

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TÜM AĞIZ DEZENFEKSİYONU UYGULAMASINA TAKİBEN  
PROBİYOTİK TABLET KULLANIMININ CEP  
REKOLONİZASYONUNA ETKİSİ: MİKROBİYOLOJİK VE KLİNİK  
DEĞERLENDİRME**

**Dt. Eftal YILMAZ**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI  
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI  
Prof. Dr. Onur ÖZÇELİK**

**ADANA-2014**

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TÜM AĞIZ DEZENFEKSİYONU UYGULAMASINA TAKİBEN  
PROBİYOTİK TABLET KULLANIMININ CEP  
REKOLONİZASYONUNA ETKİSİ: MİKROBİYOLOJİK VE KLİNİK  
DEĞERLENDİRME**

**Dt. Eftal YILMAZ**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI  
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI  
Prof. Dr. Onur ÖZÇELİK**

**Bu proje, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi  
tarafından DHF2012D4 No'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**Tez No:.....  
ADANA-2014**

## KABUL VE ONAY

**Periodontoloji** Anabilim Dalı

Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan

“Tüm Ağız Dezenfeksiyonu Uygulamasına Takiben Probiyotik Tablet Kullanımının Cep  
Rekolonizasyonuna Etkisi: Mikrobiyolojik ve Klinik Değerlendirme”  
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarihi:** 00 / 00 / 2014

### TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Onur ÖZÇELİK

Çukurova Üniversitesi

**Başkan**

Prof. Dr. Cenk HAYTAÇ

Çukurova Üniversitesi

**Üye**

Prof. Dr. Deniz ÇETİNER

Gazi Üniversitesi

**Üye**

Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ ÇETİNER

Gazi Üniversitesi

**Üye**

Yrd. Doç. Dr. Ufuk TATLI

Çukurova Üniversitesi

**Üye**

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 00 / 00 / 2014 tarih ve 0000 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Şeref ERDOĞAN  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Doktora tezim ve tüm doktora eğitimim süresince ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile kendime örnek edindiğim, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanım sayın Prof. Dr. Onur ÖZÇELİK ve bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Cenk HAYTAÇ olmak üzere,

Birlikte çalıştığım Periodontoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli asistan arkadaşlarım Murat CÖMERT'e, Mine İdil BALTALI'ya, Bahar ALKAYA'ya ve Seray KEÇELİ'ye,

İstatistiksel değerlendirme aşamasındaki büyük katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU ve Arş Gör Yusuf ARSLAN'a,

***Değerli*** çalışma arkadaşlarım Sevil ESENKURT'a ve Ebru YAVRI'ya,

***Eşim***, hayat arkadaşım ve en büyük destekçim Melike YILMAZ'a,

***Mutluluğumda*** her zaman büyük rolleri bulunan aileme,

***İyi*** günde kötü günde yanımda olan dostlarıma,

***Ruhumun*** derinliklerinden teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

|   | <u>Sayfa No:</u> |
|---|------------------|
| <b>KABUL VE ONAY</b>  | <b>ii</b>        |
| <b>TEŞEKKÜR</b>   | <b>iii</b>       |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>  | <b>iv</b>        |
| <b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>  | <b>vii</b>       |
| <b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>   | <b>viii</b>      |
| <b>ÖZET</b>   | <b>x</b>         |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>xi</b>        |
| <b>1. GİRİŞ</b>   | <b>1</b>         |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>  | <b>2</b>         |
| 2.1. Dental Plak Yapısı   | 2                |
| 2.2. Dental Plak Oluşumu  | 3                |
| 2.2.1. Pelikül Formasyonu   | 3                |
| 2.2.2. Başlangıç Adezyonu ve Bakteri Ataçmanı                         | 3                |
| 2.2.3. Kolonizasyon ve Plak Matürasyonu                               | 4                |
| 2.3. Periodontopatojenler   | 4                |
| 2.4. Periodontal Tedavi   | 6                |
| 2.4.1. Aralıklı Diş Yüzey Temizliği ve Kök Yüzey Düzleştirilmesi      | 8                |
| 2.4.2. Tüm Ağız Dezenfeksiyonu  | 9                |
| 2.4.2.1. Periodontal Tedavide Tüm Ağız Yaklaşımı                      | 11               |
| 2.4.2.2. Tüm Ağız Dezenfeksiyonunun Klinik ve Mikrobiyolojik Etkileri | 13               |
| 2.5. Antibiyotikler   | 18               |
| 2.6. Probiyotikler  | 19               |
| 2.6.1. Diş hekimliğinde probiyotik kullanımı                          | 22               |
| 2.6.1.1. Diş Çürüğünün Önlenmesinde Probiyotik Kullanımı              | 22               |
| 2.6.1.2. Periodontolojide Probiyotik Kullanımı                        | 23               |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | <b>26</b>        |
| 3.1. Hastalar   | 26               |
| 3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri                   | 26               |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.1.2. Hastaların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri   | 26        |
| 3.2. Randomizasyon ve Çalışma Grupları              | 27        |
| 3.3. Çalışma Ürünü                                  | 27        |
| 3.4. Çalışma Protokolü                              | 28        |
| 3.5. Klinik Ölçümler                                | 28        |
| 3.5.1. Plak İndeks                                  | 28        |
| 3.5.2. Gingival İndeks                              | 29        |
| 3.5.3. Kanama İndeksi                               | 29        |
| 3.5.4. Cep Derinliği                                | 30        |
| 3.5.5. Diş Eti Çekilmesi                            | 30        |
| 3.5.6. Klinik Ataçman Seviyesi                      | 30        |
| 3.6. Mikrobiyal Analiz                              | 30        |
| 3.6.1. Mikrobiyal Örneklerin Toplanması             | 30        |
| 3.6.2. Mikrobiyal İnceleme                          | 31        |
| 3.7. İstatistiksel Analiz                           | 34        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                  | <b>35</b> |
| 4.1. Klinik Değerlendirme Bulguları                 | 35        |
| 4.1.1. Plak İndeks Bulguları                        | 35        |
| 4.1.2. Gingival İndeks Bulguları                    | 35        |
| 4.1.3. Kanama İndeksi Yüzdesi Bulguları             | 36        |
| 4.1.4. Cep Derinliği Bulguları                      | 36        |
| 4.1.5. Diş Eti Çekilmesi Bulguları                  | 37        |
| 4.1.6. Klinik Ataçman Seviyesi Bulguları            | 38        |
| 4.1.7. Plak Varlığı Yüzdesi Bulguları               | 40        |
| 4.1.8. İnflamasyonlu Diş Eti Yüzdesi                | 41        |
| 4.1.9. Bölge Bazında Cerrahi İşlem İhtiyacı Yüzdesi | 41        |
| 4.1.10. Diş Bazında Cerrahi İşlem İhtiyacı Yüzdesi  | 42        |
| 4.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme Bulguları         | 44        |
| 4.2.1. Tükürük                                      | 44        |
| 4.2.2. Dil  | 47        |
| 4.2.3. Subgingival Plak                             | 50        |
| 4.2.4. Supragingival Plak                           | 53        |

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| <b>5. TARTIŞMA</b> | <b>56</b> |
| <b>6. SONUÇLAR</b> | <b>66</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>   | <b>67</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>    | <b>75</b> |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

|  | <u>Sayfa No:</u> |
|--|------------------|
| <b>Çizelge 2.1.</b> Periodontal tedavi sırası  | 8                |
| <b>Çizelge 2.2.</b> Aynı TAD protokolünü uygulamış olan farklı klinik çalışmalardan derleme                                | 15               |
| <b>Çizelge 2.3.</b> TAD protokolü dışındaki, farklı tüm ağız konseptlerini uygulamış çalışmalardan derleme                 | 16               |
| <b>Çizelge 2.4.</b> Farklı tedavi stratejilerindeki mikrobiyal değişim (Çizelge 2.2 ve 2.3'teki çalışmalara değinilmiştir) | 17               |
| <b>Çizelge 2.5.</b> Probiyotik türlerinin ağız sağlığı üzerine etkisini gösteren klinik çalışmalar                         | 23               |
| <b>Çizelge 2.6.</b> Probiyotiklerin periodontal sağlık üzerine etkili olabileceğine dair teorik ihtimaller                 | 24               |
| <b>Çizelge 2.7.</b> Periodontal hastalıklar üzerine yapılan probiyotik çalışmaları ve probiyotik bakteri türleri           | 25               |
| <b>Çizelge 3.1.</b> Klinik ölçümlerin, probiyotik ve plasebo tabletlerin uygulama aralıkları                               | 32               |
| <b>Çizelge 3.2.</b> Çalışma akış grafiği   | 33               |
| <b>Çizelge 4.1.</b> Pİ, Gİ, Kİ, CD, DEÇ, KAS bulguları   | 39               |
| <b>Çizelge 4.2.</b> Sığ, orta, derin kategorizasyonuna göre CD skorları  | 40               |
| <b>Çizelge 4.3.</b> PVY, İDEY, BBCİİY, DBCİİY bulguları  | 43               |
| <b>Çizelge 4.4.</b> Tükürükteki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri   | 45               |
| <b>Çizelge 4.5.</b> Tükürükteki bakteri türlerinin ortalama ΔLog10 cfu/ml değerleri  | 46               |
| <b>Çizelge 4.6.</b> Dildeki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri   | 48               |
| <b>Çizelge 4.7.</b> Dildeki bakteri türlerinin ortalama ΔLog10 cfu/ml değerleri  | 49               |
| <b>Çizelge 4.8.</b> Subgingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri                                | 51               |
| <b>Çizelge 4.9.</b> Subgingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama ΔLog10 cfu/ml değerleri                               | 52               |
| <b>Çizelge 4.10.</b> Supragingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri                             | 54               |
| <b>Çizelge 4.11.</b> Supragingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama ΔLog10 cfu/ml değerleri                            | 55               |



## KISALTMALAR DİZİNİ

|                |  |
|----------------|--|
| A. a           | : Actinobacillus actinomycetemcomitans                   |
| ADYTKYD        | : Aralıklı diş yüzey temizliği kök yüzey düzleştirilmesi |
| B. forsythus   | : Bacteroides forsythus                                  |
| BANA           | : Benzoyl-DL-arginine-naphtylamide                       |
| BBCİİY         | : Bölge bazında cerrahi işlem ihtiyacı yüzdesi           |
| C. ochracea    | : Capnocytophaga ochracea                                |
| C. rectus      | : Campylobacter rectus                                   |
| CD             | : Cep derinliği  |
| CFU            | : Colony forming units                                   |
| CHX            | : Klorheksidin   |
| DBCİİY         | : Diş bazında cerrahi işlem ihtiyacı yüzdesi             |
| DEÇ            | : Diş eti çekilmesi                                      |
| DYT            | : Diş yüzey temizliği                                    |
| E. corrodens   | : Eikenella corrodens                                    |
| E. nodatum     | : Eubacterium nodatum                                    |
| F. nucleatum   | : Fusobacterium nucleatum                                |
| Gİ             | : Gingival indeks  |
| İDEY           | : İnflamasyonlu diş eti yüzdesi                          |
| KAS            | : Klinik ataçman seviyesi                                |
| Kİ             | : Kanama indeksi   |
| KYD            | : Kök yüzey düzleştirilmesi                              |
| L. acidophilus | : Lactobacillus acidophilus                              |
| L. brevis      | : Lactobacillus brevis                                   |
| L. casei       | : Lactobacillus casei                                    |

|                |                             |
|----------------|-----------------------------|
| L. reuteri     | : Lactobacillus reuteri     |
| L. rhamnosus   | : Lactobacillus rhamnosus   |
| OHE            | : Oral hijyen eğitimi       |
| P. gingivalis  | : Porphyromonas gingivalis  |
| P. intermedia  | : Prevotella intermedia     |
| P. micros      | : Peptostreptococcus micros |
| P. nigrescens  | : Prevotella nigrescens     |
| PCR            | : Polymerase chain reaction |
| PI             | : Plak indeks               |
| PVY            | : Plak varlığı yüzdesi      |
| S. intermedius | : Streptococcus intermedius |
| S. mitis       | : Streptococcus mitis       |
| S. mutans      | : Streptococcus mutans      |
| S. oralis      | : Streptococcus oralis      |
| S. rattus      | : Streptococcus rattus      |
| S. salivarius  | : Streptococcus salivarius  |
| S. sanguis     | : Streptococcus sanguis     |
| S. uberis      | : Streptococcus uberis      |
| T. denticola   | : Treponema denticola       |
| T. forsythia   | : Tannerella forsythia      |
| TAD            | : Tüm ağız dezenfeksiyonu   |
| WHO            | : Dünya sağlı örgütü        |

## ÖZET

### TÜM AĞIZ DEZENFEKSİYONU UYGULAMASINA TAKİBEN PROBİYOTİK TABLET KULLANIMININ CEP REKOLONİZASYONUNA ETKİSİ: MİKROBİYOLOJİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Bu çalışmanın amacı tüm ağız dezenfeksiyonundan sonra oral olarak uygulanan Streptococcus oralis KJ3, Streptococcus uberis KJ2 ve Streptococcus rattus JH145 içeren probiyotik tabletlerin kronik periodontitisli hastaların tedavisinde etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı 48 kronik periodontitis hastası dahil edildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların başlangıç klinik ölçümleri (cep derinliği, ataçman kaybı, gingival çekilme, plak indeks, gingival indeks, sondalamada kanama, mobilite) ve mikrobiyal örnekler (subgingival, supragingival, tükürük, dil) alınmasından sonra hastaların periodontal tedavilerine başlandı. Başlangıç periodontal tedavi tüm ağız dezenfeksiyonu yaklaşımına göre yapıldı. Hastalar tedavi sonrası on iki hafta günde üç kere probiyotik tablet (24 hasta-Test Grubu) veya on iki hafta günde üç kere plasebo tablet (24 hasta-Kontrol Grubu) kullanımlarına göre ikiye ayrıldı. Başlangıç, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ay olmak üzere hastalardan klinik ve mikrobiyolojik ölçümler alındı. Altı aylık çalışma periyodu sonunda hastaların periodontal sağlıklarını değerlendirmek amacıyla klinik ve mikrobiyolojik ölçümler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bu çalışmanın sonucunda, her iki tedavi grubunda da periodontal sağlığın istatistiksel olarak anlamlı derecede geliştiği ve tedavi grupları arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Tüm ağız dezenfeksiyonu, periodontal tedavi, infeksiyöz hastalık, kronik periodontitis, probiyotik

## ABSTRACT

### CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFECTS OF PROBIOTICS USAGE AFTER FULL MOUTH DISINFECTION IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS

The purpose of this study was to investigate the effects of orally administered tablets containing *Streptococcus oralis* KJ3, *Streptococcus uberis* KJ2 ve *Streptococcus rattus* JH145 after full mouth disinfection on periodontal health of patients with cronic periodontitis.

48 systemically healty patients with cronic periodontitis were included the study. The patients were divided randomly into two groups. All patients' treatment was started after recording initial clinical measurements (pocket depth, attachment loss, gingival recession, plaque index, gingival index, bleeding on probing) and collecting microbial samples (subgingival, supragingival, saliva, tongue). Initial periodontal treatment was performed according to full mouth disinfection protocol. Patients were divided as control group (24 patients - FMD+Plasebo tablets for 12 weeks/3 tablets per day) and test group (24 patients – FMD+Probiotic tablets for 12 weeks/3 tablets per day). The clinical measurements recording and microbial sample collecting were repeated at 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup> week. At the end of the 24 weeks, the clinical and the microbial data were statistically analyzed.

The results of this study showed that treatment groups provided statistically significant improvement on periodontal health while there were no differances between groups.

**Key words:** Full mouth disinfection, periodontal treatment, infectious diseases, cronic periodontitis, probiotic

# 1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, etiolojisinde primer olarak bakteriyel dental plağın rol oynadığı, tedavi edilmediğinde destek dokuların ağrısız yıkımıyla sonuçlanan, diş kaybına neden olup hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, polimikrobiyal, multifaktöriyel, kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu yıkımlar bakteri plağındaki mikroorganizmaların patojenik enzimleriyle direk olarak ve/veya vücut savunmasını etkileyerek yani indirekt olarak oluşur. Bakteriyel plak yokluğunda, periodonsiyumu etkileyen sistemik hastalıklardan hiçbirinin periodontitisi başlatıcı etkisi yoktur.

Standart periodontal tedavi bakteri plağının mekanik olarak supragingival ve subgingival bölgeden uzaklaştırılmasına dayanır. Bu aşamada dişlerin üzerindeki ve etrafındaki ceplerden bakteri birikintileri uzaklaştırılır ve kök yüzeyleri düzleştirilir. Bu işlemlerle gingival inflamasyona neden olan diş ve yakın çevresi ile ilişkili etkenler uzaklaştırılır. Periodontal tedavinin etkinliğini arttırabilmek için uygulanan tüm ağız dezenfeksiyonu olarak adlandırılan yöntemde ise, tüm ağız kök düzenlemesi (24 saat içerisinde, iki seans) ve beraberinde çeşitli lokal antiseptikler kullanılarak daha iyi mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır.

İnsan sağlığı için yararlı etkilerinden dolayı besinlere eklenen bakteriler probiyotik olarak adlandırılır. Probiyotikler; ağızdaki yüzeylere bağlanma, ağızdaki patojenlere karşı antimikrobiyal madde üretme, bağışıklık sistemini kuvvetlendirme, ağız içerisindeki çevresel durumu değiştirme gibi ağız sağlığını olumlu yönde etkileyebilecek özelliklere sahiptir.

Literatürde tüm ağız dezenfeksiyonu ile probiyotik tablet kullanımı hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır, daha ileri ve yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada iki ayrı tedavi seçeneğinin beraber kullanımının etkinliği klinik ve mikrobiyolojik parametreler ile değerlendirilecektir. Çalışmamız probiyotik tablet olarak Streptococcus oralis KJ3, Streptococcus uberis KJ2 ve Streptococcus rattus JH145 streptokok türlerinin kullanıldığı ilk klinik çalışma niteliği taşıması bakımından orijinaldir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dental Plak Yapısı

Biyofilm, canlı veya cansız, nemli bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polisakkarid matriks içine gömülü halde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluktur. Değişik mikrobiyal türlerin, kendilerini çevresel etkenlerden korumak ve besin kaynağını daha verimli kullanmak için oluşturdukları mikro-ekosistem olarak da tanımlanabilir. Biyofilme sahip mikroorganizmalar, besin yoksunluğu, pH değişiklikleri, oksijen radikalleri, dezenfektanlar, fagositoz ve antibiyotiklere karşı planktonik (serbest haldeki) hücrelerden daha dirençlidir. Biyofilmin büyük bir bölümünü oluşturan eksopolisakkaritler (EPS) savunmada önemli rol oynayan moleküllerdir. Eksopolisakkaritler bulunduğu bakteriyi inflamatuvar hücrelerin fagositozundan, antibiyotiklerin etkisinden korurlar. Bakteri biyofilm oluşumunu hücreden hücreye yollanan iletişim sinyalleri aracılığıyla kontrol etmektedir. Bu sinyal sistemi "quorum sensing" olarak adlandırılmaktadır. Quorum sensing sisteminin bakteriye getirdiği pek çok avantaj vardır. Bu sistem sayesinde bakteri davranışlarını koordine ederek, besin kaynaklarına adaptasyon geliştirir. En önemlisi, infeksiyon sırasında virülans faktörlerinin regülasyonu sonucu konak immün yanıtının yetersiz kalmasına yol açabilir. Ağız içi de bakterilerin yaşaması için çekici bir ortam olup, bakterilerin bu bölgede biyofilm oluşturarak yaşamasında önemli bir etkiye sahiptir. Periodontal hastalıklarda büyük rol oynayan dental plak da biyofilm yapısındadır. Dental plak başlıca mikroorganizmalardan oluşur. Bir gram dental plakta (ıslak ağırlık) yaklaşık olarak  $10^{11}$  bakteri bulunur<sup>1,2</sup>. Bulduğu bölgeye göre supragingival ve subgingival olmak üzere ikiye ayrılır. Supragingival plak, diş eti marjiniinde ve marjinin koronalinde konumlanırken, subgingival plak diş eti marjinin apikalinde, diş ile diş eti arasında konumlanır. Supragingival plak çok katlı bakteriyel morfolerinin akümüasyonu sonucu oluşmuş farklı katmanlara sahip bir organizmaya benzer. Gram (+) kok ve kısa rodler dişin yüzeyinde predominant halde bulunurken, spiroketler gibi gram (-) rod ve filamentler matür plağın diş yüzeyinde predominanttır. Subgingival mikrobiyal ortam, kan elemanlarını

barındırması ve sahip olduğu düşük redoks potansiyeli nedeniyle supragingival plaktan farklılık gösterir ve anaerobik bir ortamdır.

## **2.2. Dental Plak Oluşumu**

Dental plak oluşumu başlıca 3 ana faza ayrılabilir : (1) Diş yüzeyinde pelikül formasyonu, (2) Başlangıç adezyonu ve bakteri ataçmanı, (3) Kolonizasyon ve plak matürasyonu

### **2.2.1. Pelikül Formasyonu**

Diş yüzeyini tüm birikimlerden çok iyi bir şekilde arındırdıktan sonra nanosaniyeler içinde, pelikül denen tükürük benzeri ince bir tabaka yüzeyi tekrar kaplar. Oral kavitedeki tüm yüzeyler (yumuşak ve sert yüzeyler) pelikül ile kaplıdır. Bu pelikül, glikoproteinler (müsin), prolinden zengin proteinler, fosfoproteinler (staterin gibi), histidinden zengin proteinler ve enzimler ( $\alpha$ -amilaz gibi) gibi bakteri reseptörlerinin bağlanabileceği yüzey alanlarına sahip komponentler içerir. Diş yüzeyindeki pelikülün yüzeye tutunmasında elektrostatik, van der Waals ve hidrofobik kuvvetler rol oynar. Pelikülün spesifik komponentleri tutunduğu yüzeyin özelliğine bağlıdır. Tutunduğu yüzeyin fiziksel ve kimyasal doğası, pelikülün kompozisyon, konfigürasyon, yoğunluk ve tamponlama gibi fizikokimyasal özelliklerini etkiler<sup>3,4,5,6,7</sup>.

### **2.2.2 Başlangıç Adezyonu ve Bakteri Ataçmanı**

Başlangıç olarak Brown hareketi, mikroorganizmaların sedimantasyonu, sıvı akışı veya aktif bakteriyel hareketler gibi etkenlerle bakterilerin yüzeye rastgele temasları gerçekleşir. Bu sayede bakteri diş yüzeyine taşınmış olur. Elektrostatik ve van der Waals gibi kuvvetlerin etkisiyle belirli bir mesafeden (50 nm) bakteri ile yüzey arasında geri dönüşümlü adezyon gerçekleşir. Bu aşamaya başlangıç adezyonu denir. Başlangıç adezyonundan sonra bakteri ve yüzey arasında spesifik etkileşimler (kovalent, iyonik, hidrojen bağ) sonucunda sıkı bağlantı gözlenir. Bakteriler kendilerine özgü reseptörleriyle peliküle tutunurlar. Her Streptokok ve Actinomyces türünün spesifik tükürük moleküllerine bağlanma yeteneği vardır<sup>8,9,10</sup>. Streptokoklar (özellikle

*Streptococcus sanguis*) erken kolonize olan başlıca bakterilerdir. Asidik prolinden zengin proteinlere ve  $\alpha$ -amilaz, sialik asit gibi pelikılda bulunan reseptörlere bağlanır. *Actinomyces* türlerinin de erken kolonize olma özellikleri vardır, örneğin *Actinomyces viscosus*'un fimbriyası adezin içerir ve spesifik olarak pelikılda bulunan prolinden zengin proteinlere bağlanabilir.

### **2.2.3 Kolonizasyon ve Plak Matürasyonu**

Yüzeğe sıkıca tutunmaya başlayan mikroorganizmalar büyüyerek ve sayıca artarak birbiri ile etkileşime girmeye başlarlar. Bakteriler arasındaki birbirini tanıma olayına koagregasyon denir. *Veillonellae*, *capnocytophagae* ve *prevotella*, streptokok ve *actinomyces* ile koagregasyon gösterirken *fusobacteria* insanın oral florasondaki tüm bakteri türleri ile koagregasyon gösterir. Bu sayede bakteriler birbirlerine tutunarak sayıları katlanarak artar ve plak matürasyonu gözlenir.

### **2.3. Periodontopatojenler**

Periodontal hastalıkların, subgingival plakta bulunan anaerobik ve kapnofilik bakterilerin neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyon olduğu düşünülmektedir<sup>11,12</sup>. Bu bakteriler direk ve indirek etkileriyle periodontal dokuda yıkıma neden olurlar. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) periodontal hastalıklarla ilişkili olan gr (-) bakteriler olarak tespit edilmişlerdir<sup>13</sup>.

