2002), süt endüstrisinde kullanılan probiyotik mikroorganizma türlerinin diş çürüğü üzerine etkinliklerini inceledikleri çalışmalarında 23 tür mikroorganizma içinde sadece *Streptococcus thermophilus* (*S. thermophilus*) ve *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) subsp. *lactis*'in diş yüzeylerine entegre olabileceğini ve *S. sobrinus* gibi çürük yapıcı bakterilerin gelişimini durdurabileceğini söylemişlerdir.

Çeşitli klinik çalışmalar probiyotik mikroorganizma içeren yoğurt, süt, peynir veya kefirin düzenli tüketiminin tükürük ve dental plakta karyojenik streptokokların sayısında azalmaya yol açtığını ortaya koymuştur (Nase ve ark., 2001, Ahola ve ark., 2002, Cogulu ve ark., 2010).

Jose ve ark (2013) ortodonti hastalarında probiyotik mikroorganizma içeren peynir ve probiyotik diş macunu kullanımının plak *S. mutans* düzeyine etkisini inceledikleri çalışmalarında *S. mutans* seviyesinin plasebo grubuna göre probiyotikli ürün kullanımı sonrasında anlamlı bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda probiyotik kullanımının ortodonti hastalarında beyaz nokta lezyonu ve diş çürüğünün engellenmesinde bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir.

Cildir ve ark (2009), çalışmalarında *B. animalis* subsp. *lactis* DN-173 010 içeren yoğurt tüketiminin 2 haftalık bir süreçte ortodontik tedavi uygulanan hastalarda tükürük *S. mutans* ve laktobasil seviyeleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Sonuçta probiyotik yoğurt tüketen grupta plasebo grubunun aksine tükürük *S. mutans* düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydedilirken, tükürük laktobasil seviyesindeki azalma anlamlı bulunmamıştır.

Gizani ve ark (2016) sabit ortodontik tedavi gören hastalarda *L. reuteri* içeren pastilin günlük kullanımının beyaz nokta lezyonu gelişimi üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucund plasebo ve probiyotik grupları arasında fark bulamayıp ortodontik tedavi sırasında probiyotik pastil kullanımının beyaz nokta lezyonu gelişimi üzerine etkisininin olmadığını bildirmişlerdir.

Periodontal açıdan bakıldığında *Lactobacillus* yaygınlığı periodontal sağlıklı ve hastalıklı bireylerde farklılık göstermektedir. Özellikle ağız boşluğunda *L. gasseri* ve *L. fermentum* suşlarının, peridontal dokuları sağlıklı bireylerde kronik periodontitis olan hastalardan daha fazla olduğu bilinmektedir (Koll-Klais ve ark., 2005).

Krasse ve ark (2006)'nın 59 gingivitisli bireyde yaptıkları çalışmada *L. reuteri* içeren sakızın 14 gün kullanımı sonrasında türün ağız boşluğuna yerleşmesi sağlanmış ayrıca gingivitis hastalarında plağın ve diş eti iltihabının azalmasında etkili olduğu tespit edilmiştir.

Sookkhee ve ark (2001) 130 bireyden laktik asit bakterilerinin 3,790 suşunu izole etmiş ve izolatlardan sadece beşinin *S. mutans* ve *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) gibi önemli ağız patojenlerine karşı yüksek antagonist kapasiteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Halitozis hoş olmayan nefes kokusu demektir. Kötü ağız hijyeni, periodontal hastalıklar, metabolik bozukluklar, solunum yolu enfeksiyonları gibi birçok nedeni vardır (Bonifait ve ark., 2009).

S. salivarius, uçucu sülfür bileşikleri üreten bakterilerin sayısını azaltacak bakteriyosinler üretir (Bonifait ve ark 2009). *S. salivarius* K12 içeren sakız ya da pastil kullanımı halitozis tanısı olan hastalarda uçucu sülfür bileşikleri seviyelerini azaltmıştır (Burton ve ark., 2006).

Dental araştırmalarda LGG, *L. reuteri*, *Bifidobacterium* DN-173 010 ya da *Lactobacilli* suşları içeren probiyotiklerin kullanımıyla tükürük *S. mutans* düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (Meurman ve Stamatova 2007, Cildir ve ark., 2009).

Ağız ve diş sağlığında probiyotikler;

1. Organik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosin gibi antimikrobiyal madde salgılayarak,
2. Patojenik bakterilerle mukoza üzerinde yapışma alanları için rekabet ederek,
3. pH ve/veya oksidasyon/redüksiyon potansiyelini düzenlemesiyle oral ekosistemi değiştirerek,
4. Spesifik olmayan immunitenin uyarılması ve humoral ve hücrel bağışıklık tepkisinin düzenlenmesiyle yararlı etki gösterirler (Bonifait ve ark., 2009).

4.6.3.6.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Sınıflandırılması

Probiyotik olarak kullanılabilecek çok sayıda farklı mikroorganizma bulunmaktadır. Probiyotik mikroorganizmaların en önemli grubunu laktik asit bakterileri oluşturur. Bunların içinden de laktobasiller ve bifidobakteriler en yaygın kullanılan probiyotik türleridir (Daly ve Davis 1998). *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), *L. helveticus*, *L. rhamnos*, *L. brevis* laktobasil ailesi içerisinde yer alırken; *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*), *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), *Bifidobacterium infantis* (*B. infantis*) bifidobakteri grubunda bulunmaktadır (Parvez ve ark., 2006). Laktik asit bakterilerinin dışında bazı bakteri cinslerinden (*Bacillus sp.*), mayalar [*Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) ve *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*)] ve filamentöz funguslardan da (*Aspergillus oryzae*) probiyotik ürünlerin hazırlanmasında yararlanılmaktadır (Parvez ve ark 2006). Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar Tablo 3’de verilmiştir (Garssen ve ark 2003, Parvez ve ark 2006).

Tablo 3. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar

Laktobasiller	Bifidobakteriler	Enterokoklar	Streptokoklar	Diğer m.o.’lar
<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. delbrueckii</i> <i>ssp.</i> (<i>bulgaricus</i>) <i>L. cellobiosus</i> <i>L. curvatus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. lactis</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. brevis</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. gasseri</i>	<i>B. bifidum</i> <i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. infantis</i> <i>B. thermophilum</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. lactis</i>	<i>Ent. faecalis</i> <i>Ent. faecium</i>	<i>S. cremoris</i> <i>S. salivarius</i> <i>S. diacetylactis</i> <i>S. intermedius</i> <i>S. thermophilus</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>Eschericia Coli</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>

4.6.3.6.6. Probiyotik Mikroorganizma İçeren Ürünler

Sağlığa olumlu katkıları nedeniyle probiyotikler son yıllarda yoğurt ve fermente süt ürünleri gibi gıdaların içerisinde diyetin bir parçası olarak tüketildiği gibi diyet takviyesi olarak da tüketilebilmektedir (Jose ve ark., 2013). Probiyotikler dört temel yolla gıda maddeleri olarak sunulmaktadır (Caglar ve ark., 2005b):

1. İçecek veya yiyeceğe konsantre bakteri kültürünün eklenmesiyle (meyve suyu gibi)
2. Probiyotik bakteri büyümesini teşvik eden prebiyotik liflerin içerisine aşılanarak
3. Süt veya süt kökenli ürünlerin içinde (süt, yoğurt, kefir, ayran, peynir, dondurma gibi)
4. Diyet takviyeleri olarak (Günlük olmayan ürünler; kapsül, jelatin, tabletler gibi).

Dünyadaki mevcut probiyotik ürünler tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Dünyadaki önemli probiyotik ürünler (Caglar ve ark ., 2005b).

TÜR	ÜRÜN	ÜRETİLDİĞİ ÜLKE
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Bebek maması	Türkiye
<i>B. breve</i>	İçecek	Japonya
<i>B. lactis</i>	Bebek maması Araştırma halinde İçecek	İsrail İsviçre Güney Afrika, Şili
<i>B. lactis</i> HN019	Araştırma halinde	Yeni Zelanda
<i>B. longum</i>	Bebek maması	Türkiye
<i>B. longum</i> SBT-2928	Süt	Japonya
<i>B. longum</i> BB536	Süt	Japonya
<i>B. sp.</i>	İçecek	İngiltere
<i>L. acidophilus</i>	Yoğurt İçecek Ayran	Şili, ABD İngiltere Avusturya
<i>L. acidophilus</i> 5	Yoğurt	İngiltere
<i>L. acidophilus</i> 7	İçecek	Avusturya
<i>L. acidophilus</i> Lat 11/83	Araştırma halinde	Rusya
<i>L. acidophilus</i> NCFB 1748	Yoğurt	Danimarka
<i>L. acidophilus</i> SBT2062	Süt	Japonya
<i>L. bulgaricus</i>	İçecek	Fransa, Avusturya
<i>L. casei</i> DN-114 001	İçecek	Fransa, Avusturya

<i>L. casei Shiorata</i>	İçecek	Arjantin, Avustralya, Belçika, Brezilya, Brunei, Çin, Almanya, Fransa, Hong Kong, Endonezya, Japonya, Kore, Lüksemburg, Meksika, Hollanda, Filipinler, Singapur, Tayvan, Tayland, Uruguay, İngiltere, New York/ABD
<i>L. casei</i>	İçecek	ABD Fransa, Kolorado-Arizona/ABD İllinois/ABD, Avusturya
<i>L. helveticus</i>	Sütlü içecek İçecek	Finlandiya İzlanda
<i>L. johnsonii</i> La 1	Yoğurt	İsviçre, Almanya, Japonya, Avusturya
<i>L. lactis</i> L1A	Yoğurt	İsveç
<i>L. plantarum</i>	Kefir	İllinois/ABD
<i>L. plantarum</i> 299v	Meyve suyu Dondurma Enerji içeceği Yulaf karışımı	İsveç
<i>L. plantarum</i> JI:1	Araştırma halinde	İsveç
<i>L. reuteri</i>	Bebek maması Peynir Süt Yoğurt Ayrar Dondurma Meyve suyu	İsrail İspanya, Portekiz, Finlandiya Japonya, Finlandiya ABD, Finlandiya İngiltere Finlandiya Finlandiya
<i>L. rhamnosus</i> ATCC53103 (<i>L. bacillus</i> GG)	Yoğurt Ayrar Meyveli yoğurt Süt Sütlü içecek Meyve suyu Peynir Kefir İçecek Yayık ayrarı Peynir altı suyu	Avustralya, Papua Yeni Gine, Endonezya, Finlandiya, Litvanya, Estonya, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Slovenya, Ekvador, İsrail, İtalya, Hollanda, Güney Kore, Japonya, Norveç, İsviçre Avustralya, Finlandiya, İsveç, Hırvatistan, Bosna-Hersek, Slovenya, Ekvador, Uruguay,

		Hollanda, Tayvan, Norveç Finlandiya, İsveç Birleşik Arap Emirlikleri, İsrail, İtalya Almanya, Portekiz, Japonya, İzlanda, Grönland, İspanya, Estonya, İrlanda, İsrail, Güney Kore Finlandiya Finlandiya Litvanya Finlandiya, İsviçre Finlandiya Finlandiya Estonya,
<i>L. rhamnosus</i>	İçecek	Finlandiya, İsveç, Şili, Güney Afrika İsvec
<i>L. rhamnosus</i> LB21	Yoğurt	İsveç
<i>L. rhamnosus</i> 271	İçecek	İsveç
<i>L. salivarius</i> U CC 118	Araştırma halinde	İrlanda
<i>L. rhamnosus</i> VTTE- 97800	Araştırma halinde	Finlandiya
<i>S. salivarius</i> K12	Pastil	Yeni Zelanda
<i>S. thermophilus</i>	İçecek Ayran Bebek maması	Fransa, Avusturya Avusturya Türkiye
<i>E. faecium</i>	Yoğurt	Danimarka
<i>E. faecium</i> Fargo 688	Araştırma halinde	ABD

Yoğurt

Yoğurt; yüksek tamponlama kapasitesi, düşük karyojenitesi ve erozyona neden olmaması ile probiyotik mikroorganizmalar için taşıyıcı ajan olarak tercih edilmektedir (Kargul ve ark., 2007, Pinto ve ark., 2014). Probiyotik yoğurt tüketimi sonucunda laktobasillerin oral yerleşiminin sağlanamadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Busscher ve ark., 1999; Petti ve ark., 2001). Tersine bazı dental araştırmalarda da, *L. rhamnosus* içeren günlük yoğurt tüketen deneklerde probiyotiklerin tüketimini kestikten 2 hafta sonraya kadar tükürüklerinde bu mikroorganizmaya rastlanmıştır (Meurman ve ark., 1994).

Pinto ve ark (2014) ortodontik tedavi gören 26 hastaya 2 hafta boyunca *Bifidobacterium animalis* (*B. animalis*) *subsp. lactis* DN-173 010 içeren yoğurt ve probiyotik bakteri içermeyen yoğurt kullandırmışlardır. Yaptıkları çapraz, çift kör, randomize ve plasebo-kontrollü klinik çalışmada dental plak ve tükürük örneklerinde *S. mutans* ve *Lactobacillus* seviyesinde 2 grup arasında farka rastlanmamıştır.

Caglar ve ark (2005a)'ın 21 hastada tükürük *S. mutans* ve *Lactobacillus* seviyelerini ölçtükleri çalışmalarında ise probiyotik yoğurt tüketen grupta *S. mutans* seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bulunmuştur. Probiyotiklerin düzenli tüketimi, tükürük *S. mutans* ve laktobasil sayılarını azaltabilir ancak kullanımı bittikten sonra antibakteriyel aktivitesi devam etmemektedir (Caglar ve ark., 2005b).

Süt ve peynir

Süt ve peynirin diş çürüğü riskini azaltan bileşikler içerdiği bilinmektedir (Ahola ve ark., 2002, Caglar ve ark., 2005b). Peynir yemek remineralizasyonu artırır ve demineralizasyonu önler. Peynir dişler üzerindeki yararlı etkilerini birkaç mekanizma ile gösterir. Öncelikle peynir çiğnenirken tükürük salgısını aktive eder. Çiğneme sırasında peynirden kalsiyum ve fosfat salınır. Yükselen kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu mine sertliğinin artmasını sağlar. Peynir ayrıca remineralizasyonu sağlayan kazein fosfopeptid içerir (Ahola ve ark., 2002).

Ahola ve ark (2002) yaptıkları çalışmalarında genç erişkinlerde *L. rhamnosus* LC 705 içeren peynirin kısa süreli tüketiminin diş çürüğü üzerine etkisini incelemişlerdir. Çift kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, denekler 3 hafta boyunca günde 5 x 15 gr peynir yemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre *L. rhamnosus* içeren peynir tüketen grupta, plasebo grubuna göre *S. mutans* sayısında %20 azalma gözlenmiştir.

Nase ve ark'ları (2001) 594 çocukta *L. rhamnosus* içeren süt ve normal sütün çürük üzerindeki etkisini karşılaştırmışlardır. *L. rhamnosus* içeren sütün çürük riskini anlamlı derecede azalttığı bulunmuştur (Nase ve ark., 2001).

Kefir

Kefir; kefir taneleri ile elde edilen ve mayaların aktivitesiyle oluşan fermente bir süt ürünüdür. Bu taneler kazein ile birlikte birleştirilmiş laktik asit bakterileri, asetik asit bakterileri ve maya karışımı içerir (Cogulu ve ark., 2010).

Çoğu probiyotik ürün az sayıda farklı bakteri içerirken, kefirde birçok farklı bakteri ve maya bulunur. Kefir tanelerinin boyutu; kefirin pH, viskozite ve mikrobiyal profiline etki eder. Kefir inek, koyun, keçi ve manda sütlerinden üretilabilmektedir (Farnworth ve ark., 2006).

Vardarlı (2010) yaptığı tez çalışmasında kefirin tükürük ve plak *S. mutans* ve laktobasil seviyeleri üzerine etkisini incelemiştir. Kefir tüketimi sonrası elde edilen değerler başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, tükürük ve plakta saptanan *S. mutans* ve laktobasil sayılarının istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğü tespit edilmiştir.

Kefir, tükürük *S. mutans* ve laktobasil seviyeleri üzerinde potansiyel etkileri olan bir probiyotiktir. Oral ekosistemin homeostazisini değiştiren bir etkiye sahiptir (Cogulu ve ark., 2010).

Probiyotik içeren sakızlar

Tükürükteki *S. mutans* ve laktobasil seviyelerine ksilitol ve probiyotik sakızların etkisi araştırılmış ve probiyotik bakteri veya ksilitol içeren sakızların tükürük mutans seviyesini azalttığını gözlemlenmiştir (Çaglar ve ark., 2007).

Lactobacillus reuteri içeren sakızın spesifik *S. mutans* antikorları ve tükürükteki Ig A cevabına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 12 hafta boyunca sakız kullanımının spesifik *S. mutans* antikorları seviyesinde azalmaya; total Ig A seviyesinde ise artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir (Ericson ve ark., 2013).

Kang ve ark. (2011) yaptıkları in vitro çalışmada dondurulmuş kurutulmuş toz probiyotik içeren sakızın raf ömrünün içerisine C vitamini ve mentol eklenerek uzatılabileceğini bildirmiştir (Kang ve ark., 2011).

Probiyotik içeren gargara ve diş macunu

Oral biyofilm içerisindeki anaerobik bakterilerin periodontal hastalıklardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Kesic ve ark., 2008). Periodontal hastalıklara karşı etkili olan probiyotik suşlar çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (Koll ve ark., 2008; Sookkhee ve ark., 2001; Hojo ve ark., 2007).

Kronik periodontitisli 32 hasta üzerinde yapılan randomize plasebo kontrollü klinik bir çalışmada probiyotik içeren gargaranın kullanımıyla birlikte cep derinliklerinde ve ağız kokusunda azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Penala ve ark., 2016).

20-30 yaş aralığında kronik gingivitisli 25 hastada yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca diş fırçaladıktan sonra probiyotik içeren gargaranın 1 dakika süresince kullanılmasının PI, GI ve OH-I değerlerinde istatistiksel olarak belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Nadkerny ve ark., 2015).

Probiyotik içeren gargara (DAROLAC; Aristo Pharmaceuticals, Chennai, India), CHX içeren gargara (Hexidine mouthwash; ICPA, Mumbai, India) ve 10 mL sodyum flörür (Colgate Duraphat; Colgate-Palmolive, New York, USA) içeren gargaranın *S. mutans* sayısına etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalara günde 2 kez F içermeyen diş macunu ile diş fırçalamaları sonrasında bu gargaralar ile çalkalamaları gerektiği söylenmiştir. Çalışma sonucunda diğer gargaralar ile kıyaslandığında probiyotik gargaranın *S. mutans*'ın toplam değerlerinde en fazla düşüş sağladığı gösterilmiştir (Jothika ve ark., 2015).

İlk kez Hırvatistan 'da probiyotik içeren diş macunları piyasaya sürülmüştür. 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre yüksek sayıda karyojenik bakteriye sahip olan bireylerin 4 hafta boyunca probiyotik diş macunu kullanmasıyla karyojenik bakteri sayılarında anlamlı düşüşe sebep olduğu gözlemlenmiştir (Majstorović ve ark., 2013).

Probiyotik içeren tabletler ve pastiller

Değişik firmalar tarafından üretilen probiyotik tabletlerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Birçok araştırmacı probiyotik tabletlerin *S. mutans* ve laktobasil sayısına etkisini araştırmıştır (Çağlar ve ark., 2008; Marttinen ve ark., 2012; Keller ve Twetman ve ark., 2012; Keller ve ark., 2012).

2015 yılında Cortes-Dorantes ve arkadaşları okul öncesi çocuklarda probiyotiklerin oral bakteri sayılarındaki etkilerini araştırmış ve diş fırçalamaya ek olarak probiyotik tablet kullanımının çocukların mikrobiyal sayı değerlerinde belirgin azalma gösterdiğini gözlemlemişlerdir.

6-8 yaş arası 191 çocukta yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca günde 2 kez probiyotik pastil kullanımının *S. mutans* sayısında istatistiksel olarak belirgin azalma ve tükürük pH sında yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir (Campus ve ark., 2019).

13 yetişkinde yapılan bir çalışmada günde 2 kez 2 hafta boyunca probiyotik tablet kullanılmasının hücre kültürü ve PCR analizi sonucunda plaktaki *S. mutans* sayısında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını bildirmiştir (Marttinen ve ark., 2012).

Keller ve Twetman (2012), yetişkinin katıldığı çalışmada 2 hafta boyunca günde 3 adet probiyotik tabletin kullanılmasının tükürükte *S. mutans* sayısında yaptığı değişimleri araştırmışlardır. Çalışma sonucunda *S. mutans* sayısının değişmediğini tespit etmişlerdir (Keller ve ark., 2012).

Campus ve ark. (2013), yüksek çürük riskli 191 çocukta yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada 6 hafta boyunca günde 2 kez probiyotik içeren pastillerin kullanılmasının tükürükteki *S. mutans* sayısına etkisini araştırmışlardır.

Çalışma bitiminde mikrobiyolojik analiz sonucunda probiyotik pastil kullanan grupta plasebo gruba göre karşılaştırıldığında hastaların tükürüklerinde *S. mutans* sayısında istatistiksel olarak belirgin düşüşe sebep olduğunu tespit etmiştir.

Probiyotiklerin periodontoloji alanında, bakteri kolonizasyonu değiştirmek, diş eti kanamasını azaltmak, cep derinliği ve klinik ataşman kaybında iyileşme sağlamak ve plak kontrolünü sağlamak gibi faydaları vardır. Kronik periodontitisli 38 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada probiyotik içeren tabletlerin kullanılmasının proinflatuar sitokin seviyesinde istatistiksel olarak belirgin bir azalmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir (Szkaradkiewicz ve ark., 2014).

Gizani ve ark. (2016) sabit ortodontik tedavi gören 85 hastada yaptıkları çalışmada günde 1 kez probiyotik tablet kullanılmasının tükürükteki Laktobasil sayısında azalmaya sebep olduğunu fakat *S. mutans* sayısında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını bildirmiştir.

Alkaya ve ark. (2016) diş eti iltihabı olan 40 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çift-kör çalışmada probiyotik içeren pastil kullanılmasının PI ve GI skorlarında anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını bildirmiştir (Alkaya ve ark., 2016).

Sabit ortodontik tedavi gören hastalarda yapılan bir çalışmada 28 gün boyunca probiyotik tablet kullanılması PI ve GI skorlarında düşüşe ve ortodontik braketlerin etrafında gözlemlenen plak seviyesinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Kolip ve ark., 2015).

Shimauchi ve ark. (2008) gingivitisli hastalarda yaptığı çalışmasında 8 hafta boyunca günde 3 kez probiyotik içeren tabletler kullanılması cep derinliğinde azalma ve PI değerlerinde düşmeye neden olduğunu bildirmiştir.

4.7. Çocuklarda diş çürüğü değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan indeksler

Diş çürüğü ile ilgili istatistiksel verilerin ölçülmesinde aşağıdaki temel indeksler kullanılmaktadır.

4.7.1. DMF ve dmf indeksleri

İlk olarak 1938 yılında; bireyin diş çürüğü, çürük nedeniyle çekilmiş ve dolgulu dişlerin toplam sayısını ifade eden DMF (decayed, missing, filled) indeksi Klein ve Palmer tarafından tanımlanmıştır (Klein ve Palmer 1938). Bu indeks sisteminin esas amacı, farklı toplumlardaki çürük durumunu anlamlı bir şekilde karşılaştırabilmektir (Shulman ve ark., 2008).

Dünya çapındaki farklı değerlendiriciler tarafından toplanan bilgi, benzer kalitede olması için değerlendiriciler arasında büyük farklılıklara neden olabileceği öngörüldüğünden kaviteleşmemiş lezyonlar indekse dahil edilmemektedir (Young ve ark. 2013).DMF indeksinde kullanılan kodlama sisteminde diş yüzeyleri görünür ışık altında ayna ve yuvarlak uçlu sond kullanılarak değerlendirilir. Her bir diş/yüzey için tek skor verilir.

DMF indeksi; basit, pratikte kolay uygulanabilen ve toplum bazlı araştırmalarda bile yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen mevcut çeşitli limitasyonları nedeniyle eleştiri almaktadır (Mehta ve ark., 2012, Campus ve ark. 2019).

Başlangıç çürük lezyonlarının uygun erken müdahaleler ile durdurulabilir ve geri döndürülebilir olduğu bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde epidemiyolojik veriler toplanırken başlangıç aşamasındaki kaviteleşmemiş çürük lezyonlarının kaydedilebilmesi koruyucu uygulamaların programlanabilmesi aısından önem arz etmektedir (Mehta ve ark., 2012). Ancak DMF indeksinde sadece belirgin kavitasyon gösteren lezyonlar çürük olarak kabul edilmektedir (deSouza ve ark., 2014).

İndeiste dolgulu, çürük yada çürük nedeniyle çekilmiş dişler toplam DMF değerini eşit şekilde etkilemektedir. Bu durum dentisyonun gerçek sağlık durumunun yansıtılmasında yanıltıcı olmaktadır. DMF indeksinin geri dönüşümsüz olması bir diğer dezavantajdır. Bireyin tedavi ihtiyaçları giderilse de toplam DMF değeri azalmamaktadır (Daly ve ark., 2013). Ayrıca bu indeks diş çürüğünün şiddeti, aktivitesi ve ilerleme hızı hakkında bilgi vermemektedir (Merchan ve ark., 2005).

DMF İndeksi sadece dişler için hesaplandığında DMF-T indeksi olarak isimlendirilir. Sadece çürük, çekilmiş ya da dolgulu dişler indeks hesaplamalarına dâhil edilir. DMF İndeksi dişler için değil de diş yüzeyleri için de hesap edildiğinde DMF-S indeksi olarak isimlendirilir. DMF-S indeksinde ise her diş yüzeyinde mevcut çürük ve dolgular ile çekilen dişler hesaplamalara dâhil edilir (Yazıcıoğlu ve ark.,1995). Bu indeksin en önemli avantajı basit olması ve uygulanabilirliğinin kolay olmasıdır. Bu nedenle uzun yıllardır kabul gören bir değerleme yöntemidir (McClendon ve ark.,1972).

4.7.2. ICDAS II Sistemi

2002 yılında bir grup araştırmacı tarafından yeni bir çürük teşhis sistemi tanımlanmıştır. Bu sistem "Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi- ICDAS (The International Caries Detection and Assessment System)" adı ile tanıtılmıştır (Topping ve ark., 2009). ICDAS'ın geçerliliği ve uygulanabilirliği in vitro ve klinik çalışmalarda test edilmiştir (Mendes ve ark., 2010; Teo ve ark., 2014).

ICDAS sistemi lezyon tipinin gerektirdiği uygun tedavi yöntemini belirlemede yetersiz kaldığından 2005 yılında modifiye edilmiş ve ICDAS- II sistemi tanımlanmıştır (Ismail ve ark., 2007; Jablonski ve ark., 2008). ICDAS- II sistemine göre skorlama yapılırken muayenenin temiz ve plaktan arındırılmış dişlerde ve lezyonun kurutulmuş yapılması gerekir. Her dişin mezial, distal, bukkal, okluzal, lingual yüzeyleri ayrı ayrı değerlendirilir. ICDAS- II sisteminde her diş için 2 kod vardır; birinci kod (**Tablo 5**) dişin sağlığı açısından durumunu gösterirken ikinci kod (**Tablo 6**) dişteki restorasyon durumunu gösterir (Ismail ve ark., 2007; Jablonski ve ark., 2008).

Tablo 5. ICDAS II sistemindeki ilk kodun skorlanması

(Ismail ve ark., 2007; Jablonski ve ark., 2008).

Skor 0: Sağlıklı diş yüzeyi, 5 saniyelik kurulama sonrasında çürük, hipoplazi, erozyon, aşınma belirtisi yok

Skor 1: Sadece hava ile kurulama ile görülebilecek minde ilk görsel değişiklik ya da pit ve fissürle sınırlı ince renklenme

Skor 2: Fissür ve fossalardan daha derini kapsayan, kurutulmadan da görülebilecek değişiklik

Skor 3: Islak veya kuru şekilde de gözlemlenebilen dentini içermeyen minde lokalize hasar

Skor 4: Dentinin altından gözlemlenen koyu renkli gölge

Skor 5: Dentin açığa çıkmış belirgin kavite görüntüsü

Skor 6: Dişin yarısından fazlasını kaplayan açığa çıkmış dentin olan ilerlemiş kavite görüntüsü

Tablo 6. ICDAS II sisteminde ikinci kodun skorlanması (Ismail ve ark., 2007; Jablonski ve ark., 2008).

Skor 0: Restorasyon ve fissür örtücü uygulanmamış
Skor 1: Bir bölümü fissür örtücü uygulanmış
Skor 2: Tamamen fissür örtücü ile örtülmüş
Skor 3: Diş renginde restorasyon
Skor 4: Amalgam restorasyon
Skor 5: Paslanmaz çelik kron
Skor 6: Porselen, altın, lamina, metal destekli porselen
Skor 7: Kayıp veya hasarlı restorasyon
Skor 8: Geçici restorasyon
Skor 9: 96.... Diş yüzeyi değerlendirilemiyor 97.... Diş çürüğü nedeniyle diş kaybı 98 Çürük dışında sebeplerle diş kaybı 99.... Sürmemiş diş

4.8. Çürük Tespit Yöntemleri

- **Geleneksel Yöntemler**
 - Görsel-dokunsal muayene
 - Büyütme ile görsel muayene
 - Geleneksel radyografiler
- **Günümüz Dijital Teknolojisini içeren Yöntemler**
 - Dijital radyografiler
 - ECM (Elektronik Çürük Ölçüm Yöntemi)
 - FOTİ (Fiber optik transillüminasyon)
 - DIFOTI (Dijitalize fiber optik transillüminasyon)
 - QLF (Kantitatif ışık floresans yöntemi)
 - Lazer Floresans (LF)
- **Geliştirilmekte olan Teknolojileri Kullanan Yöntemler**
 - Ultrasonik sistem (Korkut ve ark., 2011)
 - Alternatif akım empedans spektroskopisi

4.8.1. Geleneksel Yöntemler

4.8.1.1. Görsel ve Sondla (Dokunsal) Muayene Yöntemi

Diş hekimliği pratiğinde radyografilerle birlikte en sık kullanılan çürük tanı yöntemidir (McComb ve Tam, 2001). Bu yöntemde reflektör ışığı, ayna ve sond kullanılmaktadır (Kuhnisch ve ark., 2007d).

Çürük teşhisi için dişler temizlenmeli ve kurutulmalıdır. İyi bir aydınlatma altında gözlem gerçekleştirilmelidir. Diş üzerinde plak veya diş taşı mevcutsa teşhis öncesi bu eklentiler uzaklaştırılmalıdır. Fissür yüzeyleri temizlenmemiş olduğunda fissürdeki beyaz nokta lezyonları kolayca gözden kaçabilmektedir (Kidd, 2005).

Dişlerin temizlenmesini takiben, kurutulmuş olan diş yüzeylerine tükürük gelmemesi için dişler pamuk rulolar yardımıyla izole edilmelidir. Hava su spreyi kullanılarak iyi bir kurutma gerçekleştirilmelidir. Beyaz nokta lezyonları, diş kurutulduğunda daha belirgindir ve tükürük küçük kavitelerin gizlenmesine yol açabilir (Kidd, 2005).

Görsel dokunsal muayene yöntemi ile düz yüzeylerdeki kavite oluşturmamış ve kavite oluşturmuş mine çürükleri, bukkal ve lingual yüzeydeki dentin çürükleri, ön grup dişlerin arayüzlerindeki dentin çürükleri, kavite oluşturmuş sekonder çürükler, aktif veya inaktif kök çürükleri saptanabilirken arka grup dişlerin arayüz ve okluzal lezyonları gözden kaçabilmektedir (Axelsson, 2000).

Başlangıç çürük lezyonlarının teşhisinde sond kullanımı ile ilgili önemli tartışmalar bulunmaktadır. Keskin uçlu sond kullanımı başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarını örten sağlam mine dokusuna zarar verebilmektedir (van Dorp ve ark., 1988; Lussi, 1991; Ekstrand ve ark., 1997). Remineralize olabilecek, kavitasyon oluşmamış çürük lezyonlarına sond ile dokunularak, bu dokuların geri dönüşü olmayacak şekilde travmatize edilebileceği bildirilmiştir.

Tamamen iyileşme gösterebilen beyaz nokta lezyonlarının, keskin uçlu sond kullanımıyla oluşan travma nedeniyle asit ataklarına karşı daha duyarlı hale gelebileceği ve bakterilerin yayılımına sebep olarak lezyonun ilerlemesine yol açılabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle beyaz nokta lezyonlarının bulunduğu alanlarda yüzey pürüzlülüğünün kontrolünde oldukça dikkatli davranılmalıdır (Ekstrand ve ark., 1987; Roberson ve ark., 2006). Gerekli olduğunda diş yüzeyinden plak ve debris uzaklaştırmak ve lezyonun yüzey pürüzlülüğünü kontrol etmek için künt uçlu periodontal sondlar kullanılabilir (van Dorp ve ark., 1988; Axelsson, 2000).

Görsel dokusal muayenenin ekonomik, kolay uygulanabilir olması, özel ekipmana ihtiyaç duyulmaması ve non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle çürük tespitinde çok sıklıkla kullanılmasına rağmen tek başına yeterli bir yöntem olmadığı bildirilmiştir (Fejerskov ve Kidd, 2003). Özellikle, okluzal yüzeylerdeki lezyonların derinliğinin tespitinde, görsel muayeneye birlikte bitewing radyografiler gibi, diğer çürük teşhis yöntemlerinin de kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Lussi, 1993; Wenzel, 2004; Lussi ve ark., 2006).

Görsel dokusal muayenede standardizasyonun sağlanabilmesi için çeşitli sınıflandırmalar geliştirilmiştir. Çürük tespitinde daha önceden kullanılan sistemlerin iyi özellikleri birleştirilerek Ekstrand ve arkadaşları tarafından 1997 yılında International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) (Uluslararası Çürük Belirleme ve Değerlendirme Sistemi) adı verilen sistem geliştirilmiştir (Ekstrand ve ark., 1997). 2005 yılında ise sistemin çürük değerlendirmedeki eksiklikleri belirlenmiş ve bu eksiklikler giderilerek ICDAS II oluşturulmuştur (Ekstrand ve ark., 2007).

Sistem ikili koddan oluşmaktadır. İlk kod; restorasyon veya fissür örtücünün varlığını veya yokluğunu belirtir. İkinci kod ise, koronal çürük varlığıyla ilişkilidir ve en yüksek kod en geniş lezyonu bildirmektedir (Ismail ve ark., 2007).

4.8.1.2. Büyütme ile Görsel Muayene Yöntemi

Modern diş hekimliğinde, birçok operatif prosedür için büyütme kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Ayrıntıların daha iyi fark edilmesini sağlamak amacıyla ilk olarak gözlük şeklinde büyütücüler daha sonraları ise dental operasyon mikroskopları ve intraoral kameralar kullanılmıştır. Sond kullanımının kontrendike olduğu pit ve fissürlerde görsel inceleme yönteminin işlevselliğinin artırılması için bu cihazlar görsel değerlendirmeye yardımcı olarak kullanılabilir (Kuhnisch ve ark., 2007c; Ari ve Ari, 2013; Sisodia ve Manjunath, 2014; Tassery ve Manton, 2016).

4.8.1.3. Geleneksel Radyografik Muayene

X ışınları 1895 yılında Wilhelm Conrad Roentgen tarafından keşfedilmiş ve daha sonrasında diş dokularında çürüğün saptanması amacıyla ve görsel dokusal muayenenin duyarlılığını artırmak için kullanılmaya başlanmıştır (Weerheijm ve ark., 1992; Newbrun, 1993; Hintze ve Wenzel, 1994). Radyografik görüntüleme teknikleri, ekstraoral ve intraoral olarak iki başlıkta incelenebilir. Ekstraoral tekniklerde film hastanın ağzının dışında konumlandırılmaktadır.

İntraoral teknikler ise ağız içi ve ağız ile ilişkili yapıların özellikle dişler ve alveoler kemiğin diagnostik bilgisini elde etmek için kullanılan, periapikal, bite-wing (ısırtma) ve okluzal olarak 3 farklı yöntem ile elde edilen standart görüntüleme teknikleridir (Rasmus ve Williamson, 1996).

Periapikal radyografiler, açıortay ve paralel teknik olarak iki farklı yöntem ile elde edilebilir. Paralel teknikte açıortay tekniğe göre daha az görüntü distorsiyonu gözlemlendiği için, araştırmacılar tarafından daha fazla tercih edilmektedir (Wuehrmann ve Manson-Hing, 1973).

Paralel teknikte, standardizasyon sağlanması için film tutucular kullanılarak film dişlerin uzun aksına paralel yerleştirebilir. Film tutucular, intraoral filmin ağız içine yerleştirilmesinde ve sabit tutulmasında kullanılmaktadır (Iannucci ve Howerton, 2006).

Çürüğün radyografik olarak görüntülenmesinde bite-wing radyografi en sık kullanılan ve en doğru yöntemdir. Başlarda arayüz çürüklerin tespitinde kullanılan bite-wing radyografları daha sonra okluzal çürüklerin değerlendirilmesinde de kullanılmıştır (Lussi, 1996; Kuhnisch ve ark., 2007d). Bite-wing radyografilerin arayüz çürüklerinin teşhisinde iyi bir performans gösterdiği, ancak okluzal yüzeylerdeki mine çürüklerinde yeterli olmadığı bildirilmiştir (Poorterman ve ark., 2000; Fracaro ve ark., 2001).

