

Çocuk Diş Hekimliğinde Probiyotikler Probiotics in Pediatric Dentistry

Özge Bektaş¹

1. Department of Pediatric Dentistry, Private Oral and Dental Health Polyclinic, İstanbul, Türkiye.

*Corresponding author: Bektaş Ö, MSc, PhD, Department of Pediatric Dentistry, Private Oral and Dental Health Polyclinic, İstanbul, Turkey.
E-mail : drozgebektas@gmail.com

Özet

Canlı bakteri içeren ve sağlığa faydaları kanıtlanmış probiyotik ürünlerin kullanımı günümüzde artmaktadır. Özellikle bazı patojenlerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, tedavi paradigmasını spesifik bakteri eliminasyonundan probiyotiklerle bakteri ekolojisini değiştirmeye kaydırmanın düşünülmesini gerektiğini gündeme getirmiş ve “bakteriyoterapi” kavramı ortaya çıkmıştır. Probiyotikler, potansiyel olarak faydalı mikroorganizmaları içeren, hastalıklara neden olan patojenleri baskılamaya yardımcı olan diyet takviyeleridir. Genel olarak; probiyotikler bağırsak sağlığı ile ilişkilendirilmiş olup bu ürünlerin gastrointestinal enfeksiyon ve hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için kullanımları yaygındır. Bununla birlikte, son yıllarda araştırmacılar probiyotiklerin ağız sağlığına etkilerine yönelik çeşitli çalışmalara odaklanmaktadır. Klinik pratisyenlerin bakış açısından, probiyotiklerin kullanımına ilişkin doğrudan öneriler henüz verilemese de bugüne kadar bilimsel kanıtlar, probiyotik tedavinin gelecekte diş hekimliği alanında da alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu derlemenin amacı, probiyotik bakterilerin ağız boşluğundaki potansiyel mekanizmalarını incelemek, probiyotiklerin ağız sağlığına etkilerini değerlendirmek ve probiyotik içerikli ürünlerin diş hekimliği alanındaki çeşitli uygulamalarını özetlemektir.

Review (HRU Int J Dent Oral Res 2022; 2(2):116-123)

Anahtar kelimeler: Probiyotikler, ağız sağlığı, diş hekimliği.

Abstract

The use of probiotic products containing live bacteria and proven health benefits is increasing today. In particular, the development of resistance of some pathogens to antibiotics brought up the need to consider shifting the treatment paradigm from specific bacterial elimination to changing bacterial ecology with probiotics, and the concept of "bacteriotherapy" emerged. Probiotics are dietary supplements that contain potentially beneficial microorganisms that help suppress disease-causing pathogens. Generally; probiotics have been associated with gut health, and these products are widely used for the prevention or treatment of gastrointestinal infections and diseases. However, in recent years, researchers have focused on various studies on the effects of probiotics on oral health. Although direct recommendations on the use of probiotics from the point of view of clinical practitioners have not yet been given, the scientific evidence to date suggests that probiotic therapy may be considered as an alternative approach in the field of dentistry in the future. The aim of this review is to examine the potential mechanisms of probiotic bacteria in the oral cavity, to evaluate the effects of probiotics on oral health, and to summarize the various applications of probiotic-containing products in the field of dentistry.

Review (HRU Int J Dent Oral Res 2022; 2(2): 116-123)

Keywords: Probiotics, oral health, dentistry.
Giriş

Probiyotik terimi, Yunanca kökenli bir kelime olan “pro bios”, “yaşam için” anlamına gelmektedir (1). Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından “yeterli miktarda alındığı zaman sağlığa yararlı etki sağlayan canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlanmaktadır(2). Prebiyotikler ise bağırsakta bulunan bakterinin büyümesini ve aktivitesini seçici olarak uyararak, konağı faydalı şekilde etkileyen sindirilemeyen bir gıda bileşeni olarak tanımlanmaktadır(3).

Probiyotiklerin insan sağlığına yararlı etkileri ilk olarak 1908 yılında Elie Metchnikoff tarafından öne sürülmüş olup fermente süt ürünlerindeki canlı mikroorganizmaların düzenli tüketimin mikroflorayı olumlu yönde etkileyerek yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir(4). “Probiyotik” terimi 1965 yılında Lilly ve Stillwell bir mikroorganizmanın salgıladığı diğer mikroorganizmaların büyümesini uyararak maddeler olarak tanımlamıştır. 1974 yılında ise Parker tarafından probiyotiklerin bağırsağın mikrobiyal dengesine katkı sağlayan organizmalar ve maddeler olduğu öne sürülmüştür(5).

Probiyotik mikroorganizmaları genellikle Lactococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Enterococcus, Bacillus gibi bakteri suşları olarak bilinmekle birlikte Saccharomyces cinsine ait bazı maya suşları da probiyotik ürünlerde kullanılmaktadır.