*Porphyromonas gingivalis*: *P. gingivalis* non-motil, zorunlu anaerobik, gr (-), pleomorfik rod'dur. Oldukça yıkıcı bir periodontal patojendir. Sahip olduğu fimbria adezyonu sağlarken, kapsülüyle fagositoza karşı kendini korur. Proteaz, hemolizin ve kollajenaz gibi çeşitli virülans faktöre sahiptir. Polimorfonükleer lokositlerin migrasyonunu engeller ve sitokin üretimini etkiler. Ayrıca yumuşak dokuya invaze olma özellikleri vardır. Doku içine invaze olma özelliği in vitro olarak dişeti epitelyal hücre modeli üzerinde yapılan çalışmayla 1992 yılında



yayınlanmıştır<sup>14</sup>. Periodontal patojen olan *P. gingivalis*'in kalp ve aortik endotel hücrelerinde de bulunabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. *P. gingivalis*'in, dişeti epitel hücrelerine invazyonu ani ve yaygın olarak gelişir. 15 dakikada *P. gingivalis*, hücre çekirdeğinin etrafında daha yoğun olmak üzere hücre içerisinde konumlanır<sup>15</sup>. Başlangıç tutunmasında majör olarak fimbrialar gerekir fakat fimbriaların varlığı maksimum invazyon için yeterli değildir<sup>16</sup>. Bunun için ek olarak adhezin ve/veya invazinlere gerek vardır. Dişeti epitel hücrelerine doğru invazyona benzer şekilde olarak, endotel hücrelerine doğru invazyon da mikrofilamentlerin ve mikrotübüllerin düzenlenmelerini gerektiren bir durumdur<sup>17</sup>. *P. gingivalis*, hücre içine girdikten sonra otofagozomlara benzer multimembranöz vaküoller oluşturur. Bunun sayesinde *P. gingivalis*, otofagositik yolları sömürmek ve lizozomların endositik yollarından kaçınmak üzere strateji geliştirmiş olur. Bu durum, sadece bakterinin ömrünü uzatmayarak aynı zamanda hücrenin fizyolojik durumu üzerinde de büyük değişikliklere neden olur.

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: *A. a*, erişkin periodontitis lezyonlarında yüksek oranda tespit edilen ve subgingival bölgede kolonize olarak periodontal hastalık oluşumuna neden olduğu kanıtlanmış bir mikroorganizmadır<sup>18</sup>. *A. a* küçük, kısa (0.4-1 µm), yuvarlak uçlu, düz veya kıvrımlı rod'dur. Non-motil ve gr (-) 'tir. Birçok biyotipi ve 5 serotipi (serotip a,b,c,d,e) vardır. Lipopolisakkarit (endotoksin), lökotoxin, kollajenaz ve proteaz gibi çeşitli virülans faktörlere sahiptir. *A. a*'nın patojenitesinde özellikle lökotoxin büyük rol oynar.

*Tannerella forsythia*: *T. forsythia* non-motil, iğne şekilli, zorunlu anaerobik, gr(-) , pleomorfik rod'dur. İmmünoglobulinleri ve kompleman sistemdeki faktörleri yıkıcı özelliğe sahip proteolitik enzimler üretir. Apoptotik hücre ölümünü indüklemektedir.

*Prevotella intermedia* ve *Prevotella nigrescens*: *Prevotella* türleri küçük, yuvarlak uçlu, non-motile, gr (-) rod'lardır. *P. gingivalis*'ten daha az virülans ve daha az proteolitikdir.

*Campylobacter rectus* (C. rectus): Periodontitiste gözlenen nadir motil organizmalardandır. Gr (-), kıvrımlı veya helikal, kısa rod'dur. A. a gibi lökotoxin salgılar. P. gingivalis'ten daha az virülans ve daha az proteolitikdir.

*Fusobacterium nucleatum* (F. nucleatum): Gr (-), kesik uçlu, basildir. Mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerin apoptotik hücre ölümünü indükleyerek lökositlerden sitokin, elastaz ve oksijen radikallerinin salınımını tetikleyebilir. Kolonizasyonda büyük bir köprü görevi görür.

Eubacterium türleri: Eubacterium gr (+), zorunlu anaerobik, küçük, pleomorfik rod'lardır.

Spiroketler: Spiroketler spiral, motil mikroorganizmalardır. T. denticola, Treponema vincentii, Treponema socranskii (genellikle periodontitis ile ilişkilidirler) ve Treponema pallidum (sifiliz ile ilişkilidir) gibi türleri kapsar. Epitel ve bağ dokuya penetre olabilmeleri özellikleri vardır. Kimi spiroketlerin kollajene hatta dentine invaze olabilmeleri yetenekleri vardır. T. denticola immünoglobulinleri ve kompleman faktörleri yıkan proteolitik enzimlere sahiptir.

#### **2.4. Periodontal Tedavi**

Periodontal hastalıklar gingival dokulara yakın diş yüzeylerinde bakterilerin kolonizasyonları ile başlayıp ilerleyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Periodontal yıkım periodontal cepteki periodontopatojenlerin lokal ve sistemik konak savunma mekanizmalarını aşmaları sonucu periodontal yıkım gerçekleşmektedir. Bu tür yıkım farklı durumlar ortaya çıkarabilmektedir. Periodontopatojen bakteri türlerinin [A. a, P. gingivalis, P. intermedia, Bacteroides forsythus (B. forsythus), E. Corrodens, F. nucleatum, Peptostreptococcus micros (P. micros), C. rectus, Selenomonas türleri, Eubacterium türleri, spiroketler] total miktarlarında artış, konak yanıtında değişiklik (artmış yanıt veya azalmış yanıt) ve yararlı türlerin [Actinomyces türleri, Capnocytophaga ochracea (C. ochracea), Streptococcus mitis (S. mitis), Streptococcus sanguis (S. sanguis) II, Veillonella parvula] miktarında azalma olarak gösterilmektedir<sup>19</sup>.

Konak yanıtındaki değişiklikler, herediter faktörler ve ağız bakımında yetersizlik veya tütün ürünleri kullanımı gibi çevresel faktörlerle açıklanabilir.

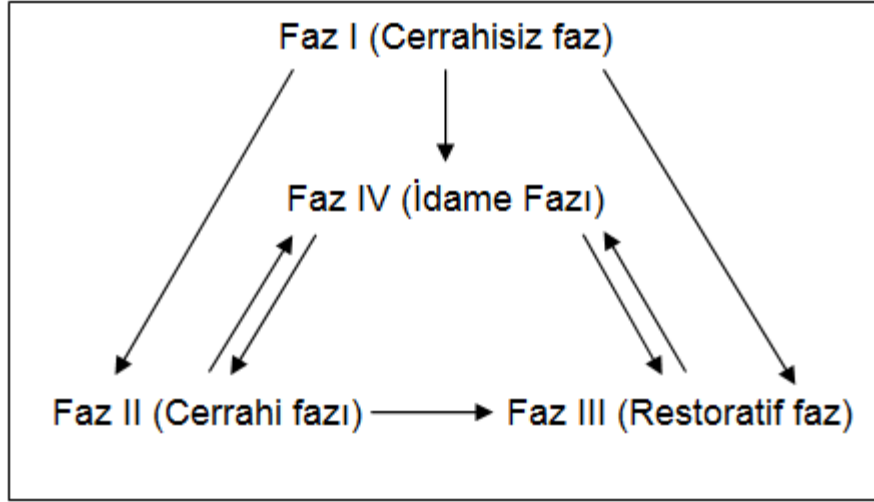
A. a, T. forsythia ve P. gingivalis periodontal hastalıklarda rol oynayan anahtar periodontopatojenler kabul edilirler ve ayrıca P. intermedia, C. rectus, P. micros, F. nucleatum, Eubacterium nodatum (E. nodatum), Streptococcus intermedius (S. intermedius) ve spiroketler periodontal yıkım ile ilişkilidirler. Bu türlerin çoğunluğu, sadece subgingival floranın değil, ayrıca oral mukoza, dil ve tonsillerde ve tükürükte de bulunmaktadır.

Klinik seviyede konak yanıtı değiştirilemediği için periodontal tedavi ile primer olarak periodontal patojenlerin eliminasyonu ve daha uygun bir çevrenin yeniden oluşturulması hedeflenmektedir.

Periodontal hastalıkların tedavisinde primer amaç bakterilerin kolonize olmalarını engellemektir.

Günümüzde altın standart olarak kabul edilen yaklaşım, mekanik periodontal tedavi ile (diş yüzey temizliği, kök yüzey düzleştirilmesi) hastalığa neden olan etiyolojik faktörlerin önlenmesinin amaçlanmasıdır. Bu amaçla periodontal faz I tedavi ile diş yüzeyleri temizlenmeli, kök yüzeyleri düzleştirilmeli, uyumsuz restorasyonların marjinleri gibi lokal faktörlerin uzaklaştırılmaları gerekmektedir. Ağız ortamında enfeksiyon odağı olan tüm depozitlerin uzaklaştırılmasını takiben hastaların optimal plak kontrolünü uygulayabilecekleri motivasyon sağlanmalıdır. Faz I tedaviden sonra hekimin uygun gördüğü aralıklarla hasta kontrol edilmelidir. Hekim faz I tedavi etkilerini değerlendirdiği bu dönemde hastalığın gidişatı ve hasta açısından gerekli ve uygun görürse periodontal cerrahi işlemleri içeren periodontal faz II tedaviyi uygulayabilir. Genellikle faz II tedavi ihtiyacına, faz I tedaviden sonra en az 1-3 ay sonra karar verilebilirken bu dönem 9 ay gibi bir süreye de uzayabilir<sup>20</sup>. Faz II tedaviden sonra gerekliliğe göre restoratif faz olan faz III tedavi ile hastaya optimum çiğneme fonksiyonu kazandırmak amacı ile final restorasyonlar, hareketli-sabit protezler yapılır. Ağız ortamının dinamikliği ve değişkenliği, tedavi olan hastaların takibini gerekli kılmaktadır. Bu nedenle idame fazı olan faz IV periodontal tedavi ile hastanın periodik olarak kontrolü oldukça önemlidir.

**Çizelge 2.1.** Periodontal tedavi sırası



Pek çok vakada diş yüzey temizliği ve kök yüzeylerinin düzleştirilmesi periodontal hastalıkların tedavisinde yeterli olsa da bazı vakalarda sistemik veya lokal olarak kemoterapötiklerin destekleyici amaçlı kullanımları gerekebilmektedir. Periodontal hastalığın sistemik hastalıklarla ilişkili yıkıcı türlerinde veya sistemik etkilerin bulunduğu akut durumlarda tedaviye destek amaçlı kullanılabilirler. Fakat bu kullanımlara rağmen biofilm tabakasının mikroorganizmaları koruyucu özelliği ve bu organizmaların antibiyotiklere direnç geliştirmeleri tedavi stratejilerinin yeniden gözden geçirilmelerini gerektirmiştir.

Periodontal tedaviye destek olarak kullanılan klinik terapötik yarar sağlayan kimyasal maddelere kemoterapötik ajanlar denilmektedir. Anti-enfektif ajan olarak, bakterilerin sayısını azaltmak amacıyla kullanılan antibiyotikler, bakterilerin çoğalmalarını veya metabolizmalarını inhibe etme amacıyla kullanılan antiseptikler, konağın yanıtını düzenlemek amacıyla kullanılan non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar ve sub-antimikrobiyal doz doksisilin gibi ajanlar periodontal hastalığın tedavisine destekleyici olarak kullanılmaktadırlar.

#### **2.4.1. Aralıklı Diş Yüzey Temizliği ve Kök Yüzey Düzleştirilmesi**

Diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemi etkili periodontal tedavi seçeneklerinin başında gelmektedir<sup>21,22</sup>. Periodontitis hastalarının tedavisinde diş yüzey temizliği, kök yüzey düzleştirme işlemleri hasta ve

hekimin tercihi ile hastayı yormamak ve hastanın oral hijyen motivasyonunun değerlendirilmesi adına genelde bir-iki hafta aralıklarla bölgesel olmak üzere gerçekleştirilmektedir. Aralıklı diş yüzey temizliği kök yüzey düzleştirilmesi (ADYTKYD) tedavi seçeneğinde hastanın tedavi seansı sayısının artması olumsuz bir özellik gibi görünse de hastanın daha sık takip edilmesi oral hijyen yetersizliği açısından erken müdahale şansını ortaya çıkarmaktadır.

#### **2.4.2. Tüm Ağız Dezenfeksiyonu**

Periodontitis, bakteriyel enfeksiyon ile çevresel ve sistemik risk faktörlerinin modifiye ettiği konak cevabı arasındaki karmaşık etkileşim sonucu ortaya çıkan polimikrobiyal, multifaktöriyel, inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal cebin mekanik debridmanı spesifik olmadan plağın tümünün azalmasını hatta ekolojik bölgenin kısmı yok oluşunu sağlasa da zamanla bölgede yeniden bakterilerin organize olması söz konusudur. Cep içerisinde bakterilerin yeniden oluşması ve yeniden kolonize olmaları tedaviden sonra 3-7 gün içerisinde gerçekleşir ve neredeyse tedavi öncesindeki değerlere ulaşır<sup>23</sup>. Periodontitisli bireylerde *A. a.*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* gibi kilit periodontopatojenlerin dil, mukoza, tükürük ve bademcik gibi bölgelerde kolonize olabildikleri gözlenmiştir<sup>24</sup>. Ancak tedavi edilmiş bölgelerde yeniden popülasyonun oluşmasında bakterilerin ceplerden mi yoksa diğer ağız içi ekolojik habitatlardan mı köken aldığı bilinmemektedir.

Diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirmesinden hemen sonraki iyileşme dönemi, tedavinin sonucu belirleyecek kadar önemli bir etkiye sahiptir. Genel olarak tedavi sonrası cep içi yararlı türlerin kolonizasyonu optimal iyileşmeyi sağlayacaktır. Cep iyileşmesinde baskın olarak patojenik olmayan türlerin erken kolonizasyonu, bu sahipsiz habitata daha hızlı yerleşebilmeleri, patojenik türlerin egemenliği ele geçirmelerini engelleyebilir. Bunun yanı sıra periodontal ceplerin diğer ağız içi ekolojik habitatlardan gelen patojenik türlerle kolonize olabilmesi muhtemeldir. Ayrıca tükürük akışı, periodontal sond, muayene sondu ve oral hijyen ekipmanlarının bir bölgeden bir bölgeye mikroorganizma transferine neden olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle subgingival bölgedeki ve diğer çeşitli ağız içi

habitatlardaki periodontal patojenlerin kontrol altına alınması ile rekolonizasyon riskinin azaltılması büyük yararlar sağlayabilir.

Yapılan bir derlemede, Quirynen et al.<sup>25</sup> periodontal patojenlerin çeşitli ekolojik bölgelerde bulunduğunu ve hem kişiden kişiye hem de bölgeden bölgeye bulaşıcılığının söz konusu olabileceğine detaylı olarak değinmiştir. Ayrıca periodontopatojenlerin klinik önemini ve çeşitli etkenlerle ağız içi translokasyona neden olabileceğini tartışmıştır. Bu bulgular periodontal tedavide bölge bölge uygulanan tedavi yerine tüm ağız yaklaşımının gerekliliğini güçlendirmiştir.

Bu nedenlerle “Tedavisi devam eden hastalarda daha az patojenik bir ekosistem sağlanmadan bu periodontopatojenlerin; tedavi edilmemiş ceplerden veya ağız içi diğer bölgelerden tedavi edilmiş ceplere translokasyonu söz konusu olabilmektedir” hipotezine dayanarak Quirynen, tüm ceplerin 24 saat içerisinde iki seansta diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemlerine ilaveten ağız içi tüm bölgelerde antiseptik ajan kullanarak tüm ağız dezenfeksiyonu fikrini ortaya atmıştır<sup>26</sup>. TAD yaklaşımında; mekanik debridmanın 24 saat içerisinde takviye dezenfeksiyonla bitirilmesi ile birlikte, başlangıç iyileşme periyodunda hastanın evde klorheksidin kullanmasıyla, tedavi edilmiş ceplerin tedavi edilmemiş ceplerden veya ağız içi diğer bölgelerden bakterilerin translokasyonla yeniden enfekte olma ihtimali azaltılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada kısmi dişsiz hastalara uygulanan implantlar mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmiş ve periodontopatojenlerin ağız içerisinde translokasyonunun söz konusu olduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>. Eğer bu translokasyon hızlı bir şekilde geliyorsa kök yüzey düzleştirmesi yapılan derin ceplerde yeni ve daha az patojenik patojenik ekosistem oluşmadan tedavi edilmeyen ceplerden ya da, diğer intraoral çevrelerden kaynaklanan patojen bakterilerin yeniden kolonizasyonu söz konusu olabilecektir. Bu hipotez TAD’ın klinik ve mikrobiyolojik başarısını desteklemektedir.

Quirynen et. al. 24 saat içerisinde tamamlanan TAD’ın bakteriyemiye neden olarak immün cevabı tetiklediğini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar

oluşturulan immün cevabın bu tedavi yönteminin avantajı olduğunu düşünmektedirler<sup>28</sup>.

#### **2.4.2.1 Periodontal Tedavide Tüm Ağız Yaklaşımı**

Axelsson ve arkadaşları 1980'li yılında İsveçli okul çağındaki çocuklarda tüm ağız yaklaşımını uygulamıştır<sup>29</sup>. Çalışmalarında çocuklardaki başlangıç yüksek bakteri konsantrasyonu oranını ortadan kaldırmak için profesyonel diş temizliği ile beraber klorheksidin ve florid jel uygulaması söz konusu olmuştur. Mombelli et al. en derin cep yerine, tüm 3 mm ve ve daha derin periodontal ceplere tetrasiklin fiber yerleştirerek tüm ağız periodontal tedavi protokolünü uygulamıştır<sup>30</sup>. Tüm ağız periodontal tedavi grubunda tetrasiklin fiber uygulamasından önce tüm dişler supragingival olarak temizlenip hastalara % 0.2 klorheksidin gargara kullanılmıştır. Bölgesel olarak tedavi edilen grupta sadece en derin cep içerisine tetrasiklin fiber uygulanarak diğer ceplere başka tedavi uygulanmayıp klorheksidin gargara da kullanılmamıştır. Tüm ağız periodontal tedavi grubunda bölgesel olarak tedavi edilen gruba göre cep derinliğinde azalmanın anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemiştir (1.74 mm'ye 0.88 mm). Ayrıca, bölgesel olarak tedavi edilen grupta 2. ve 6. aylar arasında geri dönüşe eğilim gözlemiştir<sup>30</sup>. Tüm ağız yaklaşımı, öncesinde periodontal tedavi gören ve görmeyen kısmı dişsiz hastalarda yönlendirilmiş doku rejenerasyon miktarını ve membran kontaminasyonunu değerlendiren Nowzari et al. tarafından da önerilmiştir<sup>31</sup>. Öncesinde periodontal tedavi gören hastalarda anlamlı olarak daha az membran kontaminasyonu ve klinik ataçman seviyesinde daha fazla kazanç gözlemiştir. Bu gözlem, membran kontaminasyonunun tedavi edilmemiş bölgelerden bakteri translokasyonu ile mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmalar periodontopatojenlerin periodontal ceplerden başka, ağız içi diğer bölgelerde de kolonize olabildiğini göstermektedir<sup>32,33,34,35</sup>. Dil, yanak mukozası, tükürük ve bademcikler gibi bölgelerde periodontal bakteriler bulunabilmektedir. Asikainen et al.<sup>32</sup> subgingival bölgelerin yanı sıra dil dorsumu ve tükürükte A. a varlığını gösterirken, var der Velden et al.<sup>34</sup> dil, bademcik ve mukozal yüzeylerden Bacteroides türlerini izole edebilmiştir. Çalışmalar

göstermektedir ki dil yüzeyi periodontopatojenler için uygun bir bölgedir. Tedavi edilmemiş periodontal hastalığı bulunan bireylerde van Winkelhoff et al.<sup>35</sup>, *P. gingivalis*'in diş eti ve bademciklerde barındığını ve tükürükte yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunu gözlemiştir. Bu çalışma *P. gingivalis* ve *P. intermedia*'nin taşınmasında tükürüğün önemli bir rol oynayabileceği ortaya atılmıştır. Danser et al.<sup>33</sup> ileri periodontitis hastalarında tüm çene diş çekiminden önce ve sonra periodontopatojen varlığını değerlendirmiştir. Çalışmaları, periodontal tedavi sonrasında veya dental plak olmasa da ağız içi müköz membranların periodontopatojenler için barınma yeri olup olamayacağı fikrinden yola çıkarak yapılmıştır. Tedavi öncesinde tükürük ve mukozada *A. a* ve *P. gingivalis* gözlemiş olsa da sonrasında kalan dişlerin çekimi diğer oral bölgelerdeki patojenik bakteri sayısında azalmaya neden olmuştur. Çekimden sonra birinci ve üçüncü aylarda *P. intermedia* ve *Prevotella* türleri tüm hastalarda izole edilebilirken, *A. a* ve *P. gingivalis* hiçbir hastanın oral mukozasında ya da tükürüğünde gözlenmemiştir. Bu gözlemler, oral kavitenin kontaminasyonunda periodontal ceplerin predominant rol oynadığını düşündürmüştür. Bununla birlikte Danser et al.<sup>36</sup> periodontal tedavinin patojen mikroorganizmaları oral mukozadan elimine edemediğini de gözlemlemiştir. Periodontal tedavi sonrası müköz membranlardan patojen mikroorganizmaların eliminasyonunun gerçekleşmemesi, bu yüzeylerin;

- Tedavi sonrası iyileşme sırasında ve sağlıklı periodonsiyum için reenfeksiyon kaynağı olabileceğini,
- Ailesel bulaşma için kaynak olabileceğini,
- Hatta implant çevresi dokuların enfeksiyonu için rezervuar görevi görebileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmalar periodontal patojenlerin periodontal ceplerden başka ekolojik bölgelerde kolonize olabildiklerini desteklemektedir. Bunun yanında yukarıda bahsedilen ağız içi bölgelerin periodontal enfeksiyonların gelişimindeki ve sürdürülebilirliğindeki etkileri tam olarak açıklanamamıştır.



Periodontopatojenlerin aile içi ve ağız içi bulaşıcılığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>37,38,39,40,41</sup>. Araştırmacılar mikrobiyal bulaşıcılığı eş-eş arasında, ebeveyn-çocuk arasında, çocuk-çocuk arasında olmak üzere çeşitli şekillerde ele almışlardır. Alaluusua et al.<sup>37</sup> 23 aileyi içeren kesitsel çalışmasında A. a'nın prevelansını ve serotiplerini değerlendirmiştir. Çocuk A. a pozitifliğinde anne ve babanın da aynı serotip pozitif olduğunu gözlemlemiştir. Sonuçlar A. a'nın aile içi bulaşıcılığının mümkün olabileceğini göstermektedir. Bireyler arası bulaşıcılıkta muhtemelen tükürük ana etken olarak rol oynamaktadır<sup>42</sup>. Kısmi dişsiz hastalardaki implantlar üzerinde yapılan çalışmalar periodontopatojenlerin ağız içi translokasyonunun söz konusu olabileceğini akla getirmektedir<sup>38,40,41</sup>. Quirynen et al.<sup>41</sup> diş çevresindeki periodontopatojenlerin artmasıyla komşu implantların mikrobiyal florasında benzer artışın olduğunu gözlemlemiştir ve bu gözlem bakterilerin ağız içi bulaşıcılığını desteklemiştir.

Bununla beraber tüm ağız dezenfeksiyonu yaklaşımı sorgulanabilir niteliktedir. Tüm ağız dezenfeksiyonuyla elde edilen bulgular ile Badersten et al.<sup>43</sup> un bulguları arasında bir şekilde benzerlik bulunmaktadır. Tek enstrumantasyon ve tekrarlanan enstrumantasyonla tedavi edilen ve tedavi sonrası çok iyi oral hijyen sağlayan hastalarda yapmış oldukları çalışmada, tedavi sonuçlarında herhangi bir fark gözlenmemiş ve ilk enstrumantasyon sonrası beklenen rekolonizasyonun tedavi edilmiş cebin iyileşmesine etki etmediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca cerrahi olmayan mekanik tedavinin etkinliğini değerlendiren, alışıl gelmiş olarak 4 ila 6 seans süren klasik çalışmalar, ağız içi bölgelerin dezenfeksiyonu olmadan da oldukça başarılı sonuçlar vermiştir.

#### **2.4.2.2 Tüm Ağız Dezenfeksiyonunun Klinik ve Mikrobiyolojik Etkileri**

Quirynen et al.<sup>26</sup> 1995 yılında TAD konseptini, 10 ileri periodontitisli hastada tüm ağız dezenfeksiyonu ile aralıklı periodontal tedaviyi karşılaştırdığı pilot çalışma ile tanıtmıştır. Çalışmalarında, 5 hastada oral hijyen eğitimi verildikten sonra 2 hafta aralıklarla diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemleri uygulanmıştır (kısmi ağız dezenfeksiyonu kabul edilmiştir), diğer 5

hastada ise orijinal protokole bağlı kalarak tüm ağız dezenfeksiyon işlemi uygulanmıştır. Klinik muayene ve mikrobiyolojik örnekler tedaviyi takiben birinci ve ikinci aylarda üst sağ çeyrek çeneden alınmıştır. Birinci ayda cep derinliğinde, plak skorunda, patolojik türlerde azalmada tüm ağız dezenfeksiyonu grubunun anlamlı olarak daha iyi sonuç verdiğini gözlemlemişlerdir. Çalışma sonunda derin ceplerin (7-8 mm), orta derinlikteki ceplere (5-6 mm) göre daha iyi cevap verdiği izlenmiştir. İkinci ayda başlangıç derin ceplerdeki azalma test grubuna göre daha iyi olsa da diferansiyel mikroskobu analizinde spiroketlerin ve motil formların sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı sayılara ulaşmamıştır. Bunun yanı sıra kültür analizinde birinci ayda test grubunda anlamlı olarak daha az patojenik tür üremiş ve ikinci ayda da anlamlı olarak daha fazla yararlı bakteri olduğu gözlenmiştir. Tedavi sonrası test grubunda P. gingivalis eliminasyonu gerekleşiirken ikinci ayda bile periodontal bölgelerde A. a pozitifliği devam etmiştir.