Bukkal ve lingual mine dokularının süperpoze olmasından dolayı, mine-dentin sınırını geçmemiş okluzal çürük lezyonunun radyografiler ile tespit edilmesinin zor olduğu bildirilmiştir (Kidd ve ark., 1993).

Geleneksel radyografi, diş hekimliğinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan temel yardımcı araçtır. Geleneksel radyografide görüntü kalitesi; kullanılan filmin tipine, ışınlama süresine, densitesine ve banyo işlemi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Röntgen filmleri yavaştan hızlıya göre A-B-C-D-E-F olarak adlandırılır. F hızındaki filmlerin ışınlama süreleri diğer filmlere göre daha azdır bu da hastanın daha az radyasyona maruz kalmasını sağlar (Ludlow ve ark., 2001).

Geleneksel periapikal radyografinin; filmin çekilmesi ve görüntü oluşması arasında uzun süre geçmesi, banyo işleminin filmin kalitesini etkilemesi, radyasyon dozunun daha fazla olması ve elde edilen filmlerin arşivlenmesinin zor olması gibi birtakım dezavantajları vardır. Bu yüzden, radyasyon dozunun azaltılabilmesi ve dijital olarak saklanabilen hasta kayıtları oluşturulabilmesi amacıyla dijital radyografi cihazları piyasaya sürülmüştür (Brettle ve ark., 1996; Scarfe ve ark., 1996).

4.8.2. Günümüz Dijital Teknolojisini İçeren Yöntemler

4.8.2.1. Dijital Radyografik Muayene

Diş hekimliğinde kullanılan ilk dijital görüntüleme sistemi radyovisiyografi (RVG)'dir ve 1980'lerde Francis Mouyen tarafından icat edilmiştir (RVG, Trophy Radiologie, Croissy Beaubourg, France) (Mouyen ve ark., 1989).

Dijital radyografi yöntemi geleneksel radyografi sistemlerinden farklı olarak, film banyo solüsyonları gerektirmez. Bunun yerine, anında görüntüyü oluşturan bir sensör ve bilgisayarlı görüntüleme sistemi kullanılır (Barbat, 2001). Bununla beraber, sistemin pahalı olması, kablolu sistemlerde ağız içi sensörlerin geleneksel filmlere göre daha kalın olması, bilgisayar kullanımına yönelik bilgi gerektirmesi, yazıcılardan ekran görüntüsüne eşdeğer kalitede çıktı alınamaması, elektronik ortamda saklanan görüntülerin güvenliğinin sağlanmasında güçlüklerin olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Versteeg ve ark., 1997; Iannucci ve Howerton, 2006).

Kablolu dijital sistemlerde ağız içine yerleştirilerek görüntüyü yakalayan, kabloyla bilgisayara bağlı bir sensör bulunmaktadır. Ancak, bu sistemlerde ağız içi sensörlerin dental filmlere göre daha kalın ve sert olmaları gibi problemler mevcuttur. Bu nedenle bu sensörlerin çocuk hastalarda kullanımı zordur (Whaites, 2002; van der Stelt, 2005; Iannucci ve Howerton, 2006; Korner ve ark., 2007).

Kablosuz kullanılan fosfor plak sisteminde ise, sensör olarak, ışıkla stimüle olan fosfor lüminesens plaklar kullanılmaktadır (Fouad ve ark., 1993). Fosfor plakların geleneksel film ile benzer boyut ve esnekliğe sahip olması, kablolu sensörlere göre ince olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Ancak kablolu sensörlere göre görüntü tarama için ek bir süre gerekir ve reseptör kısa sürede hasar görebilir (Parks, 2008).

4.8.2.2.Elektronik Çürük Ölçüm Yöntemi (ECM)

Çürük teşhisinde elektrik akımının kullanılması fikri ilk olarak 1878 yılında Magitot tarafından dile getirilmiştir. Pincus 1951’de herhangi bir pit veya fissür çürüğünün elektriksel iletimdeki artıştan dolayı tespit edilebileceğini iddia ederek ECM’den (elektronik caries meter) bahsetmiştir. Çürük ve sağlıklı diş dokularındaki elektriksel iletkenlik farklılığı esasına dayanır. Sağlam mine yüzeyleri çok sınırlı iletkenliğe sahiptir veya hiç iletkenliğe sahip değildir. Çürük ve demineralize mine yüzeyleri ise daha fazla su içerdiği için ölçülebilir iletkenliğe sahiptir. Ayrıca demineralizasyonun artması ile iletkenlik de artış gösterir.

Sağlam dentin ise mineden farklı olarak oldukça iyi iletkenliğe sahiptir. Bunun sebebi ise çok sayıda dentin tübülü içermesidir (Angmar-Mansson ve ark., 1998). 1970 yıllarında çürük ve sağlam minenin elektriksel iletkenlik farkını esas alan iki alet geliştirilmiş ve test edilmiştir. Bunlar; Vanguard Elektronik Caries Detektör (Massachusetts Manufacturing Corp.Cambridge, Mass., USA) ile Caries Meter L’dir (G-C International Corp., Leuven, Belgium) (Stookey ve ark., 1999). Her iki cihaz da elektriksel iletkenliği, fissüre yerleştirilen bir uç ve yüksek iletkenlik için diş eti veya deri gibi bir bölgeye bağlanmış bir konnektörle ölçmektedir. Ölçülen iletkenlik, daha sonra bir skalaya göre Vanguard sisteminde 0’dan 9’a kadar rakamlarla, Caries meter L’de ise dört farklı renkli ışıkla değerlendirilir (yeşil=çürük yok, sarı=mine çürüğü, turuncu=dentin çürüğü, kırmızı=pulpaya ulaşmış çürük). Yüzey iletkenliğini önlemek için diş tükürük ve nemden çok iyi bir şekilde izole edilmelidir (Rock ve Kidd, 1988; Huysmans, Longbottom, Hintze, ve ark., 1998; Stookey ve ark., 1999). Vanguard Elektronik Caries Detektör ve Caries Meter L üretimi günümüzde devam etmemektedir (Huysmans ve ark., 1998b).

Bu aletlerden sonra ECM günümüzde geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Son olarak üretilen ECM IV modeli (Lode Diagnostics, Netherland) çürük açısından dişlerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (Longbottom ve Huysmans, 2004). Özellikle makroskobik olarak sağlam görünümlü yüzeylerdeki okluzal çürüklerin belirlenmesinde kullanışlı bir cihazdır.

ECM yöntemi ile elde edilen sonuçlar, dişin ısısı ve ağız içi sıcaklığı, mine ve dentin dokusunun kalınlığı, dişe temas eden probun yüzey alanı, minenin nem durumu, diş dokularındaki iyon konsantrasyonları ve dişin porözitesi gibi fiziksel faktörlerden etkilenmektedir (Pretty, 2006). Ayrıca, non-invaziv bir yöntem olarak görünse de dokulara elektrik akımı verilmesi yöntemin sorgulanmasına sebep olabilmektedir.

4.8.2.3. Fiber Optik Transillüminasyon Yöntemi (FOTI)

FOTI yöntemi arayüz çürüklerinin teşhisi için 1970 yılında Friedman ve Marcus tarafından tasarlanmıştır (Friedman ve Marcus, 1970). FOTI sistemi, çürük minenin sağlam mineye oranla ışık geçirgenliği indeksinin düşmesi ve buna bağlı olarak ışığı daha güçlü yansıtması prensibine dayanarak geliştirilmiştir. Çürük diş dokusuna FOTI uygulandığında, çürük bölge dentin tübüllerinin doğrultusunda siyah bir bölge olarak görünür (Angmar-Mansson ve ten Bosch, 1993). Bu cihazda, cihaza ait ışık kaynağından gelen yüksek yoğunluklu görünür ışık, fiber optik uç ile dişin bukkal veya lingual bölgelerinden uygulanır. Çürük lezyonları okluzal açıdan incelenerek mine ve dentindeki demineralizasyona bağlı olarak görülen renk tonundaki farklılıklar ile saptanır (Neuhaus ve Lussi, 2016). Özellikle, arayüz lezyonlarının teşhisinde FOTI yönteminin başarılı olduğu bildirilmiştir (Ando ve ark., 1997).

FOTI tekniği ile okluzal ve arayüz çürükleri teşhis edilebilir, bununla beraber bu teknik erken dönemdeki mine ve dentin çürük lezyonlarının tespiti için uygun değildir (B. Angmar-Mansson ve ten Bosch, 1993). FOTI ucuz ve hızlı uygulanabilen bir yöntemdir, ancak yöntemin mine lezyonlarının ve ikincil çürüklerin saptanmasında yetersiz kaldığı bildirilmiştir (Fejerskov ve Kidd, 2003).

Dijitalize fiber optik transillüminasyon yöntemi (DIFOTI) ise, FOTI ile CCD (Charged-Coupled device) kameranın birleştirilmesiyle sonradan geliştirilmiş bir tekniktir. Arayüz, okluzal ve düz yüzey çürüklerinin teşhisinde radyografik değerlendirmeden daha yüksek duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (Schneiderman ve ark., 1997).

Aynı zamanda dişteki kırık, çatlak ve sekonder çürüklerin teşhisinde de kullanılabilir (Amaechi, 2009). Bu yöntem ile alınan görüntüler CCD kamera tarafından algılanır ve bilgisayar ekranına aktararak kaydedilir. Kaydedilen görüntüler ile aynı dişin farklı zamanlarda alınan görüntüleri arasında kıyaslama yapılabilir. Çürük lezyonunun teşhis edilmesinde FOTI'ye benzer olarak kullanıcı tarafından yorumlanarak subjektif veriler elde edilir (Zandona ve Zero, 2006).

4.8.2.4. Kantitatif Işık Etkili Floresans Yöntemi

Floresans, bir objenin belli bir dalga boyundaki ışıkla uyarılması ve objenin daha geniş dalga boyundaki bir ışığı yansıtması olarak tanımlanabilir (Angmar-Mansson ve ten Bosch, 1993). İnsan diş sert dokularının otofloresans özellik sergilemesi ilk kez 1928 yılında Benedict tarafından belirtilmiştir. Benedict çalışmalarında sağlam ve çürük minenin floresans özelliklerinin farklı olduğunu bildirmiştir (Stookey ve ark., 1999). QLF (quantitative light fluorescence) yöntemi, düz yüzey çürük lezyonunun floresans görüntüsünü sağlar. Bu görüntü lezyonun büyüklüğü ve mineral kaybının miktarı hakkında bilgi verir. Bu duruma göre, yöntem ancak görsel açıdan erişilebilir olan mine lezyonlarının kantitatif değerlendirmesi için uygundur (Angmar-Mansson ve ten Bosch, 2001).

QLF yönteminde kullanılan cihaz, bir ışık kaynağı, diştten yansıyan ışınları toplayan bir CCD kamera, bir bilgisayar ve bilgisayara kurulu özel bir yazılım sistemi içerir (Dennison ve Hamilton, 2005). QLF'de ışık kaynağı olarak 50 watt gücünde xenon bir arc-lamba ve lambanın önüne mavi ışık oluşturabilmek için mavi bir filtre (λ : 290-450, ortalama 380 nm) konulmuştur.

Dişler mavi ışığa maruz bırakıldığında diş yüzeyinden saçılan floresans ışığı, cihazın el parçasında bulunan CCD kameralı modifiye bir ayna ile toplanır. Mine otofloresansının tespit edilebilmesi için yüksek geçirgen özellikli sarı filtre ($\lambda \geq 520$ nm), görüntü alınması sırasında dalga boyu 520 nm'den düşük olan ışıkların sisteme ulaşmasını filtreler.

Görüntülerin toplanması ve analizi QLF yazılımı bulunan bir bilgisayar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Sistem floresans kaybını yüzde olarak verir ve %5'ten fazla floresans kaybı lezyonun varlığını tanımlar (de Josselin de Jong ve ark., 1995; Angmar-Mansson ve ten Bosch, 2001; Karlsson, 2010).

Bazı çalışmalarda, ışık kaynağı olarak argon lazer (488 nm) kullanılmıştır (al- Khateeb ve ark., 1997). 488 nm'lik lazer ışığı kullanıldıktan sonra dişte meydana gelen floresans ölçülür. Mine demineralizasyon derecesi ile floresanstaki azalma arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. QLF, düz yüzeylerdeki başlangıç düzeyindeki mine lezyonlarının uzun süreli takibi için en uygun yöntemdir. Yapılan araştırmaların çoğunda, ortodontik tedavi süresince ve braketlerin kaldırılmasından sonra gözlenen beyaz nokta lezyonlarının görüntülenmesinde kullanılmıştır (Tam ve McComb, 2001).

QLF'nin okluzal yüzeydeki pit ve fissür çürüklerini tespit edebilme performansı hakkında daha az çalışma mevcuttur. Okluzal mine çürüklerinin incelendiği in vitro çalışmalarda, QLF'nin tek başına görsel ve radyografik muayeneden daha iyi duyarlılığa sahip olduğu ancak, seçiciliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. QLF fissür morfolojisinden, fissürdeki lekelerden ve fissürün ıslak ya da kuru olmasından etkilenebilir. Polisaj yapılarak plağın kaldırılması önerilmektedir (Tam ve McComb, 2001). QLF sadece mine demineralizasyonunu ayırt edebilir, çürük, hipoplazi veya anatomik özellikler arasındaki farkı ayırt edemez. Mine ile sınırlı ve dentine uzanan çürüklerin ayırt edilmesinde kullanılmak üzere tasarlanmamıştır ve bu yöntemin dentin demineralizasyonunu ölçmek için kullanımı uygun değildir (Tam ve McComb, 2001).

2002 yılında, yeni bir çürük temizleme sistemi olarak fluorescence-aided caries excavation (FACE) yöntemi tanımlanmıştır. Bu sistem, klinik olarak enfekte ve etkilenmiş dentin dokularını ayırt edebilmek için kullanılmıştır. DIAGNOdent ve Er: YAG lazerden farklı olarak, uyarıcı ışık olarak kırmızı lazer yerine fiber optik mor ışık (370-420 nm) kullanmaktadır. Işık kaynağı, yavaş hızlı bir el aletine entegredir.

Hekimin kullandığı gözlük ile 530 nm'lik sarı cam filtreden dişten yansıyan floresans alanlarını görmesine izin verilir. Böylece, sadece kırmızı-turuncu floresans yayan çürük dentin dokusu kaldırılabilir (Lennon, 2003; Lennon ve ark., 2009).

4.8.2.5. Lazer Floresans Yöntemi (DIAGNOdent)

Sağlam mine, yapısında düşük oranda su ve organik matriks bulunduran ileri derecede mineralize bir dokudur ve floresans özelliği çok zayıftır. Sağlam ve çürük diş dokusu arasında görülen floresans farklılığı, mineral kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bu prensibe dayalı ilk lazer floresans yöntemi 1982 yılında Bjelkhagen tarafından geliştirilmiştir. Sağlam ve çürük diş minesi 488nm'lik mavi-yeşil argon lazer ışığına maruz bırakılmış ve bu yöntemle sağlam ve çürük minenin kolaylıkla ayırt edilebileceği bildirilmiştir (Bjelkhagen ve ark., 1982).

Değişik ışık dalga boyu arayışı sonuçlarında Hibst ve Gall (1998), 638 ve 655 nm'lik uyarılma için çürük diş dokularının floresans yoğunluğunun sağlam diş dokularına oranla daha yüksek olabileceğini belirtmişlerdir. Bu gelişmeler ışığında DIAGNOdent (Kavo, Biberach, Germany) cihazı çürük lezyonlarının teşhis edilebilmesi için 1998 yılında tanıtılmıştır (Lussi ve ark., 1999).

DIAGNOdent cihazında dişler organik ve inorganik kısımlar tarafından absorbe edilebilen 655nm'lik lazer ışığıyla aydınlatılırlar. Çürük lezyonunun gelişmesiyle bağlantılı olarak dişin yapısındaki değişiklikler floresans ışığın yansımada artışa neden olur. Sayısal değerlerden demineralizasyonun derecesi ölçülebilir. Buna bağlı olarak tekrarlanan ölçümlerle zaman içerisindeki farklılıklar kaydedilebilir (Lussi ve ark., 1999).

Kırmızı diod lazer ışını, özel olarak tasarlanmış bir uç yardımı ile okluzal yüzeye uygulanır ve floresans sinyalleri filtre edilerek cihazın dedektörü ile toplanır. Toplanan değer 0 ila 99 arasında değişen sayısal bir değerdir ve cihazın göstergesinde izlenir. Sayısal değer artış gösterdikçe çürük olasılığı da artmaktadır (Lussi ve ark., 1999). Cihazdaki bu değerler şu şekilde değerlendirilmektedir:

- 0-5: demineralizasyon yok (sağlam mine),
- 6-14: minenin dış yüzeyinde demineralizasyon,
- 15-20: minenin iç yüzeyinde demineralizasyon,
- 21-99: dentinde demineralizasyon (Castilho ve ark., 2016)

Sonuçlar sayısal veriler olarak elde edildiği için objektif bir yöntemdir ve tamamen güvenilirdir. DIAGNOdent lazer ışığı demineralize bölgelere uygulandığında oluşan floresans özelliği değerlendirilmektedir (Lussi ve ark., 1999). Floresans değişikliklerden çürüğe neden olan bakteriler ve onların metabolitleri de sorumlu tutulmaktadır. Çürük lezyonlarında rastlanılan “porfirin” ve “metalloporfirin” metabolitleri floresans özellik gösterebilmektedirler (Lussi ve ark., 2004).

DIAGNOdent’te 655 nm dalga boyunda ve 1W gücünde lazer diod ışık ve 680nm’lik filtreler kullanıldığında, ışık penetrasyonu 2 mm derinliğe kadar ulaşmaktadır. DIAGNOdent sisteminde ikitip fiber optik uç bulunmaktadır. Konik şekilli olan A ucu okluzal yüzeyler için, düz olan B ucu ise arayüzeyler için üretilmiştir. Uçların kalibrasyonu seramik disk ile yapılır. Uçun boyutları nedeniyle arayüzeylerdeki kullanımı sınırlıdır (Lussi ve ark., 2004).

X ışını kullanılmaması, teşhisin zor olduğu fissür bölgelerinde erken çürük tespitine imkân vermesi, girişimsel olmaması ve tekrarlanabilir olması sistemin avantajlarıdır (Lussi ve ark., 2004). Ancak, sistemin pahalı olması, pulpası açığa çıkmış ileri dentin çürüklü dişlerde ayırıcı tanı yapamaması, restorasyonlu ve restorasyona komşu dişlerde ve sekonder çürük teşhisinde başarısız olması, plak veya diş taşı varlığında, hipomineralizasyon durumunda yanlış sinyal verebilmesi cihazın olumsuz yönleri arasında bulunmaktadır (Lussi ve ark., 1999; Shi ve ark., 2000; Lussi ve ark., 2001).

DIAGNOdent cihazının bazı özellikleri geliştirilerek aynı çalışma prensibine sahip olan DIAGNOdent Pen (KaVo, Biebrach, Germany) cihazı piyasa sürülmüştür. 2. versiyonda 1. versiyondan farklı olarak iki adet safir uç bulunmaktadır. Konik uç arayüz bölgelerinde, silindir şeklindeki düz uç ise okluzal bölgelerde kullanılır.

DIAGNOdent'e göre avantajları; kullanımının pratik olması, hafif ve esnek olması ve uçların kendi ekseninde dönebilir olmasıdır.

Bu yeniliklerin, özellikle arayüz çürüklerinin teşhisinde aletin kullanımını kolaylaştırdığı ve diş yüzeylerinin daha etkili bir şekilde aydınlatılabilmesini sağladığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda DIAGNOdent'le karşılaştırıldığında her iki yöntem arasında benzer sonuçlar olduğu bildirilmiştir (Aljehani ve ark., 2007; Kuhnisch ve ark., 2007b; Huth ve ark., 2008; De Benedetto ve ark., 2011).

4.8.2.6.Yakın-Kızılötesi Işık Transillüminasyon Yöntemi

X ışını içermeyen, yakın-kızılötesi ışık transillüminasyon (NILT) yöntemi arka grup dişlerdeki çürükleri tespit etmek için kullanılan foto-optik bir yöntemdir ve ilk olarak 1995 yılında tanımlanmıştır (Fried ve ark., 1995). Bu yöntem, DIFOTI yönteminin geliştirilmiş halidir (Young, 2002; Young ve Featherstone, 2005). DIFOTI görünür ışık kullanırken, NILT (Near-infrared laser light transillumination) yöntemi uzun dalga boyunda ışık kullanmaktadır. Yüksek dalga boyunda ışık kullanmanın başlıca avantajı saçılmanın azalmasıdır, böylece yakın-kızılötesi ışık daha derin bir şekilde nüfuz edebilir (Hall ve Girkin, 2004). Bu yöntemde, yakın-kızılötesi ışık sert mine dokusu içinden kolaylıkla aktarılır ve çürük lezyonu ile çürük lezyonunu çevreleyen sağlam sert doku arasında iyi bir kontrast elde edilebilir (Jones ve ark., 2003). Ayrıca, 830 nm ışık kullanımı daha uzun dalga boylarıyla karşılaştırıldığında görülebilir aralıkta daha iyi bir görüntü kontrastı sunar (Jones ve ark., 2004). NILT'nin DIFOTI'den diğer bir önemli farkı, ışık direkt olarak arayüz bölgesi yerine alveoler kemiğe iletilir (Staninec ve ark., 2010; Chung ve ark., 2011). Bu değişikliklerle okluzal açıdan bakıldığında arayüz bölgesinin görüntü kalitesi oldukça iyileştirilmiştir.

Bu etki, arayüz alanının görüntülenmesi için iyonize radyasyon kullanılmaması sebebiyle dikkat çekmektedir. Bu teknolojik değişikliklerin sonucu olarak 2012 yılının sonlarına doğru NILT kamerası (DIAGNOcam, KaVo, Biberach, Germany) piyasaya çıkmıştır. Bu kamera yukarıda bahsedilen foto-optik esaslar doğrultusunda tasarlanmıştır ve 780 nm dalga boyunda ışık kullanmaktadır.

Bu sistem sayesinde, arayüz bölgesinin mine ve dentin çürüklerinin farklı aşamalarını yakalayabilmek mümkün görünmektedir (Kuhnisch ve ark., 2016).

DIAGNOcam sistemi içerisinde; yakın-kızılötesi ışık kaynağı, bilgisayarla bağlantı için USB kablosu ve özel olarak geliştirilmiş bilgisayar yazılımı bulunmaktadır. Optik fiberli elastik kollar ışığı dişeti ve alveoler kemikten diş köküne ve buradan da dişin okluzaline doğru iletmektedir. Çürük lezyonu varlığında ışık saçılmakta ve sonuç olarak azalmaktadır. CCD sensör klinik verileri yakalar ve görüntü daima okluzal yüzeyden görünecek şekilde oluşturulur (Sochtig ve ark., 2014).

DIAGNOcam yönteminin avantajlarının yanı sıra bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Periodontal dokuların değerlendirilebilmesine olanak vermez ve özellikle amalgam dolgular olmak üzere dolguların altındaki çürük oluşumunu teşhis edebilmek zordur (Wojcik-Checinska ve ark., 2015).

4.8.3. Geliştirilmekte olan Teknolojileri Kullanan Yöntemler

4.8.3.1. Alternatif Akım Empedans Spektroskopisi Yöntemi

Farklı yüzeyler farklı frekanslardaki direnç testlerine değişik cevaplar verdiği için, yeni elektriksel çürük teşhis cihazları (elektriksel empedans spektroskopisi) birden çok frekans kullanmaktadır (Chalas ve ark., 2013). Alternatif akım empedans spektroskopisi yöntemi ECM yönteminden farklı olarak sabit bir frekans yerine farklı frekansları kullanarak veri elde etmektedir. Elektriksel akım empedans spektroskopisinin sabit frekanslı ölçümlere göre başlıca avantajı dişlerin farklı bileşenlerinin iletken özelliklerini ve anatomik farklılıklarla ilişkili çeşitli parametreleri daha doğru belirleyebilmektedir (Longbottom ve Huysmans, 2004). Dundee ve St Andrews Üniversitesi'nde geliştirilen CarieScan PROTTM (Dundee, Scotland) cihazı bu teknolojilerin yeni örneklerinden biridir. Alternatif akım empedans spektroskopisi tekniğini kullanan bu cihaz diğer yöntemlerden daha erken olarak çürüğü belirleyebilmektedir. Bu cihaz çürüklerin erken tespit edilebilmesine ve gizli çürüklerin izlenebilmesine olanak vermektedir. Sensörün ucu tel kılıardan

oluşmaktadır ve otomatik kalibrasyon için yerleşik bir sistem bulunmaktadır. Devrenin tamamlanabilmesi için dudak kancası yerleştirilmelidir. Dudak kancası yerleştirildikten sonra, diş 5 sn süre ile hava spreyi kullanılarak kurutulmalıdır. Bu işlemi takiben çürüğü tespit edebilmek amacıyla sensör ucu pit ve fissür bölgesine yerleştirilmelidir (Chalış ve ark., 2013).

Uygulama sonrasında cihaz üzerindeki LCD ekranda 0 ve 100 arasında değişen bir sayısal değer ve LED ışık kodlu renk piramidi üzerinde çürük derinliğine bağlı olarak değişen renk değişimi elde edilmektedir. 0 değerinde yeşil renk, 1-50 arası yeşil/sarı renk değişimi, 51-90 arası sarı/turuncu renk değişimi, 91-99 arası turuncu/kırmızı renk değişimi, 100 değerinde ise kırmızı renk gözlenmektedir (Chalış ve ark., 2013). İn vitro empedans ölçümleri; elektrotun büyüklüğü, elektrotla temasta olan yüzeyin genişliği, sıcaklık değişimleri, saklama solüsyonu konsantrasyonunun değişimi, mine ve dentin gibi diş yapılarının kalınlığı ve düzensizlikleri, mineral dağılımları, erüpsiyon sonrası mineralizasyonu, ağız içinde bulunma süresi, diş ve dentin yaşı ve renklemeler gibi birçok dış faktörden etkilenmektedir (Chalış ve ark., 2013).

4.8.3.2. Ultrasonik Görüntüleme Yöntemi

Ses dalgaları gaz, sıvı ve katılardan geçebilen longitudinal veya basınç dalgalarıdır. Bu dalgalar aynı zamanda gaz, sıvı ve katılar arasındaki sınırlardan da geçebilmektedir. Ses dalgalarının da diğer dalgalar gibi yansıma, saçılma, kırılma ve absorbe edilme özellikleri bulunmaktadır. Ultrasonik görüntüleme sistemi de sesin gaz, sıvı ve katı ortamlarını belirli hızlarla ve oranlarla geçebilmesi özelliğinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Yetişkin bir insan kulağı genellikle 20 Hz ile neredeyse 16,000 Hz aralığındaki ses dalgalarını ayırt edebilmektedir, ultrasonda kullanılan ses dalgalarının frekansı ise daha yüksektir (Hall ve Girkin, 2004).

Tıp için ultrasonik görüntüleme çok değerli bir teşhis aracıdır. Diş sert dokularının ultrasonik görüntülenmesi ve mine demineralizasyonlarının ultrasonik olarak tespit edilebilmesi üzerinde ayrıca çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle diş mine tabakası gibi kuronda bulunan sert dokuların ultrasonik özellikleri, farklı dişler ve bireyler arasında oldukça benzerdir. Demineralize lezyonları belirlemek için longitudinal ultrasonik

dalgaların kullanımı, sağlam ve demineralize mine dokusu arasında ses iletimindeki önemli farka dayanmaktadır.

Ancak bu lezyonların tespiti ultrasonik uç ile demineralize minenin doğrudan bir temasına bağlıdır ve bu şekilde bir temas arayüzeylerde sağlanamamaktadır. Bununla birlikte, longitudinal dalgaların yankı profilleri karmaşıktır ve sadece pahalı ve karmaşık sistemlerin yardımıyla analiz edilebilmektedir (Matalon ve ark., 2007). Ultrasonik görüntüleme yönteminin temeli, prob tarafından yüksek frekanslı dalgaların (1-20 MHz) oluşturulması, görüntülenecek materyale veya dokuya uygulanması, yansıyan dalgaların prob tarafından emilerek elektriksel impulslara dönüştürülmesi ve eko olarak saptanmasıdır (Ng ve ark., 1988; Caliskan Yanikoglu ve ark., 2000). Gerekli olan penetrasyon derinliği ve oluşabilecek zayıflama miktarı göz önüne alınarak ultrasonun frekans seçimi yapılır (Ng ve ark., 1988). Her dokunun farklı bir iç eko düzeyi bulunmaktadır. Dokuda patolojik durumlar meydana geldiğinde kaydedilen eko değerleri de değişiklik göstermektedir (Ng ve ark., 1988; Caliskan Yanikoglu ve ark., 2000). Kavitasyon oluşturmamış mine çürüklerinin tanısında, iki farklı ortamda ses dalgalarının kat etme zamanı farklı olduğu için sağlam ve demineralize mine dokuları ultrasonik görüntüleme yöntemiyle kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Dokuda bulunan defektin daha kolay bir şekilde saptanabilmesi için ultrasonik dalgalar yüzeye dik şekilde uygulanmalıdır (Ng ve ark., 1988; Caliskan Yanikoglu ve ark., 2000). Başlangıç çürüklerinin teşhisinde ultrasonik sistemlerin sonuçlarının başarılı bulunduğu, kolay ve güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Ancak klinik olarak rutin kullanımı ve sonuçlarının yorumlanabilmesi için daha fazla in vivo ve in vitro çalışmaya ihtiyaç vardır (Caliskan Yanikoglu ve ark., 2000; Hall ve Girkin, 2004).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Probiyotik tablet kullanım öncesi ve sonrası toplanan tükürük örneklerinin q-PCR analizlerinde Artı Biyoteknoloji Laboratuvarında (Türkiye/İstanbul) gerçekleştirildi.

Çalışmamızın klinik bölümü için kullandığımız gereçler şunlardır;

- DIAGNOdent (KaVo, Biberach, Almanya)
- Muayene seti (ayna, sond, presel, periodontal sond)
- Ekartör
- Ağız içi ayna
- 15 ml' lik falkon
- 2 ml ependorf tüpler ve saklama kapları
- Tükürük numunelerinin saklanması için -20 dereceye ayarlanmış buzdolabı
- q-PCR Yönteminde Kullanılan Sarf Malzemeler
- Saliva DNA isolation kit
- Saliva Scardovia wiggsiae q-PCR detection and quantification kit, 100rxn
- Saliva Streptococcus mutans q-PCR detection and quantification kit, 100rxn
- Saliva Streptococcus sobrinus q-PCR detection and quantification kit, 100rxn
- 96-well reaction plate for q-PCR, w/ seal
- Pipet ucu (10ul)
- Pipet ucu (200ul)
- Pipet ucu (1000ul)
- Mikrosantrifüj tüpleri (1,5ml)

5.1. Etik Kurul onayı

Bu tez projesi için; Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 2021-14 nolu, 13.09.2021 tarihli, çalışmanın etik yönünden sakınca taşımadığına dair onay raporu alındı. (EK 1)

5.2. Hasta Seçimi

Bu araştırmada Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı' na rutin dental tedavileri için başvuran, yaşları 10-14 aralığında ve erken daimi dişlenme döneminde olan, en az bir dişinde başlangıç çürüğü bulunan, sistemik olarak sağlıklı, son bir ay içerisinde probiyotik içerikli ek gıda almamış ve son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış çocukların dahil edilmesi planlandı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

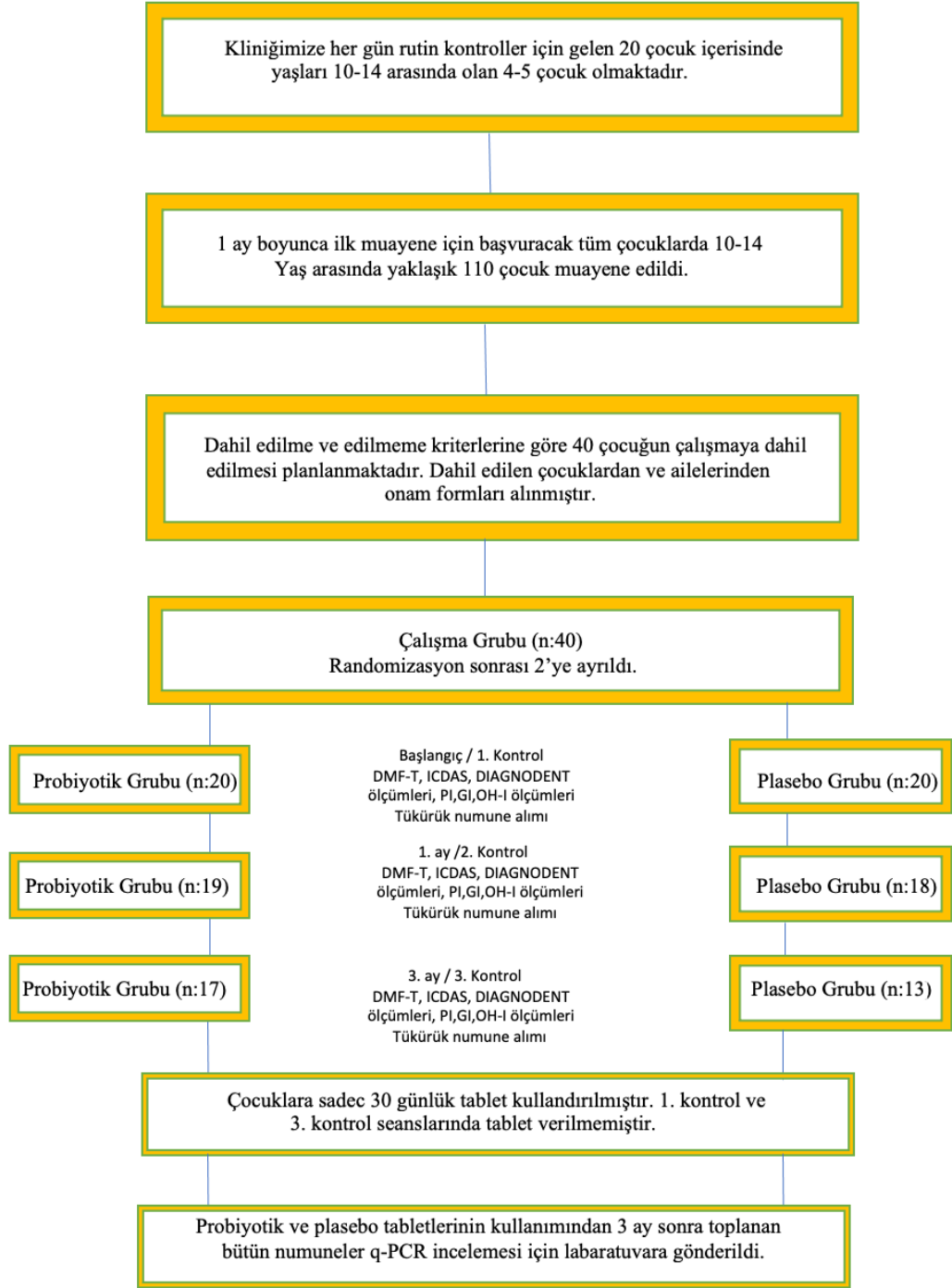
- Düzenli olarak ilaç kullanan,
- Oral kavitede akut enfeksiyon bulunan,
- DMF-T değeri 5'in üzerinde olan,
- Çürük değerleri DIAGNOdent ölçümleri ile 20 ve üzeri olan çocuklar olarak belirlendi.

Çalışma öncesi çocuklara ve ailelerine, çalışmanın amacı, yöntemi ve olası potansiyel riskleri hakkında bilgi verildi ve istedikleri takdirde çalışmadan ayrılacakları açıklandı. Çalışmaya katılmak isteyen çocuklar ve ailelerine bilgilendirilmiş “Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu” imzalatıldı. (EK 2)

Örneklem büyüklüğü hesaplamasında Analiz Gpower*3.1 programı kullanıldı. Araştırmadaki örneklem hacminin hesaplanmasında konu ile ilgili literatür incelenerek bizim çalışmamıza benzerlik gösteren Bhallave ark. (2015)'nin çalışması kullanıldı. Etki büyüklüğü değeri olan 1,22 alınarak hesaplamaya devam edildi ve örnek sayısı her grupta 10 olacak şekilde 2 grup için toplam 20 olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan bireyler probiyotik grubu (n:17) ve plasebo grubu (n:13) olacak şekilde randomize ve çift kör (double blind) bir şekilde randomizasyon anahtarına göre 2 gruba ayrıldı. (EK 5) Çalışmanın akış şeması Şekil 6 ' da gösterilmiştir.

Şekil 6 : Çalışmanın Akış Şeması



5.3. Ağız İçi Muayene

Bireylerin ağız ve diş sağlığı muayeneleri, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğinde, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine (WHO, 1997) göre, diş hekimi koltuğunda reflektör ışığı altında, el aynası ve diş hekimi sondası kullanılarak yapıldı. (Resim 1).



Resim 1: Çocukları muayene ederken kullanılan el aletleri ve muayene edilen ünite

Çocukların demografik bilgileri, DIAGNOdent değerleri, ICDAS değerleri, çürük indeksi, OH-I, PI ve GI değerleri kaydedildi. (EK 2)

5.3.1. Diş Çürüklerinin Belirlenmesi

Hastaların çürük değerlendirilmesi dişler plaktan arındırılıp kurutularak yapıldı. Hastanın çürük skorlarını belirlemek için DMF-T ve ICDAS-II indeksi kullanılarak hazırlanan formlara kaydedildi.

