



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI
ORTODONTİ DOKTORA PROGRAMI

SABİT ORTODONTİK TEDAVİ GÖREN HASTALARDA
PROBİYOTİK KULLANIMI SONRASI DİŞ ETİ OLUĞU
SIVISINDA DEĞİŞEN SİTOKİNLER

Cihan ERDEMİR

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Pınar ALKUMRU

Kasım, 2022



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI
ORTODONTİ DOKTORA PROGRAMI

SABİT ORTODONTİK TEDAVİ GÖREN HASTALARDA
PROBİYOTİK KULLANIMI SONRASI DİŞ ETİ OLUĞU
SIVISINDA DEĞİŞEN SİTOKİNLER

Cihan ERDEMİR

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Pınar ALKUMRU

Kasım, 2022

BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Cihan ERDEMİR



TEŞEKKÜR

Doktora süreci boyunca desteğini benden eksik etmeyen canım eşime, hayatımıza bir güneş gibi doğan oğluma, bir ailenin üyesi olarak hissettiğim doktora sürecimde yanımda yer alan öncelikle Prof. Dr. Muzaffer GÜLYURT, danışman hocam Dr. Pınar ALKUMRU ve diğer hocalarıma çok teşekkür ederim.

Cihan ERDEMİR



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK.....	-
ONAY SAYFASI.....	-
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri	6
2.2. Ortodontik Diş Hareketlerinin Biyokimyası	8
2.3. Enflamasyon.....	12
2.4. Sitokinler	14
2.4.1. Enfeksiyon ve enflamasyona sitokin yanıtları	14
2.4.1.1. İnterlökin-1.....	16
2.4.1.2. Tümör nekroz faktörü- α :	16
2.4.1.3. İnterlökin-10:.....	17
2.4.2. Dişeti oluşu sıvısı.....	21
2.4.2.1. Diş eti oluşu sıvısının (GCF) oluşumu	21
2.4.2.2. GCF sıvısının bileşenleri.....	22
2.2.3. Üretim mekanizması	22
2.2.4. GCF'nin sirkadiyen ritmi.....	22
2.2.4.1. GCF'ye Karşı Konvansiyonel Tanı Tedbiri	23
2.2.4.2. Biyobelirteç olarak GCF	24
2.2.4.3. Araşidonik asit metabolitleri	25
2.2.4.4. Diş hareketinde prostaglandinler.....	26
2.5. Probiyotikler.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi ve Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmesi	33
3.2. Hastalardan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması	33

3.3. ELISA Testi	34
3.3.1. Test prosedürü	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
5.1. Tartışma.....	48
5.2. Sonuç ve Öneriler.....	57
6. KAYNAKÇA	59
7. EKLER.....	85
Ek 1: Kurum İzin Yazısı	85
Ek 2: Bilgi Formu	86
Ek 3: Etik kurul onayı	89
8. ÖZGEÇMİŞ.....	91
9. İNTİHAL RAPORU	92

SİMGE/SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

μ l	Mikro litre
IL-1	İnterlökin 1
IL-10	İnterlökin 10
IL-1Ra	İnterlökin 1 reaktif antagonist
IL-1 β	İnterlökin 1 beta
kDa	Kilodanton
T0	Deneye başlanan ilk günü
T21	Tedavi sürecinin 21. Günü
TNF- α	Tümör nekrotizan faktör- alfa
TNF- β	Tümör nekrotizan faktör- beta
<i>L. bulgaricus</i>	Laktobasillus bulgaris
<i>B. lactis</i>	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12
<i>B. longum</i>	Bifidobacterium longum
BOP	Sondalamada Kanama
CAL	Klinik Ataşman Kaybı
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda Ve Tarım Örgütü
GCF	Diş Eti Oluğu Sıvısı
GI	Diş Eti İndeksi
MS	Streptokokus Mutans
MSC	Mezenkimal Kök Hücreler
OC	Osteokalsin
OPN	Osteopontin
OTM	Ortodontik Diş Hareketi
PDLSC	Periodontal Ligament Kök Hücreleri
PGE2	Prostaglandin E 2
PPDL	Periodontal Sondalama Derinliği
PS	Plak Skoru

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 3.1:	Çalışmaya dahilme edilme Kriterleri	33
Tablo 4.1:	Probiyotik kullanmayan hastaların IL-10 sitokinlerinin absorbands değerleri.....	37
Tablo 4.2:	Probiyotik kullanan hastaların IL-10 sitokinlerinin absorbands değerleri	38
Tablo 4.4:	Probiyotik kullanmayan hastaların TNF- α sitokinlerinin absorbands değerleri.....	39
Tablo 4.4:	Probiyotik kullanan hastaların TNF- α sitokinlerinin absorbands değerleri.....	39
Tablo 4.5:	IL-10 için standartların absorbands ve konsantrasyon verileri	40
Tablo 4.6:	TNF- α için standartların absorbands ve konsantrasyon verileri	41
Tablo 4.7:	Probiyotik kullanmayan hastaların IL-10 sitokin konsantrasyon değerleri.....	42
Tablo 4.8:	Probiyotik kullanan hastaların IL-10 sitokin konsantrasyon değerleri	43
Tablo 4.9:	Probiyotik kullanmayan hastaların TNF- α sitokin konsantrasyon değerleri.....	44
Tablo 4.10:	Probiyotik kullanan hastaların TNF- α sitokin konsantrasyon değerleri.....	45
Tablo 4.11:	Probiyotik tablet kullanan ve kulanmayan grupların IL-10 sitokin düzeyindeki değişimlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.12:	Probiyotik tablet kullanan ve kulanmayan grupların TNF- α sitokin düzeyindeki değişimlerinin karşılaştırılması.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Şeklin İsmi	Sayfa No
Şekil 2.1:	Absorbans ölçümünün yapıldığı ELISA okuyucu.....	35
Şekil 4.1:	IL-10 Standart Eğrisi	41
Şekil 4.2:	TNF- α Standart Eğrisi	41



ÖZET

Erdemir, C. (2022). Sabit Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda Probiyotik Kullanımı Sonrası Diş Eti Oluğu Sıvısında Değişen Sitokinler. Doktora Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

Bu çalışmamızın amacı, sabit ortodontik tedavi gören hastalarda probiyotik kullanımının dişeti oluğu sıvısındaki IL-10 ve TNF- α seviyesine etkisinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmaya yaşları 18 ile 44 arasında değişen ve sabit ortodontik tedavi endikasyonu olan 32 kadın, 28 erkek toplam 60 hasta dâhil edilmiştir. Kontrol ve çalışma grubu olarak ikiye ayrılan hastalardan, çalışma grubunda olanlara günde bir defa olmak üzere 15 gün boyunca probiyotik çiğneme tableti kullanılırken, kontrol grubuna rutin ortodontik tedavi uygulanmıştır. Tedaviye başlanılan gün ve onu takip eden 21. günde olmak üzere her hastadan ikişer defa ve dört farklı bölge kanin dişlerinden dişeti oluğu sıvısı alınmıştır. Alınan örnekler -80°C de saklanmış ve ELİSA kiti ile IL-10 ve TNF- α seviyeleri ölçülmüştür. Gruplar arası farklılıklar one way ANOVA ve grup içi farklılıklar two way ANOVA testi ile değerlendirilmiş ve iki grup arasında fark olup olmadığı Tukey's multiple comparisons (çoklu değerlendirme) Post-Hoc testi kullanılarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde önemlilik düzeyi olarak $p \leq 0.05$ seviyesi esas alınmıştır. Tüm analizler GraphPad Prism 9.1.1 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Probiyotik tablet kullanmayan gruptaki hastaların T0'da belirlenen TNF- α değerleri; en düşük 12,4 pg/mL, en yüksek 66,9 pg/mL olarak ölçülmüştür. Probiyotik kullanan grupta yine T0'da ölçülen TNF- α değerleri en düşük 14,8 pg/mL, en yüksek ise 69 pg/mL olarak tespit edildi. Kontrol gurunda T21'de ölçülen TNF- α değerleri; en düşük 13,3 pg/mL ve en yüksek 40,4 pg/m iken, çalışma gurunda bu değerler en düşük 6,4 pg/mL ve en yüksek 26,3 pg/mL olarak kaydedildi. Kontrol grubunda IL-10 değerleri T0'da en düşük 13,5 pg/mL ve en yüksek 65,4 pg/mL olarak ölçülürken, çalışma grubunda bu değerler en düşük 12,2 pg/mL ve en yüksek 33,01 pg/mL olarak belirlendi. Öte yandan kontrol grubunda T21'de ölçülen IL-10 değerleri, en düşük 12,8 pg/mL ve en yüksek 91,4 pg/mL iken, bu değerler çalışma grubunda, en düşük 13,2 pg/mL ve en yüksek 71,2 pg/mL olarak kaydedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ortodontik diş hareketi, Probiyotikler, Sitokinler, Diş eti oluğu sıvısı

ABSTRACT

Erdemir, C. (2022). Changing Cytokines in Gingival Corrugation Fluid After Probiotic Use in Patients Receiving Fixed Orthodontic Treatment. Doctoral Thesis, Biruni University Graduate Education Institute, Istanbul.

The purpose of this study is to evaluate the impact of probiotic chewable tablets use on IL-10 and TNF- α levels in gingival crevicular fluid in sufferers present process constant orthodontic treatment. A total of 60 patients, 32 female and 28 male aged between 18 and 44 with fixed orthodontic treatment, participated in this study. Patients were divided into control and study groups, and the study group used probiotic chewable tablets once a day for 15 days, and the control group received routine orthodontic treatment. Gingival crevicular fluid was taken from each patient's canine teeth twice from four different areas on the day of treatment and on day 21st. The samples were stored at -80°C and IL-10 and TNF- α levels were measured by ELISA kit. Between-group differences were evaluated by one-way ANOVA test, and within-group differences were evaluated by two-way ANOVA test, and between-group differences were determined by Tukey's multiple comparison with Post-Hoc test. Based on this; values of $p \leq 0.05$ were considered significant. All analyzes were performed using GraphPad Prism 9.1.1 software. At T0 the TNF- α value of patients who did not use probiotic tablets was 12.4 pg/ml at T0 and the highest was 66.9 pg/ml. In the using probiotics group, TNF- α values measured at T0 were found to be the lowest 14.8 pg/mL and the highest 69 pg/mL. TNF- α values were found at T21 in the control group were determined to be the lowest 13.3 pg/mL and the highest 40.4 pg/m. TNF- α values at T21 in the study group were determined as the lowest 6.4 pg/mL and the highest 26.3 pg/mL. The IL-10 values at T0 in the control group were determined as the lowest 13.5 pg/mL and the highest 65.4 pg/mL. The IL-10 values at T0 in the study group were determined the lowest 12.2 pg/mL and the highest 33,01 pg/mL. The IL-10 values at T21 in the control group were determined as the lowest 12.8 pg/mL and the highest 91.4 pg/mL. IL-10 values at T21 in the study group were determined as the lowest 13.2 pg/mL and the highest 71.2 pg/mL.

91 / 5.000

Keywords: Orthodontic tooth movement, Probiotics, Cytokines, Gingival sulcus fluid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortodontik tedavinin amacı maloklüzyonlu hastalarda ağız ve çene bölgesinin estetiğini geliştirmek ve diş dizilimini değiştirerek çiğneme fonksiyonunu optimize etmektir (Jung and jin, 2017). Dişleri dentoalveolar kompleks içinde hareket ettirmek, fiziksel fenomen ve biyolojik dokunun yeniden şekillenmesinin uyumlu olarak düzenlenmesinin sonucu olarak meydana gelmektedir. Ortodontik kuvvet nedeniyle diş hareketinin fiziksel davranışı Newton kanunlarına dayanmaktadır (Li, Jacox, Little, and Ko, 2018).

Ortodontik diş hareketi, mekanik kuvvetin uygulanmasını takiben biyolojik bir yanıtın yanı sıra genetik ve çevresel etkileşimi içeren karmaşık bir süreçtir. Dişin yer değiştirmesi uygulanan kuvvetin büyüklüğüne, sıklığına, süresine ve periodontal ligament ile kemiğin biyolojik cevabına göre değişmektedir (Proffit, W.R. 2007 Biologic basis of orthodontic therapy. In Proffit, Fields and Sarver, Contemporary Orthodontics. Mosby, St. Louis, MO, 4th edn, pp. 331–358,2007).

Dişin yer değiştirmesi ve kemikteki yeniden şekillenme aktiviteleri, mekanik uyarıların neden olduğu inflamatuvar sürecin bir sonucudur. Ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen hücresel, biyokimyasal ve moleküler olaylar kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ortodontik tedavi sırasında dişe uygulanan kuvvetler, periodontal ligament'in hücre dışı matrisini bozmakta, hücresel şekli ve hücre iskeleti konfigürasyonlarını değiştirmektedir. Bu değişiklikler dişeti oluşu sıvısının (GCF) akış hızını ve bileşimini değiştirmektedir. Kuvvet uygulamasının neden olduğu diş hareketi, diş ve periodontal dokulardaki yeniden şekillenme değişiklikleri ile karakterize bir süreçtir (Krishnan and Davidovitch, 2006)

Ortodontik diş hareketinde yer alan birbiriyle ilişkili iki süreç; kemik dokusu ile dental pulpa, periodontal ligament, alveolar kemik ve dişetini de içine alan periodontal dokuların yeniden şekillenmesidir. Uygulanan kuvvet, alveolar kemiğin ve PDL'nin bir tarafta sıkışmasına, diğer tarafta ise gerilimine neden olmaktadır (Dolce, Malone and Wheeler, 2002).

Ortodontik kuvvetler, çeşitli sinyal moleküllerinin ve metabolitlerin sentezine yol açan periodontal doku vaskülaritesini değiştirmektedir. Salınan moleküller, diş

 evresinde hücresel tepkiler oluşturarak doku birikimi veya yıkılımı için uygun bir mikrobiyolojik ortam sağlamaktadır (Krishnan and Davidovitch, 2006).

Uygulanan ortodontik kuvvetlerle; PDL döngüsü, lokalize kemik rezorpsiyonu ve kemik birikimini uyaran çeşitli hücre sinyal yolları başlatılmaktadır (Bartzela, T rp, Motschall and Maltha, 2009).

Bir biyobelirteç, normal biyolojik ve patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak objektif şekilde  l len ve değerlendirilen bir maddedir (Taba, Kinney, Kim and Giannobile, 2005).

 yi bir biyobelirteç; spesifik ve duyarlı olmalı, ayrıca periodontal doku değişiklikleri ve bunların ortodontik diş hareketinin belirli aşamaları ile ilişkileri açısından ortaya çıkan biyolojik durum hakkında bilgi verme yeteneğine sahip olmalıdır.

Hücresel süreçlerle ilgili olarak sağlanacak bilgi, hem uygun mekaniklerin kullanımı konusunda fikir verecek hem de tedavi s resinin kısaltılmasına katkı sağlayarak ortodontik tedavi ile ilişkili olumsuz etkilerin  nlenmesine yardımcı olacaktır (Yamaguchi, 2009).

Gingivadan elden edilen dişeti oluğu sıvısı (GCF), serumdan, konak  inflamatuvar hücrelerden, periodonsiyumun yapısal hücrelerinden ve oral bakterilerden elde edilen maddelerin bir karışımıdır. Dentogingival boşluğun epitel dokunun altındaki gingival corium'daki kan damarlarının gingival pleksusundan kaynak alan bu sıvı, sağlıklı sulkustan küçük miktarlarda da olsa izole edilebilir.

Ortodontik kuvvetlerle hareket eden dişlerde, inflamatuvar mediatörlerin konsantrasyonlarında önemli yükselmeler meydana gelmektedir. Bu mediatörlerden sitokinler ve prostaglandinler gibi biyobelirteçler dişeti oluğu sıvısında (GCF) bulunmaktadır. Dişeti oluğu sıvısı, çeşitli biyokimyasal belirteçleri analiz etmek için kullanılmaktadır (Cattaneo, Dalstra and Melsen, 2005).

Ortodontik diş hareketinde sitokinlerin rolünü değerlendirmek için, girişimsel olmayan uygulama şekli ve kolaylıkla toplanabilmesi aynı bölgeden tekrarlayan örnekleme kolaylığı nedeniyle dişeti oluğu sıvısı kullanılmıştır. Bu sıvı platin halkalar, filtre kağıdı şeritleri, dişeti yıkamaları ve mikropipetlerin yardımıyla elde edilebilir.

Ortodontik diş hareketinin biyomekanik doğasına ilişkin bir dizi farklı hipotez  ne sürülmüştür. En eski hipotezlerden biri “basınç-gerilim hipotezi” olarak bilinmektedir. Bu teoride, uygulanan kuvvetin, dişin hareket ettiği yönde periodontal ligamenti sıkıştırdığı, karşı tarafta ise gerilime sebep olduğu bildirilmiştir.

Periodonsiyumda oluşan simetrik kuvvetler basınç ve gerilim bölgelerine yol açmaktadır. Basınç bölgesinde kemik rezorpsiyonu, gerilim bölgesinde ise yeni kemik yapımı meydana gelmektedir (Cattaneo et al., 2005).

Ortodontik braketleri olan hastalarda, subgingival dental plak kompozisyonu belirlemeye yönelik mikrobiyolojik çalışmalar önemli değişiklikleri ortaya koymuştur. Bu tür bir tedavi, subgingival florada artışa sebep olmaktadır (Petti and Barbato, 1997).

Kemik metabolizması üzerindeki in vivo bulgular kemik metabolizmasını genel olarak piezoelektrik ve akım potansiyelleri olarak ikiye ayırmaktadır (Bassett, 1965; Anderson and Eriksson, 1968). Pozitif ve negatif olmak üzere iki tür piezoelektrik etki tanımlanmıştır. Pozitif etki, bir malzemenin kristal kafesi içinde üretilen ve o kristalin yüzleri arasında potansiyel bir farkın üretilmesine yol açan gerilimlerden kaynaklanmaktadır. Negatif etki ise bir molekül veya kristal üzerinden bir elektrik yükü geçirildiğinde ve bu molekül içinde doğal bir zorlanmaya yol açtığında görülmektedir (Isaacs, 1987). Her iki etki de kolajenin organik moleküllerini ve hidroksiapatitin inorganik kristallerini içermektedir (Yasuda and Fukada, 1957). Piezoelektrik potansiyel farklılıklarının kemiğin yeniden şekillenmesinin nedeni olduğu hipotezi Yasuda ve Fukada tarafından geliştirilmiştir (Yasuda and Fukada, 1957). Gözlenen etkinin, uzun zincirli moleküllerin (özellikle bu tür moleküller içindeki çapraz bağların) bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hidroksiapatit ve kolajen arasındaki bağlantının, aynı zamanda bir şarj üretim bölgesi olabileceği de belirtilmiştir (Marino ve Becker, 1967). Kollajen gibi simetrik bir molekülün bu yanıtı verebilme yeteneği dikkat çekicidir (Currey, 1984).

Dişeti oluşu sıvısı, serumdan doku yıkım ürünleri ve subgingival biyofilm türevleri gibi lokal olarak üretilen bileşenlerden elde edilmektedir. Dişeti oluşu çeşitli elementleri, inflamatuvar ajanları, sitokinleri, lökositler ve enzimlerini, organik iyonları, doku yıkım ürünlerini ve proteinleri içermektedir. Bu bileşenler, hem periodonsiyumun iyileşme potansiyeli hakkında hem de dişeti oluşu ve dişeti cebinde gözlenen bakteriyel yaşama ilişkin adaptif mekanizmalar hakkında bilgi vermektedir (Armitage, 2004).

Dişeti oluşu sıvısında yer alan sitokinlerden; interlökinler (IL-1 α -IL-1 β) gibi çeşitli enflamasyon belirteçleri tümör nekroz faktör-alfa (TNF – α), asit fosfataz, alkalın fosfataz, matris metalloproteinazlar, kollajenazlar, elastaz gibi enzimler

periodontal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Oswal and Dwarakanath, 2010).

Antibiyotik tarihi 1928'de, Londra'daki St. Mary's Hastanesi'nde bakteriyolog olarak görev yapan Alexander Fleming'in, bir kültür plakasındaki küfün antibakteriyel etkiye sahip olduğunu ve bu küfün "penisilin" olduğunu keşfetmesiyle başlamıştır.

Antibiyotiklerin kullanıma girmesi, dünyadaki ölüm oranını azaltarak insan yaşam kalitesini büyük ölçüde iyileştirmiştir. Ancak antibiyotikler, patojen bakteriler yanı sıra mutualist bakterileri de ldrdklerinden vücudun ekosisteminin bozulması, süperenfeksiyon ve ilaç direnci gelişmesi gibi vücut üzerinde istenmeyen yan etkilere de neden olabilmektedir. Bu nedenle ileri teknoloji çağında probiyotiklerin tanınması ve kullanılması alternatif tedavi alanını oldukça genişletmiştir.

"Probiyotik" terimi, yalnızca patojen bakterilerin seçici olarak uzaklaştırılmasını ve bakteriyel ekosistemin geri kalanının korunmasını ifade etmektedir.

Probiyotikler, 2001 yılında FAO/WHO Uzman Danışmanlığı tarafından toplanan bir grup tarafından, yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır. Lactobacillus ve bifidobacterium yanı sıra belirli maya ve basiller de probiyotik olarak kullanılan en yaygın mikrop türleridir. Eklenen aktif canlı kültür ile fermente gıda olarak tktilebilmektedir. (rn. yoğurt ve diğer diyet takviyeleri vb.)

Bu çalışmamızın amacı; oral hijyeni düşük, çürük insidansı yüksek olan bireylerde günümüzde sıklıkla kullanılan probiyotik prepatların, dişeti oluğu sıvısında bulunan sitokinlerin değişimine ve ortodontik tedavi sırasında diş hareketlerine olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Ortodontik diş hareketi, alveolar kemik içindeki yeniden şekillenme süreci için uygun mekanik yüklemeye karşı periodontal bağın (PDL) tepki verme yeteneğine dayanır. Ortodontik diş hareketi, hedeflenen dişin etrafındaki dokularda spesifik biyolojik reaksiyonları tetikleyen ve böylece diş istenen konuma hareket ettiren karmaşık bir mekanik uyaran setine dayanmaktadır (Quinn and Yoshikawa, 1985). Ortodontik kuvvet uygulamasıyla gerçekleşen diş hareketi, periodontal ligament (PDL), dental pulpa, alveolar kemik ve gingiva dahil olmak üzere dental ve periodontal dokulardaki yeniden şekillenme değişiklikleri ile karakterizedir.

'Basınç-gerilim teorisi, diş hareketinin PDL'nin bir tarafında kemik rezorpsiyonuna yol açan mekanik basıncın, diğer tarafında ise yeni kemik oluşumunu sağlayan gerilimin bir sonucu olduğu bildirilmiştir (Cattaneo et al., 2005; Ren, Maltha and Kuijpers-Jagtman, 2003).

Ortodontik diş hareketi (OTM), mekanik kuvvetler tarafından başlatılır, periodontal ligamentin (PDL) ve alveolar kemiğin yeniden şekillenmesiyle süreç devam eder. Uygun ortodontik kuvvetlerle uyarılan periodontal doku moleküler, hücresel ve doku seviyesinde yeniden yapılanmaktadır (Krishnan and Davidovitch, 2006). Kompresyon tarafında, PDL sıkışıp ve düzensiz hale gelmektedir. Bunun sonucu olarak kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir. PDL liflerinin gerilmesi ise gerilim tarafında kemik birikimini indüklemektedir (Wise and King, 2008).

2004 yılından sonra, periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC'ler) izole edilmiş ve bu hücrelerin mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) ile aynı özellikleri paylaştığı gösterilmiştir (Wada, Menicanin, Shi, Bartold and Gronthos, 2009). İmmünomodülatör fonksiyona ve proliferasyon ile sement/periodontal ligament benzeri kompleks oluşturma potansiyeline sahip (Seo, Miura, Gronthos, Bartold, Batouli.....and Shi, 2004; Wada et al., 2009), PDLSC'lerin periodontal homeostazda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Mekanik yüklemeye karşı hassas olan bu hücreler, diş hareketleri esnasında periodontal ve kemik dokuların yeniden şekillenmede kritik rol oynamaktadır. PDLSC'lerin mekanik tepkisinin ve ilgili hücresel sinyal yolunun daha iyi anlaşılması, ortodontik tedavideki zorlukların çözülmesine katkı sağlayacaktır.

Diş hareketi sırasında ortodontik kuvvete yanıt veren PDLSC'lerin rolü in vivo olarak doğrulanmıştır (Zhang, Zhao, Ma, Zhang and Jin,2016). Son dönemlerde yapılan in vitro çalışmalar ise, gerilim, sıkıştırma ve titreşim dahil olmak üzere uygulanan mekanik kuvvetin, kültürlenmiş PDLSC'lerin çoğalmasını ve farklılaşmasını önemli ölçüde düzenleyebileceğini açıklığa kavuşturmuştur (Zhang, et al.,2016).

Bununla birlikte, ortodontik kuvvetler genellikle sürme kuvvetlerinden daha büyük olduğu için, ortodontik diş hareketi sırasında doku reaksiyonu, dişlerde ve çevre dokularda iatrojenik yaralanmaya sebebiyet verebilmektedir.

Ortodontik diş hareketi, uygulanan kuvvetin fiziksel özelliklerine ve periodontal ligamentin boyutuna ve biyolojik yanıtına bağlı olarak hızlı veya yavaş olabilmektedir.

Bununla birlikte, uygulanan kuvvet bir eşiği aştığında, sıkıştırılmış PDL'deki hücreler ölmekte ve kollajenöz PDL liflerinin oryantasyonu yataydan dikeye değişmektedir. PDL lif oryantasyonundaki bu değişiklik, hyalin kıkırdak görünümüne benzeyen ve mikroskopta opak olarak görünen nekrotik bir alan oluşturmaktadır. Diş hareketi ancak bu hyalinize dokunun, bitişik alveolar kemik, komşu canlı PDL veya alveolar kemik iliği boşluklarından gelen savunma hücreleri tarafından yıkılması sonrasında devam etmektedir.

Bu hücrelerin bazıları birleşerek alveolar kemiği hedef alan çok çekirdekli osteoklastlar oluştururken, bölgeye çekilen makrofajlar nekrotik PDL'yi kaldırarak dişin hareket etmesini sağlamaktadır.

2.1. Ortodontik Diş Hareketi Teorileri

Ortodontik diş hareketi ile ilgili en erken rapor 1911'de yayınlanmıştır. Oppenheim, diş hareketi sırasında hangi histolojik değişikliklerin meydana geldiğini belirlemek için babunlar üzerinde çalışmalar yapmıştır (Oppenheim, 1911). Reitan ve arkadaşları (Reitan, 1951), diş hareketinin doğası üzerine araştırmalar yapmışlardır. Bu çalışmalardan elde edilen verilerle geliştirilen diş hareketlerine ilişkin basınç-gerilim modeli, dişin iki tarafının kuvvetlere sanki birbirinden izoleymiş gibi tepki vermesi olarak açıklanmıştır. Stuteville tarafından öne sürülen ikinci bir teori, diş hareketinin hidrolik teorisi olarak adlandırılmıştır (Stuteville,1938). Bu teoride vasküleriteden, lenfatik sistemden ve hücreler arası boşluklardan gelen sıvı, diş hareketinin kuvvetlerine yanıt vererek kuvveti sönümlemekte ve hareketi

sınırlamaktadır. Bien ve Baumrind, çalışmalarıyla bu teoriyi daha kapsamlı olarak değerlendirmişlerdir (Bien and Baumrind, 1960).

Diş hareketleri ile ilişkili olarak en eski araştırmalardan biri de Dr. Albin Oppenheim tarafından yapılan çalışmadır. Dr. Oppenheim, bu çalışmada diş hareketinin mekanizması hakkında bugüne kadar bilinenleri gözden geçirirken daha önceki yayınlara da atıfta bulunmuştur (Oppenheim, 1911). Oppenheim, diş hareket mekanizmalarına ilişkin tüm açıklamalarının hipotez düzeyinde olduğunu belirtmiş ve iki teori ortaya koymuştur. “Schwalbe-Flouren'in eski basınç teorisi” olarak tanımladığı ilk teorisinde; kemik erimesinin basıncın uygulandığı tarafta gerçekleştiğini, gerilim tarafında ise kemik birikmesi meydana geldiğini belirtmiştir. İkinci teorisinde dişlerin hareketlerinin, “kemiğin esnekliği, sıkıştırılabilirliği ve uzayabilirliği” ile ilişkili olduğunu savunmuştur.

Oppenheim, kemiğin yeniden şekillenmesindeki karmaşık süreç, periodontal liflerdeki kanama ve yırtılma riski de göz önüne alındığında, uzun süreli iyileşmeyi gerektiren travmayı önlemek için dişlerin "mümkün olan en yavaş şekilde" hareket ettirilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Aynı şekilde, bir hareket başladıktan sonra değişiklik yapılmasına gerek kalmaması için tedavinin dikkatli bir şekilde planlanmasını tavsiye etmiştir. Diş hareketini yavaşlatmanın avantajı olarak, tedaviden sonrasında dişlerin daha stabil olduğunu iddia etmiştir.