Bu pilot çalışmanın uzun dönem verileri daha sonra yayınlamıştır<sup>44,45</sup>. Sekizinci aydaki klinik bulgular tüm ağız dezenfeksiyonu lehine olmuştur. Kontrol grubuna göre test grubunda (TAD) derin ceplerde anlamlı olarak cep derinliğindeki azalmada (4.0 mm – 3.0 mm) ve ataçman kazancında (3.7 mm – 1.9 mm) daha iyi sonuçlar gözlenmiştir<sup>45</sup>.

**Çizelge 2.2.** Aynı TAD protokolünü uygulamış olan farklı klinik çalışmalardan derleme

| Araştırmacı  | Tedavi  | TAD grubunda kullanılan antiseptik |               |                | Tedavi öncesi | n       | Sonuç  |
|--|---|------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------|--|
|  |   | Klinikte                           |               | Evde           |               |         |  |
|  |   | Subgingival                        | Oral bölgeler |                |               |         |  |
| Quirynen et al. <sup>26</sup><br>Vandekerckhove et al. <sup>45</sup> | Tek aşama TAD (2 gün) ile DYT, Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara) | CHX %1 irrigasyon                  | CHX % 0,2     | CHX % 0,2 2 ay | OHE yok       | 5 / 5   | 2. ay: gingival indeks: plak indeks oranı TAD grubunda anlamlı olarak daha az (0,7-0,2'ye 0,6-0,4); CD, TAD grubunda anlamlı olarak daha az (0,8 mm ek azalma). 8. Ay: CD, TAD grubunda anlamlı olarak daha az (≥ 7 mm ceplerde tek köklü dişlerde 0,8 mm, çok köklü dişlerde 1,2 mm ek azalma); sondalamada kanama farklılık yok; gingivitis indeksi: plak indeks yüzdesinde farklılık yok  |
| Bollen et al. <sup>46</sup>  | Tek aşama TAD (2 gün) ile DYT, Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara) | CHX %1 irrigasyon                  | CHX % 0,2     | CHX % 0,2 2 ay | OHE yok       | 8 / 8   | 4. ay: TAD grubunda CD anlamlı olarak daha az (≥ 7 mm ceplerde tek köklü dişlerde 2,3 mm, çok köklü dişlerde 1,4 mm ek azalma; 5-6 mm ceplerde 0,9 ve 0,7 mm ek azalma); KAS kazancı TAD grubunda anlamlı olarak daha yüksek; sondalamada kanama TAD grubunda anlamlı olarak daha az   |
| Mondargini et al. <sup>47</sup>                                      | Tek aşama TAD (2 gün) ile DYT, Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara) | CHX %1 irrigasyon                  | CHX % 0,2     | CHX % 0,2 2 ay | OHE yok       | 20 / 20 | 8. ay: Yetişkin kronik periodontitisi hastalarda CD, TAD grubunda anlamlı olarak daha az (≥ 7 mm ceplerde tek köklü dişlerde 1,8 mm, çok köklü dişlerde 1,3 mm ek azalma); erken başlangıç periodontitisi hastalarda (ns): 0,7 ve 0,3 mm ek azalma; yetişkin kronik periodontitisi hastalarda KAS kazancı, TAD grubunda anlamlı olarak daha fazla (≥ 7 mm ceplerde tek köklü dişlerde 1,7 mm, çok köklü dişlerde 1,5 mm ek kazanç); erken başlangıç periodontitisi hastalarda (ns): 0,5 ve 0,2 mm ek kazanç; sondalamada kanama TAD grubunda anlamlı olarak daha az (%30'a %45); KAS kazancı ≥ 1 mm olan hasta oranı TAD grubunda 15/20, kontrol grubunda 4/20 |
| Quirynen et al. <sup>48</sup>  | Tek aşama TAD (2 gün) ile DYT, Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara) | CHX %1 irrigasyon                  | CHX % 0,2     | CHX % 0,2 2 ay | OHE yok       | 14 / 15 | 8. ay: CD, TAD grubunda anlamlı olarak daha az (≥ 6 mm ceplerde tek köklü dişlerde 0,3 mm, çok köklü dişlerde 0,4 mm ek azalma); KAS kazancı TAD grubunda anlamlı olarak fazla (≥ 6 mm ceplerde tek köklü dişlerde 0,5 mm, çok köklü dişlerde 0,7 mm ek kazanç); sondalamada kanama TAD grubunda anlamlı olarak daha az  |

**Çizelge 2.3.** TAD protokolü dışındaki, farklı tüm ağız konseptlerini uygulamış çalışmalardan derleme

| Araştırmacı                       | Tedavi karşılaştırması  | Tüm ağız grubunda kullanılan antiseptik |      |                | Tedavi öncesi | n  | Sonuç |
|-----------------------------------|---|---|------|----------------|---------------|--|-------|
|                                   |   | Klinikte                                |      | Evde           |               |  |       |
|                                   |   | Subgingival                             | Oral |                |               |  |       |
| Apatzidou et al. <sup>49</sup>    | Tüm ağız KYD (1 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara)                   | Yok                                     | Yok  | Yok            | 20 / 20       | 6. ay: CD'deki azalma benzer; KAS kazancı $\geq 7$ mm ceplerde tüm ağız grubunda anlamlı olarak daha iyi (2,2 mm $\pm$ 0,8mm)'ye 1,4 $\pm$ 0,8mm), sondalamada kanama azalması benzer  |       |
| Wennstrom et al. <sup>50</sup>    | Tüm ağız ultrasonik debridman (1 saat) ile Aralıklı KYD kuadran (1 hafta ara) | Yok                                     | Yok  | Yok            | 20 / 21       | 6. ay: CD'deki azalma benzer; KAS kazancı benzer; sondalamada kanama azalması benzer; tüm ağız grubundaki tedavi zamanı anlamlı olarak daha kısa   |       |
| Koshy et al. <sup>51</sup>        | Tüm ağız ultrasonik debridman (1 saat) ile Aralıklı KYD kuadran (1 hafta ara) | %1 povidin iodin irrigasyonu            | Yok  | %0,05 CHX 1 ay | 12 / 12       | 6. ay: CD'deki azalma benzer; KAS kazancı benzer; $\geq 5$ mm cep yüzdesindeki azalma tüm ağız grubunda anlamlı olarak daha fazla; sondalamada kanama azalması tüm ağız grubunda anlamlı olarak daha fazla; tüm ağız grubundaki tedavi zamanı anlamlı olarak daha kısa |       |
| Jervoe-Storm et al. <sup>52</sup> | TAKYD (2 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (1 hafta ara)                          | Yok                                     | Yok  | Yok            | 10 / 10       | 6. ay: CD'deki azalma benzer; KAS kazancı benzer; ; sondalamada kanama azalması benzer; tüm ağız grubundaki tedavi zamanı anlamlı olarak daha kısa   |       |
| Zanatta et al. <sup>53</sup>      | Tüm ağız ultrasonik debridman (1 saat) ile Aralıklı KYD kuadran (1 hafta ara) | %0,5 povidin iodin irrigasyonu          | Yok  | Yok            | 15 / 15       | 3. ay: CD'deki azalma benzer; KAS kazancı benzer; sondalamada kanama azalması benzer; tüm ağız grubundaki tedavi zamanı anlamlı olarak daha kısa   |       |
| Quirynen et al. <sup>48</sup>     | Tüm ağız KYD (2 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara)                   | Yok                                     | Yok  | Yok            | 15 / 14       | 8. ay: CD'deki azalma tüm ağız grubunda az farkla daha iyi (p=0,1); KAS kazancı tüm ağız grubunda az farkla daha iyi (p=0,06)  |       |

**Çizelge 2.4.** Farklı tedavi stratejilerindeki mikrobiyal değişim (Çizelge 2.2 ve 2.3'teki çalışmalara değinilmiştir)

| Araştırmacılar  | Tedavi  | Sonuç  |
|---|---|--|
| Quirynen et al. <sup>26</sup><br>Bollen et al. <sup>44</sup>                                      | TAD (2 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara)                            | 2. ay: TAD grubu: anlamlı olarak daha az patojen ve P. Gingivalis eradikasyonu, 8. ay: TAD grubu: anlamlı olarak ek gelişmeler ( daha az patojen, daha az anaerobik türler, spiroket ve motil mikroorganizmalarda daha fazla azalma) özellikle ilk 2 ayda  |
| Bollen et al. <sup>46</sup>   | TAD (2 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara)                            | 4. ay: TAD grubunda özellikle sungingival alanda ve diğer ağız içi bölgelerde anlamlı olarak periodontopatojenlerde daha fazla azalma ve eliminasyon   |
| Mongardini et al. <sup>47</sup><br>Quirynen et al. <sup>54</sup><br>De Soete et al. <sup>55</sup> | TAD (2 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara)                            | 8. ay: (Karanlık saha mikroskobu ve kültür data): TAD grubunda anlamlı olarak daha iyi gelişmeler (subgingival bölgede spiroket ve motil mikroorganizmada daha fazla azalma, anaerobik türlerde ve black- pigmented bakteri türlerinde cfu/ml sayısında daha fazla azalma, anahtar bakteri türlerinin yoğunlunda anlamlı olarak daha fazla azalma hatta P. Gingivalis'in eradikasyonu). Ağızın diğer bölgelerinde özellikle tükürük ve mukozada sonra da dilde black-pigmented bakteri cfu/ml sayısında azalma. 8. ay: TAD grubunda periodontopatojen sayısında anlamlı olarak azalma ve eradikasyon |
| Apatzidou et al. <sup>49</sup>  | Tüm ağız KYD (1 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (2 hafta ara)                   | İki tedavi türünde de anlamlı gelişmeler. Tüm ağız KYD grubunda anlamlı olarak T. denticola (3. ay 6. ay) ve P. Intermedia (3. ay)prevalansında azalma   |
| Koshy et al. <sup>56</sup>  | Tüm ağız ultrasonik debridman (1 saat) ile Aralıklı KYD kuadran (1 hafta ara) | 6.ay: gruplar arasında hedef periodontopatojen yoğunluğunda fark tespit edilememiş (PCR tekniği)   |
| Jervoe-Storm et al. <sup>52</sup>   | Tüm ağız KYD (2 gün) ile Aralıklı KYD kuadran (1 hafta ara)                   | 6. ay: total bakteri sayısında ve seçilmiş bakteri sayısında fark gözlenememiş (polymerase chain reaction tekniği)   |
| Zanatta et al. <sup>53</sup>  | Tüm ağız ultrasonik debridman (1 saat) ile Aralıklı KYD ( 1 hafta ara)        | Benzoyl-DL-arginine-naphtylamide (BANA) testi değerlerinde gruplar arası fark olmaksızın iki grupta da geçici azalma.  |

## 2.5. Antibiyotikler

Kemoterapotikler endojen ve eksojen kaynaklı mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonlardan korunmada ve enfeksiyonların tedavisinde etkili ve yaygın kullanım alanlarına sahiptirler.

Kimyasal yapıları belli veya yapay olarak elde edilen maddelere kemoterapötik, doğal kaynaklı olanlara ise antibiyotik denilmesine karşın, günümüzde antibiyotiklerin çoğunun sentetik ya da semisentetik yöntemlerle elde edilmesi mümkün olduğundan, antibiyotik terimi tedavide kullanılan kemoterapötik ve antibiyotik niteliğindeki maddeler için genel bir ad olarak kullanılmaktadır. Antibiyotikler etken maddelerine göre, hedef hücreye etkilerine göre, etki mekanizmalarına göre, etki gösterdiği mikroorganizma grubuna göre, etki spektrumuna göre ve immunmodülatör etkilerine göre sınıflandırılabilirler.

Dünyada ilk antibiyotik olan penisilin tıp tarihinde devrim niteliğindedir. İlk antibiyotik olan penisilin 1927 yılında doktor Alexander Fleming tarafından tesadüfen bulunmuştur. Alexander Fleming mikroorganizma ürettiği petripleri kontrol ederken mavi küf bulunan petriplerde küfün çevresinde hiç mikroorganizma üremediğini gözlemlemiştir. Daha sonraları bu küfün doğada yaygın olarak bulunan mikroskobik mantar olduğu anlaşılmıştır. Penicillium notatum denen bu mantar, peynirlerde görülen mavi peynir küfünün aynısıdır. Bu mantarın mikroorganizmaların çoğalmasına etki edebilecek olan bir madde ürettiği anlaşıldıktan sonra bu maddeyi üretmenin yolları aranmıştır ve ancak 1940'larda bulunabilmiştir. 1945 yılında gerçekleştirdiği bu buluş ile Alexander Fleming Nobel ödülünü kazanmıştır.

Antibiyotiklerin keşfiyle neredeyse eş zamanlı olarak, mikroorganizmaların bu ilaçlara karşı direnç kazanabileceği ve gerekli önlemlerin alınmaması durumunda mevcut antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde etkisini kaybedeceği öngörülmektedir. Bazı önemli patojenlerin antibiyotiklere direnç geliştirmeleri, antibiyotik kullanımının büyük bir titizlikle uygulanması gerektiğini göstermiştir<sup>57</sup>. Dünya Sağlık Örgütü Genel Kurulu'nun 1998 yılında üye ülkelerin antibiyotik direncine karşı harekete geçme kararı alması konunun önemini ayrıca ortaya koymaktadır.

Antibiyotik grubundaki kemoterapötiklerin kullanımında alınan önlemler ve gösterilen temkinli yaklaşımlar alternatif antimikrobiyal yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır. Yararlı etkileri oldukları düşünülen, “probiyotikler” olarak adlandırılan bakteri uygulamaları bu yaklaşımlardan biridir.

## 2.6. Probiyotikler

Probiyotik kelimesi Latince “yaşam için” anlamına gelmektedir. Streptokok, laktobasil ve bifidobakterilerin belirli türlerini içeren; insan ve hayvanlarda yararlı etkilere sahip olan bakterilerin genel adı olarak kullanılmaktadır. Probiyotiklerin, patojenik mikroorganizmalara karşı antagonist etkilerinden dolayı sağlık üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır.

Probiyotiklerin faydaları bakterilerin keşfi kadar eski bir iddiadır. Mikroorganizmaların sağlığın desteklenmesinde kullanımı eski çağlara dayanmaktadır ve klasik Roma literatüründe mikroorganizmalarla fermante edilen besinlerin terapötik ajan olarak kullandığı izine rastlanılmaktadır<sup>58</sup>. Mikrobiyolojinin kökenine dayanan araştırmalar; zararsız bakterilerin insan indijenöz mikrobiyotasında bulunduğunu, bu bakterilerin enfeksiyona direnç ya da enfeksiyonun tedavisi için kullanıldığını göstermektedir. Pasteur ve arkadaşı Joubert 1877 yılında şarbon basilinin, common basili (büyük ihtimal Escherichia coli) ile kültüre edildiği ortamda baskılandığını gözlemlemiştir ve bu olayı terapötiklerin büyük umut olma yolunda ilerlemesine destek olarak yorumlamışlardır<sup>59</sup>.

Bazı bakterilerin olumlu yönlerinin gösterildiği asıl bilimsel çalışma, geçen yüzyılın başında Pasteur Enstitüsü'nde çalışan Ukrayna doğumlu Nobel Ödülü sahibi Elie Metchnikoff tarafından yapılmıştır. Metchnikoff 1907 yılında laktik asit üreten Lactobacillus bulgaricus (Bulgar yoğurdunda bulunur) türünün patolojik barsak florası üzerine olumlu etkileri olduğunu ileri sürmüştür. Metchnikoff barsak florasının alınan besinler ile ilişkili olmasından dolayı, floradaki zararlı mikroorganizmaları yararlı mikroorganizmalar ile modifiye etme yönünde önlemler almayı önermiştir<sup>60</sup>. Ayrıca o zamanlarda Fransız pediatrist Henry Tissier de ishal olan çocukların dışkılarında kendine has Y şekilli ile karakterize bakterilerin az sayıda olduğunu gözlemlemiştir<sup>61</sup>. Diğer taraftan bu bifid

bakterilerin (sonra Bifidobacterium olarak adlandırılacaktır) sağlıklı çocuklarda çok daha fazla sayıda olduğunu gözlemlemiştir. Tissier bu bakterinin ishal gözlemlenen hastalarda sağlıklı barsak florası oluşmasına yardımcı olması için verilebileceğini ileri sürmüştür. İlerleyen yıllarda bazı doktorlar zararsız olduğu varsayılan kommensal bakterileri, hastalıkları önlemede ve hastalıkların tedavisinde doz ayarlaması yaparak kullanmışlardır.

Alfred Nissle I. Dünya Savaşı sırasında askerlerde ishal salgını gözlenirken sağlıklı kalan az sayıdaki askerlerin gaitalarından da yararlı bakteriler izole etmiştir. Nissle kronik aktif ülseratif koliti olan 20 yaşındaki kadın hastanın tedavisinde izole ettiği bir bakteriyi (E. coli suşu Nissle 1907) kullanmıştır. Suşun 5 hafta 200 mg/gün doz ile alımından sonra remisyona elde edilmiştir<sup>62</sup>. II. Dünya Savaşı'nın sonunda tüberküloz, şarbon ve difteri için birçok koruyucu tedavi geliştirilmiştir<sup>63</sup>.

Metchnikoff, Tissier ve diğer çalışmacıların probiyotikler üzerine ilgi çekici bilimsel gözlemlerinin ardından ticari sömürü baş göstermiştir. Ne yazık ki, çalışmalar her zaman olumlu sonuçlar vermemiştir ve bu gözlemlerin çoğu anekdot olarak kalmıştır. Ayrıca, antibiyotiklerin göz alıcı gelişimi karşısında minör rahatsızlıkların tedavisi ve destekleyici tedaviler dışında bakteriyoterapi veya bakterioprofilaksi olarak adlandırılan uygulamaların önü büyük bir hızla kesilmiştir. Hekimler ve hastalar infeksiyöz hastalıkların antibiyotiklerle tedavi olabileceği yönünde ikna olmuşlardır. Bu nedenle, bakteriyoterapi kavramı bilimsel olarak kanıtlanmamış bir halde kalarak yıllar boyunca çok az ilgi görmüştür.

Birçok bakteri suşu antibiyotiğe bağımlı insanoğlu ekosistemine adapte olmuş ve üretilen en güçlü antibiyotik karşısında mutasyona uğrayıp direnç kazanma yeteneğini elde etmeyi başarmıştır. Tıp camiası artık çoğu kemoterapötik ajanın muhtemel etkinliğinin nispeten kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğu gerçeği ile yüzleşmiştir. Bu ikilem Pasteur'ün "bakterilere karşı en etkili müttefikimizin yine bakterilerin kendisinin olabileceği" yaklaşımına hekimleri yeniden teşvik etmiştir<sup>64</sup>. Bu nedenle, probiyotik alanda araştırmalar son yıllarda önemli ölçüde ilerlemiş ve spesifik probiyotik kültürlerinin elde



edilmesinde, karakterizasyonunda ve tüketiminin sağlığa etkileri üzerinde önemli gelişmeler yaşanmıştır.

Probiyotik terimi 1965 yılında Lilly & Stillwell tarafından antibiyotik teriminin zıttı olarak “Mikroorganizmalar tarafından üretilip diğer mikroorganizmaların büyümesini teşvik maddeler” olarak tanımlanmıştır<sup>65</sup>. Lilly & Stillwell, birkaç protozoa türünün logaritmik büyüme fazları sırasında diğer türlerin logaritmik büyüme fazlarını uzatacak maddeler ürettiğini gözlemlemiştir. Bu etki antibiyotiklerin büyümeyi inhibe etmesi kadar çarpıcı olmasa da Colpidium campylum’un ürettiği bir faktöre yanıt olarak Tetrahymena pyriformisin’in büyümesinde istikrarlı %50 artış elde edilmiştir.

1974 yılında, Parker hayvanlar için bir besin takviyesi tarif etmiş ve probiyotik tanımını “Barsak mikrobiyal dengesine etki eden organizmalar ve maddeler” olarak genişletilmiştir<sup>66</sup>. Fuller, 1989 yılında, probiyotiklerdeki yaşayan hücrelerin önemini “Konağa yararlı, barsak mikrobiyal dengesini geliştirici canlı mikrobiyal besin takviyesi” tanımıyla vurgulamıştır<sup>67</sup>.

“İndijenöz mikrobiotanın özelliklerini geliştirerek konak üzerinde olumlu etkileri olan, insan ya da hayvana uygulanabilen tekli ya da karışık mikroorganizmalar kültürü” tanımıyla Havenaar & Huis In’t Veld insanlardaki yararlı etkilerinden dolayı gerekliliğini vurgulamıştır<sup>68</sup>.

Probiyotiklerin halen kullanılan uzlaşımış tanımı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “Yeterli miktarlarda uygulandığında konağa sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak belirlenmiştir<sup>69</sup>. Açıkça bu tanım, probiyotik kelimesinin, canlı mikroorganizmalar içerdiğini ve istenen etkiyi sağlamak amacıyla uygun bir dozda olması gerektiğini işaret etmektedir.

Bunun yanında, prebiyotik terimi “sindirebilir besinden ziyade içeriği ile kolonda hali hazırda bulunan ve konağa yararlı etki sağlayan bir veya sınırlı sayıdaki bakteri türlerinin büyümesini veya aktivitesini seçici olarak stimüle ederek konağın sağlığına olumlu etki gösteren” anlamına gelmektedir<sup>70</sup>. Prebiyotikler inülinleri, frukto-oligosakkaritleri, galakto-oligosakkaritleri ve laktulozları içermektedir. Prebiyotikler de probiyotikler gibi barsak florasını modüle ederek konağın sağlığını desteklemek amaçlıdır yalnız bu görevi daha farklı bir mekanizma ile yapmaktadırlar. Bununla birlikte özellikle bifidobakteriler

öncelikli olmak üzere prebiyotiklerin probiyotiklere faydalı olabileceği durumlar vardır. Buna sinbiyotik etki denilmektedir. Sinbiyotikler, canlı mikrobiyal besin desteğinin canlılığını ve gastro-intestinal floraya yerleşimini olumlu yönde etkileyen probiyotik ve prebiyotik karışımı olarak tanımlanabilir.

Özetle probiyotik terimi genellikle fonksiyonel besin terimi ile ilişkilidir. Bu terim besin, sağlık ve besin içeriğinin fizyolojik fonksiyona etkileri arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır. Probiyotik teriminin tarihçesi, probiyotikler hakkındaki bilginin hızla geliştiğini göstermektedir ve insan sağlığı için mikroorganizmaların kullanımına ışık tutmaktadır. Probiyotik mikroorganizmalar ve konak arasındaki etkileşim hakkında bilginin artmasıyla tanımların daha da genişlemesi kaçınılmazdır<sup>71</sup>.

Günümüzde probiyotikler genel sağlık üzerine etkisi olan çeşitli kullanım alanlarına sahiptir. Probiyotiklerin kullanıldığı alanlardan bazıları gastrointestinal bölge, ürogenital enfeksiyonlar, atopik hastalıklar, orofaringeal enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

### **2.6.1. Diş Hekimliğinde Probiyotik Kullanımı**

#### **2.6.1.1. Diş çürüğünün önlenmesinde probiyotik kullanımı**

Diş çürümesinin bakteriyel kaynaklı bir süreç olduğu gerçeği 120 yılı aşkın süredir bilinmektedir<sup>72</sup>. Diş çürümesinde, yani organik asit üretimi sonucu dişin demineralizasyonu aşamasında; konak, bakteri ve besin üçlüsü gerekmektedir<sup>73</sup>. Bu modele göre bahsedilen üçlüden herhangi birinin yokluğu sonucunda hastalığın başlaması ya da ilerlemesi mümkün olmamaktadır<sup>74</sup>.

Tedavide geleneksel hastalık önleme stratejilerinin sınırını aşmak adına araştırmacılar, karyojenik patojenlerin kolonizasyonuna etki etmek için probiyotik yaklaşımlar üzerinde çalışmalar yapmaktadır. Konu ile ilgili sınırlı çalışma bulunmasına rağmen sonuçlar umut verici görünmektedir. Çeşitli probiyotik türlerinin ağız sağlığı üzerine etkilerini gösteren çalışmalar tablo çizelge 2.5.'te verilmiştir.

