



PROBİYOTİKLER VE AĞIZ SAĞLIĞINA ETKİLERİ

PROBIOTICS AND EFFECTS ON ORAL HEALTH

Ali Rıza ÇETİN¹, Said KARABEKİROĞLU², Nimet ÜNLÜ³

ÖZET

Bu derleme, ağız sağlığı üzerine probiyotiklerin potansiyel etkileriyle ilgili mevcut bilgilerin özetlenmesini hedeflemektedir.

İnsan sağlığı için yararlı etkilerinden dolayı çeşitli besinlere eklenen bakteriler, probiyotik olarak bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan deneysel ve rastgele kontrollü deneysel çalışmaların sonuçlarına göre, özellikle Lactobacillus ve Bifidobacterium gibi bağırsak bakterilerinin, ağız boşluğundaki karyojenik Streptococcus ve Candida türlerinin üremesini önleyerek olumlu etkiler sağlamak amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir. Probiyotikler, bağırsak hastalıklarında başarıyla kullanılmıştır. Bu bakterilerin immün sistem hastalıklarını ve alerjik hastalık belirtilerini azalttığı düşünülmektedir. Etki mekanizmalarının, patojenik mikroorganizmaların yapışma alanlarında onlara karşı rakip olmaları, bu patojenleri engellemeleri ve konağın bağışıklık sistemini modifiye edebilmeleriyle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Probiyotik bakteriler aynı zamanda ağız florasını etkileyen organik asitler, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriosin gibi farklı antimikrobiyal maddeleri de üretebilir. Fakat bu bakterilerin ağız boşluğundaki aktiviteleri üzerine bilgiler yetersizdir. Ağızdaki probiyotik kolonizasyonu ve ağız mikroflorası üzerine olan etkileri üzerine daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, Ağız Sağlığı, Lactobacillus, Streptococcus

ABSTRACT

This article summarizes the currently available data on the potential benefits of probiotics for oral health.

Bacteria known as probiotics have been added to various foods because of their beneficial effects for human health. Recent experimental studies and results from randomized controlled trials have shown that certain gut bacteria, in particular species of Lactobacillus and Bifidobacterium, may exert beneficial effects in the oral cavity by inhibiting cariogenic Streptococci and Candida sp. Probiotics have been successfully used to control gastrointestinal diseases. They also appear to alleviate symptoms of allergy and diseases with immunological pathology. The mechanism of action of probiotics is link with their ability to compete with pathogenic microorganisms for adhesion sites, to antagonize these pathogens or to modulate the host's immune system. Probiotic bacteria can produce different antimicrobial components such as organic acids, hydrogen peroxide, carbon peroxide, diacetyl, bacteriosins, which also affect oral micro flora. However, data is still insufficient on the probiotic action in the oral cavity. More information is needed on the colonization of probiotics in the mouth and their possible effect on and within oral biofilms.

Keywords: Probiotic, Oral health, Lactobacillus, Streptococcus

1. Dr. Dt. Selcuk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Tedavi ve Endodonti Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE
2. Dt. Selcuk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Tedavi ve Endodonti Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE
3. Prof. Dr. Selcuk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Tedavi ve Endodonti Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE



GİRİŞ

Antibiyotiklere olan direncin artması dünya genelinde büyüyen bir problem oluşturmaktadır.¹ Bu gelişmeler alternatif antimikrobiyal yaklaşımların geliştirilmesi için sağlığın çeşitli alanlarında çalışan araştırmacıları teşvik etmektedir. Bu bağlamda terapitik amaçla sağlığı destekleyen bakterilerin bireylere uygulanması, gelişmekte olan alanlar içerisinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Buna rağmen ağız sağlığını geliştirmek için bu tür bakterilerin kullanımı henüz başlangıç aşamasındadır. Fakat gastrointestinal bakım amacıyla önleyici ve tedavi edici olarak üretilen probiyotiklerin ağız yoluyla alınması ağız sağlığı araştırmacıları için ilgi çekici olmaktadır.

Probiyotikler genellikle fonksiyonel gıdalarla birlikte ele alınırlar. Fonksiyonel gıda terimi beslenme ve sağlık arasındaki ilişkiyi, ayrıca besin içeriklerinin sağlık ve fizyolojik fonksiyonlar üzerine etkisini kapsamaktadır.² İnsanlar için en önemli probiyotik kaynağını yoğurt ve fermente edilen süt ürünleri oluşturmaktadır. Süt ürünleri genellikle *Streptococcus*, *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* içermektedir. Parvez ve arkadaşlarının³ çalışmasında probiyotik bakterilerin örneğin akut ishal ve Crohn hastalığı gibi sistemik ve enfeksiyöz durumlarda tedavideki etkinliğinden bahsedilmiştir.³ Diğer bazı çalışmalarda da kardiyovasküler, ürogenital, orofarengeal enfeksiyonlar ve kanser tedavisinde potansiyel uygulamalarından bahsedilmiştir.³⁻⁵ Bu nedenle diyet probiyotikleri ağız sağlığı için risk faktörlerinin azaltılmasında kullanılabilir. Bu derlemenin amacı probiyotik bakterilerin ağız sağlığı açısından potansiyel etkilerini tanımlamak ve bu konuda yapılan çalışmaları özetlemektir.