Kemiğin kuvvete verdiği tepki üzerine fonksiyonun etkisini araştıran Reitan, diş hareketinin fonksiyon eksikliği nedeniyle değişip değişmediğini görmek için hem köpekler hem de insanlar üzerinde deneyler yapmıştır (Reitan, 1951).

Gianally, kuvvet uygulamasını takiben PDL'deki vasküleritedeki değişiklikleri incelediği çalışmasında, kuvvet miktarı, vasküler açıklık ve emilim tipi arasındaki kesin ilişkiyi belirlemeye çalışmış ve iki tür kemik rezorbsiyonunun (frontal ve zayıflatıcı) PDL'nin bütünlüğü ile ilişkili ve vasküler beslenmeye bağlı olduğunu bildirmiştir. Araştırmacı, hafif kuvvetlerin lokal kan damarları tıkamadığı, hasar vermediği ve kemik yüzeyinde rezorbsiyon meydana getirdiğini ağır kuvvetlerin ise vasküler kaynağı yok ettiğini iddia etmiştir (Gianelly, 1969).

Bununla birlikte, bir dişin kuvvetlere nasıl tepki verdiğini inceleyen Stuteville, hidrolik diş hareketi teorisini geliştirmiştir. Stuteville, peridontal zarın diş apeksinden, alveol duvarları boyunca ve alveol tepesi üzerinden üç kaynaktan gelen kan damarları ile beslendiğini bildirmiştir. Araştırmacı, bu damar sistemindeki kanın yanı sıra lenf ve hücreler arası sıvının da iç basıncının olduğunu ve dişin üzerine etki eden kuvvetler

olmadığında peridontal zarın gevşediğini, dişe dıştan basınç uygulandığında ise hidrolik basıncın yükseldiğini belirtmiştir. Stuteville, diş kuvvet yönünde hareket ettikçe kanın alveolar duvardaki kribriform plaka aracılığıyla damarlardan dışarı çıktığını, kuvvet bırakıldığında dişin dinlenme pozisyonuna dönerek damarların tekrar kanla dolduğunu ve kuvvet uygulaması sırasında elastik olmayan periodontal liflerin dişin hareketini sınırladığını rapor etmiştir (Stuteville,1938).

2.2. Ortodontik Diş Hareketlerinin Biyokimyası

Ortodontik diş hareketini sağlayan olaylar oldukça karmaşık olup, alveolar kemik hücreleri ile periodontal ligament (PDL) hücreleri arasındaki etkileşimin yanı sıra çoklu hücreler arası etkileri de içine alan bir süreçtir. Dişin yer değiştirmesi ve kemiğin yeniden şekillenmesi aktiviteleri, mekanik uyarıların neden olduğu inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen hücresel, biyokimyasal ve moleküler olaylar kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ortodontik tedavi sırasında dişe uygulanan kuvvetler, PDL'nin hücre dışı matrisini bozmakta ve hücresel şekil ile hücre iskeleti konfigürasyonlarını değiştirmektedir. Bu değişiklikler de dişeti oluşu sıvısının (GCF) akış hızını ve bileşimini değiştirmektedir (Krishnan and Davidovitch, 2006). Dişeti oluşu sıvısının analizi, diş hareketi ile ilişkili biyokimyasal süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Mekanik stimülasyon, periodontal dokularda inflamatuvar bir reaksiyona neden olup, kemiğin yeniden şekillenmesiyle ilişkili biyolojik süreçleri tetiklemektedir. Kuvvet uygulaması, kemik oluşumu ve rezorpsiyonu arasındaki dengeyi bozmakta, bu durum basınç tarafında kemik oluşumdan daha fazla kemik rezorpsiyonu, gerilim tarafında ise rezorpsiyondan daha fazla kemik oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Ortodontik kuvvetlere bağlı olarak dişler üzerinde oluşan uzun süreli basınç, alveolar kemiğin yanı sıra suprakrestal lifler ve periodontal ligament lifleri de dahil olmak üzere periodontal yapıların yeniden şekillenmesine neden olmaktadır (Edwards, 1988). Ortodontik hareket ile karakterize edilen inflamasyon benzeri reaksiyonların aracılık ettiği vasküler değişiklikler ve lökositlerin infiltrasyonu, alveolar kemiğin yeniden şekillenmesini desteklemektedir (Ingman, Apajalahti, Mäntylä, Savolainen and Sorsa, 2005; Burke, Evans, Crosby and Mednieks, 2002).

Ortodontik hareket sırasında uygulanan kuvvetin büyüklüğüne, yönüne ve süresine bağlı olarak periodonsiyumda değişiklikler meydana gelmektedir (Karacay, Saygun, Bengi ve Serdar, 2007).

Ortodontik tedavi sırasında periodontal dokular mekanik strese hızla yanıt vermekte ve bunun sonucunda diş hareketine izin veren metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikleri değerlendirmenin bir yolu, dişeti oluğu sıvısı (GCF) bileşiminin analizidir. Bu non-invaziv yöntem, ortodontik tedavi sırasında periodontal ligamanın (PDL) hücresel yanıtının incelenmesinde oldukça elverişlidir (Sandy, Farndale and Meikle, 1993). Kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynayan ve PDL hücreleri tarafından GCF'ye yayılmak için yeterli miktarlarda üretilen çeşitli maddeler hali hazırda incelenmiştir (Kavadia-Tsatala, Kaklamanos and Tsalikis, 2002). Bakteriyel olarak indüklenen inflamasyonun bir sonucu olarak, GCF bileşimindeki değişiklikler de değerlendirilmiştir (Champagne, Buchanan, Reddy, Preisser, Beck and Offenbacher, 2003). Ortodontik tedavi sırasında kemiğin yeniden şekillenmesinin mekanizması, bir yandan prostaglandin E2 (PGE2) ve interlökin-1b (IL-1b) gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı, diğer yandan nöropeptidlerin üretimi ile ilgilidir.

Esas olarak aktive monositler tarafından üretilen, bilinen güçlü bir sitokin olan IL-1 β düzeyi, inflamasyon sırasında önemli ölçüde artmakta (Giannopoulou, Kamma and Mombelli, 2003) olup bu durum kemik rezorpsiyonunun başlamasına katkı sağlamaktadır (Hofbauer, Lacey, Dunstan, Spelsberg, Riggs and Khosla, 1999; Stylianou and Saklatvala, 1998). Madde P(SP), osteoklastların kemik rezorpsiyon aktivitesini uyarabilen ve duygusal stresi modüle edebilen çok işlevli bir nöropeptiddir. GCF'deki SP düzeylerinin periodontal inflamasyon gösteren bölgelerde önemli düzeyde daha yüksek olduğu (Liinden, McKinneil, Shaw and Lundy, 1997) ve azalmış SP düzeylerinin etkili periodontal tedaviden sonra inflamasyonun azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Lundy and Linden, 2004). Prostaglandin E2 (PGE2), inflamatuvar yanıtlara aracılık etmekte ve osteoklastik hücrelerin aktivasyonu yoluyla kemik rezorpsiyonunu indüklemektedir. Periodontitisli hastaların GCF'sinde, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek PGE2 düzeyi tespit edilmiştir. Ortodontik diş hareketine sahip olan dişlerin GCF'sinde de yüksek PGE2 seviyeleri tespit edilmiştir (Tsai, Hong, Chen and Wu, 1998; Grieve, 1994).

Uematsu ve ark. ortodontik diş hareketi geçiren dişlerin GCF'sinde IL-1b, interlökin-6, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), epidermal büyüme faktörü ve b2-mikroglobulin gibi çeşitli inflamatuvar mediatörlerin seviyelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, tüm biyokimyasal parametreler için deney dişlerinde kontrol dişlerine kıyasla önemli yükselmeler gözlemişlerdir (Uematsu, Mogi and Deguchi, 1996). Grieve çalışmasında, PGE2 ve IL-1 β için benzer sonuçlar elde etmiştir (Grieve, 1994). Bununla birlikte, bu çalışmalarda GCF biyokimyasal belirteçlerinin seviyelerinin periodonsiyum üzerine uygulanan stresin türüyle (gerilme veya sıkıştırma) ilişkisi gösterilememiştir.

Osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen kemik rezorpsiyonunu, osteoblastik aktivite ile sağlanan yeni kemik oluşumu takip etmektedir. Sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve mekanik stimülasyon gibi lokal ve sistemik faktörler, osteoklast farklılaşması ve aktivitesi için hayati önem taşıyan osteoprotegerin ligandını üretmek için osteoblastları aktive etmektedir. Osteoblastlar ayrıca osteoprotegerin ligandının aşağısındaki olgun osteoklastları interstisyel kollajenaz aktivitesi dahil olmak üzere düzenlemektedir (Holliday, Welgus, Hanna, Lee and Gluck, 2003).

Kemiğin yeniden şekillenmesi sırasında, kollajen gibi hücre dışı matrisin bileşenleri bozulmakta ve yeni bileşenler sentezlenmektedir. Ortodontik tedavinin etkinliği, diş hareketi için kullanılan çeşitli mekaniklerin sonucuna bağlanmaktadır (Krishnan and Davidovitch, 2006; Roberts, Huja and Roberts, 2004).

GCF, serumdan, konak inflamatuvar hücrelerden, periodonsiyumun yapısal hücrelerinden ve oral bakterilerden elde edilen maddelerin kompleks bir karışımıdır. GFC dentogingival boşluğun epitel astarının altındaki gingival corium'daki kan damarlarının gingival pleksusundan kaynak almaktadır. GCF, sağlıklı sulkustan küçük miktarlarda da olsa izole edilebilmektedir. Sağlıklı bir periodonsiyumda GCF, iltihaplanma ve daha büyük kapiler geçirgenlik ile hacimde artma eğiliminde olan bir ozmotik gradyan tarafından üretilen dişeti dokusu interstisyel sıvısının transüdasını temsil etmektedir (Yamaguchi, 2009). GCF'de bulunan bileşenler kandan, konak dokulardan ve subgingival plaktan kaynak almaktadır (Delima and Van Dyke, 2003).

Sulküler sıvıdan izole edilen moleküller arasında elektrolitler, küçük organik moleküller, proteinler, sitokinler, spesifik antikorlar, bakteriyel antijenler ile hem konak hem de bakteri kaynaklı enzimler bulunmaktadır. GCF başlangıçta transüda

olarak kabul edilmiştir, ancak şu anda inflamatuvar bir sıvı olarak kabul edilmektedir (Cimasoni, 1983).

GCF'deki konaktan türetilen maddeler arasında; antikorlar, sitokinler, enzimler ve doku bozunma ürünleri bulunmaktadır. Gingivitis ve periodontal hastalık gibi inflamatuvar durumlarda, inflamatuvar eksüda 5 kattan fazla artmaktadır (Kowashi, Jaccard and Cimasoni, 1980).

GCF'deki hücrelerin neredeyse yarısı lökositlerden oluşmakta ve bu hücrelerin ağız boşluğuna ana giriş yolu dişeti sulkusundan geçmektedir. Bu inflamatuvar hücreler, inflamasyon tarafından başlatılan kemotaktik faktörler nedeniyle periferik kan akımından kalıcı olarak dişeti oluğuna göç etmektedirler (Delima and Van Dyke, 2003).

Ortodontik kuvvetler, 'normal doku devamlılığını ve fonksiyonunu geri kazandırmak için tasarlanmış sürekli bir inflamasyon ve onarım dizisi' olarak tanımlanabilecek bir ortam oluşturmaktadır (Meikle, 2006). Kemik yıkımı ve yeni kemik yapımına ilişkin belirteçlerinin GCF'de de bulunabileceği gözlenmiştir. Bu nedenle GCF'nin, hem periodontitis hem de ortodontik kuvvet uygulamasından kaynaklanan immün ve inflamatuvar reaksiyonları yansıtabileceği gösterilmiştir (Ren, Hazemeijer, de Haan, Qu and de Vos, 2007; Ren, Maltha, Hoff and Zhang, 2002).

Mekanik uyarılar, periodontal dokularda inflamatuvar bir reaksiyona neden olmakta ve bu da kemiğin yeniden şekillenmesiyle ilişkili biyolojik süreçleri tetiklemektedir. Ortodontik kuvvetlere bağlı olarak dişler üzerinde oluşan uzun süreli basınç, suprakrestal dişeti ve PDL liflerinin yanı sıra alveolar kemiğin de dahil olduğu periodontal yapıların yeniden şekillenmesine neden olmaktadır (Edwards, 1988).

RANK ve reseptörlerinin, yani osteoprotegerin (OPG) ve nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünün, kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde çok önemli rolü olduğu bulunmuştur. Ortodontik diş hareketi sırasında RANKL, RANK'a bağlanarak osteoklastların basınçla indüklenen oluşumunda ve korunmasında rol oynamaktadır. Osteoprotegerin, osteoklastların olgunlaşmasını ve RANKL için RANK ile apoptozu önleyen osteoblastik soydan üretilen bir tuzak reseptördür. Ortodontik kuvvet uygulanmasından 24 saat sonra, RANKL-RANK seviyesinde artış ve OPG seviyesinde düşüş gözlenmiş olup bu durum kemik erimesini desteklemektedir (Kawasaki, Takahashi, Yamaguchi and Kasai, 2006; Nishijima, Yamaguchi, Kojima, Nakajima and Kasai, 2006).

Tümör Nekroz Faktörü- α

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), proteolitik enzim sentezini ve osteoklast aktivitesini uyarabilen monosit/makrofaj kaynaklı proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α ortodontik diş hareketinde araştırılan ve kemik rezorpsiyonu ile hem akut hem de kronik inflamasyonda rol oynayan başka bir proinflamatuvar sitokindir. Tümör nekroz faktör- α , öncelikle aktive monositler, makrofajlar, osteoblastlar, epitel hücreleri ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (Aggarwal, 2000).

TNF- α aynı zamanda osteoblastları inhibe ederken, aynı zamanda PDL'nin basınca maruz kalan taraftaki kemiği rezorbe etmek için osteoklast alımının sinyali olabilen osteositler için apoptotik bir faktör rolü oluşturmaktadır (Ahuja, Zhao, Bellido, Plotkin, Jimenez and Bonewald, 2003).

Madde-P (SP)

Substance-P, ortodontik kuvvetlerin bulunduğu bölgede lokal bir bağışıklık tepkisini ifade etmek için lökositleri ileterek ve biriktirerek ortodontik tedavinin ilk aşamasına katılan bir nöropeptiddir. Ayrıca, osteoklastların kemik rezorpsiyon aktivitesini uyarmasında ve yerleştirilen apareyden kaynaklanan ağrının ve duygusal stresin modüle edilmesinde de rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda, ortodontik apareyin yerleştirilmesinden bir gün sonra, deney alanlarında madde-p üretiminde yükselme olduğu bildirilmiştir (Giannopoulou, Dudic and Kiliaridis, 2006; Yamaguchi et al., 2006).

2.3. Enflamasyon

Gözleme dayalı olarak, antik dönemlerde enflamasyon kızarıklık (rubor), şişme (tümör), ısı (kalor), ağrı (dolor) ve fonksiyon kaybı (fonksiyon laesa) olarak beş ana bulgu ile tanımlanmıştır. Bu işaretlerin ilk dördü eski Roma'da (MÖ 30-38) Celsus tarafından, sonuncusu ise Galen (MS 130-200) tarafından adlandırılmıştır (Hurley, 1972). Daha yakın dönemlerde enflamasyon, "yaralanmanın dokunun yapısını ve canlılığını yok edecek derecede olmaması koşuluyla hasarlı dokuda, canlı bir dokuda meydana gelen değişikliklerin art arda gelmesi" veya "reaksiyon" olarak tanımlanmıştır (Lakshmi, Srinivas, Rani and Praneetha, 2016). Antik dönemlerde enflamasyonun, iyileşme sürecinin bir parçası olarak görülse de, 19. yüzyılın sonuna kadar enflamasyon istenmeyen bir durum olarak görülmüştür (Spector and Willoughby, 1963). Bu dönemden sonra ise enflamasyonun, vücudun savunma ve iyileşme sürecine katkısı kabul edilmiştir (Hurley, 1972).

Enflamasyonun klasik tanımı, bir anlamda görsel değişikliklerin açıklamasıdır. Isı hissi, genişlemiş damarlardan kanın çevresel ekstremitelere artan hareketinden kaynaklanmaktadır ve kızarıklığa neden olmaktadır. Şişme (ödem), genişlemiş ve geçirgen kan damarlarından çevre dokulara sıvı geçişinin artması, hücrelerin hasarlı alana infiltrasyonunu ve bağ dokusunda uzun süreli enflamatuar mediatörlerin birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Hurley, 1972). Ağrı, ilk hasardan ya da enflamatuar yanıtın oluşturduğu doğrudan etkilerinden ve ödem nedeniyle duyu sinirlerinin gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Hurley,1972). İşlev kaybı, ödem ve ağrı nedeniyle bir eklemdeki basit hareketlilik kaybını veya fonksiyonel hücrelerin skar dokusu ile değiştirilmesini ifade etmektedir (Spector and Willoughby, 1963).

Enflamatuvar süreçte, nötrofiller, bazofiller, mast hücreleri, T hücreleri, B hücreleri gibi bağışıklık sisteminin ana hücreleri gözlenebilmektedir. Bununla birlikte, enflamatuar lezyonlarda, spesifik lökositlerin varlığı da gösterilmiştir. Yani, enflamatuar süreç, uygun lökositlerin toplanmasını sağlayacak şekilde düzenlenmektedir. Bu olaylar, sitokinler, büyüme faktörleri, eikosanoidler (prostaglandinler, lökotrinler, vb.), tamamlayıcılar ve peptitler gibi bir dizi hücre dışı aracı ve düzenleyici tarafından kontrol edilmektedir.

Enflamatuar yanıt, mediatörlerin sıralı salınımından, enflamatuar bölgede aktive olan ve başka mediatörleri serbest bırakan dolaşımdaki lökositlerin alımından oluşmaktadır. Bununla birlikte, çoğu durumda, enflamatuar yanıt, endojen anti-inflamatuar mediatörlerin (anti-inflamatuar sitokinler) salınımının yanı sıra hücre içi negatif düzenleyici faktörlerin birikmesiyle çözülmektedir (Gilroy, Lawrence, Perretti and Rossi,2004).

Enflamasyon artık, bir yanıtın başlamasından ana belirtilerin gelişmesine kadar, doku veya organın normal görünümünün ve işlevinin iyileşmesine ve restorasyonuna kadar tüm olaylar döngüsü olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bireyin yaşamı boyunca sürebilecek kronik enflamasyon durumu gelişebilmektedir (Punchard, Whelan and Adcock 2004). Kronik enflamasyona sebep olan durumlar arasında; enflamatuar bozukluklara bağlı görülen otoimmün hastalıklar olan romatoid artrit, osteoartrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, retinit, multipl skleroz, sedef hastalığı ve ateroskleroz sayılabilir. Enflamasyonu incelemek için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Enflamatuvar koşulların başlatılması ve sürdürülmesiyle ilgili olayları anlamak için, bağışıklık sisteminin iyi bilinmesi gerekmektedir. Enflamatuvar hastalıklara genetik yatkınlığı belirlemek için hücresel

yanıtların altında yatan genetik ve moleküler biyoloji temelinin de önemli olduğu günümüzde kabul edilmektedir. Bu nedenle, enflamasyonla ilgili araştırmalar, ilgili immünolojik ve hücrel yanıtın incelenmesi yanı sıra ilaç geliştirmede yer alan farmakolojik süreci de içermelidir (Punchard et al. , 2004).

2.4. Sitokinler

Sitokinler, moleküler ağırlıkları 8 ila 40.000 d arasında değişen küçük, yapısal olmayan proteinlerdir. Sitokinleri birbirine bağlayan hiçbir amino asit dizi motifi veya üç boyutlu yapı yoktur, bu nedenle daha ziyade biyolojik aktivitelerine bakılarak farklı sınıflara ayrılırlar. Sitokinler çoğunlukla, hastalığa veya enfeksiyona karşı konakçı tepkilerinde birincil olarak rol oynarlarken, homeostatik mekanizmalardan herhangi birine katılımları daha sınırlı düzeydedir.

Sitokinler genelde hormonlara benzetilmiştir, ancak hormonlar yüksek düzeyde özelleşmiş dokular tarafından üretilirken, sitokinler hemen hemen her hücre tarafından sentezlenebilmektedir. Hormonlar bir hücrenin birincil sentetik ürünü (insülin, tiroid, adrenokortikotropik hormon, vb.) iken, sitokinler bir hücrenin sentetik çıktısının oldukça küçük bir miktarını oluşturmaktadırlar. Ayrıca hormonların, çoğu günlük döngünün bir parçası olan homeostatik kontrol sinyallerine yanıt olarak üretildikleri ifade edilmektedir. Buna karşılık, çoğu sitokin geni, zararlı olaylar tarafından spesifik olarak uyarılmadıkça (en azından translasyon düzeyinde) eksprese edilmemektedir. Aslında, sitokin gen ekspresyonunun tetiklenmesinin “hücre stresörleri” ile neredeyse aynı olduğu ortaya çıkmıştır. Örneğin, ultraviyole ışık, ısı şoku, hiperosmolarite veya yabancı bir yüzeye yapışma gibi faktörler; gen ekspresyonu için transkripsiyon faktörlerini fosforile eden mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK'lar) aktive etmektedir. Elbette enfeksiyon ve enflamatuvar ürünler de sitokin gen ekspresyonunu başlatmak için MAPK yolunu kullanmaktadır. Buradan, çoğu hormonun günlük içsel saat tarafından üretildiği, sitokinlerin ise “strese” tepki olarak üretildiği sonucuna varılmaktadır.

2.4.1. Enfeksiyon ve enflamasyona sitokin yanıtları

Araştırmalar sonucu ortaya çıkarılan, interleukin (IL) adında 18 sitokin bulunmaktadır. Diğer sitokinler, tümör nekroz faktörü (TNF) gibi orijinal biyolojik tanımlarını korumuşlardır. Sitokinleri incelemenin başka bir yolu, onların enfeksiyon ve/veya iltihaplanmadaki rollerini ortaya koymaktır. Bazı sitokinler inflamasyonu açıkça destekledikleri için proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırken, diğer

sitokinler proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini baskıladıklarından antiinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılmışlardır.

B lenfositlerinin güçlü aktivatörleri olan IL-4, IL-10 ve IL-13, aynı zamanda güçlü anti-inflamatuvar ajanlar olarak da karşımıza çıkmaktadırlar.

Bazı sitokinler öncelikle enflamasyonu indüklemek şeklinde işlev görürken, diğerlerinin enflamasyonu baskılaması sitokin biyolojisi ve klinik tıp açısından değerlendirilmesi gereken hususlardır. Sitokinlerin çalışma felsefesi, enflamasyon sırasında yukarı regüle edilen küçük aracı moleküllerin sentezini kodlayan genlere dayanmaktadır. Örneğin bunlar proinflamatuvar olan genler ile sentezlenenlerden bazıları, tip II fosfolipaz (PL) A2, siklooksijenaz (COX)-2 ve indüklenebilir NO sentazdır. Bu genler, trombosit aktive edici faktör ve lökotrienler, prostanooidler ve NO sentezini artıran enzimleri kodlamaktadır. Proinflamatuvar olan başka bir gen sınıfı, lökositlerin dolaşımdan dokulara geçişini kolaylaştıran küçük peptitler (8.000 d) olan kemokinlerdir. IL-1 ve TNF- α , dokulara göç etmeden önce lökositlerin endotel yüzeyine yapışması için gerekli olan endotelyal yapışma moleküllerinin indükleyicileridir. Birlikte ele alındığında, proinflamatuvar sitokin aracılı inflamasyon, genellikle sağlıklı kişilerde üretilmeyen bir dizi gen ürünleridir. Endotoksinler gibi enflamatuvar ürünler onları tetiklese de, sitokinler IL-1 ve TNF (ve bazı durumlarda IFN- γ) bu genlerin ekspresyonunu uyarmada özellikle etkili olmaktadır. Ayrıca, IL-1 ve TNF bu süreçte sinerjistik olarak hareket etmektedir. Bir enfeksiyon, travma, iskemi, immün-aktive edilmiş T hücreleri veya toksinler tarafından indüklendiğinde, IL-1 ve TNF- α endotelyumu hedefleyerek inflamatuvar mediatörler dizisini başlatmaktadır. Anti-inflamatuvar sitokinler bu süreci bloke etmektedir veya enflamatuvar sitokinlerin yoğunluğunu bastırmaktadırlar. IL-4, IL-10, IL-13 gibi sitokinler ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), IL-1, TNF- α , IL-8 gibi kemokinler ile vasküler adezyon moleküllerinin üretimini baskılamaktadır. Bu nedenle, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin etkileri arasındaki bir “denge”, ister kısa ister uzun vadede olsun, hastalığın sonucunu belirlediği düşünülmektedir.

IL-1, TNF- α , IL-6, IL-11, IL-8 ve diğer kemokinler, G-CSF ve GM-CSF gibi birkaç sitokin, akut inflamatuvar reaksiyonlara aracılık etmede anahtar roller oynamaktadır. Bunlardan IL-1 (α ve β) ve TNF- α son derece güçlü enflamatuvar moleküllerdir. Bunlar hayvanlarda intradermal bakteriyel lipopolisakkarit enjeksiyonu

ile indüklenen akut inflamasyona aracılık eden birincil sitokinler ve septik şokun birincil araçları olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.4.1.1. İnterlökin-1

IL-1 α ve β için cDNA'lar 1984'te klonlanmıştır. Her ikisi de insan kromozomu 2'de yer alan iki farklı gen tarafından kodlanmaktadır. Boyutları hücre ile ilişkili moleküller için 22-31 kDa ve salgılanan molekül için 17.5 kDa arasında değişmektedir. Başlıca hücresel kaynakları mononükleer fagositler, fibroblastlar, keratinositler ve T ve B lenfositlerdir. IL-1 önceden, endojen pirojen (EP), mononükleer hücre faktörü ve lenfosit aktive edici faktör (LAF) olarak adlandırılmıştır. Hem IL-1 α hem de IL-1 β , hipotalamusun vasküler endotelyumu tarafından prostaglandin E2 (PGE2) sentezini artırarak ateşi tetiklemektedir ve T hücre proliferasyonunu uyarmaktadır. Ek olarak, IL-1 enflamasyon bölgesinde mast hücrelerinden histamin salınımını sağlamaktadır. Histamin salgılandıktan sonra erken vazodilatasyon ve vasküler geçirgenliğin artmasını tetiklemektedir. IL-1'in proinflamatuvar etkileri, orijinal olarak IL-1 inhibitörü olarak adlandırılan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) tarafından inhibe edilmektedir. IL-1Ra, immün kompleks veya IL-4 ile uyarılan makrofajlar ve TNF veya GM-CSF ile uyarılan nötrofiller tarafından üretilmektedir. Amino asit seviyesinde IL-1 α ve IL-1 β 'ye yaklaşık %20-25 homoloji taşımaktadır. IL-1Ra, IL-1 reseptörüne (IL-1R) bağlanmak için IL-1 ile rekabet ederek IL-1 etkisini inhibe etmektedir (Dinarello, 1992; Hirano and Thomson, 1994).

2.4.1.2. Tümör nekroz faktörü- α :

Tümör nekrotizan faktörleri (TNF) α ve β , hedef hücrelerin yüzeyindeki ortak reseptörlere bağlanan ve birkaç ortak biyolojik aktivite sergileyen sitokinlerdir. İnsan TNF- α ve TNF- β , sırasıyla 17 ve 25 kDa'dır. Karşılık gelen cDNA'ları 1984'te klonlanmış ve faktörleri kodlayan genler, ana histo-uyumluluk kompleksi (MHC) bölgesi içinde insanlarda (Feghali and Wright, 1997), kromozom 6 ile eşleştirilmiştir. TNF- α veya kaşektin, trimer (Smith and Baglioni, 1987) olarak bulunur ve aktive makrofajlar/monositler, fibroblastlar, mast hücreleri ve bazı T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin ürünlerinden biridir (Beutler and Cerami, 1988). TNF- α ve IL-1, birkaç ortak proenflamatuvar özelliği paylaşmaktadır. IL-1 gibi, TNF- α da doğrudan hipotalamusun vasküler endotelyumu tarafından PGE2 sentezinin uyarılması yoluyla veya dolaylı olarak IL-1 salınımını indükleyerek ateşi tetiklemektedir (Warren, 1990). Her iki sitokin de sinovyal hücreler tarafından kollajenaz ve PGE2 üretimini

uyardığından, romatoid artrit gibi enflamatuvar durumlarda eklem hasarını arttırdığına inanılmaktadır (Warren, 1990). TNF- α ve IL-1, çeşitli hücre tiplerinde IL-6 sentezini uyarak ikincil enflamatuvar etkiler göstermektedir.

IL-6 ve TNF- α , IL-1'in ateşi ve akut faz tepkisini indüklemeye (Warren, 1990) aracılık etmektedir, böylece örtüşen özelliklere sahip bir dizi sitokin aracılığıyla inflamatuvar yanıtı sürdürmektedirler.