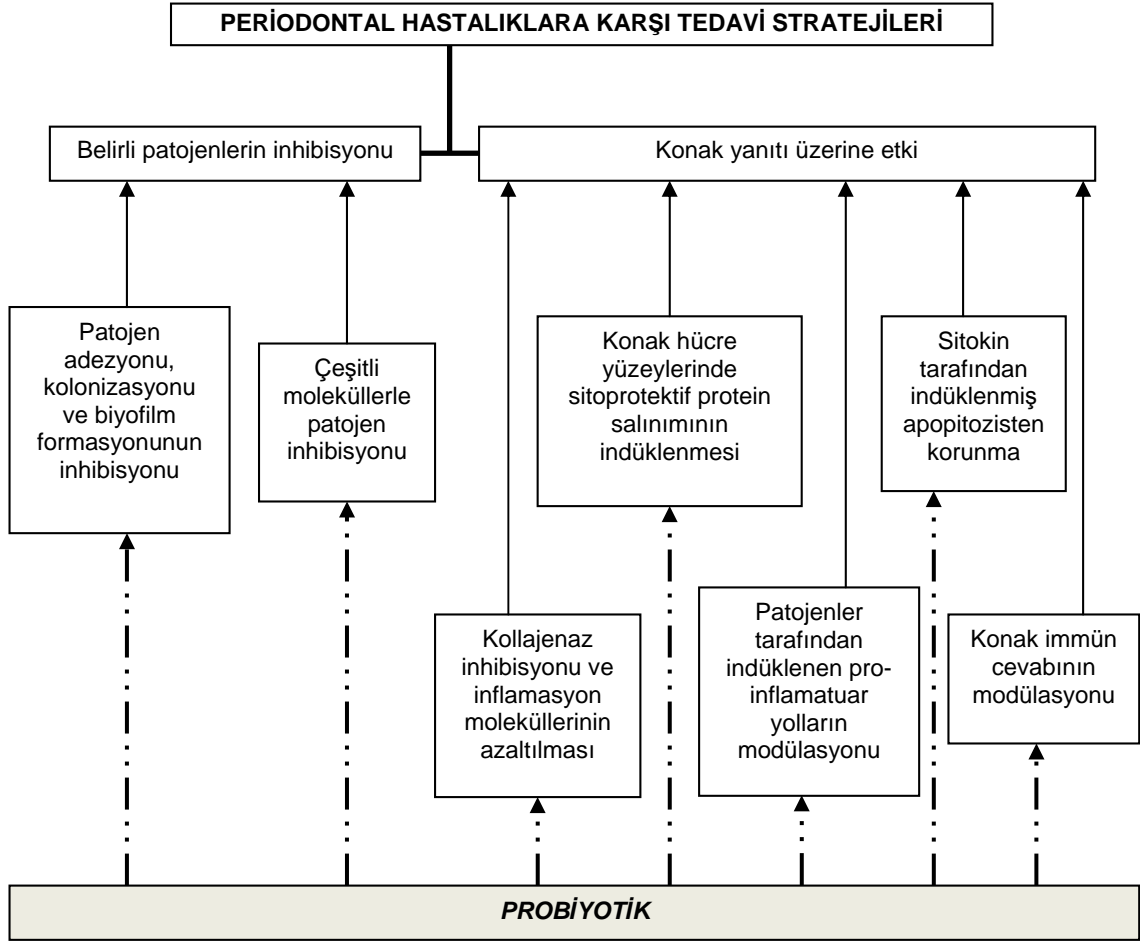
**Çizelge 2.5.** Probiyotik türlerinin ağız sağlığı üzerine etkisini gösteren klinik çalışmalar

| Araştırmacılar                | Probiyotik türler  | Etki   | Uygulama          |
|-------------------------------|--|--|-------------------|
| Çağlar et al. <sup>75</sup>   | L. reuteri ATCC 55730  | Tükürük S. mutans  | Tablet            |
| Çağlar et al. <sup>76</sup>   | L. reuteri ATCC PTA 5289   | seviyesinde azalma   | Tablet            |
| Ahola et al. <sup>77</sup>    | L. reuteri ATCC 55730  | S. mutans'da azalma  | Peynir            |
| Nase et al. <sup>78</sup>     | L. rhamnosus GG, ATCC 53103  | S. mutans'ın en yüksek değeri riskinde azalma                      | Süt               |
| Çağlar et al. <sup>79</sup>   | L. rhamnosus GG, ATCC 53103  | S. mutans'ın en yüksek değeri riskinde azalma                      | Yoğurt            |
| Burton et al. <sup>80</sup>   | Bifidobacterium DN-173 010   | Tükürük S. mutans seviyesinde azalma                               | Gargara           |
|                               | S. salivarius K12  | Tükürükteki Black-pigmented bakterilerde ve halitoziste azalma     |                   |
| Krasse et al. <sup>81</sup>   | L. reuteri   | Gingivitis ve plakta azalma  | Probiyotik formül |
| Volozhin et al. <sup>82</sup> | L. casei 37  | Periodontitis hastalarında tedavi sonrası remisyon döneminde uzama | Periodontal pat   |
| Hatakka et al. <sup>83</sup>  | L. rhamnosus GG (ATCC 53103), L. rhamnosus LC705, Propionibacterium freudenreichii türleri, Shermanii JS | Candida artışında azalma ve hiposalivasyon üzerinde olumlu etki    | Peynir            |
| Elahi et al. <sup>84</sup>    | L. acidophilus LAFTI L10   | Farelerde Candida albicans üzerine olumlu etki                     | -                 |

### 2.6.1.2. Periodontolojide Probiyotik Kullanımı

Sert ve yumuşak dokularda toplanan bakteriyel biyofilm birçok ağız içi patolojilerinde başlıca etiyolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Yetersiz ağız hijyeni ile bakteriler biyofilmin yapısını değiştirerek patojenik hale gelmesine ve periodontal inflamasyonun başlamasına sebep olabilmektedir<sup>85</sup>. Araştırmacılar, bu patojenik yapıdaki bakteriyel biyofilmin kompozisyonunun değiştirilmesi fikri ile periodontal hastalıklara karşı verilen mücadelede ilgi çekici bir strateji olan probiyotik kullanımına yönelmiştir<sup>86</sup>. Probiyotiklerin periodontal sağlık üzerine etkili olabileceğine dair teorik ihtimaller çizelge 2.6.'da, periodontal hastalıklar üzerine yapılan probiyotik çalışmaları ve probiyotik bakteri türleri çizelge 2.7.'de gösterilmiştir.

**Çizelge 2.6.** Probiyotiklerin periodontal sağlık üzerine etkili olabileceğine dair teorik ihtimaller



**Çizelge 2.7.** Periodontal hastalıklar üzerine yapılan probiyotik çalışmaları ve probiyotik bakteri türleri

| Araştırmacılar                     | Probiyotik bakteri türü               | Etki  | Uygulama                             |
|------------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Volozhin et al. <sup>82</sup>      | L. casei 37                           | Periodontopatojenlerde azalma ve remisyon süresinin uzaması   | Periodontal pat ile                  |
| Grudianov et al. <sup>87</sup>     | Probiyotik karışım                    | Florada normalleşme ve gingivitis/periodontitis belirtilerinde azalma   | Acilact ve Bifidumbaterin tablet     |
| Pozharitskaia et al. <sup>88</sup> | L. acidophilus                        | Periodontitis hastalarında klinik parametrelerde iyileşme ve lokal mikroflorada gr(+) koklardan laktobasile kayma | Acilact tablet                       |
| Krasse et al. <sup>89</sup>        | L. reuteri                            | Gingivitis hastalarında inflamasyon ve plak azalması  | Çalışmaya özel formül                |
| Teughels et al. <sup>90</sup>      | S. sanguinis, S. salivarius, S. mitis | Subgingival periodontopatojen rekolonizasyonunda gecikme  | KYD sonrası streptokok uygulaması    |
| Teughels et al. <sup>91</sup>      | S. sanguinis, S. salivarius, S. mitis | A.a kolonizasyonu üzerinde inhibitör etki   | Epitel hücrelerinde in vitro çalışma |
| Riccia et al. <sup>92</sup>        | L. brevis                             | Periodontitis belirtilerinde iyileşme   | L. brevis içeren tablet              |
| Shimauchi et al. <sup>93</sup>     | L. salivarius WB21                    | Sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda periodontal hastalık belirtilerinde iyileşme                            | 3X1 tablet                           |

Çalışmamıza benzerlik açısından en yakın çalışma olarak, 2013 yılında Teughels et al.<sup>94</sup>, TAD sonrası “Lactobacillus reuteri (L. reuteri)” probiyotik bakteri türünün kronik periodontitisli hastalar üzerindeki klinik ve mikrobiyolojik etkilerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, TAD sonrası 12 hafta boyunca günde iki defa test grubuna (n=15) L. reuteri probiyotik bakteri türünü içeren tabletler kullanılırken, kontrol grubuna (n=15) ise plasebo tabletler kullanılmıştır. Onikinci haftada, başlangıca göre her iki grupta da tüm klinik parametrelerde iyileşme gözlenirken test grubunda orta ve derin ceplerde, cep derinliğinde azalmanın ve ataçman kazancının daha fazla olduğu, mikrobiyolojik olarak da P. gingivalis seviyesindeki azalmanın daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar ile FMD'ye ek olarak L. reuteri probiyotik bakteri türü kullanımının kronik periodontitisli hastalarda yarar sağlayabileceği sonucuna varmışlardır.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmanın amacı kronik periodontitis hastalarında periodontal tedavinin etkinliğini arttırabilmek için tüm ağız dezenfeksiyonu sonrası probiyotik tablet kullanımının periodontal sağlık üzerine etkinliğini değerlendirmektir.

Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışma Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylere tedavi öncesinde araştırma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra katılımları için Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alınmıştır.

#### **3.1. Hastalar**

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine Ağustos 2011- Kasım 2012 tarihleri arasında tedavi için başvuran 48 ileri periodontitis hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Yürütülen çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı (hiç kullanmamış, önceden kullanmış ve kullanan), medikal ve dental hikayeleri her birey için kaydedilmiştir.

##### **3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- Sistemik olarak sağlıklı erkek veya kadın
- 35 yaş ve üzeri
- Her yarım çenede en az 3 doğal dişi bulunan
- Cerrahisiz başlangıç periodontal tedavi öncesi yaygın generalize periodontitis ile karakterize, 6 mm'den fazla ataçman kaybı bulunan 14 dişe sahip (diş sayısı 14'ten az ise en az 8 dişi etkilenmiş) olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

##### **3.1.2. Hastaların Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

- Çalışmaya başlamadan önceki 6 ay içerisinde herhangi bir nedenden dolayı antibiyotik kullanan

- Diabet, ateşli romatizmal hastalık, karaciğer veya böbrek hastalığı, nörolojik hastalık, periodontal dokular üzerine etkisi olan ilaç (fenitoin, siklosporin, nifedipin, kronik non-steroidal anti-enflamatuar ilaç kullanımı) kullanımı veya dental tedavi öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı gerektiren durum (prostetik implant, kalp rahatsızlığı... vb) hikayesi olan
- Hamile
- Akut oral lezyon veya nekrotizan ülseratif periodontitisli
- Dental personel bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.2. Randomizasyon ve Çalışma Grupları**

Hastalara tabletler, periodontal tedavi sonrası hekim tarafından rastgele seçilerek verilen, üzerinde kod numarası bulunan, içindeki tabletleri göstermeyen, üzerinde probiyotik tablet veya plasebo tablet olup olmadığı hakkında herhangi bir bilgi bulunmayan kapalı kutularda verilmiştir. Böylelikle:

1. TAD + 12 hafta probiyotik tablet (T)
2. TAD + 12 hafta plasebo tablet (K) olmak üzere 2 grup oluşturulmuştur.

### **3.3. Çalışma Ürünü**

Test grubundaki hastalar Streptococcus oralis KJ3, Streptococcus uberis KJ2 ve Streptococcus rattus JH145 probiyotik bakteri türlerini ve tatlandırıcı olarak nane içeren tabletleri (Probiora, Oragenics+) ve plasebo grup da sadece tatlandırıcı olarak nane içeren tabletleri kullanmıştır.

Hastalar bu tabletleri çalışma boyunca günde üç defa oral yoldan, ağızda eritip yutarak kullanmıştır.

Araştırmamızda kullanılan probiyotik bakteri türlerinin 2009 yılında fareler üzerinde, muhtemel toksisitesinin değerlendirildiği çalışmada herhangi bir yan etki gözlenmemiştir<sup>95</sup>.

Aynı probiyotik bakteri türlerini içeren ağız gargarasının insanlar üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmada da herhangi bir yan etki gözlenmemiştir<sup>96</sup>.

### **3.4. Çalışma Protokolü**

Çalışma çift kör, randomize ve plasebo kontrollü; 24 haftalık test periyodu olacak şekilde gerçekleştirildi.

Başlangıç periodontal muayeneden ve klinik parametrelerin ölçümlerinden sonra tedavi başlatıldı. Başlangıç periodontal tedavi tüm ağzın tek seansta dezenfeksiyonu yaklaşımını kapsamaktaydı. Hastalara 2 dakika boyunca alkolsüz %0.12 klorheksidin solüsyon (PerioAid, Dentaaid Company, Spain) ile gargara yaptırıldı. Diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi %0.12 klorheksidin irrigasyonu altında ultrasonik kazıyıcı (NSK Varios 750®) ve periodontal el aletleri kullanılarak yapıldı. Tüm mukozal yüzeyler klorheksidli spanç ile dezenfekte edildi ve dil yüzeyi 1 dakika boyunca klorheksidli spanç ile silindi. Hastalara oral hijyen eğitimi verildi. Hastalara nane tatlandırıcılı probiyotik/plasebo tabletleri (Probiora, Oragenics+) günde 3 defa 90 gün (3 ay) boyunca dilleri üzerinde eriterek yutmaları önerildi. Hastalara Oragenics+ tarafından tedarik edilen aynı diş macunları verildi ve çalışma boyunca bu diş macununu kullanmaları önerildi. Hastalara çalışma boyunca probiyotik içerikli ürünleri kullanmamaları bildirildi.

Başlangıç tedaviden sonra 1.ay, 2.ay, 3.ay ve 6.ay olmak üzere hastalar kontrollere çağrıldı. Bu kontrollerde çalışmanın dizaynına uygun olarak mikrobiyal ve klinik değerlendirmeler (gingival indeks, plak indeks...) kaydedildi, gerektiğinde hastalara oral hijyen eğitimi tekrar verildi ve hastaların probiyotik/plasebo tabletleri çalışma protokolüne uygun şekilde kullanıp kullanmadıkları kontrol edildi.

### **3.5. Klinik ölçümler**

Klinik ölçümler (Plak indeks, gingival indeks, kanama indeksi, cep derinliği, diş eti çekilmesi, klinik ataçman seviyesi) UNC-15 sondu ile değerlendirilmiştir.

#### **3.5.1. Plak İndeks**

Plak indeksi (Pİ), dişler üzerindeki plak miktarını gösteren indekstir. 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir<sup>97</sup>.



0: Diş üzerinde plak yoktur.

1: Plak tabakası göz ile görülmez ancak sond diş üzerinde gezdirildiğinde sond üzerinde toplanır.

2: Dişin orta üçlüsüne kadar gözle görülür düzeyde plak vardır.

3: Dişlerin insizal ve okluzaline ulaşan plak tabakası vardır.

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal).

### 3.5.2. Gingival İndeks

Gingival indeks (Gİ), diş etinin inflamasyonunun şiddeti ve kantititesini gösteren indekstir. 0-3 arası skorlar ile değerlendirilmiştir<sup>98</sup>.

0: Sağlıklı diş eti

1: Hafif inflamasyon, ödem. Sondalamada kanama görülmez.

2: Orta şiddette inflamasyon, ödem hiperemi. Sondalamada kanama görülür.

3: Şiddetli inflamasyon, hiperemi, spontan kanama görülür.

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal).

### 3.5.3. Kanama İndeksi

Periodontal ceplerde sondalamada kanama görülebilmektedir. Kanama indeksi (Kİ) ölçümü periodontal cepteki inflamasyonun objektif belirtisidir. Sondalama sonucu kanama; kanamanın olmaması durumunda 0, varlığında 1 olarak değerlendirilmiştir<sup>99</sup>.

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal).

#### **3.5.4. Cep Derinliği**

Cep derinliği (CD), periodontal cep tabanı ile serbest diş eti kenarındaki ölçümdür.

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal).

Başlangıçta 0-3 mm değer aralığında olan cepler “sığ cep”, 4-6 mm değer aralığında olan cepler “orta cep” ve >6 mm değer aralığında olan cepler “derin cep” olarak kategorize edilmiştir.

#### **3.5.5. Diş Eti Çekilmesi**

Diş eti çekilmesi (DEÇ), mine-sement birleşimi ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafedir.

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal).

#### **3.5.6. Klinik Ataçman Seviyesi**

Klinik ataçman seviyesi (KAS), mine-sement birleşimi ile cep tabanı arasındaki mesafedir.

Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür (mezio-bukkal/labial, mid-bukkal/labial, disto-bukkal/labial, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal).

### **3.6. Mikrobiyal Analiz**

#### **3.6.1. Mikrobiyal Örneklerin Toplanması**

Başlangıç, 12. hafta ve 24. hafta seanslarında supragingival plak, subgingival plak, dil ve tükürükten mikrobiyal örnekler toplanmıştır. Tükürük örnekleri uyarılmamış tükürükten 1 ml kadar olacak şekilde steril şişelere alınmıştır. Supragingival plak örnekleri herbiri ayrı bölgede olan, en derin periodontal cep derinliğine sahip 4 adet tek köklü dişten toplu olarak alınmıştır.

Plak örnekleri alınmadan önce kontaminasyon riskinden kaçınmak adına plak örneği alınacak bölge pamuk peletler ile izole edilerek, hafif basınçlı hava ile kurutulmuştur ardından gracey küretler ile dikkatli bir şekilde toplanmıştır. Toplanan örnek numaralandırılmış ependorf tüpüne yerleştirilmiştir. Subgingival plak örnekleri de aynı 4 dişten alınmıştır. İki adet kağıt kon ( # 35, Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) bu dişlerin mezial ve distal bölgelerine yerleştirilip 10 saniye bekletildikten sonra numaralandırılmış ependorf tüplerine yerleştirilmiştir. Dil örnekleri, dil hava ile kurutulduktan sonra dil yüzeyinde gezdirilen pamuk çubuk yardımı ile alınmıştır ve bu pamuk çabuk numaralandırılmış ependorf tüpüne yerleştirilmiştir. İçinde supragingival plak, subgingival plak ve dil örnekleri bulunan numaralı ependorf tüpleri 0,75 ml TE (10mM Tris-HCl, 1 mm EDTA, pH 7,6) ve eşit miktarda 0,5 M NaOH ile doldurulmuştur. Doldurma işleminden sonra hızlı bir şekilde -40 C° derin dondurucuya yerleştirilmiş ve muhafaza edilmiştir.

### **3.6.2. Mikrobiyal İnceleme**

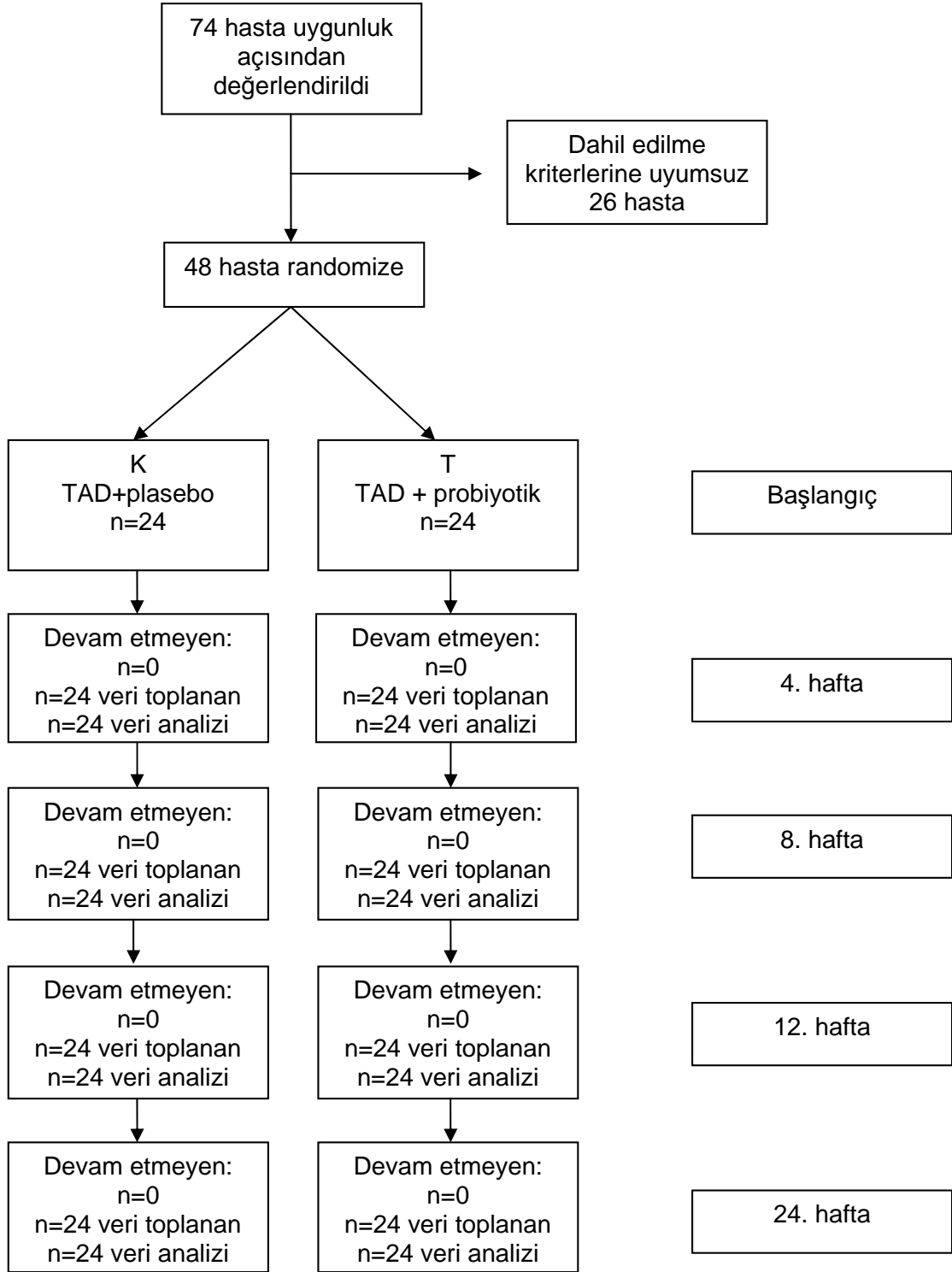
Tamamlanan donmuş mikrobiyal örnekler toplu bir şekilde kuru buz içerisinde hızlı gönderi ile Leuven Katolik Üniversitesi (Belçika) 'ne gönderilmiştir. Örnekler Leuven Katolik Üniversitesi'ne vardığı anda -80 C°'de dondurulmuştur. Dondurulmuş örnekler incelenmek üzere çözüldükten sonra her örneğin 400 µl'si 13000 g ile santrifüj edilmiştir. Elde edilen çökeltiye, DNA'nın belirginleşmesi için 200 µl InstaGene (Bio-Rad Life Science Research, Hercules, CA, USA) matrix solüsyonu ile üretici talimatına göre müdahale edilmiştir. Arındırılmış DNA'nın 5 µl'si *T. Forsythia*<sup>100</sup>, *P. Gingivalis*<sup>101</sup>, *A.a*<sup>102</sup>, *F. nucleatum*<sup>102</sup> ve *P. Intermedia*<sup>102</sup>'nin qPCR ile ölçümü için kullanılmıştır. qPCR için standart olarak *T. forsythia* ATCC 43037, *P. gingivalis* ATCC 33277, *A. a* ATCC 43718, *F. nucleatum* ATCC 10953 ve *P. intermedia* ATCC 25611'in 16S rRNA bölgesi qPCR primerin bağlanma bölgesine komşu primerler ile belirginleştirilmiştir. Sonrasında ise bu bölge pGEM-T Easy Vector System (Promega, Madison, WI, USA) ile bağdaştırılmıştır<sup>103</sup>. Sonuçlar log 10 genom eş değeri (gEq)/ml'ye çevirilmiştir. Tüm mikrobiyolojik değerlendirmeler

çalışmacılar tarafından test ya da kontrol grubu olduğu bilinmeden körlemesine yapılmıştır.

**Çizelge 3.1.** Klinik ölçümlerin, probiyotik ve plasebo tabletlerin uygulama aralıkları

|                  | Başlangıç | 4. hafta | 8. hafta | 12. hafta | 24. hafta |
|------------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
| PI               | X         | X        | X        | X         | X         |
| GI               | X         | X        | X        | X         | X         |
| Kİ               | X         |          |          | X         | X         |
| CD               | X         |          |          | X         | X         |
| DEÇ              | X         |          |          | X         | X         |
| KAS              | X         |          |          | X         | X         |
| TABLET KULLANIMI |           |          |          |           |           |

**Çizelge 3.2.** Çalışma akış grafiği



### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 19.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler yapılırken verilerin normalliği kontrol edilmiş dağılıma göre uygun testler kullanılmıştır. Verilere dönüşüm uygulanması gereken durumlar olmuş ve logaritmik transformasyon yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda değişken değerlendirilirken bağımlılık göz önünde bulundurularak bağımlı ve bağımsız t-testi, Mann-whitney veya Wilcoxon sıra işaret testi kullanılmıştır. Verilerin özetlenmesinde ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı ölçütler kullanılmış bazı değişkenlerin frekans ve yüzdeleri belirtilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 48 ileri kronik periodontitis hastası dahil edilmiştir ve tüm hastalar çalışmayı tamamlamıştır. Tabletlerin kullanımına bağlı herhangi bir yan etki görülmemiştir. Elde edilen klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme bulguları aşağıdadır.

### 4.1. Klinik Değerlendirme Bulguları

#### 4.1.1. Plak İndeks Bulguları

Çalışmanın plak indeks ölçümleri Silness and Loe<sup>97</sup>, ye göre yapılmıştır.

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. Hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Pİ bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=1,60 \pm 0,28$ ;  $K=1,61 \pm 0,23$ ,  $p=0,969$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da plak skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 4., 8. ve 12. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmezken, 24. haftada Pİ'nin T grubunda K grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma gösterdiği elde edilmiştir (24. hafta  $T=0,58 \pm 0,31$ ;  $K=0,86 \pm 0,36$ ,  $p=0,006$ ).