5.3.1.1. DMF-T indeksi

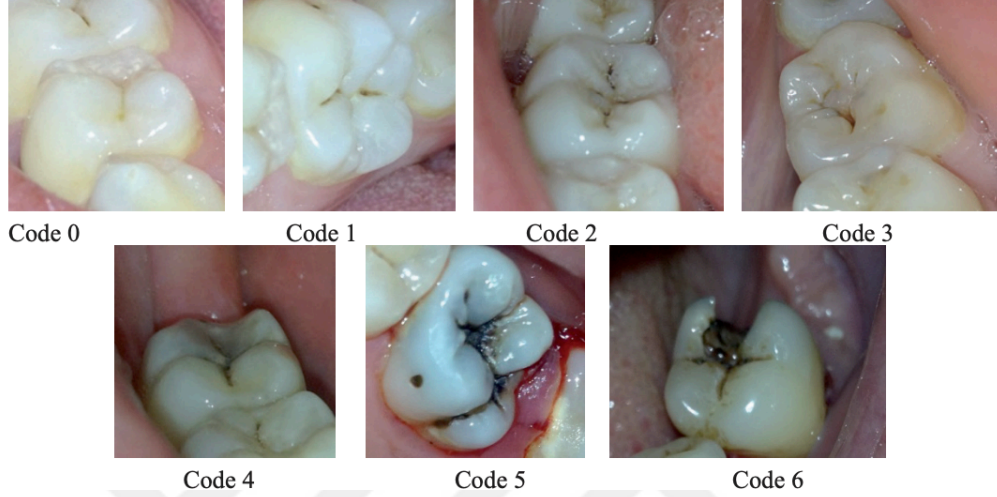
1938 yılında tanıtılan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da kullanımı önerilen DMF-T indeksi epidemiyolojik çalışmalarda en sık kullanılan indeks olmuştur (WHO, Ağız Sağlığı Araştırmaları, 1997). Bireye ait çürük, çürük nedeniyle çekilmiş ve dolgulu dişlerin toplam sayısını ifade eden DMF-T (decayed, missing, filled teeth) indeksi ilk olarak 1938 yılında Klein ve Palmer tarafından tanımlanmıştır (Klein ve ark., 1938). Bu indeksin en önemli avantajı basit olması ve uygulanabilirliğinin kolay olmasıdır. Bu nedenle uzun yıllardır kabul gören bir değerlendirme yöntemidir (McClendon ve ark., 1972).

DMF-T indeksi ile yalnızca kaviteleşmiş lezyonlar belirlenebilmekte ve son yıllarda, araştırmacılar henüz kaviteleşmemiş aktif ya da inaktif durumdaki çürük lezyonlarının da belirlenmesinin önemini ve gerekliliğini bildirmişler. Bunun sonucunda ICDAS II geliştirmişlerdir (İsmail ve ark., 2007). ICDAS II ile diş çürükleri en erken başlangıç aşamasından, pulpaya ulaşan en geç ve yıkıcı aşamasına kadar belirlenip değerlendirilebilmektedir (Gugnani ve ark., 2011).

5.3.1.2. ICDAS II Değerleri:

- 0: Normal(A)
- 1: Minede ilk görsek değişim (Yalnızca hava spreyi ile görülen pit ve fissürlerdeki ilk değişiklik) (B)
- 2: Minede belirgin değişiklik (C)
- 3: Lokalize mine kırılmaları (dentin içermiyor) (D)
- 4: Dentinden karanlık yansıma (E)
- 5: Dentinde belirgin kavite formasyonu (F)
- 6: Dentinde geniş kavite formasyonu (G) (Şekil 2)
- 97: Çürük nedeniyle diş kaybı
- 98: Diş Çürüğü dışındaki nedenlerden dolayı diş kaybı
- 99: Sürmemiş Diş

Çalışmamızda DMF-T indeksinin yanında çürüklerin şiddetini belirlemek amacıyla ICDAS II kriterleri baz alındı. Çalışmamızda başlangıç çürük lezyonuna tanımına göre ICDAS II kriterlerine göre kod (1-2) sınıfında olan çocuklar dahil edildi.



Resim 2 : ICDAS II (International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) Coordinating Committee. Rationale and Evidence for the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS II). Scotland: Dental Health Services Research Unit; 2005.)



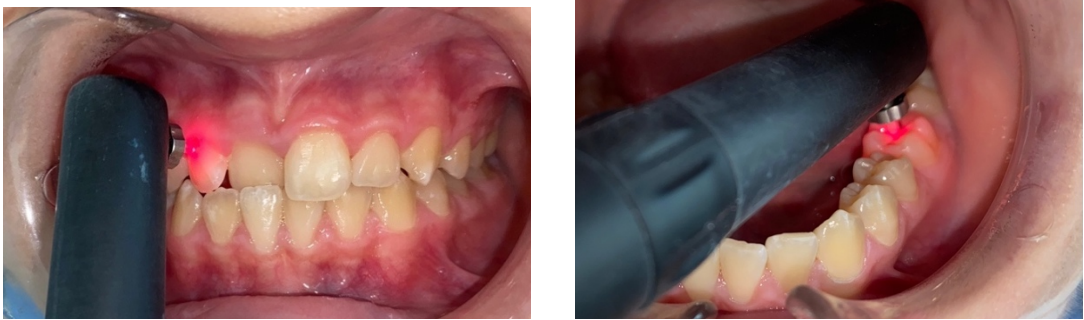
Resim 3: Çalışmamıza dahil olan çocuklarda görülen başlangıç çürükleri

5.4. DIAGNOdent Ölçümleri

Çalışmaya katılan hastaların başlangıç çürüğü belirtisi olan dişlerine başlangıç, 1. ay ve 4.ayda minedeki remineralizasyonu değerlendirmek için DIAGNOdent (KaVo,Almanya, Biberach) cihazıyla her diştten 3 'er kez ölçüm yapıldı ve değerler kaydedildi. (Resim 4, Resim 5)



Resim 4: DIAGNOdent



Resim 5: DIAGNOdent ile ölçüm yapılması

5.5. Ağız Hijyeni Eğitiminin Verilmesi

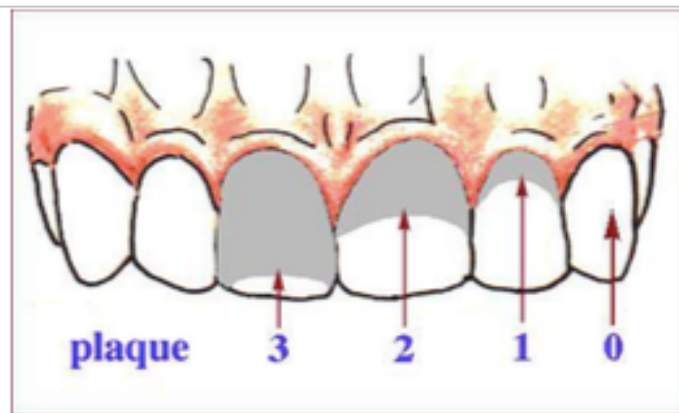
Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylere öncelikle ağız hijyeni eğitimi verildi. Bu eğitim ile günde 2 kere (sabah kahvaltıdan sonra bir kere, akşam yatmadan önce bir kere) 1450 ppm flor içeren diş macunu ile 2 dakika fırçalanması istendi. Bu eğitim her kontrol seansında tekrarlanarak bireylerin çalışma süresince standart bir ağız bakımı uygulaması sağlandı.

5.6. Oral Hijyen indeksi, Gingival İndeks ve Plak İndeksi ölçümleri

Hastaların oral sağlıklarını değerlendirmek ve gözlemlemek amacıyla Oral Hijyen İndeksi (OH-I) kullanıldı (Şekil 3) ve skorlaması Tablo 7' e göre yapıldı.

Tablo 7: Yumuşak plak birikimi değerlendirilmesi (Greene ve Vermillion, 1964)

Puan	Yumuşak plak varlığı
0	Yumuşak plak yok
1	Diş yüzeyinin 1/3 kısmında yumuşak plak varlığı
2	Diş yüzeyinin 1/3 ile 2/3 kısmında yumuşak plak varlığı
3	Diş yüzeyinin 2/3 kısmından daha fazla yumuşak plak varlığı



Şekil 5: Yumuşak plak varlığını puanlama yöntemi (Kokoceva-Ivanovska ve ark., 2018)

Hastaların gingival sağlıklarını değerlendirmek ve gözlemlemek amacıyla Le&Silness, GI (Le & Silness, 1963, 1967), PI (Silness&Le-1964) kullanıldı ve skorlaması şu şekilde yapıldı.

Gingival indeks (GI, Le & Silness, 1963-1967)

0: Sağlıklı dişeti, enflamasyon yok.

1: Dişetinde hafif enflamasyon, renk değişikliği ve hafif dem var, sondalamada kanama yok.

2: Dişetinde orta derecede enflamasyon, kırmızılık ve dem var, sondalamada kanama var.

3: Dişetinde ileri derecede enflamasyon, kızarıklık, dem var, spontan kanamalar görülür.

Plak indeksi (PI, Silness&Le-1964)

0: Dişetine komşu bölgede plak yok.

1: Dişeti kenarında ince bir plak film tabakası izlenmektedir. Bu oluşum ancak plak boyama solüsyonları veya sonda yardımı ile belirlenmektedir.

2: Dişeti cebinde ve dişeti kenarında gözle görülür derecede plak var. İnterdental alanda plak yoktur.

3: Dişeti cebinde ve dişeti kenarında fazla miktarda plak var. İnterdental alanlar plak ile doludur.

Çalışmaya dahil edilen çocukların dişlerinde mezial-distal-palatinal/lingual ve bukkal kısımlarından olmakzere 4 bölgesinden ölçüldü. OH-I, GI, PI başlangıç aşamasında, 1. ay ve 4. ay kontrol seansında toplamda üç kere ölçüm yapıldı ve ölçülen değerler kaydedildi.



Resim 6: Çocuklarda ağız içi muayene de OH-I, PI ve GI ölçümleri

5.7. Probiyotik pastil kompleksin kullanımı

Çalışmaya dahil edilen çocuklara tamamen randomize ve çift-kör bir şekilde tedaviye başlama sıraları baz alınarak plasebo veya probiyotik emme tabletleri temin edildi. (Resim 7, Resim 8).



Resim 7: Probiyotik emme tableti kutusu ve emme tabletleri



Resim 8: Plasebo içerikli emme tabletleri

Çalışmaya dahil edilen çocuklara ağız içi muayeneleri tamamlandıktan sonra probiyotik emme tabletlerini nasıl kullanacakları anlatıldı. Çocuklara 1 tane emme tabletlerini sabah kahvaltı yaptıktan ve dişlerini fırçaladıktan sonra yavaşça dil üzerinde 1 ay her gün günde eriterek kullanılmaları söylendi. Tablet kullanımından 30 dk sonrasına kadar yemek yememeleri ve sıvı tüketmemeleri talimatı verildi. Hastalara ve velilere kolaylık sağlaması, pastil kullanımlarının kayıt edilmesi açısından bir çizelge hazırlandı. Hazırlanan çizelgeler ebebeynlere verildi. (EK 4)

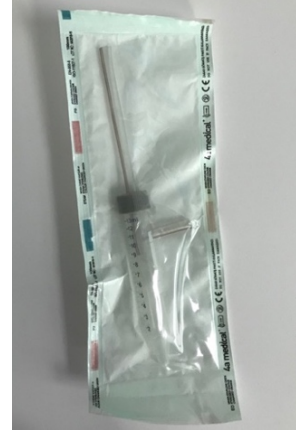
Çocuklar 1 ay tablet kullanımı sonrası 1.ay kontrolüne çağrıldı. Kullanılmayan tabletlerin 1 ay sonunda iade edilmesi istendi ve tablet kullanmayan bireyler araştırmadan çıkarıldı. 1. ay ve 4. ay kontrol seanslarında ağız içi muayene ve tükürük alımı tekrarlandı ve 3 ay sonrası için kontrol randevuları oluşturuldu. Bütün ölçümler tekrarlandı.

5.8. Mikrobiyolojik İnceleme için Tükürük Örneklerinin Toplanması

Çalışmamıza dahil olan çocuklardan başlangıçta, 1. Ay ve 4. ay tükürük numuneleri alındı. Alınan tükürük örneklerinden (2 ml) q-PCR ile değerlendirilmek üzere derin dondurucuya kaldırıldı. Uyarılmamış tükürük örnekleri, sabah saatlerinde, daha önce fakültemizde denenmiş bir yöntem ile (Kuşcu, 2006) tükürük emici kullanılarak steril tüplere toplandı. Sistem hazırlanırken 15 ml' lik falkon tüp üzerinde 2 delik açıldı, Resim 9 da gösterildiği gibi a deliği aspirasyon sisteminin negatif basınç sağlaması için ve b deliğine adapte edilen bir tükürük emici ise, elde edilen negatif basınç yardımıyla ağızdan tükürük örneği toplanılmasında kullanıldı. Sistem hazır hale getirildikten sonra 121°C' de 1 saat otaklavda steril edilmek üzere pakتلendi (Resim 10) ve sterel edildikten sonra ardından tükürük örnekleri alındı. (Resim 11)



Resim 9: Tükürük örneği için hazırlanan sistem



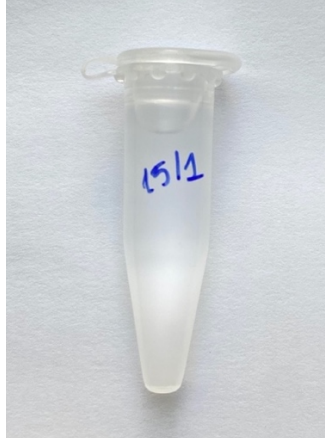
Resim 10: Sistemin steril edilmiş hali



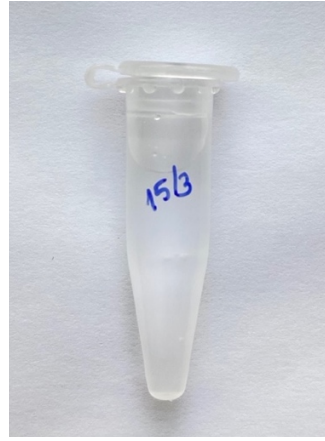
Resim 11: Sistemin hasta üzerinde uygulanması

Çalışmalarda sabah dişler fırçalanmadan önce alınan örneklerde *S. mutans* ve laktobasil sayısının günün diğer saatlerine oranla daha fazla olduğu fakat diğer saatlerde alınan örneklerde sayının ise anlamlı bir derecede değişmediği bildirilmiştir (Birkhed ve ark., 1984).

Bu sebeple çalışmamızda mikrobiyolojik analiz için yaklaşık 2 ml'lik stimüle edilmemiş tükürük örnekleri sabah dişlerini fırçalamış hastalardan saat 09.00-11.00 arası alındı. Çalışmaya katılan çocuklardan başlangıç, 1. ay ve 4. ayda tükürükleri toplanıp ve hiç bekletilmeyip -20°C derece buzdolabına yerleştirildi. Her örnek tüpü hastanın randominizasyon numarası ve çalışmanın kaçınıcı gününde olduğunu içeren bir kod ile etiketlendi. (Resim 12, Resim 13)



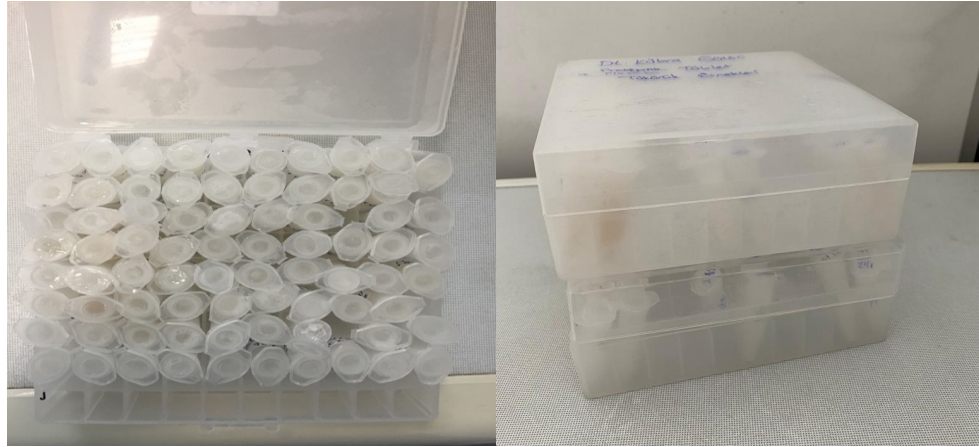
Resim 12: Tükürük numunelerinin günlerinin yazılması



Resim 13: Tükürük numunelerinin numaralandırılması

5.9. Tükürük Örneklerinin Taşınması

Tükürük numunelerini içeren 2 ml 'lik eppendorf tüpler eppendorf saklama kaplarına randominazasyon numaralarını takip edecek şekilde yerleştirildi. Tükürük numunelerinin q-PCR analizleri yapılması amacıyla Artı Biyoteknoloji laboratuvarına gönderildi. (Resim 14)



Resim 14: Eppendorf tüplerin saklama kabına yerleştirilmesi

5.10. Tükürük Mikrobiyolojik İncelenmesi

Alınan tükürük örneklerinde türe özel 16SrRNA primerleri kullanılarak q-PCR ile *S. mutans*, *S. wiggsiae*, *S. sobrinus* varlığı ve sayısal değişimi incelendi.

5.10.1. q-PCR İncelemesi

Her çocuk için başlangıç, 1. ay ve 4. ayda toplanan tükürük örneklerinde bakteriyel kompozisyonunun belirlenmesinde q-PCR kullanıldı.

5.10.2. DNA izolasyonu

Çocuk hastalardan her tükürük örneği anında 200-600 µl tükürük örneği steril 1,5 ml' lik mikrosantrifüj tüplerine alındı. Alınan örnekler, DNA izolasyonuna kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. DNA izolasyonu için tükürük örneklerinin ilk olarak vorteks ile homojen hale gelmesi sağlanarak devamında 5.000g' de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant uzaklaştırılıp, kalan pellet 100 µl TE tamponunda çözülerek buradan itibaren E.Z.N.A. Bacterial DNA Kit (Omega Biotek) kullanılarak, üretici protokolleri takip edildi. Son olarak elde edilen saflaştırılmış DNA örneği 100 µl elüsyon tamponunda çözüldü.

İzole edilen DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık tayinleri mikro hacim spektrofotometre cihazında (NanoDrop 2000) gerçekleştirilip, konsantrasyon ile birlikte 230nm, 260nm ve 280nm absorbans miktarları ölçülerek 260/280 ve 260/230 oranları hesaplanarak kaydedildi. İzole edilen DNA örnekleri q-PCR çalışmalarına kadar +4°C derin dondurucuda saklandı.

5.10.3. q-PCR aşamaları

İzole edilmiş DNA örneklerinden *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* ve *Scardovia wiggsiae* mikroorganizmalarının görece miktarlarının belirlenmesi için q-PCR yöntemi uygulandı. Her hedef mikroorganizma tespiti için q-PCR deneylerinde kullanılan hedef spesifik ileri ve geri primerler Tablo 8' te verilmiştir.

Tablo 8: PCR incelemesi için kullanılan primerler ve amplikasyon protokolleri

Mikroorganizma adı	Primer dizileri (5'→3')	Amplikon uzunluğu (bp)	Referans
Streptococcus mutans	F: GGTCAGGAAAGTCTGGAGTAAAAAGGCTA	282	Corpet ve ark. 1988
	R: GCGGTAGCTCCGGCACTAAGCC		
Streptococcus sobrinus	F: CGGACTTGCTCCAGTGTTACTAA	546	Corpet ve ark. 1988
	R: GCCTTTAACTTCAGACTTAC		
Scardovia wiggsiae	F: GTGGACTTTATGAATAAGC	146	Tanner ve ark. 2011
	R: CTACCGTTAAGCAGTAAG		

Çalışmada q-PCR deneyleri reaksiyon içeriği Tablo 9' da olduğu gibi hazırlanıp, Tablo 10' de görüldüğü gibi PCR koşulları ile LightCycler480 (Roche Life Science, Almanya) cihazında çalışıldı. Çalışmalar 96 kuyucuklu plakalarda gerçekleştirilmiş olup, her deney ve her plaka içerisinde iki adet negatif kontrol kullanıldı.

Tablo 9: PCR karışımı

İçerik	1 reaksiyon (25ul toplam hacim)
dH ₂ O	7 ul
GoTaq MasterMix (2X)	12,5 ul
Primer F (2,5 mM)	1,25 ul
Primer R (2,5 mM)	1,25 ul
DNA	3 ul

Tablo 10: PCR basamakları

	Program	Döngü sayısı
Enzim aktivasyonu ve başlangıç denatürasyonu	95°C'de 2 dakika	1
Denatürasyon	95°C'de 15 saniye	40
Bağlanma ve uzatma	60°C'de 60 saniye	
Erime eğrisi analizi	60-95°C	1

q-PCR çalışma sonrası, cihaz yazılımında görece kantifikasyon analiz modülünden her örnek için Ct değerleri elde edilmiş ve miktar hesaplamalarında kullanıldı. Örneklerin pozitiflikleri erime eğrisi analizi ile de kontrol edildi. Elde edilen Ct değerlerinin görece karşılaştırmalarında kullanılmak üzere, her hedef mikroorganizma analizinde pozitif çıkan örneklerin Ct değerlerinin ortalaması alındı, tüm örneklerin Ct değerleri bu değere göre normalize edilmiş $2^{-\Delta CT}$ metodu ile kat değişim oranları hesaplandı. Daha sonra, DNA izolasyonu başlangıç miktarına göre (örneklerin çoğunluğu için 600 µl tükürük örneği kullanılsa da materyal yetersizliğinden farklı hacimlerde başlangıç miktarı olanlar da mevcuttur) normalize edildi. Her örnek için elde edilen kat-değişim oranları kullanılarak gruplar ve örneklem zamanlarına göre karşılaştırmalar gerçekleştirildi.

5.11. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi başlangıç-1.ay karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi başlangıç, 1.ay, 4.ay karşılaştırmalarında Friedman Test, post hoc olarak Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Mc Nemar testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 10 ile 14 arasında değişmekte olan, 18'i (%60) kız ve 12'si (%40) erkek olmak üzere toplam 30 çocuk katılmıştır. Çocukların yaş ortalaması 11.97 ± 1.19 yıldır. Çalışmadaki 10 çocuk kontrol seanslarına gelmediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Probiyotik grubu (n=17) ve Placebo grubu (n=13) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir. Probiyotik ve plasebo grupları arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

	Probiyotik (n=17)	Placebo (n=13)	p
Yaş Ort±SS	12,18±1,38	11,69±0,85	¹ 0,276
Cinsiyet n(%)			
Kız	11 (%64,7)	7 (%53,8)	² 0,821
Erkek	6 (%35,3)	6 (%46,2)	

¹Student t test

²Continuity (yates) düzeltmesi

6.1. Çalışmanın Ağız İçi Bulgularının Değerlendirilmesi

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıç, 1.ay ve 4.ay DMF-T skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay DMF-T sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$). Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay DMF-T sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıç, 1.ay ve 4.ay ICDAS-II skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay ICDAS-II skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay ICDAS-II skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p:0.023$; $p<0.05$). Başlangıç ICDAS-II skoruna göre 1.ay ($p:0.048$) ve 4.ay ($p:0.046$) skorlarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 1.aya göre 4.ay ICDAS-II skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay OHI-S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p:0.011$; $p<0.05$). Başlangıç OHI-S skoruna göre 1.ay ($p:0.003$) ve 4.ay ($p:0.007$) skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 1.aya göre 4.ay OHI-S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay OHI-S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p:0.005$; $p<0.05$). Başlangıç OHI-S skoruna göre 1.ay ($p:0.011$) ve 4.ay ($p:0.002$) skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 1.aya göre 4.ay OHI-S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Probiyotik grubu ve plasebo grubu arasında başlangıç, 1.ay ve 4.ay OHI-S skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Probiyotik grubunun başlangıç GI skoru, Placebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken ($p:0.013$; $p<0.05$); Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.ay ve 4.ay GI düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay GI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p:0.000$; $p<0.05$). Başlangıç GI düzeyine göre 1.ay ($p:0.000$) ve 4.ay ($p:0.001$) skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Başlangıç 1. aya göre GI düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir ($p<0,5$). 1.aya göre 4.ay GI düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay GI düzeylerinde anlamlılığa çok yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

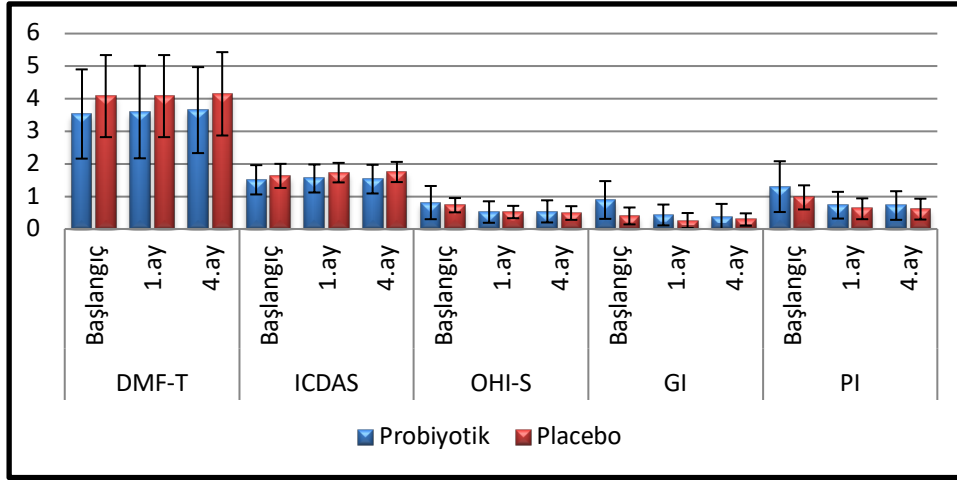
Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay PI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür (p:0.000; p<0.05). Başlangıç PI düzeyine göre 1.ay (p:0.001) ve 4.ay (p:0.002) skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). 1.aya göre 4.ay PI düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay PI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür (p:0.009; p<0.05). Başlangıç PI düzeyine göre 1.ay (p:0.013) ve 4.ay (p:0.007) skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). 1.aya göre 4.ay PI düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıç, 1.ay ve 4.ay PI düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Probiyotik ve plasebo gruplarının başlangıç, 1.ay ve 4.ay DMFT, ICDAS, OHI-S, GI ve PI değerleri açısından değerlendirilme verileri Tablo 12 ‘de ve Şekil 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 12: Grupların başlangıç, 1.ay ve 4.ay DMF-T, ICDAS-II, OHI-S, GI ve PI değerleri açısından değerlendirilmesi

		Probiyotik (n=17) Placebo (n=13)		
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	¹ p
DMF-T	Başlangıç	3,53±1,37 (4)	4,08±1,26 (4)	0,139
	1.ay	3,59±1,42 (4)	4,08±1,26 (4)	
	4.ay	3,65±1,32 (4)	4,15±1,28 (5)	
	² p	0,223	0,368	
	<i>Başlangıç-1.ay</i> ³			
	<i>p</i>	0,317	1,000	
	<i>Başlangıç-4.ay</i> ³			
	<i>p</i>	0,157	0,317	
ICDAS II	<i>1.ay-4.ay</i> ³ <i>p</i>	0,317	0,317	0,500
	Başlangıç	1,51±0,45 (1,5)	1,63±0,37 (1,5)	
	1.ay	1,55±0,43 (1,5)	1,73±0,30 (1,8)	
	4.ay	1,53±0,44 (1,5)	1,75±0,31 (1,8)	
	² p	0,819	0,023*	
	<i>Başlangıç-1.ay</i> ³			
	<i>p</i>	0,285	0,068	

<i>Başlangıç-4.ay³</i>				
	<i>p</i>	0,586	0,066	
	<i>1.ay-4.ay³ p</i>	0,655	0,317	
OHI-S	Başlangıç	0,81±0,51 (0,8)	0,73±0,22 (0,7)	0,950
	1.ay	0,52±0,33 (0,4)	0,52±0,19 (0,5)	
	4.ay	0,54±0,34 (0,6)	0,49±0,21 (0,5)	
	² p	0,011*	0,005*	
<i>Başlangıç-1.ay³</i>				
	<i>p</i>	0,003*	0,011*	
<i>Başlangıç-4.ay³</i>				
	<i>p</i>	0,007*	0,002*	
	<i>1.ay-4.ay³ p</i>	0,850	0,442	
GI	Başlangıç	0,89±0,58 (0,9)	0,40±0,26 (0,4)	0,013*
	1.ay	0,43±0,32 (0,4)	0,26±0,23 (0,2)	
	4.ay	0,37±0,40 (0,2)	0,29±0,19 (0,3)	
	² p	0,000*	0,052	
<i>Başlangıç-1.ay³</i>				
	<i>p</i>	0,000*	0,060	
<i>Başlangıç-4.ay³</i>				
	<i>p</i>	0,001*	0,083	
	<i>1.ay-4.ay³ p</i>	0,408	0,875	
PI	Başlangıç	1,30±0,78 (1,3)	0,97±0,37 (1,1)	0,209
	1.ay	0,73±0,41 (0,6)	0,62±0,32 (0,6)	
	4.ay	0,72±0,44 (0,7)	0,61±0,32 (0,6)	
	² p	0,000*	0,009*	
<i>Başlangıç-1.ay³</i>				
	<i>p</i>	0,001*	0,013*	
<i>Başlangıç-4.ay³</i>				
	<i>p</i>	0,002*	0,007*	
	<i>1.ay-4.ay³ p</i>	0,938	0,937	
¹ Mann Whitney U Test ² Friedman test ³ Wilcoxon sign test * <i>p</i> <0.05				

Şekil 7: Grupların başlangıç, 1.ay ve 4.ay DMF-T, ICDAS II, OHI-S, GI ve PI değerleri açısından değerlendirilmesi



Grupların DMF-T, ICDAS-II, OHI-S, GI ve PI değişimleri açısından değerlendirilmesi

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 1.ay DMF-T değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 4.ay DMF-T değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.aya göre 4.ay DMF-T değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 1.ay ICDAS-II değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 4.ay ICDAS-II değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.aya göre 4.ay ICDAS-II değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 1.ay OHI-S değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 4.ay OHI-S değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.aya göre 4.ay OHI-S değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 1.ay GI değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda başlangıca göre 4.ay GI düzeylerinde görülen düşüş miktarı, Placebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.013$; $p<0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.aya göre 4.ay GI değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 1.ay PI değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 4.ay OHI-S plak indeksi miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.aya göre 4.ay OHI-S plak indeksi miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo gruplarının DMF-T, ICDAS II, OHI-S, GI ve PI değişimleri açısından değerlendirildiği tablo 13’ de ve Şekil 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 13: Grupların DMF-T, ICDAS II, OHI-S, GI ve PI değişimleri açısından değerlendirilmesi

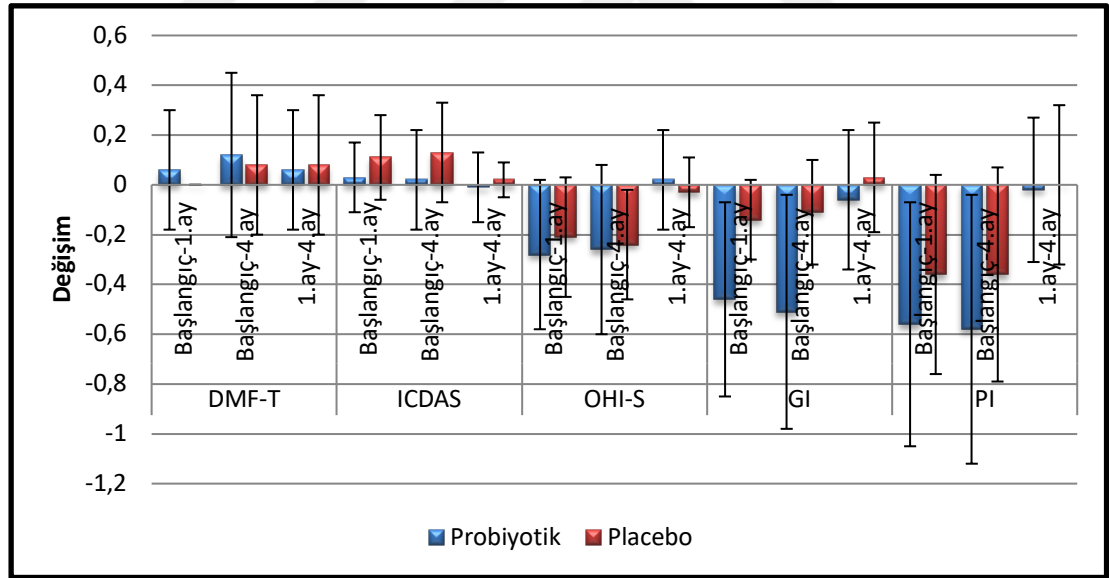
		Probiyotik (n=17) Placebo (n=13)		
	Değişim	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
DMF-T	Başlangıç-1.ay	0,06±0,24 (0)	0±0 (0)	0,382
	Başlangıç-4.ay	0,12±0,33 (0)	0,08±0,28 (0)	0,717
	1.ay-4.ay	0,06±0,24 (0)	0,08±0,28 (0)	0,846
ICDAS-II	Başlangıç-1.ay	0,03±0,14 (0)	0,11±0,17 (0)	0,150
	Başlangıç-4.ay	0,02±0,2 (0)	0,13±0,2 (0)	0,171

	1.ay-4.ay	-0,01±0,14 (0)	0,02±0,07 (0)	0,520
OHI-S	Başlangıç-1.ay	-0,28±0,3 (-0,25)	-0,21±0,24 (-0,13)	0,414
	Başlangıç-4.ay	-0,26±0,34 (-0,33)	-0,24±0,22 (-0,2)	0,601
	1.ay-4.ay	0,02±0,2 (-0,06)	-0,03±0,14 (0,03)	0,660
GI	Başlangıç-1.ay	-0,46±0,39 (-0,5)	-0,14±0,16 (-0,17)	0,059
	Başlangıç-4.ay	-0,51±0,47 (-0,41)	-0,11±0,21 (-0,12)	0,013*
	1.ay-4.ay	-0,06±0,28 (-0,12)	0,03±0,22 (0)	0,315
PI	Başlangıç-1.ay	-0,56±0,49 (-0,5)	-0,36±0,4 (-0,29)	0,233
	Başlangıç-4.ay	-0,58±0,54 (-0,5)	-0,36±0,43 (-0,21)	0,098
	1.ay-4.ay	-0,02±0,29 (-0,05)	0±0,32 (0,09)	0,933

Mann Whitney U Test

* $p < 0.05$

Şekil 8: Grupların DMDFT, ICDAS, OHI-S, GI ve PI değişimleri açısından değerlendirilmesi



6.2. DIAGNOdent bulgularının incelenmesi

Olguların %16,7'sinde 1 lezyon varken, %13,3'ünde 2 lezyon, %3,3'ünde 3 lezyon, %43,3'ünde 4 lezyon, %23,3'ünde 5 lezyon vardır. Toplam lezyon sayısı 103'tür. Lezyon dağılımı tablo 14' te gösterilmiştir.

Tablo 14: Lezyon sayısı dağılımı

Lezyon sayısı	n	%
1	5	16,7
2	4	13,3
3	1	3,3
4	13	43,3
5	7	23,3
Toplam	30	

Probiyotik ve plasebo grupları arasında lezyon sayılarının dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo gruplarının lezyon sayısı tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Grupların lezyon sayısı açısından değerlendirilmesi

Lezyon sayısı	Probiyotik (n=17) Placebo (n=13)		p
	n (%)	n (%)	
1	2 (%11,8)	3 (%23,1)	0,649
2	2 (%11,8)	2 (%15,4)	
3	0 (%0)	1 (%7,7)	
4	9 (%52,9)	4 (%30,8)	
5	4 (%23,5)	3 (%23,1)	

Fisher Freeman Halton Exact Test

Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıç DIAGNOdent değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunun 1.ay DIAGNOdent düzeyi, Placebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.015$; $p<0.05$). Probiyotik grubunun 4.ay DIAGNOdent değeri, Placebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.005$; $p<0.05$). Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay DIAGNOdent değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p:0.001$; $p<0.05$). Başlangıç DIAGNOdent

değerine göre 1.ay (p:0.001) ve 4.ay (p:0.001) düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

1.aya göre 4.ay DIAGNOdent düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05). Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay DIAGNOdent değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür (p:0.001; p<0.05). Başlangıç DIAGNOdent düzeyine göre 1.ay (p:0.001) ve 4.ay (p:0.001) düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). 1.aya göre 4.ay DIAGNOdent düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05). Plasebo ve probiyotik gruplarının başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay DIAGNOdent değerleri açısından değerlendirilen tablo 16 ve Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Grupların başlangıç, 1. ay ve 4. ay DIAGNOdent değerleri açısından değerlendirilmesi

		Probiyotik (n=62) Placebo (n=41)		¹ p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
DIAGNOdent	Başlangıç	8,50±5,03 (8,5)	10,20±5,06 (9)	0,098
	1.ay	9,00±4,84 (9)	11,34±4,56 (11)	
	4.ay	9,56±4,72 (9)	12,36±4,61 (12)	
	² p	0,001*	0,001*	
	Başlangıç-1.ay			
	³ p	0,001*	0,001*	
	Başlangıç-4.ay			
	³ p	0,001*	0,001*	
	1.ay-4.ay ³ p	0,001*	0,001*	

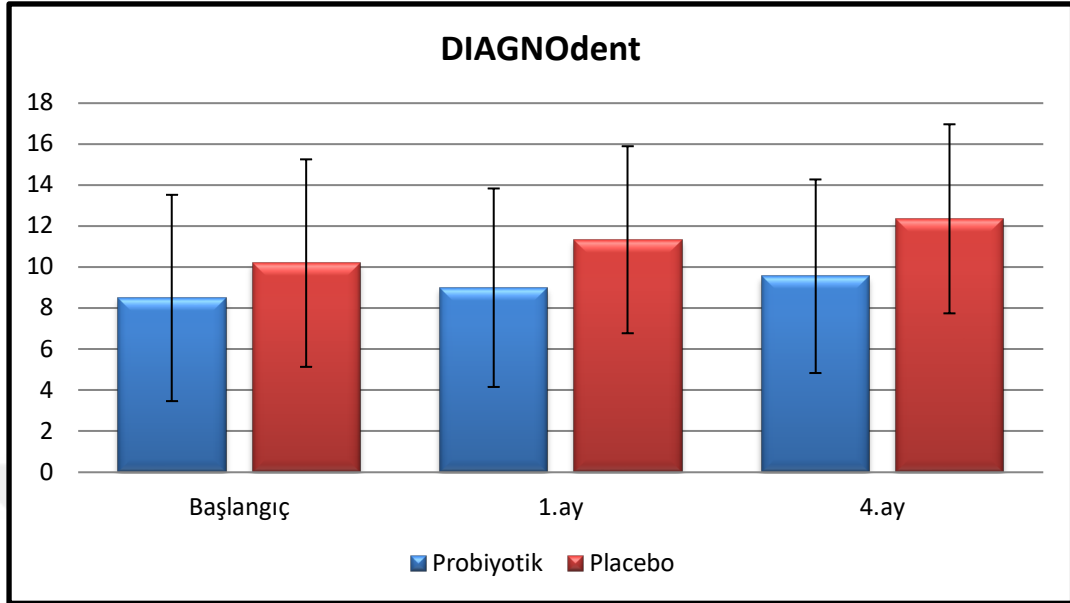
¹Mann Whitney U Test

²Friedman test

³Wilcoxon sign test

*p<0.05

Şekil 9: Grupların başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay DIAGNOdent açısından değerlendirilmesi



Placebo grubunda başlangıca göre 1.ay DIAGNOdent değerleri görülen artış miktarı, Probiyotik grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.036$; $p<0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 4.ay DIAGNOdent değerleri görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.aya göre 4.ay DIAGNOdent değerleri görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasındaki DIAGNOdent değerlerinin değişimler açısından değerlendirilmesi tablo 17 ve şekil 10 de gösterilmiştir.

