

โพรไบโอติกส์เพื่อการรักษาโรคปริทันต์

มนัสนันท์ ชูสิริ ท.บ., วท.ม. ปริทันตศาสตร์
กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลศรีบรพต

บทคัดย่อ

ในระยะหลังได้มีการศึกษาจำนวนมากให้ความสนใจการค้นคว้าวิธีที่มีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาทางปริทันตวิทยาที่ให้ผลดีในระยะยาวและเกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยน้อยที่สุดโพรไบโอติกส์ถือเป็นอีกวิธีการหนึ่งที่ได้รับการยอมรับว่าประสิทธิภาพในการรักษาโรคในช่องปาก และได้ถูกนำมาใช้ศึกษาวิจัยในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบด้วย บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความรู้สาเหตุของโรคปริทันต์อักเสบความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโพรไบโอติกส์การวิจัยเกี่ยวกับโพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับการศึกษาค้นคว้าข้อมูล และนำไปพัฒนางานวิจัยในอนาคต กล่าวโดยสรุปการใช้โพรไบโอติกส์ร่วมกับการชูดหินน้ำลายเกลารากฟันช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ เนื่องจากมีผลลดเชื้อก่อโรคปริทันต์ ลดการมีเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือกลดร่องลึกปริทันต์และเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ด้วย อย่างไรก็ตามการนำโพรไบโอติกส์มาใช้ยังต้องการการศึกษาในระยะยาวต่อไป

คำสำคัญ: โรคปริทันต์ การรักษาโรคปริทันต์โพรไบโอติกส์

Probiotics for Periodontal Treatment

Manutsanun Choosiri D.D.S., M.Sc. Periodontology,
Dental Department, Sri Banphot Hospital

Abstract

Manny researches of treatment in the fields of periodontology are finding out the effective treatment for long term and insignificant side effects. Probiotics are the potential procedure that is had a benefit to oral disease and apply to be used in research of periodontal treatment. This article aims to review the etiology of periodontitis, basics of probiotics and research in probiotics for the treatment of periodontal disease. In summary, probiotics adjunct with scaling and root planning result in improvement in clinical parameters due to reducing periodontal pathogens, decreasing bleeding on probing and periodontal probing depth and increasing clinical attachment gain. However, long term clinical studies are needed to confirm the beneficial effect of probiotics.

Keywords: Periodontal disease, Periodontal treatment, Probiotics

บทนำ

โรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง (chronic periodontitis) เป็นปัญหาสุขภาพช่องปากที่พบได้ ในหลายช่วงอายุและมีความชุกสูง มักพบในวัย ผู้ใหญ่และมีแนวโน้มจะเพิ่มความรุนแรงของโรค มากขึ้นตามอายุจากรายงานสำรวจพบโรคปริทันต์ อักเสบร้อยละ 20-50 ของประชากรทั่วโลก⁽¹⁾ ส่วน การสำรวจทันตสุขภาพในประชากรไทยครั้งที่ 8 ใน ปีพ.ศ. 2560 โดยกองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข พบว่าในกลุ่มวัยทำงาน (35- 44 ปี) และวัยผู้สูงอายุ (60-74 ปี) มีสถานะโรคปริทันต์อักเสบระดับรุนแรงที่มีระดับร่องลึกปริทันต์ (periodontal probing depths: PD) มากกว่า 6 มิลลิเมตร (มม.) ร้อยละ 6.1 และ 12.2 ตามลำดับ ซึ่งเป็นสัญญาณเตือนที่สำคัญที่จะนำไปสู่การ สูญเสียฟันได้ในอนาคต⁽²⁾

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีสหปัจจัยมา เกี่ยวข้อง (multifactorial disease) มีสาเหตุหลัก คือ คราบจุลินทรีย์ (dental plaque) ซึ่ง ประกอบด้วยเชื้อก่อโรคปริทันต์ที่มีความสามารถในการสร้างสารที่ทำให้เกิดโรค (virulence factor) ไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ผลิตสาร สื่ออักเสบ (inflammatory mediator) ออกมาใน ปริมาณมาก เกิดกระบวนการอักเสบและนำไปสู่ การทำลายอวัยวะปริทันต์ (periodontium) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ส่งเสริมให้ความรุนแรง ของโรคเพิ่มมากขึ้น ทั้งปัจจัยทางด้านพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อมเช่น การสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โดย ในปี 1998 Socransky และคณะ⁽³⁾ ได้ทำการจัด กลุ่มเชื้อจุลินทรีย์ขึ้น พบว่าสารก่อโรคจาก เชื้อจุลินทรีย์บางกลุ่ม เช่น จุลินทรีย์ในกลุ่มสีแดง (red complexes) และ กลุ่มสีส้ม (orange complexes) มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ

ภายหลังได้มีการศึกษาทางด้านจุลชีววิทยาเพิ่มขึ้น พบว่าภายในช่องปากของเรานั้นมี เชื้อจุลินทรีย์อยู่มากกว่า 700 สายพันธุ์และพบการ ตั้งถิ่นฐาน (colonization) ในช่องปากได้ถึงกว่า

200 สายพันธุ์ เกิดเป็นกลุ่มจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ รวมกันโดยในสภาวะปกติเชื้อจุลินทรีย์จะสามารถ อยู่ร่วมกับร่างกายเราได้อย่างสมดุลเกิดสภาวะ อารมณ์ดุล (homeostasis) แต่เมื่อใดที่การรักษา สมดุลร่างกายเปลี่ยนแปลงทั้งจากสภาพ สิ่งแวดล้อมภายในช่องปากหรือการตอบสนองของ ร่างกายที่ลดลงจึงเกิดการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ มากขึ้น ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของเชื้อก่อโรคโดย พบการเปลี่ยนแปลงกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวกที่ใช้ ออกซิเจน (gram positive aerobe bacteria) ไป เป็นแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ใช้ออกซิเจน (gram negative anaerobe bacteria) มากขึ้น⁽⁴⁾ แสดงให้ เห็นถึงความสำคัญของแบคทีเรียในช่องปากต่อการ รักษาสมดุลร่างกายเช่นเดียวกับแนวคิด Polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model โดย Hajishengallis และ Lamont⁽⁵⁾ อธิบาย ถึงการเสียสมดุลของร่างกายทำให้เกิดเป็นภาวะไม่ สมดุลของจุลินทรีย์ขึ้น (dysbiosis) โดยจะพบการ ตั้งถิ่นฐานของเชื้อก่อโรคตัวหลัก (keystone pathogens) ใน คน ที่ ไว ต่อ ก า ร เกิด โร ค (susceptible host) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ เชื้อจุลินทรีย์ที่ไม่ก่อโรครวมเป็นเชื้อก่อโรคขึ้น (pathobionts) และเชื้อจุลินทรีย์ยังไปกระตุ้นทำให้เกิดปฏิกริยาระหว่างเชื้อเหล่านั้นส่งผลเพิ่มสารที่มี ความสามารถก่อโรคร่วมกับการมีปัจจัยทาง พันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมอื่นๆ ทำให้เกิดการ ทำลายของอวัยวะปริทันต์ต่อไป

การรักษาโรคปริทันต์อักเสบ มีเป้าหมาย เพื่อกำจัดและลดปริมาณเชื้อจุลินทรีย์โดยการขูด หินน้ำลาย (scaling) เกลารากฟัน (root planing) ร่วมกับการให้ทันตสุขศึกษา รวมถึงการ ทำศัลยกรรมปริทันต์ (surgical periodontal therapy) เพื่อเข้าไปแก้ไขความพิการของกระดูก เบ้าฟัน (alveolar bone) ลดร่องลึกปริทันต์และ ส่งเสริมให้เพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ (clinical attachment level: CAL) อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการขูดหินน้ำลายเกลาราก ฟันยังคงมีข้อจำกัดโดย Waerhaug⁽⁶⁾ พบว่าใน ตำแหน่งที่มีร่องลึกปริทันต์มากกว่า 5 มม. การขูด

หินน้ำลายเกลารากฟันสามารถกำจัดคราบหินน้ำลายได้เพียงร้อยละ 11 และเครื่องมือเกลารากฟันคิวเรตต์ (curette) ยังมีขีดจำกัดในการทำงานที่ร่องลึกปริทันต์ไม่เกิน 6 มม. เท่านั้น⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังพบการเกิดการตั้งถิ่นฐานซ้ำ (re-colonization) ของเชื้อจุลินทรีย์กลุ่มรูปร่างเกลียว (spirochetes) และกลุ่มรูปร่างท่อนเคลื่อนที่ได้ (motile rods) ภายหลังการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันได้ตั้งแต่ในช่วง 2 สัปดาห์แรก⁽⁸⁾ รวมไปถึงเชื้อก่อโรคบางชนิด เช่น แอกริเกติแบคทีเรีย ออ ค ที โน ที โน ไม ซี เทม โคมิ แท น ส์ (Aggregatibacter actinomycetemcomitans: A.a.) และ พอร์ไฟโรโมนแนสจิงวาเลียส (Porphyromonas gingivalis: P.g.) เป็นเชื้อที่มีความสามารถในการแทรกตัวเข้าไปในชั้นเนื้อเยื่อเยื่อเหงือก (gingival epithelium) ดังนั้นในปัจจุบันจึงได้มีการคิดหาแนวทางการรักษาอื่นๆ เพื่อช่วยเสริมให้การป้องกันและรักษาโรคปริทันต์มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

แนวทางเสริมในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบที่ใช้มานาน คือการใช้ยาต้านจุลชีพเสริมทั้งในรูปแบบเฉพาะที่และทั่วร่างกาย เช่น อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) หรือ เมโทรนิดาโซล (metronidazole) ซึ่งพบว่าการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันรวมกับการให้ยาต้านจุลชีพเสริมแบบทั่วร่างกายให้ผลเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์มากกว่าการไม่ใช้ยาาร่วมเพียง 0.35 มม⁽⁹⁾ อีกทั้งยังพบแนวโน้มของการเกิดเชื้อดื้อยาเมื่อใช้ยาในระยะเวลานาน ผลข้างเคียงจากการใช้ยา การแพ้ยา รวมไปถึงการเกิดปฏิกิริยากับยาตัวอื่นที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่ภายหลังจึงได้มีการศึกษาวิธีการใหม่ๆ มาทดแทน โดยปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อร่างกายหรือโพรไบโอติกส์มากขึ้น รวมถึงแนวทางการป้องกันโรคที่ให้ความสำคัญถึงการสร้างสภาวะสมดุลระหว่างเชื้อจุลชีพประจำถิ่น (normal flora) กับร่างกายมากขึ้น โดยพบงานวิจัยที่นำโพรไบโอติกส์มาใช้ในการรักษาทางทันตกรรม เช่น โรคฟันผุ โรคปริทันต์อักเสบ และเชื้อราในช่องปาก เป็นต้น

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความรู้สาเหตุของโรคปริทันต์อักเสบ ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโพรไบโอติกส์ และการวิจัยเกี่ยวกับโพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ในการวางแนวทางนำมาใช้รักษาโรคต่อในอนาคต

วิธีการสืบค้นข้อมูล

ทำการรวบรวมบทความจากการสืบค้นข้อมูลรายงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ผ่านทาง MEDLINE (PubMed) ในระหว่างปี ค.ศ. 2000 - 2020 โดยกำหนดคำในการค้นหาเป็นภาษาอังกฤษ ได้แก่ Periodontal disease, Periodontal treatment, Probiotics และ คำค้นภาษาไทย ได้แก่ โรคปริทันต์ การรักษาโรคปริทันต์ และ โพรไบโอติกส์ โดยพิจารณาบทความวิจัยบทความวิชาการบทความวิจัยที่มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และบทความวิเคราะห์หือภิมาณ (meta-analysis) รวมถึงการสืบค้นข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โพรไบโอติกส์ (Probiotics)

โพรไบโอติกส์ (Probiotic) มาจากรากศัพท์ภาษากรีกมีความหมายตรงข้ามกับคำว่า แอนติไบโอติกส์ (antibiotics) โดยมีการบันทึกทางประวัติศาสตร์ตั้งแต่สมัยโบราณถึงประโยชน์ของกรดแลคติก (lactic acids) จากเชื้อแบคทีเรียที่มีผลดีต่อสุขภาพร่างกายจากบันทึกของชาวโรมันกล่าวถึงคุณประโยชน์ของนมเปรี้ยว (fermented milk) ต่อระบบทางเดินอาหาร ต่อมางานวิจัยในสมัยใหม่ได้มีการกล่าวถึงหลักการโพรไบโอติกส์ขึ้น โดยในศตวรรษที่ 20 Elie Metchnikoff นักวิทยาศาสตร์รางวัลโนเบลชาวยูเครน พบว่าชาวบัลแกเรียที่รับประทานนมเปรี้ยวเป็นประจำมีสุขภาพที่ดีและมีอายุยืนยาวกว่าชนชาติอื่น เนื่องจากในนมเปรี้ยวมีส่วนประกอบของแบคทีเรียที่มีชีวิต ในปี 1965 Lilly และ Stillwell ได้อธิบายว่าโพรไบโอติกส์คือสารที่ถูกผลิตขึ้นโดยเชื้อจุลินทรีย์ชนิดหนึ่ง ซึ่งไม่มีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ชนิดอื่น

ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) และองค์การอาหารและการเกษตรแห่งสหประชาชาติ (The Food Agricultural Organization of the United Nations: FAO) ให้นิยามไว้ว่าโพรไบโอติกส์คือเชื้อจุลินทรีย์ที่มีชีวิตซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายในปริมาณที่เพียงพอจะส่งผลดีต่อสุขภาพ⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีคำนิยามอื่นที่เกี่ยวข้อง คือ โพรไบโอติกส์ (prebiotics) ซึ่งหมายถึงสารอาหารที่ร่างกายไม่สามารถย่อยเองได้แต่เป็นสารอาหารที่มีประโยชน์ช่วยในการกระตุ้นการทำงานและเอื้อต่อการเจริญเติบโตของโพรไบโอติกส์โดยหากในอาหารชนิดใดมีส่วนประกอบของทั้งโพรไบโอติกส์และโพรไบโอติกส์ จะ เรียกว่า ซิมไบโอติกส์ (symbiotic)⁽¹¹⁾ ซึ่งเชื้อจุลินทรีย์ตัวแรกที่ถูกนำมาใช้คือ แลคโตแบซิลลัส แอซิโดฟิลลัส (Lactobacillus acidophilus)