Lenfotoksin olarak da bilinen TNF- β , aktive edilmiş T ve B lenfositleri tarafından üretilmektedir. TNF- α ile aynı yüksek afiniteli reseptörlere bağlanmaktadır. Özellikleri TNF- α 'ninkine benzerdir ve birçok transforme, viral olarak enfekte ve tümör hücre tipinde apoptoz (programlanmış hücre ölümü) indüklenmesini sağlamaktadır (Paul and Ruddie, 1988).

2.4.1.3. İnterlökin-10:

T hücreleri, B hücreleri, monositler, makrofajlar, mast hücreleri, granülositler, dendritik hücreler ve keratinositler dahil olmak üzere hemen hemen tüm bağışıklık hücrelerinden IL-10 üretilmektedir (Oehm, Behrmann, Falk, Pawlita, Maier et al., 1992). Tümör hücreleri, tümör infiltre eden makrofajlar gibi IL-10 da salgılamaktadır (Banchereau, Bazan, Blanchard, Briere, Galizzi et al., 1994; Tartaglia and Goeddel, 1992). IL-10, aktive edilmiş T hücreleri tarafından IFN- γ üretimini engellediği için, B hücresinden türetilen T hücresi büyüme faktörü ve sitokin sentezi inhibitör faktör (CSIF) olarak da adlandırılmaktadır. İnsan IL-10'u için cDNA, 1990'da klonlanmıştır ve 18 kDa'lık bir proteini kodladığı bulunmuştur. IL-10, CD4⁺ T hücreleri, aktive edilmiş CD8⁺ T hücreleri ve aktive edilmiş B hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir (Chen and Zlotnik, 1991). Etkileri; antijene özgü T hücre proliferasyonunun azaltılmasını, doğal öldürücü hücreleri tarafından IL-2 ile indüklenen IFN- γ üretiminin inhibisyonunu ve monositler üzerinde IL-4 ve IFN- γ ile indüklenen Major doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II ekspresyonunun inhibisyonunu içermektedir (Roncarolo, Bacchetta, Touraine, Waal Malefyt and Vries, 1994). IL-10, TH2 hücreleri tarafından üretilbildiğinden ve TH1 sitokin üretimini (IFN- γ gibi) önleyerek TH1 fonksiyonunu inhibe ettiğinden, bir T hücresi çapraz düzenleyici faktörü olarak kabul edilmekte ve bu nedenle "antisitokin" olarak da adlandırılmaktadır (Mosmann and Moore, 1991). IL-10 ayrıca sitotoksik T hücreleri için ortak farklılaşma faktörü ve T hücrelerinin büyümesi için ortak faktör olarak görev yapmaktadır. İnsan IL-10'u (hIL-10), Epstein-Barr virüsü (Mosmann and

Moore, 1991), tarafından kodlanan bir homolog viral IL-10 (vIL-10) ile amino asit seviyesinde %84 özdeşlik paylaşmaktadır. vIL-10, hIL-10 ile sitokin üretimi üzerindeki inhibitör etkileri ve B hücre büyümesi üzerindeki uyarıcı etkileri paylaşmaktadır (Randelli, Buonocore and Scapigliati, 2008).

İnterlökin 10'un (IL-10) güçlü bir anti-inflamatuar sitokin olduğu bilinmektedir. T hücreleri, B hücreleri, monositler, makrofajlar, mast hücreleri, granülositler, dendritik hücreler ve keratinositler dahil olmak üzere hemen hemen tüm bağışıklık hücreleri IL-10 üretir (Sabat, Grütz, Warszawska, Kirsch, Witte and et al., 2010). Tümör hücreleri, tümör infiltre eden makrofajlar gibi IL-10 da salgılamaktadır (Costa, Valadares, Souza, Mendonça, Oliveira and et al., 2013; Gastl, Abrams, Nanus, Oosterkamp, Silver and et al., 1993).

IL-10, dendritik hücreler ve makrofajlar üzerindeki immünosupresif etkisinden dolayı antijen sunumunu, hücre olgunlaşmasını ve farklılaşmasını azaltarak tümör hücrelerinin immün mekanizmalarından kaçmasına izin verebilmektedir (Changkija and Konwar, 2012).

Vücuttaki çok çeşitli hücreler tarafından üretilen, çeşitli şekillerde lenfositler, monositler, interlökinler ve interferonlar olarak adlandırılan immün sistem elemanları; birçok fizyolojik yanıtta önemli bir rol oynamakta, bir dizi hastalığın patofizyolojisinde yer almakta ve aynı zamanda terapötik potansiyele sahip oldukları bilinmektedir.

Bu heterojen protein grubunun bir dizi ortak özelliği vardır: Sitokinler, genellikle glikozile olan düşük moleküler ağırlıklı (~80 kDa) salgılanan proteinler olup, bağışıklık ve iltihaplanma ile ilgilidirler. Genellikle geçici ve lokal olarak üretilmekte ve endokrin yerine parakrin veya otokrin olarak hareket etmektedirler. Sitokinler son derece güçlüdür ve genellikle pikomolar (çok düşük) konsantrasyonlarda etkili olmaktadır. Her sitokin veya sitokin grubuna özgü, yüksek afiniteli hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girmektedirler. Bunlar oldukça düşük bir sayıda (hücre başına 10-10 000) olduklarından, dizilerinin ve yapılarının aydınlatılması zordur.

İnflamatuar yanıt, mediatörlerin sıralı salınımından ve inflammatuar bölgede aktive olan başka mediatörleri serbest bırakan dolaşımdaki lökositlerin alımından oluşmaktadır. Bununla birlikte çoğu durumda bu inflammatuar yanıt, endojen anti-inflamatuar mediatörlerin (anti-inflamatuar sitokinler) salınımının ve hücre içi negatif düzenleyici faktörlerin üretilmesiyle sonlandırılmaktadır.

Kuvvetin yan etkiler olmaksızın arzu edilen ortodontik harekete dönüştürülmesinden sorumlu olan, hücresel ve moleküler mekanizmaların doğası tam olarak anlaşılamamıştır (Hanahan and Weinberg, 2011; Medzhitov, 2008). Ortodontik kuvvete yanıt olarak periodontal dokuların yeniden şekillenmesi; sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matris proteinleri dahil olmak üzere çok sayıda protein arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Jess, Loftus, Velayos, Harmsen, Zinsmeister and et al., 2006; Vainio and Boffetta, 1994). Bir protein ağının bütünsel bir şekilde değerlendirilmesi, periodontal dokunun ortodontik kuvvetlerin büyüklüğüne ve süresine verdiği tepkiyi anlamının anahtarıdır. Literatürde dişeti oluğu sıvısının (GCF); ortodontik diş hareketi sırasında hücresel aktivitelerin derecesini yansıttığına, kemik ve yumuşak dokunun yeniden şekillenme sürecinde yer alan çok sayıda inflamatuvar mediatör taşıdığına dair önemli kanıtlar vardır (Bats, Zafrani, Pautier, Duviillard and Morice, 2008; Krieger, Riley, Vesella, Miner and Ross, 2000). İnterlökinler (IL'ler), tümör nekroz faktörleri (TNF'ler) ve kemokinleri içeren sitokinler, ortodontik diş hareketleri bağlamında incelenmiştir (Virchow, 1863).

Ortodontik diş hareketlerinin erken evrelerinde akut inflamatuvar yanıt; prostaglandinler, kollajenazlar ve nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörlerinin salınımını aktive edebilen proinflamatuvar sitokinler tarafından idare edildiği düşünülmektedir.

Dişeti oluğu sıvısı (GCF), konak-biyofilm etkileşiminin mevcut inflamatuvar dinamiklerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan, mikrobiyal ve konak ürünleriyle zenginleştirilmiş bir serum transüdasıdır.

Sitokinler; immün yanıtlar, inflamasyon, hematopoez, onkogenez ve nörojenez gibi çeşitli biyolojik yanıtların düzenlenmesi ile vücut eksen ve hücre polaritesinin kurulması da dahil olmak üzere embriyoların erken gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sitokinler, sinyalleri belirli reseptörler aracılığıyla hücrelerin dışından içine iletmektedirler. Sitokinlerin kombinasyonu ve belirli bölgelerdeki etkili konsantrasyonları farklılık göstermekte ve belirli bir sitokinin belirli bir doku veya hücre tipi üzerindeki etkisi, hedef hücrenin mikro-ortamından etkilenmektedir.

Birçok sitokin ve kemokin, yaralanma bölgesine lökosit kemotaksisini kolaylaştırmak, immün hücre fonksiyonunu modüle etmek ve immün yanıtta yer alan çeşitli hücre tiplerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarmak gibi birçok mekanizma ile inflamasyonun iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (Osawa, Nakajima,

Fujisawa, Kawamura, Toyama-Sorimachi and Dohi, T. 2006). Enflamatuar tepkileri uyarmak ve bunu devam ettirmede rol alan sitokinler, IL-6, IL-1, IL-2, TNF- α , IFN- γ ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 'dir (Turner, Nedjai, Hurst and Pennington, 2014). IL-6; mononükleer fagositler, T hücreleri, B hücreleri ve fibroblastları da içine alan çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilmektedir. Bağışık olmayan hücreler de IL-6 salgılayabilir. Örneğin hepatositlerin, enflamatuar uyaranlara akut faz yanıtının bir parçası olarak IL-6 salgıladığı gösterilmiştir. IL-6, B hücrelerinin antikör üreten hücrelere olgunlaşmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu sitokinin artan seviyeleri, poliklonal B hücresi aktivasyonu ve kronik hastalıklarla ilişkilendirildiği için başlangıçta bir B hücresi farklılaştırma faktörü olarak tanımlanmıştır (Paulukat, Bosmann, Nold, Garkisch, Kämpfer, ... and Mühl, 2001). T hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşmasında da önemli rol oynayan IL-6, akut faz inflammatuar yanıtın ilk aşamalarına aracılık etmektedir. IL-6 seviyeleri kronik inflamasyonlarda da yüksek kalmaya devam etmektedir, bu da inflamasyonu sürdüren lenfositlerin ve makrofajların hayatta kalmasının ve büyümesinin artmasına neden olmaktadır (Camoglio, Te Velde, Tigges, Van Deventer, 1998; Hisamatsu, Watanabe, Ogata, Ezaki, Hozawa.....and Hibi 1999; Osawa et al., 2006). IL-1 sitokin ailesi 11 farklı üyeden oluşmakta olup bunlar; daha fazla sitokin üretiminin stimülasyonu, prostaglandinlerin salınımı, sitotoksik efektör hücrelerin üretimi ve koloni stimüle edici faktörlerle sinerji oluşturma dahil olmak üzere doğrudan ve dolaylı olarak proinflammatuar etkiye sahiptir. IL-1 ailesi, monositler ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanmaktadır. IL-1 β , IL-1 ailesinin en belirgin proinflammatuar üyelerinden biridir ve çok sayıda inflammatuar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. IL-1 β , indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) ve siklooksijenaz tip 2'nin (COX-2) gen ekspresyonunu ve salgılanmasını yukarı regüle eder. Bunlar prostaglandin E2, PAF, nitrik oksit gibi aşağı akım inflammatuar mediatörlerin üretiminde işlev görmektedir. IL-1 β ayrıca inflammatuar hücrelerin alımını artıran yapışma moleküllerinin ekspresyonunu da indüklemektedir (Camoglio et al., 1998; Paulukat et al., 2001). IL-2, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini arttırmakta, IL-1 ve IFN- γ gibi inflammatuar sitokinlerin üretimini uyarmakta ve makrofaj sitotoksitesini arttırmaktadır. Aynı zamanda, antijene özgü T ve B lenfositlerin aktivasyonunu ve çoğalmasını uyararak kronik iltihaplanmaya da katkıda bulunmaktadır. TNF- α , birincil olarak doğuştan

gelen bağışıklık tepkisinde yer alır ve sitokin üretimini teşvik etmek, hücre yapışma molekülleri indüklemek ve uyarıcıları uyarmak suretiyle iltihabı artırır. TNF- α 'nın belirli hücre tiplerinde Sınıf I ve II majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) moleküllerinin ekspresyonunu yukarı regüle ettiği, bunun da hücre aktivasyonu ve sitokin salınımı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. (Osawa et al., 2006)

TNF- α apoptozun teşvik edilmesi yoluyla ölü ve ölmekte olan hücrelerin çıkarılması sürecinde de önemlidir (Camoglio et al., 1998; Osawa et al., 2006). IFN- γ güçlü bir makrofaj aktivatörüdür ve IL-1, TNF- α gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır, ayrıca bağışıklık hücreleri ve vasküler endotel üzerinde Sınıf II MHC moleküllerinin ekspresyonunu artırır. TGF- β , yaralanma sonrası doku onarımı ve rejenerasyonunun düzenlenmesinde önemlidir. Bir dizi immün ve immün olmayan hücre tipi tarafından üretilen TGF- β , IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. TGF- β , doku yaralanmasını takiben trombositler tarafından salınır ve inflamatuvar hücreleri çekerek, anjiyogenezi indükleyerek ve hücre dışı matrisi oluşturan proteinlerin birikimini artırarak yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (Osawa et al., 2006).

2.4.2. Dişeti oluğu sıvısı

2.4.2.1. Diş eti oluğu sıvısının (GCF) oluşumu

GCF ile ilgili araştırmalar, bu sıvının yapısını belirlemeyi amaçlamıştır. 1950'lerin sonlarında araştırmacılar, GCF'nin kimyasal veya mekanik yollarla uyarımın bir sonucu olduğunu ve bunun da sulküler epitelin altındaki damarların geçirgenliğini değiştirdiğini iddia etmişlerdir (Brill and Krasse, 1958). Alfano, üretilen dişeti oluğu sıvısının interstisyel olduğunu ve ozmotik gradyan nedeniyle gingival sulkusta üretildiğini bildirmiştir (Alfano, 1974).

Dişeti oluğu sıvısı (GCF), periodontal dokulardan türetilen inflamatuvar bir eksüdadır. Doku yıkım ürünleri, inflamatuvar mediatörler ve dental plak bakterilerine yönelik antikorlar gibi serum ve lokal olarak üretilen materyallerden oluşmaktadır (Goodson, Tanner, Haffajee, Sornberger and Socransky, 1982). GCF, birleşme epitelinin yapısının ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Araştırmalar GCF'nin serum, lökositler, periodonsiyum ve oral bakterilerin yapısal hücrelerinden türetilen karmaşık bir madde olduğunu doğrulamıştır (Albandar, 2002).

Bağlantı epiteli dişe sıkıca tutunmaktadır ve böylece plak bakterilerine karşı bir epitel bariyeri oluşturmaktadır. GCF'nin, inflamatuvar hücreler ve immünolojik konak savunmasının bileşenlerini dişeti seviyesine ulaşmasına izin vermektedir. Ayrıca, konak-parazit dengesine ve hasarlı dokuların hızlı onarımına katkıda bulunan hızlı bir iyileşme sergilemektedir.

GCF, toplama kolaylığı ve klinisyenin ağız boşluğu içinde aynı anda birden fazla bölgeden numune alma olanağı nedeniyle çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

2.4.2.2. GCF sıvısının bileşenleri

GCF; serum, doku yıkım ürünleri ve subgingival biyofilm türevleri gibi lokal olarak üretilen bileşenlerden oluşmaktadır. GCF'de; çeşitli elementler, inflamatuvar aracılar, sitokinler, lökositler, enzimler, organik iyonlar, doku yıkım ürünleri ve proteinler bulunmaktadır. Bu bileşenler, periodonsiyumun iyileşme potansiyeli hakkında bir fikir verirken, aynı zamanda dişeti sulkusunda ve cebinde belirli bakteriyel hayatta kalmanın adaptif mekanizmasını da yansıtmaktadır (Armitage, 2004). İnterlökinler (IL-1 -IL-1 ) Tümör nekroz faktörü alfa TNF  , asit fosfataz, alkalın fosfataz, matris metalloproteinazlar, kollajenazlar, elastaz gibi enzimler ve çeşitli biyolojik hastalık belirteçleri periodontal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Oswal and Dwarakanath, 2010).

2.2.3. Üretim mekanizması

Normal koşullar altında, sulkus minimum miktarda GCF içermektedir. Dişi çevreleyen dokulardaki iltihaplanmalarda, V şeklindeki sulkusta yer alan bu sıvı, biyolojik moleküler belirteçlerden oluşan iltihaplı bağ dokuları içindeki mikrokapiller çerçeveden hareket etmektedir. Bu nedenle GCF, periodontal sağlığı değerlendirmek için önemli bir araç olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı bir durumda GCF, periodonsiyumdan gelen patojenler ve toksik metabolitlere karşı dişin korunmasını sağlamaktadır (Khurshid, Mali, Naseem, Najeeb and Zafar, 2017).

2.2.4. GCF'nin sirkadiyen ritmi

GCF'nin sirkadiyen periyodikliği, sabahın erken saatlerinden (sabah 6'dan) gece 22'ye kadar yükselmekte, dinlenme saatlerinde ise azalmaktadır (Günday, Topcu,

Ercan ve Yamalik,2014). Hormonal düzeydeki değişiklikler, mekanik stimölasyonlar, sigara ve periodontal tedavi, özellikle de periodontal enfeksiyonlar, GCF'de polimorfonökleer lökositler (PMNL'ler) ve lenfositleri serbest bırakmak için konak bağışıklık sistemini harekete geçirmektedir (Günday et al., 2014). Vücutta aktif olmayan proenzim formunda zaten bulunan proteinazlar gibi diğer enzimler, lenfositler tarafından antijenin uyarılması ile aktif forma dönüşmektedir (Winer, O'Donnell, Chauncey and McNamara,1970).

2.2.4.1. GCF'ye Karşı Konvansiyonel Tanı Tedbiri

Gingival sulkusun bir yüzeyi diş, diğeri diş eti cebinin duvarı olduğundan, transüdanadan eksüda formuna faz değişikliği olması durumunda, ilk görölen patoloji diğeti bağ dokusunun iltihaplanması yani gingivitistir (Nimbulkar, Garacha, Shetty, Bhor, Srivastava, ... and Sghaireen, M. G. 2020). Yapısal bozulma alveolar kemiği de içine aldığında periodontitis meydana gelmiş olur. Periodontitis, en yaygın hastalıklardan biridir ve yetişkin bireylerin %10'unda şiddetli periodontitis bulunmaktadır. Ayrıca, periodontitis'in bazı kritik türleri son zamanlarda dünya genelinde en yaygın hastalıklar sıralamasında altıncı durumdadır (Larsson, 2017). Sulküler sıvının tanı potansiyeli, uzun bir süredir, araştırma stratejileri, tedavi şekli ve periodontal hastalıkların aktif fazlarını ve bölgelerini belirlemek için ileri ve hassas yöntemlerin uygulanmasını gerekli kılmıştır (Sedghi, Bacino and Kapila, 2021). Rutin tanıda üç temel parametre esas alınmaktadır. Öncelikle sondalamada kanama, diğeti rengine, konturunda, dokusunda ve boyutunda değişiklik gibi klinik belirtiler diğeti iltihabının önemli göstergesi durumundadır. İkinci olarak diğeti iltihabının seviyesinin belirlenmesinde sondalanan cep derinliğine bakılmakta, son olarak da periodontitisin derecesini belirlemek için alveolar kemik kaybının radyolojik değerlendirmesi yapılmaktadır.

Mevcut tanı yöntemlerine ek olarak, plak skoru (PS), diğeti indeksi (GI), klinik ataşman kaybı (CAL), sondalamada kanama (BOP), periodontal sondalama derinliği (PPD) ve radyografik değerlendirmeler yapılmaktadır. Ancak bu parametreler, dokuların gelecekteki durumunu göstermek yerine sadece periodonsiyumdaki yıkım hakkında bilgi verebilmektedir (Armitage, 2004; Lindhe, Haffaiee and Socransky, 1983). Bu nedenle, gelecekte oluşması muhtemel periodontal sorunlar hakkında bilgi sağlayabilecek yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Bununla birlikte GCF, proteomiklerin bir sonraki seviyeye ilerlemesini belirleyebilecek bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Periodontal hastalıkların patofizyolojisi, çeşitli hücreler ve enzimler, sitokinler ve lokal doku bozunma ürünleri gibi enflamatuvar biyobelirteçler, enflamasyon sırasında GCF'nin protein bileşiminin analizi ile ölçülebilmektedir. GCF'nin farklı perspektiflerde incelenmesi, birçok çift yönlü hastalığın (oral-sistemik ve sistemik-oral) ve oral koşulların anlaşılmasında önemlidir.

2.2.4.2. *Biyobelirteç olarak GCF*

GCF'nin geniş bir biyo-gösterge yelpazesine sahip olduğu gösterilmiştir (Subrahmanyam and Sangeetha, 2003). Klinik parametrelerin artık dişeti oluğu sıvısının incelenmesi ile desteklenebileceği kabul edilmiştir (Silva and Gomes, 2009). Periodontitisli hastalarının başlangıç ve iyileşme evrelerine yönelik önemli göstergeler barındıran dişeti oluğu sıvısında, periodontal hastalıklarda artan bir protein karbonil seviyesi gözlenmiştir (Konopka, Pietrzak ve Brzezińska-Błaszczuk, 2012). Meta-analiz yoluyla kapsamlı olarak incelendiği çalışmalar, periodontal sorunların tam olarak anlaşılabilmesi için birden fazla marker kullanılmasını gerektiğini ortaya koymuştur. Periodontitiste MMP-8 ve IL-1 β yanı sıra MMP-8 gibi biyobelirteçlerin güvenilir bir gösterge olduğu bulunmuştur (Graves, 2008) GCF'de artmış Interlökin-1 β (IL-1 β) ve Interlökin-6 (IL-6) ile şiddetli BOP ve artan cep derinliği arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Offenbacher et al., 2007). Diğer bazı proteolitik ve hidrolitik enzim biyobelirteçleri de periodontal hastalıkları tahmin etmek, teşhis etmek ve izlemek için faydalı bilgiler sağlamaktadır. Alkalın fosfataz (ALP), kemik yıkımının çok önemli bir göstergesidir ve GCF'deki varlığı, periodontal dokuların iltihaplanmasını ve yıkımını göstermektedir. Periodontal hastalığın şiddeti, ALP düzeyi ile pozitif ilişkilidir (Bezerra Júnior et al., 2010). Sondalama derinliği arttıkça laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesi de yükselmektedir (Wong, 2006). Aspartat aminotransferaz (AST), hücre ölümü ve nekrozu için spesifik olmayan bir belirteçtir ve aktivitesi periodontitisin şiddeti ile ilişkilidir (Oringer et al., 2001). Yine katepsin-B, ataşman kaybının bir göstergesi kabul edilmekte ve periodontitisin gingivitisten ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır (Eley and Cox, 1996).

GCF ayrıca periodontal hastalıkları belirlemede önemli olan kemikle ilgili çeşitli biyobelirteçler içermektedir (Ahmad et al., 2020). Osteokalsin (OC), osteoblast fonksiyonunun en spesifik biyobelirteçidir (Fassbender et al., 2002). GCF'de OC

düzeyindeki bir artış, yüksek kemik döngüsü oranları ile ilişkilidir ve periodontal hastalık göstergesi olarak kabul edilmektedir (Khiste et al., 2011). İmmünoglobulin üretimini inhibe ederek immün yanıtı değiştiren ve nötrofil alımı ve aktivasyonunda rol oynayan Calprotectin seviyesinin, periodontitisli hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Khiste et al., 2011). Osteopontin (OPN) esas olarak osteoblast ve makrofajlar tarafından üretilir ve yükselmiş seviyeleri periodontal hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, osteonektin periodontal hastalık durumu ile ilişkili önemli bir biyobelirteçtir ve artan seviyeleri cep derinliğindeki artışla ilişkilidir (Bowers et al., 1989; Khiste et al., 2011).

Ortodontik diş hareketinin erken evresi her zaman periodontal vazodilatasyon ve lökositlerin kılcal damarlardan göçü ile karakterize akut bir inflamatuvar yanıtı sebeptir. Transfer olan bu hücreler, çeşitli sitokinlerin üretiminde rol almaktadır (Bartzela et al., 2009). Diğer sistemik ve lokal sinyal molekülleri ile birlikte parakrin veya otokrin görevi yapan sitokinler, hedef hücreleri tarafından prostaglandinler, büyüme faktörleri gibi çok sayıda maddenin sentezini ve salgılanmasını uyarmaktadır (Taba, 2005).

Ortodontik diş hareketinin ilk aşamasını karakterize eden akut inflamatuvar süreç, periodonsiyumun gerilim bölgelerinde plazma ve lökositlerin kılcal damarları terk ettiğini göstermektedir (Krishnan and Davidovitch, 2006). Bir veya 2 gün sonra, inflamasyonun akut fazı azalır ve bunun yerini fibroblast, endotel hücreleri, osteoblast ve alveolar kemik iliği hücrelerinin gözlendiği kronik bir süreç alır. Bu süre boyunca lökositler, gergin paradental dokulara göçünü sürdürür ve yeniden şekillenme sürecini modüle eder.

Kronik inflamasyon, diş hareketi sağlayan kuvvetin aktivasyonu ile devam eden kronik inflamasyonun üzerine başka bir akut inflamasyonun eklenmesine sebep olan bir süreci başlatır. Bu süreçte hareketli dişlerin dişeti oluşu sıvısında sitokinler ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörlerin konsantrasyonlarında önemli artış olduğu gözlenmiştir.

2.2.4.3. Araşidonik asit metabolitleri

Hücre zarının fosfolipidlerinin ana bileşeni olan araşidonik (eikosatetraenoik) asit, fosfolipaz enzimlerinin etkisiyle salınmaktadır. Salınan asit; siklooksijenaz yolu (prostaglandinler ve tromboksanlar üreten siklooksijenaz enzimlerinin yardımıyla) ve lökotrienlerin salınmasına yol açan lipooksijenaz yolu olmak üzere 2 yolla metabolize

edilmektedir (Sandy et al., 1993). Bu eikosanoidlerin, ortodontik diş hareketine bağlı kemiğin yeniden şekillenme sürecine dahil olduğuna dair kanıtlar literatürde mevcuttur (Sandy et al., 1993).

2.2.4.4. *Diş hareketinde prostaglandinler*

Prostaglandin terimi, bu bileşiği insan sperminde ilk olarak keşfeden ve prostat bezinin bu kimyasal maddenin ana kaynağı olduğuna inanan Von Euler tarafından ortaya atılmıştır (Von Euler, 1934). Ancak daha sonra vücuttaki çoğu hücre tipinin prostaglandin ürettiği belirlenmiştir. Prostaglandinlerin mekanik stresin önemli araçları olduğu öne sürülmüştür (Harell et al., 1976). Bunu, kemirgenlerin periodontal dokularına lokal prostaglandin enjekte edilmesinden sonra osteoklast sayısının arttığını gösteren bir çalışma izlemiştir (Yamasaki, Shibata, Imai, Tani, Shibasaki and Fukuhara, 1984). Bu ilişki, bir anti-inflamatuar ajan ve spesifik bir prostaglandin sentezi inhibitörü olan, indometosinin uygulanmasından sonra diş hareketinin azalmasıyla kanıtlanmıştır (Chumbley and Tuncay, 1986). Çeşitli klinik ve hayvan çalışmaları, prostaglandinlerin (PGE1 ve PGE2) kemik rezorpsiyonunu uyarmadaki rolünü tanımlamıştır (Lee, 1990; Klein and Raisz, 1970; Leiker, Nanda, Currier, Howes and Sinha, 1995). Diğer kemik rezorbe edici ajanlar gibi, PGE2 de osteoblastik hücre farklılaşmasını ve yeni kemik oluşumunu uyarak in vitro kemik rezorbsiyonunda rol almaktadır. Bu konu ile ilgili çalışmalar ayrıca, büyüme faktörleri (trombosit türevli büyüme faktörleri), hormonlar (parathormon [PTH]) ve interlökinler veya PGE2 üretimini indükleyen diğer sitokinler gibi kemiğin yeniden şekillenmesini ve diş hareketini etkileyen diğer ajanların da tanımlanmasında yol gösterici olmuştur (Kale, Kocadereli, Atilla ve Aşan, 2004). Gurton ve arkadaşlarının sıçanlarda ortodontik diş hareketi ve osteoklastik aktivite üzerine prostasiklin ve tromboksan A2'nin etkileri ile ilgili çalışmada, multinükleer osteoklast sayısının kemik rezorpsiyonunu ve ortodontik diş hareket hızını arttırdığı bildirilmiştir (Gurton, Akin, Sagdic ve Olmez, 2004).