Tablo 1: Probiyotik özellik gösteren mikroorganizmalar(6):

Cins	Tür
Lactococcus	L. lactis subsp. Laktis
Lactobacillus	L. rhamnosus, L. fermentum, L. reuteri, L. acidophilus, L. brevis, L. johnsonii, L. plantarum, L. casei
Bifidobacterium	B. animalis subsp. laktis, B. infantis, B. bifidum, B. longum, B. Breve
Streptococcus	S. thermophilus
Enterococcus	E. faecium, E. faecalis, E. Durans
Bacillus	B. cereus, B. coagulans, B. Subtilis
Saccharomyces	S. boulardii

Probiyotikler özellikle gastrointestinal sağlığı korumak için kullanılmakta olup popülariteleri ağız sağlığının geliştirilmesindeki rollerine olan ilginin artmasına neden olmuştur(7). Yakın geçmişte ağız boşluğunun ekolojisi ve mikrobiyolojisinin daha iyi anlaşılması nedeniyle ağız hastalıklarının oluşum ve gelişim süreçlerinin anlaşılmasında da değişiklikler olmuştur. Literatürde ağız sağlığını etkileyen çürük, periodontal hastalıklar gibi patolojik durumların önlenmesinde rolü olduğu düşünülen probiyotikleri araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu makale, probiyotiklerin ağız sağlığı için potansiyel faydaları hakkında güncel literatürdeki verileri özetlemektedir.

Probiyotiklerin terapötik klinik etkileri(8):

- Gastrointestinal hastalıkların önlenmesi
- Kolorektal kanserlerin önlenmesi ve tedavisinde
- Kadınlarda ürogenital sistem enfeksiyonlarının azaltılması ve HPV lezyonlarının tedavisi
- Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi
- Patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun önlenmesi
- Kan kolesterol düzeylerinin düşürülmesi
- Karaciğer toksisitesinin azaltılması ve karaciğer hastalıklarının azaltılması
- Alerjik hastalıkların ve atopik duyarlılığın azaltılması

Yan etkiler

Probiyotiklerin güvenliği özellikle küçük çocuklar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler için oldukça önemlidir. Probiyotiklerin yan etkileri, genelde hafif sindirim sistemi sorunu (gaz veya şişkinlik gibi) olsa da metabolik değişiklikler ve bağışıklık sisteminin uyarılması sonucu özellikle altta yatan sağlık sorunları olan kişilerde antibiyotiklerle tedavi edilmesi gereken enfeksiyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Lactobacillus preparatları, laktoza veya süte aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir(9).

Moleküler ve genetik araştırmaların sonucunda ortaya çıkan probiyotiklerin etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir(10):

- Patojen mikroorganizmalar için inhibe edici maddelerin üretimi (bakteriosin, organik asit, hidrojen peroksit)
- Patojen mikroorganizmalar ile tutunma ve beslenme rekabetine girerek konağı yerleşmelerinin engellenmesi

- Konak bağışıklık sisteminin modülasyonu
- Bakteriyel toksin üretiminin inhibisyonu

Laktik asit bakterileri; florada ağızda, bağırsakta ve vajinada bulunarak karbonhidrat fermentasyonu ile laktik asit ve asetik asit gibi organik asitler üretebilir(11). Bu asitler, çevredeki mikroorganizmaların büyümesini engelleyecek düşük bir ekolojik pH sağlar. Ek olarak antimikrobiyal maddeler olan hidrojen peroksit (oksitleyici ajan) ve/veya bakteriyosinler (protein yapılı bileşikler) üretir(12,13). Antimikrobiyal aktiviteleri ile çeşitli mikroorganizmalar üzerinde inhibitör bir etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda bu bakterilerin ağız, bağırsak ve vajina enfeksiyonlarına karşı biyolojik koruyucu olarak etkileri gösterilmiştir(14-16). Aynı zamanda bu bakteriler spesifik olmayan immüniteyi uyurarak, hümmoral ve hüccesel bağışıklık yanıtını modüle ederek faydalı etkiler sağlayabilir(17).

Probiyotik bakteriler; laktik asit üretimi, düşük pH'ın artırılması, bakteriyosin, etanol, CO₂, H₂O₂ ve diasetil üretimi, düşük redoks potansiyeli gibi özellikleri nedeniyle patojenik bakterilere karşı etkilidir (18).

Probiyotik bakterinin ağız boşluğundaki yararlı etkileri için gerekli olan özellikleri aşağıdaki gibidir(19):

- Biyofilminde bulunarak ağız dokularına yapışma ve patojenik bakterilerle yer değiştirme yeteneğine sahip olmalıdır.
- Oral patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal maddelerin üretimi ve patojenik bakterilerin büyümesinin önlemelidir.
- Asiditeyi azaltmadan ağızdaki düşük pH değerlerine direnç göstermelidir.
- Gıdalarda şekeri metabolize ederken asit üretimi düşük düzeyde olmalıdır.

Probiyotik bakterilerin çoğu doğal olarak mukozal mikrobiyotanın bir parçası olan Lactobacillus, Bifidobacterium, Propionibacterium ve Streptococcus cinsine aittir. Bu bakteriler olarak patojenik mikroorganizmaların yapışmasını ve kolonizasyonunu inhibe edebilir. Lactobacillus türlerinin adezyon yarışı, asit üretimi, bakteriyosin, biyosümfaktan ve hidrojen peroksit aracılığıyla patojenlerin inhibisyonunu yapabildikleri açıklanmıştır(20).

Probiyotiklerin Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Bakteriyoterapi kapsamında probiyotik kullanımının genel sağlığı korumada ve ağız hastalıklarının önlenmesinde özellikle antibiyotiklerin potansiyel zararlı etkilerinin bulunduğu erken çocukluk döneminde doğal

bir yol olduğu düşünülmektedir. Ağız boşluğunda bulunan bakteriler üzerinde inhibitör etkisi olan günlük probiyotik laktobasil suşu alımı içeren süt veya yoğurt, çocukluk çağı çürüklerinin uzun süreli önlenmesinde bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir(21).