PROBİYOTİK, PREBİYOTİK VE SYNBİYOTİK TANIMLARI

Günümüzde probiyotiklerin üzerinde uzlaşılan ve onun için kullanılan tanım, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından belirlenmiştir. Bu tanıma göre probiyotikler, yeterli miktarda alındığı zaman konak üzerinde sağlığa yararlı etkiler sağlayan yaşayan mikroorganizmalardır.⁶ Bu canlı bakteriler konağın bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirerek yararlı etkiler sağlarlar.^{7,8} Bu bakteriler asitlere ve safraya karşı koyabilmek, bağırsak içerisinde yaşayabilmek, bağırsak mukozasına tutunmak ve sağlığa yararlı etkilerini sürdürebilmek adına gerekli olan antimikrobiyal maddeleri üretebilmek için doğal insan mikroflorasına ait olmalıdır. Ticari olarak kullanılan probiyotikler bağırsak patojenlerini inhibe edici yeteneğe sahip olmalı ve fonksiyonel özelliklerini ve canlılıklarını etkileyebilen depolanma süresince dayanıklı kalabilmelidir.⁹⁻¹¹

Şimdiye kadar birçok tür izole edilmiş ve üzerinde çalışılmıştır. Üzerinde en çok çalışılan ve kullanılan bakteriler *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria*'dır.^{9, 12, 13} Bu türler arasında *Lactobacillus rhamnosus* GG, ATCC 53103 (LGG) üzerinde en çok çalışılan probiyotik bakteridir. Bu bakteri 1985 yılında insan bağırsağından izole edilmiştir ve bulunduktan sonra Gorbach ve Goldin adlı araştırmacılar tarafından isimlendirilmiştir.¹⁴ LGG'nin insan sağlığı üzerine faydalı etkileri yakın zamanda Saxelin'in yaptığı araştırma ve klinik çalışma ile belgelenmiştir.¹⁵ LGG'nin karyojenik *Streptococcus* da içeren farklı bakteri türlerine karşı potansiyel inhibe etkinliği olan antimikrobiyal maddeler ürettiği gösterilmiştir.¹⁶

Buna karşılık prebiyotikler ise, genelde bağırsakta zaten yayılmış bulunan bir veya sınırlı sayıda bakteri türünün aktivitesini ve büyümesini seçici şekilde aktive ederek, konağa yararlı etkiler sağlayıp, onun sağlığını geliştirmeye yardımcı olan sindirilemeyen yiyecek maddeleri olarak bilinmektedir.¹⁷ Bu prebiyotikler inuline, fructo-oligosaccharides, galactooligosaccharides ve lactulose gibi maddeleri içerir. Temelde prebiyotik kavramı her ne kadar farklı bir mekanizma ile de olsa bağırsak florasının dengelenmesi ile konağın sağlık seviyesini yükseltmeye çalışarak prebiyotiklerle aynı amaca hizmet eden maddeleri tanımlar.

Özellikle bazı durumlarda prebiyotiklerle ilgili olarak hangi prebiyotik ile hangi probiyotiğin faydasının artırılacağı değerlendirilir. Bu durum synbiyotik kavramı olarak isimlendirilir. Synbiyotikler, konağın gastrointestinal yoluna yerleştirilen ve onun yaşamına olumlu etki sağlayan canlı mikrobiyal diyet takviyeleri olan prebiyotik ve probiyotik karışımı olarak tanımlanır.¹⁸

PROBIYOTİK MEKANİZMALARI

Probiyotik aktivitesini açıklığa kavuşturmak için bazı hipotezler geliştirilmiştir. Ağız hastalıklarında kullanılması düşünülen ideal probiyotiklerin aktiviteleri Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İdeal probiyotiklerin aktiviteleri.