กลไกการทำงานของโพรไบโอติกส์

กลไกการทำงานของโพรไบโอติกส์ในการกำจัดเชื้อก่อโรคในช่องปากประกอบด้วย 3 กลไก ดังนี้⁽¹²⁾

1. การกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย

(Immune modulation)

โพรไบโอติกส์มีความสามารถในการช่วยปรับการทำงานของภูมิคุ้มกันร่างกายในการต่อต้านการอักเสบ โดยในระบบทางเดินอาหารมีเชื้อจุลินทรีย์หลายชนิดที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อการอักเสบร่วมกับการช่วยคงสภาพสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ในทางตรงกันข้ามยังมีเชื้อจุลินทรีย์บางกลุ่มที่สามารถยับยั้งการตอบสนองต่อการอักเสบของเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cells) โดยผ่านการส่งสัญญาณของโปรตีนตัวรับจดจำรูปแบบ (pattern recognition receptors) ได้แก่ โทลล์ไลค์รีเซพเตอร์ (Toll-like receptor: TLR) และ นอดไลค์รีเซพเตอร์ (NOD-like receptor: NLR) นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการอักเสบผ่านกระบวนการนิวเคลียร์แฟคเตอร์แคปปาบี (nuclear factor-kappaB: NF- κ B) และเพิ่มการผลิตสารต้านการอักเสบอินเตอร์ลิวคิน-10 (Interleukin-10 :IL-10)

ส่วนในช่องปากนั้นเนื้อเยื่อเหงือก (gingival tissue) มีลักษณะใกล้เคียงกับทางเดินอาหารเช่นเดียวกัน โดยพบว่าเชื้อในช่องปากกลุ่มสเตรปโตค็อกคัส (streptococcus) สามารถยับยั้งการแสดงออกของเซลล์เยื่อบุผิวและเซลล์ที่คล้ายคลึงโมโนไซต์ (monocyte like cells) ได้ และส่งผลยับยั้งกระบวนการอักเสบ

2. การสร้างสารต้านจุลินทรีย์ (ผลทางตรง) (Antimicrobial substances production)

โพรไบโอติกส์สามารถหลั่งสารที่มีคุณสมบัติยับยั้งเชื้อแบคทีเรียในรูปแบบต่างๆ เช่น

1) กรดแลคติก (lactic acids) สามารถผ่านเข้าไปในส่วนผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียและทำให้ไซโตพลาสซึม (cytoplasm) มีภาวะเป็นกรดส่งผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ พบการศึกษาโดยการแยกกรดแลคติกออกจากน้ำลายพบว่าสารดังกล่าวมีความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อฟอร์โฟโรโมนเนสจิจิวาลิส และสเตรปโตค็อกคัส มิวแทนส์ (Streptococcus mutans) การศึกษาโดย Koll-Klais และคณะ⁽¹³⁾ พบเชื้อแลคโตบาซิลลัส แกสเซอร์ (Lactobacillus gasseri) ในกลุ่มผู้ที่มีสุขภาพดีมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ และยังสามารถผลิตกรดแลคติกในปริมาณมาก ให้ผลยับยั้งเชื้อก่อโรคปริทันต์อย่างฟอร์โฟโรโมนเนสจิจิวาลิสและพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย (Prevotella intermedia: P.i.)

2) ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (Hydrogen peroxide) มีความสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อบางชนิด เช่น สเตรปโตค็อกคัส มิวแทนส์ และแอกกรีเกติแบคเทอร์ แอคทีโนทีโนไมซีเทมโคมิแทนส์

3) แบคทีริโอซิน (Bacteriocins) เป็นเปปไทด์ที่มีประจุบวกซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย เช่น สเตรปโตค็อกคัสซาลิวาเรียส (Streptococcus salivarius) สามารถผลิตแบคทีริโอซินได้แก่ ซาลิวาโรซินชนิดเอและบี (salivaricin type A and type B) ที่สามารถป้องกันการเกิดโรคฟันผุ รวมถึงซาลิวาโรซินชนิดบี

(salivarin type B)ยังใช้ในการระงับกลิ่นปากได้ด้วย

3. การแย่งพื้นที่ยึดเกาะ (ผลทางอ้อม) (Competitive exclusion)

- 1) โพรไบโอติกส์สามารถแข่งขันกับเชื้อก่อโรคในการยึดเกาะพื้นผิวต่างๆจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าเชื้อกลุ่มสเตรปโตคอคคัสสามารถขัดขวางการตั้งถิ่นฐานของเชื้อก่อโรคปริทันต์ได้ และโพรไบโอติกส์ยังสามารถหลั่งสารลดแรงตึงผิวชีวภาพ(biosurfactant)ซึ่งเป็นสารป้องกันการยึดเกาะของเชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์และเชื้อก่อโรคปริทันต์
- 2) โพรไบโอติกส์สามารถแย่งชิงสารอาหารหรือปัจจัยต่างๆที่เชื้อก่อโรคต้องใช้ในการเจริญเติบโต