2.5. Probiyotikler

Probiyotik adı, "yaşam için" anlamına gelen Yunanca "pro bios" kelimesinden gelmektedir. Probiyotiklerin tarihi, insanlık tarihi ile başlamıştır. Yunanlılar ve Romalılar tarafından özellikle çocuklar ve nekahat dönemindekiler için peynir ve fermente süt tüketimi tavsiye edilmiştir. Bağırsak ekosisteminde hayatta kalabilmek için yeterli sayıda alınması gereken canlı mikroorganizmalar olan probiyotiklerin,

konak üzerinde olumlu etki göstermeleri önemlidir (Gismondo, Dragos and Lombardi,, 1999). 'Probiyotik' terimi ilk olarak 1965'te Lilly ve Stillwell tarafından 'bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve diğerinin büyümesini uyaran maddeleri' tanımlamak için kullanılmıştır (Lilly and Stillwell, 1965). Parker, probiyotikleri 'bağırsak mikrobiyal dengesine katkıda bulunan organizmalar ve maddeler' olarak tanımlamıştır (Parker, 1974). Daha sonraki tanımlamalarda, probiyotiklerin bağırsak mikroflorası ve hatta canlı mikroorganizmalar üzerindeki etkilerinden ziyade, sağlık üzerine olumlu etkileri ön plana çıkmıştır. Salminen ve ark. probiyotikleri 'sağlığa faydalı canlı bakteri içeren gıda' olarak tanımlarken (Salminen, Von Wright, Morelli, Marteau, Brassart.....and Mogensen, 1998), Marteau ve arkadaşları da probiyotikler için 'sağlık ve esenlik üzerinde yararlı etkisi olan mikrobiyal hücre preparatları veya mikrobiyal hücrelerin bileşenleri' tanımını kullanmıştır (Marteau, Vrese, Cellier and Schrezenmeir, 2001). Charteris ve arkadaşları da probiyotikleri, 'alındığında belirli bir patolojik durumun önlenmesinde ve tedavisinde olumlu bir etkiye sahip olabilen mikroorganizmalar' olarak tanımlamışlardır (Charteris, Kelly, Morelli and Collins, 1997). Son olarak, bazı gastrointestinal hastalıkların tedavisinde etkili olduğu tespit edildiğinden probiyotikler için, terapötik ajanlar tanımlaması yapılmıştır (Marteau et al., 2001). Probiyotikler günümüzde, 'yeterli miktarlarda uygulandığında konağa sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanmaktadır (Reid, Jass, Sebulsky and McCormick, 2003).

Bu tanımlamaların çeşitliliği yanısıra diğer önemli bir husus da belirli bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kabul edilip edilemeyeceği konusudur. Probiyotik seçimi için bazı parametreler önerilmiştir. Bunlar; konakçı için güvenlik, mide asiditesine ve pankreas salgılarına direnç, epitel hücrelerine yapışma, antimikrobiyal aktivite, patojenik bakterilerin yapışmasını engelleme, antibiyotiklere direnç, gıda katkı maddelerine tolerans ve gıda matrisindeki stabilite şeklindedir (Havenaar, Brink and Veld, 1992).

En yaygın kullanılan probiyotikler *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* (*S. thermophilus*) gibi laktik asit bakterilerinin suşlarıdır; bunlardan ilk ikisinin mide asidine, safra tuzlarına ve pankreatik enzimlere direnç gösterdiği, kolon mukozasına yapıştığı ve bağırsak yolunu kolayca kolonize ettiği bilinmektedir (Fioramonti, Theodorou and Bueno, 2003).

Kültürlü süt ürünlerinin kökeni uygarlığın başlangıcına kadar uzanmaktadır. İncil'de ve Hinduizm'in kutsal kitaplarında bunlardan bahsedilmektedir. İklim

koşulları; kefir, kımız, leben, geleneksel ekşi süt veya kültürlü süt ürünlerinin gelişimi ve kullanımına katkı sağlamıştır (Amara and Shibl, 2015). Birçoğu hala yaygın olarak tüketilen bu ürünler, bakterilerin varlığı fark edilmeden önce sıklıkla tedavi amacıyla kullanılmıştır (Shortt, 1999). 20. yüzyılın başında bağırsak florasının temel işlevleri tam olarak bilinmemektedir. Pasteur Enstitüsü'nde tıp alanında Nobel ödülü sahibi olan Ilya Ilyich Metchnikoff, sağlık ve uzun ömürlülüğü yoğurtta bulunan bakterilerin alınmasına bağlamıştır (Metchnikoff and Mitchell, 1910). 1907'de yoğurt fermentasyonunda görev yapan bakterilerin (*Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*), bağırsak florasının çürütücü tipteki fermentasyonlarını baskıladığı ve yoğurt tüketiminin sağlığın korunmasında rol oynadığı öne sürülmüş ve Bulgar köylülerinin uzun ömürlü olmasının *Lactobacillus* türleri içeren yoğurt tüketmelerine bağlı olduğu iddia edilmiştir (Metchnikoff, 2004).

Anne sütüyle beslenen bebeklerde bifidobakterilerin keşfedilmesi, sağlığın korunmasında belirli bakterilerin rolü olabileceğini düşüncesini güçlendirmiştir. Ayrıca, bağırsak enfeksiyonu olan bebeklerde florayı modüle etmenin klinik yararları olduğu bildirilmiştir (Tissier, 1906). Bakteriyel terapi kavramına şüpheyle yaklaşıldığından, özellikle yoğurt bakterilerinin (*L. bulgaricus*) bağırsak lümeninden sağ çıkıp çıkmadığı, kolonize olup olmadığı ve fayda sağlayıp sağlamadığı sorgulanmıştır (Kulp and Rettger, 1924). *L. acidophilus* sütünün, özellikle sindirim üzerinde olumlu terapötik etkileri olduğu bildirilmiştir (Bachmann and Frost, 1932). Bu mikroorganizmaların bağırsakta kolonizasyonu ve üremesinin etkinlikleri için gerekli olduğu, bu nedenle bağırsak izolatlarının kullanımı önerilmiştir.

Probiyotiklerin biyolojik etkilerini hangi mekanizmalarla gösterdiği hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak onların etki tarzlarını açıklamak için kolonizasyon direnci veya rekabetçi dışlama gibi spesifik olmayan terimler kullanılmıştır (Elo, Saxelin and Salminen, 1991). Kolonizasyon direnci veya rekabetçi dışlama, yerli anaerobik floranın, sindirim sistemindeki patojenik floranın konsantrasyonunu sınırlaması olarak tanımlanmıştır (Vollaard and Clasener, 1994). Rekabetçi dışlama kavramı ilk olarak, 1970'lerin başında karışık yetişkin bağırsak mikroorganizmalarının verilmesiyle, yumurtadan yeni çıkmış civcivlerin *Salmonella* enfeksiyonuna karşı yetişkin tipi direnç kazanması ile ortaya çıkmıştır (Nurmi, Nuotio ve Schneitz, 1992).

Oelschlaeger probiyotiklerin etkilerini üç ana başlıkta toplamıştır.

- (1) Probiyotikler, konağın doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemi ile ilgili savunmasını modüle etmektedir. Bu etki şekli probiyotiklerin,

sadece bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için değil, aynı zamanda sindirim sistemi veya bölümlerinin kronik iltihabının tedavisi için de önemli olduğunu göstermektedir. Bu etki, neoplastik konakçı hücrelerin eradikasyonu için de önemlidir.

- (2) Probiyotikler diğer mikroorganizmalar, kommensal ve/veya patojenik olanlar üzerinde de doğrudan etkiye sahiptir.

Bu etki, enfeksiyonların önlenmesi, tedavisi ve bağırsaktaki mikrobiyal dengenin yeniden sağlanması için önemlidir.

- (3) Probiyotikler, toksinler ve konakçı ürünler gibi mikrobiyal ürünleri etkilemektedir (Oelschlaeger, 2010). Bu etki, toksinlerin inaktivasyonuna ve bağırsaktaki konakçı ve gıda bileşenlerinin detoksifikasyonuna neden olmaktadır (Oelschlaeger, 2010).

Belirli bir probiyotiğin etkilerinin; onun metabolik özelliklerine, yüzeyinde sunulan moleküllere veya salgılanan bileşenlere bağlı olduğu da bildirilmiştir (Oelschlaeger, 2010).

Günümüzde tüketiciler, temel beslenme sağlamanın ötesinde yaşam tarzı, diyet ve sağlık arasındaki bağlantının farkına varıldığından, sağlığı iyileştirebilen ürünlere yönelik artan talebi karşılamaya çalışmaktadırlar. Günümüzde fonksiyonel gıdalara akredite edilmeye çalışılan sağlık yararları listesi artmaya devam etmekte ve probiyotikler, bilimsel araştırmaların ışığında gıdalar içinde en hızlı büyüyen kategorilerden biri haline gelmektedir. Probiyotiklerin; ürogenital hastalıkların önlenmesi, kabızlığın hafifletilmesi, yolcu ishaline karşı koruma, hiperkolesteroleminin azaltılması, kolon ve mesane kanserine karşı koruma, osteoporoz ve gıda alerjisinin önlenmesi gibi geniş bir terapötik uygulama alanı bulunmaktadır (Lourens-Hattingh and Viljoen, 2001). En çok kullanılan suşlardan biri olan *Bifidobacterium lactis*'in probiyotik etkinliğini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Dekker, Collett, Prasad and Gopal, 2007; Lee and Salminen, 2009; Soccol, Vandenberghe, De Dea Lindner, Thomaz-Soccol, Yamaguishi and Medeiros, 2010).

Farklı *Bifidobacterium longum* suşlarının periferik kan mononükleer hücreleri tarafından sitokin üretimini indüklemeye yeteneğinin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm suşların *B. longum* canlı hücrelerinin spesifik sitokin modellerini indüklediği gözlenmiştir (Medina, Izquierdo, Ennahar and Sanz, 2007). Diğer bir çalışmada, ortak mikrobiyotik içindeki türlerin bağışıklık fonksiyonunu modüle etme yeteneği

gösterilmiştir (Kelly, Campbell, King, Grant, Jansson..... and Conway, 2004). Arunachalam ve arkadaşları, *B. lactis* HN019'un etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, nispeten kısa süreli bir diyet rejiminin (6 hafta) bağışıklıkta ölçülebilir iyileşmeler sağladığını gözlemlemişlerdir (Arunachalam, Gill and Chandra, 2000).

Chiang ve arkadaşları, oligosakkaritten zengin substratta probiyotiklerin diyetle tüketilmesinin, *B. lactis* HN019 tarafından iki tip lökosit için farklı bir aralıkta bağışıklık fonksiyonunu arttırdığını göstermişlerdir (Chiang, Sheih, Wang, Liao and Gill, 2000). *Lactobacillus rhamnosus* (HN001, DR20), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) ve *B. lactis* (HN019, DR10) ile beslenen sağlıklı farelerde immünitinin in vivo ve in vitro indekslerinin incelendiği bir çalışmada, diyetin bu suşlarla desteklenmesinin doğal ve kazanılmış bağışıklığı artırabildiği bildirilmiştir (Gill, Rutherford, Prasad and Gopal, 2000).

Bulaşıcı hastalıklar hala çözülmesi gereken en büyük sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Patojenik mikroorganizmaların kontamine su ve yiyeceklerle alınmasına bağlı olarak oluşan bağırsak enfeksiyonları, başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Özellikle gıda kaynaklı sorunlu durumlarda probiyotikler, önemli yardımlar sağlayabilir. Nitekim bir çalışmada, *B. lactis* HN019'un enterohemolitik patojen *Escherichia coli* O157:H7'nin neden olduğu enfeksiyonun şiddetini azaltabileceği gösterilmiş ve bunun probiyotik tarafından sağlanan gelişmiş bağışıklık koruması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Shu and Gill, 2001). *B. lactis* HN019'un, salmonellonun immünolojik kontrolü ile ilgili bağışıklık fonksiyonlarını artırarak, *Salmonella* enfeksiyonuna karşı önemli derecede koruma sağlayabileceği gösterilmiştir. Ayrıca *B. lactis* HN019 kullanılarak yapılan diyet tedavisinin, rotavirüs ve *E. coli* ile ilişkili süt zehirlenmesi ile ortaya çıkan diyarenin şiddetini, bağışıklık aracılı koruma mekanizması yoluyla azaltabileceği öne sürülmüştür (Shu, Lin, Rutherford, Fenwick, Prasad.....and Gill, 2000). Sonuç olarak, probiyotik tedavisinin bebeklerde ishali önlemek veya sınırlamak için etkili bir diyet aracı olduğu bildirilmiştir (Shu, Qu and Gill, 2001).

Ağız boşluğundaki probiyotik etki mekanizmaları, bağırsak için tarif edilenlere benzerdir. Günümüze kadar oral etki için probiyotik bakteriler tarafından oral kolonizasyon oluşturulmasının genellikle gerekli olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, tükürükteki toplam IgA seviyeleri probiyotik kullanımından etkilenmemiş gibi görünse de, sistemik etki olasılığı göz ardı edilmemelidir (Kekkonen, Lummela, Karjalainen, Latvala, Tynkkynen,... and Korpela, 2008).)

Ağız hastalıkları ile ilişkili bakteri türleri olduğu gibi, ağız sağlığı ile ilişkili de bazı bakteri türleri bulunmaktadır. Patojen dışlamanın nasıl gerçekleşebileceğine dair birçok olası mekanizma tarif edilmiştir (Paineau, Carcano, Leyer, Darquy, Alyanakian,..... and Ouwehand, 2008).

Probiyotikler, patojenlerin in vitro olarak kolonik epitel hücrelerine yapışma veya istila etme yeteneğini değiştirmekte, temel besinleri istilacı patojenlerden ayırabilmekte ve kolonizasyon yeteneklerini bozabilmektedirler. Probiyotikler ayrıca, patojenlerin gen ekspresyon programını değiştirerek virülans fonksiyonlarının ekspresyonunu inhibe edebilmekte ve mukus tabakasını, pH'ı ve diğer çevresel faktörleri değiştirerek patojen kolonizasyonu için elverişsiz bir ortam yaratabilmektedir. (Paineau et al., 2008)

En sık kullanılan prebiyotik suşları, çürük lezyonları da dahil olmak üzere ağız boşluğunda yaygın olarak bulunan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerine aittir (Haukioja, Yli-Knuuttila, Loimaranta, Kari, Ouwehand, Meurman and Tenovuo, 2006).

Diş çürüğü, nüfusun çoğunu etkileyen bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu çok faktörlü ve karmaşık hastalık süreci, mine yüzeyi ile dental biyofilm arasındaki arayüz boyunca meydana gelmektedir. Diş çürüklerinden sorumlu biyofilmlerin, karyojenikliğini değiştirmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Enfeksiyona neden olan çürükleri önlemek için “probiyotik” kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir. Probiyotikler, oral ekosistemi bozmadan yalnızca zararlı patojenleri uzaklaştırmak için kullanılmaktadır (Anderson and Shi, 2006).

Hem *S. sorbinus* hem de *S. mutans*'ın patojenitesinin, asitojenik potansiyelleri yanı sıra sükrözdan suda çözünmeyen hücre dışı ve enzimatik olarak parçalanamayan polisakkaritler oluşturma yetenekleriyle ilişkili olduğu, ayrıca bu hücre dışı polisakkaritlerin (glukanlar), karyojenik organizmaların yapışmasını ve kolonizasyonunu desteklediği bildirilmiştir. Antimikrobiyal ajanlara karşı korumaya ve toksik bileşiklere karşı dirence aracılık eden bu glukanlar, glukoziltransferaz B, glukoziltransferaz C ve glikosiltransferaz D genleri aracılığıyla sentezlenmektedir (Ahola, Yli-Knuuttila, Suomalainen, Poussa, Ahlström, Meurman and Korpela, 2002) Mutasyona uğramış *gtfC* geninin eklenmesi, *S. mutans*'ın hücre dışı glukanlar üretme yeteneğini etkiler ve karmaşık biyofilm hacminin %51 den %33'e kadar azalmasını sağlar (Ahola et al., 2002). Probiyotik laktobasil içeren ürünlerin tüketiminin veya

bifidobakterilerin, mutans streptokokların tükürük konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Näse, Hatakka, Savilahti, Saxelin, Pönkä,..... and Meurman, 2001).

Ağız boşluğu, kommensal bakterilerin, patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonunu sınırladığı çevresel değişiklikler ve kalıcı etkileşimlerle dinamik bir ekosistemdir. Oral mikrobiyota heterojen ve çeşitli olup dengesizliği periodontitis ve diş çürükleri gibi büyük ağız hastalıklarının başlamasına yol açmaktadır (Willis and Gabaldón, 2020). Bu hastalıkların geleneksel tedavisi, mekanik yollarla bakteri plağının uzaklaştırılmasını ve ilaç direnci nedeniyle sınırlı etkinliğe sahip olabilen antimikrobiyal ilaç tedavisini içermektedir (Haque et al., 2019).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne (FAO) göre probiyotikler, "yeterli miktarlarda uygulandığında konak sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır" (Chemlal-Kherraz, Sahnouni, Matallah-Boutiba and Boutiba., 2012). Probiyotik temelli müdahale stratejileri, bağırsak hastalıkları için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak sınırlı bilimsel yararlılık kanıtı nedeniyle henüz ağız hastalıkları için kullanılmamaktadır. Probiyotikler, patojenik bakterilerle rekabet içerisinde bulunup devamlılıklarını tehdit ederek ve ağızdaki faydalı bakterilerin oranını artırarak ağız hastalıklarının önlenmesine ve tedavisine katkı sağlayabilirler (Keller, Brandsborg, Holmström and Twetman, 2017; Tekce, Ince, Gursoy, Dirikan Ipci, Cakar, Kadir ve Yılmaz, 2015). Probiyotiklerin oral kavitede etkili olabilmeleri için; oral çevre koşullarını desteklemeli, oral yüzeylere yapışmalı ve kolonize olmalı, oral patojenleri inhibe etmeli ve/veya patojenik suşların kolonizasyonunu geciktirmelidir (Grusovin, Bossini, Calza, Cappa and Garzetti, 2020; Nadkerny, Ravishankar, Pramod, Agarwal and Bhandari, 2015). Probiyotikler ayrıca, pH düşüşünü önlemek için şekerleri fermente etmemeli ve mine demineralizasyonunu oluşturan koşullar altında dağılmamalı, biyofilm oluşumundan sorumlu hücre dışı matrisin organizasyonunu engellemeli ve sitotoksik ürünlerin üretimini sınırlandırmalıdır. Bunun yanı sıra, patojenik bakteriler tarafından üretilen ve diş plağını etkileyen biyokimyasal parametreleri (örneğin, tükürük bileşenleri, tampon kapasitesi) faydalı bir şekilde değiştirmeli (Yousuf, Sidiq, Ganta, Nagaraj, Vishnani and et al, 2017) ve oral probiyotikler konak için güvenli olmalıdır (Dhawan and Dhawan, 2013; Vicario, Santos, Violant, Nart and Giner, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi ve Hastaların Çalışmaya Dahil Edilmesi

Yapılan power analizi sonucuna göre; gruplar arası farkların %80'den daha fazla güç ile $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak analiz edebilmesi için 30 probiyotik kullanmayan hasta (kontrol) ve 30 probiyotik kullanan hasta olmak üzere toplamda 60 hasta verisinin değerlendirilmesi uygun bulunmuştur.

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu Biruni Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2015-KAEK-66-22-05) tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Çalışmaya alınacak hastalar, dahil edilme ve hariç bırakılma kriterlerine göre belirlenmiştir (Tablo 3.1). Bu kriterlerden herhangi birini taşımayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup imzalamaları ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışmaya dahilme edilme kriterleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 18 yaş ve üzerinde olmak• Sistemik hastalığa sahip olmamak• Son bir ay içerisinde herhangi bir antibiyotik ve non-steriodial antienflamatuar ilaç tedavisi görmemiş olmak• Sağlıklı dişetine sahip olmak [sondalamada kanama(-)/sondalanabilir cep derinliği: <4 mm].• Sigara kullanmamak |
|--|

3.2. Hastalardan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Çalışma sabit ortodontik tedavi görmek üzere T.C. Biruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Hastanesine başvuran 18-44 yaşlar arasındaki 60 hasta (32 kadın, 28 erkek) üzerinde yapılmıştır. Çalışma grubunda yer alan 30 hastaya 15 gün boyunca probiyotik tabletleri (Motiflor AS, *Lactobacillus helveticus* Rosell-52, *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus salivarius* HA-118, *Bifidobacterium longum*

Rosell-175) çiğneme tableti olarak kullanılmıştır. Kontrol grubundaki hastalar ise probiyotik tablet ve/veya ticari olarak üretilen herhangi bir probiyotik kullanmamıştır.

Dişeti oluğu sıvısı toplanmadan önce hastaların ağızına ekartör yerleştirildi. Tüm bölgeleri tükürükten izole etmek için pamuk paletler kullanıldı. Hafif bir hava uygulanması ile örneklerin toplanacağı bölgeler 30 sn. boyunca kurutuldu. Periopaperlar hafif direnç hissedilene kadar (yani dişeti oluğuna yerleştirme yöntemi kullanılarak) sulkus/cebin hemen girişine yerleştirildi. Periopaperlar dişeti oluğu sıvısının emilmesine izin vermek için sulkus/cebe 1-2 mm'den daha fazla sokulmayacak şekilde hafif bir direnç hissedilene kadar itina ile yerleştirildi. Periopaperlar dişeti oluğunda 30 saniye bekletildi. Ortodontik tedavi uygulanan hastaların tümünde alt ve üst çene dişlerine metal braketler (biomax, aditek, .022" slot mbt sistem) uygulandı.

Tedavinin 0. ve 21. gününde hastaların dişeti oluğu sıvısı steril strip yöntemiyle toplanmıştır. Çalışmada dişeti oluğu sıvısı toplanması periopaperlar (Periopaper, Oraflow Inc, Plainview, NY) ile (strip yöntem) gerçekleştirilmiştir. Ağızın 4 kadranındaki sağ ve sol üst (13,23) ile sağ ve sol alt (33,43) kanin dişlerin mesial yüzeylerinden, ortodontik tedavi başlanmadan önce (T0) ve ortodontik tedavinin 21. gününde (T1) dişeti oluğu sıvısı toplandı. Enzim Bağlı İmmüno Sorbent Testi (ELISA) çalışması yapılana kadar dişeti oluğu sıvısı örnekleri -80°C'de saklandı.

3.3. ELISA Testi

Diş eti oluğu sıvısı örneklerinde ELISA testi, IL-10 ve TNF- α sitokin düzeylerini belirlemek üzere AFG, Bioscience (IL 60191 USA) ticari kiti kullanılarak yapılmıştır. Kit protokolüne göre test aşamaları takip edilmiştir. -80 °C'de saklanan örnekler oda ısındaki Phosphate-Buffered Saline (PBS 1X , Gibco) ile her hastanın örneği 150 μ l olacak şekilde dilüe edildi. Stripteki dişeti oluğu sıvılarının PBS'de çözünmesi için 1000g'de 2 dk. santrifüj edildi ve ardından çalışma sırasında tam karışım için örnekler vortekslendi.

3.3.1. Test prosedürü

Adım 1: Tüm reaktifler, çalışma standartları, Blank ve numuneler protokolde belirtildiği gibi hazırlandı.

Adım 2: Kullanılacak kuyu sayısı belirlendi ve kalan kuyular herhangi bir olumsuzlukta test tekrarı gerekeceği için +4°C'de saklandı.

Adım 3: Standartı sağlamak için kuyulara azalan seriler 50 μ l olacak şekilde

kuyucuklara eklendi. Test numune kuyusuna 40µl sample solution (numune seyreltici), ardından test numunesi dişeti oluğu sıvısı 10µl eklendi. Kuyulara numune eklendikten sonra pipetaj yapılarak hafifçe karıştırıldı.

Adım 4: Yapışkan şerit ile örtölen plate 37°C'de 30 dakika etövde inköbe edildi.

Adım 5: Süre sonunda mikrolate'den örnekle ve standartlar dököldö. Yıkama solösyonu (Wash Buffer, WB)) distile su ile 30 kat (20 µl WB 580 µl distile su) seyreltidi.

Adım 6: Yıkama öşlemine geçmek için yıkama tamponu her kuyuya dağıtıldı, 30 saniye sonra sonra boşaltıldı. Bu öşlem 5 kez tekrar edildi.

Adım 7: Boş kuyu (blank) hariç her kuyucuğa HRP-Konjugat reaktifi 50µl eklendi.

Adım 8: 4. Basamak tekrar edildi.

Adım 9: 6. Basamak tekrar edildi.

Adım 10: Kromojen Solösyonu A 50 µl ve Kromojen Solösyon B 50ul, her kuyuya olabildiğince karanlık ortamda eklendi ve 37°C'de 15 dakika inköbe edildi.

Adım 11: Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa durdurma solösyonunu 50µl eklendi.

Adım 12: Blank körlemesi yapılarak 15 dakika içinde 450 nm'de absorbansı ELISA okuyucu (Epoch) aracılığıyla okundu (şekil 2.1).



şekil 2.1: Absorbans ölcöümünün yapıldığı ELISA okuyucu

3.4. İstatistiksel Analiz

Gruplar arası farklılıklar one way ANOVA ve grup içi farklılıklar two way ANOVA testi ile değerlendirilmiş ve iki grup arasında fark olup olmadığı Tukey's

multiple comparisons Post-Hoc (çoklu karşılaştırma) testi kullanılarak belirlenmiştir. Buna göre; $p \leq 0.05$ olan değerler önemli kabul edildi. Tüm analizler GraphPad Prism 9.1.1 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

Probiyotik kullanmayan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) IL-10 sitokin düzeylerini belirlemek için ölçülen absorbands değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Probiyotik kullanmayan hastaların IL-10 sitokinlerinin absorbands değerleri

Hasta No	Tedavi Öncesi Absorbans Değerleri				Tedavi Sonrası Absorbans Değerleri			
	13	23	33	43	13	23	33	43
1	0,211	0,355	0,638	0,197	0,218	0,24	0,29	0,203
2	0,159	0,148	0,137	0,085	0,26	0,466	0,673	2,271
3	0,24	0,173	0,175	0,347	0,428	0,342	0,313	0,301
4	0,186	0,216	0,539	0,267	0,143	0,172	0,141	0,169
5	0,222	0,185	0,198	0,184	0,215	0,241	0,197	0,228
6	0,268	0,216	0,234	0,263	0,215	0,249	0,222	0,203
7	0,155	0,17	0,196	0,191	0,186	0,199	0,174	0,16
8	0,168	0,176	0,149	0,191	0,203	0,184	0,192	0,179
9	0,174	0,18	0,173	0,184	0,156	0,157	0,135	0,176
10	0,194	0,181	0,174	0,188	0,235	0,232	0,225	0,246
11	0,315	0,468	0,299	0,654	0,179	0,527	0,595	0,835
12	0,183	0,173	0,221	0,169	0,208	0,205	0,658	0,749
13	0,24	0,217	0,187	0,202	0,243	0,214	0,178	0,198
14	0,143	0,172	0,141	0,169	0,151	0,164	0,161	0,204
15	0,145	0,143	0,161	0,14	0,228	0,229	0,227	0,23
16	0,173	0,156	0,139	0,153	0,212	0,194	0,151	0,195
17	0,147	0,167	0,169	0,134	0,223	0,24	0,223	0,199
18	0,188	0,175	0,166	0,133	0,15	0,145	0,146	0,156
19	0,18	0,15	0,147	0,145	0,203	0,161	0,175	0,203
20	0,135	0,142	0,145	0,14	0,159	0,155	0,128	0,129
21	0,203	0,225	0,317	0,210	0,302	0,349	0,425	0,925
22	0,195	0,179	0,284	0,233	0,277	0,327	0,376	0,914
23	0,216	0,191	0,304	0,266	0,262	0,252	0,217	0,233
24	0,225	0,206	0,324	0,238	0,191	0,221	0,187	0,200
25	0,215	0,190	0,209	0,213	0,205	0,230	0,198	0,197
26	0,197	0,187	0,193	0,215	0,201	0,211	0,196	0,181
27	0,166	0,175	0,173	0,189	0,182	0,180	0,167	0,172
28	0,179	0,179	0,165	0,188	0,198	0,191	0,184	0,200
29	0,228	0,276	0,215	0,342	0,190	0,305	0,318	0,419
30	0,231	0,274	0,231	0,337	0,207	0,321	0,493	0,610

Probiyotik kullanan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) IL-10 sitokin düzeylerini belirlemek için ölçülen absorbands değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Probiyotik kullanan hastaların IL-10 sitokinlerinin absorbans değeri