Ağız patojenlerine karşı antimikrobiyal madde üretimi

Probiyotik bakteriler örneğin, organik asit, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriosin ve adezyon inhibitörleri gibi çeşitli antimikrobiyal maddeleri salgılayabilirler.^{16,19} Yapılan bir çalışmada yeni bir probiyotik suşu olarak *Weissella cibaria* bakterisinin en az bakteriosin kadar iyi ve yüksek miktarda hidrojen peroksit salgıladığı bulunmuştur.²⁰ Özellikle farklı probiyotik bakterilerin bu özellikler yönünden araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Ağızdaki yüzeylere yapışabilme

Ağız içerisindeki yüzeylere yapışabilmeleri bakterilerin uzun süreli probiyotik etkileri açısından önemli bir noktadır. Farklı probiyotik suşlarının ağız epitelyal hücrelerine ve hidroksiapatite yapışma modeli bir çalışmada test edilmiş ve Laktobasillerin hidroksiapatite yapışabildiği gösterilmiştir.²¹ Yapışma konusu üzerinde yapılan deneylerin çoğunda peynir ve yoğurt gibi probiyotik amaçlı günlük tüketimler kullanılmıştır.

Nispeten yeni bir suş ve potansiyel bir probiyotik adayı olarak insan, hayvan ve fermente gıdalardan elde edilebilen *Weissella cibaria*, epitelyal hücrelere bağlanabilmesi ve *Fusobacterium nucleatum* ile birleşme yeteneği açısından test edilmiştir.²⁰ Kang ve arkadaşlarının²⁰ test sonuçlarına göre *Weissella cibaria* bakterisi *Fusobacterium nucleatum* ile birleşebilmektedir. *Weissella cibaria*'nın hücre yüzeyine sıkıca bağlı, ısıya dayanıklı bileşenleri diğer bakteriye tutunmasında görev almaktadır.²⁰ Diğer bakterilerin kolonizasyonunun sağlanmasında *Fusobacterium nucleatum* köprü bir organizma olarak önemli bir rol oynar.²² Birçok yazarın rapor ettiği

göre laktobasil türlerinin birleşebilme yetenekleri, onlara diğer patojenik bakterinin kolonizasyonunu önlemeleri açısından fırsat oluşturur.^{23,24} Çünkü *Lactobacillus* türleri tarafından oluşturulan zararlı maddeler bu bakterilerin yaşamını tehdit etmektedir. Haukioja ve arkadaşları da *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium lactis* Bb12'nin hidroksiapatit üzerindeki pelikülda tükürük bileşimini etkilediğini ve böylece *Streptococcus mutans* yapışmasını engelleyebildiğini *in vitro* olarak göstermişlerdir.^{25,26}

Bağışıklık sistemini etkileme

Probiyotiklerin, konağın bağışıklık sistemini değiştirebilme mekanizmalarının olduğu düşünülmektedir. Ağız boşluğundaki önemli bağışıklık birimleri Waldeyer's halkasındaki lenfoid kümelerinde diffüze olmuştur. Lingual, pharyngeal tonsiller ve lenf bezleri mukozal bağışıklıkta önemli bölgelerdir.²⁷ Mukoza yüzeyine dağılmış halde bulunan dendritik hücreleri, bakterilerin önceden tanımlanması ve T hücrelerinin yanıtlarının aktive edilmesinde çok önemli bir role sahiptir. Dendritik hücrelerdeki sinyale bağlı olarak belirli antijene karşı ya bağışıklık toleransı ya da aktif bağışıklık yanıt oluşturulur.²⁸

Bir çalışmada prebiyotik ve probiyotik karışımı tüketen bireylerde bir süre sonra bağırsak mukozasındaki dendritik hücrelerden belirgin interlökin-10 üretimi kaydedilmiştir.²⁹ Probiyotik, *Laktobasillus rhamnosus* üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, probiyotik ve anne sütü ile Ig salgılayan hücreler arasında bir etkileşim olduğu gösterilmiştir.³⁰ Aynı çalışmada probiyotiklerin, anne sütü ile beslenme sürecinde, IgM, IgA ve IgG salgılayan hücre sayılarını artırarak bağırsak immunitesini olumlu olarak etkileyebildikleri gösterilmiştir.³⁰

Ağız içerisindeki çevresel durumların değiştirilmesi

Probiyotik bakteriler ağız florasını etkileyen organik asitler, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriosin ve adezyon inhibitörleri gibi farklı maddeleri üretebildikleri için ortam pH'sı ve/veya oksidasyon-redüksiyon potansiyelini değiştirerek bakterilerin yaşaması için gerekli çevresel şartları etkileyebilecekleri ileri sürülmüştür.^{16,19}

AĞIZ İÇERİSİNDEKİ PROBİYOTİKLER

Bir mikroorganizmanın ağız probiyotiği olabilmesi için gereken temel özellikler, ağız boşluğuna yapışabilme ve kolonize olabilme yeteneğidir. Probiyotik olarak nitelendirilen bu bakterilerin genel yaşam alanının ağız ortamı olmadığı göz önüne alınarak bu bakterilerin ağız sağlığı için muhtemel faydalı etkilerini ele almak gerekir.