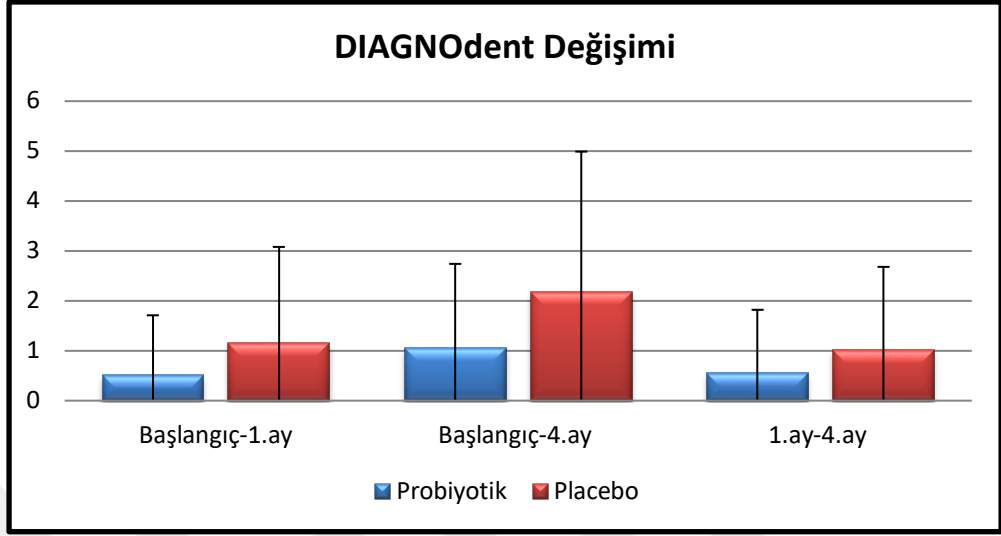
Tablo 17: Grupların DIAGNOdent sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi

		Probiyotik (n=17) Placebo (n=13)		
Değişim		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
DIAGNOdent	Başlangıç-1.ay	0,50±1,21 (0)	1,15±1,93 (0)	0,036*
	Başlangıç-4.ay	1,06±1,68 (0)	2,17±2,82 (1)	0,063
	1.ay-4.ay	0,56±1,26 (0)	1,02±1,66 (0)	0,108

Mann Whitney U Test

* $p<0.05$

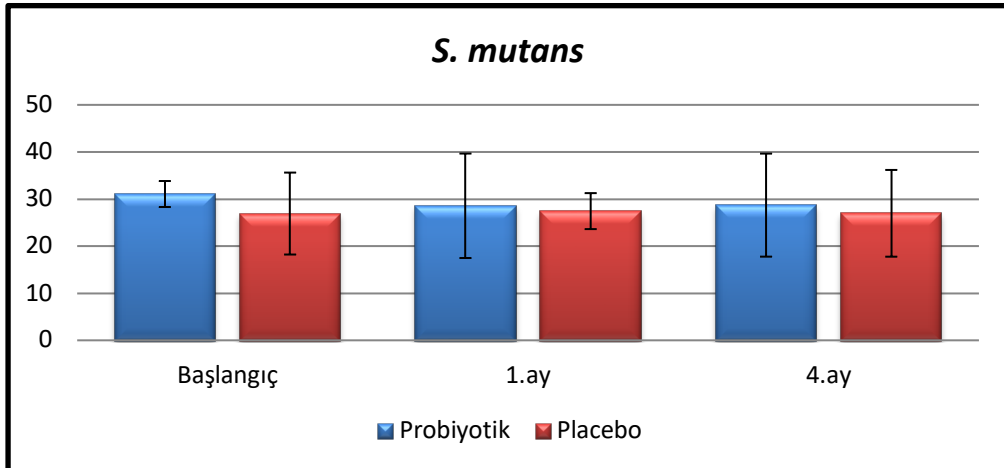
Şekil 10: Grupların DIAGNOdent sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi



6.3. Mikrobiyolojik İnceleme Bulguları

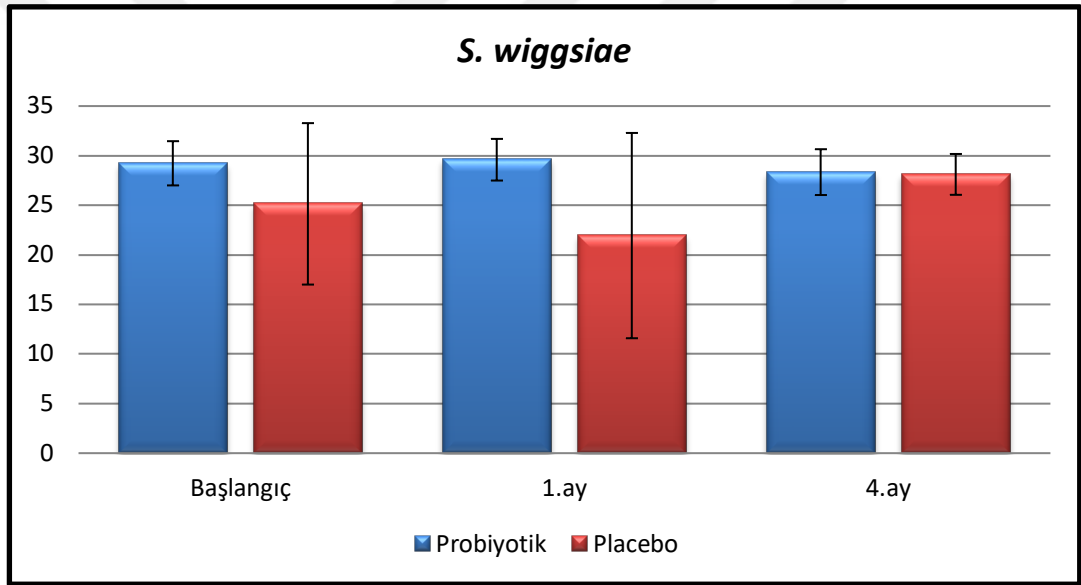
Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. mutans* düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. mutans* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. mutans* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasındaki başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay *S. mutans* seviyelerinin değerlendirilmesi tablo 11 de gösterilmiştir.

Şekil 11: Grupların başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay q-PCR sonuçlarında *S. mutans* açısından değerlendirilmesi



Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. wiggisiae* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. wiggisiae* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p:0.028$; $p<0.05$). Başlangıca göre 1.ay ve 4.ay *S. wiggisiae* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). 1.aya göre 4.ay *S. wiggisiae* düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.023$; $p<0.05$). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay q-PCR sonuçlarında *S. wiggisiae* düzeyinin değerlendirilmesi Şekil 12 de gösterilmiştir.

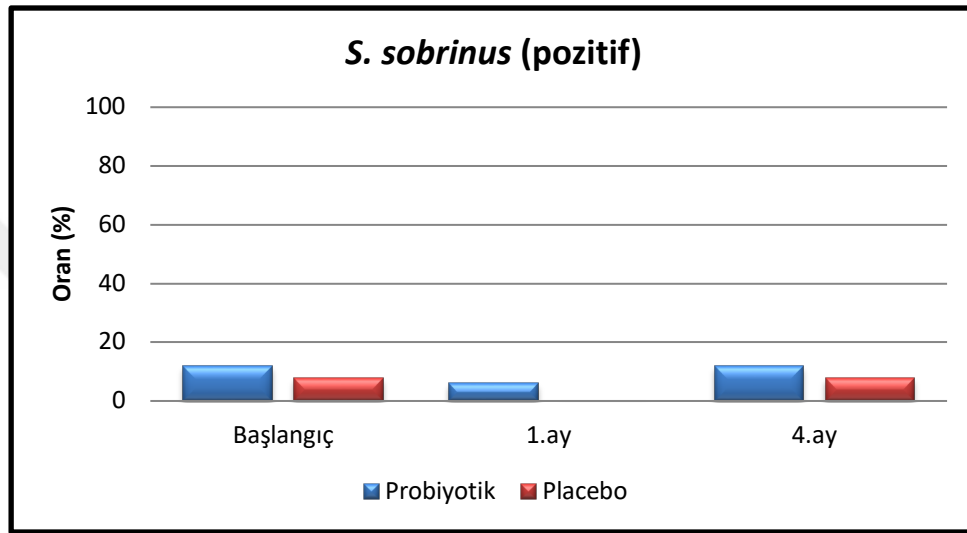
Şekil 12: Grupların başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay q-PCR sonuçlarında *S. wiggisiae* açısından değerlendirilmesi



Probiyotik grubunda başlangıçta *S. sobrinus* pozitifliği görülme oranı %11.8, Placebo grubunda %7.7 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda 1.ayda *S. sobrinus* pozitifliği görülme oranı %5.9, Placebo grubunda %0 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda 4.ayda *S. sobrinus* pozitifliği görülme oranı %11.8, Placebo grubunda %7.7 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. sobrinus* pozitifliği görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Placebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S. sobrinus* pozitifliği görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Probiyotik ve plasebo gruplarının başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay q-PCR sonuçlarının *S. sobrinus* açısından değerlendirilmesi şekil 13’ de gösterilmiştir.

Şekil 13: Grupların başlangıç, 1. Ay ve 4. Ay q-PCR sonuçlarında *S. sobrinus* açısından değerlendirilmesi



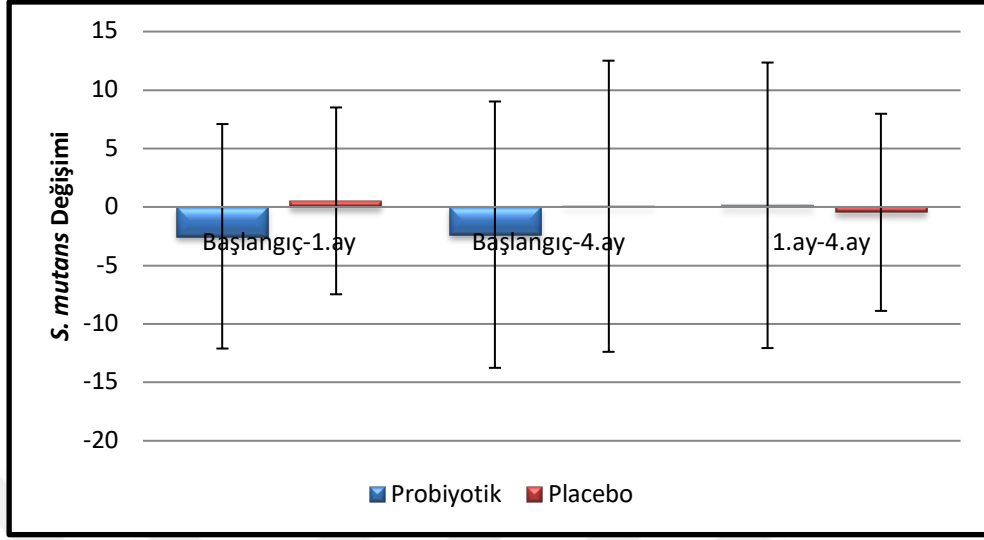
Tablo 18: Grupların başlangıç, 1.ay ve 4.ay q-PCR sonuçları açısından değerlendirilmesi

		Probiyotik (n=17) Placebo (n=13)		¹ p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
<i>S. mutans</i>	Başlangıç	31,07±2,76 (30,9)	26,92±8,70 (29,7)	0,174
	1.ay	28,57±11,09 (33)	27,44±3,82 (27,9)	
	4.ay	28,71±10,94 (32,7)	26,97±9,21 (28,5)	
	² p	0,308	0,116	
	Başlangıç-			
	1.ay ³ p	0,523	0,507	
	Başlangıç-			
	4.ay ³ p	0,287	0,972	
	1.ay-4.ay ³ p	0,959	0,055	

<i>S. wiggsiae</i>	Başlangıç	29,23±2,23 (29,6)	25,14±8,14 (26,3)	0,011*
	1.ay	29,59±2,10 (29,9)	21,94±10,35 (25)	
	4.ay	28,34±2,31 (28,6)	28,11±2,06 (28,4)	
	² p	0,113	0,028*	
	Başlangıç-			
	1.ay ³ p	0,758	0,158	
	Başlangıç-			
	4.ay ³ p	0,068	0,152	
	1.ay-4.ay ³ p	0,076	0,023*	
<i>S. sobrinus</i> (pozitif)	Başlangıç	2 (%11,8)	1 (%7,7)	⁴ 1,000
	1.ay	1 (%5,9)	0 (%0)	
	4.ay	2 (%11,8)	1 (%7,7)	
	Başlangıç-			
	1.ay ⁵ p	1,000	1,000	
	Başlangıç-			
	4.ay ⁵ p	1,000	1,000	
	1.ay-4.ay ⁵ p	1,000	1,000	
¹ Mann Whitney U Test	² Friedman test	³ Wilcoxon sign test		
⁴ Fisher's Exact Test	⁵ Mc Nemar Test	*p<0.05		

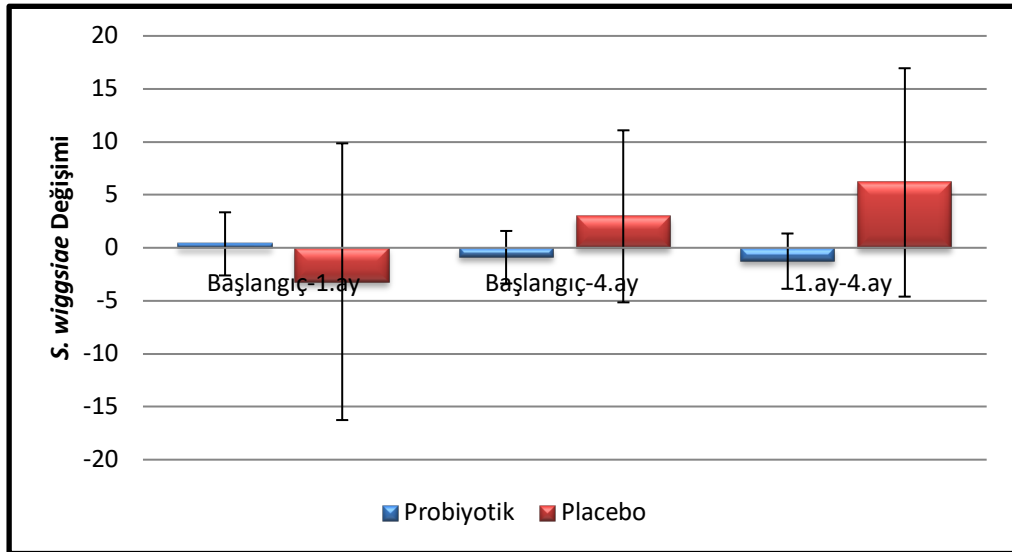
Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 1.ay *S. mutans* düzeylerinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 4.ay *S. mutans* düzeylerinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Probiyotik ve plasebo grupları arasında 1.aya göre 4.ay *S. mutans* düzeylerinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Probiyotik ve plasebo gruplarının q-PCR sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi tablo 19' da gösterilmiştir.

Şekil 14: Grupların başlangıç, 1. Ay ve 4.ay *S. mutans* düzeyleri arasındaki farkın değerlendirilmesi



Probiyotik ve plasebo grupları arasında başlangıca göre 1.ay *S. wiggsiae* düzeylerinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Probiyotik grubunda başlangıca göre 4.ay *S. wiggsiae* düzeylerinde düşüş görülürken, Placebo grubunda artış görülmüştür. Görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.033$; $p<0.05$). Probiyotik grubunda 1.aya göre 4.ay *S. wiggsiae* düzeylerinde düşüş görülürken, Placebo grubunda artış görülmüştür. Görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.004$; $p<0.05$).

Şekil 15: Grupların başlangıç, 1. Ay ve 4.ay *S. wiggsiae* düzeyleri arasındaki farkın değerlendirilmesi



Tablo 19: Grupların q-PCR sonuçlarındaki değişimler açısından değerlendirilmesi

	Değişim	Probiyotik (n=17) Placebo (n=13)		p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
<i>S. mutans</i>	Başlangıç-1.ay	-2,51±9,6 (0,94)	0,52±7,99 (-0,87)	0,517
	Başlangıç-4.ay	-2,37±11,39 (1,1)	0,06±12,45 (0,86)	0,818
	1.ay-4.ay	0,14±12,21 (0)	-0,46±8,43 (1,75)	0,137
<i>S.wiggisiae</i>	Başlangıç-1.ay	0,37±2,98 (-0,13)	-3,2±13,06 (-1,19)	0,174
	Başlangıç-4.ay	-0,89±2,48 (-1,33)	2,97±8,12 (1,72)	0,033*
	1.ay-4.ay	-1,26±2,61 (-1,41)	6,17±10,78 (3,36)	0,004*
<i>Mann Whitney U Test</i>		* $p<0.05$		

7. TARTIŞMA

Ağız boşluğu, sağlık ve hastalık durumu ile ilişkili çeşitli mikroorganizmalar için bir yaşam alanıdır. Her insanın ağız boşluğunda 700' den fazla farklı türden oluşan en az 6 milyar bakteri ve diğer mikroorganizmalar yaşar (Metwalli ve ark. 2013). Bu topluluk üzerindeki herhangi bir etkenin bir sonucu olarak, bazı mikroorganizmalar diğerlerine göre hayatta kalır ve bu da çürük, ağız kokusu, diş eti iltihabı veya periodontitis gibi patojenik süreçleri tetikleyebilir. Oral disbiyoz, küresel olarak en sık görülen insan sağlığı tehlikeleri arasındadır (Göncü ve ark., 2021). Diş çürüğünün prevelansı hakkında son yıllarda yapılan çalışmalarda düşüş olduğu bildirilse de, çocukluk çağıının hala en yaygın görülen ciddi ve maliyetli bir hastalığıdır (Westerman ve ark. 2006). 2015 yılında dünya çapında diş hastalıklarının tedavisi için yaklaşık 544.41 milyar \$ kullanıldığı tahmin edilmektedir (Righolt ve ark. 2018) ve diş tedavisinin maliyeti, tedavi prosedürlerine ve müdahalelere göre değişmektedir (Atkins ve ark.,2016). Gelişmekte olan ülkelerde değişen diyet alışkanlıklarının çürük insidansında artışa neden olduğu ve diş çürüğünün temel bir ağız problemi olarak ciddiyetini korumaya devam ettiği görülmektedir (Tenovuo, 1991; Baehni ve Takeuchi, 2003). Diş çürüğü ve komplikasyonlarının bireyin kendisine, topluma ve devlete verdiği maddi ve manevi zararlar göz önüne alındığında, semptomaya yönelik tedavi yaklaşımlarından çok koruyucu önlemlerin alınmasının önemi ortaya çıkmaktadır (Beyar ve ark., 2003). Diş çürüğü ve periodontal hastalıklara spesifik bakterilerin sebep olduğu düşünülürse koruyucu yaklaşımın hedefi, risk altındaki bireylerin tespit edilerek, bakteri plağındaki patojenlerin baskılanması veya elimine edilmesi yönünde olmalıdır (Beyar ve ark., 2003).

Yıllardır başlangıç çürük lezyonlarının oluşumunu engellemek, sayılarını ve boyutlarını azaltmak için fluor içeren vernikler, diş macunları ve fissür örtücüler kullanılmaktadır.

Son zamanlarda, ağız mikroflorasındaki patojenik mikroorganizmalara karşı probiyotik mikroorganizmaların; diş çürüğünü, halitozisi ve periodontal hastalıkları önlemek için kullanılması araştırılmaktadır. Probiyotik bakteri içeren ürünlerin kullanımının tükürük veya dental plaktaki karyojenik bakterilerin seviyesini azalttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (Caglar ve ark 2005a, Cogulu ve ark 2010, Jose ve ark 2013, Majstorovic ve ark 2013).

Kliniğe başvuran hastaların tedavisinde, oluşan dekalsifikasyonları önlemek, hastaların diş çürüğü riskini azaltmak, karyojenik mikroorganizmaların çoğalmasını engellemek için önlemler alınmalıdır. Bu amaç doğrultusunda kullanılan probiyotik ajanın seçimi ve etkinliğinin süresinin araştırılması önem taşımaktadır.

Güncel çalışmalar, probiyotik bakterilerin eklendiği ürünlerin ağız yoluyla kullanılmasıyla, tükürük ve/veya plaktaki patojen bakterilerin sayısındaki azalmayı göstermektedir (Nase ve ark., 2001; Petti ve ark., 2001; Ahola ve ark., 2002; Nikawa ve ark., 2004; Çağlar ve ark., 2005b; 2006, Hatakka ve ark., 2007; Çağlar ve ark., 2007; Çağlar ve ark., 2008a; 2008b; Çıldır ve ark., 2009). Yapılan çalışmaların çoğunda süt veya süt içerikli ürünlere eklenmiş olan probiyotiklerin (Buscher ve ark., 1999; Hatakka ve ark., 2001; Nase ve ark., 2001; Petti ve ark., 2001; Ahola ve ark., 2002; Nikawa ve ark., 2004; Çağlar ve ark., 2005b; Hatakka ve ark., 2007; Çağlar ve ark., 2008b; Çıldır ve ark., 2009) ya da taşıyıcı araçların içerdiği birkaç probiyotik türünün (Montalto ve ark., 2004; Çağlar ve ark., 2006; Yli-Knuuttila ve ark., 2006; Çağlar ve ark., 2007, 2008a, Haukioja ve ark., 2008; Çağlar ve ark., 2009; Kumada ve ark., 2009; Tsubura ve ark., 2009; Twetman ve ark., 2009; Chuang ve ark., 2010) kullanıldığı görülmektedir. Son yıllarda probiyotiklerin, ağız içinde çürük yapıcı mikroorganizmalar üzerindeki durdurucu ve azaltıcı etkileriyle ilgili çalışmalar artmaktadır. Yapılan kaynak taramasında, çalışmalarda değerlendirilen ajanların bir veya iki probiyotik bakteri suşu içerdiği ve genellikle *Streptococcus Mutans* üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği görülmüştür.

Bizim çalışmamız, Türkiye’ de ilk defa 4 probiyotik suşun bir arada bulunduğu ve ticari olarak hazır bulunan probiyotik emme tabletinin (*Lactobaccillus helveticus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobaccillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus*) *S. Mutans*, *S. Sobrinus* ve *S. Wiggisia* üzerine etkisinin incelendiği ilk çalışmadır.

7.1. Gereç ve Yöntemin Tartışılması

Araştırmamızda, probiyotik içerikli emme tabletinin karyojenik mikroorganizmalar üzerindeki etkisi, plasebo etkili emme tableti ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Bu amaçla oral veya sistemik hastalığı bulunmayan, düzenli ilaç kullanmayan, son 1 ay içerisinde antibiyotik, ksilitol, fluorür ve probiyotik içerikli ürün kullanmamış bireyler araştırmaya dahil edildi. Literatürde, tükürük *S. mutans* ve *Lactobacillus* düzeyinin belirlendiği çalışmalarda, bu bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık göstermesi nedeniyle son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmemektedir (Burch ve ark., 1994, Peros ve ark., 2012). Bu çalışmada da, oral mikrofloranın antimikrobiyal ajanlara olan duyarlılığını elimine etmek için son 1 ay içerisinde antibiyotik ve çeşitli antimikrobiyal ajanları kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hastalar ek probiyotik içerikli ürün kullanmama konusunda da uyarıldı.

Farklı literatürlerde, çocuklarda ve ergenlerde yapılan ve probiyotik ürünlerin çürük yapıcı mikroorganizmalara etkilerinin incelendiği çalışmalarda, 1 aydan 17 yaşa kadar geniş bir yaş aralığına sahip çocukların değerlendirildiği görülmüştür (Patil ve ark.,2021;Taipale ve ark.,2012-2013; Aminabadi ve ark., 2011; Lexner ve ark., 2010; Nase ve ark., 2001; Stecksén-Blick ve ark., 2009). Juneja ve ark. probiyotik içerikli sütün *S. mutans* üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 12-15 yaş arasındaki çocukları dahil etmişlerdir (Juneja ve ark., 2012). Singh ve ark. probiyotik içerikli dondurma tüketiminde tükürükteki *S. mutans* ve *laktobasillerin* seviyelerine baktıkları çalışmalarında da 12-14 yaşları arasındaki çocukları dahil etmişlerdir (Singh ve ark.,2011).

Çalışmamızda, farklı yaş gruplarında diş fırçalama alışkanlıklarının değişebileceği ve buna bağlı olarak ölçüm yapılan parametrelerde belirgin farklılıkların saptanabileceği düşüncesi ile Demircan ve ark. benzer olarak 10-14 yaş aralığındaki bireyler dahil edildi (Demircan ve ark., 2011).

Ashiw ve ark. probiyotik içerikli dondurmanın, Mahantesha ve ark. probiyotik dondurma ve probiyotik içerikli içeceğin, Patil ve ark. probiyotik süt ve fluorürlü ağız gargarasının çocuklarda tükürük *S. mutans* sayıları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, DMF-T/dft değeri 0 olan hastaları dahil etmişlerdir (Ashiw ve ark., 2015; Mahantesha ve ark., 2015; Patil ve ark., 2019).

Nase ve ark. ise, probiyotik bakterinin (*Lactobacillus rhamnosus*) sütle tüketiminin çocuklarda diş çürüğü üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında DMF-T/dft değeri 0 dan büyük olan çocukları dahil etmişlerdir (Nase ve ark., 2001). Rungsri ve ark. *Lactobacillus rhamnosus* içeren fermente sütün oral mikrobiyotası üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında da Dmft/dft değeri ≤ 2 olan çocukları dahil etmişlerdir (Rungsri ve ark., 2017). Konde ve arkadaşları probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotiklerin oral mikroflora üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında ise, DMF-T değeri 5 ve üzeri olan bireyleri seçmişlerdir (Konde ve ark., 2022).

Patil ve ark., nın probiyotiklerin çocuklardaki *S. mutans* sayıları üzerine topikal etkisini inceledikleri çalışmada DMF-T değeri 2-5 arasında olan bireyleri dahil etmişlerdir (Patil ve ark., 2021). Janani ve ark. nın probiyotik içerikli çikolataların *S. mutans* üzerine yaptıkları araştırmalarında, DMF-T/dft değeri 3 ve 3 ten az olan çocukları dahil etmişlerdir (Janani ve ark., 2019). Çalışmamızda gruplar oluşturulurken diğer araştırmalara benzer olarak, dental geçmişlerinin yakın olması ve probiyotik bakterilerin antikaryojenik etkinliklerinin değerlendirilebilmesi için DMF-T indeksi ≤ 5 olan bireyler dahil edildi.

DMF-T indeksi bireylerin çürük deneyimini ifade etmek için oluşturulmuştur. D bileşeni çürük dişleri, M çürüğe bağlı eksik dişleri ve F ise dolgulu dişleri göstermektedir.

Ancak bu indeks ile yalnızca kaviteleşmiş lezyonlar belirlenebilmekte ve son yıllarda, araştırmacılar henüz kaviteleşmemiş aktif ya da inaktif durumdaki çürük lezyonlarının da belirlenmesinin önemini ve gerekliliğini bildirmişler ve bunun sonucunda ICDAS geliştirmişlerdir (İsmail ve ark., 2007). ICDAS ile diş çürükleri en erken başlangıç aşamasından, pulpaya ulaşan en geç ve yıkıcı aşamasına kadar belirlenip değerlendirilebilmektedir. Kronal çürük için ICDAS saptama kodları lezyonun şiddetine bağlı olarak 0 ila 6 arasındadır (Gugnani ve ark., 2011).

Angarita-Díaz ve ark., Kolombiya’ daki çocukların probiyotik kullanımının oral flora üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarına ICDAS değeri 0-6 olan çocukları dahil etmişlerdir (Angarita-Díaz ve ark., 2019). Villavicencio ve ark. ile Sandoval ve ark., probiyotik içerikli sütün çocuklarda *tükürükteki S.mutans* seviyelerindeki değişimi inceledikleri birbirine benzer çalışmalarında, ICDAS değeri 2-6 arasındaki bireyleri dahil etmişlerdir (Villavicencio ve ark., 2018; Sandoval ve ark., 2021). Wattanarat ve ark. ise, probiyotik içerikli süt tüketimi sonrası *tükürükteki S.mutans* seviyesini inceledikleri başka bir çalışmada ICDAS değeri 0 dan büyük olan hastaları çalışmaya dahil etmiştir (Wattanarat ve ark., 2015). Çalışmamızda DMF-T indeksinin yanında çürüklerin şiddetini belirlemek amacıyla ICDAS II kriterleri baz alınırken, başlangıç çürüğünü tanımladığı için ICDAS 1-2 kodlarına sahip olan çocuklar araştırmaya dahil edildi.

Günümüzde, önleyici ve minimal invaziv diş hekimliğinde, diş sert dokusundaki en küçük değişiklikleri tespit etmek ve önlem almak amacı ile çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Korkut ve ark., 2011). DIAGNOdent, başlangıç çürük lezyonlarını sayısallaştırması ve önleyici stratejilerin etkinliğini test etmek için kullanılabilecek yararlı ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Anttonen ve ark., 2004). Çeşitli araştırmalarda DIAGNOdent’ in yüksek hassasiyet ve kabul edilebilir spesifikite gösterdiği bildirilmiştir (Rocha ve ark., 2001; Anttonen ve ark., 2004). Savas ve ark.’ nın yaptıkları in vitro çalışmada, bir remineralizasyon ajanının kapasitesini dört farklı yöntem ile değerlendirmişler; DIAGNOdent cihazının, demineralizasyon işlemlerini ve daha büyük remineralizasyon değişikliklerini tespit etmek için uygun bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (Savas ve ark., 2016).

Yapılan literatür taramasında, probiyotik içeren çeşitli ajanların antikaryojenik etkilerinin olduğu bildirilmiş, ancak remineralizasyon etkileri ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Chen ve ark.'nın yaptığı bir derlemede kemoprofilaktik ajanlar, antimikrobiyal peptitler, aşılarda, probiyotikler/replasman tedavisi ve şeker alkoller, fluorürler ve kazein fosfopeptitleri dahil remineralizasyon ajanları analiz edilmiş, probiyotikler ve replasman tedavisinin, tüm mikrobiyal topluluktan ziyade karyojenik bakterileri seçici olarak inhibe ederek oral floradaki patojen kompozisyonunu azaltılabileceği belirtilmiştir (Chen ve ark., 2013). Araştırmamızda, Chen ve ark. nin sonuçlarından yola çıkarak, probiyotik tablet kullanılarak karyojenik bakterileri seçici olarak inhibe edip demineralizasyonun engellenebilmesi ile, çürük derinliğinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmek amacı ile, kolay uygulanabilirliği, hasta başında kullanılabilmesi ve daha ekonomik bir yöntem olması nedeni ile DIAGNOdent cihazı kullanıldı.

Mikrobiyal dental plak, çürük oluşumundan sorumlu en önemli faktördür. İçerdiği mikroorganizmalar ve ürünleri ile periodontal hastalıkların etyolojisinde de en önemli etmendir (Han ve ark., 2000). Bu nedenle çalışmalarda, uygulanan tedavinin etkisini değerlendirebilmek amacı ile hem mikrobiyal dental plağın birikimi ve miktarı, hem de hastaların ağız hijyenini sağlayabilmeleri konusundaki başarıları değerlendirilmektedir.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilen birçok plak indeksi vardır. Oral Hijyen İndeksi, Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi ve Silness ve Loe PI bunlar arasında sayılabilir (Axelsson, 2002). Silness ve Loe'nin PI ağız hijyeni hakkında güvenilir sonuçlar vermesi açısından tercih edilen bir periodontal indekstir (Slawik ve ark., 2011; Bratthall ve ark., 2004; Axelsson,2002).

Villavicencio ve ark. *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium longum* içerikli süt ve plasebo içerikli süt ile yaptıkları ve plak miktarını değerlendirdikleri çalışmalarında, Toiviainen ve ark. ise *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium Animalis* içerikli pastil tüketimi sonrası plak miktarı ve dişeti iltihabını araştırdıkları çalışmalarında Silness&Løe PI ni kullanmışlardır (Villavicencio ve ark.,2018; Toiviainen ve ark., 2015). Araştırmamız süresi boyunca bireylerin ağız hijyen seviyelerini belirlemek ve supragingival mikrobiyal dental plağın miktarını ölçmek için Silness&Løe PI kullanıldı. Araştırma süresi başlamadan önce tüm bireyler periodontal olarak sağlıklı olsalar da ağız hijyeni uygulamaları açısından standardizasyon oluşturmak amacı ile günde 2 kere 1450ppm florid içerikli diş macunu ile 2dk boyunca fırçalama önerildi.

Çalışmamızda PI' nin yanında dişeti sağlığının ve enflamasyon gelişiminin takibi için kanama ve dişeti kenarının değerlendirilmesini içeren periodontal ölçümlerden yararlanıldı. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için kullanıma uygun diş eti sağlığını değerlendiren çeşitli indeksler mevcuttur. Bunların arasında; Gingival İndeks (GI) 1963 Løe & Silness; Kanama İndeksi (BI) 1975 Animo & Bay; Papilla Kanama İndeksi 1975 Saxer&Mühlemann sayılabilir (Lindhe ve ark., 2008).

GI, cep veya sulkus tabanı ya da ara yüzler gibi göremediğimiz bölgelerdeki enflamasyonu, dişetinin kıvamı ve rengindeki değişiklikleri tespit etmeye yarar (Løe & Silness 1963). Shimauchi ve ark. *Lactobacillus salivarius* içerikli probiyotik ajanın, periodontal durum üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, benzer şekilde Toiviainen ve ark. da *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium Animalis* içerikli pastil tüketimi sonrası plak miktarı ve dişeti iltihabına baktıkları çalışmalarına 1963 Løe & Silness GI' ni kullanmışlardır (Shimauchi ve ark., 2008; Toiviainen ve ark., 2015). Çalışmamızda dişeti sağlığını belirlemek için önceki araştırmalara benzer olarak diş etindeki kalitatif değişiklikleri belirleyen Løe & Silness GI kullanıldı (Løe & Silness, 1963).

Bakteriler çürük lezyonunun oluşması ve ilerlemesinde temel elemanlardır. Bakteri kolonizasyonu çürük oluşumu ile birlikte artmaktadır (Fejerskov ve ark., 2004). Çürük lezyonların varlığında ağız ortamındaki mikroorganizma sayısının artacağını göz önünde bulundurarak çalışmaya en az 1 başlangıç çürüğü görülen bireyler dahil edildi.