Probiyotikler; ağız boşluğunda konak inflamatuvar yanıtının modülasyonu, patojenik bakterilere karşı doğrudan veya dolaylı etkileri ile ağız sağlığını düzenlemektedir(22).

Probiyotiklerin ağız florasına etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir(18):

- Probiyotikler, ağızda çeşitli antimikrobiyal maddeler (bakteriosin proteinleri) üreterek özellikle asidik etki gösterir.
- Probiyotikler, diş yüzeyine kolonize olmak için ve ortamdaki gıda maddeleri için ağızdaki patojenik mikroorganizmalarla rekabet eder.
- Probiyotikler; pelikül yapısında, ağızdaki pH ve redoks potansiyelinde değişikliğe yol açar. Streptococcus mutans'ın diş yüzeyine yapışmasında etkili olan tükürük aglütinin seviyesinin azalmasına ve tükürükte antimikrobiyal aktiviteye sahip olan peroksidaz seviyesinin azalmasına neden olur.
- Probiyotikler; nonspesifik immün yanıtı, hümmoral ve hüccesel immün yanıtları düzenleyerek inflamatuvar yanıtı azaltır.

Ağız boşluğu, sağlık ve hastalık durumu ile ilişkili çeşitli mikroorganizmalar için bir yaşam alanıdır. Bakteriler ağız boşluğunda kolonize olan başlıca mikroorganizmalardır. Ağız mikrobiyotasının çeşitliliği kolonize yüzeylerin doğasına, mikroorganizmalar tarafından metabolize edilecek besinlerin varlığına, ağız hijyeni uygulamalarına ve çevresel faktörlere bağlıdır(23).

Sağlıklı ağız mikrobiyotasının homeostatik dengesindeki bir bozukluk; diş çürüğü, periodontitis, gingivitis, mukozal enfeksiyonlar gibi ağız hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır(24).

Ağız florasında Streptococcus salivarius, S. sanguis, S. mitis ve S. mutans en sık izole edilen türlerdir. Özellikle S. mutans, diş yüzeylerine kolonize olarak ağız ortamının pH'ını düşürme ve sükkrozdan hücre dışı polisakkarit sentezleme özelliği ile diş çürüğü oluşumuna neden olmaktadır. Probiyotik laktobasillerin karyojenik özellik gösteren S. mutans'ın büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir. Probiyotik laktobasiller bu inhibisyonu bakterisidal - bakteriyostatik etkileri, organik asitler, hidrojen peroksit gibi antimikrobiyal ürünlerin ve bakteriyosinler gibi antifungal bileşiklerin üretimi ile gerçekleştirmektedir(25). Probiyotik kullanımı, oral

kavitede patojenlerin sayısını azaltarak ağız sağlığının korunmasına fayda sağlamaktadır(26).

Ağız Mikrobiyotası

Genel olarak mikrobiyotanın konak metabolizması ve bağışıklık sistemi ile ilişkisi dış faktörlerin (patojenik enfeksiyon ve immünoşüpresan ilaçlar gibi) ve/veya iç faktörlerin (otoimmün bozukluk gibi) etkisiyle bozularak hastalıkların gelişimine neden olabilmektedir(27).

Ağız, konakçı sisteme mikrobiyal giriş için ana giriştir. Mikroorganizmalar ağız mukozası, dil, diş yüzeyi ve diş etine kolonize olur(28). Ağız mikrobiyotası mikrobiyal topluluğun ~ 700-1000 türü ve ~ 19.000 genotipinden oluşur. Diyet, yaş, genetik, hijyen, diyet, antibiyotik / probiyotik / prebiyotik kullanımı, yaşam şekli ve immün yetmezlik oral mikrobiyal çeşitliliği büyük ölçüde etkilemektedir(29, 30).

Streptococcus mutans, diş çürüklerine neden olan asidik koşullarda hayatta kalma kabiliyeti nedeniyle başlıca karyojenik bakteri olarak kabul edilir(31). Mutansların yanında, streptokok suşları ve *Candida* türleri, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda çürüklerin %40 ila 60'ından sıklıkla izole edilir ve güçlü bir ikincil karyojenik ajanlar olarak kabul edilir(32, 33). *Lactobacilli* de sıklıkla çürük lezyonlarından izole edilir. *Candida* türleri gibi, laktobasiller de çürük gelişimi ile ilişkili asidik organizmalardır(34).

Genel olarak, literatür ağız mikrobiyotasının benzersiz ve çeşitli olduğunu göstermekle birlikte gelişmiş teknikler ve araştırmalarla; sağlık ve hastalıkla ilgili olarak ağız mikrobiyotasının çeşitliliğini, çürük gelişiminin mekanizmalarını ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diş çürüğü

Diş çürüğü, diş minesinin demineralizasyonu sonucu görülen multifaktöriyel enfeksiyöz bir hastalıktır. Diş çürüğünün gelişimini kontrol altına almak veya diş çürüğünün oluşumunu önlemek için probiyotik mikroorganizmaların diş yüzeylerine tutunarak dental biyofilme entegre olması gerekmektedir. Aynı zamanda karbonhidrat metabolizmasına etki ederek asit üretimini azaltmalı veya asidik ortamı nötralize etmeli, karyojenik mikroorganizmalara karşı antagonist etki göstererek çoğalmalarını engellemelidir(19).