Ağız mikroflorasının %1'ini Laktobasiller oluşturmaktadır.³¹ Tükürükte en çok rastlanan Laktobasil türlerinin, *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. casei*, *L. acidophilus* ve *L. plantarum* olduğu kaydedilmiştir.³¹ Bunlardan *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* ve *L. rhamnosus* süt ürünleri içinde fermantasyon amaçlı kullanılmaktadır.³² Fakat bu türlerin ağız içerisinde süt ürünleri tüketiminin bir sonucu olarak bulunduğunu kanıtlayan bir bilgi yoktur. Ayrıca ağız ortamının bu türler için daimi ve doğal bir yaşam alanı olduğu ispatlanamamıştır. Sookkhee ve arkadaşları bir çalışmada, sağlıklı ağza sahip 130 bireyden 3790 laktik asit bakteri suşu izole etmişlerdir.³³ Bu suşların hepsi bazı oral patojenlerin agardaki gelişimini baskılayabilme yeteneğine göre sınıflara ayrılmıştır. Bunlardan *L. paracasei* ve *L. rhamnosus* türlerinin ağızdaki önemli patojenlerden



Streptococcus mutans ve *Porphyromonas gingivalis*'e karşı etkili antimikrobiyal madde ürettiği tespit edilmiştir.

Probiyotik bakterinin ağız içerisindeki kolonizasyon süresi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bir çalışmada *L.rhamnosus* içeren yoğurt tüketimi kesildikten üç hafta sonra tükürükte bu bakteriye rastlanmıştır.³⁴ Bununla birlikte başka bir çalışmada aynı bakterinin bir hafta içerisinde azaldığı ve geçici bir kolonizasyon sağladığı bulunmuştur.³⁵ Bu sonuçlara göre ağızda probiyotik bakterilerin geçici de olsa bir kolonizasyon sağladığı düşünülebilir, fakat yeni türler ve farklı hasta gruplarıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

PROBIYOTİKLER VE DIŞ ÇÜRÜĞÜNE ETKİSİ

Geleneksel hastalık önleme stratejilerindeki eksikliklerin üstesinden gelebilmek ve enfeksiyonun sebep olduğu çürük olayını tedavi amacıyla bazı araştırmacılar, karyojenik patojenlerin oral kolonizasyonuna müdahale etmek için probiyotik tedavi metodu üzerinde çalışmaktadırlar. Günümüzde yapılan çalışma sayısı az olmasına rağmen, sonuçlar bu alandaki gelişmeleri teşvik edici ve cesaretlendirici niteliktedir. Çürük olayının bakterilerin aracılık ettiği bir süreç olduğu 115 yıldan fazla bir süredir bilinmektedir.³⁶ O zamandan beri çürük oluşumunun çok yönlü bir hastalık süreci olduğu ortaya çıkarılmıştır. Şu anda organik asit üretimini ve sonrasındaki demineralizasyon aktivitesini oluşturmak için konak, bakteri ve besin üçlüsünün gerektiği bilinmektedir.³⁷ Çünkü bu modele göre hastalık sürecinin başlaması ve ilerlemesi için her üç elemanında bulunması gerekirken, aynı şekilde

hastalık sürecine engel olmak için en az bir faktörün elimine edilmesi yeterli olabilir.³⁸

Diş çürüğünü önleme veya yavaşlatmada yararlı olabilmesi için probiyotik bakteriler diş yüzeylerine yapışabilmeli ve biyofilmi oluşturan bakteri toplulukları arasına katılabilmelidir. Bunun yanında probiyotik bakteriler Karyojenik bakterilerle yarışmalı ve onlara zararlı olmalı, bundan dolayı onların üremesini de engellemelidir. Son olarak probiyotik bakteriler şeker metabolizmasını etkileyerek asit üretimini düşürebilmelidir. Probiyotiklerin günlük süt ürünleri içine katılmasıyla bu işlem gerçekleştirilebilir. Örnek olarak peynirin ağız ortamının pH'sını yükselterek diş yapısında çürümeyi önlediği ve remineralizasyonu desteklediği rapor edilmiştir.^{39,40} Süt ürünlerinde kullanılan 23 bakteri türü ile yapılan bir çalışmada *Streptococcus thermophilus* NCC1561 ve *Lactobacillus lactis* NCC2211 bakterilerinin hidroksiapatit yüzeyindeki biyofilme yapışabildikleri ve *S. sobrinus*'un karyojenik türlerinin gelişimini önledikleri rapor edilmiştir.⁴¹ Diğer bazı çalışmalarda *L. rhamnosus* ve *L. casei* bakterilerinin, iki önemli patojen olan *S. mutans* ve *S. sobrinus*'un gelişimini baskılayabildiği *in vivo* ve *in vitro* olarak gösterilmiştir.^{42,43} Petti ve arkadaşları *S. thermophilus* ve *L. bulgaricus* içeren yoğurdun *S. mutans* üzerinde bakterisit etki oluşturduğunu savunmuşlardır.⁴⁴ Çeşitli klinik çalışmalarda probiyotik içeren süt, yoğurt ve peynirin düzenli tüketiminin tükürükteki karyojenik bakteri sayısında ve diş plağında azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir.^{42, 45-47} Farklı çalışmalarda sakız veya pastillere katılan probiyotiklerin günlük kullanımlarının da tükürük içerisindeki *S. mutans* sayısını azalttığı gösterilmiştir.^{46,48}