รูปแบบผลิตภัณฑ์ probiotics

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของโพรไบโอติกส์พบหลายรูปแบบ เช่น ผลิตภัณฑ์จากนม (โยเกิร์ต ซีส) เครื่องดื่ม (น้ำดื่ม น้ำผลไม้) และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเช่น แคปซูล(capsule), เม็ด (tablet), หมากฝรั่ง(chewing gum), เม็ดอม(lozenges) และน้ำยาบ้วนปาก(mouth rinse)ผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมกับการนำมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์มีความเห็นว่าควรอยู่ในรูปแบบที่สามารถยึดเกาะกับผิวฟันและเนื้อเยื่อในช่องปากในระยะเวลาพอเหมาะ ใช้งานได้ง่าย ดังนั้นอาจอยู่ในรูปน้ำยาบ้วนปาก ยาสีฟัน หมากฝรั่งหรือเม็ดอม โดยปัจจุบันพบผลิตภัณฑ์ที่วางจำหน่ายในบางประเทศ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกส์

รูปแบบ	ผลิตภัณฑ์	แบคทีเรีย
เม็ดอม	HOWARU® (Bifido LYO 40 DCU-S, DuPont™ Danisco® Sweeteners Oy, Kantvik, Finland)	ไบฟิโดแบคทีเรียแลคโตสสายพันธุ์ NH19 (Bifidobacteriumlactis HN019)
	Gum PerioBalance® (Sunstar, Switzerland)	แลคโตบาซิลลัส รูเทไร(L. reuteri)
	Bifidumbacterin, Acilact ,Vitanar®(marketed by Alfarm Ltd.,Russia)	แลคโตบาซิลลัส 5 สายพันธุ์
	Prodentis® (BioGaia, Sweden)	แลคโตบาซิลลัส รูเทไรสายพันธุ์ DSM 17938 และสายพันธุ์ATCC PTA 5289
	Inersan® (VSL Pharmaceuticals, Inc., USA)	แลคโตบาซิลลัส เบรวิส (L.brevis)
ยาสีฟัน	PerioBiotic® (Designs for Health, Inc.)	แลคโตบาซิลลัสพาราคาเซอิ (L.paracasei)
เม็ด	Wakamate D®(Wakamoto Pharmaceutical Co., Japan)	แลคโตบาซิลลัส ซาลิวาเรียสสายพันธุ์ WB21(L.salivarius WB21)
หมากฝรั่ง	BioGaia AB, Lund, Sweden	แลคโตบาซิลลัส รูเทไร
น้ำยาบ้วนปาก	Extraction300E(E-300,AHCCo.Gunma,Japan)	บาซิลลัสซบทีลิส(Bacillus subtilis)
	Sporlac Plus® (Sanzyme Ltd. India)	แลคโตแบซิลลัส แอซิโดฟิลลัส, แลคโตแบซิลลัสแรมโนซัส(L. rhamnosus), แลคโตแบซิลลัสสปอโรจีเนส (L.sporogenes), ไบฟิโดแบคทีเรียลونغัม (B. longum), และแซคคาโรไมซิสบัวลาดีอิ(Saccharomyces boulardii)

ผลข้างเคียงและข้อพึงระวังในการใช้โพรไบโอติกส์

จากการศึกษาการใช้โพรไบโอติกส์ที่ผ่านมา มีรายงานถึงผลข้างเคียงที่รุนแรงน้อย เนื่องจากโพรไบโอติกส์มักเป็นเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นที่มีในร่างกายอยู่แล้ว โดยมีรายงานถึงการเกิดภาวะมีเชื้อรา (fungemia) และภาวะเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteremia) ในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบหรือผู้ที่อยู่ในภาวะอ่อนแอติดเชื้อได้ง่าย ดังนั้นจึงแนะนำให้เลี่ยงใช้โพรไบโอติกส์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคเบาหวาน โรคกระเพาะ โรคมะเร็ง โรคหัวใจ หรือโรคระบบทางเดินอาหาร เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิดภาวะการติดเชื้อแลคโตแบซิลลัสที่เยื่อหูหัวใจ (Lactobacillus endocarditis) หลังจากรักษาทางทันตกรรมในผู้ที่ได้รับแลคโตแบซิลลัส แรมโนซัสอย่างไรก็ตามพบรายงานการเกิดภาวะการติดเชื้อที่เยื่อหูหัวใจ (infective endocarditis) และการเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดอันเนื่องมาจากเชื้อกลุ่มแลคโตบาซิลลัส และไบฟิโดแบคทีเรียได้น้อยเพียง 0.05-0.4% เท่านั้น⁽¹⁵⁾ ดังนั้นการใช้โพรไบโอติกส์ในผู้ที่สุขภาพดีสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย แต่ต้องใช้อย่างระมัดระวังในผู้ที่มีโรคทางระบบเพื่อป้องกันการติดเชื้อ โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration: FDA) ได้กำหนดให้ lactobacilli และ bifidobacterial เป็นโพรไบโอติกส์ที่ได้รับการยอมรับโดยสากลว่ามีความปลอดภัยสามารถใช้ในมนุษย์ได้ (Generally Recognized as Safe หรือ GRAS)⁽¹⁶⁾