Diş çürüğü özellikle çocuklarda sık görülen ağız boşluğunun enfeksiyöz bir hastalığıdır. Çocuk diş hekimliğinde florür ve diğer koruyucu prosedürler diş çürüklerini azaltmada etkili olsa da, enfeksiyonu kontrol yetenekleri sınırlıdır(35). Bu nedenle diş çürüklerini önlemek için ağız ekolojisini etkileyen bakteriyoterapi

gibi alternatif yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemde mekanizma patojen bakterilerin faydalı olanlarla değiştirilmesidir(36).

Probiyotikler ağız sağlığının korunmasına ve ağız dokularının hastalıktan korunmasına yardımcı olabilir. Yaşamın ilk yılında *Lactobacillus reuteri* suşlarını içeren probiyotik damlaların uygulanması çürük prevalansını ve sıklığını etkilemiştir. Günlük oral probiyotik tablet alımını takiben erken çocukluk çağı çürüklerinde önemli bir azalma bildirilmiştir. Probiyotik suşlar içeren süt ürünlerinin uzun süre kullanılması çocukluk çağı çürüklerinin tedavisinde/önlenmesinde kullanılabilir(37). Bir çalışmada süt üretiminde kullanılan *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus lactis ssp. Lactis* bakterilerinin, hidroksiapatit yüzeyde bulunan bir biyofilme entegre olarak karyojenik *Streptococcus sobrinus*'un gelişimini etkilediği gösterilmiştir(38).

Bir çalışmada haftalık bir süre boyunca *Lactobacillus reuteri* içeren yoğurt tüketiminin tükürükteki *S. mutans* konsantrasyonunu %80'e kadar azalttığını bildirilmiştir(39).

Ortodontik tedavi gören hastalarda probiyotik mikroorganizma içeren peynir tüketiminin ve probiyotik diş macunu kullanımının dental plakta bulunan *S. mutans* seviyesine etkisi incelenmiş ve *S. mutans* seviyesinin probiyotik içerikli ürün kullanımı sonrasında anlamlı düzeyde azaldığını gözlenmiştir. Buna dayanarak probiyotik kullanımının ortodontik tedavi gören hastalarda beyaz nokta lezyonu ve diş çürüğünün önlenmesinde bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtilmiştir(40).

Yapılan bir çalışmada 1 - 6 yaş arası 594 çocukta *L. rhamnosus* içeren süt tüketiminin diş çürüğü üzerindeki etkilerini değerlendirilmiş; bu probiyotiği içeren süt tüketimi olan 3 - 4 yaş grubundaki çocukların tükürüklerinde kontrol grubundan daha az *S. mutans* görülmüş ve *L. rhamnosus*'un diş çürüğünde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak diş çürüğünün önlenmesi için probiyotiklerin düzenli kullanımları önerilmektedir(41).

Laktik asit üreten probiyotik bakteriler; antimikrobiyal ajan üretimi, bağışıklık sisteminin ve mukozal geçirgenliğin düzenlenmesi ile biyofilm (dental plak) oluşumunu engellemektedir(42).

İn vitro olarak, *S. mutans* ve *S. sobrinus*'a karşı en güçlü inhibitör etkiye sahip olan *Lactobacillus salivarius* ile oral laktobasiller tarafından çürük patojenlerinin etkili bir şekilde inhibe edilebileceğini göstermişlerdir(43).

Probiyotik *Lactobacillus rhamnosus GG*'nin çürük önleyici etkisi, iyileştirilmiş tükürük tamponlama kapasitesi ve *S. mutans* sayımlarındaki azalmaya bağlı olabilir(44).

Periodontal hastalık

“Periodontal hastalık” terimi; dişleri saran ve destekleyen dokuların (diş eti, sement, PDL-periodontal ligament ve alveolar kemik) kalıtsal veya edinsel bozukluklarını içerir. Periodontal hastalıklar özellikle bakterilerin neden olduğu kronik enfeksiyöz bozukluklardır. Periodontal hastalıklar günümüzde çocuklar ve ergenler arasında yaygın olarak kabul edilen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır(45).

Çocuklar arasında yüksek gingivitis prevalansı görülürken küçük yaş grubu popülasyonunda düşük periodontitis prevalansı izlenmektedir. Bu durum çocukları etkileyen periodontal hastalıkların çoğunun geri dönüşümlü olduğu ve yetişkinlere kıyasla daha az doku hasarına neden olması ile açıklanmaktadır(46).

Periodontal hastalıklara sıklıkla kötü ağız hijyeni nedeniyle dişlerin çevresinde biriken oral biyofilm veya dental plaktaki patojenik mikroorganizmalar neden olmaktadır. Periodontal hastalıklarla ilişkili mikroorganizmalar Porphyromonas gingivalis, A. actinomycetemcomitans ve Tannerella forsythensis olarak sıralanmaktadır(47). Candida albicans ve Herpes virüsleri bağışıklık sistemi zayıf çocuklarda periodontal hastalıkların patogeneğinde rol almaktadır(48).

Probiyotiklerin antibakteriyel özelliği periodontal hastalıklardan sorumlu olan Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum gibi bakterilere etki gösterdiği bilinmektedir. Laktobasillerde olduğu gibi birçok probiyotiğin antibakteriyel özelliğinden sorumlu bakteriyosinler ağız sağlığının korunmasında önemli katkı sağlamaktadır(49).