Nase ve arkadaşları *L. rhamnosus* GG'nin çürük önleyici etkisini *in vivo* olarak test etmiş ve 1-6 yaş arasındaki 594 çocuk, *L. rhamnosus* ilave edilen sütün diş çürüğü üzerine olan etkisi açısından değerlendirilmiştir.⁴² Aynı çalışmanın sonuçlarına göre özellikle 3-4 yaşındaki çocuklarda tükürük *S.mutans* miktarının ve çürük oluşumunun önemli derecede azaldığı bulunmuştur.⁴² Başka bir geniş kapsamlı çalışmada uzun dönem *L.rhamnosus* GG tüketiminin çocuk sağlığına negatif etkisinin bulunup bulunmadığı araştırılmış ve zararlı etkisinin olmadığı, solunum sistemi enfeksiyonlarını ve şiddetini azalttığı bulunmuştur.⁴⁹

Bifidobacteria, *Lactobacillus*'un yanı sıra bağırsak mikrobiyal dengesinin geliştirilmesi için sıklıkla kullanılan bir diğer probiyotiktir. Çağlar ve arkadaşları çalışmalarında, genç yetişkin bireylerde *Bifidobacteria* içeren yoğurdun kısa süreli tüketiminin tükürük *S.mutans* ve *Lactobacillus* seviyesi üzerine etkisinin olup olmayacağını değerlendirmişler.⁵⁰ Sonuçta *Bifidobacterium* içeren yoğurdun alımında tükürük *S.mutans* miktarında anlamlı oranda azalma olduğunu fakat *Lactobacillus* miktarının ise değişmediğini gözlemlemişlerdir.⁵⁰

Montalto ve arkadaşları çalışmalarında probiyotik bakterilerin kapsül veya likit formunda alınımının *S.mutans* üzerinde farklı etkisinin olup olmadığını değerlendirmişlerdir.⁵¹ Kullanım yönteminin (kapsül veya likit) modifiye edilmesi *S.mutans* miktarında önemli bir değişiklik göstermemiştir. Nikawa ve arkadaşları *L.reuteri* içerikli yoğurdun *S.mutans*'ın oral taşınımı üzerine etkisini incelemişler ve bu probiyotik bakteriyi içeren yoğurt alımının *S.mutans* seviyesini azalttığını, tüketim kesildikten iki hafta sonrasına kadar ise korunduğunu göstermiştir.⁴⁷

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen çalışmalarda araştırmacılar süt ve süt ürünleri, sakız veya tablet içerisine probiyotiklerin günlük tüketiminin tükürük içerisindeki *S.mutans* sayısını azalttığı ve diş çürüğünü azaltma konusunda probiyotik kullanımının fayda sağlayabileceği konusunda birleşmektedirler.

PROBİYOTİKLER VE DİŞ ETİ SAĞLIĞI

Alveolar kemiği içeren diş destek dokularının tamamını etkileyebilen ilerleyici ve yıkıcı bir hastalık olan periodontitis ile ilişkili asıl patojenik mikroorganizmalar, *Prevotella gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans*'dır.⁵² Bu bakteriler diş eti altındaki bölgelere kolonizasyon, konak savunma sisteminden kaçabilme, savunma sistemine direnç ve doku yıkımı oluşturmaları gibi çeşitli zararlı özelliklere sahiptir.⁵²

Yeni yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde özellikle *L. gasseri* and *L. fermentum* gibi laktobasillerin ağız boşluğunda görülme sıklığı kronik periodontitis hastalarından daha fazladır.⁵³ Bir çok çalışmada laktobasillerin *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *A. actinomycetemcomitans* içeren periodontopatojenlerin üremesini önleyici kapasiteleri rapor edilmiştir.^{33,53} Bununla birlikte bu gözlemler ağız boşluğu içerisinde laktobasillerin varlığının ağız içerisi çevresel dengesinin sağlanmasında önemli rol oynadığını ileri sürmektedir.