Gruplar arası plak indeks skorları çizelge 4.1' de gösterilmiştir.

#### 4.1.2. Gingival İndeks Bulguları

Çalışmanın Gİ ölçümleri Loe ve Silness<sup>98</sup>, a göre yapılmıştır.

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. Hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Gruplar arası Gİ değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. Gİ bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=1,53 \pm 0,26$ ;  $K=1,49 \pm 0,29$ ,  $p=0,675$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da Gİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 4., 8., 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası Gİ skorları çizelge 4.1' de gösterilmiştir.

#### **4.1.3. Kanama İndeksi Yüzdesi Bulguları**

Çalışmanın Kİ ölçümleri Loe ve Silness<sup>99</sup> a göre yapılmıştır ve yüzdeleri alınmıştır.

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. Hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Gruplar arası Kİ yüzdesi değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. Kİ yüzdesi bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=87,46 \pm 5,96$ ;  $K=85,50 \pm 7,33$ ,  $p=0,315$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da Kİ yüzdesi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası Kİ yüzdesi skorları çizelge 4.1' de gösterilmiştir.

#### **4.1.4. Cep Derinliği Bulguları**

Gruplar genel cep derinliği açısından kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Gruplar arası genel CD değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. Genel CD bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=4,50 \pm 0,51$ ;  $K=4,59 \pm 0,52$ ,  $p=0,555$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da genel CD skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Ayrıca, başlangıçta 0-3 mm değer aralığında olan cepler "sığ cep", 4-6 mm değer aralığında olan cepler "orta cep" ve >6 mm değer aralığında olan cepler "derin cep" olarak kategorize edilmiştir. Buna göre;

Sığ cepler için, gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Gruplar arası sığ CD değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. Sığ CD bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=2,69 \pm 0,24$ ;  $K=2,74 \pm 0,24$ ,



$p=0,516$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da sığ CD skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirilmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Orta cepler için, gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p<0,0001$ ). Gruplar arası orta CD değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. Orta CD bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=4,83\pm 0,24$ ;  $K=4,83\pm 0,25$ ,  $p=0,959$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da orta CD skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirilmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Derin cepler için, gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p<0,0001$ ). Gruplar arası derin CD değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. Derin CD bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=7,13\pm 0,19$ ;  $K=7,18\pm 0,25$ ,  $p=0,453$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da derin CD skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirilmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası genel CD skorları çizelge 4.1' de, gruplar arası sığ, orta, derin kategorizasyonuna göre CD skorları 4.2' de gösterilmiştir.

#### **4.1.5. Diş Eti Çekilmesi Bulguları**

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. Hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p<0,0001$ ). Gruplar arası DEÇ değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. DEÇ bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=0,72\pm 0,30$ ;  $K=0,76\pm 0,26$ ,  $p=0,647$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da DEÇ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirilmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası DEÇ skorları çizelge 4.1 'de gösterilmiştir.

#### **4.1.6. Klinik Ataçman Seviyesi Bulguları**

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. Hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Gruplar arası KAS değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. KAS bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=5,22 \pm 0,41$ ;  $K=5,35 \pm 0,45$ ,  $p=0,315$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da KAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası KAS skorları çizelge 4.1 'de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.1. Pİ, Gİ, Kİ, CD, DEÇ, KAS bulguları**

| Veri | Zaman     | Tedavi grubu                   |                                | p değeri     |
|------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------|
|      |           | K                              | T                              |              |
|      |           | (TAD+ Plasebo)                 | (TAD+ probiyotik)              |              |
|      |           | Ortalama±SS<br>Medyan(min-max) | Ortalama±SS<br>Medyan(min-max) |              |
| Pİ   | Başlangıç | 1,61±0,23<br>1,6(1,0-2,1)      | 1,60±0,28<br>1,6(1,1-2,0)      | 0,969        |
|      |           | 4. hafta                       | 0,66±0,47*<br>0,5(0,0-2,0)     |              |
|      | 8. hafta  | 0,63±0,43*<br>0,5(0,0-1,6)     | 0,58±0,37*<br>0,5(0,2-1,5)     | 0,690        |
|      |           | 12. hafta                      | 0,65±0,28*<br>0,6(0,1-1,5)     |              |
|      | 24. hafta | 0,86±0,36*<br>0,8(0,3-1,4)     | 0,58±0,31*<br>0,5(0,1-1,4)     | <b>0,006</b> |
|      |           |                                |                                |              |
| Gİ   | Başlangıç | 1,49±0,29<br>1,5(0,9-2,0)      | 1,53±0,26<br>1,5(1,1-2,0)      | 0,675        |
|      |           | 4. hafta                       | 0,54±0,51*<br>0,4(0,0-1,9)     |              |
|      | 8. hafta  | 0,55±0,47*<br>0,3(0,0-1,8)     | 0,47±0,41*<br>0,3(0,0-1,5)     | 0,529        |
|      |           | 12. hafta                      | 0,58±0,32*<br>0,5(0,0-1,4)     |              |
|      | 24. hafta | 0,69±0,38*<br>0,6(0,0-1,5)     | 0,50±0,38*<br>0,4(0,1-1,5)     | 0,100        |
|      |           |                                |                                |              |
| Kİ   | Başlangıç | 85,50±7,33<br>87,5(61,0-94,0)  | 87,46±5,96<br>88,5(69,0-94,0)  | 0,315        |
|      |           | 12. hafta                      | 28,25±7,77*<br>29,0(12,0-40,0) |              |
|      | 24. hafta | 30,12±10,24*<br>32,0(6,0-46,0) | 27,00±9,34*<br>26,5(10,0-42,0) | 0,275        |
|      |           |                                |                                |              |
| CD   | Başlangıç | 4,59±0,52*<br>4,6(3,5-5,6)     | 4,50±0,51*<br>4,6(3,4-5,3)     | 0,555        |
|      |           | 12. hafta                      | 3,26±0,49*<br>3,2(2,5-4,5)     |              |
|      | 24. hafta | 2,98±0,47*<br>3,0(2,1-4,4)     | 2,99±0,47*<br>2,9(2,1-4,1)     | 0,944        |
| DEÇ  | Başlangıç | 0,76±0,26*<br>0,8(0,4-1,4)     | 0,72±0,30*<br>0,6(0,3-1,3)     | 0,647        |
|      |           | 12. hafta                      | 1,40±0,44*<br>1,4(0,8-2,8)     |              |
|      | 24. hafta | 1,62±0,38*<br>1,6(0,9-2,8)     | 1,52±0,45*<br>1,5(0,7-2,4)     | 0,402        |
| KAS  | Başlangıç | 5,35±0,45*<br>5,4(4,6-6,3)     | 5,22±0,41*<br>5,2(4,7-5,9)     | 0,315        |
|      |           | 12. hafta                      | 4,66±0,45*<br>4,5(4,0-6,0)     |              |
|      | 24. hafta | 4,60±0,48*<br>4,5(3,9-6,0)     | 4,51±0,41*<br>4,5(3,9-5,5)     | 0,479        |

Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeksi, Kİ: Kanama indeksi, CD: Cep derinliği, DEÇ: Diş eti çekilmesi, KAS: Klinik ataçman seviyesi

\* Başlangıça göre anlamlı fark

p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

**Çizelge 4.2.** Sığ, orta, derin kategorizasyonuna göre CD skorları

| Değişken                | Grup  |                                    |  | p değeri |
|-------------------------|---|------------------------------------|--|----------|
|                         | K<br>(TAD+ Plasebo)<br>Ortalama±SS<br>Medyan(min-max) | p değeri<br>(Başlangıç -<br>diğer) | T<br>(TAD+ probiyotik)<br>Ortalama±SS<br>Medyan(min-max) |          |
| <b>Sığ Cep için</b>     |   |                                    |  |          |
| Başlangıç               | 2,74±0,24   | -                                  | 2,69±0,24  | 0,516    |
| 12. hafta               | 2,52±0,38   | <0.001                             | 2,48±0,35  | 0,674    |
| 12. hafta - başlangıç*  | -0,22±0,35  |                                    | -0,22±0,29   |          |
| 24. hafta               | 2,54±0,36   | <0.001                             | 2,47±0,32  | 0,467    |
| 24. hafta - başlangıç** | -0,19±0,29  |                                    | -0,22±0,26   |          |
| <b>Orta Cep için</b>    |   |                                    |  |          |
| Başlangıç               | 4,83±0,25   | -                                  | 4,83±0,24  | 0,959    |
| 12. hafta               | 3,28±0,41   | <0.001                             | 3,21±0,45  | 0,537    |
| 12. hafta- başlangıç*   | -1,54±0,35  |                                    | -1,62±0,35   |          |
| 24. hafta               | 3,00±0,41   | <0.001                             | 3,05±0,42  | 0,738    |
| 24. hafta - başlangıç** | -1,82±0,42  |                                    | -1,78±0,38   |          |
| <b>Derin Cep için</b>   |   |                                    |  |          |
| Başlangıç               | 7,18±0,25   | -                                  | 7,13±0,19  | 0,453    |
| 12. hafta               | 4,77±0,79   | <0.001                             | 4,76±0,90  | 0,947    |
| 12. hafta- başlangıç*   | -2,41±0,69  |                                    | -2,37±0,83   |          |
| 24. hafta               | 3,76±0,87   | <0.001                             | 3,92±1,02  | 0,587    |
| 24. hafta - başlangıç** | -3,42±0,84  |                                    | -3,20±0,98   |          |

\* Başlangıçta Sığ, Orta ve Derin cep olarak oluşturulan gruplarda 12. hafta – başlangıç değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. p<0.001

\*\* Başlangıçta Sığ, Orta ve Derin cep olarak oluşturulan gruplarda 24. hafta – başlangıç değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. p<0.001

p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark

#### 4.1.7. Plak Varlığı Yüzdesi Bulguları

Çalışmanın plak varlığı yüzdesi (PVY) skorları, Silness and Loe<sup>97</sup>, ye göre yapılan Pİ ölçümlerinden sonra 0'dan büyük Pİ skorları “plak (+)” şekilde yorumlanmış ve yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 4., 8., 12. hafta ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir (p<0,0001). PVY bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (T=98,96±2,94; K=99,71±0,81, p=0,234). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da plak skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 4., 8. ve 12. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmezken, 24. haftada PVY'nin T grubunda K grubuna göre istatistiksel

anlamli olarak daha fazla azalma gosterdigi elde edilmiştir (24. hafta  $T=51,13\pm 23,01$ ;  $K=72,79\pm 23,73$ ,  $p=0,002$ ).

Gruplar arası PVY skorları çizelge 4.3' te gösterilmiştir.

#### **4.1.8. İnflamasyonlu Diş Eti Yüzdesi**

Çalışmanın inflamasyonlu diş eti yüzdesi (İDEY) skorları, Loe ve Silness<sup>98</sup> a göre yapılan Gİ ölçümlerinden sonra 0'dan büyük Gİ skorları "inflamasyon (+)" şekilde yorumlanmış ve yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 4., 8., 12. hafta ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p<0,0001$ ). İDEY bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=98,21\pm 5,66$ ;  $K=99,04\pm 2,88$ ,  $p=0,234$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da İDEY skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 4., 8., 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası İDEY skorları çizelge 4.3' te gösterilmiştir.

#### **4.1.9. Bölge Bazında Cerrahi İşlem İhtiyacı Yüzdesi**

Bölge bazında cerrahi işlem ihtiyacı yüzdesi (BBCİİY) hesaplanırken, cerrahi işlem ihtiyacı Cionca et al.<sup>104</sup> un tanımına göre değerlendirilmiştir. Bu tanıma göre "Bir bölgede  $CD\geq 6$  mm veya  $CD=5$  mm iken  $KI=1$  ise o bölgenin cerrahi işleme ihtiyacı vardır" olarak yorumlanmıştır.

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. Hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p<0,0001$ ). Gruplar arası BBCİİY değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. BBCİİY bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=48,83\pm 17,61$ ;  $K=49,46\pm 18,70$ ,  $p=0,906$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da BBCİİY skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası BBCİİY skorları çizelge 4.3' te gösterilmiştir.

#### **4.1.10. Diş Bazında Cerrahi İşlem İhtiyacı Yüzdesi**

Diş bazında cerrahi işlem ihtiyacı yüzdesi (DBCİİY) hesaplanırken, “dişin en az bir bölgesinin cerrahi işleme ihtiyacı var ise o dişin cerrahi işleme ihtiyacı vardır” olarak değerlendirilmiştir.

Gruplar kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 12. hafta ve 24. Hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Gruplar arası DBCİİY değerlerinde ara ölçümlerde fark görülmemektedir. DBCİİY bulguları incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $T=81,00 \pm 20,41$ ;  $K=84,54 \pm 19,14$ ,  $p=0,538$ ). Yirmi dördüncü haftada iki grupta da DBCİİY skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede 12. ve 24. haftalarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Gruplar arası DBCİİY skorları çizelge 4.3' te gösterilmiştir.

**Çizelge 4.3. PVY, İDEY, BBCİİY, DBCİİY bulguları**

| Veri      | Zaman     | Tedavi grubu                     |                                  | p değeri                        |
|-----------|-----------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|           |           | K                                | T                                |                                 |
|           |           | (TAD+ Plasebo)                   | (TAD+ probiyotik)                |                                 |
|           |           | Ortalama±SS<br>Medyan(min-max)   | Ortalama±SS<br>Medyan(min-max)   |                                 |
| PVY       | Başlangıç | 99,71±0,81<br>100,0(97,0-100,0)  | 98,96±2,94<br>100,0(87,0-100,0)  | 0,234                           |
|           | 4. hafta  | 54,96±26,77*<br>52,0(0,0-100,0)  | 55,04±30,76*<br>48,5(5,0-100,0)  | 0,992                           |
|           | 8. hafta  | 53,96±28,89*<br>50,0(0,0-100,0)  | 52,04±27,53*<br>43,5(20,0-100,0) | 0,815                           |
|           | 12. hafta | 60,17±20,27*<br>59,5(14,0-100,0) | 58,71±21,72*<br>56,5(29,0-100,0) | 0,811                           |
|           | 24.hafta  | 72,79±23,73*<br>71,5(27,0-100,0) | 51,13±23,01*<br>50,0(12,0-100,0) | <b>0,002</b>                    |
|           | İDEY      | Başlangıç                        | 99,04±2,88<br>100,0(87,0-100,0)  | 98,21±5,66<br>100,0(78,0-100,0) |
| 4. hafta  |           | 43,08±31,65*<br>41,0(0,0-100,0)  | 46,63±32,94*<br>42,5(0,0-100,0)  | 0,706                           |
| 8. hafta  |           | 44,92±31,58*<br>32,5(0,0-100,0)  | 39,88±30,16*<br>28,0(0,0-100,0)  | 0,574                           |
| 12. hafta |           | 50,46±23,22*<br>49,5(0,0-100,0)  | 42,71±27,59*<br>32,5(4,0-100,0)  | 0,298                           |
| 24. hafta |           | 58,54±26,98*<br>53,0(0,0-100,0)  | 43,63±28,10*<br>34,5(8,0-100,0)  | 0,067                           |
| BBCİİY    |           | Başlangıç                        | 49,46±18,70<br>49,5(8,0-84,0)    | 48,83±17,61<br>49,0(10,0-79,0)  |
|           | 12. hafta | 5,25±7,33*<br>2,0(0,0-30,0)      | 3,08±4,21*<br>1,5(0,0-16,0)      | 0,215                           |
|           | 24.hafta  | 1,75±6,09*<br>0,0(0,0-30,0)      | 2,25±4,40*<br>0,0(0,0-19,0)      | 0,746                           |
| DBCİİY    | Başlangıç | 84,54±19,14<br>90,0(19,0-100,0)  | 81,00±20,41<br>89,5(40,0-100,0)  | 0,538                           |
|           | 12. hafta | 13,04±14,46*<br>11,0(0,0-59,0)   | 9,96±10,94*<br>6,5(0,0-35,0)     | 0,409                           |
|           | 24.hafta  | 4,29±11,45*<br>0,0(0,0-55,0)     | 6,79±11,17*<br>0,0(0,0-40,0)     | 0,448                           |

PVY: Plak varlığı yüzdesi, İDEY: İnflamasyonlu diş eti yüzdesi, BBCİİY: Bölge bazında cerrahi işlem ihtiyacı yüzdesi, DBCİİY: Diş bazında cerrahi işlem ihtiyacı yüzdesi

\* Başlangıca göre anlamlı fark

p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

## 4.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme Bulguları

### 4.2.1. Tükürük

Tükürükteki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 4., 8., 12. ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (A.a. için  $T=0,51 \pm 1,06$ ;  $K=0,97 \pm 1,25$ ,  $p=0,155$ , *P. intermedia* için  $T=3,85 \pm 1,37$ ;  $K=3,60 \pm 1,51$ ,  $p=0,530$ , *F. nucleatum* için  $T=5,63 \pm 0,67$ ;  $K=5,36 \pm 1,01$ ,  $p=0,509$ , *P. gingivalis* için  $T=5,17 \pm 1,25$ ;  $K=5,02 \pm 1,04$ ,  $p=0,694$ , *Sm* için  $T=4,34 \pm 1,43$ ;  $K=4,61 \pm 1,48$ ,  $p=0,516$ , *Sybr* için  $T=10,04 \pm 0,50$ ;  $K=10,08 \pm 0,44$ ,  $p=0,624$ , *T. forsythia* için  $T=4,91 \pm 0,95$ ;  $K=4,85 \pm 0,77$ ,  $p=0,617$ ). Yirmi dördüncü haftada T ve K grubu tükürükteki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde, *P. gingivalis* 4. ve 8. hafta değerleri haricinde ara ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir. Dördüncü ve 8. Hafta değerlerine bakıldığında *P. Gingivalis* Log<sub>10</sub> cfu/ml değerinin K grubunda T grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bakteri türlerinin başlangıç değerlerine göre azalmalarının karşılaştırıldığı  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerine bakıldığında ise sadece 8. hafta *P. gingivalis* değerlerinde K grubunda T grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu gözlenmektedir.

Gruplar arası tükürükteki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.4' te, ortalama  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.5' te gösterilmiştir.



**Çizelge 4.4.** Tükürükteki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri

| Tür                   | Zaman     | Ortalama Log10 cfu/ml  |                     |              |
|-----------------------|-----------|------------------------|---------------------|--------------|
|                       |           | T<br>(TAD+ probiyotik) | K<br>(TAD+ Plasebo) | P            |
| <b>A.a.</b>           | Başlangıç | 0,51±1,06              | 0,97±1,25           | 0,155        |
|                       | 4. hafta  | 0,00±0,00*             | 0,00±0,00*          | 1,000        |
|                       | 8.hafta   | 0,00±0,00*             | 0,10±0,47*          | 0,307        |
|                       | 12. hafta | 0,17±0,56*             | 0,11±0,52*          | 0,616        |
|                       | 24. hafta | 0,21±0,71*             | 0,38±0,87*          | 0,399        |
| <b>P. intermedia</b>  | Başlangıç | 3,85±1,37              | 3,60±1,51           | 0,530        |
|                       | 4. hafta  | 1,28±1,41*             | 1,05±1,07*          | 0,831        |
|                       | 8.hafta   | 1,94±1,60*             | 1,72±1,01*          | 0,715        |
|                       | 12. hafta | 2,58±1,52*             | 1,96±1,09*          | 0,216        |
|                       | 24. hafta | 3,16±1,55*             | 2,62±1,21*          | 0,131        |
| <b>F. nucleatum</b>   | Başlangıç | 5,63±0,67              | 5,36±1,01           | 0,509        |
|                       | 4. hafta  | 2,88±1,29*             | 2,81±1,12*          | 0,733        |
|                       | 8.hafta   | 3,92±1,19*             | 3,58±1,27*          | 0,425        |
|                       | 12. hafta | 4,41±1,08*             | 4,11±1,35*          | 0,544        |
|                       | 24. hafta | 4,93±0,97*             | 4,62±1,18*          | 0,476        |
| <b>P. gingivalis</b>  | Başlangıç | 5,17±1,25              | 5,02±1,04           | 0,694        |
|                       | 4. hafta  | 2,58±1,62*             | 2,01±1,53*          | <b>0,043</b> |
|                       | 8.hafta   | 3,34±1,33*             | 2,51±1,50*          | <b>0,008</b> |
|                       | 12. hafta | 4,01±1,04*             | 3,49±0,84*          | 0,106        |
|                       | 24. hafta | 4,50±1,19*             | 3,98±0,86*          | 0,113        |
| <b>T. forsythia</b>   | Başlangıç | 4,91±0,95              | 4,85±0,77           | 0,617        |
|                       | 4. hafta  | 1,97±1,67*             | 1,58±1,61*          | 0,316        |
|                       | 8.hafta   | 2,91±1,74*             | 2,54±1,51*          | 0,244        |
|                       | 12. hafta | 3,68±1,71*             | 3,29±1,41*          | 0,170        |
|                       | 24. hafta | 4,24±1,12*             | 4,23±1,02*          | 0,831        |
| <b>S. mutans</b>      | Başlangıç | 4,34±1,43              | 4,61±1,48           | 0,516        |
|                       | 4. hafta  | 1,90±1,93*             | 1,95±1,86*          | 0,920        |
|                       | 8.hafta   | 2,58±1,91*             | 2,45±2,13*          | 0,948        |
|                       | 12. hafta | 3,08±1,91*             | 3,17±1,98*          | 0,756        |
|                       | 24. hafta | 3,69±1,73*             | 3,84±1,63*          | 0,823        |
| <b>Toplam bakteri</b> | Başlangıç | 10,04±0,50             | 10,08±0,44          | 0,624        |
|                       | 4. hafta  | 8,41±0,87*             | 8,70±0,87*          | 0,221        |
|                       | 8.hafta   | 9,15±0,76*             | 9,21±0,72*          | 0,975        |
|                       | 12. hafta | 9,49±0,67*             | 9,61±0,55*          | 0,823        |
|                       | 24. hafta | 9,76±0,59*             | 9,88±0,49*          | 0,516        |

\* Başlangıca göre anlamlı fark  
p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

**Çizelge 4.5.** Tükürükteki bakteri türlerinin ortalama  $\Delta\text{Log}_{10}$  cfu/ml değerleri

| Tür                   | Zaman     | $\Delta$ Ortalama $\text{Log}_{10}$ cfu/ml $\pm$ SS |                     |              |
|-----------------------|-----------|---|---------------------|--------------|
|                       |           | T<br>(TAD+ probiyotik)                              | K<br>(TAD+ Plasebo) | P            |
| <b>A.a.</b>           | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -0,51 $\pm$ 1,06                                    | -0,97 $\pm$ 1,25    | 0,185        |
|                       | 8.hafta   | -0,51 $\pm$ 1,06                                    | -0,87 $\pm$ 1,20    | 0,285        |
|                       | 12. hafta | -0,35 $\pm$ 0,78                                    | -0,86 $\pm$ 1,21    | 0,090        |
|                       | 24. hafta | -0,31 $\pm$ 0,74                                    | -0,59 $\pm$ 1,08    | 0,307        |
| <b>P. intermedia</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,58 $\pm$ 0,91                                    | -2,55 $\pm$ 1,46    | 0,947        |
|                       | 8.hafta   | -1,92 $\pm$ 0,99                                    | -1,89 $\pm$ 1,28    | 0,929        |
|                       | 12. hafta | -1,27 $\pm$ 0,77                                    | -1,64 $\pm$ 1,28    | 0,236        |
|                       | 24. hafta | -0,69 $\pm$ 0,73                                    | -0,98 $\pm$ 0,96    | 0,256        |
| <b>F. nucleatum</b>   | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,74 $\pm$ 1,30                                    | -2,55 $\pm$ 0,93    | 0,570        |
|                       | 8.hafta   | -1,71 $\pm$ 0,90                                    | -1,78 $\pm$ 0,84    | 0,777        |
|                       | 12. hafta | -1,22 $\pm$ 0,75                                    | -1,25 $\pm$ 0,87    | 0,879        |
|                       | 24. hafta | -0,70 $\pm$ 0,62                                    | -0,74 $\pm$ 0,77    | 0,831        |
| <b>P. gingivalis</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,59 $\pm$ 1,05                                    | -3,01 $\pm$ 1,28    | 0,230        |
|                       | 8.hafta   | -1,83 $\pm$ 0,83                                    | -2,51 $\pm$ 1,29    | <b>0,036</b> |
|                       | 12. hafta | -1,16 $\pm$ 0,58                                    | -1,53 $\pm$ 0,87    | 0,094        |
|                       | 24. hafta | -0,67 $\pm$ 0,52                                    | -1,04 $\pm$ 0,84    | 0,077        |
| <b>T. forsythia</b>   | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,94 $\pm$ 1,37                                    | -3,27 $\pm$ 1,43    | 0,421        |
|                       | 8.hafta   | -2,00 $\pm$ 1,13                                    | -2,31 $\pm$ 1,11    | 0,352        |
|                       | 12. hafta | -1,23 $\pm$ 1,03                                    | -1,56 $\pm$ 1,04    | 0,286        |
|                       | 24. hafta | -0,68 $\pm$ 0,57                                    | -0,62 $\pm$ 0,70    | 0,758        |
| <b>S. mutans</b>      | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,44 $\pm$ 1,43                                    | -2,66 $\pm$ 1,65    | 0,629        |
|                       | 8.hafta   | -1,76 $\pm$ 1,45                                    | -2,16 $\pm$ 1,68    | 0,384        |
|                       | 12. hafta | -1,26 $\pm$ 1,36                                    | -1,45 $\pm$ 1,23    | 0,627        |
|                       | 24. hafta | -0,65 $\pm$ 0,80                                    | -0,78 $\pm$ 0,80    | 0,577        |
| <b>Toplam bakteri</b> | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -1,63 $\pm$ 0,63                                    | -1,37 $\pm$ 0,69    | 0,200        |
|                       | 8.hafta   | -0,88 $\pm$ 0,52                                    | -0,87 $\pm$ 0,53    | 0,913        |
|                       | 12. hafta | -0,55 $\pm$ 0,42                                    | -0,47 $\pm$ 0,32    | 0,460        |
|                       | 24. hafta | -0,28 $\pm$ 0,32                                    | -0,20 $\pm$ 0,20    | 0,360        |

p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

#### 4.2.2. Dil

Dildeki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 4., 8., 12. ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (A.a. için  $T=0,60 \pm 1,08$ ;  $K=0,63 \pm 1,10$ ,  $p=0,956$ , P. intermedia için  $T=4,01 \pm 1,24$ ;  $K=3,61 \pm 1,74$ ,  $p=0,602$ , F. nucleatum için  $T=4,70 \pm 0,85$ ;  $K=4,78 \pm 1,06$ ,  $p=0,463$ , P. gingivalis için  $T=4,60 \pm 1,16$ ;  $K=4,28 \pm 1,15$ ,  $p=0,282$ , Sm için  $T=4,46 \pm 1,16$ ;  $K=3,82 \pm 1,45$ ,  $p=0,238$ , Sybr için  $T=9,83 \pm 0,73$ ;  $K=9,92 \pm 0,28$ ,  $p=0,766$ , T. forsythia için  $T=3,58 \pm 0,96$ ;  $K=3,53 \pm 0,68$ ,  $p=0,530$ ). Yirmi dördüncü haftada T ve K grubu dildeki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde, ara ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir. Dördüncü ve 8. Hafta değerlerine bakıldığında P. Gingivalis Log<sub>10</sub> cfu/ml değerinin K grubunda T grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bakteri türlerinin başlangıç değerlerine göre azalmalarının karşılaştırıldığı  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerine bakıldığında ise sadece 4. hafta S. mutans değerlerinde K grubunda T grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu gözlenmektedir.