Probiyotiklerin antimikrobiyal aktivitesi ayrıca konak ile mikrobiyal sinyalleşmeyi ve konağın immun yanıtını değiştirerek etki göstermektedir. Bir çalışmada, laktobasillerin periodontal patojenlere karşı inflamatuvar yanıtı modüle ettiğini bulunmuştur(50). Probiyotiklerle tedavi sonrası IL-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α seviyelerindeki değişim görülmüştür(49).

Probiyotikler ve prebiyotikler tarafından mikroflora bileşiminin düzenlenmesinin mukozal ve sistemik bağışıklığın gelişimini etkileyerek periodontitis gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili olabilir(51). Periodontal biofilmdeki patojenlerin probiyotik laktobasil uygulamasından sonra önemli ölçüde azaltılabildiği gösterilmiştir(52).

Probiyotik uygulamasının diş eti oluşu sıvısında, sondalamadaki kanamada, gingival ve plak indekslerinde azalma sağladığı gösterilmiştir(53). Bu değişikliklerin probiyotiklerin TNF- α ve IL-8 gibi inflamatuvar

sitokinleri azaltması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. L. reuteri periodontal patojenlerin sayısında azalmaya ve diş eti sağlığının göstergesi olan klinik parametrelere katkıda bulunmuştur(54).

Probiyotik tedavinin periodontal hastalık üzerindeki etkisine dair daha fazla araştırma gerekmektedir.

Halitozis (ağız kokusu)

Halitozis; kokuya neden olabilecek gıdaların tüketimi, metabolik bozukluklar, solunum yolu enfeksiyonları vb. gibi etiyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilmekle birlikte çoğu durumda ağız boşluğunun mikroflorasındaki dengesizlik ile ilişkilidir (55).

Halitozis gram - anaerobik bakteriler (Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, and Treponema denticola) nedeniyle ortaya çıkmaktadır(56). Halitozisin oluşumundaki temel mekanizma, amino asitler üretmek için tükürük ve gıda proteinlerini degrade eden anaerobik bakterilerin metabolik ürün olarak hidrojen sülfür ve uçucu sülfür bileşikleri oluşturmalarıdır(57).

Oral bir probiyotik olarak kabul edilen Steptococcus salivarius; sağlıklı bireylerde ağıza erken dönemde kolonize olarak dil mikrobiyotasındaki baskın mikroorganizmayı oluşturmakla birlikte uçucu sülfür bileşikleri üretme yeteneği sınırlıdır(58, 59). S. salivarius'un, uçucu sülfür bileşikleri üreten bakteri sayısını azaltmaya katkıda bulunabilecek bakteriyosinleri ürettiği bilinmektedir(60). Yapılan bir çalışmada halitozis teşhisi konan hastalarda S. salivarius K12 içeren pastil kullanımı uçucu sülfür bileşiklerinin düzeylerini azaltmıştır(61).

S. salivarius'un uçucu sülfür bileşiği ürettiği bilinen bakterilerin sayısını bakteriyosin üreterek azalttığı bilinmektedir(60). S. salivarius içerikli sakız veya pastillerin kullanımının halitozis teşhisi konmuş hastalardaki uçucu sülfür bileşiği seviyelerini azalttığı gösterilmiştir(62). Başka bir çalışmada W. cibaria'nın çeşitli suşlarının, F. nucleatum tarafından uçucu sülfür bileşiklerinin üretimini inhibe etme özelliği olduğu bildirilmiştir. Bu yararlı etkinin, F. nucleatum'un çoğalmasını engelleyen W. cibaria tarafından hidrojen peroksit üretiminden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda W. cibaria içeren bir solüsyonla gargara yapmanın hidrojen sülfür ve metil merkaptan üretiminde buna bağlı olarak da halitoziste bir azalma olduğunu gösterilmiştir (63).

Ağız kokusu olan 20 hastada L. salivarius WB21'in ağız kokusu ve klinik parametreler (plak indeksi, periodontal cep derinliği ve sondalamada kanama)

değerlendirilmiş; patolojik halitozisi olan hastalarda organoleptik test ve sondalamadaki kanama skorlarında 4. haftada önemli ölçüde azalma gözlenmiştir(64). Başka bir çalışmada ağız kokusu olan 26 hastaya 14 gün L. salivarius WB21 içeren tabletler veya plasebo tabletler verilmiştir. Sondlamada kanamanın, F. nucleatum'un ve uçucu sülfür bileşiklerinin azalması ile Laktobasil içeren tabletlerin tüketiminin ilişkili olduğu; bu ürünlerin halitozisi kontrol etmede etkili olabileceği düşünülmüştür(65).

Ağız ve bağırsakla ilişkili halitozisin önlenmesinde probiyotiklerin etkin rolü olduğu düşünülmekle birlikte etkinliklerinin kanıtlanabilmesi için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir.

Fungal enfeksiyonlar

Ağız boşluğu doğumdan sonra mikroorganizma ile kolonize olur ve yaşam boyu değişen mikrobiyal ortam oluşturur. C. albicans, sağlıklı insanların %20 - %40'ında bulunmakla birlikte bağırsıklığı baskılanmış insanların %60'ında baskın flora haline gelir(66).

Candida albicans, çocuklarda en sık izole edilen, diş yüzeyine kolonize olan mantar türüdür. Oral kavite homeostazındaki değişiklik, uzun süreli antibiyotik alımı veya konağın savunma mekanizmasındaki değişiklik C. albicans'ın büyümesini ve kolonizasyonunu etkiler(67).