Hasta No	Tedavi Öncesi Absorbans Değerleri				Tedavi Sonrası Absorbans Değerleri			
	13	23	33	43	13	23	33	43
31	0,156	0,186	0,175	0,157	0,203	0,208	0,184	0,347
32	0,149	0,134	0,132	0,126	0,204	0,277	0,255	0,394
33	0,154	0,145	0,144	0,141	0,22	0,233	0,258	0,236
34	0,174	0,152	0,163	0,173	0,188	0,187	0,196	0,192
35	0,226	0,214	0,171	0,33	0,174	0,174	0,576	0,166
36	0,196	0,145	0,156	0,15	0,192	0,206	0,192	0,215
37	0,161	0,208	0,167	0,218	0,207	0,215	0,198	0,22
38	0,209	0,177	0,177	0,183	0,165	0,167	0,145	0,331
39	0,209	0,169	0,187	0,218	0,253	0,22	0,213	0,206
40	0,197	0,17	0,18	0,183	0,587	0,233	0,295	0,334
41	0,226	0,175	0,122	0,15	0,836	0,219	0,19	0,281
42	0,139	0,142	0,136	0,192	0,254	0,233	0,227	0,206
43	0,162	0,173	0,167	0,167	0,167	0,187	0,193	0,19
44	0,137	0,166	0,134	0,152	0,185	0,193	0,18	0,21
45	0,134	0,178	0,159	0,148	0,227	0,241	0,203	0,24
46	0,144	0,143	0,139	0,138	0,203	0,185	0,172	0,196
47	0,206	0,241	0,221	0,197	0,166	0,252	0,248	0,44
48	0,133	0,137	0,143	0,175	0,23	0,205	0,243	0,211
49	0,144	0,147	0,17	0,142	0,25	0,221	0,248	0,522
50	0,168	0,176	0,149	0,191	0,183	0,148	0,132	0,143
51	0,1525	0,16	0,1535	0,1415	0,2035	0,2425	0,2195	0,3705
52	0,1515	0,1395	0,138	0,1335	0,212	0,255	0,2565	0,315
53	0,164	0,1485	0,1535	0,157	0,204	0,21	0,227	0,214
54	0,2	0,183	0,167	0,2515	0,181	0,1805	0,386	0,179
55	0,211	0,1795	0,1635	0,24	0,183	0,19	0,384	0,1905
56	0,1785	0,1765	0,1615	0,184	0,1995	0,2105	0,195	0,2175
57	0,185	0,1925	0,172	0,2005	0,186	0,191	0,1715	0,2755
58	0,209	0,173	0,182	0,2005	0,209	0,1935	0,179	0,2685
59	0,203	0,1695	0,1835	0,2005	0,42	0,2265	0,254	0,27
60	0,2115	0,1725	0,151	0,1665	0,7115	0,226	0,2425	0,3075

Probiyotik kullanmayan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) TNF- α sitokin düzeylerini belirlemek için ölçülen absorbans değeri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Probiyotik kullanmayan hastaların TNF- α sitokinlerinin absorbands değerleri

Hasta No	Tedavi Öncesi Absorbans Değerleri				Tedavi Sonrası Absorbans Değerleri			
	13	23	33	43	13	23	33	43
1	0,116	0,138	0,101	0,124	0,133	0,073	0,074	0,07
2	0,406	0,353	0,288	0,33	0,353	0,326	0,281	0,231
3	0,147	0,098	0,124	0,151	0,271	0,336	0,285	0,283
4	0,207	0,211	0,252	0,253	0,311	0,224	0,318	0,172
5	0,197	0,183	0,186	0,168	0,155	0,17	0,158	0,177
6	0,096	0,148	0,136	0,145	0,231	0,166	0,232	0,188
7	0,155	0,17	0,158	0,177	0,401	0,268	0,235	0,245
8	0,291	0,306	0,328	0,291	0,183	0,18	0,188	0,163
9	0,31	0,24	0,288	0,272	0,186	0,196	0,199	0,186
10	0,156	0,18	0,166	0,186	0,253	0,253	0,221	0,29
11	0,169	0,19	0,194	0,2	0,292	0,2	0,291	0,224
12	0,252	0,285	0,312	0,269	0,242	0,398	0,312	0,29
13	0,256	0,321	0,318	0,338	0,257	0,263	0,269	0,23
14	0,167	0,18	0,163	0,179	0,265	0,253	0,246	0,235
15	0,183	0,164	0,165	0,163	0,224	0,22	0,238	0,251
16	0,203	0,252	0,135	0,221	0,275	0,261	0,292	0,404
17	0,234	0,237	0,253	0,214	0,238	0,174	0,24	0,232
18	0,228	0,304	0,311	0,329	0,198	0,199	0,178	0,201
19	0,318	0,296	0,302	0,278	0,318	0,296	0,302	0,278
20	0,207	0,219	0,187	0,669	0,193	0,223	0,216	0,226
21	0,219	0,200	0,191	0,215	0,267	0,240	0,240	0,189
22	0,164	0,178	0,183	0,186	0,275	0,207	0,236	0,196
23	0,228	0,224	0,235	0,232	0,256	0,224	0,211	0,221
24	0,252	0,239	0,258	0,247	0,257	0,215	0,207	0,198
25	0,222	0,264	0,233	0,255	0,237	0,211	0,237	0,279
26	0,260	0,279	0,289	0,274	0,251	0,223	0,240	0,237
27	0,175	0,172	0,164	0,171	0,245	0,237	0,242	0,243
28	0,223	0,238	0,243	0,234	0,292	0,224	0,212	0,204
29	0,301	0,273	0,308	0,282	0,185	0,188	0,194	0,175
30	0,233	0,210	0,227	0,229	0,220	0,225	0,210	0,238

Probiyotik kullanan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) TNF- α sitokin düzeylerini belirlemek için ölçülen absorbands değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

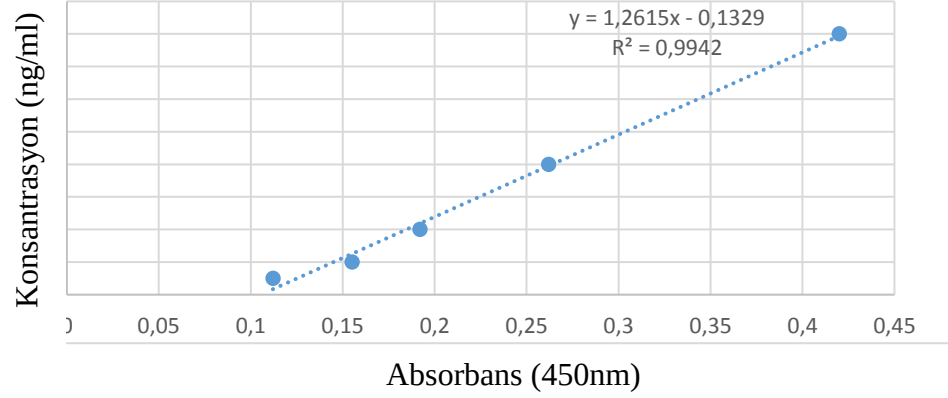
Tablo 4.4: Probiyotik kullanan hastaların TNF- α sitokinlerinin absorbens değeri

Hasta No	Tedavi Öncesi Absorbans Değerleri				Tedavi Sonrası Absorbans Değerleri			
	13	23	33	43	13	23	33	43
31	0,199	0,209	0,212	0,215	0,146	0,17	0,169	0,157
32	0,216	0,211	0,283	0,229	0,131	0,109	0,159	0,139
33	0,24	0,25	0,231	0,256	0,128	0,119	0,23	0,156
34	0,286	0,284	0,27	0,331	0,162	0,172	0,184	0,174
35	0,193	0,135	0,148	0,156	0,156	0,16	0,169	0,2
36	0,301	0,322	0,278	0,256	0,203	0,218	0,185	0,202
37	0,32	0,312	0,242	0,271	0,219	0,274	0,226	0,258
38	0,157	0,171	0,18	0,173	0,243	0,216	0,228	0,263
39	0,466	0,372	0,257	0,331	0,235	0,201	0,22	0,247
40	0,241	0,262	0,286	0,419	0,192	0,188	0,17	0,177
41	0,244	0,25	0,308	0,225	0,248	0,24	0,212	0,212
42	0,269	0,251	0,256	0,246	0,232	0,221	0,176	0,21
43	0,321	0,276	0,281	0,312	0,167	0,18	0,163	0,179
44	0,261	0,292	0,404	0,362	0,147	0,166	0,15	0,177
45	0,201	0,209	0,286	0,235	0,171	0,197	0,186	0,166
46	0,313	0,227	0,285	0,214	0,219	0,18	0,149	0,179
47	0,265	0,259	0,308	0,352	0,064	0,179	0,083	0,198
48	0,261	0,221	0,235	0,205	0,171	0,17	0,162	0,172
49	0,69	0,227	0,204	0,273	0,223	0,217	0,228	0,719
50	0,205	0,188	0,173	0,299	0,248	0,202	0,197	0,192
51	0,228	0,2305	0,257	0,2425	0,1295	0,114	0,1945	0,1475
52	0,263	0,267	0,2505	0,2935	0,145	0,1455	0,207	0,165
53	0,2395	0,2095	0,209	0,2435	0,159	0,166	0,1765	0,187
54	0,247	0,2285	0,213	0,206	0,1795	0,189	0,177	0,201
55	0,3105	0,317	0,26	0,2635	0,211	0,246	0,2055	0,23
56	0,2385	0,2415	0,211	0,222	0,231	0,245	0,227	0,2605
57	0,3115	0,2715	0,2185	0,252	0,239	0,2085	0,224	0,255
58	0,3535	0,317	0,2715	0,375	0,2135	0,1945	0,195	0,212
59	0,2425	0,256	0,297	0,322	0,22	0,214	0,191	0,1945
60	0,2565	0,2505	0,282	0,2355	0,24	0,2305	0,194	0,211

ELISA test kiti içerisinde yer alan protokolde verilen konsantrasyonlar dikkate alınarak IL-10 için standart eğrisi oluşturulmuştur (Tablo 4.5, Şekil 4.1).

Tablo 4.5: IL-10 için standartların absorbens ve konsantrasyon verileri

Standart Absorbans Değerleri	Konsantrasyon (ng/ml)
0,42	0,4
0,262	0,2
0,192	0,1
0,155	0,05
0,112	0,025

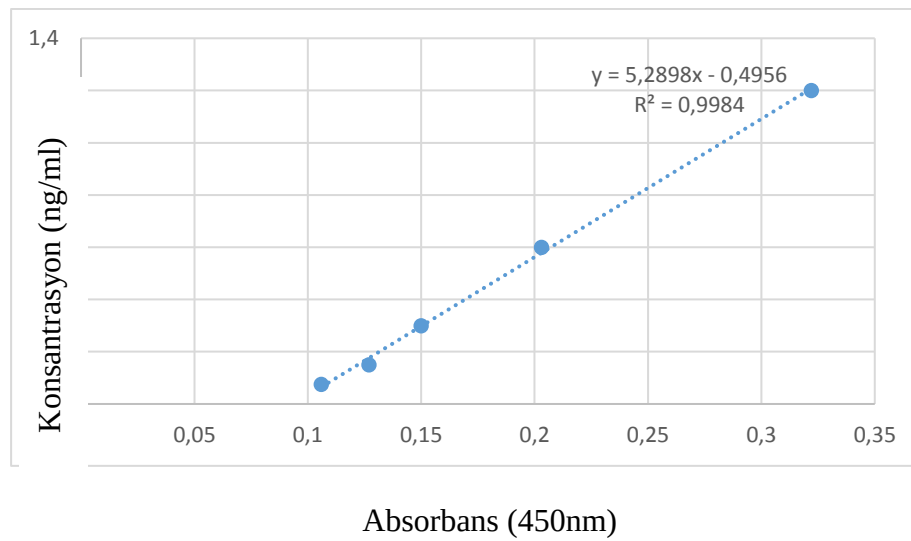


Şekil 4.1: IL-10 Standart Eğrisi

ELISA test kiti içerisinde yer alan protokolde verilen konsantrasyonlar dikkate alınarak TNF- α için standart eğrisi oluşturulmuştur (Tablo 4.6, Şekil 4.2).

Tablo 4.6: TNF- α için standartların absorbans ve konsantrasyon verileri

Standart Absorbans Değerleri	Konsantrasyon (ng/ml)
0,322	1,2
0,203	0,6
0,15	0,3
0,127	0,15
0,106	0,075



Şekil 4.2: TNF- α Standart Eğrisi

Probiyotik kullanmayan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) IL-10 sitokin konsantrasyonları standart eğriden yararlanarak ($A450+0,1329/1,2615$) hesaplanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Probiyotik kullanmayan hastaların IL-10 sitokin konsantrasyon değerleri

Hasta No	T0 Konsantrasyon Değerleri ($A450+0,1329/1,2615$)				T21 Konsantrasyon Değerleri ($A450+0,1329/1,2615$)			
	13	23	33	43	13	23	33	43
1	0,316351	0,460351	0,743351	0,302351	0,323351	0,345351	0,395351	0,308351
2	0,264351	0,253351	0,242351	0,190351	0,365351	0,571351	0,778351	2,376351
3	0,345351	0,278351	0,280351	0,452351	0,533351	0,447351	0,418351	0,406351
4	0,291351	0,321351	0,644351	0,372351	0,248351	0,277351	0,246351	0,274351
5	0,327351	0,290351	0,303351	0,289351	0,320351	0,346351	0,302351	0,333351
6	0,373351	0,321351	0,339351	0,368351	0,320351	0,354351	0,327351	0,308351
7	0,260351	0,275351	0,301351	0,296351	0,291351	0,304351	0,279351	0,265351
8	0,273351	0,281351	0,254351	0,296351	0,308351	0,289351	0,297351	0,284351
9	0,279351	0,285351	0,278351	0,289351	0,261351	0,262351	0,240351	0,281351
10	0,299351	0,286351	0,279351	0,293351	0,340351	0,337351	0,330351	0,351351
11	0,420351	0,573351	0,404351	0,759351	0,284351	0,632351	0,700351	0,940351
12	0,288351	0,278351	0,326351	0,274351	0,313351	0,310351	0,763351	0,854351
13	0,345351	0,322351	0,292351	0,307351	0,348351	0,319351	0,283351	0,303351
14	0,248351	0,277351	0,246351	0,274351	0,256351	0,269351	0,266351	0,309351
15	0,250351	0,248351	0,266351	0,245351	0,333351	0,334351	0,332351	0,335351
16	0,278351	0,261351	0,244351	0,258351	0,317351	0,299351	0,256351	0,300351
17	0,252351	0,272351	0,274351	0,239351	0,328351	0,345351	0,328351	0,304351
18	0,293351	0,280351	0,271351	0,238351	0,255351	0,250351	0,251351	0,261351
19	0,285351	0,255351	0,252351	0,250351	0,308351	0,266351	0,280351	0,308351
20	0,240351	0,247351	0,250351	0,245351	0,264351	0,260351	0,233351	0,234351
21	0,308684	0,330684	0,422017	0,315017	0,407351	0,454684	0,530684	1,030351
22	0,300351	0,284351	0,389017	0,338351	0,382351	0,432017	0,481017	1,019017
23	0,321351	0,296684	0,409351	0,371351	0,367351	0,357017	0,322351	0,338017
24	0,330684	0,311017	0,429017	0,343351	0,296351	0,326017	0,292017	0,305351
25	0,320351	0,295684	0,314684	0,318017	0,310684	0,335017	0,303017	0,302351
26	0,302351	0,292684	0,298351	0,320351	0,306684	0,316017	0,301351	0,286017
27	0,271017	0,280684	0,278017	0,294017	0,287017	0,285351	0,272351	0,277017
28	0,284017	0,284351	0,270684	0,293017	0,303351	0,296351	0,289351	0,305684
29	0,333017	0,381684	0,320684	0,447351	0,295351	0,410684	0,423684	0,524351
30	0,336017	0,379351	0,336684	0,442351	0,312684	0,426684	0,598017	0,715351

Probiyotik kullanan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) IL-10 sitokin konsantrasyonları standart eğriden yararlanarak ($A450+0,1329/1,2615$) hesaplanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Probiyotik kullanan hastaların IL-10 sitokin konsantrasyon değerleri

Hasta No	T0'da IL-10 Konsantrasyon Değerleri (A450+0,1329/1,2615)				T21'de IL-10 Konsantrasyon Değerleri (A450+0,1329/1,2615)			
	13	23	33	43	13	23	33	43
31	0,229013	0,252794	0,244075	0,229806	0,26627	0,270234	0,251209	0,38042
32	0,223464	0,211574	0,209988	0,205232	0,267063	0,324931	0,307491	0,417677
33	0,227428	0,220293	0,219501	0,217122	0,279746	0,290052	0,309869	0,29243
34	0,243282	0,225842	0,234562	0,242489	0,25438	0,253587	0,260721	0,257551
35	0,284503	0,27499	0,240904	0,366944	0,243282	0,243282	0,56195	0,23694
36	0,260721	0,220293	0,229013	0,224257	0,257551	0,268648	0,257551	0,275783
37	0,232977	0,270234	0,237733	0,278161	0,269441	0,275783	0,262307	0,279746
38	0,271027	0,24566	0,24566	0,250416	0,236147	0,237733	0,220293	0,367737
39	0,271027	0,239318	0,253587	0,278161	0,305906	0,279746	0,274197	0,268648
40	0,261514	0,240111	0,248038	0,250416	0,57067	0,290052	0,339199	0,370115
41	0,284503	0,244075	0,202061	0,224257	0,768054	0,278954	0,255965	0,328101
42	0,215537	0,217915	0,213159	0,257551	0,306698	0,290052	0,285295	0,268648
43	0,233769	0,242489	0,237733	0,237733	0,237733	0,253587	0,258343	0,255965
44	0,213952	0,23694	0,211574	0,225842	0,252002	0,258343	0,248038	0,271819
45	0,211574	0,246453	0,231391	0,222671	0,285295	0,296393	0,26627	0,2956
46	0,219501	0,218708	0,215537	0,214744	0,26627	0,252002	0,241696	0,260721
47	0,268648	0,296393	0,280539	0,261514	0,23694	0,305113	0,301942	0,454142
48	0,210781	0,213952	0,218708	0,244075	0,287673	0,267856	0,297979	0,272612
49	0,219501	0,221879	0,240111	0,217915	0,303528	0,280539	0,301942	0,519144
50	0,238526	0,244867	0,223464	0,256758	0,250416	0,222671	0,209988	0,218708
51	0,226239	0,232184	0,227031	0,217519	0,266667	0,297582	0,27935	0,399049
52	0,225446	0,215933	0,214744	0,211177	0,273405	0,307491	0,30868	0,355054
53	0,235355	0,223068	0,227031	0,229806	0,267063	0,271819	0,285295	0,27499
54	0,263892	0,250416	0,237733	0,304717	0,248831	0,248434	0,411336	0,247245
55	0,272612	0,247642	0,234958	0,2956	0,250416	0,255965	0,40975	0,256361
56	0,246849	0,245264	0,233373	0,251209	0,263496	0,272216	0,259929	0,277765
57	0,252002	0,257947	0,241696	0,264289	0,252794	0,256758	0,2413	0,323742
58	0,271027	0,242489	0,249623	0,264289	0,271027	0,25874	0,247245	0,318193
59	0,26627	0,239715	0,250813	0,264289	0,438288	0,284899	0,306698	0,319382
60	0,273008	0,242093	0,22505	0,237337	0,669362	0,284503	0,297582	0,349108

Probiyotik kullanmayan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) TNF- α sitokin konsantrasyonları standart eğriden yararlanarak (A450+0,4956)/5,2898) hesaplanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Probiyotik kullanmayan hastaların TNF- α sitokin konsantrasyon değerleri

Hasta No	T0'da TNF- α Konsantrasyon Değerleri (A450+0,4956)/5,2898				T21'de TNF- α Konsantrasyon Değerleri (A450+0,4956)/5,2898			
	13	23	33	43	13	23	33	43
1	0,221351	0,243351	0,206351	0,229351	0,238351	0,178351	0,179351	0,175351
2	0,511351	0,458351	0,393351	0,435351	0,458351	0,431351	0,386351	0,336351
3	0,252351	0,203351	0,229351	0,256351	0,376351	0,441351	0,390351	0,388351
4	0,312351	0,316351	0,357351	0,358351	0,416351	0,329351	0,423351	0,277351
5	0,302351	0,288351	0,291351	0,273351	0,260351	0,275351	0,263351	0,282351
6	0,201351	0,253351	0,241351	0,250351	0,336351	0,271351	0,337351	0,293351
7	0,260351	0,275351	0,263351	0,282351	0,506351	0,373351	0,340351	0,350351
8	0,396351	0,411351	0,433351	0,396351	0,288351	0,285351	0,293351	0,268351
9	0,415351	0,345351	0,393351	0,377351	0,291351	0,301351	0,304351	0,291351
10	0,261351	0,285351	0,271351	0,291351	0,358351	0,358351	0,326351	0,395351
11	0,274351	0,295351	0,299351	0,305351	0,397351	0,305351	0,396351	0,329351
12	0,357351	0,390351	0,417351	0,374351	0,347351	0,503351	0,417351	0,395351
13	0,361351	0,426351	0,423351	0,443351	0,362351	0,368351	0,374351	0,335351
14	0,272351	0,285351	0,268351	0,284351	0,370351	0,358351	0,351351	0,340351
15	0,288351	0,269351	0,270351	0,268351	0,329351	0,325351	0,343351	0,356351
16	0,308351	0,357351	0,240351	0,326351	0,380351	0,366351	0,397351	0,509351
17	0,339351	0,342351	0,358351	0,319351	0,343351	0,279351	0,345351	0,337351
18	0,333351	0,409351	0,416351	0,434351	0,303351	0,304351	0,283351	0,306351
19	0,423351	0,401351	0,407351	0,383351	0,423351	0,401351	0,407351	0,383351
20	0,312351	0,324351	0,292351	0,774351	0,298351	0,328351	0,321351	0,331351
21	0,324351	0,305351	0,296601	0,319851	0,372351	0,345101	0,344851	0,294351
22	0,269101	0,283351	0,288351	0,291101	0,379851	0,312351	0,341101	0,300851
23	0,333351	0,329351	0,340351	0,336851	0,361101	0,329601	0,316101	0,326351
24	0,357351	0,344017	0,363351	0,352017	0,362017	0,320017	0,312684	0,303351
25	0,327017	0,369684	0,338351	0,360017	0,342351	0,316684	0,342017	0,384351
26	0,365351	0,384351	0,394017	0,379017	0,356684	0,328351	0,345351	0,342351
27	0,280351	0,277351	0,269351	0,276351	0,349851	0,341851	0,347351	0,348351
28	0,328351	0,343351	0,348351	0,339351	0,397351	0,329351	0,316851	0,309351
29	0,405851	0,378351	0,413351	0,386851	0,289851	0,293351	0,298851	0,279851
30	0,338351	0,315351	0,332351	0,334351	0,324851	0,329851	0,315351	0,343351

Probiyotik kullanan hastaların ortodontik tedavi öncesi (T0) ve sonrası (T21) TNF- α sitokin konsantrasyonları standart eğriden yararlanarak (A450+0,4956)/5,2898) hesaplanmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Probiyotik kullanan hastaların TNF- α sitokin konsantrasyon değerleri

Hasta No	T0'da TNF- α Konsantrasyon Değerleri (A450+0,4956)/5,2898				T21'de TNF- α Konsantrasyon Değerleri (A450+0,4956)/5,2898			
	13	23	33	43	13	23	33	43
31	0,231309	0,1332	0,233767	0,234334	0,12129	0,125827	0,125638	0,12337
32	0,234523	0,233578	0,247189	0,236981	0,118454	0,114295	0,123748	0,119967
33	0,23906	0,240951	0,237359	0,242085	0,117887	0,116186	0,13717	0,12318
34	0,247756	0,147378	0,244731	0,156263	0,124315	0,126205	0,128474	0,126583
35	0,230175	0,219211	0,221668	0,12318	0,12318	0,123937	0,125638	0,131498
36	0,250592	0,254562	0,146244	0,142085	0,132065	0,134901	0,128663	0,131876
37	0,254184	0,252671	0,239438	0,14492	0,13509	0,145488	0,136413	0,142463
38	0,22337	0,126016	0,127717	0,126394	0,139627	0,134523	0,136792	0,143408
39	0,181784	0,264014	0,242274	0,156263	0,138115	0,131687	0,135279	0,140383
40	0,139249	0,143219	0,247756	0,272899	0,129986	0,12923	0,125827	0,12715
41	0,139816	0,140951	0,251915	0,136224	0,140572	0,13906	0,133767	0,133767
42	0,144542	0,14114	0,242085	0,140194	0,137548	0,135468	0,126961	0,133389
43	0,154373	0,245866	0,246811	0,152671	0,12526	0,127717	0,124504	0,127528
44	0,24303	0,14889	0,170063	0,262123	0,121479	0,125071	0,122046	0,12715
45	0,131687	0,1332	0,147756	0,238115	0,126016	0,130931	0,128852	0,125071
46	0,15286	0,236603	0,147567	0,134145	0,13509	0,127717	0,121857	0,127528
47	0,143786	0,242652	0,151915	0,260233	0,105788	0,127528	0,10938	0,13112
48	0,14303	0,135468	0,138115	0,132444	0,126016	0,125827	0,124315	0,126205
49	0,224129	0,136603	0,132255	0,245298	0,135846	0,134712	0,136792	0,229612
50	0,232444	0,12923	0,226394	0,250214	0,140572	0,131876	0,130931	0,129986
51	0,236792	0,137264	0,242274	0,139533	0,118171	0,115241	0,130459	0,121574
52	0,243408	0,244164	0,241045	0,249174	0,121101	0,121196	0,132822	0,124882
53	0,138966	0,133294	0,2332	0,239722	0,123748	0,125071	0,127056	0,129041
54	0,240383	0,136886	0,133956	0,132633	0,127623	0,129419	0,12715	0,131687
55	0,152388	0,253616	0,142841	0,143503	0,133578	0,140194	0,132538	0,13717
56	0,138777	0,239344	0,133578	0,135657	0,137359	0,140005	0,136603	0,142935
57	0,152577	0,145015	0,134996	0,241329	0,138871	0,133105	0,136035	0,141896
58	0,260516	0,253616	0,145015	0,264581	0,13405	0,130459	0,130553	0,133767
59	0,239533	0,242085	0,249836	0,254562	0,135279	0,134145	0,129797	0,130459
60	0,242179	0,241045	0,147	0,138209	0,13906	0,137264	0,130364	0,133578

İstatistiksel Analiz Sonuçlarına ilişkin bulgular

Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism 9.1.1 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizlerde gruplar arası (Probiyotik tablet kullanan ve kullanmayan) ve grup içi (farklı zaman ve farklı diş bölgeleri) farklılıklar ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Probiyotik tablet kullanmayan grupta, 43 numaralı dişeti oluşundan elde edilen IL-10 konsantrasyonunun T21 döneminde T0 dönemine göre önemli düzeyde yükseldiği belirlenirken ($p<0,0001$); diğer dişeti oluklarında (13, 23, 33) bu sitokin düzeyinde T0 ile T21 dönemleri arasında önemli düzeyde bir değişim olmadığı tespit edilmiştir.

Probiyotik tablet kullanan grupta, 13, 33, 43 numaralı dişeti oluşundan elde edilen IL-10 konsantrasyonlarının T21 döneminde T0 dönemine göre önemli düzeyde yükseldiği belirlenirken ($p<0,001$); 23 numaralı dişeti oluşunda bu sitokin düzeyinde iki dönem arasında önemli düzeyde bir değişim olmamıştır.

Probiyotik tablet kullanmayan sabit ortodontik tedavi gören kontrol grubunda IL-10 sitokin seviyesinde belirlenen en düşük ve en yüksek sitokin seviyesi aralığı prebiyotik kullanan gruba göre önemli düzeyde değişkenlik göstermiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Probiyotik tablet kullanan ve kulanmayan grupların IL-10 sitokin düzeyindeki değişimlerinin karşılaştırılması

Parametre	Probiyotik Kullanmayan Grup (n=30) Diş Numaraları (Kontrol)				Probiyotik Kullanan Grup (n=30) Diş Numaraları			
	13	23	33	43	13	23	33	43
T0'da ort. IL-10 (pg/mL)	29,1 (13,5- 31,5)	27,5 (14,2- 46,8)	33,21 (13,7- 63,8)	32,4 (13,3- 65,4)	25,4 (13,2- 22,6)	25,2 (13,7- 26,1)	23,2 (12,2- 27,4)	24,8 (12,6- 33,01)
T21'de ort. IL-10 (pg/mL)	31,9 (14,3- 42,8)	33,8 (14,5- 46,6)	37,08 (12,8- 67,3)	48,14 (17,2- 91,4)	31,1 (16,5- 71,2)	27,3 (14,8- 29,7)	29,2 (13,2- 38,6)	31,4 (14,3- 52,2)
P değeri	>0,05	>0,05	>0,05	0,0001*	0,001*	>0,05	0,001*	0,001*

Probiyotik tablet kullanmayan grupta, 13 ve 33 numaralı dişeti oluşundan elde edilen TNF- α konsantrasyonlarının, T21 döneminde T0 dönemine göre önemli düzeyde yükseldiği belirlenirken ($p<0,05$); diğer dişeti oluklarında (23, 43) bu sitokin düzeylerinde ilgili dönemler arasında önemli düzeyde bir değişim tespit edilememiştir.

Probiyotik tablet kullanan grupta, 13, 33, 43 numaralı dişeti oluşundan elde edilen TNF- α konsantrasyonlarının, T21 döneminde T0 dönemine göre önemli düzeyde azaldığı belirlenirken ($p<0,0001$); 23 numaralı dişeti oluşunda bu sitokin düzeyinde bu iki dönem arasında önemli düzeyde bir değişim kaydedilmemiştir.