Gruplar arası dildeki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.6' da, ortalama  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.7' de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.6.** Dildeki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri

| Tür                   | Zaman     | Ortalama Log10 cfu/ml  |                     |       |
|-----------------------|-----------|------------------------|---------------------|-------|
|                       |           | T<br>(TAD+ probiyotik) | K<br>(TAD+ Plasebo) | P     |
| <b>A.a.</b>           | Başlangıç | 0,60±1,08              | 0,63±1,10           | 0,956 |
|                       | 4. hafta  | 0,00±0,00*             | 0,00±0,00*          | 1,000 |
|                       | 8.hafta   | 0,00±0,00*             | 0,00±0,00*          | 1,000 |
|                       | 12. hafta | 0,00±0,00*             | 0,27±0,71*          | 0,071 |
|                       | 24. hafta | 0,21±0,73*             | 0,28±0,76*          | 0,662 |
| <b>P. intermedia</b>  | Başlangıç | 4,01±1,24              | 3,61±1,74           | 0,602 |
|                       | 4. hafta  | 1,06±1,27*             | 0,44±0,85*          | 0,088 |
|                       | 8.hafta   | 1,98±1,38*             | 1,24±1,35*          | 0,138 |
|                       | 12. hafta | 2,46±1,40*             | 2,29±1,86*          | 0,572 |
|                       | 24. hafta | 3,24±1,40*             | 2,60±1,93*          | 0,201 |
| <b>F. nucleatum</b>   | Başlangıç | 4,70±0,85              | 4,78±1,06           | 0,463 |
|                       | 4. hafta  | 1,82±1,17*             | 1,44±1,15*          | 0,347 |
|                       | 8.hafta   | 2,59±1,15*             | 2,21±1,18*          | 0,333 |
|                       | 12. hafta | 3,29±1,10*             | 3,37±1,31*          | 0,898 |
|                       | 24. hafta | 3,76±0,91*             | 4,05±1,26*          | 0,383 |
| <b>P. gingivalis</b>  | Başlangıç | 4,60±1,16              | 4,28±1,15           | 0,282 |
|                       | 4. hafta  | 2,37±1,37*             | 1,59±1,38*          | 0,104 |
|                       | 8.hafta   | 2,95±1,33*             | 2,31±1,32*          | 0,088 |
|                       | 12. hafta | 3,31±1,39*             | 3,03±1,22*          | 0,190 |
|                       | 24. hafta | 3,71±1,50*             | 3,54±1,31*          | 0,278 |
| <b>T. forsythia</b>   | Başlangıç | 3,58±0,96              | 3,53±0,68           | 0,530 |
|                       | 4. hafta  | 0,76±1,13*             | 0,79±1,26*          | 0,949 |
|                       | 8.hafta   | 1,77±1,50*             | 1,44±1,38*          | 0,441 |
|                       | 12. hafta | 2,42±1,43*             | 2,31±1,23*          | 0,515 |
|                       | 24. hafta | 3,00±1,34*             | 2,97±0,95*          | 0,456 |
| <b>S. mutans</b>      | Başlangıç | 4,46±1,16              | 3,82±1,45           | 0,238 |
|                       | 4. hafta  | 0,90±1,45*             | 1,16±1,37*          | 0,612 |
|                       | 8.hafta   | 2,15±1,81*             | 1,96±1,71*          | 0,576 |
|                       | 12. hafta | 2,96±1,73*             | 2,72±1,82*          | 0,653 |
|                       | 24. hafta | 3,80±1,22*             | 3,07±1,83*          | 0,217 |
| <b>Toplam bakteri</b> | Başlangıç | 9,83±0,73              | 9,92±0,28           | 0,766 |
|                       | 4. hafta  | 8,36±1,08*             | 8,64±0,73*          | 0,371 |
|                       | 8.hafta   | 8,97±0,88*             | 9,25±0,42*          | 0,413 |
|                       | 12. hafta | 9,27±0,85*             | 9,52±0,44*          | 0,395 |
|                       | 24. hafta | 9,57±0,70*             | 9,71±0,37*          | 0,882 |

\* Başlangıca göre anlamlı fark  
p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

**Çizelge 4.7.** Dildeki bakteri türlerinin ortalama  $\Delta\text{Log}_{10}$  cfu/ml değerleri

| Tür                  | Zaman     | $\Delta$ Ortalama $\text{Log}_{10}$ cfu/ml $\pm$ SS |                     |              |
|----------------------|-----------|---|---------------------|--------------|
|                      |           | T<br>(TAD+ probiyotik)                              | K<br>(TAD+ Plasebo) | P            |
| <b>A.a.</b>          | Başlangıç |   |                     |              |
|                      | 4. hafta  | -0,60 $\pm$ 1,08                                    | -0,63 $\pm$ 1,10    | 0,925        |
|                      | 8.hafta   | -0,60 $\pm$ 1,08                                    | -0,63 $\pm$ 1,10    | 0,925        |
|                      | 12. hafta | -0,60 $\pm$ 1,08                                    | -0,36 $\pm$ 0,83    | 0,403        |
|                      | 24. hafta | -0,38 $\pm$ 0,82                                    | -0,34 $\pm$ 0,83    | 0,870        |
| <b>P. intermedia</b> | Başlangıç |   |                     |              |
|                      | 4. hafta  | -2,96 $\pm$ 1,19                                    | -3,17 $\pm$ 1,54    | 0,596        |
|                      | 8.hafta   | -2,03 $\pm$ 0,93                                    | -2,37 $\pm$ 1,15    | 0,273        |
|                      | 12. hafta | -1,55 $\pm$ 0,95                                    | -1,32 $\pm$ 0,88    | 0,387        |
|                      | 24. hafta | -0,77 $\pm$ 0,72                                    | -1,01 $\pm$ 0,85    | 0,311        |
| <b>F. nucleatum</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                      | 4. hafta  | -2,88 $\pm$ 1,19                                    | -3,34 $\pm$ 1,07    | 0,172        |
|                      | 8.hafta   | -2,11 $\pm$ 1,03                                    | -2,57 $\pm$ 1,02    | 0,136        |
|                      | 12. hafta | -1,41 $\pm$ 0,98                                    | -1,41 $\pm$ 0,90    | 0,984        |
|                      | 24. hafta | -0,95 $\pm$ 0,74                                    | -0,73 $\pm$ 0,77    | 0,329        |
| <b>P. gingivalis</b> | Başlangıç |   |                     |              |
|                      | 4. hafta  | -2,23 $\pm$ 1,08                                    | -2,68 $\pm$ 1,22    | 0,187        |
|                      | 8.hafta   | -1,65 $\pm$ 0,77                                    | -1,96 $\pm$ 0,99    | 0,227        |
|                      | 12. hafta | -1,29 $\pm$ 0,77                                    | -1,25 $\pm$ 0,71    | 0,854        |
|                      | 24. hafta | -0,89 $\pm$ 0,86                                    | -0,74 $\pm$ 0,63    | 0,497        |
| <b>T. forsythia</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                      | 4. hafta  | -2,82 $\pm$ 1,15                                    | -2,74 $\pm$ 1,22    | 0,819        |
|                      | 8.hafta   | -1,81 $\pm$ 1,13                                    | -2,10 $\pm$ 1,20    | 0,402        |
|                      | 12. hafta | -1,15 $\pm$ 0,75                                    | -1,22 $\pm$ 0,97    | 0,781        |
|                      | 24. hafta | -0,58 $\pm$ 0,59                                    | -0,56 $\pm$ 0,63    | 0,925        |
| <b>S. mutans</b>     | Başlangıç |   |                     |              |
|                      | 4. hafta  | -3,56 $\pm$ 1,45                                    | -2,66 $\pm$ 1,45    | <b>0,039</b> |
|                      | 8.hafta   | -2,31 $\pm$ 1,49                                    | -1,86 $\pm$ 1,28    | 0,281        |
|                      | 12. hafta | -1,50 $\pm$ 1,53                                    | -1,10 $\pm$ 1,23    | 0,332        |
|                      | 24. hafta | -0,67 $\pm$ 0,64                                    | -0,76 $\pm$ 1,08    | 0,724        |
| <b>Toplam</b>        | Başlangıç |   |                     |              |
|                      | 4. hafta  | -1,47 $\pm$ 0,80                                    | -1,28 $\pm$ 0,65    | 0,368        |
|                      | 8.hafta   | -0,86 $\pm$ 0,53                                    | -0,67 $\pm$ 0,29    | 0,137        |
|                      | 12. hafta | -0,57 $\pm$ 0,40                                    | -0,40 $\pm$ 0,27    | 0,107        |
|                      | 24. hafta | -0,26 $\pm$ 0,19                                    | -0,21 $\pm$ 0,19    | 0,335        |

p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

### 4.2.3. Subgingival Plak

Subgingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 4., 8., 12. ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (A.a. için  $T=1,09 \pm 1,65$ ;  $K=1,13 \pm 1,50$ ,  $p=0,872$ , *P. intermedia* için  $T=4,66 \pm 1,19$ ;  $K=4,28 \pm 1,55$ ,  $p=0,523$ , *F. nucleatum* için  $T=5,81 \pm 0,49$ ;  $K=5,80 \pm 0,63$ ,  $p=0,717$ , *P. gingivalis* için  $T=6,16 \pm 1,14$ ;  $K=6,21 \pm 1,23$ ,  $p=0,840$ , *Sm* için  $T=3,35 \pm 1,94$ ;  $K=3,55 \pm 1,78$ ,  $p=0,701$ , *Sybr* için  $T=9,35 \pm 0,54$ ;  $K=9,32 \pm 0,62$ ,  $p=0,873$ , *T. forsythia* için  $T=5,11 \pm 1,39$ ;  $K=5,34 \pm 0,73$ ,  $p=0,975$ ). Yirmi dördüncü haftada T ve K grubu subgingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde, toplam bakteri yükü 8. hafta değerleri haricinde ara ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir. Sekizinci hafta değerlerine bakıldığında toplam bakteri yükü Log<sub>10</sub> cfu/ml değerinin T grubunda K grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bakteri türlerinin başlangıç değerlerine göre azalmalarının karşılaştırıldığı  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerine bakıldığında ise 12. ve 24. hafta *P. gingivalis* değerlerinde K grubunda T grubuna göre, 8. ve 12. hafta toplam bakteri yükü değerlerinde ise T grubunda K grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu gözlenmektedir.

Gruplar arası subgingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.8' de, ortalama  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.9' da gösterilmiştir.

**Çizelge 4.8.** Subgingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri

| Tür                   | Zaman     | Ortalama Log10 cfu/ml  |                     |              |
|-----------------------|-----------|------------------------|---------------------|--------------|
|                       |           | T<br>(TAD+ probiyotik) | K<br>(TAD+ Plasebo) | p            |
| <b>A.a.</b>           | Başlangıç | 1,09±1,65              | 1,13±1,50           | 0,872        |
|                       | 4. hafta  | 0,14±0,70*             | 0,00±0,00*          | 0,328        |
|                       | 8.hafta   | 0,15±0,71*             | 0,08±0,38*          | 1,000        |
|                       | 12. hafta | 0,35±0,98*             | 0,28±0,73*          | 0,971        |
|                       | 24. hafta | 0,45±1,21*             | 0,44±0,99*          | 0,797        |
| <b>P. intermedia</b>  | Başlangıç | 4,66±1,19              | 4,28±1,55           | 0,523        |
|                       | 4. hafta  | 1,26±1,13*             | 0,88±1,10*          | 0,257        |
|                       | 8.hafta   | 1,84±1,44*             | 1,71±1,26*          | 0,723        |
|                       | 12. hafta | 2,88±1,49*             | 2,35±1,22*          | 0,213        |
|                       | 24. hafta | 3,85±1,38*             | 3,06±1,54*          | 0,113        |
| <b>F. nucleatum</b>   | Başlangıç | 5,81±0,49              | 5,80±0,63           | 0,717        |
|                       | 4. hafta  | 3,17±1,26*             | 3,29±1,01*          | 0,632        |
|                       | 8.hafta   | 4,11±0,97*             | 3,93±1,22*          | 0,551        |
|                       | 12. hafta | 4,65±0,75*             | 4,62±0,81*          | 0,725        |
|                       | 24. hafta | 5,18±0,65*             | 5,21±0,67*          | 0,932        |
| <b>P. gingivalis</b>  | Başlangıç | 6,16±1,14              | 6,21±1,23           | 0,840        |
|                       | 4. hafta  | 2,06±1,84*             | 2,35±1,60*          | 0,575        |
|                       | 8.hafta   | 3,48±1,55*             | 3,12±1,87*          | 0,915        |
|                       | 12. hafta | 4,91±1,38*             | 4,16±1,60*          | 0,106        |
|                       | 24. hafta | 5,49±1,34*             | 4,92±1,75*          | 0,259        |
| <b>T. forsythia</b>   | Başlangıç | 5,11±1,39              | 5,34±0,73           | 0,975        |
|                       | 4. hafta  | 1,33±1,89*             | 1,33±1,33*          | 0,764        |
|                       | 8.hafta   | 2,61±1,75*             | 2,50±1,44*          | 0,749        |
|                       | 12. hafta | 3,61±1,96*             | 3,57±1,44*          | 0,655        |
|                       | 24. hafta | 4,42±1,62*             | 4,58±0,87*          | 0,766        |
| <b>S. mutans</b>      | Başlangıç | 3,35±1,94              | 3,55±1,78           | 0,701        |
|                       | 4. hafta  | 0,41±0,94*             | 0,42±1,13*          | 0,837        |
|                       | 8.hafta   | 1,11±1,36*             | 0,79±1,43*          | 0,332        |
|                       | 12. hafta | 1,89±1,78*             | 1,62±1,56*          | 0,492        |
|                       | 24. hafta | 2,51±1,72*             | 2,30±1,61*          | 0,592        |
| <b>Toplam bakteri</b> | Başlangıç | 9,35±0,54              | 9,32±0,62           | 0,873        |
|                       | 4. hafta  | 7,29±1,64*             | 7,86±0,52*          | 0,058        |
|                       | 8.hafta   | 8,06±0,57*             | 8,39±0,52*          | <b>0,034</b> |
|                       | 12. hafta | 8,41±0,55*             | 8,67±0,60*          | 0,070        |
|                       | 24. hafta | 8,80±0,54*             | 8,98±0,61*          | 0,209        |

\* Başlangıca göre anlamlı fark

p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

**Çizelge 4.9.** Subgingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama  $\Delta\text{Log}_{10}$  cfu/ml değerleri

| Tür                   | Zaman     | $\Delta$ Ortalama $\text{Log}_{10}$ cfu/ml $\pm$ SS |                     |              |
|-----------------------|-----------|---|---------------------|--------------|
|                       |           | T<br>(TAD+ probiyotik)                              | K<br>(TAD+ Plasebo) | P            |
| <b>A.a.</b>           | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -0,95 $\pm$ 1,50                                    | -1,13 $\pm$ 1,50    | 0,689        |
|                       | 8.hafta   | -0,94 $\pm$ 1,51                                    | -1,05 $\pm$ 1,39    | 0,817        |
|                       | 12. hafta | -0,74 $\pm$ 1,23                                    | -0,85 $\pm$ 1,32    | 0,777        |
|                       | 24. hafta | -0,64 $\pm$ 1,19                                    | -0,69 $\pm$ 1,12    | 0,901        |
| <b>P. intermedia</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -3,40 $\pm$ 1,01                                    | -3,39 $\pm$ 1,43    | 0,986        |
|                       | 8.hafta   | -2,82 $\pm$ 1,28                                    | -2,56 $\pm$ 1,47    | 0,525        |
|                       | 12. hafta | -1,78 $\pm$ 1,39                                    | -1,92 $\pm$ 1,20    | 0,709        |
|                       | 24. hafta | -0,81 $\pm$ 1,02                                    | -1,21 $\pm$ 0,95    | 0,170        |
| <b>F. nucleatum</b>   | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,63 $\pm$ 1,15                                    | -2,50 $\pm$ 0,79    | 0,654        |
|                       | 8.hafta   | -1,69 $\pm$ 0,89                                    | -1,86 $\pm$ 0,89    | 0,525        |
|                       | 12. hafta | -1,16 $\pm$ 0,67                                    | -1,17 $\pm$ 0,63    | 0,949        |
|                       | 24. hafta | -0,63 $\pm$ 0,50                                    | -0,59 $\pm$ 0,47    | 0,778        |
| <b>P. gingivalis</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -4,10 $\pm$ 1,63                                    | -3,85 $\pm$ 1,46    | 0,590        |
|                       | 8.hafta   | -2,67 $\pm$ 1,49                                    | -3,09 $\pm$ 1,42    | 0,339        |
|                       | 12. hafta | -1,25 $\pm$ 0,98                                    | -2,05 $\pm$ 1,12    | <b>0,013</b> |
|                       | 24. hafta | -0,67 $\pm$ 0,81                                    | -1,29 $\pm$ 1,11    | <b>0,032</b> |
| <b>T. forsythia</b>   | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -3,78 $\pm$ 1,91                                    | -4,01 $\pm$ 1,10    | 0,625        |
|                       | 8.hafta   | -2,49 $\pm$ 1,33                                    | -2,84 $\pm$ 1,27    | 0,365        |
|                       | 12. hafta | -1,50 $\pm$ 1,36                                    | -1,77 $\pm$ 1,35    | 0,493        |
|                       | 24. hafta | -0,69 $\pm$ 0,81                                    | -0,76 $\pm$ 0,72    | 0,751        |
| <b>S. mutans</b>      | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,94 $\pm$ 1,76                                    | -3,13 $\pm$ 1,75    | 0,716        |
|                       | 8.hafta   | -2,24 $\pm$ 1,26                                    | -2,76 $\pm$ 1,72    | 0,246        |
|                       | 12. hafta | -1,46 $\pm$ 1,15                                    | -1,93 $\pm$ 1,58    | 0,250        |
|                       | 24. hafta | -0,84 $\pm$ 0,91                                    | -1,24 $\pm$ 1,43    | 0,251        |
| <b>Toplam bakteri</b> | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,06 $\pm$ 1,68                                    | -1,46 $\pm$ 0,39    | 0,101        |
|                       | 8.hafta   | -1,29 $\pm$ 0,47                                    | -0,93 $\pm$ 0,43    | <b>0,008</b> |
|                       | 12. hafta | -0,94 $\pm$ 0,41                                    | -0,65 $\pm$ 0,46    | <b>0,027</b> |
|                       | 24. hafta | -0,55 $\pm$ 0,38                                    | -0,34 $\pm$ 0,39    | 0,075        |

$p < 0,05$ : İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)



#### 4.2.4. Supragingival Plak

Supragingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri kendi içinde başlangıç değerleri verileri ile 4., 8., 12. ve 24. hafta verileri arasında anlamlı olarak farklılık göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri incelendiğinde başlangıç değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak fark izlenmemiştir (A.a. için  $T=0,46 \pm 1,09$ ;  $K=0,53 \pm 1,05$ ,  $p=0,710$ , *P. intermedia* için  $T=4,17 \pm 1,82$ ;  $K=4,59 \pm 1,88$ ,  $p=0,530$ , *F. nucleatum* için  $T=5,57 \pm 0,57$ ;  $K=5,33 \pm 0,73$ ,  $p=0,551$ , *P. gingivalis* için  $T=5,67 \pm 1,19$ ;  $K=5,67 \pm 1,40$ ,  $p=0,882$ , *Sm* için  $T=4,49 \pm 1,83$ ;  $K=4,26 \pm 2,01$ ,  $p=0,587$ , *Sybr* için  $T=9,62 \pm 0,50$ ;  $K=9,72 \pm 0,29$ ,  $p=0,537$ , *T. forsythia* için  $T=4,62 \pm 1,02$ ;  $K=4,69 \pm 0,99$ ,  $p=0,949$ ). Yirmi dördüncü haftada T ve K grubu supragingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Gruplar arası bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerinde, ara ölçümlerde fark görülmemektedir. Bakteri türlerinin başlangıç değerlerine göre azalmalarının karşılaştırıldığı  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerlerine bakıldığında ise 12. hafta *P. intermedia* ve 24. hafta *P. gingivalis* değerlerinde K grubunda T grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu gözlenmektedir.