Candida albicans türünün özellikle erken çocukluk çağı çürüğünün etiolojisinde önemli rolü bulunmakta olup çocuklarda kötü ağız hijyeni, şeker içerikli diyet ve uzun süreli biberon kullanımının C. albicans'ın yüksek prevalansı ile ilişkili bulunmuştur(68).

Bir çalışmada probiyotik bakteri olan L. Rhamnosus, konak mikroflorasının dengesini değiştirerek Candida gibi patojenik mikroorganizmaların azaltmasını sağlamıştır. Bu sonuçlar kandidiyazis tedavisinde probiyotiklerin iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir(69).

Bir çalışmada oral kandidiyazisin tedavisinde geleneksel antifungallerin kullanımı ile karşılaştırıldığında probiyotiklerin tedaviye eklenmiş olması ağrı, hiperemi gibi klinik semptomları iyileştirmiş ve Candida sayısını azaltmıştır(70).

Bir çalışmada probiyotik bakteri içeren (Lactobacillus casei ve Bifidobacterium breve) içecek tüketiminin immünolojik olarak spesifik sekretuar bağırsıklık yanıtında ve anti-Candida IgA seviyelerinde önemli bir artış sağladığı gösterilmiştir(71).

Ağız kanserleri

Ağız kanserlerinin %90'ı ağız ve farinkste görülen skuamöz hücreli karsinomdur. Dudak, dil, ağız tabanı, damak, dişeti, alveolar mukoza, yanak mukozası,

orofarenks ve retromolar bölge gibi mukozal bölgelerde de ağız kanserleri görülebilir(72).

Oral mukozanın inflamasyonu ve mukozal hasarı ile karakterize oral mukozit, özellikle baş-boyun bölgesinden radyoterapi ve/veya kemoterapi alan kanser hastalarının en sık görülen komplikasyonudur. Radyoterapi/kemoterapinin neden olduğu oral mukozit; ağrıya, yutma güçlüğüne ve yetersiz beslenmeye neden olarak hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Oral mukozitin tedavisinde büyüme faktörleri, antibiyotikler, klorheksidin, kriyoterapi, düşük seviyeli lazer tedavisi ve anti-inflamatuar ajanlar kullanılabilir; ancak bu ajanlar sınırlı etkinliğe sahiptir. Bu nedenle, oral mukozitin tedavisi için yeni terapötiklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır(73).

Bir çalışmada probiyotik S.salivarius K12'nin oral mikrobiyotayı modüle edebildiğini ve radyasyona bağlı oral mukoziti iyileştirebildiği gösterilmiştir. Buna dayanarak probiyotiklerin kullanımı radyoterapi/kemoterapinin neden olduğu mukozitin tedavisinde hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla uygulanan potansiyel bir yaklaşım olarak önerilmektedir(74).

Lactobacillus plantarum'un ağız sağlığına ve oral mukozitisine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada L. plantarum'un ağızdaki kanser gelişimini kontrol etmede önemli olduğu düşünülmüştür(75).

Probiyotiklerin kanseri önleyici etkileri, kromozomal ve DNA hasarı sürecinde etki göstererek olduğu düşünülmektedir(76). Bununla birlikte literatürdeki araştırmalar bu konuda yetersizdir.

SONUÇ

Probiyotiklerin çeşitli biyolojik mekanizmalar ile ağız sağlığına olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle probiyotiklerin ağız sağlığının devamı ve mevcut ağız enfeksiyonlarının önlenmesinde yeni bir araştırma alanı olarak değerlendirilerek özellikle Lactobacillus ve Bifidobacterium suşlarının etkilerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak probiyotiklerin ağız sağlığına yönelik potansiyelini tam olarak ortaya koymak için yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Doğal ağız mikroflorasında probiyotiklerin varlığı, bu bakterilerin insan ekosistemine mükemmel bir şekilde adapte olma avantajını sunduğu için bu potansiyelden yararlanmak için daha fazla randomize klinik araştırma gerekmektedir. Bu tür çalışmalar; probiyotiklerin gıda ürünleri (peynir, süt, yoğurt) olarak kullanımının yanı sıra diğer uygulama yöntemlerinin (sakız, pastiller) belirlenmesine, uygun konsantrasyonda ve sürede kullanılmasının belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