Çürük lezyonunun başlamasından ve ilerlemesinden sorumlu en önemli mikroorganizmanın *S. mutans* olduğu bilinmektedir. Bu nedenle araştırmacılar, çürük aktivitesini belirleyebilmek amacıyla *S. mutans*' ı temel mikroorganizma olarak kullanmaktadırlar (Coykendall,1977; Loesche,1986; van Houte,1994; Marsh,1994; Banas ve Vickerman, 2003; Çağlar ve ark., 2005a; Deshpande ve Jadad; 2008). Çalışmamızda daha önce yapılan probiyotik çalışmalarında da olduğu gibi (Buscher ve ark., 1999; Petti ve ark.,2001; Nase ve ark., 2001; Ahola ve ark., 2002; Comelli ve ark., 2002; Montalto ve ark., 2004; Nikawa ve ark., 2004; Çağlar ve ark., 2005b, 2006, 2007, 2008a; 2008b, 2009, Twetman ve ark., 2009) çürük aktivitesinin değerlendirilmesinde, parametrelerden biri olarak tükürük *S. mutans* miktarları kullanıldı. Bununla birlikte, çürüklerle ilişkili biyofilmlerin mikrobiyotasının, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Scardovia*, *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Veillonella* ve *Candida* türleri de dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmaları içerdiği uzun zamandır bilinmektedir (Obata ve ark., 2014); (Gross ve ark., 2012). *S.wigssiae*' nin çürükte izole edilen yeni bir tür olması ve literatürde yer alan çalışmaların az olması (Chandna ve ark., 2018) sebebi ile tez çalışmamızda, probiyotik içerikli emme tabletinin çürük etken olduğu bilinen ve üzerine çokça çalışmalar yapılan *S.mutans*'ın yanında *S.sobrinus*, *S.wigssiae* üzerindeki etkinliği de değerlendirildi.

Bakteriyoterapi veya replasman tedavisi, patojen mikroorganizmaların yerine zararsız bakterileri kullanarak enfeksiyonlarla mücadele etmek için alternatif bir yoldur (Caglar ve ark 2005a). Probiyotikler karyostatik etki oluşturmak ve diş çürümesine neden olan bakterilerle savaşmak için diş dokusuna yapışmalıdır ve biyofilmin bir parçası olmalıdır. Probiyotik ve plak arasındaki temas süresi kısa olursa, probiyotiğin etkinliği zayıf olacaktır, eğer bu temas süresi artarsa etkinlik de artacaktır (Caglar ve ark 2005b).

Probiyotik içeren farklı ürünlerin sayısı piyasada her geçen gün artmaktadır. Bunlar arasında süt, yoğurt, peynir ve dondurma gibi ürünler bulunmaktadır (Caglar ve ark 2005b). Süt ürünleri, probiyotikler için yararlı taşıyıcı araçlar olarak kabul ediliyor olsa da, ideal probiyotik taşıyıcı araç henüz bulunmamıştır. Diş hekimliğinde probiyotik kullanımı ile ilgili kilit nokta uygulama şeklidir (Meurman 2005). Probiyotikler pastil, toz, jelatin, tablet, diş macunu gibi araçlar ile de verilebilmektedir (Caglar ve ark 2005b).

Çağlar ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, probiyotik içeren pastillerin 3 hafta boyunca günde bir adet çiğnenmesi sonucunda ağızdaki karyojenik mikrofloranın gelişiminin engellendiğini ve bu etkinin oral biyofilm ile tabletin direkt teması sonucunda görüldüğünü bildirmişlerdir. Araştırmalar, ağızda probiyotik etkinin oluşabilmesi için probiyotik bakterilerin oral yüzeylere yapışması ve biyofilmin bir parçası olması gerektiğini bildirmişlerdir. Probiyotikler oral dokular ve biyofilm ile direkt temasta oldukları için streptokoklarla yarışa girerek inhibisyon etkisi gösterebilmektedir (Caglar ve ark. 2006, Haukioja ve ark. 2006). Araştırmamızda bu sonuçlardan yola çıkarak, probiyotik içeren ajanın oral biyofilm ile direkt ve uzun süreli temasını sağlayabilmek için tablet formu kullandık.

Ahola ve ark. probiyotik içeren peynirlerin kısa süre tüketimi sonrasında oral karyojenik mikroflora üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, probiyotik suş olarak *L. rhamnosus* kullanmışlardır (Ahola ve ark.,2002). Mayanagi ve ark. ise 2009 yılında, probiyotiklerin sub/supragingival plak bakterileri üzerine olan etkilerini in vivo olarak inceledikleri araştırmalarında probiyotik suş olarak *L. salivarius* değerlendirmişlerdir (Mayagani ve ark.,2009). Eden ve ark. da yaptıkları kısa süreli probiyotik yoğurt tüketiminin çürük risk faktörleri üzerine etkisini inceledikleri araştırmalarında probiyotik yoğurt (*Bifidobacterium Longum*, *Bifidobacterium Bifidum*, *Lactobacillus Rhamnosus*) tüketiminden sonra tükürük *S. mutans* ve *Lactobacilli* değerlerini değişmediğini bildirmişlerdir (Eden ve ark., 2019).

Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer olarak, içerisinde *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* ve *L. helveticus*' un birlikte bulunduğu ve Türkiye' de ilk hazır preparat olarak piyasada bulunan emme tabletini kullandık.

Tükürükte bulunan *Laktobasil* ve *S. mutans* sayısının belirlenmesinde tükürük numuneleri ve plak örnekleri kullanılmaktadır (Newbrun, 1989). *S. mutans* ve *Laktobasil* sayılarının tayininin, laboratuvar koşullarında veya hasta başı testler ile yapılabileceği rapor edilmiştir (Singh ve ark., 2011; Ashwin ve ark., 2015).

Klinik araştırmaların çoğunda, *S. mutans* sayısı ölçümü için Dentocult SM® ve CRT® testi gibi hızlı sonuç veren hasta başı testlerin kullanıldığı bildirilmiştir, ancak bu testlerin saptanabilir bakteri limitleri sınırlıdır ve sırasıyla 10⁴ ve 10⁵ CFU /mL olarak rapor edilmiştir (Çaglar ve ark., 2006; Çaglar ve ark., 2005; Nâse ve ark, 2001; Keller ve ark., 2012). PCR yöntemi, karyojenik patojenlerin tanımlanmasında, moleküler yöntemler içinde nispeten ucuz, uygulaması kolay ve güvenilir bir yöntemdir. (Nyvad ve ark., 2013) Gerçek zamanlı, kantitatif PCR (q-PCR), günümüzde çoğunlukla patojenlerin spesifisitesine ve niceliğine izin verdiği için kullanılmaktadır.

Vestman ve ark. bebeklerdeki tükürük *Laktobasillerin* potansiyel probiyotik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında alınan tükürüklerin incelemesini q-PCR yöntemiyle yapmışlardır. Keller ve ark. probiyotik içerikli tablet kullanımı sonrasında tükürük mikroflorası üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında yine q-PCR yöntemini kullanmışlardır (Vestman ve ark., 2015; Keller ve ark., 2018).

Yukarıdaki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda hedef DNA' nın özellikle saf veya bol olmasına gerek duyulmaması nedeni ile tükürük numunelerin değerlendirilmesi için q-PCR analizi yapıldı. Çalışmamıza katılan hastalardan başlangıç, 1. ay ve 4. aylarında toplanan tükürük örneklerinin *S. Mutans*, *S.sobrinus*, *S.wiggisiae* sayılarının tayini qPCR analizinin tek seferde tüm numunelerin incelenmesine olanak sağlayan bir yöntem olması nedeni ile, araştırma süresince toplanan tüm tükürük numuneleri -20° C' de dondurularak saklanmış ve soğuk zincir bozulmaması amacıyla kuru buz ile laboratuvara gönderilmiştir.

7.2. Bulguların Tartışılması

7.2.1. Ağız İçi Bulguların Tartışılması

Pahumunto ve ark. nın yaptığı çalışmada *L. rhamnosus* içeren fermente süt ve plasebo süt kullandırılan hastalarda plasebo ve probiyotik grupları arasında DMF-T açısından farklılık görülmediği bildirilmiştir (Pahumunto ve ark., 2020). Çalışmamızda, bu çalışmaya benzer şekilde hem probiyotik hem plasebo grubunda bireylerin başlangıç, 1.ay ve 4. aylarında DMF-T değerlerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Sandoval ve ark.nın probiyotik içeren süt ve plasebo etkili sütün etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, Plasebo grubundaki ICDAS değeri, Probiyotik grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Sandoval ve ark., 2021). Taipale ve ark. nın yaptığı probiyotikli emzik çalışmasında, 1-2 aylık bebekler 2 yaşa kadar probiyotikli emzik kullanmışlar ve ICDAS değerleri kaydedilmiştir. Araştırmanın takipli sonuçlarında ICDAS değerlerde anlamlı artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Taipale ve ark.,2013). Rodriguez ve ark. yaptıkları çalışmalarında, plasebo grubunda kaviteli lezyonlar (ICDAS 5-6) gelişen yeni bireylerin yüzdesinin, probiyotik gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Rodriguez ve ark. 2016). Villavicencio ve ark. probiyotik içerikli süt ve plasebo sütün 9 ay boyunca hafta içi 5 gün boyunca verdikleri çalışmalarında, ICDAS skorlarında azalma görüldüğünü fakat bu azalmanın anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir (Villavicencio ve ark., 2018).

Çalışmamızda yukarıdaki çalışmaların çoğuna benzer bir şekilde Placebo grubunda, Probiyotik grubuna göre; başlangıç, 1.ay ve 4.ay ICDAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü.

Başlangıç çürük lezyonlarında gözle görülebilir değişikliklerin saptanabilmesi için 3 aydan daha uzun klinik çalışma süresinin gerekli olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Aljehani ve ark., 2006; Bailey ve ark., 2009; Huang ve ark., 2013). Bizim çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, probiyotik emme tabletinin 1 aylık kullanımı ve 4. aylık takibi sonrası oluşan değişiminin gözle muayene ile saptanabilir olması için daha uzun dönemli klinik takiplere ihtiyaç vardır.

Harini ve ark. nın probiyotik ve klorheksidin ağız gargaralarının çocuklarda plak birikimi üzerindeki etkinliğini klinik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, her iki grupta da PI değerlerinin anlamlı derecede azaldığı, GI değerlerinin ise probiyotik gargara kullanan çocuklarda klorheksidin grubuna göre anlamlı düzeyde daha çok azaldığı bildirilmiştir (Harini ve ark.,2010).

Shimauchi ve ark. nın 8 hafta boyunca dondurularak kurutulmuş *Lactobasillus salivarius* içeren tabletler veya plasebo tabletlerin kullanıldığı araştırmalarının sonucunda her iki grupta da periodontal parametrelerin iyileştiği ve Probiyotik grubunda PI değerlerinde önemli ölçüde azalma gösterdiği bulunmuştur (Shimauchi ve ark., 2008).

Morales ve ark. nın periodontitis hastalarında kök yüzey tedavisine ek olarak probiyotik (*L. rhamnosus*) veya azitromisinin kullanıldığı çalışmalarında, Probiyotik grubunda GI ve PI değerlerinde azalma görüldüğü, ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Morales ve ark. 2021).

Ranjith ve ark. nın yaptığı çalışmada Evre II periodontitis tedavisinde mekanik tedaviye ek olarak probiyotik gargara (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* ve *Saccharomyces boulardii*) kullanımı sonrası PI ve GI değerlerinde anlamlı iyileşme kaydedildiği bildirilmiştir (Ranjith ve ark., 2022).

Villavicencio ve ark. nın probiyotik (*L. rhamnosus* ve *Bifidobacterium longum*) içerikli süt veya standart sütün kullanıldığı çalışmalarında her iki grupta da PI değerlerinde anlamlı bir fark oluşmadığı bildirilmiştir (Villavicencio ve ark., 2018).

Keller ve ark. nın yaptığı ve *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus curvatus* içerikli probiyotik tabletin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarında, GI skorlarında Probiyotik grubunda, Plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde azalma izlenirken, PI azalmasına rağmen anlamlı bir fark gözlemlenmediği bildirilmiştir (Keller ve ark. 2018).

Toiviainen ve ark. nın araştırmasında yine *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium animalis* bulunan tabletler kullanılmış ve çalışmanın sonucunda ortalama PI ve GI değerlerinin Probiyotik grupta önemli ölçüde azalırken, Plasebo grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmediği rapor edilmiştir (Toiviainen ve ark., 2015).

Alanzi ve ark., *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* içerikli probiyotik pastil ve plasebo etkili pastil kullanımının periodontal etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, Probiyotik grubunda Plasebo gruba göre GI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldüğünü; PI değerlerinde ise Probiyotik grubunda azalma görülse de bu azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Alanzi ve ark., 2018).

Suzuki ve ark. *Lactobasillus salivarius* içeren yağ ve normal yağ numunelerinin değerlendirildiği çalışmalarında, hem Probiyotik hem de Plasebo gruplarında, sondalamada kanama yüzdesinin (BOP) azaldığını, fakat Probiyotik grubunda, Plasebo grubuna göre sondalamada kanama yüzdesinin anlamlı olarak daha çok azaldığını belirtmişlerdir (Suzuki ve ark., 2012).

Angarita-Díaz ve ark. 3 ay boyunca haftanın 5 günü *L. rhamnosus* ve *B. longum* içeren probiyotik süt ve günlük süt takviyesinin etkinliğini değerlendirmişler ve her iki grupta da PI değerlerinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (Angarita-Diaz ve ark.,2019).

Araştırmamızda yukarıdaki çalışmaların bir çoğuna benzer olarak, bireylerin GI ve PI değerlerine bakıldığında Probiyotik grubunda; PI, GI başlangıç değerleri, 1.ay ve 4.ay skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Başlangıç PI ve GI değerlerine göre, 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü. 1.aya göre 4.ay PI ve GI düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi. Placebo grubunda ise; başlangıç, 1.ay ve 4.ay PI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görüldü. Başlangıç PI düzeyine göre 1.ay ve 4.ay skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Plasebo grubunda başlangıç, 1.ay ve 4.ay GI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi.

Araştırmamızda, Probiyotik grubunda ve Plasebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay OHI-S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görüldü. Başlangıç OHI-S skoruna göre 1.ay ve 4.ay skorlarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 1.aya göre 4.ay OHI-S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi. Probiyotik ve Plasebo grubunda başlangıç - 1.ay OH-I arasındaki değişimler arasındaki ilişkiye baktığımızda probiyotik gruptaki değişim anlamlı düzeyde daha fazladır. Plasebo grubunun OH-I değerlerindeki bu anlamlı değişim diş fırçalamanın önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Litaratürde probiyotiklerin OH-I üzerindeki etkilerini değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda 2 grupta da OH-I ve PI değerlerinde azalmaya neden olan faktörler, diş fırçalama sıklığının değiştirilmesi, uygun diş fırçalama tekniğinin uygulanması, ağız sağlığı eğitimi sonrası beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesini içerebilir. Ancak GI değerlerindeki değişim, Probiyotik grubunda anlamlı düzeyde daha fazladır ve kullandığımız probiyotik tabletin gingival sağlık üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir.

7.2.2. DIAGNOdent Bulgularının Tartışılması

Peterson ve ark. nın 58-84 yaşları arasındaki erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada, *L. rhamnosus* ve fluor ile takviye edilen sütün Kök Çürük İndeksi (RCI) skorlarını 15 ay içinde iyileştirdiği bulunmuştur ancak bu iyileşmenin büyük bir çoğunluğunun flüor içeriğinden dolayı olduğu düşünülmüştür (Petersson ve ark., 2011).

Angarita-Díaz ve ark. nın çalışmasında, yaşları 3-5 arasında 121 çocuğa 3 ay boyunca *L. rhamnosus* ve *B. longum* içeren probiyotik süt ve normal süt verilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki grupta da remineralizasyonun arttığı ve demineralizasyonun azaldığı görülmüş fakat bu değişikliklerin anlamlı olmadığı vurgulanmıştır (Angarita-Díaz ve ark. 2019).

Çalışmamızda DIAGNOdent ölçümleri başlangıçta, 1. ayda ve 4. ayda başlangıç çürüğü görülen her diştten 3'er kez yapıldı ve en yüksek değer kaydedildi. Çalışmamızda 30 bireyde toplamda 103 lezyon incelendi. Hem Probiyotik grubunda hem Plasebo grubunda başlangıç, 1.ay ve 4.ay DIAGNOdent değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Fakat Probiyotik grubunun başlangıç -1.ay DIAGNOdent değeri artışı, Plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azdı. DIAGNOdent değerleri 0-5: demineralizasyon yok (sağlam mine), 6-14: minenin dış yüzeyinde demineralizasyon, 15-20: minenin iç yüzeyinde demineralizasyon, 21-99: dentinde demineralizasyon (Castilho ve ark., 2016) olarak değerlendirildiğinde, 15-20 skorlarına sahip bireylerde görülen demineralizasyonunun minenin iç yüzeyinde oluşmasından dolayı, probiyotik emme tabletinin bu yüzeyleri etkileyememesine ve buna bağlı olarak da gruplarda değerlerin yükselmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde probiyotik ürünlerin çürük lezyonlarının remineralizasyonu üzerindeki klinik etkileri kapsamlı olarak araştırılmamıştır.

7.2.3.Mikrobiyolojik Bulguların Tartışılması

Ishikawa ve ark. yaptığı invitro çalışmada *Lactobacillus salivarius* içeren bir probiyotiğin tükürükteki *Streptococcus mutans* sayılarında anlamlı bir değişim gözlemlenmediğini bulmuşlardır (Ishikawa ve ark., 2003).

Lexner ve ark. yaptığı çalışmada ise plasebo ve *Lactobacillus rhamnosus* içerikli süt tüketilmesinin *S. mutans* seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik sağlamadığını bulmuşlardır (Lexner ve ark., 2010).

Peterson ve ark. plasebo süt, *L. rhamnosus* içerikli süt, fluor içerikli süt ve *L. rhamnosus* ve fluor içerikli sütün verildiği çalışmada probiyotik içeren süt tüketiminin çalışmada plasebo grubu hariç *S. mutans* sayılarında düşüşe neden olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirmişlerdir (Petersson ve ark., 2011).

Martinen ve ark. *L. rhamnosus* ve *L. reuteri* içeren tabletlerin kullanımından sonra her iki grupta da *S. mutans* düzeylerini etkilemediğini bildirmişlerdir (Martinen ve ark., 2012).

Okul öncesi çocuklarda yapılmış bir başka araştırmada ise normal süt ve *L. rhamnosus* ve *Bifidobacterium longum* eklenmiş probiyotik süt tüketimi sonucunda Probiyotik grubundaki çocuklarda *S. mutans* seviyesinin düştüğü; fakat bu düşüşün istatistiksel olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir (Villavicencio, Villegas, Arango, Arias and Triana, 2018).

Kısa süreli normal yoğurt ve probiyotik yoğurt tüketiminin çürük risk faktörleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada probiyotik yoğurt (*Bifidobacterium Longum* BB536, *Bifidobacterium Bifidum* Bb12, *Lactobacillus Rhamnosus* HN001) tüketiminden sonra tükürük *S. mutans* ve *Lactobacilli* değerlerinde önemli bir değişiklik görülmediği bildirilmiştir (Eden ve ark., 2019).

Angarita-Díaz ve ark. plasebo süt ve *L. rhamnosus* ve *B. longum* içeren probiyotik süt takviyesi sonucunda Probiyotik grubunda *S. Mutans* seviyesi azalsada anlamlı bir farklılık görülmediğini bulmuşlardır (Angarita-Diaz ve ark.,2019).

Montalto ve ark. probiyotiklerin, kapsül ve sıvı formunun kullanılarak plasebo grubuyla karşılaştırıldığı ve tükürükteki *Lactobacillus* ve *S. mutans* sayısının ölçüldüğü çalışmalarında; plasebo ile karşılaştırıldığında, probiyotiklerin hem kapsül hem de sıvı olarak oral yoldan verilmesinin, tükürükteki *Lactobacillus* sayısını önemli ölçüde arttırdığı; fakat *S. mutans* popülasyonunun azaldığını ama bu azalmanın anlamlı bulunmadığını bildirmişler (Montalto ve ark., 2004).

Nase ve ark. nın yaptığı normal süt ve *Lactobacillus rhamnosus* eklenmiş sütün diş çürüğü üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarının sonuçlarında, probiyotik içerikli sütün çocuklarda tükürükteki *S. mutans* miktarını ve çürük oluşumunu anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir (Nase ve ark., 2001).

Ahola ve ark. *L. rhamnosus* içeren peynir ve plasebo etkili peynirin kısa süreli tüketiminin antikaryojenik etkisini inceledikleri çalışmalarında, *S. mutans* 'ın Probiyotik grubunda anlamlı düzeyde azaldığını bildirmişlerdir (Ahola ve ark., 2002).

Lebeer ve ark. *Lactobasillus rhamnosusun* adaptasyon faktörlerini inceledikleri çalışmalarında, hem çürük riskinin azaltılmasında etkili olduğunu hem de mevcut *S. mutans* sayısının azaldığını bildirmişlerdir (Leeber ve ark., 2010).

Pohjavuori ve ark. yaptıkları çalışmalarında, çocuklarda kalsiyum ve *L. rhamnosus* içeren havuç ananas suyu (Gefilus®) ile birlikte plasebo meyve suyunun etkinliğini değerlendirmişler ve Probiyotik grupta, *S. mutans* sayısının anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (Pohjavuori ve ark., 2010).

Söderling ve ark. *Laktobasillerin (L. rhamnosus, L. plantarum ve L. reuteri) S. mutans* biyofilm oluşumuna etkilerini in vitro olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, *S. mutans* biyofilm oluşumunun engellendiğini ancak bu durumun pH değişimine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Söderling ve ark.,2011).

Juneja ve ark. *L. rhamnosus* içeren süt ve plasebo etkili süt tüketiminin hemen sonra tükürük *S. mutans* sayısında belirgin düşüşe neden olduğunu ve sütü bıraktıktan sonraki 3 hafta boyunca da bu düşüşün devam ettiğini bildirmişlerdir (Juneja ve ark., 2012).

Arweiler ve ark. *E. faecalis, L. casei* veya *L. rhamnosus* içeren probiyotik ajanın, oral streptokoklar üzerindeki etkisini incelemişler ve dental biyofilm ve tükürükte kalıcı etkiye sahip olamadığını, ancak biyofilmde *S.mutans* büyümesini anlamlı düzeyde azalttığını bildirmişlerdir (Arweiler ve ark., 2020).

Jung ve ark. yaptığı invitro çalışmada, *L. rhamnosus'un kollojen peptid kombinasyonunun S. mutans* biyofilm oluşumunu etkili bir şekilde engellediğini bildirmişlerdir (Jung ve ark., 2022).

Piwat ve ark. *L. rhamnosus* içeren fermente süt veya süt tozunun kullanıldığı çalışmalarında çürük lezyonlarını, çürük ilerleme yüzdesini ve *S. mutans* sayısını plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde azalttığını bildirmişlerdir (Piwat ve ark.,2019).

Pahumunto ve ark. nın, maltitol ile birlikte probiyotik *L. rhamnosus* içeren fermente sütün plasebo süt ile karşılaştırıldığı çalışmalarında, *S.mutans* sayısında Probiyotik grupta anlamlı derecede azalma olduğu bildirilmiştir (Pahumunto ve ark.,2020).

Jindal ve ark. nın çalışmasında, çocuklara *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium longum* dondurularak kurutulmuş toz halinde bir kombinasyonu, *Bacillus coagulans* dondurularak kurutulmuş toz hali ve plasebo toz kullandırıldığında, tükürük *S. mutans* sayılarında hem *L. rhamnosus* ve

Bifidobacterium longum grubunda hem de *Bacillus coagulans* grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (Jindal ve ark., 2011).

Srivastava ve ark.nın probiyotik (*Lactobacillus Acidophilus*, *Bifidobacterium Longum*, *Bifidobacterium Lactis*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Bulgaricus*, *Lactobacillus Plantarum*) ve plasebo tabletlerin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği çalışmalarının sonucunda Probiyotik grubunda *S. mutans* miktarının anlamlı düzeyde azaldığını bildirmişlerdir (Srivastava ve ark., 2016).

Çağlar ve ark. nın bifidobakteri içeren yoğurdun ve plasebo yoğurdun tüketiminin, tükürük *S. mutans* ve *laktobasil* miktarı üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, Bifidobakteri içeren yoğurt tüketiminin tükürükteki *S. mutans* miktarını anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir (Çağlar ve ark., 2005).

Yousuf ve ark. *L. acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotik tozlar ve plasebo tozların kullanıldığı çalışmalarında, 2 hafta sonunda *S. mutans* tükürük sayılarında Plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Yousuf ve ark., 2015).

Ghasemi ve ark., *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum* içerikli yoğurt ve ksilitol içeren sakızın değerlendirildiği çalışmalarında, her iki grupta da *S. mutans* sayısının anlamlı derecede azaldığını, Probiyotik grubunda azalmanın daha fazla görülmesine rağmen bu farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (Ghasemi ve ark. 2017).

Nishihara ve ark. *Lactobacillus salivarius* içeren tabletlerin ve ksilitol içeren tabletlerin verildiği çürük risk faktörleri üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, probiyotik tabletlerin ksilitol içeren tablete göre çürük risk faktörlerine karşı daha iyi direnç sağladığını ve *L. salivarius* içeren tabletleri alan grupta *S. mutans* seviyesindeki azalmanın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (Nishihara ve ark., 2014).

Linn ve ark. *L. salivarius*, *L. salicinius*, *L. paracasei* ve *L. plantarum* içeren probiyotik pastillerin kullanıldığı çalışmalarında, probiyotiklerin *S. mutans* üzerine anlamlı düzeyde bakterisidal etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Linn ve ark., 2021;2022).

Higuchi ve ark. *Lactobacillus salivarius* içerikli probiyotiğin diş çürüğüne, periodontitise ve ağız kokusu üzerine etkilerini in vitro olarak incelemiş ve *S. mutans'* ın büyümesinin konsantrasyona bağlı inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir (Higuchi ve ark., 2019).

Krzysciak ve ark. *Lactobacillus salivarius* içerikli probiyotik ajanın plak örnekleri üzerindeki etkisini in vitro olarak araştırmış ve probiyotik suşun karyojenik *S. mutans* oluşumunu inhibe edebilen ara maddeler salgılayabildiğini bildirmişlerdir (Krzysciak ve ark., 2017).

Patil ve ark. yaptıkları çalışmada, *L. rhamnosus* ve *B. longum* da içinde bulunduğu 8 farklı probiyotiğin bulunduğu bir kompleksin topikal olarak uygulanması sonucunda *S. mutans* değerlerindeki azalmanın anlamlı olduğunu bulmuşlardır (Patil ve ark. 2021).

Araştırmamızda yukarıdaki çalışmaların bir çoğuna benzer şekilde Probiyotik grubunda *S. mutans'*ın sayısında azalma görüldü ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Plasebo grubunda ise 1. ay kontrollerinde *S. Mutans* miktarında artış olduğu ancak bu artışın da anlamlı olmadığı tespit edildi. Probiyotik ve plasebo grubunda 1.ay ve 4. ay arasında *S. mutans* seviyesi değerlendirildiğinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği bulundu.

Meurman ve ark. nın yaptığı in vitro çalışmada *Lactobacillus rhamnosusun*, *S. sobrinus'* un büyümesi üzerine etkisini incelemiş ve *L. rhamnosusun S. Sobrinus* büyümesini temas etmeden engelleyebildiği gösterilmiştir (Meurman ve ark., 1995)

Teanpaisan ve ark. nın laktobasillerin (*Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus*

rhamnosus, *Lactobacillus paracasei*) oral patojenlere karşı inhibitör etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmanın sonucunda, *S. mutans* ve *S. sobrinus* değerlerini anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur (Teanpaisan ve ark.,2011).

Ghasempour ve ark. farelerde süt ve yoğurt tüketiminin *S. sobrinus* sayısı üzerine etkisini araştırmış, yoğurt tüketimi ile *S. sobrinus* miktarının önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir (Ghasempour ve ark., 2015).

Çalışmamızda alınan tükürük örneklerinde çürük oluşumunda etkili olduğu bilinen *S. Sobrinus* sayımı yapılmış fakat çalışmaya dahil edilen bireylerin sadece 3'ünde *S. Sobrinus* pozitif çıkmıştır. Pozitif bireylerin 2'si Probiyotik 1'i Plasebo grubundadır. Başlangıç, 1. ay ve 4. ay numunelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Literatür incelendiğinde, probiyotik içerikli ajanların, *S. sobrinus* üzerine etkilerinin incelendiği çok az sayıda çalışmaya rastlandı.

Çalışmamızda Probiyotik ve Plasebo gruplarında, tükürük *S. wiggsiae* miktarlarındaki değişiklik değerlendirildiğinde, Placebo grubunda başlangıç ve 1. ay kontrolleri sonucunda hastaların *S. wiggsiae* miktarlarında anlamlı düzeyde azalma görülürken, 4. ay kontrollerinde *S. wiggsiae* miktarında anlamlı artış olduğu tespit edildi. 1. aydaki değişiklikler tek başına diş fırçalama alışkanlığının da karyojenik mikroorganizmalar üzerinde etki edebileceğini düşündürürken, 4. ay kontrollerindeki artışın sebebinin kontrol seanslarının arasının uzamasına bağlı çocuklarda oral hijyen motivasyonunun azalması olduğunu düşünmekteyiz. Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay *S.Wiggsiae* düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir. Aynı Plasebo grubunda olduğu gibi diş fırçalama alışkanlığının Probiyotik grubundaki çocuklarda da iyileştirilmesine rağmen *S.Wiggsiae* değerlerindeki artışın, çalışmada kullandığımız probiyotik emme tableti içerisindeki 4 farklı suş ile etkileşimine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde probiyotik bakterilerin *S. wiggsiae* üzerine etkinliğinin incelendiği çalışma bulunmaması nedeniyle farklı suşların *S. wiggsiae* üzerine etkinliğinin incelendiği randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız,

1. 4 farklı suşun bir arada ve hazır bir preparat içinde bulunduğu emme tabletinin, tükürük üzerindeki antibakteriyel etkisini değerlendiren ve
2. Probiyotik içeren bir ajanın tükürük S.wiggsie üzerindeki etkisini de değerlendiren ilk klinik çalışma olması nedeni ile önem taşımaktadır.

Çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamıza benzer çalışmanın az olması, araştırmamızda kullandığımız probiyotik emme tableti içindeki 4 probiyotik suşun bir arada olduğu bir ajanın olmaması ve benzer çalışma bulunmaması, probiyotik suşlarının etkilerinin suşa özgü olması karşılaştırmayı zorlaştırmıştır. Araştırmalarda kullanılan probiyotik ajanların doz rejimi, uygulama şekli, kullandırılan yaş gruplarının farklı olması, kullanılan suşların tek tek veya kombine olarak değerlendirilmesi gibi farklılıklar sonuçlar üzerinde farklı sonuçlara neden olmaktadır. Araştırmamızda kullandığımız probiyotik içeren emme tableti, üretici firma talimatları doğrultusunda uygulanmıştır. Kullandığımız probiyotik içeren emme tabletinin etkinliğinin kanıtlanması için daha uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SONUÇLAR

Çocukluk çağında, ağız içi patojenlerin kolonizasyonunun azaltılması ve çürük gelişiminin engellenmesi önem kazanmaktadır. Bu amaçla kullanılan geleneksel uygulamaların yanında son yıllarda probiyotikler dikkat çekmektedir.

Genel sağlıkla ilgili faydaları kanıtlanan ve dişhekimliği literatüründe son yıllarda dikkat çeken probiyotiklerin farklı uygulama şekilleri ile ilgili çok sayıda çalışmada *S. mutans* üzerine etkileri değerlendirilmiş. Ancak oral mikroflorada kariyojenik etkiye sahip emme tabletinin etkinliğinin *S. mutans*, *S. sobrinus* ve *S. wiggsiea* üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır.

Araştırmamızın sonuçları:

- 1) Bu çalışmaya 18'si (%60) kız ve 12'ü (%40) erkek olmak üzere toplam 30 çocuk üzerinde yapılmıştır.
- 2) Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 11.97 ± 1.19 yıldır.
- 3) Çalışmaya dahil olan bireylerin her seansta DMF-T skorları kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Hem Probiyotik grubunda hem de Plasebo grubunda DMF-T değerleri arasında değişim gözlemlenmedi.
- 4) Probiyotik grubunda; başlangıç, 1.ay ve 4.ay ICDAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p > 0.05$). Plasebo grubunda ise başlangıç, 1.ay ve 4.ay ICDAS skorlarında artış meydana geldi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0.023$; $p < 0.05$).
- 5) Her iki grupta OH-I ve PI değerlerinde başlangıç, 1.ay ve 4.ay arasında anlamlı düzeyde azaldı ($p < 0,05$).

6) Probiyotik grubunda GI dğerleri arasında başlangıç- 1.ay 4.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0,05$). Plasebo grubunda ise azalmasına rağmen bu farklı anlamlı düzeyde de değildi ($p:0,052$)

7) Probiyotik grubunda, plasebo grubuna göre GI değerlerinde başlangıç- 1.ay ve başlangıç-4.ay arasında değişimleri arasında Probiyotik grubunda daha anlamlı bir azalma bulunmuştur. ($p:0,000$),($p:0,001$).

8) Çalışmamızda 30 bireyde toplamda 103 lezyon incelenmiştir. Probiyotik ve plasebo grubunda; başlangıç, 1.ay ve 3.ay DIAGNOdent değerlerinde artış gözlemlenmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p:0.001$; $p<0.05$). Bunun sebebinin DIAGNOdent ölçümlerinde kullandığımız skalada 15-20 değerlerine sahip dişlerin derin mine lezyonu olarak geçmesi sebebiyle probiyotik bakterilerin çürüğü etkileyememesinden olduğunu düşünmekteyiz.

9) Probiyotik grubundaki bireylerden alınan tükürük numunelerinin q-PCR incelemesi sonucunda başlangıç- 1.ay arasında *S. mutans* miktarı azalmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p:0,0523$) Plasebo grubunda ise başlangıç- 1. Ay *S.mutans* seviyeleri arasında artış gözlemlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p:0.507$)

10) Probiyotik grubundaki bireylerden probiyotik emme tableti kullanımı sonrası başlangıç- 1. ay ve 4. Ay tükürük numuneleri q-PCR ile incelendiğinde *S. wiggsiae* miktarı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Plasebo grubunda ise başlangıç- 1.ay -4. Ay arasında *S. wiggsiae* arasında anlamlı bir farklılık görüldü ($p:0,023$). Bunun kullandığımız probiyotik emme tabletinin içinde bulunan 4 farklı suş ile *S. wiggsiae* ‘ nin antagonist etki yaratmasının sebep olduğunu düşünmekteyiz.

11) Çalışmamızda bireylerden alınan tükürük örneklerinde *S. sobrinus* miktarlarıda bakılmış fakat çalışmadaki bireylerin sadece 3 'ünde pozitif çıkmıştır. 1. Ayın sonunda alınan örneklerde pozitif olan probiyotik grubunda tek hasta mevcuttur. 3.ay sonunda bu sayı tekrar üçe çıkmıştır. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 1,000).



KAYNAKLAR

A. C. Ouwehand, "The role of probiotics in digestive health," *Nutrition and Dietary Supplements*, vol. 7, pp. 103–109, 2015 *Acta Odonto Scand*, 21:533-551.

Agrawal A, Kausal SR, Soni UN, Toshniwal N, Misal AN. White spot lesions: formation, prevention and treatment. *Int J Dent Health Sci*. 2015; 2(2):380-384.

Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlström A, Meurman JH, Korpela R, 2002. Shortterm consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch Oral Biol*, 47, 799–804.

al-Khateeb S., ten Cate J. M., Angmar-Mansson B., de Josselin de Jong E., Sundstrom G., Exterkate R. A. ve ark. (1997). Quantification of formation and remineralization of artificial enamel lesions with a new portable fluorescence device. *Adv Dent Res*, 11 (4), 502-506.

Alanzi A, Honkala S, Honkala E, Varghese A, Tolvanen M, Söderling E. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on gingival health, dental plaque, and periodontopathogens in adolescents: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes*. 2018 Jun 15;9(4):593-602.

Aljehani A., Yang L. ve Shi X. Q. (2007). In vitro quantification of smooth surface caries with DIAGNOdent and the DIAGNOdent pen. *Acta Odontol Scand*, 65 (1), 60-63.

Alkaya B, Laleman I, Keceli S, Ozcelik O, Cenk Haytac M, Teughels W. Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. *J Periodontal Res*. 2016 Nov 17.

Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoekkel J, Splieth CH. Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. *Adv Dent Res*. 2018;29(1):42-7.

Alshareef A, Attia A, Almalki M, Alsharif F, Melibari A, Mirdad B, Azab E, Youssef AR, Dardir A. Effectiveness of Probiotic Lozenges in Periodontal Management of Chronic Periodontitis Patients: Clinical and Immunological Study. *Eur J Dent*. 2020 Mar;14(2):281-287.

Alves KMRP, Franco KS, Sassaki KT, Buzalaf MAR, Delbem ACB. Effect of iron on enamel demineralization and remineralization in vitro. *Arch Oral Biol*. 2011;56(11):1192-8.

Amaechi B. T. (2009). Emerging technologies for diagnosis of dental caries: The road. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (AAPD) 2014. Guideline on fluoride therapy. V: 37 / NO: 6, 15 / 16. 176- 179.

Aminabadi NA, Erfanparast L., Ebrahimi A., Oskouei SG Altı ila on iki yaşındaki çocuklarda klorheksidin ön tedavisinin tükürük laktobasil probiyotik stabilitesi üzerindeki etkisi: Randomize kontrollü bir çalışma. *Çürük Araş*. 2011; 45 :148–154.

Andersson A, Skold-Larsson K, Hallgren A, Petersson LG, Twetman S (2007). Effect of a dental cream containing amorphous cream phosphate complexes on white spot lesion regression assessed by laser fluorescence. *Oral Health Prev Dent* 5:229-233.

Andersson J. M. (2000). Academy of operative dentistry. Award of Excellence.

Ando M., Hall A. F., Eckert G. J., Schemehorn B. R., Analoui M. ve Stookey G. K. (1997). Relative ability of laser fluorescence techniques to quantitate early mineral loss in vitro. *Caries Res*, 31 (2), 125-131.