Gruplar arası supragingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.10' da, ortalama  $\Delta$ Log<sub>10</sub> cfu/ml değerleri çizelge 4.11' de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.10.** Supragingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama Log10 cfu/ml değerleri

| Tür                   | Zaman     | Ort Log10 cfu/ml       |                     |       |
|-----------------------|-----------|------------------------|---------------------|-------|
|                       |           | T<br>(TAD+ probiyotik) | K<br>(TAD+ Plasebo) | P     |
| <b>A.a.</b>           | Başlangıç | 0,46±1,09              | 0,53±1,05           | 0,710 |
|                       | 4. hafta  | 0,00±0,00*             | 0,00±0,00*          | 1,000 |
|                       | 8.hafta   | 0,00±0,00*             | 0,00±0,00*          | 1,000 |
|                       | 12. hafta | 0,11±0,54*             | 0,00±0,00*          | 0,328 |
|                       | 24. hafta | 0,29±0,79*             | 0,09±0,42*          | 0,333 |
| <b>P. intermedia</b>  | Başlangıç | 4,17±1,82              | 4,59±1,88           | 0,530 |
|                       | 4. hafta  | 0,55±0,93*             | 0,31±0,71*          | 0,351 |
|                       | 8.hafta   | 1,38±1,25*             | 0,92±1,18*          | 0,154 |
|                       | 12. hafta | 2,44±1,67*             | 1,67±1,36*          | 0,065 |
|                       | 24. hafta | 3,47±1,68*             | 3,35±1,52*          | 0,558 |
| <b>F. nucleatum</b>   | Başlangıç | 5,57±0,57              | 5,33±0,73           | 0,551 |
|                       | 4. hafta  | 3,26±1,09*             | 3,23±1,13*          | 0,856 |
|                       | 8.hafta   | 4,27±0,57*             | 3,95±0,79*          | 0,077 |
|                       | 12. hafta | 4,70±0,56*             | 4,45±0,81*          | 0,389 |
|                       | 24. hafta | 5,13±0,58*             | 4,81±0,69*          | 0,154 |
| <b>P. gingivalis</b>  | Başlangıç | 5,67±1,19              | 5,67±1,40           | 0,882 |
|                       | 4. hafta  | 1,69±1,57*             | 1,19±1,33*          | 0,217 |
|                       | 8.hafta   | 2,59±1,55*             | 2,48±1,22*          | 0,455 |
|                       | 12. hafta | 3,85±1,13*             | 3,32±1,09*          | 0,205 |
|                       | 24. hafta | 4,84±1,18*             | 4,29±1,44*          | 0,170 |
| <b>T. forsythia</b>   | Başlangıç | 4,62±1,02              | 4,69±0,99           | 0,949 |
|                       | 4. hafta  | 1,21±1,56*             | 0,94±1,25*          | 0,615 |
|                       | 8.hafta   | 2,08±1,67*             | 2,09±1,54*          | 0,730 |
|                       | 12. hafta | 3,14±1,61*             | 2,93±1,37*          | 0,573 |
|                       | 24. hafta | 3,90±1,36*             | 3,79±1,31*          | 0,798 |
| <b>S. mutans</b>      | Başlangıç | 4,49±1,83              | 4,26±2,01           | 0,587 |
|                       | 4. hafta  | 0,68±1,24*             | 0,70±1,23*          | 0,912 |
|                       | 8.hafta   | 1,55±1,61*             | 1,37±1,64*          | 0,695 |
|                       | 12. hafta | 2,23±1,57*             | 2,11±1,79*          | 0,914 |
|                       | 24. hafta | 3,54±1,56*             | 3,06±1,67*          | 0,431 |
| <b>Toplam bakteri</b> | Başlangıç | 9,62±0,50              | 9,72±0,29           | 0,537 |
|                       | 4. hafta  | 8,10±1,84*             | 8,35±0,62*          | 0,573 |
|                       | 8.hafta   | 8,73±0,70*             | 8,83±0,41*          | 0,865 |
|                       | 12. hafta | 9,04±0,67*             | 9,11±0,46*          | 0,798 |
|                       | 24. hafta | 9,25±0,57*             | 9,38±0,35*          | 0,624 |

\* Başlangıca göre anlamlı fark  
p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

**Çizelge 4.11.** Supragingival plaktaki bakteri türlerinin ortalama  $\Delta\text{Log}_{10}$  cfu/ml değerleri

| Tür                   | Zaman     | $\Delta$ Ortalama $\text{Log}_{10}$ cfu/ml $\pm$ SS |                     |              |
|-----------------------|-----------|---|---------------------|--------------|
|                       |           | T<br>(TAD+ probiyotik)                              | K<br>(TAD+ Plasebo) | P            |
| <b>A.a.</b>           | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -0,46 $\pm$ 1,09                                    | -0,53 $\pm$ 1,05    | 0,811        |
|                       | 8.hafta   | -0,46 $\pm$ 1,09                                    | -0,53 $\pm$ 1,05    | 0,811        |
|                       | 12. hafta | -0,35 $\pm$ 0,84                                    | -0,53 $\pm$ 1,05    | 0,503        |
|                       | 24. hafta | -0,17 $\pm$ 0,63                                    | -0,45 $\pm$ 0,99    | 0,264        |
| <b>P. intermedia</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -3,62 $\pm$ 1,72                                    | -4,28 $\pm$ 1,71    | 0,193        |
|                       | 8.hafta   | -2,79 $\pm$ 1,78                                    | -3,67 $\pm$ 1,64    | 0,084        |
|                       | 12. hafta | -1,73 $\pm$ 1,34                                    | -2,92 $\pm$ 1,59    | <b>0,008</b> |
|                       | 24. hafta | -0,70 $\pm$ 0,73                                    | -1,24 $\pm$ 1,35    | 0,095        |
| <b>F. nucleatum</b>   | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -2,31 $\pm$ 1,17                                    | -2,09 $\pm$ 1,13    | 0,520        |
|                       | 8.hafta   | -1,30 $\pm$ 0,49                                    | -1,37 $\pm$ 0,67    | 0,669        |
|                       | 12. hafta | -0,87 $\pm$ 0,41                                    | -0,87 $\pm$ 0,49    | 0,969        |
|                       | 24. hafta | -0,43 $\pm$ 0,28                                    | -0,51 $\pm$ 0,48    | 0,487        |
| <b>P. gingivalis</b>  | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -3,98 $\pm$ 1,80                                    | -4,49 $\pm$ 1,68    | 0,322        |
|                       | 8.hafta   | -3,08 $\pm$ 1,58                                    | -3,19 $\pm$ 1,20    | 0,781        |
|                       | 12. hafta | -1,82 $\pm$ 1,12                                    | -2,35 $\pm$ 1,09    | 0,111        |
|                       | 24. hafta | -0,83 $\pm$ 0,62                                    | -1,39 $\pm$ 1,05    | <b>0,032</b> |
| <b>T. forsythia</b>   | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -3,41 $\pm$ 1,40                                    | -3,75 $\pm$ 1,13    | 0,371        |
|                       | 8.hafta   | -2,54 $\pm$ 1,37                                    | -2,61 $\pm$ 1,21    | 0,866        |
|                       | 12. hafta | -1,48 $\pm$ 1,00                                    | -1,77 $\pm$ 1,03    | 0,346        |
|                       | 24. hafta | -0,72 $\pm$ 0,72                                    | -0,90 $\pm$ 0,79    | 0,407        |
| <b>S. mutans</b>      | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -3,80 $\pm$ 1,82                                    | -3,55 $\pm$ 2,06    | 0,660        |
|                       | 8.hafta   | -2,94 $\pm$ 1,48                                    | -2,89 $\pm$ 2,10    | 0,928        |
|                       | 12. hafta | -2,25 $\pm$ 1,53                                    | -2,15 $\pm$ 1,91    | 0,838        |
|                       | 24. hafta | -0,95 $\pm$ 0,82                                    | -1,20 $\pm$ 1,24    | 0,410        |
| <b>Toplam bakteri</b> | Başlangıç |   |                     |              |
|                       | 4. hafta  | -1,52 $\pm$ 1,58                                    | -1,37 $\pm$ 0,60    | 0,681        |
|                       | 8.hafta   | -0,89 $\pm$ 0,39                                    | -0,90 $\pm$ 0,37    | 0,933        |
|                       | 12. hafta | -0,58 $\pm$ 0,34                                    | -0,62 $\pm$ 0,36    | 0,741        |
|                       | 24. hafta | -0,37 $\pm$ 0,24                                    | -0,34 $\pm$ 0,23    | 0,690        |

p<0,05: İstatistiksel anlamlı fark (**Kalın yazılı**)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik periodontitisli hastalarda TAD sonrası probiyotik tablet kullanımının periodontal hastalığa etkileri klinik ve mikrobiyolojik açıdan incelenmiştir. Çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü, tedavi sonrası 6 aylık süreci kapsayan bir çalışmadır. Çalışmaya 48 kronik periodontitisli hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada; TAD + probiyotik tablet kullanımı (24 hasta, Test grubu) ile TAD + plasebo tablet kullanımı (24 hasta, kontrol grubu) grupları oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışmayı tamamlamıştır. TAD protokolü Quirynen et. al.<sup>26</sup>'ın tanımladığı yöntemin modifikasyonu şeklinde uygulanmıştır.

Quirynen et. al.<sup>26</sup> geliştirdiği TAD tedavi protokolünde, tüm ağzın diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi lokal anestezi altında 24 saat içerisinde bitirmek koşuluyla birbirini takip eden 2 gün içerisinde, 2 seans halinde gerçekleştirmişlerdir. Quirynen et. al.<sup>26</sup>'ın TAD protokolünde dilin dorsumu, tedavi sırasında % 1'lik klorheksidin glukonat jel ile 1 dakika boyunca fırçalattırılmıştır. Tedavi sonunda gargaranın tonsillere teması sağlanacak şekilde % 0,2'lik klorheksidin ile gargara yaptırılmıştır. Her iki seansta diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin tamamlanmasından sonra tüm periodontal ceplere % 1'lik klorheksidin jel, 10 dakika içerisinde 3 kez subgingival irrigasyon şeklinde uygulanmıştır. Tedaviden sonraki 8. günde tüm periodontal ceplere jel uygulaması tekrar edilmiştir. Tedaviden sonraki 14 gün boyunca hastalardan evlerinde günde 2 kez 1 dakika % 0,2'lik klorheksidin glukonat ile gargara (10 ml) yapmaları istenmiştir.

Çalışmamızda TAD tedavisi Quirynen et. al.<sup>26</sup>'ın protokolüne göre yapılmıştır, ancak probiyotik ürün kullanıldığı için antimikrobiyal ajan olan klorheksidin glukonat, Quirynen et. al.<sup>26</sup>'ın protokolünden farklı olarak; sadece tedavi sırasında kullanılmıştır ve daha sonra hastalardan çalışma boyunca klorheksidin glukonat ile gargara yapmalarını istenmiştir. Böylelikle klorheksidin glukonatin, probiyotik üründeki streptokok bakteri türleri üzerindeki antimikrobiyal etkisinden kaçınılmıştır.

Tedavilerin tamamlanmasından sonra hastalara, kodları, tedavi yapmayan hekim tarafından belirlenen probiyotik veya plasebo tabletler verilmiştir. Ayrıca çalışmamızda tüm tedaviler aynı hekim (E.Y) tarafından yapılmıştır.

Quirynen et. al.<sup>26</sup>, kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları çalışmada hem ADYTKYD hem de TAD grubunun tedavilerini gracey küretler kullanarak gerçekleştirmişlerdir. ADYTKYD grubundaki hastaların tedavilerini, sağ üst yarım çeneden başlayıp saat yönünde bir sıra izleyerek sağ alt yarım çenede sonlandırmışlardır. Bölgelerin tedavileri arasında geçen süre 14 gündür. Herbir bölgenin tedavisi yaklaşık 1 saat sürmüştür. Ağız bakımı eğitimi tüm bölgelerin tedavileri bittikten sonra verilmiştir. Optimal plak kontrolü yalnızca tedavisi biten bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Başka bir deyişle tüm bölgelerin tedavilerinin tamamlanmasına kadar geçen 6 hafta sürecinde, en az bir bölgede önemli miktarda plak varlığını sürdürmüş, böylece tedavisi yapılmış periodontal ceplerin tedavisi yapılmamış periodontal ceplerden translokasyonu ve rekolonizasyonu için yeterli zaman oluşmuştur.

TAD tedavisi ile ADYTKYD tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik olarak;

Quirynen et al.<sup>26</sup>, Vandekerckhove et al.<sup>45</sup>, 2. ayda gingival indeks ve plak indeks oranını TAD grubunda anlamlı olarak daha az (0,7-0,2'ye 0,6-0,4); CD'yi, TAD grubunda anlamlı olarak daha az (0,8 mm ek azalma) gözlemlemişlerdir. Sekizinci ayda ise; CD'yi, TAD grubunda anlamlı olarak daha az ( $\geq 7$  mm ceplerde tek köklü dişlerde 0.8 mm, çok köklü dişlerde 1,2 mm ek azalma); sondalamada kanamada; gingival indeks ve plak indeks yüzdesinde ise istatistiksel anlamlı fark olmadığını gözlemlemişlerdir.

Bollen et al.<sup>46</sup>, 4. ayda TAD grubunda CD'yi anlamlı olarak daha az ( $\geq 7$  mm ceplerde tek köklü dişlerde 2,3 mm, çok köklü dişlerde 1,4 mm ek azalma; 5-6 mm ceplerde 0,9 ve 0,7 mm ek azalma); KAS kazancını TAD grubunda anlamlı olarak daha fazla; sondalamada kanamayı TAD grubunda anlamlı olarak daha az gözlemlemişlerdir.

Mondargini et al.<sup>47</sup>, 8. ayda yetişkin kronik periodontitisli hastalarda CD'yi, TAD grubunda anlamlı olarak daha az ( $\geq 7$  mm ceplerde tek köklü

dişlerde 1,8 mm, çok köklü dişlerde 1,3 mm ek azalma); erken başlangıç periodontitisli hastalarda CD'de ek azalma; yetişkin kronik periodontitisli hastalarda KAS kazancını, TAD grubunda anlamlı olarak daha fazla ( $\geq 7$  mm ceplerde tek köklü dişlerde 1,7 mm, çok köklü dişlerde 1,5 mm ek kazanç); erken başlangıç periodontitisli hastalarda KAS'ta ek kazanç; sondalamada kanamayı TAD grubunda anlamlı olarak daha az (%30'a %45); KAS kazancı  $\geq 1$  mm olan hasta oranını TAD grubunda 15/20, kontrol grubunda ise 4/20 olarak gözlemlemiştir.

Quirynen et al.<sup>48</sup> 8. ayda: CD'yi, TAD grubunda anlamlı olarak daha az ( $\geq 6$  mm ceplerde tek köklü dişlerde 0,3 mm, çok köklü dişlerde 0,4 mm ek azalma); KAS kazancını TAD grubunda anlamlı olarak fazla ( $\geq 6$  mm ceplerde tek köklü dişlerde 0,5 mm, çok köklü dişlerde 0,7 mm ek kazanç); sondalamada kanamayı ise TAD grubunda anlamlı olarak daha az gözlemlemiştir.

TAD tedavisi ile ADYTKYD tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda mikrobiyolojik olarak;

Quirynen et al.<sup>26</sup>, Bollen et al.<sup>44</sup> 2. ayda TAD grubunda: anlamlı olarak daha az patojen ve *P. gingivalis* eradikasyonu, 8. ayda TAD grubunda anlamlı olarak özellikle ilk 2 ayda ek gelişmeler (daha az patojen, daha az anaerobik türler, spiroket ve motil mikroorganizmalarda daha fazla azalma) gözlemlemiştir.

Bollen et al.<sup>46</sup> 4. ayda TAD grubunda özellikle sungingival alanda ve diğer ağız içi bölgelerde anlamlı olarak periodontopatojenlerde daha fazla azalma ve eliminasyon gözlemlemiştir.

Mongardini et al.<sup>47</sup>, Quirynen et al.<sup>54</sup>, De Soete et al.<sup>55</sup> 8. ayda karanlık saha mikroskopu ve kültür data ile TAD grubunda anlamlı olarak daha iyi gelişmeler (subgingival bölgede spiroket ve motil mikroorganizmada daha fazla azalma, anaerobik türlerde ve black-pigmented bakteri türlerinde cfu/ml sayısında daha fazla azalma, anahtar bakteri türlerinin yoğunlunda anlamlı olarak daha fazla azalma hatta *P. Gingivalis*'in eradikasyonu) ile ağızın diğer bölgelerinde özellikle tükürük ve mukozada sonra da dilde black-pigmented bakteri cfu/ml sayısında azalma ve TAD grubunda periodontopatojen sayısında anlamlı olarak azalma ve eradikasyon gözlemlemiştir.

Araştırmacılar, TAD ile elde ettikleri başarılı sonuçların artmış immün cevap ile ilişkili olabileceklerini ileri sürmüşlerdir<sup>26</sup>. Quiryne et. al.<sup>105</sup> çalışmasında TAD grubundaki kimi hastalarda tedavi sonrasında ateş gözlemlerken ADYTKYD grubunda ateş gözlemlenmemiş ve bunu; hastaların tedavilerinin, birbirini takip eden iki gün içerisinde tamamlanmasıyla hastalarda Schwartzman reaksiyonu denilen mikrobiyal etkene karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonuna benzer bir olayın sonucu olabileceğini bildirmiştir. Hayvan çalışmalarında da tedavinin birinci seansından sonra, bakteri ve bakteri lipopolisakkaritlerinin subgingival alandan dokulara ikinci kez girişinin lokal olarak o bölgede Schwartzman reaksiyonuna yol açabileceği gösterilmiştir<sup>106</sup>. Yaptığımız çalışmada TAD grubunda herhangi bir istenmeyen reaksiyon gözlenmemiştir.

TAD tedavisi, tedavi edilmemiş bölgelerden tedavi edilmiş bölgelere muhtemel bakteriyel translokasyonu engellemeye yönelik bir tedavidir. Nowzari et al.<sup>31</sup>, öncesinde periodontal tedavi gören ve görmeyen kısmı dişsiz hastalarda yönlendirilmiş doku rejenerasyon miktarını ve membran kontaminasyonunu değerlendirdiği çalışmasında, öncesinde periodontal tedavi gören hastalarda anlamlı olarak daha az membran kontaminasyonu ve klinik ataçman seviyesinde daha fazla kazanç gözlemlenmiştir. Bu gözlem, membran kontaminasyonunun tedavi edilmemiş bölgelerden bakteri translokasyonu ile mümkün olabileceğini düşündürerek bakteriyel translokasyon mevcudiyetini desteklemektedir.

Tüm ağız yaklaşımının ADYTKYD ile karşılaştırıldığı çalışmalarda<sup>49,50,51,52,53</sup> (Çizelge 2.3), TAD tedavisinden fark olarak uygun ağız içi dezenfeksiyon işlemi uygulanmamış ve başlangıç iyileşme döneminde hastalara güçlü bir antiseptik ajan kullanılmamıştır. Bu tüm ağız yaklaşımının değerlendirildiği çalışmalarda<sup>49,50,51,52,53</sup> sonuçlar ADYTKYD'ye göre üstünlük gösterse de her zaman istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu durumu Teughels et al.<sup>107</sup> aşağıdaki nedenlerle açıklamıştır;

- Antiseptikler ile subgingival irrigasyonun büyük etkinliği olmadığını gösteren çalışmalar<sup>108</sup> olsa da TAD protokolünde yoğun klorheksidin

kullanımı bulunmaktadır. Bahsedilen beş çalışma<sup>49,50,51,52,53</sup> içerisinde Koshiy et al.<sup>51</sup> tüm ağız yaklaşımında diğer çalışmalardan farklı olarak daha yoğun antiseptik kullanmıştır (%1 povidin iodin ile subgingival irrigasyon ve iyileşme döneminde 1 ay boyunca %0,05 CHX kullanımı) ve diğer çalışmalara göre daha iyi sonuç elde etmiştir.

- Beş çalışmanın dördünde<sup>49,50,51,53</sup> tedavi aynı gün bitirilmiştir. Bu durum olası schwartzman reaksiyonunun gerçekleşmemesi anlamına gelmektedir.
- Beş çalışmanın dördünde<sup>50,51,52,53</sup> oral hijyen eğitimi tedavi öncesinde verilerek ADYTKYD grubunda tedavi edilmemiş bölgelerin de temizliği ile olası bakteriyel translokasyon ihtimali azaltılmıştır. TAD protokolünün değerlendirildiği Leuven çalışmalarında ise ADYTKYD grubu hastalarından sadece tedavi edilen bölgenin bakımı istenmiştir.

TAD yaklaşımı, hem klinisyen hem de hastaya cerrahisiz periodontal tedavinin olumlu sonuçlarından yararlanılması yönünde seçenekler sunmaktadır. Bu yaklaşım, randevu sayısının azlığı nedeniyle zaman açısından ve ulaşım masraflarını azalttığı için maliyet açısından hastaya avantajlar sağlamaktadır. Randevu sayısındaki azalmanın bir sonucu olarak çoğu hasta TAD yaklaşımını AKYD'ye tercih etmektedir. Ayrıca klinisyenin tedavide hastaya daha uzun süre yoğunlaşması, koltukta geçen zamanın daha etkili kullanılmasını sağlayabilmektedir. Buna ek olarak alet değişiminin az olması ve aletlerin daha az sıklıkta sterilizasyona girmesi ilgili personelin daha az emek harcamasını sağlamaktadır. Bütün bunların yanında, klinikte tek seansta gerçekleştirilen tüm ağız tedavi yaklaşımlarında hastaların randevularına olan uyumlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir<sup>107</sup>.

TAD işlemi bu avantajlarının yanında hasta ve hekim için tedavi süresinin uzunluğu bakımından yorucu olabilmektedir. Hekimin ve hastanın tedavi süresince aralar vererek çalışması bu duruma yardımcı olacaktır. Ayrıca TAD işlemi süresince ADYTKYD'ye göre kullanılan anestezi miktarı da artmaktadır. Anestezi miktarının yükselmesi nedeniyle artan; adrenalın miktarı, yan etki ve



toksinite ihtimali gibi durumlar göz önünde bulundurularak anamnezin dikkatli alınması gerekmektedir.

TAD yaklaşımının temel amacı, ağız içerisindeki çapraz kontaminasyonu önlemek olduğundan bu yaklaşımın en fazla ileri periodontitis hastaları ile plak ve diş taşı birikiminin yoğun olduğu hastalarda yarar sağlayabileceği ileri sürülmüştür<sup>107</sup>. Yaptığımız araştırmada da her yarım çenede en az 3 doğal dişi bulunan, cerrahisiz başlangıç periodontal tedavi öncesi yaygın generalize periodontitis ile karakterize, 6 mm'den fazla ataçman kaybı bulunan 14 dişe sahip (diş sayısı 14'ten az ise en az 8 dişi etkilenmiş) olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedavi ile istenilen sonuca ulaşılamayan durumlarda sistemik antibiyotik kullanımı ile patojenik bakterilerin baskılanmasıyla sağlıklı biyofilm elde edilerek tedavinin desteklenmesini gündeme gelmiş ve konu hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır<sup>109</sup>. Çalışmalarda sistemik antibiyotik tercihinde en çok penisilin (amoksisilin, sefuroksimaksetil), tetrasiklin (doksisisiklin, minosiklin, tetrasiklin), makrolid (azitromisin, fluritromisin, spiramisin, klindamisin), kinolon (moksifloksasin, siprofloksasin) ve nitroimidazol (metronidazol, ornidazol) grubu antibiyotiklere yer verilmiştir<sup>109</sup>. Araştırmacılar literatüre, cerrahisiz periodontal tedavi ile sistemik antibiyotik kullanımı kombinasyonunun klinik sonuçları olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalar kazandırmıştır<sup>110,111,112</sup>.

Antibiyotikler, prospektüslerinin büyük bir bölümü sebep olabileceği yan etkileri tarafından işgal edilmiş olsa da birçok hastalığın tedavisinde aktif rol oynamaktadır. "Önce zarar verme" ilkesine bağlı kalarak kar-zarar değerlendirmelerinin sıklıkla kazananı olan bu ilaçlar patojenik mikroorganizmalar için güçlü bir silahtır. Primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olan periodontal hastalıklarda da antibiyotik kullanımının bir seçenek olarak değerlendirilmesinin yanında, mikroorganizmaların "antibiyotiklere karşı direnç kazanabilme yeteneği" göz ardı edilemeyecek kadar önemli bir gerçektir. Antibiyotiklerden daha uzun süreler faydalanabilmek adına bu ilaçların kullanımına büyük bir titizlikle karar verilmelidir. Bu gerçeklerden yola çıkarak antibiyotik grubundaki kemoterapötiklerin kullanımında alınan önlemler ve

gösterilen temkinli yaklaşımlar alternatif antimikrobiyal yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır. Yararlı etkileri oldukları düşünülen, “probiyotikler” olarak adlandırılan bakteri uygulamaları bu yaklaşımlardan biridir.

Yapılan çalışmalarda bazı bakteri türlerinin patojen bakterilerin kolonizasyonunu engellediği görülmüş ve bunlar probiyotikler olarak adlandırılmıştır. Patojenlerin subgingival kolonizasyonlarının engellenmesi, fizikokimyasal çevredeki değişiklikler, gerekli besinler için yarış, patojenlerin kolonizasyonlarının veya canlılıklarının inhibisyonu, patojenlerin virülans faktörlerinin inhibisyonu ve immün yanıtın uyarılması probiyotik olarak kullanılan bakterilerin periodontal enfeksiyonlardan korunmada gösterdikleri mekanizmalardır<sup>113,114,115</sup>. Tonetti et al. 7. Avrupa Periodontoloji Çalıştayı’ndaki konsensus raporunda “başarılı periodontal tedavinin; periodontal inflamasyonun tedavisi ve yararlı veya sağlıklı biyofilmin oluşturulması ile sağlanabileceği” bildirilmiştir<sup>116</sup>.

Periodontal hastalıklarda *S. viridans* türleri ile periodontopatojen bakteri türleri arasında güçlü bir zıt etki olduğu gözlenmiştir<sup>117</sup>. Sağlıklı periodontal dokularda *S. oralis* ve *S. uberis* genelde yoğun olarak bulunurken, periodontopatojenlerin çok daha az sayıda olduğu gözlenmiştir. Bu olayın zıttı olarak sağlıklı periodontal dokularda ise *S. oralis* ve *S. uberis* genellikle saptanamamıştır<sup>117,118</sup>. Ayrıca *S. oralis* ve *S. uberis*’in yoğunluğu ile periodontopatojenlerin yoğunluğu arasında ters orantı gözlenmiştir<sup>117</sup>. *S. oralis* ve *S. uberis*’in ürettikleri hidrojen peroksit ile periodontopatojenlerin artışını inhibe ettiği de gözlenmiştir<sup>118,119,120</sup>.

Diş çürümesinde *S. mutans*, şekeri metabolize ederek laktik asit üretme özelliğinden dolayı, başlıca etiyolojik ajan olarak kabul edilmektedir<sup>121</sup>. Ürettiği laktik asit, minenin ve dentinin demineralize olmasında sebep olarak diş çürümesine neden olur. Probiyotik bakterilerin geneli laktobasiller ve laktik asit bakterileri oluşturmaktadır. Bu türlerin asit üretiminin patojenik kolonizasyona karşı koruma mekanizması olduğu düşünülse de asit üreten plak popülasyonları diş çürüğünün gelişiminde rol oynamaktadır. Rat modeli kullanılan bir çalışmada probiyotik tür olarak *L. salivarius*’un karyojenik olduğu gözlenmiştir<sup>122</sup>.

S. mutans'ın alt grubu olan S. rattus JH145 ise laktat dehidrojenaz enziminin geninde geçirmiş olduğu mutasyon sonucu S. mutans'a göre %3'ten daha az laktik asit üretebilmektedir. Bu nedenle S. rattus JH145, akrabası olan S. mutans'tan farklı olarak, diş çürümesinde herhangi bir rol oynamamaktadır<sup>123</sup>. Ayrıca Hillman et al. sprague dawley fareleri üzerinde yaptıkları 26 haftalık çalışmada S. rattus JH145'in indijenöz S. mutans sayısında azalmaya neden olduğunu gözlemlemiştir<sup>124</sup>. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda TAD'a ek olarak test grubundaki hastalara probiyotik bakteri içeren tabletler verilmiştir ve probiyotik bakteri türleri olarak Streptococcus oralis (eskiden Streptococcus sanguis tip II olarak adlandırılırdı) KJ3, Streptococcus uberis KJ2 ve Streptococcus rattus JH145 tercih edilmiştir.