Krasse ve arkadaşları *L. reuteri*'nin gingivitis üzerine faydalı etkinliğinin olup olmadığını araştırmışlar ve ağız içerisinde şiddetli gingivitis problemi olan hastalarda 14 gün probiyotik içeren sakız kullanımından sonra *L. reuteri*'nin ağız içerisine kolonize olduğunu ve plak indeksinin



düşüğünü gözlemlemişlerdir.⁵⁴ Bu çalışmada, her ne kadar *L. reuteri*'nin bütün etki mekanizması açıklanamasa da araştırmacılar üç olası sebep üzerine yoğunlaşmışlardır. İlk olarak *L. reuteri* birçok patojenin gelişmesini durduran iki bakteriosin olan Reuterin ve Reuterisiklin'i salgılayabilir.^{55,56} İkinci sebep *L. reuteri*, diş sert dokularına güçlü yapışma kapasitesi sebebiyle patojenik mikroorganizmalarla yarışır.⁵⁷ Son olarak *L. reuteri* antienflamatuar etkisi sebebiyle bağırsak ve ağız mukozası üzerinde enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını önleyerek periodontal hastalıklı bireylere faydalı etki sağlayabilme potansiyeline sahiptir.^{58,59} Ancak *L. Reuteri*'nin gingivitisin önlenmesi veya tedavisinde kullanımını doğrulamak için daha büyük hasta grupları içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Riccia ve arkadaşları kronik periodontitisli hastalarda *L. brevis*'in antienflamatuar etkisi üzerine çalışmışlardır.⁶⁰ Dört gün boyunca *L. brevis* içeren pastillerin emilmesi bütün hastalarda plak indeksi, diş eti indeksi ve sondlamada kanama gibi klinik parametrelerde ilerleme sağlamıştır. Bu çalışmada tükürük içerisindeki prostoglandin E2 (PGE2) ve matriks metalloproteinaz seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir. Bunun yanında, sütün fermentasyon sürecinde *L. helveticus*, osteoblastlar üzerine etkili olan kısa peptitler oluşturur ve osteoblastların kemik oluşturmadaki aktivitelerini artırır.⁶¹ Böylece biyoaktif peptitler periodontitis sebebiyle oluşan kemik rezorpsiyonunun azaltılmasına katkıda bulunabilir.

PROBİYOTİKLER VE AĞIZ KOKUSU

Ağız kokusunun; koku oluşturan gıdaların tüketimi, metabolik bozukluklar, solunum sistemi enfeksiyonları gibi birçok sebebi vardır, ancak birçok

vakada ağız kokusu ağız boşluğu içerisindeki kommensalist (karşılıklı fayda sağlayan) mikrofloranın dengesizliği ile ilişkilidir.⁶² Daha açık bir ifade ile ağız kokusunun sebebi, anaerobik bakterilerin kendilerine uygun aminoasit üretmek için tükürük ve gıda proteinlerini yıkmaları ve sonuçta hidrojen sülfid ve metanetanol içeren uçucu sülfür bileşikleri açığa çıkarmalarıdır.⁶² Kang ve arkadaşları *W. cibaria*'nın çeşitli türlerinin *F. nucleatum*'un uçucu sülfür bileşikleri üretimini engellediğini rapor etmiştir.⁶³ Bu faydalı etki *W. cibaria* tarafından üretilen hidrojen pekoksitin, *F. nucleatum*'un üremesini engellemesi sonucunda oluşur. Yapılan bu çalışmada hastalara *W. cibaria* içeren solüsyon ile gargara yaptırıldığında hidrojen sülfid ve metanetanol üretiminde net bir azalma olduğu ve dolayısıyla kötü ağız kokusunun azaldığı gösterilmiştir.⁶³ *S. salivarius*'un uçucu sülfür bileşikleri üreten bakterilerin sayılarını azaltan bakteriosin ürettiği bilinmektedir.⁶⁴ *S. salivarius* K12 içeren sakız veya pastil kullanımı ağız kokusu teşhisi konmuş bireylerde uçucu sülfür bileşiklerinin seviyesini düşürür.^{65,66} Kullanıcılara, probiyotiğin ağız boşluğu içerisine yayılması ve çeşitli diş yüzeylerine yapışabilmesi için pastili her gün yemekten sonra veya akşam dişlerini fırçaladıktan sonra kullanmaları tavsiye edilir. Bu tür ürünlerin uzun dönem etkilerinin belirlenmesi için ilave çalışmalar gereklidir.