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

1. การศึกษาผลของโพรไบโอติกส์ในหลอดทดลอง (In vitro)

van Essche และคณะ⁽¹⁷⁾ ทำการเพาะเลี้ยงเชื้อจากคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือก (subgingival plaque) และทดลองด้วยวิธีอาการ์โอเวอร์เลย์ (agar overlay) พบว่ามีแบคทีเรียบางชนิดมีฤทธิ์ต้านเชื้อก่อโรคปริทันต์ได้ โดยในกลุ่มคนที่มีสุขภาพดีจะพบแบคทีเรียกลุ่มที่ต่อต้านเชื้อพอร์ไฟโรโมนเนส จึงพิจารณาออกกรีเกิดแบคเทอร์แอคทีโนทีโนไมซีเทมโคมิแทนส์ฟูโซแบคทีเรียมนิวคลีเอตุม (Fusobacterium nucleatum: F.n.) มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ นอกจากนี้ Zhu และคณะ⁽¹⁸⁾ ทำการศึกษาผลของโพรไบโอติกส์ซึ่งประกอบด้วยแลคโตแบซิลลัสบัลแกริคัส (L. bulgaricus) สเตรีปโตคอคคัส เทอร์มอฟิลัส (S. thermophilus) และไบฟิโดแบคทีเรียมต่อเชื้อก่อโรคปริทันต์ พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อพอร์ไฟโรโมนเนส จึงพิจารณาฟูโซแบคทีเรียมนิวคลีเอตุมออกกรีเกิดแบคเทอร์แอคทีโนทีโนไมซีเทมโคมิแทนส์พอร์ไฟโรโมนเนส เซอร์คัมเดนทาเรีย (P. Circumdentaria) และพรีโวเทลลันกริเซน (Prevotellanigriscens) ได้

2. การศึกษาผลของโพรไบโอติกส์ในสัตว์ทดลอง (In vivo)

Teughels และคณะ⁽¹⁹⁾ ทำการสร้างรอยโรคปริทันต์ขึ้นในสุนัข แล้วทำการทดลองโดยการทาโพรไบโอติกส์ที่มีส่วนประกอบของแบคทีเรียสเตรีปโตคอคคัส ซาลิวาเรียส สเตรีปโตคอคคัส แซงควินิส (S. sanguinis) และสเตรีปโตคอคคัส ไมติส (S. mitis) ลงบนผิวรากฟัน ผลพบว่าสามารถลดการมี

เลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือก(bleeding on probing:BOP) เมื่อเปรียบเทียบกับตำแหน่งที่ได้รับ การขูดหินน้ำลายเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว รวมถึงยังสามารถลดปริมาณแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช้ออกซิเจน(anaerobic bacteria)และเมื่อติดตามผลไปนาน 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถชะลอการตั้งถิ่นฐานซ้ำของเชื้อก่อโรคได้ด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยยังมีข้อจำกัดเนื่องจากขาดกลุ่มควบคุมและจำนวนสัตว์ทดลองน้อย

Messoraและคณะ⁽²⁰⁾ ทำการศึกษาจุลพยาธิวิทยา(histology)ในหนูทดลอง พบว่าหนูกลุ่มที่กระตุ้นให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบจะมีการสูญเสียการระดับยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์และเกิดการละลายของกระดูกเข้าฟัน(alveolar bone)มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกส์บาซิลลัส ซับทิลิสสายพันธุ์CH201ที่ผสมในน้ำดื่มร่วมด้วย อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาหนึ่ง⁽²¹⁾ทำการทดลองในหนูที่เหนียวนำไปให้เกิดโรคปริทันต์และได้รับแลคโตบาซิลลัส เบริวิส สายพันธุ์ CD2(L. brevis CD2) พบว่าหนูกลุ่มดังกล่าวมีการละลายของกระดูกเข้าฟันและมีระดับไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine)คือ กลุ่มทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์ (tumor necrosis factor:TNF)และกลุ่มอินเตอร์ลิวคิน (IL) ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-1เบต้า (IL-1 β),อินเตอร์ลิวคิน-6 (IL-6)และอินเตอร์ลิวคิน-17A (IL-17A) ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) อย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงมีปริมาณเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ใช้ออกซิเจนลดลง และปริมาณเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ใช้ออกซิเจนเพิ่มมากขึ้นด้วย โดยสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกการยับยั้งการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ด้วยเอนไซม์อาร์จินินดีมิเนส(arginine deiminase) ซึ่งผลิตโดยแลคโต