Çalışmamızda 24. haftada başlangıca göre her iki çalışma grubunda da klinik ve mikrobiyolojik iyileşme gözlenmiştir. Klinik olarak probiyotik tablet kullanılan grupta 24. hafta Pİ ve PVY değerlerinin istatistiksel anlamı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Mikrobiyolojik olarak ise dildeki; S. mutans 4. hafta  $\Delta \log 10$  cfu/ml, subgingival plaktaki; toplam bakteri 8. hafta  $\log 10$  cfu/ml, 8. ve 12. hafta  $\Delta \log 10$  cfu/ml değerleri istatistiksel anlamı olarak probiyotik tablet kullanan grubun lehine olurken, tükürükteki; P. gingivalis 4. ve 8. hafta  $\log 10$  cfu/ml, 8. hafta  $\Delta \log 10$  cfu/ml, subgingival plaktaki; P. gingivalis 12. ve 24. hafta  $\Delta \log 10$  cfu/ml, supragingival plaktaki; P. intermedia 12. hafta  $\Delta \log 10$  cfu/ml, P. gingivalis 24. hafta  $\Delta \log 10$  cfu/ml değerleri istatistiksel anlamı olarak plasebo tablet kullanan grubun lehine olmuştur.

Çalışmamıza benzerlik açısından en yakın çalışma olan, TAD sonrası "L. reuteri" probiyotik bakteri türünün kronik periodontitisli hastalar üzerindeki klinik ve mikrobiyolojik etkilerinin değerlendirildiği çalışmada Teughels et al.<sup>94</sup>, otuz hasta üzerinde 12 hafta boyunca günde iki defa test grubuna (n=15) L. reuteri probiyotik bakteri türünü içeren tabletler kullandırırken, kontrol grubuna (n=15) ise plasebo tabletler kullandırmıştır. Çalışmalarında klinik olarak probiyotik tablet kullandırılan grupta 12. haftada; Kİ'nin ve başlangıç derin ceplerde CD'nin daha düşük olduğunu, 6. haftada; PVY'nin daha düşük olduğunu gözlemlemiştirler. Mikrobiyolojik olarak ise probiyotik tablet kullandırılan grupta P. gingivalis ortalama  $\log 10$  cfu/ml değerinin başlangıç

değerlerine göre 9. ve 12. haftadaki azalmanın subgingival plakta, supragingival plakta ve tükürükte daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Gözlemlerinin sonucunda TAD'a ek olarak L. reuteri probiyotik bakteri türü kullanımının kronik periodontitisli hastalarda yarar sağlayabileceğine kanaat getirmişlerdir. Teughels et al.<sup>94</sup>,un çalışmamıza göre daha iyi sonuçlar elde etmesinde;

- Çalışmamızda kullanılan streptokok probiyotik bakteri türlerinin ihtiyaç duyulan konsantrasyonlara ulaşamaması,
- Probiyotik tabletin kullanım süresinin yetersiz gelmesi,
- Hastaların başlangıç ve kontrol randevularında tablet kullanımı hakkında bilgilendirilmesine ve takip edilmesine rağmen kullanım çerçevesine uymamış olması,
- L. reuteri probiyotik bakteri türlerinin streptokok probiyotik bakteri türlerine göre daha etkili olması,
- Gerekli önlemler alındığı halde probiyotik tabletlerin ve mikrobiyal örneklerin uluslararası ulaşımı sırasında uygun olmayan saklama koşullarına maruz kalması gibi ihtimaller söz konusudur.

Bunların yanında bakteriyemi ve infektif endokardit gözlenen hastaların kanlarında streptokok türü bakteriler izole edilebilmektedir<sup>125</sup>. Çalışmamızda ve aynı streptokok probiyotik bakteri türlerini içeren ağız gargarasının insanlar üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmada<sup>96</sup> herhangi bir yan etki gözlenmemesine rağmen streptokok probiyotik bakteri kullanımının infektif endokardit riski açısından değerlendirilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Periodontal hastalıklar primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olan, periodontopatojenler ve konak etkileşimi sonucu ortaya çıkan, lokal ve sistemik faktörlerin düzenlediği kronik inflamatuvar hastalıklardır. Periodontal hastalığın ortaya çıkması için yeterli sayıda kolonize olan periodontopatojenler, yatkın bir konak, yararlı mikroorganizma türlerinin az olması veya ortamda hiç bulunmaması gerekmektedir. Bu nedenle “bakterilere karşı en etkili müttefikimizin yine bakterilerin kendisinin olabileceği” yaklaşımının destekçisi

probiyotikler ağız sağlığı için umut vaat etmektedirler. Patojen konak etkileşimleri ile ilgili hızla artan bilgilerimizle birlikte, yararlı bakterilerin patojenik türlerden korunmaya dair rolleri ve ağız sağlığı üzerine etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- TAD, klasik periodontal tedaviye (ADYTKYD'ye) alternatif bir tedavidir. Bu nedenle başlangıç periodontal tedavide her iki tedavi yönteminin de tavsiye edilebilir olduğu görülmektedir.
- Son yıllarda ağız sağlığının kazanılmasında ve devamında probiyotikler üzerinde çalışılan yeni tedavi yöntemlerindedir.
- Her iki çalışma grubunda da 6. ayda klinik ve mikrobiyolojik parametlerde iyileşme gözlenirken gruplar arası önemli bir istatistiksel fark gözlenememiştir.
- Probiyotik uygulamalarında doğru tür, doğru konsantrasyon, doğru uygulama süresi, doğru uygulama şeklinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Çalışmamızda tablet kullanımının hasta motivasyonunu arttırdığı düşünülmektedir (Hawthorne efekti).

## KAYNAKLAR

1. **Schroeder HE, De Boever J.** *The structure of microbial dental plaque.* McHugh WD ed., London: DC Thomson Publishing Company, **1970**.
2. **Socransky SS, Gibbons RJ, Dale AC.** The microbiota of the gingival crevice area of man-I. Total microscopic and viable counts of specific microorganisms. *Arch Oral Biol* **1953**; 8:275-280.
3. **Baier RE, Glantz PO.** Characterization of oral in vivo films formed on different types of solid surfaces. *Acta Odontol Scand* **1978**; 36:289-301.
4. **Fine DH, Wilton JM, Caravana C.** In vitro sorption of albumin, immunoglobulin G, and lysozyme to enamel and cementum from human teeth, *Infect Immun* 44:332, **1984**
5. **Lee RG, Adamson C, Kim SW.** Competitive adsorption of plasma proteins onto polymer surfaces. *Thromb Res* **1974**; 4:485-490.
6. **Ruan MS, Di Paola C, Mandel ID.** Quantitative immunochemistry of salivary proteins adsorbed in vitro to enamel and cementum from caries-resistant and caries-susceptible human adults. *Arch Oral Biol* **1986**; 31:597-601.
7. **Rykke M, Sonju T.** Amino acid composition of acquired enamel pellicle collected in vivo after 2 hours and after 24 hours. *Scand J Dent Res* **1991**; 99:463-469.
8. **Fachon-Kalweit S, Elder BL, Fives-Taylor P.** Antibodies that bind to fimbriae block adhesion of *Streptococcus sanguis* to saliva-coated hydroxyapatite. *Infect Immun* **1985**; 48:617-624.
9. **Fives-Taylor PM, Thompson DW.** Surface properties of *Streptococcus sanguis* FW213 mutants nonadherent to saliva-coated hydroxyapatite. *Infect Immun* **1985**; 7:752-759.
10. **Mergenhagen SE, Sandberg AL, Chassy BM.** Molecular basis of bacterial adhesion in the oral cavity. *Rev Infect Dis* **1987**; 9:467-474.
11. **Page RC, Schroeder HE.** *Periodontitis in man and other animals.* Basel: Karger Publishers, **1982**.
12. **van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J.** Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000* **1996**; 10:45-78.
13. **Socransky SS, Haffajee AD.** The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* **1992**; 63:322-331.
14. **Lamont RJ, Oda D, Persson RE, Persson GR.** Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with gingival epithelial cells maintained in culture. *Oral Microbiol Immunol* **1992**; 7: 364-367.
15. **Belton CM, Izutsu KT, Goodwin PC, Park Y, Lamont RJ.** Fluorescence image analysis of the association between *porphyromonas gingivalis* and gingival epithelial cells. *Cell Microbiol* **1999**; 1:215-223.

16. **Dorn BR, Burks JN, Seifert KN, Progulske-Fox A.** Invasion of endothelial and epithelial cells by strains of porphyromonas gingivalis. *FEMS Microbiol Lett* **2000**; 187: 139–144.
17. **Deshpande RG, Khan MB, Genco CA.** Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis. *Infect Immun* **1998**; 66: 5337–5343.
18. **Newman MG, Takei HH, Carranza FA.** *Carranza's clinical periodontology*. 10<sup>th</sup> ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2002**
19. **Papaioannou W, Bollen CM, Quirynen M.** One-stage full-mouth disinfection to overcome intra-oral transmission of periodontopathogens. *Anaerobe* 1997; 3:163-168.; 3: 163-168.
20. **Newman MG, Takei HH, Klokkevold P, Carranza FA.** *Carranza's clinical periodontology*. 11<sup>th</sup> ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2011**.
21. **Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D.** A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **2002**; 3: 92–102.
22. **van der Weijden U, Timmerman MF.** A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **2002**; 3:55–71.
23. **Harper DS, Robinson PJ.** Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol* **1987**; 14:190–196.
24. **Beikler T, Abdeen G, Schnitzer S, Sälzer S, Ehmke B, Heinecke A, Flemmig TF.** Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* **2004**; 31:777–783.
25. **Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D.** The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardizes the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol* **2001**; 28:499–507.
26. **Quirynen M, Bollen CML, Vandekerckhove BNA, Dekeyser C, Papaionnou W, Eyssen H.** Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res* **1995**;74: 1459–1467.
27. **Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M, Dahlen G.** A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* **1993**; 4:113–120.
28. **Quirynen M, Teughels W, van Steenberge D.** Impact of antiseptics on one-stage, full mouth disinfection. *J Clin Periodontol* **2006**; 12:20-26.
29. **Axelsson P, Kristofferson K, Karlsson R, Bratthall D.** A 30-month longitudinal study of the effects of some oral hygiene measures on Streptococcus mutans and approximal dental caries. *J Dent Res* **1987**; 66:761–765.
30. **Mombelli A, Lehmann B, Tonetti M, Lang NP.** Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 470–477.



31. **Nowzari H, MacDonald ES, Flynn J, London RM, Morrison JL, Slots J.** The dynamics of microbial colonisation of barrier membranes for guided tissue regeneration. *J Periodontol* **1996**; 67: 694–702.
32. **Asikainen S, Alaluusua S, Saxen L.** Recovery of *A. actinomycetemcomitans* from teeth, tongue and saliva. *J Periodontol* **1991**; 62:203–206.
33. **Danser MM, van Winkelhoff AJ, De Graaff J, Loos BG, van der Velden U.** Short-term effect of full-mouth extraction on periodontal pathogens colonising the oral mucous membranes. *J Clin Periodontol* **1994**; 21: 484–489
34. **van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Abbas F, De Graaff J.** The habitat of periodontopathic microorganisms. *J Clin Periodontol* **1986**; 13: 243–248.
35. **van Winkelhoff AJ, van der Velden U, Clement M, De Graaff J.** Intra-oral distribution of black-pigmented *Bacteroides* species in periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* **1988**; 3:83–85.
36. **Danser MM, Timmerman ME, van Winkelhoff AJ, van der Velden U.** The effect of periodontal treatment on periodontal bacteria on the oral mucous membranes. *J Periodontol* **1996**; 67: 478–485.
37. **Alaluusua S, Asikainen S, Lai CH.** Intrafamilial transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* **1991**; 62: 207–210.
38. **Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA.** Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the dental implant sulcus. a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodontol Res* **1989**; 24: 96–105.
39. **Nowzari H, MacDonald ES, Flynn J, London RM, Morrison JL, Slots J.** The dynamics of microbial colonisation of barrier membranes for guided tissue regeneration. *J Periodontol* **1996**;67: 694–702.
40. **Quirynen M, Listgarten MA.** The distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Branemark. *Clin Oral Implants Res* **1990**; 1:8–12.
41. **Quirynen M, Papaionnou W, van Steenberghe D.** The influence of periodontitis on the subgingival flora around implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* **1996**;7: 405–407.
42. **Greenstein G, Lamster I.** Bacterial transmission in periodontal diseases: a critical review. *J Periodontol* **1997**;68: 421–431.
43. **Badersten A, Nilveus R, Egelberg J.** Effect of non-surgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. *J Clin Periodontol* **1984**;11:114–120.
44. **Bollen CML, Vandekerckhove BNA, Papaioannou W, van Eldere J, Quirynen M.** Full-versus Partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. A pilot study: long term microbiological observations. *J Clin Periodontol* **1996**; 23: 960–970.

45. **Vandekerckhove BNA, Bollen CML, Dekeyser C, Darius P, Quirynen M.** Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Long-term clinical observation of a pilot study. *J Periodontol* **1996**; 67:1251–1259.
46. **Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, van Steenberghe D, Quirynen M.** The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* **1998**; 25:56–66.
47. **Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M.** One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol* **1999**; 70:632–645.
48. **Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W, van Steenberghe D.** Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* **2006**; 33: 639–647.
49. **Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF.** Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol* **2004**; 31: 141–148.
50. **Wennstrom JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E.** Fullmouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **2005**; 32: 851– 859.
51. **Koshy G, Corbet EF, Ishikawa I.** A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy–prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontol* **2000** **2004**; 36: 166–178.
52. **Jervoe-Storm PM, Koltzsch M, Falk W, Dorfler A, Jepsen S.** Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol* **2005** ;32: 778–783.
53. **Zanatta GM, Bittencourt S, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ.** Periodontal debridement with povidone-iodine in periodontal treatment: short-term clinical and biochemical observations. *J Periodontol* **2006**; 77: 498–505.
54. **Quirynen M, Mongardini C, Pauwels M, Bollen CM, van Eldere J, van Steenberghe D.** One stage full- versus partial mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *J Periodontol* **1999**;70: 646–656.
55. **De Soete M, Mongardini C, Pauwels M, Haffajee AD, Socransky SS, van Steenberghe D, Quirynen M.** One-stage full mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *J Periodontol* **2001**;72: 374–382.
56. **Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, Ishikawa I.** Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* **2005**; 32: 734–743.

57. **Van Winkelhoff A j, Herrera GD, Winkel EG, DelleMijn-Kippuw N, Vandebroucke-Gralus CM, Sanz M.** Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* **2000**; 27: 79-86.
58. **Plinius Secundus Maior G.** *Naturalis historiae* AD 77-79.
59. **Pasteur L, Joubert JF.** Charbon et septicemie. *C R Soc Biol Paris*. **1877**; 85:101–115.
60. **Metchnikoff E.** *Lactic acid as inhibiting intestinal putre-factions.* In: *Metchnikoff E, Mitchell PC, editors. The prolongation of life; optimistic studies* . London: W. Heinemann, **1907**; 161–183.
61. **Tissier H.** Traitement des infections intestinales par la methode de la flore bacterienne de l'intestin. *C R Soc Biol Paris* **1906**; 60: 359–361.
62. **Nissle A.** Die antagonistische behandlung chronischer darmstorungen mit colibakterien. *Med Klein* **1918**; 2: 29– 33.
63. **Florey HW.** The use of micro-organisms for therapeutic purposes. *Yale J Biol Med* **1946**; 19: 101–117.
64. **Tagg JR, Dierksen KP.** Bacterial replacement therapy: adapting germ warfare to infection prevention. *Trends Biotechnol* **2003**; 21: 217–223.
65. **Lilly DM, Stillwell RH.** Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* **1965**; 147 : 747–748.
66. **Parker RB.** Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health* **1974**; 29: 4–8.
67. **Fuller R.** Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* **1989**; 66: 365–378.
68. **Havenaar R, Huis In't Veld MJH.** Probiotics: a general view. In: *Lactic acid bacteria in health and disease* . Vol. 1, Amsterdam: Elsevier Applied Science Publishers, **1992**.
69. [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf?ua=1](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf?ua=1)
70. **Gibson GR, Roberfroid MB.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* **1995**; 125 : 1401–1412.
71. **Bohm SK, Kruis W.** Probiotics: Do they help to control intestinal inflammation? *Ann N Y Acad Sci* **2006**; 1072: 339–350.
72. **Miller WD.** *Micro-organisms of the human mouth.* Philadelphia: SS White, **1890**.
73. **Keyes PH.** Research in dental caries. *J Am Dent Assoc* **1968** ;76: 1357–1373.
74. **Anderson MH, Shi W.** A probiotic approach to caries management. *Pediatr Dent* **2006**;28: 151–153.

75. **Çaglar E, Kuscu OO, Cildir SK, Kuvvetli SS, Sandallin N.** A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Int J Paediatr Dent* **2008**;18: 35–39.
76. **Çaglar E, Cildir SK, Sandallin N, Ergeneli S, Twetman S.** Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontol Scand* **2006**; 64: 314–318.
77. **Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlstrom A, Meurman JH, Korpela R.** Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factor. *Arch Oral Biol* **2002**;47: 799–804.
78. **Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Ponka A, Poussa T, Meurman JH.** Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* **2001**; 35: 412–420.
79. **Çaglar E, Kargul B, Tanboga I.** Bacteriotherapy and probiotics role on oral health. *Oral Dis* **2005**;11: 131–137.
80. **Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, Chilcott CN, Tagg JR.** Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol* **2006**; 72: 3050–3053.
81. **Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G.** Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J* **2006**;30: 55–60.
82. **Volozhin AI, Il'in VK, Maksimovskii IuM, Sidorenko AB, Istranov LP, Tsarev VP, Istranova EV, Aboiants RK.** Development and use of periodontal dressing of collagen and *Lactobacillus casei*37 cell suspension in combined treatment of periodontal disease of inflammatory origin (a microbiological study). *Stomatologija (Mosk)* **2004**; 83: 6–8.
83. **Hatakka K, Saxelin M.** Probiotics in intestinal and nonintestinal infectious diseases – clinical evidence. *Curr Pharm Des* **2008**;14: 1351–1367.
84. **Elahi S, Pang G, Ashman R, Clancy R.** Enhanced clearance of *Candida albicans* from the oral cavities of mice following oral administration of *Lactobacillus acidophilus*. *Clin Exp Immunol* **2005**; 141: 29–36.
85. **Newman H.** Plaque and chronic inflammatory periodontal disease. A question of ecology. *J Clin Periodontol* **1990**;17: 533–541.
86. **Stamatova I, Meurman JH.** Probiotics and periodontal disease. *Periodontology* **2000**, **2009**; 51: 141–151.
87. **Grudianov AI, Dimitrieva NA, Fomenko EV.** Use of probiotics Bifidumbacterin and Acilact in tablets in therapy of periodontal inflammation. *Stomatologija* **2002**; 81: 39–43.
88. **Pozharitskaia MM, Morozova LV, Melnichuk GM, Melnichuk SS.** The use of the new bacterial biopreparation Acilact in the combined treatment of periodontitis. *Stomatologija* **1994**; 73: 17–20.

89. **Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G.** Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J* **2006**; 30: 55–60.
90. **Teughels W, Kinder Haake S, Sliepen I, Pauwels M, Van Eldere J, Cassiman JJ, Quirynen M.** Bacteria interfere with *A. actinomycetemcomitans* colonization. *J Dent Res* **2007**; 86: 611–617.
91. **Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee A, Van Der Mei HC, Haake SK, Schepers E, Cassiman JJ, Van Eldere J, van Steenberghe D, Quirynen M.** Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *J Dent Res* **2007**; 86: 1078–1082.
92. **Riccia DND, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, Cifone MG.** Anti-inflammatory effects of *L. brevis*(DC2) on periodontal disease. *Oral Dis* **2007**;13: 376–385.
93. **Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Yto Y, Yamaki K, Hirata H.** Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius*WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* **2008**;35: 897–905.
94. **Teughels W, Durukan A, Ozelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC.** Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* **2013**; 40: 1025–1035.
95. **Hillman JD, McDonell E, Hillman CH, Zahradnik RT, Soni MG.** Safety assessment of ProBiora3, a probiotic mouthwash: subchronic toxicity study in rats. *Int J Toxicol* **2009**;28: 357-367.
96. **Zahradnik RT, Magnusson I, Walker C, McDonell E, Hillman CH, Hillman JD.** Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash. *J Appl Microbiol* **2009**;107: 682-690.
97. **Silness J, Loe H.** Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica* **1964**;22: 121–135.
98. **Loe, H, Silness, J.** Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* **1963**;21: 533–551.
99. **Loe H.** The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Periodontol* **1967**; 38: 610-616.
100. **Shelburne CE, Prabhu A, Gleason RM, Mullally BH, Coulter WA.** Quantitation of *Bacteroides forsythus* in subgingival plaque comparison of immunoassay and quantitative polymerase chain reaction. *J Microbiol Methods* **2000**;39: 97–107.
101. **Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH.** Comparison of real-time PCR and culture for detection of *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque samples. *J Clin Microbiol* **2003**; 41: 4950–4954.

102. **Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH.** Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol* **2005**;45: 191–199.
103. **Van Assche N, Van Essche M, Pauwels M, Teughels W, Quirynen M.** Do periodontopathogens disappear after full-mouth tooth extraction? *J Clin Periodontol* **2009**;36: 1043–1047.
104. **Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A.** Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol* **2009**;80: 364–371.
105. **Quirynen M, Mongardini C, De Soete M, Pauwels M, Coucke W, Van Eldere J, Van Steenberghe D.** The role of chlorhexidine in the one stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* **2000**; 27: 578–589.
106. **Aguillon JC, Ferreira V, Nunez E, Paredes L, Molina MC, Colombo A, Hermsilla T, Ferreira A.** Immunomodulation of LPS ability to induce the local Shwartzman reaction. *Scand J Immunol* **1996**;44: 551–555.
107. **Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M.** One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol 2000* **2009**;50:39-51.
108. **Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D.** Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol 2000* **2002**;28: 72–90.
109. **Kestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W.** Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodont Res* **2014**; doi: 10.1111/jre.12221 [E-pub ahead]
110. **Mombelli A, Schmid B, Rutar A, Lang NP.** Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol* **2000**; 71:14–21.
111. **Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC.** Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* **2003**; 8:115–181.
112. **Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S.** A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **2002**; 29: 136–159.
113. **Roberts FA, Darveau RP.** Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontol 2000* **2002**; 30:40-50.
114. **Wagner RD, Pierson C, Warner T, Dohnalek M, Farmer J, Roberts L, Hilty M, Balish E.** Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect Immun* **1997**; 65:4165-4172.

115. **Yli-Knuuttila H, Snall J, Kari K, Meurman JH.** Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol* **2006**; **21**:129-131.
116. **Tonetti MS, Chapple IL; Working Group 3 of Seventh European Workshop on Periodontology.** Biological approaches to the development of novel periodontal therapies- consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* **2011**; **38**:114-118.
117. **Socransky SS, Haffajee AD, Dzink JL, Hillman JD.** Associations between microbial species in subgingival plaque samples. *Oral Microbiol Immunol* **1988**; **3**:1-7.
118. **Hillman JD, Socransky SS.** Bacterial interference in the oral ecology of *Actinobacillus actinomycesemcomitans* and its relationship to human periodontitis. *Arch Oral Biol* **1982**; **27**:75-77.
119. **Hillman JD, Socransky SS, Shivers M.** The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol* **1985**; **30**, 791-795.
120. **Hillman JD, Shivers M.** Interaction between wild-type, mutant and revertant forms of the bacterium *Streptococcus sanguis* and the bacterium *Actinobacillus actinomycesemcomitans* in vitro and in the gnotobiotic rat. *Arch Oral Biol* **1988**; **33**: 395-401.
121. **Caufield PW, Li Y, Dasanayake A.** Dental caries: an infectious and transmissible disease. *Compend Contin Educ Dent* **2005**; **5**:10-16.
122. **Johnson CP, Gross SM, Hillman JD.** Cariogenic potential in vitro in man and in vivo in the rat of lactate dehydrogenase mutants of *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol* **1980**; **25**:707-713.
123. **Matsumoto M, Tsuji M, Sasaki H, Fujita K, Nomura R, Nakano K, Shintani S, Ooshima T.** Cariogenicity of the probiotic bacterium *Lactobacillus salivarius* in rats. *Caries Res* **2005**; **39**:479-483.
124. **Hillman JD, McDonnell E, Cramm T, Hillman CH, Zahradnik RT.** A spontaneous lactate dehydrogenase deficient mutant of *Streptococcus rattus* for use as a probiotic in the prevention of dental caries. *J Appl Microbiol* **2009**; **107**:1551-1558.
125. **Nomura R, Otsugu M, Naka S, Teramoto N, Kojima A, Muranaka Y, Matsumoto-Nakano M, Ooshima T, Nakano K.** Contribution of streptococcus mutans serotype k strains interaction with fibrinogen to the pathogenicity of infective endocarditis. *Infect Immun* **2014**; Oct 6. pii: IAI.02164-14. [Epub ahead of print].

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Adana'da doğdu. İlköğrenimini Özel Yeni Lise İlkokulu'nda, ortaöğrenimini Bilimkent Koleji'nde, lise öğrenimini 2004 yılında Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldu. 2010 yılı şubat ayında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Doktora eğitimi süresince Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde klinik ve akademik faaliyetlerde bulundu.