SONUÇLAR

Probiyotikler, ağız içerisinde kullanılan ilaçlar, ağız sağlığı ve gıdalar arasındaki ilişkilerinin araştırılmasında yeni bir alandır. Çeşitli laboratuvar çalışmalarından elde edilen ön bilgiler bu konuda cesaret vericidir. İnsan ağız mikroflorası içerisinde probiyotiklerin varlığı klinik çalışmaların yapılmasına



olanak vermektedir. Çünkü bu olay bakterilerin insan ağız ekosistemine mükemmel bir şekilde adapte olabileceğini göstermektedir. Fakat probiyotiklerin ağız enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesindeki potansiyelinin açık bir şekilde ispatlanabilmesi için çok daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar ağız içerisinde kullanımı en uygun probiyotiğin belirlenmesine yardımcı olacağı gibi aynı zamanda en uygun uygulanma türünün (peynir, süt, yoğurt gibi gıda ürünleri veya sakız ve pastil gibi ilave ürünler) belirlenmesine de izin verecektir.

KAYNAKLAR

1. Beers MH, Berkow R. Infectious diseases: antibacterial drugs. In: The Merck Manual, 17th edn. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, p:1101–1127, 1999.
2. Ashwell M. Concepts of functional foods. Brussels: ILSI Europe, 2002.
3. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol* 2006; 100: 1171-1185.
4. De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 1-66.
5. Gueimonde M, Salminen S. New methods for selecting and evaluating probiotics. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 242-247.
6. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002. Available: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>.
7. Salminen S, Boyley C, Boutron-Ruault M-C, Cummings JH. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80: 147–171.
8. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991; 32: 439–442.
9. Lee Y-K, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* 1995; 6: 241–245.
10. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2–4.
11. Tuomola E, Crittenden R, Playne M, Isolauri E, Salminen S. Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 393–398.
12. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1682–1687.
13. Van Loo J, Jonkers N. Evaluation in human volunteers of the potential anticarcinogenic activities of novel nutritional concepts: prebiotics, probiotics and synbiotics. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 87–93.
14. Gorbach SL. The discovery of *Lactobacillus GG*. *Nutr Today* 1996; 31: 2–4.
15. Saxelin M. *Lactobacillus GG* – a human probiotic strain with thorough clinical documentation. *Food Rev Int* 1997; 13: 293–313.
16. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1231–1233.
17. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401–1412.
18. Andersson H, Asp NG, Bruce A, Roos S, Wadstrom T, Wold AE. Health effects of probiotics and prebiotics: a literature review on human studies. *Scand J Nutr* 2001; 45: 58–75.



19. Ouwehand AC. Antimicrobial components from LAB. In: Salminen S, Wright A, eds. Lactic acid bacteria. New York: Marcel Dekker Inc. p: 139–159, 1998.
20. Kang MS, Na HS, Oh LS. Coaggregation ability of *Weissella cibaria* isolates with *Fusobacterium nucleatum* and their adhesiveness to epithelial cells. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 253: 323–329.
21. Ostengo MC, Nader-Macias EM. Hydroxylapatite beads as an experimental model to study adhesion of lactic acid bacteria from the oral cavity to hard tissues. *Methods Mol Biol* 2004; 268: 447–452.
22. Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 413–437.
23. Reid G, McGroarty JA, Angotti R, Cook RL. Lactobacillus inhibitor production against *Escherichia coli* and coaggregation ability with uropathogens. *Can J Microbiol* 1988; 34: 344–351.
24. Boris S, Suarez JE, Barbes C. Characterization of the aggregation promoting factor from *Lactobacillus gasseri*, a vaginal isolate. *J Appl Microbiol* 1997; 83: 413–420.
25. Haukioja A, Yli-Knuuttila H, Liomaranta V, Kari K, Ouwehand AC, Meurman JH, Tenovuo J. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 326–332.
26. Haukioja A, Loimarant V, Tenovuo J. Probiotic bacteria affect the composition of salivary pellicle and streptococcal adhesion in vitro. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 336–343.
27. Wu H-Y, Nguyen HH, Russell MW. Nasal lymphoid tissue (NALT) as a mucosal immune inductive site. *Scand J Immunol* 1997; 46: 506–513.
28. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245–252.
29. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA, Knight SC, Stagg AJ. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004; 53: 1602–1609.
30. Minna R, Kalliomaki M, Arvilommi H, Salminen S, Isolauri E. Effect of Probiotics and Breastfeeding on the Bifidobacterium and Lactobacillus/Enterococcus Microbiota and Humoral Immune Responses. *J Pediatr* 2005; 147: 186-191
31. Teanpaisan R, Dahlen G. Use of polymerase chain reaction techniques and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for differentiation of oral *Lactobacillus* species. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 79-83.
32. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis* 2007; 13: 443-451.
33. Sookkhee S, Chulasiri M, Prachyabrued W. Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *J Appl Microbiol* 2001; 90: 172-179.
34. Meurman JH, Antila H, Salminen S. Recovery of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium. *Microbiol Ecol Health Dis* 1994; 7: 295-298.
35. Yli-Knuuttila H, Snäll J, Kari K, Meurman JH. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 129-131.
36. Miller WD. Micro-organisms of the human mouth. Philadelphia: SS White, 1890.