Angarita-Díaz MP, Forero-Escobar D, Cerón-Bastidas XA, Cisneros-Hidalgo CA, Dávila-Narvaez F, Bedoya-Correa CM, Freitas SC, Cabrera-Arango CL, Melo-Colina R (2019) Etkileri fonksiyonel gıda çocuklarda diş çürüğü ile ilgili biyolojik faktörler üzerinde probiyotiklerle desteklenmiş: bir pilot çalışma. *Eur Arch Paediatr*.

Angarita-Díaz, María P., et al. "Presence of Streptococcus dentisani in the dental plaque of children from different Colombian cities." *Clinical and experimental dental research* 5.3 (2019): 184-190.

Angmar-Mansson B, Ten Bosh J. Advances in methods for diagnosing coronal caries- A review. *Advances in Dental Research*. 1993;7(2):70-79.

Angmar-Mansson B. E., al-Khateeb S. ve Tranaeus S. (1998). Caries diagnosis. *J Dent Educ*, 62 (10), 771-780.

Angmar-Mansson B. ve ten Bosch J. J. (2001). Quantitative light-induced fluorescence (QLF): a method for assessment of incipient caries lesions. *Dentomaxillofac Radiol*, 30 (6), 298-307.

Anttonen V, Seppä L, Hausen H. A follow-up study of the use of DIAGNOdent for monitoring fissure caries in children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2004 Aug;32(4):312-8.

Arathi R, Malhotra N. The role of remineralizing agents in dentistry: A Review. *Compendium*., 2011. 32: 26-31.

Aren G, Külekçi G, Akıncı T, 1995. Fissür örtücü uygulamalarının tükürük mutans streptokokları ve laktobasil oranlarına etkisi. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 29, 80-3.

Arıç O, 1990. Ağız Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 17-528.

Ari T. ve Ari N. (2013). The Performance of ICDAS-II Using Low-Powered Magnification with Light-Emitting Diode Headlight and Alternating Current Impedance Spectroscopy Device for Detection of Occlusal Caries on Primary Molars. *ISRN Dent*, 2013, 276070.

Arnaud TMS, Neto BB, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel de-mineralization: an in vitro evaluation. Journal of Dentistry, 2010. 38 (11), 848-852.

Arweiler NB, Auschill TM, Heumann C, Hellwig E, Al-Ahmad A. Influence of Probiotics on the Salivary Microflora Oral Streptococci and Their Integration into Oral Biofilm. Antibiotics (Basel). 2020 Nov 13;9(11):803.

Ashwin D, Ke V, Taranath M, Ramagoni NK, Nara A, Sarpangala M. Effect of Probiotic Containing Ice-cream on Salivary Mutans Streptococci (SMS) Levels in Children of 6-12 Years of Age: A Randomized Controlled Double Blind Study with Six-months Follow Up. J Clin Diagn Res. 2015 Feb;9(2):ZC06-9.

Ataoglu, T., Gürsel, M. (1997). Dişler Üzerindeki Eklentiler. Periodontoloji. Damla Ofset, 25-30.

Atkins CY, Thomas TK, Lenaker D, Day GM, Hennessy TW, Meltzer MI (2016) Alaska'nın Yukon-Kuskokwim delta bölgesindeki Alaska Yerli çocuklar arasında diş çürüklerini ve tam ağız diş rekonstrüksiyonlarını önlemenin maliyet etkinliği. J Halk Sağlığı Göçük 76(3):228–240

Attin, R., Ilse, A., Werner, C., Wiegand, A., & Attin, T. (2006). Antimicrobial effectiveness of a highly concentrated chlorhexidine varnish treatment in teenagers with fixed orthodontic appliances. The Angle orthodontist, 76(6), 1022-1027.

Avşar A. Titanyum tetraflorür solusyonunun yerel florid ajanı olarak kullanımı. Cumhuriyet Üniv Diş Hekim Fak Derg., 2002. 5: 111-116.

Axelsson P, 2002. Etiology of periodontal diseases. In *Diagnosis and risk prediction of periodontal disease*.

Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of dental caries. Vol 2: Quintessence Publishing Company Chicago; 2000.

Baehni, P. C., and Y. Takeuchi. "Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases." *Oral diseases* 9 (2003): 23-29.

Bahrololoomi Z, Musavi S, Kabudan M. In vitro evaluation of the efficacy of laser fluorescence (DIAGNOdent) to detect demineralization and remineralization of smooth enamel lesions. *Journal of Conservative Dentistry*. 2013;16(4):362-366.

Bakkal M, Abbasoglu Z, Kargul B. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on molar-incisor hypomineralisation: a pilot study. *Oral Health Prev Dent*. 2017; 15(2): 163-167.

Banas, J.A., Vickerman, M.M. (2003). Glucan-binding proteins of the oral streptococci. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 14: 89-99.

Barbat J. (2001). Digital radiography. *Aust Endod J*, 27 (2), 62-65.

Barrington ve ark. 1990) ED, Nevins M. (1990). Diagnosing periodontal diseases. *JADA*, 121:460-464. 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, 754- 64.

Baseggio W., Naufel F. S., Davidoff D. C., Nahsan F. P., Flury S. ve Rodrigues J. A. (2010). Caries-preventive efficacy and retention of a resin-modified glass ionomer cement and a resin-based fissure sealant: a 3-year split-mouth randomised clinical trial. *Oral Health Prev Dent*, 8 (3), 261-268.

Bayırlı GS, Şirin Ş, 1982. Konservatif diş tedavisi. İstanbul, Dünya tıp kitapevi, s. 269-76.

Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Ecder T, Yildiz A, Ark EJN. Stimulated salivary flow rate in chronic hemodialysis patients. 2002;91(2):210-214.

Becker M R, Paster B J, Leys E J, Moeschberger M L, Kenyon S G, Galvin J L, Boches S K, Dewhirst F E, Griffen A L. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. Journal of clinical microbiology. 2002; 40(3): 1001-1009.

Beltrán-Aguilar ED, Barker LK, Canto MT, et al. Surveillance for dental caries, dental sealants, tooth retention, edentulism, and enamel fluorosis; United States, 1988- 1994 and 1999-2002. 2005.

Bertan M, Güler Ç. Halk sağlığı temel bilgiler. Ankara: Güneş Kitapevi. 1995.

Beyar, İ. (2003). Anneden bebeğe aktarılan çürük oluşturunca bakterilerin bebeğin ağız sağlığına etkileri. G.Ü. Dişhek. Fak. Derg., 20: 57-63.

Birkhed D, Edwardsson S, Kalfas S, Svensater G Cariogenicity of sorbitol. Swed Dent J, 1984. 8:147– 54.

Bishara SE, Ostby AW. White spot lesions: formation, prevention, and treatment. Seminars in Orthodontics; 2008;14(3):174-182.

Bjelkhagen H., Sundstrom F., Angmar-Mansson B. ve Ryden H. (1982). Early detection of enamel caries by the luminescence excited by visible laser light. *Swed Dent J*, 6 (1), 1-7.

Bodecker CF. The modified dental caries index. J Am Dent Assoc. 1939;26:1453-60
Bonifait L, Chandad F, Grenier D, 2009. Probiotics for oral health: myth or reality? J Can Dent Assoc, 75, 585-90.

Boudreau G. E. ve Jerge C. R. (1976). The efficacy of sealant treatment in the prevention of pit and fissure dental caries: a review and interpretation of the literature. *The Journal of the American Dental Association*, 92 (2), 383-387.

Brailsford S. R., Sheehy E. C., Gilbert S. C., Clark D. T., Kidd E. A., Zoitopoulos L. ve ark. (2005). The microflora of the erupting first permanent molar. *Caries Res*, 39 (1), 78-84.

Bratthall D, Hänsel Petersson G, Stjernswärd JR, 2004. Cariogram Manual.

Brettle D. S., Workman A., Ellwood R. P., Launders J. H., Horner K. ve Davies R. M. (1996). The imaging performance of a storage phosphor system for dental radiography. *Br J Radiol*, 69 (819), 256-261.

Bullappa D, Puranik MP, Uma SR. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: a review. *Int J Dent Health Sci*. 2015;2(1):116-25.

Burch JG, Lanese R, Ngan P, 1994. A two-month study of the effects of oral irrigation and automatic toothbrush use in an adult orthodontic population with fixed appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 106, 121-6.

Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR, 2005. The rationale and potential for the reduction of oral malodor using streptococcus salivarius probiotics. *Oral Dis*, 11, 29-31.

Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, Tagg JR, Thomson WM et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. 2006-2013.

Busscher HJ, Mulder AF, Van der Mei HC, 1999. In vitro adhesion to enamel and in vivo colonization of tooth surfaces by lactobacilli from a bio-yoghurt. *Caries Res*, 33, 403-4.

Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:97- 114.

Caglar E, Kargul B, Tanboga I, 2005b. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral diseases*, 11, 131-7.

Caglar E, Kavaloglu SC, Kusu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Investig*. 2007 Dec;11(4):425-9.

Caglar E, Kusu OO, Selvi Kuvvetli S, Kavaloglu Cildir S, Sandalli N, Twetman S. Short- term effect of ice-cream containing *Bifidobacterium lactis* Bb-12 on the number of salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Acta Odontol. Scand*. 2008, 66, 154–158.

Cağlar E , Sandallı N , Twetman S , Kavaloğlu S , Ergeneli S , Selvi S. _ *Bifidobacterium* DN-173 010 ile yoğurdun genç erişkinlerde tükürük mutans streptokoklar ve laktobasiller üzerine etkisi . *Acta Odontol Scand* 2005 ;63: 317 – 20.

Cai, F., Shen, P., Morgan, M., & Reynolds, E. (2003). Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptideamorphous calcium phosphate. *Australian Dental Journal*, 48(4), 240-243.

Caliskan Yanikoglu F., Ozturk F., Hayran O., Analoui M. ve Stookey G. K. (2000). Detection of natural white spot caries lesions by an ultrasonic system. *Caries Res*, 34 (3), 225-232.

Campus G, Cocco F, Carta G, Cagetti MG, Simark-Mattson C, Strohmer L, Lingström P. Effect of a daily dose of *Lactobacillus brevis* CD2 lozenges in high caries risk schoolchildren. *Clin Oral Investig*. 2013;18(2):555-61.

Campus G, Cocco F, Ottolenghi L, Cagetti MG. Comparison of ICDAS, CAST, Nyvad's criteria, and WHO-DMFT for caries detection in a sample of Italian schoolchildren. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4120.

Campus, G., CAGETTI, M.G., SACCO, G., SOLINAS, G., MASTROBERARDINO, S., LINGSTROM, P. (2009). Six months of daily high-dose xylitol in high-risk schoolchildren: a randomized clinical trial on plaque pH and salivary mutans streptococci. *Car. Res.*, 43: 455-461.

Carey CM. Focus On Fluorides: Update On The Use Of Fluoride For The Prevention Of Dental Caries. *J Evid Base Dent Pract*, 2014. 14, 95- 102.

Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annual review of food science and technology*. 2013;4:267-276.

Castilho L S, Cotta F V, Bueno A C, Moreira A N, Ferreira E F, Magalhães C S. Validation of DIAGNO dent laser fluorescence and the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) in diagnosis of occlusal caries in permanent teeth: an in vivo study. *European journal of oral sciences*. 2016; 124(2): 188-194.

Cawson, RA ve Odell, EW (2008) *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 8. Baskı, Churchill Livingstone Elsevier, Londra, 146-183.

Ceyhan T, Günay V, Capoğlu A, Sayrak H, Karaca C. [Production and characterization of a glass- ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects]. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2007;41(4):307-13

Chalas R., PIĄTEK D., WÓJCIK-CHEĆCIŃSKA I., ZUBRZYCKA-WRÓBEL J. ve BACHANEK T. (2013). AC-impedance spectroscopy and caries detection. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci*, 26 (3), 344-346.

Chandna P, Srivastava N, Ali S. Remineralizing agents: the next frontier. *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(3):211-20.

Chandna P, Srivastava N, Sharma A, Sharma V, Gupta N, Adlakha V. Isolation of *Scardovia wiggsiae* using real-time polymerase chain reaction from the saliva of children with early childhood caries. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2018; 36(3): 290-295.

Chang HS, Walsh LJ, Freer TJ. Enamel demineralization during orthodontic treatment. Aetiology and prevention. *Aust Dent J*. 1997;42(5):322-7

Chen KJ, Gao SS, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. Prevalence of early childhood caries among 5-year-old children: a systematic review. *J Invest Clin Dent*. 2019;10:e12376.

Cheng L, Li J, He L, Zhou X. Natural products and caries prevention. *Caries Res*. 2015;49 Suppl 1:38-45.

Cheng L, Ten Cate JM. Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *Int J Oral Sci*, 2010. 2:15-20.

Chen H, Liu X, Dai J, Jiang Z, Guo T, Ding Y. Effect of remineralizing agents on white spot lesions after orthodontic treatment: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013 Mar;143(3):376-382.e3.

Chu CH, Lo ECM. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. *J Dent*. 2008;36(6):387-91.

Chuang LC, Huang CS, Ou-Yang LW, Lin SY. Probiotic *Lactobacillus paracasei* effect on cariogenic bacterial flora. *Clin Oral Investig*. 2010 Aug;15(4):471-6.

Chung S., Fried D., Staninec M. ve Darling C. L. (2011). Near infrared imaging of teeth at wavelengths between 1200 and 1600 nm. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 7884.

Cildir SK, Germec D, Sandalli N, Ozdemir FI, Arun T, Twetman S, et al. Reduction of salivary mutans streptococci in orthodontic patients during daily consumption of yoghurt containing probiotic bacteria. *The European Journal of Orthodontics*. 2009;31(4):407-11.

Claeson M, Merson MH, 1990. Global progress in the control of diarrheal diseases. *The Pediatric infectious disease journal*, 9, 345-55.

Cochrane, N., Cai, F., Huq, N., Burrow, M., & Reynolds, E. (2010). New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of dental research*, 89(11), 1187- 1197.

Cogulu D, Topaloglu-Ak A, Caglar E, Sandalli N, Karagozlu C, Ersin N, Yerlikaya O, 2010. Potential effects of a multistrain probiotic-kefir on salivary streptococcus mutans and lactobacillus spp. *Journal of Dental Sciences*, 5, 144-9.

Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutat Res* 2005;591(1):276-89.

Coppa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O, 2004. The first probiotic in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol*, 38, 80-3.

Corbett JA, Brown LR, Keene HJ, Horton IM, 1981. Comparison of Streptococcus mutans Concentrations in Non-banded and Banded Orthodontic Patients. *J Dent Res*, 60, 1936-42.

Cortés-Dorantes N, Ruiz-Rodríguez MS, Karakowsky-Kleiman L, Garrocho-Rangel JA, Sánchez-Vargas LO, Pozos-Guillén AJ. Probiotics and their effect on oral bacteria count in children: a pilot study. *Eur J Paediatr Dent*. 2015 Mar;16(1):56-60.

Coykendall, A.L. (1977). Proposal to elevate the subspecies of Streptococcus mutans to species status, based on their molecular composition. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 27: 26-30.

Cury JA, Tenuta LM. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. *Adv Dent Res* 2008, 20(1):13-6.

Cury JA, Tenuta LMA Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating the early caries lesions? *Braz Oral Res*, 2009. 23 Suppl 1:23-30.

Curzon M, Spector P. Enamel mottling in a high strontium area of the USA. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 1977;5(5):243-247.

Çağlar, E., Çıldır, S.K., Ergeneli, S., Sandallı, 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: 314-318.

Çağlar, E., Kargül, B., Tanboğa, I. (2005a). Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis.*, 11:131-137.

Çağlar, E., Kuşçu, O.O., Kuvvetli, S.S., Çıldır, S.K., Sandallı, N., Twetman, S. (2008b). Short-term effect of ice-cream containing *Bifidobacterium lactis* Bb-12 on the number of salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Acta Odontol. Scand.*, 66: 154-158.

Çağlar, E., Kuşçu, Ö.Ö., Çıldır, Ş.K, Kuvvetli, S.S., Sandallı, N. (2008a). A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 18:35-39.

Çağlar, E., Topçuoğlu, N., Çıldır, S.K., Sandallı, N., Külekçi, G. (2009). Oral colonization by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 after exposure to probiotics. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 19: 377-381.

Çetin, B., Avşar, A., & Ulusoy, A. T. (2011). Kazein içerikli besinler ve dental ürünler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011(4), 24-31.

D. Gruner, S. Paris, and F. Schwendicke, “Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis,” *Journal of Dentistry*, vol. 48, pp. 16–25, 2016.

Daas I, Badr S, Osman E. Comparison between fluoride and nano-hydroxyapatite in remineralizing initial enamel lesion: an in vitro study. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19(3):306- 12.

Daculsi G, LeGeros RZ, Jean A, Kerebel A. Possible physico-chemical processes in human dentin caries. *J Dent Res.* 1987;66(8):1356-9.

Daly B, Overview of epidemiology. In: Batchelor P, Treasure E, Watt R, editors. In: *Essential dental public health*. 2nd ed. Oxford University Press, USA, 2013: 51-68.

Daly C, Davis R, 1998. The biotechnology of lactic acid bacteria with emphasis on applications in food safety and human health. *Agric Food Sci Finland*, 7, 219–50.

Danelon M, Takeshita EM, Sasaki KT, Delbem ACB. In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization. *Am J Dent.* 2013;26(1):15-20.

Darby, M. L., & Walsh, M. M. (2003). *Dental hygiene theory and practice* 2nd ed. St Louis, MO: Saunders, 348-359.

De Benedetto M. S., Morais C. C., Novaes T. F., de Almeida Rodrigues J., Braga M. M. ve Mendes F. M. (2011). Comparing the reliability of a new fluorescence camera

with conventional laser fluorescence devices in detecting caries lesions in occlusal and smooth surfaces of primary teeth. *Lasers Med Sci*, 26 (2), 157-162.

de Josselin de Jong E., Sundstrom F., Westerling H., Tranaeus S., ten Bosch J. J. ve Angmar-Mansson B. (1995). A new method for in vivo quantification of changes in initial enamel caries with laser fluorescence. *Caries Res*, 29 (1), 2-7.

de Pinto Sinfiteli P, Coutinho TCL, de Oliveira PRA, Vasques WF, Azevedo LM, Pereira AMB, et al. Effect of fluoride dentifrice and calcium phosphate cream with and without fluoride in preventing enamel demineralization in a pH cyclic study. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(6):604- 11.

De Vrese M, Schrezenmeir J, 2008. Pro-, pre- and synbiotics. *Adv Biochem Engin Biotechnol*, 111, 1- 66.

Deglaire A, De Oliveira S, Jardin J, Briard-Bion V, Kroell F, Emily M, et al. Impact of human milk pasteurization on the kinetics of peptide release during in vitro dynamic digestion at the preterm newborn stage. *Food Chem*. 2019;30;281:294-303.

Demircan Ç. Farklı tipte diş fırçaları kullanan sabit ortodontik tedavi gören hastalarda dental plak birikimi ve periodontal durumun klinik olarak incelenmesi. Yeditepe Üniversitesi; 2011.

Dennison J. B. ve Hamilton J. C. (2005). Treatment decisions and conservation of tooth structure. *Dent Clin North Am*, 49 (4), 825-845, vii.

Deshmukh MA, Dodamani AS, Karibasappa G, Khairnar MR, Naik RG, Jadhav HC. Comparative Evaluation of the Efficacy of Probiotic, Herbal and Chlorhexidine Mouthwash on Gingival Health: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar;11(3):ZC13-ZC16.

Doğan M, 2011. Probiyotik bakterilerin biyokimyasal etki mekanizması ve alerji üzerine etkilerinin meta analiz araştırması. Yüksek lisans tezi, Fatih üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Donohue DC, Salminen SJ, 1996. Safety of probiotic bacteria. Asia Pacific J Clin Nutr, 5, 25-8.

Duggal, M., Toumba, K., Amaechi, B. T., Kowash, M., & Higham, S. (2001). Enamel demineralization in situ with various frequencies of carbohydrate consumption with and without fluoride toothpaste. Journal of dental research, 80(8), 1721-1724.

Dye BA, Tan S, Smith V, et al. Trends in oral health status; United States, 1988-1994 and 1999-2004. 2007.

Eden, Ece, et al. "Effect of short-term probiotic yogurt consumption on caries risk factors in infants." *health* 2 (2019): 6-15.

Edgar W. Saliva: its secretion, composition and functions. British dental journal. 1992;172(8):305-312.

Ekambaram M, Mohd Said SNB, Yiu CKY. A review of enamel remineralisation potential of calcium- and phosphate-based remineral- isation systems. Oral Health Prev Dent. 2017;15(5):415-20.

Ekstrand K R, Gimenez T, Ferreira F R, Mendes F M, Braga M M. The International Caries Detection and Assessment System–ICDAS: A Systematic Review. Caries research. 2018; 52(5): 406-419.

Ekstrand K. R., Carvalho J. C. ve Thylstrup A. (1994). Restorative caries treatment patterns in Danish 20-year-old males in 1986 and 1991. *Community Dent Oral Epidemiol*, 22 (2), 75-79.

Ekstrand K. R., Nielsen L. A., Carvalho J. C. ve Thylstrup A. (1993). Dental plaque and caries on permanent first molar occlusal surfaces in relation to sagittal occlusion. *Scand J Dent Res*, 101 (1), 9-15.

Ekstrand K. R., Ricketts D. N. ve Kidd E. A. (1997). Reproducibility and accuracy of three methods for assessment of demineralization depth of the occlusal surface: an in vitro examination. *Caries Res*, 31 (3), 224-231.

Ekstrand K., Qvist V. ve Thylstrup A. (1987). Light microscope study of the effect of probing in occlusal surfaces. *Caries Res*, 21 (4), 368-374.

Elliott JC, Wilson RM, Dowker SEP. Apatite structures. JCPDS. 2002;45:172- 81.

Epstein JB, McBride BC, Stevenson-Moore P, Merilees H, Spinelli J, 1991. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* species in patients treated with radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 71, 172-8.

Ergin E, Eden E. Mine lezyonlarının farklı ajanlarla remineralizasyonu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Dent-Special Topics*, 2015. 1(3), 57- 64.

Ericson D, Hamberg K, Bratthall G, Sinkiewicz-Enggren G, Ljunggren L. Salivary IgA response to probiotic bacteria and mutans streptococci after the use of chewing gum containing *Lactobacillus reuteri*. *Pathog Dis*. 2013 Aug;68(3):82-7.

Everett ET. Fluoride's Effects on the Formation of Teeth and Bones, and the Influence of Genetics. *J Dent Res*, 2011. 90 (5): 552-60.

F. Chen and D. Wang, "Novel technologies for the prevention and treatment of dental caries: a patent survey," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 20, no. 5, pp. 681–694, 2010.

Farnworth ER, 2006. Kefir—a complex probiotic. Food Science and Technology Bulletin: Fu, 2, 1-17.

Featherstone JD (1999) Diş çürüklerinin önlenmesi ve tersine çevrilmesi: düşük seviyeli florürün rolü. Topluluk Dent Oral Epidemiol 27(1):31-40.

Featherstone JD. The caries balance: contributing factors and early detection. J Calif Dent Assoc. 2003 Feb;31(2):129-33. Review.

Featherstone JDB. Remineralization, the natural caries repair process. The need for new approaches. Adv Dent Res. 2009;21(1):4-7.

Featherstone, J. (2004). The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. Journal of Dental Research, 83(1_suppl), 39-42.

Featherstone, J. D. (2000). The science and practice of caries prevention. J Am Dent Assoc, 131(7), 887-899.

Featherstone, J. D. B. (2006). Delivery challenges for fluoride, chlorhexidine and xylitol. Paper presented at the BMC Oral Health.

Fejerskov O, Clarkson BH. Dynamics of caries lesion formation. Ed: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. Fluorides in dentistry. 2nd Edition, Munksgaard, Copenhagen, DNK, 1996, pp. 187-214.

Fejerskov O, Kidd E. Dental caries. The disease and its clinical management. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Munksgaard Ltd.; 2008; 21-222.

Fejerskov O, Manji F. Reactor paper: risk assessment in dental caries. In: Bader JD, ed. Risk assessment in dentistry. Chapel Hill: University of North Carolina Dental Ecology, 1990: 215–17.

Fejerskov O. (2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res*, 38 (3), 182-191.

Fejerskov O. ve Kidd E. (2003). *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management*: Wiley.

Fennis-Ie Y. L., Verdonschot E. H. ve van't Hof M. A. (1998). Performance of some diagnostic systems in the prediction of occlusal caries in permanent molars in 6- and 11-year-old children. *J Dent*, 26 (5-6), 403-408.

Finn SB, Frew RA, Leibowitz R, Morse W, Man-son-Hing L, Brunelle J, et al. The effect of sodium trimetaphosphate (TMP) as a chewing gum additive on caries increments in children. *J Am Dent Assoc*. 1978;96(4):651-5.

Fisher-Owens SA, Gansky SA, Platt LJ, et al. Influences on children's oral health: a conceptual model. *Pediatrics*. 2007;120(3):e510-e520.

Fletcher, F. (2013). Pediatric dentistry: infancy through adolescence. *British dental journal*, 214(11), 602-602.

Fooks LJ, Gibson GR, 2002. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*, 88, 39-49.

Fouad A. F., Rivera E. M. ve Krell K. V. (1993). Accuracy of the Endex with variations in canal irrigants and foramen size. *J Endod*, 19 (2), 63-67.

Fracaro M. S., Seow W. K., McAllan L. H. ve Purdie D. M. (2001). The sensitivity and specificity of clinical assessment compared with bitewing radiography for detection of occlusal dentin caries. *Pediatr Dent*, 23 (3), 204-210.

Frank R. Structural events in the caries process in enamel, cementum, and dentin. *Journal of dental research*. 1990;69(2_suppl):559-566.

Fried D., Glena R. E., Featherstone J. D. ve Seka W. (1995). Nature of light scattering in dental enamel and dentin at visible and near-infrared wavelengths. *Appl Opt*, 34 (7), 1278-1285.

Friedman J. ve Marcus M. I. (1970). Transillumination of the oral cavity with use of fiber optics. *J Am Dent Assoc*, 80 (4), 801-809.

Fu, H., Liang, R., Xiao, Y., & Zhang, X. (2008). Efficacy of Tooth Mousse in reducing enamel demineralization and promoting remineralization. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology*, 26(3), 301-305.

Fuller R, 1992. "History and development of probiotics." In *Probiotics*. Springer Netherlands, p. 1-8.

Garcia-Godoy F. ve Hicks M. J. (2008). Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *J Am Dent Assoc*, 139 Suppl, 25S-34S.

Garssen J, Herreilers M, Loveren H Van, Vos J, Opperhuizen A, 2003. Immunomodulation by probiotics: a literature survey. RIVM report 340320001, Bilthoven, 6-33.

George D, Bhat SS, Antony B. Comparative evaluation of the antimicrobial efficacy of aloe vera tooth gel and two popular commercial toothpastes: an in vitro study. *Gen Dent*. 2009;57(3):238-41.

Ghasemi E, Mazaheri R, Tahmourespour A. Effect of probiotic yogurt and xylitol-containing chewing gums on salivary *S. mutans* count. *J Clin Pediatr Dent* 2017;41(4):257-63.

Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB, 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*, 17, 259- 75.

Gibson GR, Roberfroid MB, 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 125, 1401-12.

Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Oct;17(5):755-73.

Girenes G, Ulusu T. An in vitro evaluation of the efficacy of a novel iontophoresis fluoride tray on remineralization. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2014;6(4): 327-334.,

Gizani S, Petsi G, Twetman S, Caroni C, Makou M, Papagianoulis L. Effect of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* on white spot lesion development in orthodontic patients. *Eur J Orthod*. 2016 Feb;38(1):85-89.

Gomez J. (2015). *Detection and diagnosis of the early caries lesion*. Paper presented at the BMC oral health.

Gorbach SL, 2002. Probiotics in the third millennium. *Digest Liver Dis*, 34, 2-7.

Gorelick L, Geiger AM, Gwinnett AJ. Incidence of white spot formation after bonding and banding. *American Journal of Orthodontics*. 1982;81(2):93-98.

Goswami, M., Saha, S., & Chaitra, T. (2012). Latest developments in non-fluoridated remineralizing technologies. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 30(1), 2.

Gökalp S, Doğan B, Tekçiçek M, Berberoğlu A, Ünlüer Ş. Türkiye ağız-diş sağlığı profili 2004. TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Basımevi. 2006:31-32.

Göncü NN, Strang O, Bagi Z, Rákhely G, Kovács KL. Interactions between probiotic and oral pathogenic strains. *Biol Futur*. 2021 Dec;72(4):461-471.

GREENE JC, VERMILLION JR. THE SIMPLIFIED ORAL HYGIENE INDEX. *J Am Dent Assoc*. 1964 Jan;68:7-13.

Grenby TH. Trials of 3 organic phosphorus- containing compounds as protective agents against dental caries in rats. *J Dent Res*. 1973;52(3):454-61

Gross E L, Beall C J, Kutsch S R, Firestone N D, Leys E J, Griffen A L. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PloS one*. 2012; 7(10).

Gugnani N, Pandit I, Srivastava N, Gupta M, Sharma M. International caries detection and assessment system (ICDAS): A new concept. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2011; 4(2): 93.

Haghighi R, Ahmadvand M, Moshaverinia S. Remineralizing effect of topical NovaMin and nano-hydroxyapatite on caries-like lesions in primary teeth. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(8):645-9.

Hall A. ve Girkin J. M. (2004). A review of potential new diagnostic modalities for caries lesions. *J Dent Res*, 83 Spec No C, C89-94.

Hamilton-Miller JMT, Gibson GR, Bruck W, 2003. Some insight into the derivation and early uses of the word ‘probiotic’. *British Journal of Nutrition*, 90, 845.

Han YW, Shi W, Huang GT, Haake S, Park N-H, Kuramitsu H, Genco R. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres and invades epithelial cells. *Infect Immunity* 2000;68:3140-3146.

Hanham, A., & Addy, M. (2001). The effect of chewing sugar-free gum on plaque regrowth at smooth and occlusal surfaces. *Journal of clinical periodontology*, 28(3), 255-257.

Hardie, J.M., Oral streptococci, *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2.Ed., Sneath, P.H.A., Mair, N.S., sharpe, M.e., Williams&Wilkins, Baltimore, hong Kong, London, Sydney, 1986,s. 1054-1063

Haring, J.I., Jansen, L. (2000). *Dental Radiography Principles and Techniques*, 2. edition, WB. Saunders, Philadelphia.

Harini PM, Anegundi RT. Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouthrinse: a short-term clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2010 Jul-Sep;28(3):179-82.

Harris R, Nicoll AD, Adair PM, Pine CM. Risk factors for dental caries in young children: A systematic review of the literature. *Community Dental Health*. 2004;21(1):71-85.

Hassanein OE, El-Brolossy TA. An investigation about the remineralization potential of bioactive glass on artificially carious enamel and dentin using Raman spectroscopy. *Egypt J Solids*. 2006;29:69-80.

Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, Korpela R. Probiotics reduce the prevalence of oral *Candida* in the elderly- a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2007;86(2):125-30.

Hatakka, K., Savilahti, E., Pönkä, A., Meurman, J.H., Poussa, N., Nase, L., Saxelin, M., Korpela, R. (2001). "Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial" *bmj.*, 322: 1-5.

Haukioja, A., Loimaranta, V., Tenovu, J. (2008). Probiotic bacteria affected the composition salivary pellicle and streptococcal adhesion in vitro. *Oral Microbiol. Immunol.*, 23: 336-343.

Hayes ML, Roberts KR. The breakdown of glucose, xylitol and other sugar alcohols by humandental plaque bacteria. *Arch Oral Biol*, 1978. 23:445–51.

Heifetz, S., Mellberg, J., Winter, S., & Doyle, J. (1970). In-vivo fluoride uptake by enamel of teeth of human adults from various topical fluoride procedures. *Archives of oral biology*, 15(12), 1171-1181.

Heymann, G. C., & Grauer, D. (2013). A contemporary review of white spot lesions in orthodontics. *J Esthet Restor Dent*, 25(2), 85-95.

Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2005;28(2):119-124.

Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *J Clin Pediatr Dent*. 2004;28(2):119-24.

Hicks J., Garcia-Godoy F. ve Flaitz C. (2003). Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent*, 28 (1), 47-52.

Higuchi T, Suzuki N, Nakaya S, Omagari S, Yoneda M, Hanioka T, Hirofuji T. Effects of *Lactobacillus salivarius* WB21 combined with green tea catechins on dental caries, periodontitis, and oral malodor. *Arch Oral Biol*. 2019 Feb;98:243-247.

Hintze H. ve Wenzel A. (1994). Clinically undetected dental caries assessed by bitewing screening in children with little caries experience. *Dentomaxillofac Radiol*, 23 (1), 19-23.

Hirayama K, Rafter J, 2000. The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microbes and infection*, 2, 681-6.

Hoceini A, Khelil NK, Ben-Yelles I, Mesli A, Ziouani S, Ghellai L, Aissaoui N, Nas F, Arab M (2016) Çürük içermeyen ve çürük aktif Cezayirli yetişkinlerde supragingival plakların çürük ile ilgili faktörleri ve bakteriyel bileşimi. *Asya Pac J Trop Biomed* 6(8):720–726.

Hojo K, Mizoguchi C, Taketomo N, Ohshima T, Gomi K, Arai T, et al. Distribution of salivary *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in periodontal health and disease. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71:152–7.

Holmen L, Thylstrup A, Årtun J. Clinical and histological features observed during arrestment of active enamel carious lesions in vivo. *Caries research*. 1987;21(6):546-554.

Holt, C., Timmins, P. A., Errington, N., & Leaver, J. (1998). A core-shell model of calcium phosphate nanoclusters stabilized by beta-casein phosphopeptides, derived from sedimentation equilibrium and small-angle X-ray and neutron-scattering measurements. *Eur J Biochem*, 252(1), 73-78.

Horowitz HS. The water fluoridation and other systemic fluorides. *J Dent Res*, 1990. 69:760- 764.

Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater*. 2009;4(3):034104.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2001;85(2):162-169.

Huth K. C., Neuhaus K. W., Gygax M., Bucher K., Crispin A., Paschos E. ve ark. (2008). Clinical performance of a new laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions in permanent molars. *J Dent*, 36 (12), 1033-1040.

Huysmans M. C., Longbottom C. ve Pitts N. (1998b). Electrical methods in occlusal caries diagnosis: An in vitro comparison with visual inspection and bite-wing radiography. *Caries Res*, 32 (5), 324-329.

Huysmans M. C., Longbottom C., Hintze H. ve Verdonshot E. H. (1998a). Surface-specific electrical occlusal caries diagnosis: reproducibility, correlation with histological lesion depth, and tooth type dependence. *Caries Res*, 32 (5), 330-336.

Iannucci J. M. ve Howerton L. J. (2006). *Dental Radiography: Principles and Techniques*: Saunders Elsevier.

Ishikawa, Hiroki, et al. "Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of humans by the administration of *Lactobacillus salivarius* TI 2711." *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)* 45.1 (2003): 105-112.

Ismail A. I., Sohn W., Tellez M., Amaya A., Sen A., Hasson H. ve ark. (2007). The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol*, 35 (3), 170-178.

Jablonski-Momeni A, Stachniss V, Ricketts DN, Heinzl-Gutenbrunner M, Pieper K. Reproducibility and accuracy of the ICDAS-II for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res*. 2008;42(2):79-87.

Jagga U, Paul U, Padmanabhan V, Kashyap A, Guram G, Keswani K, et al. Comparative evaluation of remineralizing effect of NovaMin and tricalcium phosphate on artificial caries: an in vitro study. *J Contemp Dent Pract*. 2018;19(1):109-12.

Janani, Rajeswari Gopalakrishnan. *Effect of custom-made probiotic chocolates on Streptococcus mutans, plaque pH, salivary pH and buffering capacity in children: A randomized controlled trial*. Diss. KSR Institute of Dental Science and Research, Tiruchengode, 2018.

Jay D. Shulman, David P. Cappeli, Klinik Ağız Sağlığı Bakımında Önleme, 2008
Jayarajan J, Janardhanam P, Jayakumar P. Efficacy of CPP-ACP and CPP- ACPF on enamel remineralization-an in vitro study using scanning electron microscope and DIAGNOdent. Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research. 2011;22(1):77-82.

Jiang W., Ling Z., Lin X., Chen Y., Zhang J., Yu J., et al.. (2014). Çocuklukta çeşitli çürük durumlarında değişen oral mikrobiyotanın pyrosequencing analizi . *Mikrop. ekol.* 67 , 962-969.

Jiang W., Zhang J., Chen H. (2013). Şiddetli erken çocukluk çağı diş çürüğü olan çocuklarda oral mikrobiyotanın pyrosequencing analizi . *Kör. Mikrobiyol.* 67 , 537-542.

Jindal G, Pandey RK, Agarwal J, Singh M (2011) Hintli çocuklarda tükürük mutans streptokok sayıları üzerinde probiyotiklerin karşılaştırmalı bir değerlendirmesi. *Eur Arch Paediatr Dent* 12(4):211–215

Job TV, Narayana GT, Venkappa KK, Nathan KB, Ahsan S, Harikaran J, et al. Remineral- ization potential of three different dentifrices using Raman spectroscopy and confocal laser scanning microscope. *J Contemp Dent Pract.* 2018;1;19(4):420-25.

Jones G. C., Jones R. S. ve Fried D. (2004). Transillumination of interproximal caries lesions with 830-nm light. *Biomedical Optics*, 5313, 17-22.

Jones R., Huynh G., Jones G. ve Fried D. (2003). Near-infrared transillumination at 1310-nm for the imaging of early dental decay. *Opt Express*, 11 (18).