Çıkar ilişkileri: Bu makaleye katkı ve finansal kaynak sağlayan herhangi bir kurum ve çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Cortizo, F. Probiotics And Health: A New Emerging Modality In Bio-Therapeutics. *Annals of Dentistry University of Malaya* 1999; 6(1), 47-51.
2. FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002, 1-11.
3. Schrezenmeir, J., & de Vrese, M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2001; 73(2), 361-364.
4. Parkes, G. C. An Overview of Probiotics and Prebiotics. *Nursing Standard* (through 2013), 21(20), 43.
5. Serger O, Bifidobakterium bifidum DN-173 010 içeren probiyotik meyveli yoğurt tüketen çocuklarda dental plak ve tükürükteki ağız-diş sağlığı ile ilgili bakterilerin araştırılması, Doktora Tezi, İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
6. Fijan, S. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2014; 11(5), 4745-4767.
7. Amara, A. A., & Shibl, A. Role of Probiotics in Health Improvement, Infection Control and Disease Treatment and Management. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2015; 23(2), 107-114.
8. Serinçay H. Tıpta Uzmanlık Eğitimi Alan Hekimlerin Probiyotikler ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Tutumları. Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, 2021.
9. Boyle, R. J., Robins-Browne, R. M., & Tang, M. L. Probiotic Use in Clinical Practice: What are the Risks?. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006; 83(6), 1256-1264.
10. Çakir, I., & ÇAKMAKÇI, M. L. Probiyotikler: Tanımı, Etki Mekanizması, Seçim ve Güvenilirlik Kriterleri. *GIDA*, 2004; 29(6), 427-434.
11. Ahme, S., Nobaek, S., Jøpsson, B., Adlerberth, I., Wold, A. E., & Molin, G. The Normal Lactobacillus Flora of Healthy Human Rectal and Oral Mucosa. *Journal of Applied Microbiology*, 1998; 85(1), 88-94.
12. McGroarty, J. A., Tomczek, L., Pond, D. G., Reid, G., & Bruce, A. W. Hydrogen Peroxide Production by Lactobacillus Species: Correlation with Susceptibility to the Spermicidal Compound Nonoxynol-9. *Journal of Infectious Diseases*, 1992; 165(6), 1142-1144.
13. Kanatani, K., Oshimura, M., & Sano, K. Isolation and Characterization of Acidocin A and Cloning of the Bacteriocin Gene from Lactobacillus Acidophilus. *Applied and Environmental Microbiology*, 1995; 61(3), 1061-1067.
14. S Hashem, Z., & S Hashem, A. An in vitro study on the antifungal and antibiofilm activities of probiotic bacteria against Candida species isolated from orthodontic appliances and dental caries. *Novel Research in Microbiology Journal*, 2021; 5(2), 1176-1193.
15. Cui, Hai-Hong, et al. "Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis." *World Journal of Gastroenterology*, (2004); 10(10), 1521.
16. López-Moreno, A., & Aguilera, M. Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*, 2021; 10(7), 1461.
17. Erickson, K. L., & Hubbard, N. E. Probiotic immunomodulation in health and disease. *The Journal of nutrition*, 2000; 130(2), 403-409.
18. Gungor, O. E., Kirzioglu, Z., & Kivanc, M. Probiotics: can they be used to improve oral health?. *Beneficial microbes*, 2015; 6(5), 647-656.
19. Bonifait, L., Chandad, F., & Grenier, D. Probiotics for oral health: myth or reality?. *Journal of the Canadian Dental Association*, 2009; 75(8).
20. Ribeiro, F. C., et al. "Action mechanisms of probiotics on Candida spp. and candidiasis prevention: an update." *Journal of Applied Microbiology*, 2020; 129(2), 175-185.
21. Twetman, S., & Stecksén-Blicks, C. Probiotics and oral health effects in children. *International journal of paediatric dentistry*, 2008; 18(1), 3-10.
22. Pujia, A. M., et al. "The probiotics in dentistry: a narrative review." *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 2017; 21, 1405-1412.
23. Wade, W. G. The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 2010; 192(19).
24. Allaker, R. P., & Ian Douglas, C. W. Non-conventional therapeutics for oral infections. *Virulence*, 2015; 6(3), 196-207.
25. Lin, T. H., Lin, C. H., & Pan, T. M. The implication of probiotics in the prevention of dental caries. *Applied microbiology and biotechnology*, 2018; 102(2), 577-586.
26. Seminario-Amez, M., López-López, J., Estrugo-Devesa, A., Ayuso-Montero, R., & Jané-Salas, E. Probiotics and oral health: A systematic review. *Medicina oral, patologia bucal y cirugía bucal*, 2017; 22(3), e282.
27. Hasan, N., & Yang, H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, 2019; 7, e7502.
28. Manji, F., Dahlen, G., & Fejerskov, O. Caries and periodontitis: contesting the conventional wisdom on their aetiology. *Caries Research*, 2018; 52(6), 548-564.
29. Keijsers, B. J. F., et al. "Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults." *Journal of dental research*, 2008; 87(11), 1016-1020.
30. Xu, Xin, et al. "Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities." *Environmental microbiology*, 2015; 17(3), 699-710.
31. Aas, Jørn A., et al. "Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults." *Journal of clinical microbiology*, 2008; 46(4), 1407-1417.
32. Xiao, Jin, et al. "Candida albicans carriage in children with severe early childhood caries (S-ECC) and maternal relatedness." *PloS one*, 2016; 11(10), e0164242.
33. Pereira, D. F. A., Seneviratne, C. J., Koga-Ito, C. Y., & Samaranayake, L. P. Is the oral fungal pathogen Candida albicans a cariogen?. *Oral diseases*, 2018; 24(4), 518-526.
34. Caufield, P. W., Schön, C. N., Saraithong, P., Li, Y., & Argimón, S. Oral lactobacilli and dental caries: a model for niche adaptation in humans. *Journal of dental research*, 2015; 94(9), 110-118.
35. Sharda, S., Gupta, A., Goyal, A., & Gauba, K. Remineralization potential and caries preventive efficacy of CPP-ACP/Xylitol/Ozone/Bioactive glass and topical fluoride combined therapy versus fluoride monotherapy—a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2021; 79(6), 402-417.
36. Alharith D, Alhokair R, Zakri N, Alshaqha N, Almutairi M, Alamri M. An overview of probiotic use in dentistry: a literature review. *Int J Med Dev Ctries*. 2021; 5(1),341-346.
37. Hedayati-Hajikand, T., Lundberg, U., Eldh, C., & Twetman, S. Effect of probiotic chewing tablets on early childhood caries—a randomized controlled trial. *BMC oral health*, 2015; 15(1), 1-5.
38. Comelli, E. M., Guggenheim, B., Stingle, F., & Neeser, J. R. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *European journal of oral sciences*, 2002; 110(3), 218-224.
39. Nikawa H et al. Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol*. 2004; 95(2), 219-223.
40. Jose JE, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Systemic consumption of probiotic curd and use of probiotic toothpaste to reduce Streptococcus mutans in plaque around orthodontic brackets. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2013; 144(1), 67-72.
41. Nase L et al. 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(6), 412-420.
42. Reddy JJ, Sampathkumar N, Aradhya S. Probiotics in dentistry: review of the current status. *Rev clín pesq odontol*. 2010; 6(3), 261-267.
43. Teanpaisan R, Piwat S, Dahlén G. Inhibitory effect of oral Lactobacillus against oral pathogens. *Lett Appl Microbiol*. 2011; 53(4), 452-459.
44. Glavina D, Gorseta K, Skrinjarić I, Vranić DN, Mehulić K, Kozul K. Effect of LGG yoghurt on Streptococcus mutans and Lactobacillus spp. salivary counts in children. *Coll Antropol*. 2012; 36(1), 129-132.