37. Keyes PH. Research in dental caries. J Am Dent Assoc 1968; 76: 1357–1373.
38. Fitzgerald RJ, Fitzgerald DB, Adams BO, Duany LF. Cariogenicity of human oral lactobacilli in hamsters. J Dent Res 1980; 59: 832–837.
39. Gedalia I, Ionat-Bendat D, Ben-Mosheh S, Shapira L. Tooth enamel softening with a cola type drink and rehardening with hard cheese or stimulated saliva in situ. J Oral Rehabil 1991; 18: 501-506.
40. Jensen ME, Wefel JS. Effects of processed cheese on human plaque pH and demineralization and remineralization. Am J Dent 1990; 3: 217-223.
41. Comelli EM, Guggenheim B, Stingle F, Neeser JR. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. Eur J Oral Sci 2002; 110: 218-224.
42. Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T. 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.
43. Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. Eur J Oral Sci 1995; 103: 253-258.
44. Petti S, Tarsitani G, Simonetti D'Arca A. Antibacterial activity of yoghurt against viridans streptococci in vitro. Arch Oral Biol 2008; 53: 985-990.
45. Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlström A, Meurman JH. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. Arch Oral Biol 2002; 47: 799-804.
46. Caglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. Clin Oral Investig 2007; 11: 425-429.
47. Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki K, Darmawan S. *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. Int J Food Microbiol 2004; 95: 219-223.
48. Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, Sandalli N, 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.
49. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. Br Med J 2001; 322: 1327.
50. Caglar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. Effect of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. Acta Odontol Scand 2005; 63: 317–320.
51. Montalto M, Vastola M, Marigo L, Covino M, Graziosetto R, Curigliano V, Santoro L, Cuoco L, Manna R, Gasbarrini G. Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. Digestion 2004; 69: 53–56.
52. Houle MA, Grenier D. Maladies parodontales: connaissances actuelles. Current concepts in periodontal diseases. Médecine et maladies infectieuses. 2003; 33: 331-340.
53. Koll-Klais P, Mändar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarström L, Mikelsaar M. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species



composition and antimicrobial activity. Oral Microbiol Immunol 2005; 20: 354-361.

54. 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.

55. Gänzle MG, Holtzel A, Walter J, Jung G, Hammes WP. Characterization of reutericyclin produced by *Lactobacillus reuteri* LTH2584. Appl Environ Microbiol 2000; 66: 4325-4333.

56. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1854-1858.

57. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. FEMS Immunol Med Microbiol 2002; 32: 105-110.

58. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J. Live *Lactobacillus reuteri* is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. Infect Immun 2004; 72: 5308-5314.

59. Peña JA, Rogers AB, Ge Z, Ng V, Li SY, Fox JG, et al. Probiotic *Lactobacillus* spp. diminish *Helicobacter hepaticus*-induced inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. Infect Immun 2005; 73: 912-920.

60. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. Oral Dis 2007; 13: 376-385.

61. Narva M, Halleen J, Väänänen K, Korpela R. Effects of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on bone cells in vitro. Life Sci 2004; 75: 1727-1734.

62. Scully C, Greenman J. Halitosis (breath odor). Periodontol 2000. 2008; 48: 66-75.

63. Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. J Clin Periodontol 2006; 33: 226-232.

64. Hyink O, Wescombe PA, Upton M, Ragland N, Burton JP, Tagg JR. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12. Appl Environ Microbiol. 2007; 73: 1107-1113.

65. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. J Appl Microbiol 2006; 100: 754-764.

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

İletişim Adresi

Yard. Doç. Dr. Ali Rıza CETİN

Selçuk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,

Restoratif Tedavi ve Endodonti Anabilim Dalı,

42100 Selçuklu, Konya, TÜRKİYE

Tel: +90 533 616 75 91

E-posta: alirizacetin@selcuk.edu.tr