บาซิลลัสเบริวิส สายพันธุ์ CD2 ส่วน Oliveira และคณะ⁽²²⁾ ทำการทดลองในหนูที่เหนียวนำไปให้เกิดโรคปริทันต์พบว่าหนูที่ได้รับไบโอดีแบคทีเรียมแลคตัส สายพันธุ์HN019จะช่วยยับยั้งการละลายของกระดูกเข้าฟันและมีระดับไซโตไคน์ที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ทำลายกระดูก (osteoclast) คือ ออสทีโอโพรเทเจอร์ิน (osteoprotegerin: OPG)และเบต้าดีเฟนซิน (β -defensins)เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

3. การศึกษาผลของโพรไบโอติกส์กับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในทางคลินิก

การใช้โพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ(ตารางที่ 2) พบว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาค่อนข้างมาก (heterogeneity) ทั้งในด้านกลุ่มผู้ทดลอง การเก็บข้อมูลผลการรักษา สายพันธุ์โพรไบโอติกส์ความถี่ที่ใช้และรูปแบบของผลิตภัณฑ์ ทำให้การเปรียบเทียบแต่ละการศึกษาทำได้ค่อนข้างยาก

การศึกษาในผู้ป่วยโรคเหงือกอักเสบ (gingivitis)Krasseและคณะ⁽²³⁾พบว่าหากฝรั่งที่มีส่วนประกอบของ แลคโตบาซิลลัส รูเทไร สามารถลดเหงือกอักเสบและคราบจุลินทรีย์ได้Tvetman และคณะ⁽²⁴⁾ พบว่าแลคโตบาซิลลัส รูเทไร สามารถลดเหงือกอักเสบโดยลดการหลังไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ(pro-inflammatory cytokine) คือ ทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟา(tumor necrosis factor α :TNF- α) และอินเตอร์ลิวคิน-8 (IL-8)ในน้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid: GCF) และลดการมีเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือกได้ Nadkernyและคณะ⁽²⁵⁾ได้ยืนยันผลการศึกษาเช่นเดียวกับทั้งสองการศึกษานี้ โดยพบว่าในน้ำยาบ้วนปากที่ส่วนประกอบของแลคโต

แบซิลลัส แอซิโตฟิลลัสแลคโตแบซิลลัสแรมโนซัส แลคโตแบซิลลัสสปอโรจินเนสไบฟีโดแบคทีเรียมลงกัมและแซคคาโรไมซิสบิวลาดีอให้ผลลดเหงือกอักเสบ โดยพบค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์(plaque index: PI) และดัชนีระดับความอักเสบของเหงือก(gingival index: GI)ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเพียงน้ำเกลือ

อย่างไรก็ตามบางการศึกษาไม่ได้มีการยืนยันผลการใช้โพรไบโอติกส์ว่าช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดเหงือกอักเสบ Hallström และคณะ⁽²⁶⁾ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ ดัชนีระดับความอักเสบของเหงือกและการมีเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือกการศึกษาของ Stabbและคณะ⁽²⁷⁾พบว่าโพรไบโอติกส์ในรูปแบบผสมนมที่มีส่วนประกอบของแลคโตบาซิลลัส คาเซอี สายพันธุ์ชิโรต้า(L. caseiShirota)ส่ง ผล ให้ เอนไซม์อีลาสเทส(elastase)และเอนไซม์เมทริกเมทัลโลโปรตีนเนส-3(matrix metalloproteinases 3: MMP-3) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ตัวชี้วัดการอักเสบอื่นๆกลับไม่มีความแตกต่างกัน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Iniesta และคณะ⁽²⁸⁾ได้สรุปผลจากการศึกษาว่าโพรไบโอติกส์ไม่มีผลต่อดัชนีคราบจุลินทรีย์และดัชนีระดับความอักเสบของเหงือกในทางคลินิกแต่ให้ผลลดเชื้อก่อโรคปริทันต์พรีโวลลลา อินเตอร์มีเดีย และพอร์ไฟโรโมนเนส จิงจิวัลิส ได้

การศึกษาทางคลินิกในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบขั้นต้น(initial periodontal therapy) นั้น จากการรวบรวมข้อมูลพบว่ามีการศึกษาในโพรไบโอติกส์หลากหลายสายพันธุ์ ได้แก่ แลคโตบาซิลลัส เบอริส^(29, 30)แลคโตบาซิลลัส ซาลิวาเรียส⁽³¹⁾แลคโตบาซิลลัสสเตรปโท⁽³²⁻³⁷⁾ แลคโตแบซิลลัสแพรอน