45. Califano J V et al. Periodontal diseases of children and adolescents. *Pediatr Dent.* 2009; 31(6), 255-262.
46. Position paper: periodontal diseases of children and adolescents. *Journal of Periodontology.* 2003; 74(11), 1696-1704.
47. Gafan GP, Lucas VS, Roberts GJ, Petrie A, Wilson M, Spratt DA. Prevalence of periodontal pathogens in dental plaque of children. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(9), 4141-4146.
48. Portela MB, Souza IPR, Costa EMMB, Hagler AN, Soares RMA, Santos ALS. Differential recovery of *Candida* species from subgingival sites in human immunodeficiency virus-positive and healthy children from Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(12), 5925-5927.
49. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health—Current molecular findings. *Periodontol 2000.* 2021; 87(1), 254-267.
50. Zhao JJ, Feng XP, Zhang XL, Le KY. Effect of porphyromonas gingivalis and lactobacillus acidophilus on secretion of IL1B, IL6, and IL8 by gingival epithelial cells. *Inflammation.* 2012; 35(4), 1330-1337.
51. Stamatova I, Meurman JH. Probiotics: Health benefits in the mouth. *Am J Dent.* 2009; 22(6), 329-338.
52. Mayanagi G et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: A double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(6), 506-513.
53. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand.* 2009; 67(1), 19-24.
54. Iniesta M, Herrera D, Montero E, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(8), 736-744.
55. Mogilnicka I, Bogucki P, Ufnal M. Microbiota and Malodor — Etiology and Management. Published online 2020:1-21.
56. Hampelska K, Jaworska MM, Babalska ZŁ, Karpiński TM. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J Clin Med.* 2020; 9(8), 2484.
57. Bollen CML, Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci.* 2012; 4(2), 55-63.
58. Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(2), 558-563.
59. Di Pierro F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SAR S-CoV-2. *Minerva Med.* 2020; 11(31), 281-283.
60. 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(4), 1107-1113.
61. 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(4), 754-764.
62. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis.* 2005; 11(1), 29-31.
63. Kang M-S, Kim B-G, Chung J, Lee H-C OJ-S. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol.* 2006; 33, 226-232.
64. Iwamoto T, Suzuki N, Tanabe K, Takeshita T, Hirofujii T. Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: An open-label pilot trial. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010; 110(2), 201-208.
65. Suzuki N et al. *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets for the treatment of oral malodor: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117(4), 462-470.
66. Signoretto C, Burlacchini G, Faccioni F, Zanderigo M, Bozzola N, Canepari P. Support for the role of *Candida* spp. in extensive caries lesions of children. *New Microbiol.* 2009; 32(1), 101-107.
67. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, et al. A prospective randomized trial to reduce oral *Candida* spp. colonization in patients with hyposalivation. *Braz Oral Res.* 2007; 21(2), 182-187.
68. Xiao J, Huang X, Alkhers N, et al. *Candida albicans* and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res.* 2018; 52(1-2), 102-112.
69. Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, Ishikawa KH, Nakamae AEM. Treatment with probiotics in experimental oral colonization by *Candida albicans* in murine model (DBA/2). *Oral Dis.* 2012; 18(3), 260-264.
70. Li D, Li Q, Liu C, et al. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of *Candida*-associated stomatitis. *Mycoses.* 2014; 57(3), 141-146.
71. Mendonça FHBP, dos Santos SSF, de Faria I da S, Gonçalves e Silva CR, Jorge AOC, Leão MVP. Effects of probiotic bacteria on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in the oral cavity of elderly. *Braz Dent J.* 2012; 23(5), 534-538.
72. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncol.* 2010; 46(6), 414-417.
73. Wang Y, Li J, Zhang H, et al. Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 Alleviates Radiation-Induced Oral Mucositis in Mice. *Front Immunol.* 2021; 12(June), 1-10.
74. Cereda E, Caraccia M, Caccialanza R. Probiotics and mucositis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018; 21(5), 399-404.
75. Asoudeh-Fard A, Barzegari A, Dehnad A, Bastani S, Golchin A, Omid Y. *Lactobacillus plantarum* induces apoptosis in oral cancer KB cells through upregulation of PTEN and downregulation of MAPK signaling pathways. *BioImpacts.* 2017; 7(3), 193-198.
76. Narwal A. Probiotics in Dentistry – A Review. *J Nutr Food Sci.* 2011; 01(05), 1-5.