Jordan HV, Laraway R, Snirch R, Marmel M, 1987. A simplified diagnostic system for cultural detection and enumeration of *Streptococcus mutans*. J Dent Res, 66, 57-61.

Jose JE, Padmanabhan S, Chitharanjan AB, 2013. Systemic consumption of probiotic curd and use of probiotic toothpaste to reduce *Streptococcus mutans* in plaque around orthodontic brackets. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 144, 67-72.

Jothika M, Vanajassun PP, Someshwar B. Effectiveness of probiotic, chlorhexidine and fluoride mouthwash against *Streptococcus mutans* - Randomized, single-blind, in vivo study. J Int Soc Prev Community Dent. 2015 May;5(Suppl 1):S44-8.

Juneja, A.; Kakade, A. Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary *Streptococcus mutans* levels. J. Clin. Pediatr. Dent. 2012, 37, 9–14.

Jung HY, Cai JN, Yoo SC, Kim SH, Jeon JG, Kim D. Collagen Peptide in a Combinatorial Treatment with *Lactobacillus rhamnosus* Inhibits the Cariogenic Properties of *Streptococcus mutans*: An In Vitro Study. Int J Mol Sci. 2022 Feb 7;23(3):1860.

Juric H. (2013). Current possibilities in occlusal caries management. *Acta Med Acad*, 42 (2), 216-222.

Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H, 1992. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human lactobacillus strain. Ped Res, 32, 141–4.

Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E, 2001. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 357, 1076-9.

Kalliomaki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salm nen S., Isolauri E. (2001a). Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107: 129- 134.

Kang MS, Oh JS, Lee HC, Lim HS, Lee SW, Yang KH, Choi NK, Kim SM. Inhibitory effect of *Lactobacillus reuteri* on periodontopathic and cariogenic bacteria. *J. Microbiol.* 2011;49(2):193–9.

Karabekiroğlu S, Ünl  N, K   kyılmaz E, Şener S, Botsali MS, Malko  S, et al. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with CPP-ACP paste: a three year follow up study. *Dent Mater J.* 2017;36(6):791-7.

Kargul B, Caglar E, Lussi A, 2007. Erosive and buffering capacities of yogurt. *Quint Int*, 38, 381-5.

Karlinsey RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):48-52.

Karlsson L. (2010). Caries Detection Methods Based on Changes in Optical Properties between Healthy and Carious Tissue. *Int J Dent*, 2010, 270729.

Karpinski TM, Szkaradkiewicz AK, 2013. Microbiology of dental caries. *J Biol Earth Sci*, 3, 21-4.

Kaur R, Gilbert S C, Sheehy E C, Beighton D. Salivary levels of Bifidobacteria in caries-free and caries-active children. *International journal of paediatric dentistry.* 2013; 23(1): 32-38.

Kaye EK (2017) Günlük probiyotik laktobasil alımı k   k çocuklarda   r k riskini azaltabilir. *J Kanıta Dayalı G   k Uygulaması* 17(3):284–286

Keller MK, Brandsborg E, Holmström K, Twetman S. Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary

microbiome: a randomised controlled trial. *Benef Microbes*. 2018 Apr 25;9(3):487-494.

Keller MK, Hasslöf P, Dahlén G, Stecksén-Blicks C, Twetman S. Probiotic supplements (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289) do not affect regrowth of mutans streptococci after full-mouth disinfection with chlorhexidine: A randomized controlled multicenter trial. *Caries Res*. 2012, 46, 140–146.

Keller MK, Twetman S. Acid production in dental plaque after exposure to probiotic bacteria. *BMC Oral Health* 2012, 12, 44.

Kesic L, Milasin J, Igic M, Obradovic R. Microbial etiology of periodontal disease – Mini review. *Med Biol*. 2008; 15:1–6.

Keyes PH. Research in dental caries. *J Am Dent Assoc*. 1968;76(6):1357-73.

Kidd E. A., Ricketts D. N. ve Pitts N. B. (1993). Occlusal caries diagnosis: a changing challenge for clinicians and epidemiologists. *J Dent*, 21 (6), 323-331.

Kidd EAM, 2005. Essential of dental caries the disease and its management. 3rd ed, USA, Oxford university, p. 2-19.

Kielbassa AM, Paris S, Lussi A, Meyer-Lueckel H. Evaluation of cavitations in proximal caries lesions at various magnification levels in vitro. *Journal of Dentistry*. 2006;34(10):817-822.

Kielbassa, A. M., Mueller, J., & Gernhardt, C. R. (2009). Closing the gap between oral hygiene and minimally invasive dentistry: a review on the resin infiltration technique of incipient (proximal) enamel lesions. *Quintessence international*, 40(8).

Kitasako Y, Burrow MF, Stacey M, Huq L, Reynolds EC, Tagami J. Comparative analysis of three commercial saliva testing kits with a standard saliva buffering test. *Austr Dent J* 2008;53:140-4.

Kitasako Y, Tanaka M, Sadr A, Hamba H, Ikeda M, Tagami J, et al. Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ. *J Dent*. 2011;39(11):771-9.

Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on Dental Caries: I. Dental Status and Dental Needs of Elementary School Children. *Public Health Reports* (1896-1970). 1938;53(19):751-65.

Koll P, Mandar R, Marcotte H, Leibur E, Mikelsaar M, Hammarstro L. Characterization of oral lactobacilli as potential probiotics for oral health. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23:39-47.

Koll-Klais P, Mändar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarström L, Mikelsaar M, 2005. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiol Immunol*, 20, 354-6.

Konde S, Ravindran S, Agarwal M, Peethambar P. Prebiotics-A Primeval Measure to Combat Dental Caries: A Short-term Clinical Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2022;15(Suppl 2):S234-S238.

Koray F. Diş çürükleri. İstanbul: Altın Matbaacılık. 1981:23-25.

Korkut B, Tağtekin D A, Yanıkoğlu F. Diş çürüklerinin erken teşhisi ve teşhiste yeni yöntemler: QLF, Diagnodent, Elektriksel İletkenlik ve Ultrasonik Sistem. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011; 32: 55-67.

Korner M., Weber C. H., Wirth S., Pfeifer K. J., Reiser M. F. ve Treitl M. (2007). Advances in digital radiography: physical principles and system overview. *Radiographics*, 27 (3), 675-686.

Kotsanos N. ve Darling A. I. (1991). Influence of posteruptive age of enamel on its susceptibility to artificial caries. *Caries Res*, 25 (4), 241-250.

König K. G. (1963). Dental morphology in relation to caries resistance with special reference to fissures as susceptible areas. *Journal of dental research*, 42 (1), 461-476.

Krasse B, Jordan H, Edwardsson S, Svensson I, Trell L. The occurrence of certain “caries-inducing” streptococci in human dental plaque material: With special reference to frequency and activity of caries. *Archives of Oral Biology*. 1968;13(8):911-918.

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, 55–60.

Krol DM. Dental caries, oral health, and pediatricians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2003;33(8):253-70.

Krzyściak W, Kościelniak D, Papież M, Vyhouskaya P, Zagórska-Świeży K, Kołodziej I, Bystrowska B, Jurczak A. Effect of a Lactobacillus Salivarius Probiotic on a Double-Species Streptococcus Mutans and Candida Albicans Caries Biofilm. *Nutrients*. 2017 Nov 14;9(11):1242.

Kuhnisch J., Bucher K. ve Hickel R. (2007b). The intra/inter-examiner reproducibility of the new DIAGNOdent Pen on occlusal sites. *J Dent*, 35 (6), 509-512.

Kuhnisch J., Dietz W., Stosser L., Hickel R. ve Heinrich-Weltzien R. (2007c). Effects of dental probing on occlusal surfaces--a scanning electron microscopy evaluation. *Caries Res*, 41 (1), 43-48.

Kuhnisch J., Ifland S., Tranaeus S., Hickel R., Stosser L. ve Heinrich-Weltzien R. (2007d). In vivo detection of non-cavitated caries lesions on occlusal surfaces by

visual inspection and quantitative light-induced fluorescence. *Acta Odontol Scand*, 65 (3), 183-188.

Kuhnisch J., Sochtig F., Pitchika V., Laubender R., Neuhaus K. W., Lussi A. ve ark. (2016). In vivo validation of near-infrared light transillumination for interproximal dentin caries detection. *Clin Oral Investig*, 20 (4), 821-829.

Kumada, M., Motegi, M., Nakao, R., Yonezawa, H., Yamamura, H., Tagami, J., Senpuku, H. (2009). Inhibiting effects of *Enterococcus faecium* non-biofilm strain on *Streptococcus mutans* biofilm formation. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 42: 188-196.

Kuşgöz A, Aydınoglu S. Erken çocukluk çağı çürükleri ve etiyojisi: Güncel literatür derlemesi. *Selcuk Dental Journal*. 2016; 3(1): 39-48.

Kuvvetli, S. S., & Sandallı, N. (2006). Sabit Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda Ağız Hijyeninin Sağlanması ve Diş Çürüklerinin Önlenmesi. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 27(2), 135-144.

Küçükeşmen Ç, Sönmez H. Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 2008 15(3)/ 43-53. 34.

L. Seppa , H. Luoma , H. Forss , S. Spets_Happonen, S. Markkanen , K. Pelkonen
Gnotobiyotik sıçanların erken çürük lezyonlarında *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus salivarius* istilası Çürük Araş. , 23 (1989) , s. 371 – 374

Laleman I, Detaillieur V, Slot DE, Slomka V, Quirynen M, Teughels W. Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2014; 18:1539–52.

Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Adaptation factors of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Benef Microbes*. 2010 Nov;1(4):335-42.

Lee C., Darling C. L. ve Fried D. (2010). In vitro near-infrared imaging of occlusal dental caries using germanium enhanced CMOS camera. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 7549.

Lee Y. Diagnosis and Prevention Strategies for Dental Caries. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2013. , 3 (2), 107-109.

Lee YK, Salminen S, 1995. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol*, 6, 241-5.

Lendenmann U, Grogan J, Oppenheim F. Saliva and dental pellicle-a review. *Advances in dental research*. 2000;14(1):22-28.

Lennon A. M. (2003). Fluorescence-aided caries excavation (FACE) compared to conventional method. *Oper Dent*, 28 (4), 341-345.

Lennon A. M., Attin T., Martens S. ve Buchalla W. (2009). Fluorescence-aided caries excavation (FACE), caries detector, and conventional caries excavation in primary teeth. *Pediatr Dent*, 31 (4), 316-319.

Lexner, M.O.; Blomqvist, S.; Dahlén, G.; Twetman, S. Microbiological profiles in saliva and supragingival plaque from caries-active adolescents before and after a short-term daily intake of milk supplemented with probiotic bacteria—A pilot study. *Oral Health Prev. Dent*. 2010, 8, 383–388.

Li Y, Argimón S, Schön C N, Saraithong P, Caufield P W. Characterizing diversity of lactobacilli associated with severe early childhood caries: a study protocol. *Advances in microbiology*. 2015; 5(1): 9-20.

Lin CW, Chen YT, Ho HH, Kuo YW, Lin WY, Chen JF, Lin JH, Liu CR, Lin CH, Yeh YT, Chen CW, Huang YF, Hsu CH, Hsieh PS, Yang SF. Impact of the food grade

heat-killed probiotic and postbiotic oral lozenges in oral hygiene. *Aging* (Albany NY). 2022 Mar 2;14(5):2221-2238.

Lin, C., Chen, Y., Ho, H., Hsieh, P., Kuo, Y., Lin, J., ... Yang, S. (2021). Probiyotik suşlara sahip pastiller, oral bağışıklık tepkisini ve sağlığı iyileştirir. *Ağız Hastalıkları*. Lindhe J, Karring T, Lang NP: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Blackwell Munksgaard Oxford. 5th edition. 2008, s: 130-132.

Lindquist B, Emilson CG, Wennerholm K, 1989. Relationship between mutans streptococci in saliva and their colonization of the tooth surfaces. *Oral Microbiol Immunol*, 4, 71-6.

Ling Z., Kong J., Jia P., Wei C., Wang Y., Pan Z., et al.. (2010). Diş çürüğü olan çocuklarda oral mikrobiyotanın pcr-dgge ve barkodlu pyrosequencing ile analizi . *Mikrop. ekol.* 60 , 677-690.

Linglin Z, Ling Z, Jiyao L, Yuqing Hao, Liying X, Xuedong Z, Wei L. Effect of enamel organic matrix on the potential of *Galla chinensis* to promote the remineralization of initial enamel carious lesions in vitro. *Biomed. Mater.* 2009. 4, 034102 (6pp).

Llena, C., Leyda, A., & Forner, L. (2015). CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *Eur J Paediatr Dent*, 16(3), 181-186.

Loesche WJ, 1986. Role of streptococcus mutans in human dental decay. *Microbiol Rev*, 50, 353-80.

Longbottom C. ve Huysmans M. C. (2004). Electrical measurements for use in caries clinical trials. *J Dent Res*, 83 Spec No C, C76-79.

Löe H, Silness J. (1963). Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalance and severity.

Ludlow J. B., Platin E. ve Mol A. (2001). Characteristics of Kodak Insight, an F-speed intraoral film. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91 (1), 120-129.

Lussi A, Megert B, Longbottom C, Reich E, Francescut P. Clinical performance of a laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 14– 19.

Lussi A. (1993). Comparison of different methods for the diagnosis of fissure caries without cavitation. *Caries Res*, 27 (5), 409-416.

Lussi A. ve Hellwig E. (2006). Performance of a new laser fluorescence device for the detection of occlusal caries in vitro. *J Dent*, 34 (7), 467-471.

Lussi A., Hack A., Hug I., Heckenberger H., Megert B. ve Stich H. (2006). Detection of approximal caries with a new laser fluorescence device. *Caries Res*, 40 (2), 97-103.

Lussi A., Hibst R. ve Paulus R. (2004). DIAGNOdent: an optical method for caries detection. *J Dent Res*, 83 Spec No C, C80-83.

Lussi A., Imwinkelried S., Pitts N., Longbottom C. ve Reich E. (1999). Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res*, 33 (4), 261-266.

Lussi, A. "Impact of including or excluding cavitated lesions when evaluating methods for the diagnosis of occlusal caries." *Caries Research* 30.6 (1996): 389-393.

Lynch H, Milgrom P. Xylitol and dental caries: an overview for clinicians. *J Calif Dent Assoc.*, 2003. 31(3):205-9.

Mahantesha T, Parveen KM, Praveen NH, Asha N, Ashwin D, Vinutna B. Comparative study of probiotic ice cream and probiotic drink on salivary *Streptococcus mutans* levels in 6-12 years age group children. *J Int Oral Health* 2015;7(9):47-50.

Mahasneh S. and A. Mahasneh, "Probiotics: a promising role in dental health," *Dentistry Journal*, vol. 5, no. 4, p. 26, 2017.

Maiden, M:F:J.; Lai, C:H;; Taner, A., Characteristics of oral Gram-positive bacteria. In: Contemporary oral Microbiology and Immunology. Slots, J., Taubman, M:A: eds. Mosby: St Louis MI 1992, pp. 342-372

Majstorović M, Vranić DN, Szirovicza L. Recent achievements in preventive dentistry by introducing a new probiotic toothpaste. *Coll Antropol*. 2013 Dec;37(4):1307-12.

Makinen KK. Sugar alcohols, caries incidence and remineralization of caries lesions: a literature review. *Int J Dent*., 2010,1-23.

Mandel I. The functions of saliva. *Journal of dental research*. 1987;66(1_suppl):623-627.

Manton DJ, Walker GD, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Reynolds EC, et al. Remineralization of enamel subsurface lesion in situ by the use of three commercially available sugar-free gums. *Int J Pediatr Dent*. 2008;18(4):284-90.

Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, et al. Global burden of oral conditions in 1990–2010: a systematic analysis. *J Dent Res*. 2013;92:592–7.

Marsh, P.D., Martin, M.V., oral Microbiology- 4Ed., bodmin, Cornwall: MPG Books Ltd., 2001

Marsh P, Featherstone A, McKee A, et al. A microbiological study of early caries of approximal surfaces in schoolchildren. *Journal of dental research*. 1989;68(7):1151-1154.

Marsh P. D. (1999). Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. *Dent Clin North Am*, 43 (4), 599-614, v-vi.

Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, Williams DW, Marsh PD, Martin MV (2012) Oral mikrobiyoloji, 5. baskı. Elsevier, Edinburg.

Marsh, P. D. (2003). Are dental diseases examples of ecological catastrophes? Microbiology, 149(2), 279-294.

Marsh, P.D. (1994). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. Adv. Dent. Res., 8: 263-271.

Marshall, T. A. (2009). Chairside diet assessment of caries risk. The Journal of the American Dental Association, 140(6), 670-674.

Marteau P, Flourie B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF, Rambaud JC. Effect of the microbial lactase (EC 3.2. 1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. Br J Nutr 1990;64(1):71-79.

Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. An J Clin Nutr 2001;73(2):430s-6s.

Marttinen A, Haukioja A, Karjalainen S, Nylund L, Satokari R, Öhman C, Holgerson P, Twetman S, Söderling E. Short-Term consumption of probiotic lactobacilli has no effect on acid production of supragingival plaque. Clin. Oral Investig. 2012, 16, 797–803.

Mascarenhas AK. Risk factors for dental fluorosis: a review of the recent literature. Pediatr Dent. 2000;22(4):269-77.

Masuda N, Tsutsumi N, Sobue S, Hamada S. Longitudinal survey of the distribution of various serotypes of Streptococcus mutans in infants. Journal of clinical microbiology. 1979; 10(4): 497-502.

Matalon S., Feuerstein O., Calderon S., Mittleman A. ve Kaffe I. (2007). Detection of cavitated carious lesions in approximal tooth surfaces by ultrasonic caries detector. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103 (1), 109-113.

Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, Shimauchi H. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009 Jun;36(6):506-13.

Mazengo MC, Tenovuo J, Hausen H, 1996. Dental caries in relation to diet, saliva and cariogenic microorganisms in Tanzanians of selected age groups. *Community Dent Oral Epidemiol*, 24, 169- 74.

Mc Donald RE. Avery DR. *Dentistry for the child and adolescent*. 7th ed. Mosby Inc. 1999, S: 362-372.

McClendon BG, Abrams AM, Horowitz HS. Test of a method for estimating prevalence of dmft . *J Public Health Dent*. 1972 Summer;32(3):165-8.

McComb D. ve Tam L. E. (2001). Diagnosis of occlusal caries: Part I. Conventional methods. *J Can Dent Assoc*, 67 (8), 454-457.

McFarland LV. Beneficial microbes: health or hazard. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1069–1071.

Mehta A. Comprehensive review of caries assessment systems developed over the last decade. *RSBO* 2012;9(3):316-21.

Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2013. 26;12:4.

Mellberg JR, Ripa LW, Leske GS. Anticaries mechanisms of fluoride. In: Mellberg JR, Ripa LW, Leske GS, editors. Fluoride in preventive dentistry. 1th ed. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 1983;41-81.

Mendes AC, Restrepo M, Bussaneli D, Zuanon AC. Use of casein amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on white-spot lesions: randomised clinical.(2018)

Mendes FM, Braga MM, Oliveira LB, Antunes JL, Ardenghi TM, Bönecker M. Discriminant validity of the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and comparability with World Health Organization criteria in a cross-sectional study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010 Oct;38(5):398-407.

Merchan MT, Ismail AI. Measurement and distribution of dental caries. Burt BA, Eklund SA. In: Dentistry, dental practice, and the community. 6 th ed., Elsevier Health Sciences, London, 2005: 154-70.

Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, Jabra-Rizk MA. Streptococcus mutans, Candida albicans, and the human mouth: a sticky situation. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003616.

Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S: Effect of Lactobacillus rhamnosus strain GG (ATCC 53103) on the growth of Streptococcus sobrinus in vitro. *Eur J Oral Sci* 1995; 103: 253-258.

Meurman JH, Antila H, Salminen S, 1994. Recovery of lactobacillus strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium. *Microb Ecol Health Dis*, 7, 295–8.

Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis*. 2007; 13:443-51.

Mirkarimi M, Eskandarion S, Bargrizan M, De-lazar A, Kharazifard MJ. Remineralization of artificial caries in primary teeth by grape seed extract: an in vitro study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013;7(4):206-10.

Mjor I. A. (2009). Dentin permeability: the basis for understanding pulp reactions and adhesive technology. *Braz Dent J*, 20 (1), 3-16.

Mjör IA, Hörsted-Bindslev P. (1988). *Modern Concepts In Operative Dentistry*. Copenhagen, Munksgaard.

Montalto M, Vastola M, Marigo L, Covino M, Graziosetto R, Curigliano V, Santoro L, Cuoco L, Manna R, Gasbarrini G. Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. *Digestion*. 2004;69(1):53-6.

Morais MBD, Jacob CMA, 2006. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *Jornal de pediatria*, 82, 189-97.

Morales A, Contador R, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Strauss FJ, Gamonal J. Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of stage III periodontitis: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2021 Jan 7;21(1):12.

Moreno EC, Zahradnik RT. Demineralization and remineralization of dental enamel. *J Dent Res*. 1979;58(Spec Issue B):896-903.

Moshonov, J., Stabholz, A., Bar-Hilel, R., & Peretz, B. (2005). Chemical analysis and surface morphology of enamel and dentin following 9.6 μ CO₂ laser irradiation versus high speed drilling. *Journal of dentistry*, 33(5), 427-432.

Mouyen F., Benz C., Sonabend E. ve Lodter J. P. (1989). Presentation and physical evaluation of RadioVisioGraphy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 68 (2), 238-242.

Moynihan P, Petersen PE. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. Public health nutrition. 2004;7(1a):201-226.

Murray, D., Whyte, A. (2002). Dental Panoramic Tomography: What the General Radiologist Needs to Know, Clin Radiol, 57,1-7.

NA Jacques , RA Brown , ME Sharpe , RJ Fitzgerald İki karyojenik laktobasil suşunun karakterizasyonu J. Gen. Microbiol. , 118 (1980) , s. 283 – 286

Nadkerny PV, Ravishankar PL, Pramod V, Agarwal LA, Bhandari S. A comparative evaluation of the efficacy of probiotic and chlorhexidine mouthrinses on clinical inflammatory parameters of gingivitis: A randomized controlled clinical study. J Indian Soc Periodontol. 2015 Nov-Dec;19(6):633-9

Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Takano T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. J Dairy Sci 1995;78(6):1253-7.

Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Korpela R, Meurman JH, 2001. Effect of longterm consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. Caries Res, 35, 412–20.

Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome. Genome research. 2009;19(4):636-643.

Nędzi-Góra M, Wróblewska M, Górska R. The Effect of *Lactobacillus salivarius* SGL03 on Clinical and Microbiological Parameters in Periodontal Patients. Pol J Microbiol. 2020 Dec;69(4):441-451.

Neuhaus K. W. ve Lussi A. (2016). New Caries Diagnostic Methods. Goldberg, M. (Haz.). Understanding Dental Caries: From Pathogenesis to Prevention and Therapy. Cham: Springer International Publishing. S: 53-61.

Newbrun E. (1993). Problems in caries diagnosis. *Int Dent J*, 43 (2), 133-142.

Newbrun, E. (1989). Cariology. 3rd. Ed., Chicago, London: Quintessence Pub. Co. Inc.

Ng S. Y., Ferguson M. W., Payne P. A. ve Slater P. (1988). Ultrasonic studies of unblemished and artificially demineralized enamel in extracted human teeth: a new method for detecting early caries. *J Dent*, 16 (5), 201-209.

Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki K, 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, 219-23.

Nishihara T, Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T. Effects of Lactobacillus salivarius-containing tablets on caries risk factors: a randomized open-label clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014 Sep 2;14:110.

Nizel AE. Nutrition in Prevention Dentistry: Science and Practice. Chapter 13: Fluoride metabolism, safety and role in caries. Philadelphia, London, Toronto, W.B. Saunders Company 1972, 3, 194-218.

Nozari A, Motamedifar M, Seifi N, Hatamizargaran Z, Ranjbar MA. The Effect of Iranian Customary Used Probiotic Yogurt on the Children's Salivary Cariogenic Microflora. *Journal of Dentistry*. 2015;16(2):81.

Nyvad B, Kilian MJSjodr. Microbiology of the early colonization of human enamel and root surfaces in vivo. 1987;95(5):369.

Nyvad B, Machiulskiene V, Baelumb V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Research*. 1999;33(4):252-260.

O'Sullivan D M, Thibodeau E. Caries experience and mutans streptococci as indicators of caries incidence. *Pediatric dentistry*. 1996; 18: 371-374.

O'Mullane DM, Kavanagh D, Ellwood RP, Chesters RK, Schafer F, Huntington E, et al. A three years clinical trial of a combination of trimetaphosphate and sodium fluoride in silica toothpaste. *J Dent Res*. 1997;76(11):1776-81.

O'Mullane DM. Introduction and rationale for the use of fluoride for caries prevention. *Int Dent J*. 1994;44(3 suppl 1):257-61.

Obata J, Takeshita T, Shibata Y, Yamanaka W, Unemori M, Akamine A, Yamashita Y. Identification of the microbiota in carious dentin lesions using 16S rRNA gene sequencing. *PloS one*. 2014; 9(8).

Oliveira PRA, Coutinho TCL, Portela MB, Paula VCA, Tostes MA. Influence of biofilm formation on the mechanical properties of enamel after treatment with CPP-ACP crème. *Braz Oral Res*. 2017;27(31):84.

Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci* 2010;11(6):2499-522.

Orland F J, Blayney J R, Harrison R W, Reyniers J A, Trexler PC, Wagner M, Gordon H, Luckey T. Use of the germfree animal technic in the study of experimental dental caries: I. Basic observations on rats reared free of all microorganisms. *Journal of dental research*. 1954; 33(2): 147-174.

Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E, 2002. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 82, 279-89.

P. D. Marsh, "In sickness and in health-what does the oral microbiome mean to us? An ecological perspective," *Advances in Dental Research*, vol. 29, no. 1, pp. 60–65, 2018.

Pahumunto N, Piwat S, Chanvitan S, Ongwande W, Uraipan S, Teanpaisan R. Fermented milk containing a potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* SD11 with maltitol reduces *Streptococcus mutans*: A double-blind, randomized, controlled study. J Dent Sci. 2020 Dec;15(4):403-410.

Pai D, Bhat SS, Taranath A, Sargod S, Pai VM. Use of laser fluorescence and scanning electron microscope to evaluate remineralization of incipient enamel lesions remineralized by topical application of casein phospho peptide amorphous calcium phosphate (CPP-aCP) containing cream. J Clin Pediatr Dent. 2008;32(3):201-6.

Palmer E A, Vo A, Hiles S B, Peirano P, Chaudhry S, Trevor A, Kasimi I, Pollard J, Kyles C, Leo M. Mutans streptococci genetic strains in children with severe early childhood caries: follow-up study at one-year post-dental rehabilitation therapy. Journal of oral microbiology. 2012; 4(1): 19530.

Parks E. T. (2008). Digital radiographic imaging: is the dental practice ready? *J Am Dent Assoc*, 139 (4), 477-481.

Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY, 2006. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. J Appl Microbiol, 100, 1171-85.

Patil N, Choudhari S, Kulkarni S, Joshi S. Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. Journal of Conservative Dentistry. 2013;16(2):116- 120.

Patil RU, Nachan VP, Patil SS, Mhaske RV. Çocuklarda probiyotiklerin oral Streptococcus mutans sayıları üzerindeki topikal etkisi üzerine bir klinik çalışma. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2021; 39:279-83.

Patil, Raju, et al. "Comparative evaluation of antimicrobial effectiveness of probiotic milk and fluoride mouthrinse on salivary counts and plaque scores in children-An

experimental study." *Journal of the Indian Society of Pedodontics & Preventive Dentistry* 37.4 (2019).

Pecharki GD, Cury JA, Paes Leme AF, Tab- choury CPM, Del Bel Cury AA, Rosalen PL, et al. Effect of sucrose containing iron (II) on den- tal biofilm and enamel demineralization in situ. *Caries Res.* 2005;39(2):123-9.

Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi BV, Pandey R, Mishra A. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract.* 2016 Apr-Jun;5(2):86-93.

Peng JJY, Botelho MG, Matinlinna JP. Silver compounds used in dentistry for caries man- agement: a review. *J Dent.* 2012;40(7):531- 41.

Peros K, Mestrovic S, Anic-Milosevic S, Rosin-Grget K, Slaj M, 2012. Antimicrobial effect of different brushing frequencies with fluoride toothpaste on streptococcus mutans and lactobacillus species in children with fixed orthodontic appliances. *Korean J Orthod*, 42, 263-9.

Persson A, Lingström P, Bergdahl M, Claesson R, Dijken JWv. Buffering effect of a prophylactic gel on dental plaque in institutionalised elderly. *Gerodontology.* 2007;24(2):98-104.

Petersen PE. The world oral health report 2003: Continuous improvement of oral health in the 21st century-the approach of the who global oral health programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(1):3-23.

Petersson LG, Magnusson K, Hakestam U, Baigi A, Twetman S. Reversal of primary root caries lesions after daily intake of milk supplemented with fluoride and probiotic lactobacilli in older adults. *Acta Odontol. Scand.* 2011;69(6):321–7.

Petri DF, Donega J, Benassi AM, Bocangel JA. Preliminary study on chitosan modified glass ionomer restoratives. *Dent Mater*, 2007. 23:1004–1010.

Petti S, Tarsitani G, D’Arca AS, 2001. A randomized clinical trial of the effect of yoghurt on the human salivary microflora. *Arch Oral Biol*, 46, 705–12.

Phark JH, Duarte S Jr, Meyer-Lueckel H, Paris S. Caries infiltration with resins: a novel treatment option for interproximal caries. *Compend Contin Educ Dent*. 2009 Oct;30 Spec No 3:13-7.

Pinkham JR, Casamassimo P, Fields H, McTigue D, Nowak A. *Pediatric dentistry: Infancy through adolescence*. 4th Ed, Philadelphia: Saunders, 2005:199-203.

Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields HW, Mctigue DJ, Nowak AJ. *Diş Hastalıklarının epidemiyolojisi ve mekanizması* (Çev.Ed: Tortop T, Tulunoğlu Ö). Atlas kitapçılık, Ankara, 2009, s. 200-201.

Pinto GS, Cenci MS, Azevedo MS, Epifanio M, Jones MH, 2014. Effect of yogurt containing bifidobacterium animalis subsp. lactis DN-173010 probiotic on dental plaque and saliva in orthodontic patients. *Caries Res*, 48, 63–8.

Piwat S, Pahumunto N, Srisommai P, Mapaisansin C, Teanpaisan R (2019) Çürük önlemede probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* SD11 için probiyotik dağıtım araçlarının etkisi : bir klinik çalışma. *J Gıda İşlemi Koruyucusu* 43(10):e14147.

Poorterman J. H., Weerheijm K. L., Groen H. J. ve Kalsbeek H. (2000). Clinical and radiographic judgement of occlusal caries in adolescents. *Eur J Oral Sci*, 108 (2), 93-98.

Poureslami, H.R., Van Amerongen, W.E. (2009). Early Childhood Caries (ECC): an infectious transmissible oral disease. *Indian J. Pediatr.*, 76: 191-194.

Pretty I. A. (2006). Caries detection and diagnosis: novel technologies. *J Dent*, 34 (10), 727-739.

Qgaard B, Seppa L, Rolla G. Professional topical fluoride applications - Clinical efficacy and mechanism of action. *Adv Dent Res*, 1994. 8: 190-201.

Ranjith A, Nazimudeen NB, Baiju KV. Probiotic mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in the treatment of stage II periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Int J Dent Hyg*. 2022 May;20(2):415-421.

Rastall RA, Gibson GR, Gill HS, Guarner F, Klaenhammer TR, Pot B, Reid G, Rowland IR, Sanders ME, 2005. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications. *FEMS microbiology ecology*, 52, 145-52.

Ravald N, Hamp SE. Prediction of root surface caries in patients treated for advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1981;8(5):400-414.

Rasmus T. F. ve Williamson G. F. (1996). *Current Oral and Maxillofacial Imaging*: Saunders.

Reddy JJ, Sampathkumar N, Aradhya S. Diş hekimliğinde probiyotikler: mevcut durumun gözden geçirilmesi. *Revista Clin Pesquisa Odontol*. 2010; 6 :261–7

Reddy KS, Reddy S, Ravindhar P, et al. Mahbubnagar Bölgesi, Telangana Eyaleti, Hindistan'ın 6-12 yaşındaki okul çocukları arasında diş çürüğünün yaygınlığı: Kesitsel bir çalışma. *Hint J Dent Sci*. 2017; 9 :1–7.

Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker GD, Morgan MV, et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res*. 2008;87(4):344-8.

Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides. *Spec Care Dentist*. 1998;18(1):8-16.

Rezvani MB, Atai M, Rouhollahi MR, Malekhoseini K, Rezai H, Hamze F, et al. Effect of nano-tricalcium phosphate and nanohydroxyapatite on the staining susceptibility of bleached enamel. *Int Sch Res Notices*. 2015;5;2015:935264.

Righolt AJ, Jevdjevic M., Marcenos W., Listl S. 2015 yılında Diş Hastalıklarının Küresel, Bölgesel ve Ülke Düzeyinde Ekonomik Etkileri. *J. Dent. Araş.* 2018; 97 :501–507.

RJ Fitzgerald , DB Fitzgerald , BO Adams , LF Duany Hamsterlerde insan oral laktobasillerinin karyojenikliği *J. Dent. Araş.* , 59 (1980) , s. 832 – 837.

Roberson T., Heymann H. O. ve Swift E. J. (2006). *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry*: Elsevier Health Sciences.

Robinson C., Shore RC., Brookes SJ., Strafford S., Wood SR., Kirkham J. (2000). The chemistry of enamel caries. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11(4):481-495.

Robinson, C., Brookes, S. J., Kirkham, J., Wood, S. R., & Shore, R. C. (2001). In vitro studies of the penetration of adhesive resins into artificial caries-like lesions. *Caries research*, 35(2), 136-141.

Rock W. P. ve Kidd E. A. (1988). The electronic detection of demineralisation in occlusal fissures. *Br Dent J*, 164 (8), 243-247.

Rodriguez G, Ruiz B, Faleiros S, Vistoso A, Marro ML, Sanchez J et al. Probiotic compared with standard milk for high-caries children: a cluster randomized trial. *J Dent Res* 2016;95(4):402-07.

Rodriguez GA, Cabello RA, Borroni CP, Palacio RA. Cost-effectiveness of probiotics and fluoride varnish in caries prevention in preschool children. *J Public Health Dent.* 2022 Jun;82(3):280-288.

Rosalen PL, Pearson SK, Bowen WH. Effects of copper, iron and fluoride co-crystallized with sugar on caries development and acid formation in desalinated rats. *Arch Oral Biol.* 1996;41(11):1003-10.

Rosenblatt A, Stamford TCM, Niederman R. Silver diamine Fluoride (SDF) may be better than fluoride varnish and no treatment in arresting and preventing cavitated carious lesions. *J Dent Res.* 2009. 88(8):116-25.

Rugg-Gunn AJ. Nutrition, diet and oral health. *J R Coll Surg Edinb.* Dec 2001;46(6):320-328.

Rungsri, P., et al. "Effect of fermented milk containing *Lactobacillus rhamnosus* SD11 on oral microbiota of healthy volunteers: A randomized clinical trial." *Journal of dairy science* 100.10 (2017): 7780-7787.

Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Matto J, Mattila-Salholm T, 2000. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol*, 84, 197-215.
Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH, 1994. Feeding of bifidobacterium bifidum and streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*, 344, 1046–9.

Salman NR, ElTekeya M, Bakry N, Omar SS, El Tantawi M. Comparison of remineralization by fluoride varnishes with and without casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in primary teeth. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(1):9-14.

Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee YK, 1999. Probiotics: how should they be defined? *Trends Food Sci Technol*, 10, 107–10.

Samuel S, Dorai S, Khatri S, Patil S. Effect of ozone to remineralize initial enamel caries: In situ study. *Clinical Oral Investigations*. 2016;20(5):1109- 1113.

Sandoval F, Faleiros S, Cabello R, Díaz-Dosque M, Rodríguez G, Escobar A. The consumption of milk supplemented with probiotics decreases the occurrence of caries and the salivary concentration of hßD-3 in children. *Clin Oral Investig*. 2021 Jun;25(6):3823-3830.

Sardana V., Deshpande S. D., Indushekar K. ve Aswini Y. (2011). Missed, Concealed And Obscured Aspects Of Caries Prevention-Legacy For The Future. *Indian Journal of Dental Sciences*, 3 (2), 44.

Savas S, Kavrik F, Kucukyilmaz E. Evaluation of the remineralization capacity of CPP-ACP containing fluoride varnish by different quantitative methods. *Journal of Applied Oral Science*. 2016; 24(3): 198-203.

Savaş S, Küçükyılmaz E. [Remineralization agents and caries preventive agents used in dentistry]. *J Dent Fac Atatürk Uni*. 2014;9:113- 25.

Scarfe W. C., Potter B. J. ve Farman A. G. (1996). Effects of instruction on the knowledge, attitudes and beliefs of dental students towards digital radiography. *Dentomaxillofac Radiol*, 25 (2), 103-108.

Schneiderman A., Elbaum M., Shultz T., Keem S., Greenebaum M. ve Driller J. (1997). Assessment of dental caries with Digital Imaging Fiber-Optic Transillumination (DIFOTI): in vitro study. *Caries Res*, 31 (2), 103-110.

Selwitz R.H., ISMAIL, A., PITTS, N.B (2007) Dental Caries. *Lancet* ., 369: 51-59.

Seow W. K. (2014). Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J*, 59 Suppl 1, 143-154.