Probiyotik tablet kullanmayan sabit ortodontik tedavi gören kontrol grubunda TNF- α sitokin seviyesindeki en düşük ve en yüksek değerler prebiyotik kullanan gruba göre önemli düzeyde değişkenlik göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Probiyotik tablet kullanan ve kulanmayan grupların TNF- α sitokin düzeyindeki değişimlerinin karşılaştırılması

Parametre	Probiyotik Kullanmayan Grup (n=30) Diş Numaraları (Kontrol)				Probiyotik Kullanan Grup (n=30) Diş Numaraları			
	13	23	33	43	13	23	33	43
T0'da ort. TNF-α (pg/mL)	32,4 (11,6-40,6)	23,04 (13,8-32,1)	32,8 (12,4-35,2)	34,7 (12,4-66,9)	29,6 (19,3-69)	23,1 (17,1-37,2)	26,2 (14,8-40,4)	24,4 (15,6-41,9)
T21'de ort TNF-α (pg/mL)	35,4 (13,3-40,1)	33,4 (17-39,8)	33,8 (17,4-31,8)	35,05 (17-40,4)	12,9 (6,4-24,8)	14,3 (10,9-25,4)	12,3 (8,3-22,8)	15,4 (13,9-26,3)
P değeri	<0,05*	>0,05	<0,05*	>0,05	<0,0001*	<0,001*	<0,001*	<0,05*

Tablo 4.11 ve 3.42'de görüldüğü üzere ELISA test sonucuna göre, probiyotik tablet kullanmayan ile kullanan grup arasında IL-10 ve TNF- α sitokin düzeyinde en az değişkenliğin 13 numaralı dişe ait dişeti oluğu sıvısında olduğu belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Tartışma

Ortodontik tedavi gören bireylerde, periodontal problemler, kök rezorpsiyonu, diş devitalizasyonu, temporomandibular eklem sorunları, çürük ve mine hasarı vb. istenmeyen sonuçlar olabilmektedir (Park, Hwang, Lee and Hong, 2004; Wishney, 2017). Ortodontik tedavi görmekte olan hastalarda, gelişen diş çürükleri, yetersiz çiğneme fonksiyonu ve erken diş kayıplarına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (Martins-Júnior, Vieira-Andrade, Corrêa-Faria, Oliveira-Ferreira, Marques and et al., 2013; Øgaard, Rølla and Arends, 1988). Ayrıca ön dişlerdeki çürükler, erken demineralizasyon aşamasında bile ortodontik tedavi ile elde edilen estetik kazanımları olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Choi, Lee and Kim, 2018). Diş çürüğü prevalansı küresel olarak azalmakla birlikte, ortodontik tedavi diş çürükleri için hala güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Richter, Arruda, Peters and Sohn, 2011; Jin, Lamster, Greenspan, Pitts, Scully and et al., 2016).

Sabit ortodontik apareyler, diş minesinin demineralizasyonunu hızlandıran ve diş çürüğü ile sonuçlanan dental plak oluşum riskini arttırmaktadır (Chatterjee and Kleinberg, 1979; Kang and Shon, 1999). Hägg ve arkadaşlarının çalışmasında sabit ortodontik apareyleri olan hastalarda plak ve bakteri birikiminde bir artış olduğu bulunmuştur (Hägg et al., 2004). Sun ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ortodontik tedavi gören ve görmeyen bireylerin oral mikrobiyotaları arasında önemli farklılıklar bulunmuştur. Ortodontik tedavi görmüş hastaların normal oral mikroflorasında *Pseudomonas* türleri bulunurken, görmeyen hastalarda bu bakteriye rastlanmamıştır (Sun et al., 2018).

Hastanın taşıdığı apareyler nedeniyle ortodontik tedavi sırasında diş çürüğünü tespit etmek zor olabilmektedir. Bu sebeple zamanında restoratif tedavi fırsatı kaçırılabilir (Tufekci, Dixon, Gunsolley and Lindauer, 2011). Sundaraj ve arkadaşlarının bir meta-analiz çalışmasında, ortodontik tedavi sırasında yeni gelişen diş çürüğü insidansının %45.8 olduğunu ortaya konmuştur (Sundararaj et al., 2015).

Araştırmalar ortodontik tedavinin özellikle genç hastalarda diş çürükleri için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ortodontik tedaviye başlamadan önce, diş

çürüklerinin önlenmesi için iyi bir oral hijyen sağlanması, aksi halde ortodontik tedaviye başlanmaması gerektiği vurgulanmıştır (Wishney, 2017).

Bergamo ve arkadaşlarının çalışmasında ise, uygun bir ağız bakımı protokolü uygulandığında ortodontik tedavinin diş çürükleri için bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (Bergamo, De Oliveira, Matsumoto, Nascimento, Romano, da Silva, Da Silva and Nelson-Filho, 2019)

Braketler ve ark teller ile gerçekleştirilen sabit ortodontik tedavinin, artan çürük riski oluşturan retansiyon bölgelerine yol açtığı (Årtun and Brobakken, 1986; Årtun and Thylstrup, 1989; Mizrahi, 1982) ve braketlerin etrafındaki mine demineralizasyonunun, klinik açıdan olumsuz yan etkiler oluşturabileceği vurgulanmıştır (Gorelick, Geiger, and Gwinnett, 1982; Mitchell, 1992; Oggard, 1989; Pancherz and Mühlich, 1997). Gorelick ve arkadaşlarının çalışması, beyaz nokta lezyonları (WSL'ler) olarak bilinen mine demineralizasyonunun, özellikle dişeti bölgesinde sabit bir ortodontik apacey ile 4 haftalık tedaviden sonra orataya çıkabileceğini göstermiştir (Gorelick et al., 1982; O'reilly and Featherstone, 1987; Øgaard et al., 1988).

Görelck, ortodontik tedavinin sonunda WSL'ler için yaklaşık %50'lik bir prevalans bildirmiştir (Görelck, 1982). Boersma ve arkadaşları kantitatif ışık floroskopisi kullanarak değerlendirme yaptıkları çalışmalarında ortodontik tedavi sonunda hastaların %97'sinde bir veya daha fazla beyaz nokta lezyonu olduğunu bildirmişlerdir (Boersma, vander Veen, Lagerweij, Bokhout and Prah Andersen, 2005,). Bu durum WSL'lerin sabit ortodontik apaceylerle gerçekleştirilen tedavilerle ilişkili olarak önemli bir klinik problem oluşturabileceğini göstermektedir.

Maloklüzyonun periodontal sağlığı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (Shivakumar, Chandu, Reddy and Shafiulla , 2009). Diş, çene ve yüz estetiğinin düzeltilmesi, iyi bir oklüzyon sağlanması ve periodontal sağlığın iyileştirilmesi ortodontik tedavinin amaçları arasındadır. Düzgün sıralanmış dişlerin temizlenmesinin daha kolay olması, tüm dişlerin alveolar kemik içinde olması gereken konumda yerleştirilmesi ve okluzal ilişkinin düzenlenmesi iyi bir periodontal sağlık için önemlidir (Bollen, Cunha, Bakko, Huang and Hujoel, 2008).

Ortodontik apaceylerin dişeti cebine baskı yapması, plak birikimi arttırması ve iyi bir ağız hijyeni sağlanmasını zorlaştırması periodontal sağlık açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir (Boyd, 1983; Willmot, 2008; Zachrisson, 1972).

Özellikle iyi bir ağız hijyenine sahip olmayan bireylerde, ortodontik apareylerin kullanımına bağlı olarak kronik enfeksiyon, inflamatuvar hiperplazi, geri dönüşü olmayan ataşman kaybı (kalıcı kemik kaybı) ve dişeti çekilmesi gibi istenmeyen etkiler oluşabilir. Hem ortodontik hem de periodontal literatürde ortodontik diş hareketi ile dişeti çekilmesi arasındaki bir ilişkiden bahsedilmiş olsa da, bu çalışmaların çoğu mandibular kesici dişlerle ilgilidir. Bazı araştırmacılar dişeti çekilmesinin mandibular kesici dişlerin labiyal hareketi ile ilişkili olduğunu ve bu hareketin dişeti çekilmesi için bir risk oluşturabileceğini belirtirken, diğerleri ortodontik diş hareketi ile dişeti çekilmesi arasında böyle bir ilişki bulamamışlardır (Djeu, Hayes and Zawaideh, 2002; Melsen and Allais, 2005; Ruf, Hansen and Pancherz, 1998; Wennström, Lindhe, Sinclair and Thilander, 1987). Ayrıca, önceden var olan mukogingival problemlerin ortodontik kuvvet uygulaması ile daha da artabileceği belirtilmiştir (Geiger, 1980). Bu nedenlerle ortodontik tedavi gören bireylerde, oluşabilecek dental çürük ve periodontal hastalık riskinin azaltılabilmesi için probiyotik kullanımı önerilmiştir.

Probiyotikler, bakteriyel biyofilm aktivitesiyle ilişkili çürük, dişeti iltihabı veya periodontitis gibi ağız hastalıklarını ve ardından konakçı reaksiyonlarını önlemek veya tedavi etmek için faydalı olabilirler. Probiyotiklerin karyojenik veya periodontal patojenler üzerindeki potansiyel etkileri in vitro olarak gösterilmiştir (Chuang et al., 2011; Haukioja et al., 2008; Hedberg et al., 2008; Lee et al., 2011; F Schwendicke et al., 2014; Twetman et al., 2009). Probiyotik tedavisinin yararlarını klinik olarak gösterebilmek için, bakteri sayıları gibi belirteçlerdeki değişiklikler kullanılmıştır. Bununla birlikte sınırlı sayıda çalışmada, probiyotiklerin çürük veya periodontitisin önlenmesi veya tedavisindeki etkinliğini kanıtlamak için hastalıklara ait yeni gelişen çürük sayısındaki, dişeti cebi derinliğindeki artışlar ve/veya ataşman kaybı gibi göstergeler kullanılmıştır (Burton et al., 2013; Näsé et al., 2001; Petersson et al., 2011; Stecksén-Blicks et al., 2009; Taipale et al., 2011). Bazı çalışmalarda ise probiyotiklerin yararlı değil, potansiyel olarak zararlı etkilere sahip olduğu iddia edilmiştir (Russell et al., 2011; F Schwendicke et al., 2014; Falk Schwendicke et al., 2014)

Probiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, zararsız mikroorganizmaların patojenlerle mücadele ettiği ve bağışıklık sistemini etkileyerek yerel ve sistemik olarak sağlığı geliştirici ve tedavi edici etkiler gösterdiği şeklinde görüşler bulunmaktadır. Probiyotik bakterilerin bazı gastrointestinal hastalıklar için

yararlı etkileri bildirilmiş olsa da (Fuller and Gibson, 1997; Gill and Prasad, 2008; Reid et al., 2003), oral enfeksiyonlarla mücadeledeki olası rolü fazla araştırılmamıştır (Meurman, 2005; Teughels, Van Essche, Sliepen and Quirynen, M, 2008; Twetman and Stecksén-Blicks, 2008). Bazı in vivo çalışmalarda, laktobasil ve bifidobakterilerin probiyotik suşlarının, tükürükteki çürük ile ilişkili bakteri düzeylerini azaltabileceği öne sürülmüştür (Caglar et al., 2005; Caglar et al., 2006; Caglar et al., 2007). Ayrıca supragingival diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi gibi tedavilere ek olarak faydalı bakterilerin uygulanmasının, periodontal ceplerde patojenlerin yeniden kolonizasyonunu engelleyebileceği ve sondalama sırasında kanamayı azaltabileceği gösterilmiştir (Teughels et al., 2007).

Diğer klinik deneyler, yetişkinlerde düzenli probiyotik sakız veya tablet kullanımının orta ve/veya şiddetli dişeti iltihabı prevalansını azaltabileceği gösterilmiştir (Krasse et al., 2006; Shimauchi et al., 2008). Twetman ve arkadaşları 42 hasta üzerinde yaptıkları kısa süreli probiyotik sakız kullanımı sonrası dişeti oluşu sıvısındaki değişen sitokinler ile ilgili çalışmalarında TNF- α , IL-10, IL-6 ve IL-8 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, *Lactobacillus reuteri* içeren sakızların kullanımının ardından proinflatuar sitokinler TNF- α ve IL-8'de istatistiksel olarak önemli azalma kaydedildiği gösterilmiştir (Twetman et al., 2009). *Lactobacillus reuteri* suşunun, insan monositleri ve makrofajları tarafından TNF- α üretimi üzerinde güçlü bir baskılayıcı etki oluşturabileceği gösterilmiştir (Lin et al., 2008).

Näse ve arkadaşlarının çalışmasında, 7 ay boyunca (haftada 5 gün) *Lactobacillus rhamnosus* GG (5–10 $\times$ 10⁵ CFU/ml) içeren probiyotik süt tüketiminin çocuklarda diş çürüğü oluşumunu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Bu çalışmada, probiyotik süt kullanımının, plasebo kontrolüne kıyasla 3-4 yaşındaki çocuklarda *Streptococcus mutans* sayısını ve kümülatif çürük skorunu azalttığı, bu nedenle söz konusu ürünün düzenli kullanımının çocukların ağız sağlığının iyileştirilmesinde takviye bir tedavi olarak uygulanabileceği iddia edilmiştir (Näse, et al., 2001). Benzer şekilde, *L. rhamnosus* GG ve kalsiyum içeren havuç-ananas suyunun (Gefilus®) uzun süreli kullanımının, çocuklarda *S. mutans* sayısını ve diş çürüğü riskini azalttığı gösterilmiştir (Pohjavuori et al., 2010).

Probiora3® tablet kullanımının, diş çürüğü riski yüksek olan çocuklarda karyojenik bakteri sayısını azalttığı belirlenmiştir. 15 günlük probiyotik tablet takviyesinin karyojenik bakteri sayısını önemli ölçüde azalttığı ve 15 günlük takipten sonra probiyotiklerin koruyucu etkisinin başladığı bildirilmiştir (Cortés-Dorantes,

Ruiz-Rodríguez, Karakowsky-Kleiman, Garrocho-Rangel, Sánchez-Vargas and Pozos-Guillén, 2015). Hedayati-Hajikand ve arkadaşları uzun süreli takip çalışmalarında, tabletin (günde bir tablet) uzun süreli (1 yıllık) takviyesinin, çürüklerin ilerlemesini ve insidansını azalttığı ve probiyotik takviyesi yapılan çocuklarda çürük riskinin azaldığı bildirilmiştir (Hedayati-Hajikand, Lundberg, Eldh and Twetman, 2015).

Geleneksel ortodontik tedavi sürecinde, braket ve tellerin varlığı nedeniyle diş yüzeyinde yiyecek artıkları kolayca birikmektedir (Kang and Shon, 1999). Bir meta-analiz çalışmasında, ortodontik hastalara probiyotik takviyesi yapılmasının diş etinde enflamasyon gelişimini ve mine dekalsifikasyonunu etkilemediği sonucuna varılmıştır (Hadj-Hamou, Senok, Athanasiou and Kaklamanos, 2020).

Ortodontik tedavi gören hastalarda probiyotikli kefir tüketiminin, streptococcus mutans ve lactobacillus seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, probiyotiklerin sistemik tüketiminin veya lokal uygulanmasının tükürükte daha düşük MS ve LB seviyeleri ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Alp ve Baka, 2018). Bununla birlikte, ortodontik tedavi gören hastalarda probiyotik kullanımının etkileri ile ilgili çalışmalar hala sınırlıdır ve elde edilen bulgular kullanılan probiyotik suşlarından, probiyotik kullanım süresinden ve kullanılan farklı prepatlar gibi değişkenlerden etkilenebilmektedir.

Literatürdeki önceki sistematik incelemeler ve meta-analizler, düzenli probiyotik ürün alımının, kısa vadede streptokokus mutansın plaktaki sayısının azaltılabileceğini göstermiştir (Cagetti, Mastroberardino, Milia, Cocco, Lingström and et al., 2013; Laleman, Demailleur, Slot, Slomka, Quirynen and et al., 2014). Ancak ortodontik tedavi gören hastalarda ağız içi ortam ve bakteri ekolojisi farklı olabilir ve bu nedenle aynı eğilimler görülmeyebilir.

Sabit ortodontik apareylerin hastaların ağız sağlığını olumsuz yönde etkilediğini gösteren bazı bulgular elde edilmiştir (Uzuner et al., 2014; van Gastel et al., 2008). Probiyotiklerin sabit ortodontik tedavi gören hastalarda çeşitli mikrobiyolojik ve klinik parametreler üzerindeki etkisine dair çelişkili bulgular elde edilmiştir (Agossa et al., 2022; Alp and Baka, 2018; Benic et al., 2019; Habib, 2016; Jivraj, 2015; Jose et al., 2013; Julien et al., 2013; Pinto et al., 2014). Probiyotik L. reuteri Prodentis pastillerinin, 14 günlük kullanımının ardından deneklerin ağız sağlığının önemli ölçüde düzeldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada tükürük mikrobiyomunun genel çeşitliliğinin önemli ölçüde değişmediği, ancak probiyotik

kullanımını takiben hastalıkla ilişkili türlerin miktarında azalma olduğu bulunmuştur (Widyarman, Nadeeka. Udawatte, Roeslan, Rizal, Richi, Kusnotoe and Seneviratne,2022).

Sabit ortodontik tedavide, ortodontik aparey dental plak biyofilmini hapsederek oral patojenlerin seviyesinde artışa neden olduğundan, hastaların ağız sağlığını korumak önemli ölçüde zorlaşabilir (Kado et al., 2020; Shokeen et al., 2022). Probiyotiklerin, periodontitis dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar için ek tedavi olarak kullanılması önerilmiştir.

Probiyotik tüketiminin dişeti iltihabının boyutunu ve plak miktarını azaltma yönünde avantaj sağlayabileceği gösterilmiştir (Kuru, Laleman, Yalnızoğlu and Teughels,2017; Toiviainen, Jalasvuori, Lahti, Gursoy, Salminen,.....and Paster,2015). Bununla birlikte, probiyotiklerin ek klinik faydalar sağlamada başarılı olmadığı bildirilmiştir (Alkaya et al., 2017; Hallström et al., 2013; Iniesta et al., 2012). Öte yandan, uzun süreli probiyotik kullanımının (en fazla 1 aya kadar) ortodontik hastalarda dişeti sağlığının korunması üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilirken (Kohar et al., 2015; Shah et al., 2019), diğerlerinde dişeti sağlığının iyileştiğine dair herhangi bir bulgu elde edilememiştir (Benic et al., 2019; Habib, 2016).

Sabit ortodontik tedavi sırasında dişleri WSL gelişiminden korumada günlük probiyotik *Lactobacillus reuteri* içeren pastil tüketiminin etkilerinin incelendiği bir çalışmada, toplam WSL insidansı yüksek bulunduğundan, büyük miktardaki plağın probiyotik suşların potansiyel iyileştirici etkisini "geçersiz bıraktığı"sonucuna varılmıştır (Gizani et al., 2015).

Bununla birlikte, *Bifidobacterium animalis* içeren probiyotik lor ile *Bifidobacterium animalis* içeren günlük yoğurt tüketiminden sonra sabit apareyli ortodontik hastalarda MS'de önemli bir azalma olduğunun gösterildiği çalışmalarda mevcuttur (Cildir et al., 2009, Jose et al., 2013). Yine yakın dönemde yapılan iki çalışmada, düzenli probiyotik bakteri alınmasının, hem plak hem de tükürükteki MS sayılarını azalttığı bildirilmiştir (Cagetti et al., 2013; Laleman et al., 2014).

Yapılan çalışmalar GCF hacminin, standart klinik değerlendirmelere göre dişeti iltihabının daha iyi bir göstergesi olabileceğini göstermiştir (Griffiths, Sterne, Wilton, Eaton and Johnson,1992.). Ortodontik diş hareketine bağlı doku yeniden şekillenmesinin, bir inflamatuvar süreçle birlikte yürüdüğü göz önüne alındığında, GCF

üretiminin miktarının bu doku değişikliklerini de yansıtacağı söylenebilir (Krishnan and Davidovitch, 2006).

Dişeti oluğu sıvısının toplanma sürecine ilişkin çalışmalarda en yaygın toplama yönteminin, filtre kağıdı şeritleri kullanımı olduğu gözlenmiştir. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinde proteinlerin geri kazanımının, dişeti oluğu sıvısı örneğinin toplandığı filtre kağıdının türüne göre önemli ölçüde değiştiği bildirilmiştir (Johnson, Streckfus, Dai and Tucci,1999). Ancak Periopapers (Oraflow Inc, NY) kullanımının artması ile bu sorun giderilmiştir. Periopapers'lar, yaklaşık 1,2 µl'ye kadar sıvı hacimlerini emebilen standart boyutta, önceden sterilize edilmiş filtre kağıdı şeritleridir. Bununla birlikte, 2.0 µl'ye kadar olan hacimleri toplamak için, daha büyük Periocol kağıt şeritleri de mevcuttur. Tipik olarak, periopapers hafif direnç hissedilene kadar (yani dişeti oluğuna yerleştirme yöntemi kullanılarak) sulkus/cebin hemen girişine yerleştirilir (Griffiths, 2000). Sıvı ile doygun hale geldikçe yerleştirme basıncı altında buruşma eğilimi gösterdiğinden, periopapers'ları belirli bir periodontal cebin istenilen derinliğine yerleştirme girişimleri bazen başarısız olur. Bu yerleştirme işleminde, periopaper'ın kanla kontaminasyonu da sık rastlanan bir durumdur. Bu nedenle, periopapers bölgeden dişeti oluğu sıvısının emilmesine izin vermek için, sulkus/cebe 1-2 mm'den daha fazla olmayacak şekilde hafif bir direnç hissedilene kadar nazıkçe yerleştirmek gerekir.

Çalışmamızda başlangıç değerlerinin tespit edilmesi için, tüm hastalardan ortodontik tedaviye başlanmadan önce dişeti oluğu sıvısı örnekleri toplandı. Sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi için, çalışma grubunda yer alan hastalar 15 gün boyunca probiyotik tablet kullandıktan sonra, kontrol grubuna ise herhangi bir prebiyotik kullandırılmadan 21. günde ikinci kez dişeti oluğu sıvısı örnekleri toplandı.

TNF- α , diş hareketini takiben oluşan akut faz inflamatuvar yanıtla ilişkili erken bir mediatör olduğundan, ortodontik kuvvet uygulandıktan sonraki ilk saatlerde ekspresyon düzeyleri artmaktadır. Nunes ve arkadaşlarının çalışmasında, ortodontik kuvvetlere bağlı olarak TNF- α düzeyinin, 1. günden itibaren yükselme eğiliminde olmak üzere istatistiksel olarak önemli değişim gösterdiği belirlenmiştir (Nunes, Quintanilha, Perinetti and Juniors,2017)

IL-10; IL-1b ve TNF- α ekspresyonu ile birlikte kemik rezorpsiyonu ve osteoklast oluşumunu inhibe eden bir antiinflamatuvar sitokin olarak tanımlanmıştır (Teixeira ve ark., 2010). Nunes ve arkadaşlarının çalışmasında, aktivasyonun üçüncü

gününde küçük artışlar olmakla birlikte, IL-10 seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir. (Nunes et al., 2017).

Ortodontik tedavi, ağız hijyeninin sağlanmasını zorlaştırdığından, oral mikrobiyomun değişmesine neden olur (Wang, Ma, Wang, Zhang, Yin and Bai, 2019). Probiyotikler, sabit veya hareketli ortodontik apareyler kullanan hastalarda, bakteriyel kolonizasyonu engellemek ve dental biyofilmi daha az virülan hale getirmek için takviye olarak faydalı olabilir. Probiyotik içeren vernik veya diş macunu uygulamasından sonra braket çevresindeki dental plağın incelendiği bir çalışmada, *S. mutans* seviyelerinde önemli bir azalma olduğunu bildirilmiştir (Jose et al., 2013). Ritthagol ve arkadaşları, dudak-damak yarığı olan ergenlerde *L. paracasei* SD1 içeren sütün dört hafta alınması ile, tükürükte *Lactobacillus* spp. ve *S. mutans* sayısının azaldığını bildirmişlerdir. *L. paracasei* SD1, bırakıldıktan 4 hafta sonrasına kadar, etkinliğini sürdürerek, oral mikrobiyotayı geçici olarak kolonize etmiştir (Ritthagol et al., 2014). Bu sonuçlar *L. paracasei* SD1'in, ortodontik tedavi sonrası çürükleri önlemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Ortodontik tedavi gören genç erişkinlerde *L. reuteri* pastillerinin ve 14 gün boyunca *L. casei* içeren süt tüketiminin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; her iki probiyotik kullanımı sonucunda da periodontal sağlığın düzeldiği, *L. reuteri* grubunda sonuçların daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Kohar et al., 2015). Ortodontik tedavi gören hastalarda sistemik (*Lactococcus lactis* subsp, *Leuconostoc* spp., *Lactobacillus* spp. ve *S. thermophilus* ve tahıl tanelerinden izole edilen mayalar) ve lokal probiyotik uygulamasının (laktik asit bakterilerinden ekstrakte edilen bakteriyosin) etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tükürük mikrobiyal kolonizasyonunda her iki grupta da 3. ve 6. haftalarda *S. mutans* sayısında önemli bir azalma olduğu bulunmuştur. Bu azalmalar, sistemik uygulama yapılan grupta 3. haftada ve lokal müdahale grubunda ise 6. haftada önemli düzeye ulaşmıştır (Alp ve Baka, 2018). Gizani ve arkadaşlarının çalışmalarında ise ortodontik apareyli hastalarda *L. reuteri* pastillerinin kullanımının, klinik ve mikrobiyolojik avantajlarının olmadığı bildirilmiştir (Gizani et al., 2016).

Probiyotik tablet kullanan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 günlük *Bacillus subtilis* (Bioplus Ps– Chr Hansen, Hørsholm, Denmark) probiyotik tablet takviyesi sonrası, mekanik yüklemeye maruz kalan diş çevresindeki dokularda osteoklast sayısının azaldığı gösterilmiştir. Osteoblast sayısı diş hareketinden etkilenirken, probiyotik takviyesinden etkilenmemiştir (Pazzini et al., 2017). Diğer bir çalışmada, probiyotik takviyesi yapılan kısır sıçanlarda osteoblast sayısının arttığı,

osteoklast sayısının ise azaldığı gösterilmiştir (Parvaneh et al., 2015). Britton ve arkadaşları, probiyotiklerle tedavi edilen farelerde Trap5 ve RANKL gibi osteoklastik aktiviteyi gösteren belirteçlerin yanı sıra osteoklastojenezin de önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır (Britton et al., 2014).

Yine probiyotik tablet kullanan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, çalışma grubunda kontrol grubuna göre TRAP pozitif hücre sayısının arttığı, osteoklast sayısının azaldığı, ancak osteoblast sayısının değişmediği, ortodontik diş hareketlerinin ise gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir. Bu çalışma, spesifik probiyotik (B. lactis HN019) uygulamasının, kontrollü osteoklastogenez gerektiren fizyolojik bir durum olan ortodontik diş hareketi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Duffles, Menino, Taira, de Oliveira, Salvador,... and Fukada, 2022). Duffles ve arkadaşlarının bulguları, farklı probiyotik takviye protokolü kullanmalarına rağmen, probiyotik alımının osteoklastları modüle ederek diş hareketini azaltabileceği yönündeki bulguları yapmış olduğumuz çalışmamızın bulguları ile uyumludur. Pazzini ve arkadaşlarının aynı deneysel modeli kullanarak yapmış oldukları çalışmada, Bacillus subtilis probiyotik alımının, hareket ettirilen dişe bitişik alveolar kemikteki osteoklast sayısını azalttığı gösterilmiştir (Pazzini et al., 2017).

Probiyotikler immün-inflamatuar yanıtların modülatörü olarak tanımlanan canlı mikroorganizmalardır ve yeterli miktarlarda alındığında mikrobiyotanın hem yapısını hem de işlevini etkileyebilir (Araya et al., 2002; Hemarajata and Versalovic, 2013; Maekawa and Hajishengallis, 2014).

Ohlsson ve arkadaşlarının sıçanlarda deneysel osteoporoz modeli kullanarak yapmış oldukları çalışmada, probiyotiklerin uzun kemiklerde kemik erimesini önlediği ve bunun, artan OPG ekspresyonu ile RANKL ve TRAP gibi kemik yeniden şekillenmesi ile ilgili diğer proteinlerin düzenlenmesi yoluyla gerçekleştirildiği gösterilmiştir (Ohlsson et al., 2014). Periodontitisli sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, probiyotik alımıyla kemik kaybı önlenmesinde pro ve anti-inflamatuar sitokin ekspresyonunun modülasyonu yanı sıra, osteoklast sayısının azalmasının da rol oynadığı gözlemlenmiştir (Oliveira et al., 2017). Lactobacillus salyarius MG4265 ile yapılan bir çalışmada, bu probiyotiğin TRAP aktivitesinin yanı sıra osteoklast kültüründe TRAP, Cathepsin K ve MMP-9 gibi osteoklastogenez-marker genlerinin ekspresyonunu da azalttığı belirlenmiş ve probiyotiklerin osteoklastogenez ve

osteoklastların aktivasyonu üzerinde doğrudan etkili olduğu belirtilmiştir (Jung et al., 2021).

Ortodontik diş hareketi sırasında osteoklastogenez inhibisyonu, ortodontik diş hareketi için gerekli olan alveolar kemiğin yeniden şekillenmesini geciktirebileceği için, Bifidobacterium animalis takviyesinin kontrollü diş hareketine dayanması nedeniyle ortodontik tedaviyi olumsuz etkileyeceği göz ardı edilmemelidir.

5.2. Sonuç ve Öneriler

1. Çalışma grubunda, 13, 33, 43 numaralı dişeti oluğundan elde edilen IL-10 konsantrasyonları; T0 ve T21 dönemleri arasında önemli düzeyde yükselirken, 23 numaralı dişeti oluğunda bu sitokin düzeyinde önemli düzeyde bir değişim olmamıştır.

2. Kontrol grubunda IL-10 konsantrasyonu, yalnız 43 numaralı dişeti oluğundan elde edilen örnekte iki dönem arasında önemli düzeyde yükselme gösterirken, diğer dişeti oluklarında (13, 23, 33) bu sitokin düzeyinde önemli bir değişim bulunamamıştır.

3. Kontrol grubunda IL-10 sitokin seviyesinde belirlenen en düşük ve en yüksek değer aralığı, prebiyotik kullanan gruba göre önemli düzeyde değişkenlik göstermiştir.

4. Çalışma grubunda, 13, 33, 43 numaralı dişeti oluğundan elde edilen TNF- α konsantrasyonları, T0 ve T21 dönemleri arasında önemli düzeyde azalma gösterirken, 23 numaralı dişeti oluğunda bu sitokin düzeyinde dönemler arasında önemli düzeyde bir değişim kaydedilmemiştir.

5. Kontrol grubunda, 13 ve 33 numaralı dişeti oluğundan elde edilen TNF- α konsantrasyonları, dönemler arasında önemli düzeyde yükselme gösterirken, diğer dişeti oluklarında (23, 43) bu sitokin düzeyinde, ilgili dönemler arasında önemli düzeyde bir farklılık tespit edilememiştir.

6. Kontrol grubunda TNF- α sitokin seviyesindeki en düşük ve en yüksek değerler, çalışma grubuna göre önemli düzeyde bir değişkenlik göstermemiştir.

7. ELISA testi sonuçlarına göre, çalışma ve kontrol grupları arasında, IL-10 ve TNF- α sitokin düzeylerinde en az değişkenliğin 13 numaralı diş ete ait dişeti oluğu sıvısında olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubunda probiyotik kullanımı sonrası yükselen IL-10 değerinin, diş hareketi için oluşması öngörülen steril enflamasyonu baskıladığı söylenebilir. Bu grupta TNF- α seviyesindeki düşüş bu görüşü desteklemektedir.

Probiyotik tablet kullanımı planlanan, yüksek çürük riski veya periodontal problem bulunan hastalarda, ortodontik tedavi sürecinin olumsuz etkilenebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Bu konuda daha doğru sonuçlara ulaşılabilmesi için, daha büyük örnek gruplarında ve daha uzun dönemde yapılacak hayvan deneylerine ve insanlar üzerindeki çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.



6. KAYNAKÇA

Aggarwal, B. B. (2000), Tumour necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF- κ B. *Annals of the rheumatic diseases*, 59(suppl 1), i6-i16.

Agossa, K., Dubar, M., Lemaire, G., Blaizot, A., Catteau, C., Bocquet, E., Nawrocki, L., Boyer, E., Meuric, V., & Siepmann, F. (2022), Effect of *Lactobacillus reuteri* on gingival inflammation and composition of the oral microbiota in patients undergoing treatment with fixed orthodontic appliances: Study protocol of a randomized control trial. *Pathogens*, 11(2), 112.

Ahmad, P., Arshad, A. I., Della Bella, E., Khurshid, Z., & Stoddart, M. (2020), Systemic manifestations of the periodontal disease: a bibliometric review. *Molecules*, 25(19), 4508.

Ahola, A. J., Yli-Knuuttila, H., Suomalainen, T., Poussa, T., Ahlström, A., Meurman, J. H., & Korpela, R. (2002), Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Archives of oral biology*, 47(11), 799-804.

Ahuja, S. S., Zhao, S., Bellido, T., Plotkin, L. I., Jimenez, F., & Bonewald, L. F. (2003), CD40 ligand blocks apoptosis induced by tumor necrosis factor α , glucocorticoids, and etoposide in osteoblasts and the osteocyte-like cell line murine long bone osteocyte-Y4. *Endocrinology*, 144(5), 1761-1769.

Al Mulla, A. H., Kharsa, S. A., Kjellberg, H., & Birkhed, D. (2009), Caries risk profiles in orthodontic patients at follow-up using Cariogram. *The Angle Orthodontist*, 79(2), 323-330.

Albandar, J. M. (2002), Periodontal diseases in north america. *Periodontology* 2000, 29(1), 31-69.

Alkaya, B., Laleman, I., Keceli, S., Ozcelik, O., Cenk Haytac, M., & Teughels, W. (2017), Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. *Journal of periodontal research*, 52(3), 497-504.

Alp, S., & Baka, Z. M. (2018), Effects of probiotics on salivary *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* levels in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 154(4), 517-523.

Amara, A., & Shibl, A. (2015), Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi pharmaceutical journal*, 23(2), 107-114.

Anderson, M., & Shi, W. (2006), A probiotic approach to caries management. *Pediatric dentistry*, 28(2), 151-153.

Anusavice, K. J. (2005), Present and future approaches for the control of caries. *Journal of dental education*, 69(5), 538-554.

Araya, M., Morelli, L., Reid, G., Sanders, M., Stanton, C., Pineiro, M., & Ben Embarek, P. (2002), Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. In: London.

Armitage, G. C. (2004), The complete periodontal examination. *Periodontology* 2000, 34(1), 22-33.

Årtun, J., & Brobakken, B. O. (1986), Prevalence of carious white spots after orthodontic treatment with multibonded appliances. *The European Journal of Orthodontics*, 8(4), 229-234.

Årtun, J., & Thylstrup, A. (1989), A 3-year clinical and SEM study of surface changes of carious enamel lesions after inactivation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 95(4), 327-333.

Arunachalam, K., Gill, H., & Chandra, R. (2000), Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(3), 263-267.

Bachmann, F. M., & Frost, W. (1932), Vegetable Peptone Agars for Quantitative Work with *Lactobacillus acidophilus*. *Science*, 75(1947), 440-441.

Banchereau, J., Bazan, F., Blanchard, D., Briere, F., Galizzi, J. P., Kooten, C. v., Liu, Y., Rousset, F., & Saeland, S. (1994), The CD40 antigen and its ligand. *Annual review of immunology*, 12(1), 881-926.

Bartzela, T., Türp, J. C., Motschall, E., & Maltha, J. C. (2009), Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(1), 16-26.

Bats, A. S., Zafrani, Y., Pautier, P., Duvillard, P., & Morice, P. (2008), Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: case report and review of the literature. *Fertility and sterility*, 90(4), 1197. e1113-1197. e1116.

Benic, G. Z., Farella, M., Morgan, X. C., Viswam, J., Heng, N. C., Cannon, R. D., & Mei, L. (2019), Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Journal of breath research*, 13(3), 036010.

Bergamo, A. Z. N., de Oliveira, K. M. H., Matsumoto, M. A. N., Nascimento, C. d., Romano, F. L., da Silva, R. A. B., da Silva, L. A. B., & Nelson-Filho, P. (2019). Orthodontic appliances did not increase risk of dental caries and periodontal disease under preventive protocol. *The Angle Orthodontist*, 89(1), 25-32.

Beutler, B., & Cerami, A. (1988), The common mediator of shock, cachexia, and tumor necrosis. *Advances in Immunology*, 42, 213-231.

Bezerra Júnior, A. A., Pallos, D., Cortelli, J. R., Saraceni, C. H. C., & Queiroz, C. S. (2010), Evaluation of organic and inorganic compounds in the saliva of patients with chronic periodontal disease. *Revista odonto ciência*, 25, 234-238.

Bollen, A.-M., Cunha-Cruz, J., Bakko, D. W., Huang, G. J., & Hujoel, P. P. (2008), The effects of orthodontic therapy on periodontal health: a systematic review of controlled evidence. *The Journal of the American Dental Association*, 139(4), 413-422.

Bowers, M. R., Fisher, L. W., Termine, J. D., & Somerman, M. J. (1989), Connective tissue-associated proteins in crevicular fluid: Potential markers for periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 60(8), 448-451.

Boyd, R. L. (1983), Longitudinal evaluation of a system for self-monitoring plaque control effectiveness in orthodontic patients. *Journal of clinical periodontology*, 10(4), 380-388.

Brill, N., & Krasse, B. (1958), The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontologica Scandinavica*, 16(3), 233-245.

Britton, R. A., Irwin, R., Quach, D., Schaefer, L., Zhang, J., Lee, T., Parameswaran, N., & McCabe, L. R. (2014), Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *Journal of cellular physiology*, 229(11), 1822-1830.

Buck, D., & Church, D. (1972), A histologic study of human tooth movement. *American journal of orthodontics*, 62(5), 507-516.

Burke, J. C., Evans, C. A., Crosby, T. R., & Mednieks, M. I. (2002), Expression of secretory proteins in oral fluid after orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121(3), 310-315.

Burton, J. P., Drummond, B. K., Chilcott, C. N., Tagg, J. R., Thomson, W. M., Hale, J. D., & Wescombe, P. A. (2013), Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of medical microbiology*, 62(6), 875-884.

Busscher, H., Mulder, A., & Van der Mei, H. (1999), In vitro adhesion to enamel and in vivo colonization of tooth surfaces by lactobacilli from a bio-yoghurt. *Caries research*, 33(5), 403.

Cagetti, M. G., Mastroberardino, S., Milia, E., Cocco, F., Lingström, P., & Campus, G. (2013), The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review. *Nutrients*, 5(7), 2530-2550.

Caglar, E., Kargul, B., & Tanboga, I. (2005), Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral diseases*, 11(3), 131-137.

Caglar, E., Kavaloglu, S., Kuscu, O., Sandalli, N., Holgerson, P., & Twetman, S. (2007), Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clinical oral investigations*, 11(4), 425-429.

Caglar, E., Sandalli, N., Twetman, S., Kavaloglu, S., Ergeneli, S., & Selvi, S. (2005), Consumption of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 and its effect on dental caries risk factors. *Acta Odontol Scand*, 63(6), 317-320.

Camoglio, L., Te Velde, A. A., Tigges, A. J., Das, P. K., & Van Deventer, S. J. (1998), Altered expression of interferon- γ and interleukin-4 in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 4(4), 285-290.

Cattaneo, P., Dalstra, M., & Melsen, B. (2005), The finite element method: a tool to study orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 84(5), 428-433.

Champagne, C. M., Buchanan, W., Reddy, M. S., Preisser, J. S., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2003), Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 31(1), 167-180.

Changkija, B., & Konwar, R. (2012), Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 133(1), 11-21.

Charteris, W. P., Kelly, P. M., Morelli, L., & Collins, J. K. (1997), Selective detection, enumeration and identification of potentially probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium species in mixed bacterial populations. *International journal of food microbiology*, 35(1), 1-27.

Chatterjee, R., & Kleinberg, I. (1979), Effect of orthodontic band placement on the chemical composition of human incisor tooth plaque. *Archives of oral biology*, 24(2), 97-100.

Chemlal-Kherraz, D., Sahnouni, F., Matallah-Boutiba, A., & Boutiba, Z. (2012), The probiotic potential of lactobacilli isolated from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)'s intestine. *African Journal of Biotechnology*, 11(68), 13220-13227.

Chen, W., & Zlotnik, A. (1991), IL-10: a novel cytotoxic T cell differentiation factor. *The Journal of Immunology*, 147(2), 528-534.

Chiang, B.-L., Sheih, Y., Wang, L., Liao, C., & Gill, H. (2000), Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(11), 849-855.

Choi, Y.-Y., Lee, D.-Y., & Kim, Y.-J. (2018), Colorimetric evaluation of white spot lesions following external bleaching with fluoridation: An in-vitro study. *Korean Journal of Orthodontics*, 48(6), 377.

Chuang, L.-C., Huang, C.-S., Ou-Yang, L.-W., & Lin, S.-Y. (2011), Probiotic *Lactobacillus paracasei* effect on cariogenic bacterial flora. *Clinical oral investigations*, 15(4), 471-476.

Chumbley, A. B., & Tuncay, O. C. (1986), The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics*, 89(4), 312-314.

Cildir, S. K., Germec, D., Sandalli, N., Ozdemir, F. I., Arun, T., Twetman, S., & Caglar, E. (2009), Reduction of salivary mutans streptococci in orthodontic patients during daily consumption of yoghurt containing probiotic bacteria. *The European Journal of Orthodontics*, 31(4), 407-411.

Cimasoni, G. (1983), Crevicular fluid updated. *Monograph in oral sciences*, 12, 24-28,104-123.

Cortés-Dorantes, N., Ruiz-Rodríguez, M., Karakowsky-Kleiman, L., Garrocho-Rangel, J., Sánchez-Vargas, L., & Pozos-Guillén, A. (2015), and their effect on oral bacteria count in children: a pilot study. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 16, 56.

Costa, N. L., Valadares, M. C., Souza, P. P. C., Mendonça, E. F., Oliveira, J. C., Silva, T. A., & Batista, A. C. (2013), Tumor-associated macrophages and the profile of inflammatory cytokines in oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*, 49(3), 216-223.

Çaglar, E., Kavaloglu Cildir, S., Ergeneli, S., Sandalli, N., & Twetman, S. (2006), Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontologica Scandinavica*, 64(5), 314-318.

Davis, I. D., Mahera, D. W., Cebon, J. S., Green, M. D., Fox, R. M., McKendrick, J. J., Rybak, M. E., & Boyd, A. W. (2000), A phase I and pharmacokinetic study of subcutaneously-administered recombinant human interleukin-4 (rhIL-4) in patients with advanced cancer. *Growth Factors*, 17(4), 287-300.

Davis, S. M., Plonka, A. B., Fulks, B. A., Taylor, K. L., & Bashutski, J. (2014), Consequences of orthodontic treatment on periodontal health: Clinical and microbial effects. *Seminars in orthodontics*,

De Alencar Silva, F. G., & Gomes, S. C. (2009), Validation of an alternative absorbent paper for collecting gingival crevicular fluid. *R. Periodontia*, 19(3).

Dekker, J., Collett, M., Prasad, J., & Gopal, P. (2007), Functionality of probiotics—potential for product development. *Nutrigenomics-Opportunities in Asia*, 60, 196-208.

Del Piano, M., Morelli, L., Strozzi, G., Allesina, S., Barba, M., Deidda, F., Lorenzini, P., Ballare, M., Montino, F., & Orsello, M. (2006), Probiotics: from research to consumer. *Digestive and Liver Disease*, 38, S248-S255.

Delima, A. J., & Van Dyke, T. E. (2003), Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 55-76.

Dhawan, R., & Dhawan, S. (2013), Role of probiotics on oral health: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Interdisciplinary Dentistry*, 3(2), 71.

Dinareello, C. (1992), Reduction of inflammation by decreasing production of interleukin-1 or by specific receptor antagonism. *International journal of tissue reactions*, 14(2), 65-75.

Djeu, G., Hayes, C., & Zawaideh, S. (2002), Correlation between mandibular central incisor proclination and gingival recession during fixed appliance therapy. *The Angle Orthodontist*, 72(3), 238-245.

Dolce, C., Malone, J. S., & Wheeler, T. T. (2002), Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Seminars in orthodontics*,

Duffles, L. F., Menino, A. P., Taira, T. M., de Oliveira, S., Salvador, S. L., Messori, M. R., ... & Fukada, S. Y. (2022). Probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* consumption slows down orthodontic tooth movement in mice. *Archives of Oral Biology*, 134, 105324.

Edwards, J. G. (1988), A long-term prospective evaluation of the circumferential supracrestal fiberotomy in alleviating orthodontic relapse. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93(5), 380-387.

Eley, B., & Cox, S. (1996), The relationship between gingival crevicular fluid cathepsin B activity and periodontal attachment loss in chronic periodontitis patients: a 2-year longitudinal study. *Journal of periodontal research*, 31(6), 381-392.

Elo, S., Saxelin, M., & Salminen, S. (1991), Attachment of *Lactobacillus casei* strain GG to human colon carcinoma cell line Caco-2: comparison with other dairy strains. *Letters in Applied Microbiology*, 13(3), 154-156.

Fassbender, W. J., Steinhauer, B., Stracke, H., Schumm-Draeger, P.-M., & Usadel, K.-H. (2002), Validation of a new automated immunoassay for measurement of intact osteocalcin. *Clinical Laboratory*, 48(1-2), 31-38.

Feghali, C. A., & Wright, T. M. (1997), Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2(4), 12-26.

Fioramonti, J., Theodorou, V., & Bueno, L. (2003), Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 711-724.

Food, & Organization, A. O. W. H. (2001), Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. In: FAO/WHO Cordoba, Argentina.

Fuller, R., & Gibson, G. R. (1997), Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scandinavian journal of Gastroenterology*, 32(sup222), 28-31.

Gastl, G. A., Abrams, J. S., Nanus, D. M., Oosterkamp, R., Silver, J., Liu, F., Chen, M., Albino, A. P., & Bander, N. H. (1993), Interleukin-10 production by human carcinoma cell lines and its relationship to interleukin-6 expression. *International journal of cancer*, 55(1), 96-101.

Geiger, A. M. (1980), Mucogingival problems and the movement of mandibular incisors: a clinical review. *American journal of orthodontics*, 78(5), 511-527.

Giannopoulou, C., Dudic, A., & Kiliaridis, S. (2006), Pain discomfort and crevicular fluid changes induced by orthodontic elastic separators in children. *The Journal of Pain*, 7(5), 367-376.

Giannopoulou, C., Kamma, J. J., & Mombelli, A. (2003), Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*, 30(2), 145-153.

Gill, H., & Prasad, J. (2008), Probiotics, immunomodulation, and health benefits. Bioactive components of milk, 423-454.

Gill, H. S., Rutherfurd, K. J., Prasad, J., & Gopal, P. K. (2000), Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019). *British Journal of Nutrition*, 83(2), 167-176.

Gismondo, M., Drago, L., & Lombardi, A. (1999), Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International journal of antimicrobial agents*, 12(4), 287-292.

Gizani, S., Petsi, G., Twetman, S., Caroni, C., Makou, M., & Papagianoulis, L. (2016), Effect of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* on white spot lesion development in orthodontic patients. *European journal of orthodontics*, 38(1), 85-89.

Goodson, J., Tanner, A., Haffajee, A., Sornberger, G., & Socransky, S. (1982), Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 9(6), 472-481.

Gopal, P., Dekker, J., Prasad, J., & Pillidge, C. (2005), Development and commercialisation of Fonterra's probiotic strains. *Australian journal of dairy technology*, 60(2), 173.

Gorelick, L., Geiger, A. M., & Gwinnett, A. J. (1982), Incidence of white spot formation after bonding and banding. *American journal of orthodontics*, 81(2), 93-98.

Graves, D. (2008), Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of periodontology*, 79, 1585-1591.

Grieve, W. (1994), rd, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 105, 369-374.

Griffiths, G., Sterne, J., Wilton, J., Eaton, K., & Johnson, N. (1992), Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *Journal of clinical periodontology*, 19(7), 464-470.

Grusovin, M. G., Bossini, S., Calza, S., Cappa, V., Garzetti, G., Scotti, E., Gherlone, E. F., & Mensi, M. (2020), Clinical efficacy of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges in the supportive therapy of generalized periodontitis stage III and IV, grade C: 1-year results of a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *Clinical oral investigations*, 24(6), 2015-2024.

Günday, S., Topcu, A. O., Ercan, E., & Yamalik, N. (2014), Analysis of daytime variations in gingival crevicular fluid: a circadian periodicity? *Journal of periodontology*, 85(3), e47-e56.

Habib, S. (2016), Assessment of the therapeutic potential of a dental probiotic in orthodontic patients affected by gingivitis: a randomized control trial. University of Toronto (Canada).

Hadj-Hamou, R., Senok, A. C., Athanasiou, A. E., & Kaklamanos, E. G. (2020), Do probiotics promote oral health during orthodontic treatment with fixed appliances? A systematic review. *BMC oral health*, 20(1), 1-9.

Hägg, U., Kaveewatcharanont, P., Samaranayake, Y., & Samaranayake, L. (2004), The effect of fixed orthodontic appliances on the oral carriage of *Candida* species and *Enterobacteriaceae*. *The European Journal of Orthodontics*, 26(6), 623-629.

Hallström, H., Lindgren, S., Yucel-Lindberg, T., Dahlén, G., Renvert, S., & Twetman, S. (2013), Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 828-833.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011), Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.

Haque, M., Sartelli, M., & Haque, S. Z. (2019), Dental infection and resistance—global health consequences. *Dentistry journal*, 7(1), 22.

Harell, A., Dekel, S., & Binderman, I. (1976), Biochemical effect of mechanical stress on cultured bone cells. *Calcified Tissue Research*, 22(1), 202-207.

Haukioja, A. (2010), Probiotics and oral health. *European journal of dentistry*, 4(03), 348-355.

Haukioja, A., Söderling, E., & Tenovuo, J. (2008), Acid production from sugars and sugar alcohols by probiotic lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Caries research*, 42(6), 449-453.

Haukioja, A., Yli-Knuuttila, H., Loimaranta, V., Kari, K., Ouwehand, A., Meurman, J. H., & Tenovuo, J. (2006), Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Oral microbiology and immunology*, 21(5), 326-332.

Havenaar, R., Brink, B. T., & Huis In't Veld, J. H. (1992), Selection of strains for probiotic use. In *Probiotics* (pp. 209-224). Springer.

Hedayati-Hajikand, T., Lundberg, U., Eldh, C., & Twetman, S. (2015), Effect of probiotic chewing tablets on early childhood caries—a randomized controlled trial. *BMC oral health*, 15(1), 1-5.

Hedberg, M., Hasslöf, P., Sjöström, I., Twetman, S., & Stecksén-Blicks, C. (2008), Sugar fermentation in probiotic bacteria—an in vitro study. *Oral microbiology and immunology*, 23(6), 482-485.

Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013), Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 6(1), 39-51.

Hirano, T., & Thomson, A. (1994), The cytokine handbook. Interleukin-6; Thomson, AW Ed. Academic Press, New York, 145-168.

Hisamatsu, T., Watanabe, M., Ogata, H., Ezaki, T., Hozawa, S., Ishii, H., Kanai, T., & Hibi, T. (1999), Interferon-inducible gene family 1-8U expression in colitis-associated colon cancer and severely inflamed mucosa in ulcerative colitis. *Cancer research*, 59(23), 5927-5931.

Hofbauer, L., Lacey, D., Dunstan, C., Spelsberg, T., Riggs, B., & Khosla, S. (1999), Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone*, 25(3), 255-259.

Holliday, L., Welgus, H., Hanna, J., Lee, B., Lu, M., Jeffrey, J., & Gluck, S. (2003), Interstitial collagenase activity stimulates the formation of actin rings and ruffled membranes in mouse marrow osteoclasts. *Calcified tissue international*, 72(3), 206-214.

Hurley, J. (1972), Acute Inflammation. Churchill-Livingstone. Edinburgh & London.

Ingman, T., Apajalahti, S., Mäntylä, P., Savolainen, P., & Sorsa, T. (2005), Matrix metalloproteinase-1 and-8 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: a pilot study during 1 month of follow-up after fixed appliance activation. *The European Journal of Orthodontics*, 27(2), 202-207.

Iniesta, M., Herrera, D., Montero, E., Zurbriggen, M., Matos, A. R., Marín, M. J., Sánchez-Beltrán, M. C., Llama-Palacio, A., & Sanz, M. (2012), Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 39(8), 736-744.

Jess, T., Loftus Jr, E. V., Velayos, F. S., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Smyrk, T. C., Schleck, C. D., Tremaine, W. J., Melton III, L. J., & Munkholm, P. (2006), Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*, 130(4), 1039-1046.

Jin, L., Lamster, I., Greenspan, J., Pitts, N., Scully, C., & Warnakulasuriya, S. (2016), Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral diseases*, 22(7), 609-619.

Jindal, G., Pandey, R., Agarwal, J., & Singh, M. (2011), A comparative evaluation of probiotics on salivary mutans streptococci counts in Indian children. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 12(4), 211-215.

Jivraj, F. E. (2015), Effectiveness of the Lorodent Probiotic Lozenge in Reducing Plaque and S. Mutans Levels in Orthodontic Patients: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. University of Toronto (Canada).

Jose, J. E., Padmanabhan, S., & Chitharanjan, A. B. (2013), Systemic consumption of probiotic curd and use of probiotic toothpaste to reduce Streptococcus mutans in plaque around orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(1), 67-72.

Julien, K. C., Buschang, P. H., & Campbell, P. M. (2013), Prevalence of white spot lesion formation during orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 83(4), 641-647.

Jung, J.-I., Baek, S.-M., Nguyen, T. H., Kim, J. W., Kang, C.-H., Kim, S., & Imm, J.-Y. (2021), Effects of probiotic culture supernatant on cariogenic biofilm formation and RANKL-induced osteoclastogenesis in RAW 264.7 macrophages. *Molecules*, 26(3), 733.

Justus, R. (2015), Iatrogenic Effects of Orthodontic Treatment. New York.

Kado, I., Hisatsune, J., Tsuruda, K., Tanimoto, K., & Sugai, M. (2020), The impact of fixed orthodontic appliances on oral microbiome dynamics in Japanese patients. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.

Kale, S., Kocadereli, I., Atilla, P., & Aşan, E. (2004), Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125(5), 607-614.

Kang, K.-J., & Shon, B.-H. (1999), Initial changes of dental plaque, gingivitis and decalcification in Korean orthodontic patients with fixed appliance. *The Korean journal of orthodontics*, 29(3), 361-374.

Karacay, S., Saygun, I., Bengi, A. O., & Serdar, M. (2007), Tumor Necrosis Factor- α Levels during Two Different Canine Distalization Techniques. *The Angle Orthodontist*, 77(1), 142-147.

Kavadia-Tsatala, S., Kaklamanos, E. G., & Tsalikis, L. (2002), Effects of orthodontic treatment on gingival crevicular fluid flow rate and composition: clinical implications and applications. *The International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery*, 17(3), 191-205.

Kawasaki, K., Takahashi, T., Yamaguchi, M., & Kasai, K. (2006), Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research*, 9(3), 137-142.

Kekkonen, R. A., Lummela, N., Karjalainen, H., Latvala, S., Tynkkynen, S., Järvenpää, S., Kautiainen, H., Julkunen, I., Vapaatalo, H., & Korpela, R. (2008), Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(13), 2029.

Keller, M., Brandsborg, E., Holmstrøm, K., & Twetman, S. (2018), Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial. *Beneficial microbes*, 9(3), 487-494.

Kelly, D., Campbell, J. I., King, T. P., Grant, G., Jansson, E. A., Coutts, A. G., Pettersson, S., & Conway, S. (2004), Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nature immunology*, 5(1), 104-112.

Kerrigan, J., Mansell, J., & Sandy, J. (2000), Matrix turnover. *Journal of orthodontics*, 27(3), 227-233.

Khiste, S. V., Ranganath, V., Nichani, A. S., & Rajani, V. (2011), Critical analysis of biomarkers in the current periodontal practice. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15(2), 104.

Khurshid, Z., Mali, M., Naseem, M., Najeeb, S., & Zafar, M. S. (2017), Human gingival crevicular fluids (GCF) proteomics: an overview. *Dentistry journal*, 5(1), 12.

KLEIN, D. C., & RAISZ, L. G. (1970), Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, 86(6), 1436-1440.

Kohar, N. M., Emmanuel, V., & Astuti, L. (2015), Comparison between probiotic lozenges and drinks towards periodontal status improvement of orthodontic patients. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 48(3), 126-129.

Konopka, Ł., Pietrzak, A., & Brzezińska-Błaszczyk, E. (2012), Effect of scaling and root planing on interleukin-1 β , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *Journal of periodontal research*, 47(6), 681-688.

Kowashi, Y., Jaccard, F., & Cimasoni, G. (1980), Sulcular polymorphonuclear leucocytes and gingival exudate during experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research*, 15(2), 151-158.

Krasse, P., Carlsson, B., Dahl, C., Paulsson, A., Nilsson, A., & Sinkiewicz, G. (2006), Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swedish dental journal*, 30(2), 55-60.

Krieger, J. N., Riley, D. E., Vesella, R. L., Miner, D. C., Ross, S. O., & Lange, P. H. (2000), Bacterial DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. *The Journal of urology*, 164(4), 1221-1228.

Krishnan, V., & Davidovitch, Z. e. (2006), Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 469. e461-469. e432.

Kulp, W. L., & Rettger, L. F. (1924), Comparative study of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus bulgaricus*. *Journal of Bacteriology*, 9(4), 357-395.

Kuru, B. E., Laleman, I., Yalnızoğlu, T., Kuru, L., & Teughels, W. (2017), The influence of a *Bifidobacterium animalis* probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*, 88(11), 1115-1123.

Lakshmi, M. A., Srinivas, K., Rani, S. U., & Praneetha, V. (2016), Evaluation Of In Vitro Anti Inflammatoryactivity Of *Elaeocarpus Ganitrus* Of Bark Extract By Hrbc Membrane Stabilization. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*, 6(4).

Laleman, I., Detailleur, V., Slot, D. E., Slomka, V., Quirynen, M., & Teughels, W. (2014), Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 18(6), 1539-1552.