Shibasaki K, Sano H, Matsukubo T, Takaesu Y. Effects of low molecular chitosan on pH changes in human dental plaque. *Bull Tokyo Dent Coll*, 1994. 35:33–9.

Shi X. Q., Welander U. ve Angmar-Mansson B. (2000). Occlusal caries detection with KaVo DIAGNOdent and radiography: an in vitro comparison. *Caries Res*, 34 (2), 151-158.

Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, Hirata H. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol*. 2008 Oct;35(10):897-905.

Simark-Mattsson, Charlotte, et al. "Çürüksüz ve çürük aktif deneklerde mutans streptokokların *Lactobacillus* aracılı etkileşimi." *Avrupa sözlü bilimler dergisi* 115.4 (2007): 308-314

Singh RP, Damle SG, Chawla A. Salivary mutans streptococci and lactobacilli modulations in young children on consumption of probiotic ice-cream containing *Bifidobacterium lactis* Bb12 and *Lactobacillus acidophilus* La5. *Acta Odontol Scand*. 2011 Nov;69(6):389-94.

Sisodia N. ve Manjunath M. K. (2014). Impact of low level magnification on incipient occlusal caries diagnosis and treatment decision making. *J Clin Diagn Res*, 8 (8), ZC32-35.

Slawik S, Staufenberg 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*, 65:857–863.

Smiech-Slomkowska G, Jablonska-Zrobek JJTEJoO. The effect of oral health education on dental plaque development and the level of caries-related *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. 2007;29(2):157-160.

Sochtig F., Hickel R. ve Kuhnisch J. (2014). Caries detection and diagnostics with near-infrared light transillumination: clinical experiences. *Quintessence Int*, 45 (6), 531-538.

Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003;61(2):307

Sookkhee S, Chulasiri M, Prachyabrued W. Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *J Appl Microbiol*. 2001 Feb;90(2):172-9.

Souza JF, Boldieri T, Diniz MB, Rodrigues JA, Lussi A, Cordeiro RC. Traditional and novel methods for occlusal caries detection: performance on primary teeth. *Lasers Med Sci*. 2013 Jan;28(1):

Soyman, M., Sirin, S., & Akinci, T. (1984). Determination of enamel fluoride concentration by mathematical calculations of demineralized tooth enamel. *J Marmara Univ Dent Fac*, 1, 17-27

Söderling, EM, Marttinen, AM & Haukioja, AL Probiyotik *Lactobacilli*, *Streptococcus mutans* Biyofilm Oluşumunu İn Vitro ile Etkiler. *Curr Microbiol* **62** , 618-622 (2011).

Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *International dental journal*. 2000;50(3):140-161.

Sriram B. (2013). The diagnosis of white spot lesions in orthodontic patients. Thesis.

Srivastava S, Saha S, Kumari M, Mohd S. Effect of Probiotic Curd on Salivary pH and Streptococcus mutans: A Double Blind Parallel Randomized Controlled Trial. J Clin Diagn Res. 2016 Feb;10(2):ZC13-6.

Staninec M., Lee C., Darling C. L. ve Fried D. (2010). In vivo near-IR imaging of approximal dental decay at 1,310 nm. *Lasers Surg Med*, 42 (4), 292-298.

Stecksén-Blicks C, Sjöström I, Twetman S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study. Caries Res. 2009;43(5):374-81.

Stookey G. K., Jackson R. D., Zandona A. G. ve Analoui M. (1999). Dental caries diagnosis. *Dent Clin North Am*, 43 (4), 665-677, vi.

Struzycka I (2014) Diş çürüklerinde oral mikrobiyom. Pol J Mikrobiol 63(2):127–135
Sturdevant JR. Clinical significance of dental anatomy, histology, physiology, and occlusion. In: Roberson TM, Heymann HO, Swift EJ, eds. Art and science of operative dentistry. 5th ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2006; 17-64.

Sukontapatipark, W., El-Agroudi, M. A., Selliseth, N. J., Thunold, K., & Selvig, K. A. (2001). Bacterial colonization associated with fixed orthodontic appliances. A scanning electron microscopy study. The European Journal of Orthodontics, 23(5), 475-484.

Sullivan RJ, Charig A, Blake-Haskins J, Zhang YP, Miller SM, Strannick M, et al. In vivo detection of calcium from dicalcium phosphate dihydrate dentifrices in demineralized human enamel and plaque. Adv Dent Res. 1997;11(4):380-7.

Surawicz CM, Elmer GW, Spleeman P, McFarland LV, Chinn J, Van Belle G, 1989. Prevention of antibiotic associated diarrhoea by saccharomyces boulardii: a prospective study. Gastroenterology, 96, 981–8.

Sutas Y, Hurme M, Isolauri E, 1996. Downregulation of antiCD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with Lactobacillus GG-derived enzymes. *Scand J Immunol*, 43, 687–9.

Suzuki N, Tanabe K, Takeshita T, Yoneda M, Iwamoto T, Oshiro S, Yamashita Y, Hirofuji T. Effects of oil drops containing Lactobacillus salivarius WB21 on periodontal health and oral microbiota producing volatile sulfur compounds. *J Breath Res*. 2012 Mar;6(1):017106.

Švec P, Sedláček I, Žáčková L, Nováková D, Kukletová M. Lactobacillus spp. associated with early childhood caries. *Folia microbiologica*. 2009; 54(1): 53-58.

Szkaradkiewicz AK1, Stopa J, Karpiński TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of Lactobacillus reuteri on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Dec;62(6):495-500.

Taipale T, Pienihäkkinen K, Alanen P, Jokela J, Söderling E. Administration of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in early childhood: a post-trial effect on caries occurrence at four years of age. *Caries Res*. 2013;47(5):364-72.

Tanner A, Mathney J, Kent R, Chalmers N, Hughes C, Loo C, Pradhan N, Kanasi E, Hwang J, Dahlan M. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. *Journal of clinical microbiology*. 2011; 49(4): 1464-1474.

Tanner A, Milgrom P, Kent Jr R, Mokeem S, Page R, Riedy C, Weinstein P, Bruss J. The microbiota of young children from tooth and tongue samples. *Journal of dental research*. 2002; 81(1): 53-57.

Tanner deSouza AL, Leal SC, Bronkhorst EM, Frencken JE. Assessing caries status according to the CAST instrument and WHO criterion in epidemiological studies. BMC Oral Health. 2014;14(1):119.

Tanzer J M, Livingston J, Thompson A M. The microbiology of primary dental caries in humans. Journal of dental education. 2001; 65(10): 1028-1037.

Tassery H. ve Manton D. J. (2016). Detection and Diagnosis of Carious Lesions. Evidence-Based Caries Prevention. Springer. S: 13-39.

Tavassoli-Hojjati S, Atai M, Haghgoo R, Rahimian-Imam S, Kameli S, Ahmaian-Babaki F, et al. Comparison of various concentrations of tricalcium phosphate nanoparticles on mechanical properties and remineralization of fissure sealants. J Dent (Tehran). 2014;11(4):379-88.

Teanpaisan, R., Piwat, S. ve Dahlén, G. (2011), Oral *Lactobacillus'un* oral patojenlere karşı inhibitör etkisi. Uygulamalı Mikrobiyolojide Mektuplar, 53: 452-459.

Ten Cate, J. M., & Featherstone, J. D. (1991). Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. Crit Rev Oral Biol Med, 2(3), 283-296.

Ten Cate, J.M. (2009). The need for antibacterial approaches to improve caries control. Adv. Dent. Res., 21: 8-12.

Tenovuo J. (1991). The microbiology and immunology of dental caries in children. Rew. Med. Microbiol., 2: 76-82.

Tenovuo JJCd, epidemiology o. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. 1997;25(1):82-86.

Tenuta LMA, Cury JA. Fluoride: its role in dentistry. Braz Oral Res., 2010. 24(1):9-17.

Teo TK, Ashley PF, Louca C. An in vivo and in vitro investigation of the use of ICDAS, DIAGNOdent pen and CarieScan PRO for the detection and assessment of occlusal caries in primary molar teeth. Clin Oral Investig. 2014 Apr;18(3):737-44.

Theodore M Roberson, Harald O Heymann, Edward J Swift, Clifford M Sturdevant. Karyoloji: Lezyon, Etiyoloji, Önleme ve Kontrol. Çeviren: Sevil Gürkan. Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry: Türkçe. 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011; 83-99.

Theodore, R., Harold, O.D., Edward, J.S. (2006). Sturdevant 's Art and Science of Operative Dentistry, Mosby.

Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical and pathological features of dental caries. Textbook of Clinical Cariology 1994, 111-157.

Tinanoff N., Kanellis M. J. ve Vargas C. M. (2002). Current understanding of the epidemiology mechanisms, and prevention of dental caries in preschool children. *Pediatr Dent*, 24 (6), 543-551.

To-o K, Kamasaka H, Nishimura T, Kuriki T, Saeki S, Nakabou Y, et al. Absorbability of calcium from calcium-boundphosphoryl oligosaccharides in comparison with that from various calcium compounds in the rat ligated jejunum loop. Biosci Biotechnol Biochem. 2003;67(8):1713-8.

Toiviainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, Flannagan S, Eckert G, Kokaras A, Paster B, Söderling E. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. Clin Oral Investig. 2015 Jan;19(1):77-83.

Tomás MS, Claudia Otero M, Ocaña V, Elena Nader-Macías M. Production of antimicrobial substances by lactic acid bacteria I: determination of hydrogen peroxide. *Methods Mol Biol.* 2004;268:337-46.

Topping GV, Pitts NB; International Caries Detection and Assessment System Committee. Clinical visual caries detection Monogr Oral Sci. 2009; 21:15-41.

Trinchieri V, Di Carlo S, Bossu M, Polimeni A. Use of lozenges containing *Lactobacillus brevis* CD2 in recurrent aphthous stomatitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Ulcers* 2011;24:1-6.

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: 1353-1356.

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.*, 67:19-24.

Umemori S., Tonami K.-i., Nitta H., Mataka S. ve Araki K. (2010). The Possibility of Digital Imaging in the Diagnosis of Occlusal Caries. *International Journal of Dentistry*, 2010.

Unsal G, Topcuoglu N, Ulukapi I, Kulekci G, Aktoren O. *Scardovia Wiggsiae* and the Other Microorganisms in Severe Early Childhood Caries. *J Dent Oral Care Med.* 2017; 3(3): 302.

Uysal T, Amasyalı M. Ortodontide beyaz nokta lezyonları ve güncel teşhis, korunma ve tedavi yaklaşımları. *Cumhuriyet Uni Diş Hek Fak Derg.* 2009;12(2):152-61.

Uzer Çelik E, Yazkan B, Katırcı G. Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg, 2011, 21, 48-56.

van der Stelt P. F. (2005). Filmless imaging: the uses of digital radiography in dental practice. *J Am Dent Assoc*, 136 (10), 1379-1387.

van Dorp C. S., Exterkate R. A. ve ten Cate J. M. (1988). The effect of dental probing on subsequent enamel demineralization. *ASDC J Dent Child*, 55 (5), 343-347.

Van Houte JJ. Role of micro-organisms in caries etiology. 1994;73(3):672-681.

Van Ruyven F, Lingström P, Van Houte J, Kent R. Relationship among mutans streptococci, "low-pH" bacteria, and iodophilic polysaccharide-producing bacteria in dental plaque and early enamel caries in humans. *Journal of dental research*. 2000;79(2):778-784.

Verdu EF, Collins SM. Irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(2):315-21.

Versteeg C. H., Sanderink G. C. ve van der Stelt P. F. (1997). Efficacy of digital intra-oral radiography in clinical dentistry. *J Dent*, 25 (3-4), 215-224.

Vieira AEM, Danelon M, Camara DMD, Rosselli ER, Stock SR, Cannon ML, Xiao X, De Carlo F, Delbem ACB. In vitro effect of amorphous calcium phosphate paste applied for extended periods of time on enamel remineralization. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(6):596-603.

Villavicencio J, Villegas LM, Arango MC, Arias S, Triana F (2018) Probiyotiklerle zenginleştirilmiş bir gıdanın *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus* spp. okul öncesi çocuklarda tükürük sayımı: bir küme randomize deneme. *J Appl Oral Sci* 26:e20170318.

Watt RG, B. Daly, P. Allison ve diğerkleri, “Küresel ağız sağlığının ihmeline son vermek: radikal eylem zamanı,” *The Lancet* , cilt. 394, hayır. 10194, s. 261–272, 2019.

Wattanarat, O., Makeudom, A., Sastraruji, T. *et al.* Probiyotik takviyesi ile tükürük insan nötrofil peptit 1-3 seviyelerinin artırılması. *BMC Ağız Sağlığı* 15 , 19 (2015).

Weerheijm K. L., Groen H. J., Bast A. J., Kieft J. A., Eijkman M. A. ve van Amerongen W. E. (1992). Clinically undetected occlusal dentine caries: a radiographic comparison. *Caries Res*, 26 (4), 305-309.

Weerheijm K. L., Kidd E. A. ve Groen H. J. (1997). The effect of fluoridation on the occurrence of hidden caries in clinically sound occlusal surfaces. *Caries Res*, 31 (1), 30-34.

Wenzel A. (2004). Bitewing and digital bitewing radiography for detection of caries lesions. *J Dent Res*, 83 Spec No C, C72-75.

West NX, Joiner A. Enamel mineral loss. *J Dent*. 2014 Jun;42 Suppl 1: S2-11.

Westerman GH, Hicks MJ, Flaitz CM, Powell GL. In vitro caries formation in primary tooth enamel: role of argon laser irradiation and remineralizing solution treatment. *J Am Dent Assoc*. 2006 May;137(5):638-44.

Whaites E. (2002). *Essentials of Dental Radiography and Radiology*: Churchill Livingstone.

Who J, Consultation FE. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;916(i-viii).

WHO. Ağız Sağlığı Araştırmaları: Temel Yöntemler. 4. baskı. DSÖ: Cenevre, İsviçre; 1997.

WHO. Fluorides and oral health. WHO technical report series. No 846, Switzerland 1996, 2, 21-5.

Wierichs RJ, Stausberg S, Lausch J, Meyer- Lueckel H, Esteves-Oliveira M. Caries-pre- ventive effect of NaF, NaF plus TCP, NaF plus CPP-ACP, and SDF varnishes on sound dentin and artificial dentin caries in vitro. Caries Res. 2018;52(3):199-211.

Willmot D. White lesions after orthodontic treatment: Does low fluoride make a difference? Journal of Orthodontics. 2004;31(3):235-242.

Wojcik-Checinska I., Mojsym A., Loj-Maczulska A. ve Chalas R. (2015). Specifics of proximal caries and their diagnostics in posterior teeth. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 28 (2), 92-96.

Wold, Agnes E. "Immune effects of probiotics." *Näringsforskning* 45.1 (2001): 76-85.
Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL, 2001. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr*, 73, 451–5.

Wu CD. Grape products and oral health. *J Nutr*. 2009;139(9):1818S-23S.

Wuehrmann A. H. ve Manson-Hing L. R. (1973). Dental radiology: Mosby.

X. He, R. Lux, H. K. Kuramitsu, M. H. Anderson, and W. Shi, “Achieving probiotic effects via modulating oral microbial ecology,” *Advances in Dental Research*, vol. 21, no. 1, pp. 53–56, 2009.

Xu H., Hao W., Zhou Q., Wang W., Xia Z., Liu C., et al.. (2014). İkinci süt azı dişlerinin sürmesinden önce çürük olan veya olmayan 30 aydan küçük çocuklarda plak bakteriyel mikrobiyom çeşitliliği . *PLoS ONE* 9 :e89269.

Yazıcıoğlu B. Ağız ve Diş Sağlığı, içinde Bertan M., Güler Ç.(ed) “Halk Sağlığı (Temel Bilgiler), Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 1995

Yazicioğlu O, Yaman BC, Güler A, Koray F. Quantitative evaluation of the enamel caries which were treated with casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(6):686-92.

Yee R, Holmgren C, Mulder J, Lama D, Walker D, Helderman PW. Topical application on silver diamine fluoride may arrest dental caries. *J Dent Res.*, 2009. 88 (77):644-7.

Yeğin, Z., & Tosun, G. (2013). Diş Hekimliğinde Ozon ve Kullanım Alanları. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 23(1), 116-122.

Yli-Knuuttila H, Snäll J, Kari K, Meurman JH. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol.* 2006 Apr;21(2):129-31.

Young D. A. (2002). New caries detection technologies and modern caries management: merging the strategies. *Gen Dent*, 50 (4), 320-331.

Young D. A. ve Featherstone J. D. (2005). Digital imaging fiber-optic transillumination, F-speed radiographic film and depth of approximal lesions. *J Am Dent Assoc*, 136 (12), 1682-1687.

Young DA, Featherstone JD. Caries management by risk assessment. *Community dentistry and oral epidemiology.* 2013;41(1):e53-e63.

Yousuf A, Nagaraj A, Ganta S, Sidiq M, Pareek S, Vishnani P, Acharya S, Singh K. Comparative Evaluation of Commercially Available Freeze Dried Powdered Probiotics on Mutans Streptococci Count: A Randomized, Double Blind, Clinical Study. *J Dent (Tehran).* 2015 Oct;12(10):729-38.

Zachrisson BU, Brobakken BO. Clinical comparison of direct versus indirect bonding with different bracket types and adhesives. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1978;74:62-78.

Zandona A. F. ve Zero D. T. (2006). Diagnostic tools for early caries detection. *J Am Dent Assoc*, 137 (12), 1675-1684; quiz 1730.

Zero D. T. (1999). Dental caries process. *Dental Clinics of North America*, 43 (4), 635-664

Zhang M, Wang F, Jiang L, Liu RH, Zhang L, Lei X, Li J, Jiang J, Guo H, Fang B, Zhao L. Lactobacillus salivarius REN inhibit rat oral cancer induced by 4-nitroquinoline 1- oxide. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(7):686-94.

Zheng L., Hilton J. F., Habelitz S., Marshall S. J. ve Marshall G. W. (2003). Dentin caries activity status related to hardness and elasticity. *Eur J Oral Sci*, 111 (3), 243-252.

10.EKLER

Ek.1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		10-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Probiyotik İçerikli Emme Tabletinin Tükürükteki Karyojenik Mikroorganizmalar Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Çift Kör, Plasebo Etkili, Randomize Klinik Çalışma
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		Protokol:2021-14
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Başbüyük Sağlık Yerleşkesi, Başbüyük Yolu 9/3, 34854 Maltepe/İST
	TELEFON	0214 421 16 21 (1559)
	FAKS	0216 421 02 91
	E-POSTA	dhf.etikkurul@marmara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Figen Eren Giray			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Diş Hekimliği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Dekan, Prof. Dr. Yasemin ÖZKAN			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.09.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	13.09.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	13.09.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		10-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Probiyotik İçerikli Emme Tabletinin Tükürükteki Karyojenik Mikroorganizmalar Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Çift Kör, Plasebo Etkili, Randomize Klinik Çalışma						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		Protokol:2021-14						
KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ							
	DİĞER							
	Karar No: 2021- 13		Tarih: 04.11.2021					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Nimet GENÇOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *			İmza
Prof.Dr. Nimet Gencoğlu	Endodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. İlknur Tanboğa	Pedodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Ali Recai Menteş	Pedodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Ahu Acar	Ortodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Z. Hale Cimilli	Endodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Buket Evren	Protetik Diş Tedavisi	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Şebnem E. Yalçinkaya	Ağız Diş ve Çene Radyol.	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Filiz Onat	Farmakoloji	M. Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Zerrin Kurşun	Halk Sağlığı	Çekmeköy TSM	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Afife Binnaz Hazar Yoruç	Biyomedikal Mühendisliği	YTÜ. Kimya Metalürji Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr.Gülsüm Hale Özcömert Coşkun	Tıp Tarihi ve Etik	M. Ü. Eczacılık Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr.Üyesi Gediz Kocabaş	Hukuk	M. Ü. Hukuk Fak.	E ☒ K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi H.Selin Yıldırım	Periodontoloji	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ferit Bayram	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Hasan Sarıçiçek	Serbest Üye	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nimet GENÇOĞLU

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının ver almadığı her sayfaya imza atmaktadır

EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF) Ebeveyn Versiyonu

MARMARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Araştırmanın adı: ‘10-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Probiyotik İçerikli Emme Tabletinin Tükürükteki Karyojenik Mikroorganizmalar Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Çift Kör Plasebo Etkili Randomize Klinik Çalışma’

Araştırmanın yürütüleceği kuruluş:

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılar:

Doç. Dr. Figen EREN GİRAY Arş. Gör. Dt. Kübra Güleç,

Araştırmayı hazırlayan kuruluş:

Bu araştırma Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

Çalışmanın amacı nedir?

Diş çürüğü, basitçe, ağızda var olan bazı bakterilerin dişin sert yapısını, belirli etkenlerin varlığı sonucu bozulması olayıdır. Diş çürüğünün oluşabilmesi için gerekli bu etkenler; ağızda karyojenik (çürük yapıcı) bakteri varlığı, bu bakterilerin beslenmesi için gereken maddeler (şeker), bakteri beslenmesi sonucu oluşan enzimler ya da bazı gıdaların tüketilmesiyle oluşan asit ve bu asidin diş sert dokularına etki etmesi için geçecek zamandır. Diş çürüklerinin önleminde yeni ve koruyucu uygulamaların araştırılması önemlidir.

Bu çalışmada, en az bir dişinde çürük teşhisi konmuş, kliniğimize Nisan 2021 ve Temmuz 2022 arasında başvurmuş yaşları 10-14 aralığında, 40 çocuk hastada ticari olarak hazır bulunan probiyotik emme tabletinin (motiflor AS) antibakteriyel etkisi incelenecektir.

Katılma koşulları nedir?

Çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilebilmesi için 10-14 yaşları arasında, sistemik olarak sağlıklı, ağızda en az 1 adet çürüğü olan, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış ve son 1 ay içerisinde probiyotik ek gıda almamış olmalıdır. Bunun dışında verilen ajanı 30 gün kullandıktan hemen sonra, 30. gün, 3. Ay ve 6. Ayda diş kontrolüne getirmeniz gerekmektedir.

Nasıl bir uygulama yapılacaktır?

Araştırmada aşağıdaki basamaklar sırasıyla incelenecektir.

- 1.Araştırmada diş çürüğü teşhisi konmuş çocuğunuzun veya polikliniğe rutin kontroller nedeniyle gelmiş ve herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan çocuğunuza ağız içi muayene yapılacak,
- 2.Muayenede, çocuğunuzun rutin kontrol altında bulunduğu hastanenin polikliniğinde, gün ışığında ağız içi ayna ve sond kullanılacak ve bulgular kaydedilecektir.
- 3.Ayrıca mikrobiyolojik olarak değerlendirilmek üzere tükürük örneği alınacak ve belirtilen sürelerde kullanılmak üzere piyasada bulunan güvenilirliği onaylanmış bir emme tableti verilecektir. Verilen önerilere uyularak çocuğunuzun başlangıç, 30.gün, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde tükürük

numuneleri alınacaktır.

4.Araştırmaya sonucunda elde edilen bulgular sizinle ve çocuğunuzla paylaşılacaktır.

5.Çalışmaya katılacak kişilerden herhangi bir maddi beklenti bulunmamaktadır.

Başlangıçta, uygulama sonrası 30.gün, 3. ay ve 6. ayda tekrar kontrole gelmeniz istenecek ve yeni değerlendirmeleri yapabilmek amacı ile çocuğunuzdan yeniden tükürük örneği alınacaktır.

Sorumluluklarım nedir?

Araştırma ile ilgili olarak size verilecek ajanı öneriler doğrultusunda 30 gün boyunca çocuğunuzun dişlerine uygulamanız ve kontrol amacı ile 30.gün, 3.ay ve 6. ayda tekrar kontrole gelmeniz istenmektedir.Bu süre zarfında herhangi bir sebepten dolayı çocuğunuzun antibiyotik kullanması gerekirse hekiminizi bilgilendirin. Kontrollere gelmediğiniz veya çocuğunuzun antibiyotik kullanması durumunda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

Katılımcı sayısı nedir?

Araştırmada yer alacak gönüllü çocuk sayısı 40 olarak planlanmıştır.

Katılımım ne kadar sürecektir?

Çocuğunuzun bu araştırmada yer alması için öngörülen süre 6 aydır.

Çalışmaya katılma ile beklenen olası yarar nedir?

Başlangıç çürüğüne sahip çocuğunuzdan alınacak tükürük örneği değerlendirilip etkili mikroorganizmalar tespit edilecektir. Sonrasında kullanılacak olan antibakteriyel ajanının etkisiyle çürük yönetiminin sağlanması ve dişlerinin ağrısız kalması hedeflenmektedir.

ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ VE GÖNÜLLÜNÜN ARAŞTIRMAYA KATILMAYA DEVAM İSTEĞİNİ ETKİLEYEBİLECEK YENİ BİLGİLER ELDE EDİLDİĞİNDE ARAŞTIRMAYA KATILAN ZAMANINDA BİLGİLENDİRİLECEKTİR.

Çalışmaya katılma ile beklenen olası riskler nedir?

Bu araştırmada olası riskler beklenmemektedir.

Hangi koşullarda araştırma dışı bırakılabilirim?

Araştırma süresince çocuğunuzun antibiyotik kullanması istenmemektedir. Antibiyotik kullanması gerektiği durumda, ajanın düzenli uygulanmadığı ve kontrollere düzenli gelinmediği durumlarda çocuk hasta çalışmadan çıkarılır.

Araştırma süresince çıkabilecek sorunlar için kimi aramalıyım?

Araştırma süresi boyunca, çocuğunuzun zorunlu olarak antibiyotik alması gerektiği durumda, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 02164140545 no.lu telefonda Dr. Figen Eren Giray' a başvurabilirsiniz. Mesai sonrası iletişim ise 05387413800 telefonu ile ulaşabilirsiniz.

Gizlilik:

Araştırmaya katılan bireylerin isimleri gizli tutulacak ve kendi rızası olmadan açıklanmayacaktır.

Çalışma kapsamındaki giderler karşılanacak mıdır?

Çalışmaya katılacak kişilerden herhangi bir maddi bir beklenti bulunmamaktadır.

Çalışmayı destekleyen kurum var mıdır ?

Bütçe daha önceden edinilen materyallerle kendi tarafımızdan karşılanacaktır. İlacın kendisi firma tarafından karşılanacaktır.

Çalışmaya katılmam nedeniyle herhangi bir ödeme yapılacak mıdır ya da yapacak mıyım?

Çocuğunuzun bu araştırmada yer alması nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ve yapmayacaksınız.

Araştırmaya katılmayı kabul etmemem veya araştırmadan ayrılmam durumunda ne yapmam gerekir?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin ve çocuğunuzun isteğine bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

Katılmama ilişkin bilgiler konusunda gizlilik sağlanabilecek midir?

Çocuğunuza ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileri gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde çocuğunuzun tıbbi bilgilerine ulaşabilirler. Siz de istediğinizde çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Bu araştırma, insan üzerindeki araştırmalarda, insan haklarını ve sağlığını korumak amacı ile Dünya Tıp Birliğince ilan edilmiş olan Helsinki Deklerasyonunun son şekline uygun hazırlanmış ve Marmara Üniversitesi Etik Komitesinin onayını almıştır.

ÇOCUĞUNUZA BU ARAŞTIRMA HAKKINDA ANLAYACAĞI ŞEKİLDE BİLGİLENDİRME YAPILACAK VE ARAŞTIRMAYA KATILIMI İÇİN RIZASI ALINACAKTIR.

Açıklama Yapan Sorumlu Araştırmacının: Adı Soyadı: Doç. Dr. Figen EREN GİRAY İletişim: 0216 421 16 21

E-Mail: erenfigen@yahoo.com

Açıklama Yapan Yardımcı Araştırmacının: Adı Soyadı: Arş. Gör. Dt. Kübra GÜLEÇ İletişim: 0216 421 16 21

E-mail: kubragulec.s@gmail.com

Araştırmanın adı: ‘10-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Probiyotik İçerikli Emme Tabletinin Tükürükteki Karyojenik Mikroorganizmalar Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Çift Kör Plasebo Etkili Randomize Klinik Çalışma’

ONAM FORMU

Araştırmaya ait hasta / kişi numarası: _____ Üniversite hastanesi protokol numarası: _____ Araştırmacı adı: _____

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN VELİSİNİN

ADI & SOYADI :

ADRESİ TEL. & FAKS:

TARİH:

İMZASI:

Oğlumun / kızımın ilaçlara, yiyeceklere karşı bilinen bir alerjisi yoktur, alerjik bir bünyeye sahip değildir.

Astım, kalp rahatsızlığı, eklem romatizması vb. bilinen bir rahatsızlığı bulunmamaktadır. Geçmişte de böyle bir rahatsızlık geçirmemiştir.

Yukarıda sayılan hastalıklar ve başka rahatsızlıklarla ilgili geçmişte/şuan da uzun süreli bir ilaç tedavisi görmemiştir/görmemektedir.

SORUMLU ARAŞTIRMACI:

Tarih:

İmza:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF) Pediatrik Versiyonu MARMARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Araştırmanın adı: ‘10-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Probiyotik İçerikli Emme Tabletinin Tükürükteki Karyojenik Mikroorganizmalar Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Çift Kör Plasebo Etkili Randomize Klinik Çalışma’

Araştırmanın amacı nedir?

Ağzımızın içinde küçük, gözle görülemeyen mikroplar var. Sende de var ve birkaç dişinde çürüklere neden olmuş. Ağzımızın içindeki bu mikropların kaç tane olduğunu hesaplayıp sana vereceğim şeker ile onların sayısını azaltmayı planlıyorum.

Neden ben seçildim?

Çünkü en az bir çürük dişe sahipsin.

Katılmak zorunda mıyım?

Katılmak zorunda değilsin.

Katılırsam bana ne olacak?

Burada görünen filin hortumuna benzeyen tükürük emici ile buradaki şişeye tükürüklerini toplayacağız ve ağzının içinde kaç tane mikrop varmış ölçeceğiz. Ağzının içindeki mikropların sayısı çok ise de sana onları azaltacak bir hediye edeceğim ve 30 gün kullanmanı isteyeceğim. Aynı zamanda diş fırçası ve macunu hediye edeceğim ve düzenli kullanmanı isteyeceğim. Sana verdiğim hediye kullandıktan sonra tekrar kontrole gelmen için seni bekleyeceğim.

Ne yapmam gerekecek?

Senin yapman gereken ağzını kocaman açıp ekşi ve sulu limonlar hayal etmek.

Katılmanın olası zarar ya da riskleri neler?

Zarar ya da risk bulunmamaktadır.

Araştırmanın adı: ‘10-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Probiyotik İçerikli Emme Tabletinin Tükürükteki Karyojenik Mikroorganizmalar Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi: Çift Kör Plasebo Etkili Randomize Klinik Çalışma’

Katılmanın olası faydaları nedir ?

Mevcut çürükleri baskılamak, yeni çürük oluşumunu engellemek.

Araştırmadan çıkmak istersem seçeneklerim neler?

Araştırmadan istediğin takdirde ayrılabilirsin.

Araştırmadan çıkmak istersem seçeneklerim neler?

Araştırmadan istediğin takdirde ayrılabilirsin.

Vücudumdan alınan örneklerle ne yapılacak ?

Bu kapta biriktirdiğimiz tükürüklere büyüteç ile bakılarak mikropların sayısı hesaplanacak.

Araştırmanın bulguları ile ne yapılacak ?

Araştırmanın bulgularına göre dişlerin çürümemesi için belirli aralıklarla kullanman gereken bir şeker verilecek.

Araştırmayı kim organize ediyor?

Doç.Dr. Figen Eren Giray

Arş.Gör.Dt. Kübra Güleç

Bilgi almak ya da şikayetler için bağlantı bilgileri nelerdir ?

e-posta: kubragulec.s@gmail.com

Tel no: 05387413800

EK 3: Takip Formları

M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırma Formu

Adı Soyadı:

Tarih:

DENTAL BULGULAR:

55	54	53	52	51	61	62	63	64	65										
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28				
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38				
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75										

ICDAS Değerleri:

0: Normal

1: Minede ilk görsek değişim (Yalnızca hava spreyl ile görülen pit ve fissürlerdeki ilk değişiklik)

2: Minede belirgin değişiklik

3: Lokalize mine kırılmaları (dentin içermiyor)

4: Dentinden karanlık yansıma

5: Dentinde belirgin kavite formasyonu

6: Dentinde geniş kavite formasyonu

97: Çürük nedeniyle diş kaybı

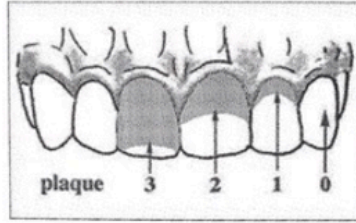
98: Diş Çürüğü dışındaki nedenlerden dolayı diş kaybı

99: Sürmemiş Diş

Hastaların oral sağlıklarını değerlendirmek ve gözlemlmek amacıyla Oral Hijyen İndeksi (OH-I) kullanıldı(Şekil 3) ve skorlaması Tablo 4' e göre yapıldı.

Tablo.4

Oral Hijyen İndeksi:



Puan	Yumuşak plak varlığı
0	Yumuşak plak yok
1	Diş yüzeyinin 1/3 kısmında yumuşak plak varlığı
2	Diş yüzeyinin 1/3 ile 2/3 kısmında yumuşak plak varlığı
3	Diş yüzeyinin 2/3 kısmından daha fazla yumuşak plak varlığı

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Löe-Silness'e göre Gingival İndeksi (GI) skorlaması için aşağıdaki kriterler kullanılacaktır:

0 = Normal diş eti

1 = Hafif iltihap: hafif renk değişikliği ve hafif ödem, ancak sondlama sırasında kanama yok

2 = Orta derecede iltihaplanma: kızarıklık, ödem ve sırlanma; sondlama sırasında kanama

3 = Şiddetli iltihap: belirgin kızarıklık ve ödem, ülserler; kendiliğinden kanama eğilimi.

55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26
46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36

85	84	83	82	81	71	72	73	74	75
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Quigley-Hein (Turesky-değiştirilmiş)'e göre Plak İndeksi (PI) için aşağıdaki kriterler kullanılacaktır:

0 = Plak yok

1 = Dişeti kenarında izole edilmiş plak lekeleri

2 = Diş eti sınırında 1 mm'ye kadar sürekli bir plak bandı

3 = Genişliği 1 mm'den büyük olan ve diş yüzeyinin üçte birini kaplayan plak 4 = Diş yüzeyinin üçte birinden üçte ikisine kadar plak kaplaması

5 = Diş yüzeyinin üçte ikisinden fazlasını kaplayan plak

55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26
46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36

85	84	83	82	81	71	72	73	74	75
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

EK 4:

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:



	Probiyotik emme tableti kullanımı	Diş Fırçalama Sıklığı	
		Sabah	Akşam
1)			
2)			
3)			
4)			
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			
10)			
11)			
12)			
13)			
14)			
15)			
16)			
17)			
18)			
19)			
20)			
21)			
22)			
23)			
24)			
25)			
26)			
27)			
28)			
29)			
30)			

EK 5. Randomizasyon Anahtarı

Probiyotik çalışma Grubu

Hasta Numarası #	Tedavi Grubu	Randomizasyon numarası #
1	A	34
2	A	9
3	A	19
4	A	3
5	A	4
6	A	21
7	A	30
8	A	15
9	A	2
10	A	1
11	A	29
12	A	37
13	A	11
14	A	36
15	A	26
16	A	14
17	A	7
18	A	10
19	A	28
20	A	40

Plasebo Çalışma Grubu

Hasta Numarası #	Tedavi Grubu	Randomizasyon numarası #
21	B	34
22	B	9
23	B	19
24	B	3
25	B	4
26	B	21
27	B	30
28	B	15
29	B	2
30	B	1
31	B	29
32	B	37
33	B	11
34	B	36
35	B	26
36	B	14
37	B	7
38	B	10
39	B	28
40	B	40

11. ÖZGEÇMİŞ

ADI	KÜBRA	SOYADI	GÜLEÇ
DOĞUM YERİ		DOĞUM TARİHİ	
UYRUĞU	T.C.	TEL	
E-MAIL			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet yılı
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017
Lise	Fatma Kemal Timuçin Anadolu Lisesi	2012

Uzmanlık

Görevi	Kurum	Süre(yıl-yıl)
Araştırma görevlisi	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı	2019-20..

Diş Hekimliğinde Uzmanlık Sınavı Derecesi
85

Akademik Çalışmalar

Sözlü sunumlar

1. **Kübra GÜLEÇ**, Figen EREN GİRAY. ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN ÖN ÇAPRAZ KAPANIŞIN HAREKETLİ APEREYLERLE TEDAVİ EDİLMESİ: 2 VAKA SUNUMU. 4. Uluslar Arası Tıp Bilimleri ve Multidisipliner Yaklaşımlar Kongresi, Online,

2. 2022**Kübra GÜLEÇ**, Figen EREN GİRAY. Traumatic Dental Injuries in Primary Teeth: Report of Case Series. 3. Prevent From Caries Symposium, Online, 2020.

Posterler

1. **Kübra GÜLEÇ**, Cansu YAVUZ, Figen EREN GİRAY, Hasan GARİP. ÇOCUKLARDA DENTİGERÖZ KİSTLERİN KONSERVATİF BİR YÖNTEM İLE TEDAVİSİ: 3 VAKA SUNUMU, 27. Türk Pedodonti Derneği Kongresi, KKTC 2021

Katıldığı Kongre, Sempozyum, Seminer ve Eğitimler

1. 4. Uluslar Arası Tıp Bilimleri ve Multidisipliner Yaklaşımlar Kongresi, Online, 2022

2. 27. Türk Pedodonti Derneği Kongresi, KKTC 2021

3. III. Prevent from Caries Symposium; 13-14 November 2020; Online; International