Lamster, I. B. (1992), The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in periodontitis clinical trials. *Journal of periodontology*, 63, 1117-1123.

Larsson, L. (2017), Current concepts of epigenetics and its role in periodontitis. *Current oral health reports*, 4(4), 286-293.

Lee, D. K., Park, S. Y., An, H. M., Kim, J. R., Kim, M. J., Lee, S. W., Cha, M. K., Kim, S. A., Chung, M. J., & Lee, K. O. (2011), Antimicrobial activity of *Bifidobacterium* spp. isolated from healthy adult Koreans against cariogenic microflora. *Archives of oral biology*, 56(10), 1047-1054.

Lee, W. (1990), Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement—with particular emphasis on the relationship to the method of PGE1 administration. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 98(3), 231-241.

Lee, Y. K., & Salminen, S. (2009), Handbook of probiotics and prebiotics. John Wiley & Sons.

Leiker, B. J., Nanda, R. S., Currier, G. F., Howes, R. I., & Sinha, P. K. (1995), The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 108(4), 380-388.

Lew, K. (1986), Microvascular changes in the rat molar periodontal ligament incident to orthodontic tooth extrusion: with special reference to fenestrae

Li, Y., Jacox, L. A., Little, S. H., & Ko, C.-C. (2018), Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 34(4), 207-214.

Liinden, G. J., McKinneil, J., Shaw, C., & Lundy, F. T. (1997), Substance P and neurokinin A in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *Journal of clinical periodontology*, 24(11), 799-803.

Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965), Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748.

Lin, Y. P., Thibodeaux, C. H., Peña, J. A., Ferry, G. D., & Versalovic, J. (2008), Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflammatory bowel diseases*, 14(8), 1068-1083.

Lindhe, J., Haffaiee, A., & Socransky, S. (1983), Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*, 10(4), 433-442.

Lourens-Hattingh, A., & Viljoen, B. C. (2001), Yogurt as probiotic carrier food. *International dairy journal*, 11(1-2), 1-17.

Lundy, F., & Linden, G. (2004), Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(2), 82-98.

Macapanpan, L. G., Weinmann, J. P., & Brodie, A. G. (1954), Early tissue changes following tooth movement in rats. *The Angle Orthodontist*, 24(2), 79-95.

Maekawa, T., & Hajishengallis, G. (2014), Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD 2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *Journal of periodontal research*, 49(6), 785-791.

Marteau, P. R., Vrese, M. d., Cellier, C. J., & Schrezenmeir, J. (2001), Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 430s-436s.

Martins-Júnior, P., Vieira-Andrade, R., Corrêa-Faria, P., Oliveira-Ferreira, F., Marques, L., & Ramos-Jorge, M. (2013), Impact of early childhood caries on the

oral health-related quality of life of preschool children and their parents. *Caries research*, 47(3), 211-218.

Medina, M., Izquierdo, E., Ennahar, S., & Sanz, Y. (2007), Differential immunomodulatory properties of *Bifidobacterium logum* strains: relevance to probiotic selection and clinical applications. *Clinical & Experimental Immunology*, 150(3), 531-538.

Medzhitov, R. (2008), Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.

Meikle, M. C. (2006), The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *The European Journal of Orthodontics*, 28(3), 221-240.

Melsen, B. (1999), Biological reaction of alveolar bone to orthodontic tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 69(2), 151-158.

Melsen, B., & Allais, D. (2005), Factors of importance for the development of dehiscences during labial movement of mandibular incisors: a retrospective study of adult orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 127(5), 552-561.

Metchnikoff, E., & Mitchell, C. (1910), *Nature of Man or Studies in Optimistic Philosophy*. GP Putnam's Son, Yew York and London. In: Knickerbocker Press.

Metchnikoff, I. I. (2004), *The prolongation of life: optimistic studies*. Springer Publishing Company.

Meurman, J. H. (2005), Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *European journal of oral sciences*, 113(3), 188-196.

Middleton, J., Jones, M., & Wilson, A. (1996), The role of the periodontal ligament in bone modeling: the initial development of a time-dependent finite element model. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 109(2), 155-162.

Mitchell, L. (1992), Decalcification during orthodontic treatment with fixed appliances—an overview. *British Journal of Orthodontics*, 19(3), 199-205.

Mizrahi, E. (1982), Enamel demineralization following orthodontic treatment. *American journal of orthodontics*, 82(1), 62-67.

Moore, K. W., Vieira, P., Fiorentino, D. F., Trounstein, M. L., Khan, T. A., & Mosmann, T. R. (1990), Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*, 248(4960), 1230-1234.

Mosmann, T. R., & Moore, K. W. (1991), The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunology today*, 12(3), A49-A53.

Nadkerny, P. V., Ravishankar, P. L., Pramod, V., Agarwal, L. A., & Bhandari, S. (2015), A comparative evaluation of the efficacy of probiotic and chlorhexidine mouthrinses on clinical inflammatory parameters of gingivitis: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(6), 633.

Näse, L., Hatakka, K., Savilahti, E., Saxelin, M., Pönkä, A., Poussa, T., Korpela, R., & Meurman, J. H. (2001), Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries research*, 35(6), 412-420.

Nazar Majeed, Z., Philip, K., Alabsi, A., Pushparajan, S., & Swaminathan, D. (2016), Identification of gingival crevicular fluid sampling, analytical methods, and oral biomarkers for the diagnosis and monitoring of periodontal diseases: A systematic review. *Disease markers*, 2016.

Nimbulkar, G., Garacha, V., Shetty, V., Bhor, K., Srivastava, K. C., Shrivastava, D., & Sghaireen, M. G. (2020), Microbiological and Clinical evaluation of Neem gel and Chlorhexidine gel on dental plaque and gingivitis in 20-30 years old adults: A Randomized Parallel-Armed, Double-blinded Controlled Trial. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12(Suppl 1), S345.

Nishijima, Y., Yamaguchi, M., Kojima, T., Aihara, N., Nakajima, R., & Kasai, K. (2006), Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthodontics & craniofacial research*, 9(2), 63-70.

Nurmi, E., Nuotio, L., & Schneitz, C. (1992), The competitive exclusion concept: development and future. *International journal of food microbiology*, 15(3-4), 237-240.

O'reilly, M., & Featherstone, J. (1987), Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: an in vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(1), 33-40.

Oehm, A., Behrmann, I., Falk, W., Pawlita, M., Maier, G., Klas, C., Li-Weber, M., Richards, S., Dhein, J., & Trauth, B. (1992), Purification and molecular cloning of the APO-1 cell surface antigen, a member of the tumor necrosis factor/nerve growth factor receptor superfamily. Sequence identity with the Fas antigen. *Journal of Biological Chemistry*, 267(15), 10709-10715.

Oelschlaeger, T. A. (2010), Mechanisms of probiotic actions—a review. *International journal of medical microbiology*, 300(1), 57-62.

Offenbacher, S., Barros, S., Singer, R., Moss, K., Williams, R., & Beck, J. (2007), Periodontal disease at the biofilm–gingival interface. *Journal of periodontology*, 78(10), 1911-1925.

Øgaard, B., Rølla, G., & Arends, J. (1988), Orthodontic appliances and enamel demineralization: Part 1. Lesion development. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 94(1), 68-73.

Oggard, B. (1989), Prevalence of white spot lesions in 19-year-olds: a study on untreated and orthodontically treated persons 5 years treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 96, 423-427.

Ohlsson, C., Engdahl, C., Fåk, F., Andersson, A., Windahl, S. H., Farman, H. H., Movérare-Skrtic, S., Islander, U., & Sjögren, K. (2014), Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PloS one*, 9(3), e92368.

Oliveira, L. F., Salvador, S. L., Silva, P. H., Furlaneto, F. A., Figueiredo, L., Casarin, R., Ervolino, E., Palioto, D. B., Souza, S. L., & Taba Jr, M. (2017), Benefits of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* probiotic in experimental periodontitis. *Journal of periodontology*, 88(2), 197-208.

Oppenheim, A. (1911), Tissue changes, particularly in the bone incident to tooth movement. *Am J Orthod*, 3, 113-132.

Oringer, R. J., Howell, T. H., Nevins, M. L., Reasner, D. S., Davis, G. H., Sekler, J., & Fiorellini, J. P. (2001), Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression. *Journal of periodontology*, 72(1), 17-24.

Osawa, E., Nakajima, A., Fujisawa, T., Kawamura, Y. I., Toyama-Sorimachi, N., Nakagama, H., & Dohi, T. (2006), Predominant T helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers. *International journal of cancer*, 118(9), 2232-2236.

Oswal, S., & Dwarakanath, C. (2010), Relevance of gingival crevice fluid components in assessment of periodontal disease—A critical analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 14(4), 282.

Paineau, D., Carcano, D., Leyer, G., Darquy, S., Alyanakian, M.-A., Simoneau, G., Bergmann, J.-F., Brassart, D., Bornet, F., & Ouwehand, A. C. (2008), Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 53(1), 107-113.

Pancherz, H., & Mühlich, D. (1997), Entwicklung von Karies bei kieferorthopädischer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen—Ein Vergleich von Zähnen mit und ohne Kariesvorschädigungen. *Kieferorthop*, 11, 139-144.

Park, C.-H., Hwang, H.-S., Lee, K.-H., & Hong, S.-J. (2004), A comparative study of electric and manual toothbrushes on oral hygiene status in fixed orthodontic patients. *The Korean journal of orthodontics*, 34(4), 363-370.

Parker, R. (1974), Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health*, 29, 4-8.

Parvaneh, K., Ebrahimi, M., Sabran, M. R., Karimi, G., Hwei, A. N. M., Abdul-Majeed, S., Ahmad, Z., Ibrahim, Z., & Jamaluddin, R. (2015), Probiotics (*Bifidobacterium longum*) increase bone mass density and upregulate *Sparc* and *Bmp-2* genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy. *BioMed research international*, 2015.

Paul, N. L., & Ruddle, N. H. (1988), Lymphotoxin. *Annual review of immunology*, 6(1), 407-438.

Paulukat, J., Bosmann, M., Nold, M., Garkisch, S., Kämpfer, H., Frank, S., Raedle, J., Zeuzem, S., Pfeilschifter, J., & Mühl, H. (2001), Expression and release of IL-18 binding protein in response to IFN- γ . *The Journal of Immunology*, 167(12), 7038-7043.

Pazzini, C. A., Pereira, L. J., da Silva, T. A., Montalvany-Antonucci, C. C., Macari, S., Marques, L. S., & de Paiva, S. M. (2017), Probiotic consumption decreases the number of osteoclasts during orthodontic movement in mice. *Archives of oral biology*, 79, 30-34.

Petersson, L. G., Magnusson, K., Hakestam, U., Baigi, A., & Twetman, S. (2011), Reversal of primary root caries lesions after daily intake of milk supplemented with fluoride and probiotic lactobacilli in older adults. *Acta Odontologica Scandinavica*, 69(6), 321-327.

Petti, S., & Barbato, E. (1997), Effect of orthodontic therapy with fixed and removable appliances on oral microbiota: a six-month longitudinal study. *The new microbiologica*, 20(1), 55-62.

Pinto, G., Cenci, M., Azevedo, M., Epifanio, M., & Jones, M. (2014), Effect of Yogurt Containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* DN-173010 Probiotic on Dental Plaque and Saliva in Orthodontic Patients. *Caries research*, 48(1), 63-68.

Pohjavuori, S., Ahola, A. J., Yli-Knuuttila, H., Piirainen, L., Poussa, T., Meurman, J., & Korpela, R. (2010), Effect of consumption of *Lactobacillus rhamnosus* GG and calcium, in carrot-pineapple juice on dental caries risk in children. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 5(4).

Quinn, R. S., & Yoshikawa, D. K. (1985), A reassessment of force magnitude in orthodontics. *American journal of orthodontics*, 88(3), 252-260.

Randelli, E., Buonocore, F., & Scapigliati, G. (2008), Cell markers and determinants in fish immunology. *Fish & Shellfish Immunology*, 25(4), 326-340.

Reid, G., Jass, J., Sebulsky, M. T., & McCormick, J. K. (2003), Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clinical microbiology reviews*, 16(4), 658-672.

Reid, G., Sanders, M., Gaskins, H. R., Gibson, G. R., Mercenier, A., Rastall, R., Roberfroid, M., Rowland, I., Cherbut, C., & Klaenhammer, T. R. (2003), New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *Journal of clinical gastroenterology*, 37(2), 105-118.

Reitan, K. (1951), The tissue reaction as related to the functional factor. *The Dental record*, 71(9), 173-183.

Ren, Y., Hazemeijer, H., de Haan, B., Qu, N., & de Vos, P. (2007), Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *Journal of periodontology*, 78(3), 453-458.

Ren, Y., Maltha, J. C., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2003), Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *The Angle Orthodontist*, 73(1), 86-92.

Ren, Y., Maltha, J. C., Van't Hof, M. A., Von den Hoff, J. W., Kuijpers-Jagtman, A. M., & Zhang, D. (2002), Cytokine levels in crevicular fluid are less responsive to orthodontic force in adults than in juveniles. *Journal of clinical periodontology*, 29(8), 757-762.

Research, Y. C. I. f. M. (1998), Lactobacillus casei strain Shirota.

Richter, A. E., Arruda, A. O., Peters, M. C., & Sohn, W. (2011), Incidence of caries lesions among patients treated with comprehensive orthodontics. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139(5), 657-664.

Ricoldi, M. S., Furlaneto, F. A., Oliveira, L. F., Teixeira, G. C., Pischiotini, J. P., Moreira, A. L., Ervolino, E., De Oliveira, M. N., Bogsan, C. S., & Salvador, S. L. (2017), Effects of the probiotic Bifidobacterium animalis subsp. lactis on the non-surgical treatment of periodontitis. A histomorphometric, microtomographic and immunohistochemical study in rats. *PloS one*, 12(6), e0179946.

Roberts, W. E., Huja, S., & Roberts, J. A. (2004), Bone modeling: biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Seminars in orthodontics*,

Roncarolo, M.-G., Bacchetta, R., Touraine, J.-L., Waal Malefyt, R. d., & Vries, J. E. d. (1994), Role of IL-10 in Transplantation Tolerance. In *Rejection and Tolerance* (pp. 279-290). Springer.

Ruf, S., Hansen, K., & Pancherz, H. (1998), Does orthodontic proclination of lower incisors in children and adolescents cause gingival recession? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 114(1), 100-106.

Russell, D., Ross, R., Fitzgerald, G., & Stanton, C. (2011), Metabolic activities and probiotic potential of bifidobacteria. *International journal of food microbiology*, 149(1), 88-105.

Sabat, R., Grütz, G., Warszawska, K., Kirsch, S., Witte, E., Wolk, K., & Geginat, J. (2010), *Biology of interleukin-10. Cytokine & growth factor reviews*, 21(5), 331-344.

Sabatini, S., Lauritano, D., Candotto, V., Silvestre, F., & Nardi, G. (2017), Oral probiotics in the management of gingivitis in diabetic patients: a double blinded randomized controlled study. *J Biol Regul Homeost Agents*, 31(2 Suppl 1), 197-202.

Salminen, S., von Wright, A., Morelli, L., Marteau, P., Brassart, D., de Vos, W. M., Fondén, R., Saxelin, M., Collins, K., & Mogensen, G. (1998), Demonstration of safety of probiotics—a review. *International journal of food microbiology*, 44(1-2), 93-106.

Sandy, J. (1998), Signal transduction. *British Journal of Orthodontics*, 25(4), 269-274.

Sandy, J. R., & Farndale, R. W. (1991), Second messengers: regulators of mechanically-induced tissue remodelling. *The European Journal of Orthodontics*, 13(4), 271-278.

Sandy, J. R., Farndale, R. W., & Meikle, M. C. (1993), Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 103(3), 212-222.

Schwendicke, F., Dörfer, C., Kneist, S., Meyer-Lueckel, H., & Paris, S. (2014), Cariogenic effects of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in a dental biofilm model. *Caries research*, 48(3), 186-192.

Schwendicke, F., Horb, K., Kneist, S., Dörfer, C., & Paris, S. (2014), Effects of heat-inactivated *Bifidobacterium* BB12 on cariogenicity of *Streptococcus mutans* in vitro. *Archives of oral biology*, 59(12), 1384-1390.

Sedghi, L. M., Bacino, M., & Kapila, Y. L. (2021), Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 1210.

Seo, B.-M., Miura, M., Gronthos, S., Bartold, P. M., Batouli, S., Brahimi, J., Young, M., Robey, P. G., Wang, C. Y., & Shi, S. (2004), Investigation of

multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *The Lancet*, 364(9429), 149-155.

Shah, S. S., Nambiar, S., Kamath, D., Suman, E., Unnikrishnan, B., Desai, A., Mahajan, S., & Dhawan, K. K. (2019), Comparative evaluation of plaque inhibitory and antimicrobial efficacy of probiotic and chlorhexidine oral rinses in orthodontic patients: a randomized clinical trial. *International journal of dentistry*, 2019.

Shimauchi, H., Mayanagi, G., Nakaya, S., Minamibuchi, M., Ito, Y., Yamaki, K., & Hirata, H. (2008), Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*, 35(10), 897-905.

Shivakumar, K., Chandu, G., Reddy, V. S., & Shafiulla, M. (2009), Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment needs among middle and high school children of Davangere city, India by using Dental Aesthetic Index. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 27(4), 211.

Shokeen, B., Vilorio, E., Duong, E., Rizvi, M., Murillo, G., Mullen, J., Shi, B., Dinis, M., Li, H., & Tran, N. C. (2022), The impact of fixed orthodontic appliances and clear aligners on the oral microbiome and the association with clinical parameters: a longitudinal comparative study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 161(5), e475-e485.

Shortt, C. (1999), The probiotic century: historical and current perspectives. *Trends in food science & technology (Regular ed.)*, 10(12), 411-417.

Shu, Q., & Gill, H. S. (2001), A dietary probiotic (*Bifidobacterium lactis* HN019) reduces the severity of *Escherichia coli* O157: H7 infection in mice. *Medical microbiology and immunology*, 189(3), 147-152.

Shu, Q., Lin, H., Rutherford, K. J., Fenwick, S. G., Prasad, J., Gopal, P. K., & Gill, H. S. (2000), Dietary *Bifidobacterium lactis* (HN019) enhances resistance to oral *Salmonella typhimurium* infection in mice. *Microbiology and immunology*, 44(3), 213-222.

Shu, Q., Qu, F., & Gill, H. S. (2001), Probiotic treatment using *Bifidobacterium lactis* HN019 reduces weanling diarrhea associated with rotavirus and *Escherichia coli* infection in a piglet model. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 33(2), 171-177.

Smith, R. A., & Baglioni, C. (1987), The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *Journal of Biological Chemistry*, 262(15), 6951-6954.

Soccol, C. R., de Souza Vandenberghe, L. P., De Dea Lindner, J., Thomaz-Soccol, V., Yamaguishi, C. T., Spier, M., Pandey, A., & Medeiros, A. (2010), The potential of probiotics: a review.

Sonesson, M., Twetman, S., & Bondemark, L. (2014), Effectiveness of high-fluoride toothpaste on enamel demineralization during orthodontic treatment—a multicenter randomized controlled trial. *European journal of orthodontics*, 36(6), 678-682.

Spector, W., & Willoughby, D. (1963), The inflammatory response. *Bacteriological Reviews*, 27(2), 117-154.

Stecksén-Blicks, C., Renfors, G., Oscarson, N., Bergstrand, F., & Twetman, S. (2007), Caries-preventive effectiveness of a fluoride varnish: a randomized controlled trial in adolescents with fixed orthodontic appliances. *Caries research*, 41(6), 455-459.

Stecksén-Blicks, C., Sjöström, I., & Twetman, S. (2009), 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 research*, 43(5), 374-381.

Stuteville, O. (1938), A summary review of tissue changes incident to tooth movement. *The Angle Orthodontist*, 8(1), 1-20.

Stylianou, E., & Saklatvala, J. (1998), Interleukin-1. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 30(10), 1075-1079.

Subrahmanyam, M., & Sangeetha, M. (2003), Gingival crevicular fluid a marker of the periodontal disease activity. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 18(1), 5-7.

Sun, F., Ahmed, A., Wang, L., Dong, M., & Niu, W. (2018), Comparison of oral microbiota in orthodontic patients and healthy individuals. *Microbial pathogenesis*, 123, 473-477.

Sundararaj, D., Venkatachalapathy, S., Tandon, A., & Pereira, A. (2015), Critical evaluation of incidence and prevalence of white spot lesions during fixed orthodontic appliance treatment: A meta-analysis. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 5(6), 433.

Sutherland, E. W., & Rall, T. W. (1958), Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles. *Journal of Biological Chemistry*, 232(2), 1077-1091.

Taba, M., Kinney, J., Kim, A. S., & Giannobile, W. V. (2005), Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dental Clinics*, 49(3), 551-571.

Taipale, T., Pienihäkkinen, K., Isolauri, E., Larsen, C., Brockmann, E., Alanen, P., Jokela, J., & Söderling, E. (2011), Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *British Journal of Nutrition*, 105(3), 409-416.

Tartaglia, L. A., & Goeddel, D. V. (1992), Two TNF receptors. *Immunology today*, 13(5), 151-153.

Tekce, M., Ince, G., Gursoy, H., Dirikan Ipci, S., Cakar, G., Kadir, T., & Yılmaz, S. (2015), Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *Journal of clinical periodontology*, 42(4), 363-372.

Teughels, W., Newman, M., Coucke, W., Haffajee, A., Van Der Mei, H., Haake, S. K., Schepers, E., Cassiman, J.-J., Van Eldere, J., & van Steenberghe, D. (2007), Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *Journal of dental research*, 86(11), 1078-1082.

Teughels, W., Van Essche, M., Sliepen, I., & Quirynen, M. (2008), Probiotics and oral healthcare. *Periodontology 2000*, 48(1), 111-147.

Tissier, H. (1906), The treatment of intestinal infections by the method of transformation of bacterial intestinal flora. *CR Soc. Biol*, 60, 359-361.

Toiviainen, A., Jalasvuori, H., Lahti, E., Gursoy, U., Salminen, S., Fontana, M., Flannagan, S., Eckert, G., Kokaras, A., & Paster, B. (2015), 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. *Clinical oral investigations*, 19(1), 77-83.

Tsai, C.-C., Hong, Y., Chen, C., & Wu, Y. (1998), Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *Journal of dentistry*, 26(2), 97-103.

Tufekci, E., Dixon, J. S., Gunsolley, J., & Lindauer, S. J. (2011), Prevalence of white spot lesions during orthodontic treatment with fixed appliances. *The Angle Orthodontist*, 81(2), 206-210.

Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014), Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563-2582.

Twetman, L., Larsen, U., Fiehn, N.-E., Stecksén-Blicks, C., & Twetman, S. (2009), Coaggregation between probiotic bacteria and caries-associated strains: an in vitro study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 67(5), 284-288.

Twetman, S. (2012), Are we ready for caries prevention through bacteriotherapy? *Brazilian oral research*, 26, 64-70.

Twetman, S., & Stecksén-Blicks, C. (2008), Probiotics and oral health effects in children. *International journal of paediatric dentistry*, 18(1), 3-10.

Uematsu, S., Mogi, M., & Deguchi, T. (1996), Interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and β 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 75(1), 562-567.

Umit Gurton, A., Akin, E., Sagdic, D., & Olmez, H. (2004), Effects of PGI₂ and TxA₂ Analogs and Inhibitors in Orthodontic Tooth Movement. *The Angle Orthodontist*, 74(4), 526-532.

Uzuner, F. D., Kaygısız, E., & Çankaya, Z. T. (2014), Effect of the bracket types on microbial colonization and periodontal status. *The Angle Orthodontist*, 84(6), 1062-1067.

Vainio, H., & Boffetta, P. (1994), Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 235-242.

van Gastel, J., Quirynen, M., Teughels, W., Coucke, W., & Carels, C. (2008), Longitudinal changes in microbiology and clinical periodontal variables after placement of fixed orthodontic appliances. *Journal of periodontology*, 79(11), 2078-2086.

Vicario, M., Santos, A., Violant, D., Nart, J., & Giner, L. (2013), Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 813-819.

Virchow, R. (1863), Lymphatische Geschwülste. *Die Krankhaften Geschwulste*, 2, 563-578.

Vollaard, E., & Clasener, H. (1994), Colonization resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38(3), 409-414.

Von Euler, U. (1934), Contributions to the understanding of the pharmacologic effect of secretions and extracts from secondary male sex glands. *Naunym-Schmeideberg's Archiv für Experimental Pathologie und Pharmakologie*, 175(4), 78-84.

Wada, N., Menicanin, D., Shi, S., Bartold, P. M., & Gronthos, S. (2009), Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells. *Journal of cellular physiology*, 219(3), 667-676.

Waddington, R., & Embery, G. (2001), Proteoglycans and orthodontic tooth movement. *Journal of orthodontics*, 28(4), 281-290.

wang. (2019). Alterations of the oral microbiome in patients treated with the Invisalign system or with fixed appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 156(5), 633-640.

Waldo, C. M., & Rothblatt, J. M. (1954), Histologic response to tooth movement in the laboratory rat: procedure and preliminary observations. *Journal of dental research*, 33(4), 481-486.

Warren, J. S. (1990), Interleukins and tumor necrosis factor in inflammation. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 28(1), 37-59.

Wennström, J. L., Lindhe, J., Sinclair, F., & Thilander, B. (1987), Some periodontal tissue reactions to orthodontic tooth movement in monkeys. *Journal of clinical periodontology*, 14(3), 121-129.

Willis, J. R., & Gabaldón, T. (2020), The human oral microbiome in health and disease: from sequences to ecosystems. *Microorganisms*, 8(2), 308.

Willmot, D. (2008), Orthodontic treatment and the compromised periodontal patient. *European journal of dentistry*, 2(01), 1-2.

Winer, R., O'Donnell, L., Chauncey, H., & McNamara, T. (1970), Enzyme activity in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 41(8), 449-456.

Wise, G., & King, G. (2008), Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 87(5), 414-434.

Wishney, M. (2017), Potential risks of orthodontic therapy: a critical review and conceptual framework. *Australian dental journal*, 62, 86-96.

Wong, D. T. (2006), Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *The Journal of the American Dental Association*, 137(3), 313-321.

Yamaguchi, M. (2009), RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research*, 12(2), 113-119.

Yamaguchi, M., Yoshii, M., & Kasai, K. (2006), Relationship between substance P and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. *The European Journal of Orthodontics*, 28(3), 241-246.

Yamasaki, K., Shibata, Y., Imai, S., Tani, Y., Shibasaki, Y., & Fukuhara, T. (1984), Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *American journal of orthodontics*, 85(6), 508-518.

Yousuf, A., Sidiq, M., Ganta, S., Nagaraj, A., Vishnani, P., & Jan, I. (2017), Effect of freeze dried powdered probiotics on gingival status and plaque inhibition: a randomized, double-blind, parallel study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(1), 116.

Zachrisson, S., & ZACHRISSON, B. U. (1972), Gingival condition associated with orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 42(1), 26-34.

Zhang, L., Liu, W., Zhao, J., Ma, X., Shen, L., Zhang, Y., Jin, F., & Jin, Y. (2016), Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/ β -catenin pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1860(10), 2211-2219.

Ek 2: Bilgi Formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sizi “**Sabit Ortodontik Tedavi Gören Hastalarda Probiyotik Tablet Kullanımı Sonrası Diş Eti Oluğu Sıvısında Değişen Sitokinler**” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz ve/veya yakınlarınız ile tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Lütfen kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları:

Çalışmada herhangi bir risk öngörülmemektedir. Sağlıklı periodontal dokulardan alınacak olan diş eti oluğu sıvısı üzerinden araştırma yapılacaktır. Bu örneklem toplanması sırasında herhangi girişimsel işlem yapılmayacaktır. Travmatik bir durum oluşturulmayacaktır.

Çalışmada Katılımcı/Hastadan alınacak biyolojik örnek:

Ortodontik tedavinizin başlangıç safhasında toplanan diş eti oluğu sıvısından ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden tekrar alınan diş eti oluğu sıvısından değişen sitokin analizi yapılacaktır. TNF- α seviyeleri ve IL-10 salınımındaki değişiklikler belirlenerek klinik seyri değerlendirilecektir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti: Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerimin gizliliği: Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Biruni Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Pınar ALKUMRU ve Dt. Cihan ERDEMİR tarafından bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, doktoru arayabileceğimi biliyorum.

Bilgi:

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının/Vasisinin/Velisinin Adı Soyadı:**İmza/Tarih:****Onama Tanıklık Eden Kişinin Adı Soyadı****İmza/Tarih****Sorumlu Hekim:** Dt. Cihan ERDEMİR**İmza/Tarih****Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Pınar ALKUMRU**İmza/Tarih**

9. İNTİHAL RAPORU

SABİT ORTODONTİK TEDAVİ GÖREN HASTALARDA PROBİYOTİK KULLANIMI SONRASI DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDA DEĞİŞEN SİTOKİNLER

ORJİNALLIK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

%**2**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

3

Submitted to Ege Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%**1**

4

academic.oup.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

acikerisim.uludag.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

73d1e4d3-b33a-44d2-b00c-
7cebdc9a0b8a.filesusr.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

www.takagazete.com.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**