ทาร์ม (L.platarum)⁽³⁸⁾ แลคโตแบซิลลัสแรมโนซัส⁽³⁹⁾ และไบฟีโดแบคทีเรียมแลคตัส⁽⁴⁰⁾

แลคโตบาซิลลัส เบอริสผลิตออกมาในรูปแบบเม็ดอม โดย Ricciaและคณะ⁽²⁹⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกส์มีค่าดัชนีระดับความอักเสบของเหงือกดัชนีคราบจุลินทรีย์ การมีเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือก และคราบหินน้ำลายลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษาดังกล่าวยังมีข้อจำกัดเนื่องจากไม่มีกลุ่มควบคุม ส่วนการศึกษาโดยShah และคณะ⁽³⁰⁾ศึกษาในกลุ่มโรคปริทันต์อักเสบชนิดรุนแรง (aggressive periodontitis) พบว่าการใช้โพรไบโอติกส์เพียงอย่างเดียวหรือโพรไบโอติกส์ร่วมกับยาดีออกซีไซคลิน(doxycycline) 100 มิลลิกรัมให้ผลลดดัชนีคราบจุลินทรีย์ดัชนีระดับความอักเสบของเหงือกและร่องลึกปริทันต์ รวมถึงเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของเชื้อแอกกรีเกตแบคทีเรีย แอคทีโนทีโนไมซีเทมโคมิแทนส์ด้วย

แลคโตบาซิลลัส ซาลิวาเรียสการศึกษาของShimauchiและคณะ⁽³¹⁾พบว่าในกลุ่มผู้ที่สูบบุหรี่เมื่อได้รับแลคโตบาซิลลัส ซาลิวาเรียสสายพันธุ์ WB21 รูปแบบเม็ด ส่งผลลดค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์และร่องลึกปริทันต์อย่างมีนัยสำคัญ และยังพบระดับโปรตีนแลคโตเฟอร์ริน(lactoferrin)ในน้ำลายลดลงด้วย แสดงให้เห็นว่าโพรไบโอติกส์ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้ดี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น การสูบบุหรี่ การศึกษาโดย Mayanagiและคณะ⁽⁴¹⁾ แม้เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีสภาวะปริทันต์อักเสบ แต่ก็แสดงถึงประโยชน์ของแลคโตบาซิลลัส ซาลิวาเรียสสายพันธุ์WB21 ต่อการรักษาโรคปริทันต์ โดยพบว่าสามารถลดเชื้อก่อโรคปริทันต์ทาเนเรลลาฟอร์ไซ

เทีย(Tannerella forsythia: T.f.)อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

แลคโตแบซิลลัสแรมโนซัส การศึกษาแรกโดย Morales และคณะ⁽³⁹⁾ พบว่าเม็ดอมที่ส่วนประกอบของแลคโตแบซิลลัสแรมโนซัสสายพันธุ์SP1เมื่อให้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟัน พบว่าสามารถลดร่องลึกปริทันต์และยังลดจำนวนตำแหน่งที่มีร่องลึกปริทันต์ตั้งแต่ 5 มม.ขึ้นไปได้ ซึ่งเป็นประโยชน์ในการช่วยลดตำแหน่งที่ต้องทำศัลยกรรมปริทันต์ในอนาคต

แลคโตบาซิลลัส รุเทไร เป็นโพรไบโอติกส์อีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจศึกษาอย่างแพร่หลาย การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบครึ่งปาก (split mouth design) โดย Vivekananda และคณะ⁽³²⁾ พบว่าการใช้เม็ดอมที่มีส่วนประกอบของแลคโตบาซิลลัส รุเทไร ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันให้ผลลดดัชนีระดับความอักเสบของเหงือกดัชนีการมีเลือดออกจากร่องเหงือก (gingivalbleeding index: GBI) ลดร่องลึกปริทันต์และเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์มากกว่าการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว รวมถึงพบว่าเป็นกลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกส์เพียงอย่างเดียวให้ผลทางคลินิกดีกว่ากลุ่มที่ได้รับเพียงยาหลอกอีกด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Teughels และคณะ⁽³³⁾ พบว่าการใช้แลคโตบาซิลลัส รุเทไร ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและยังพบการลดลงของเชื้อก่อโรคปริทันต์ คือ พอร์ไฟโรโมนเนส จึงจิวาลิสด้วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่น่าสนใจนำแลคโตบาซิลลัส รุเทไร 2 สายพันธุ์ มาใช้ร่วมกัน จากบทความวิเคราะห์ห่อภิมาณ(meta-analysis)โดย Martin-Cabezas และคณะ⁽⁴²⁾ ศึกษาประสิทธิภาพ

ของการใช้โพรไบโอติกส์ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบขั้นต้น โดยรวบรวมจาก 4 การศึกษาในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบที่ได้รับโพรไบโอติกส์รูปแบบเม็ดอมซึ่งประกอบด้วยแลคโตบาซิลลัส รุเทไร สายพันธุ์ DSM17938 และ ATCC PTA 5289 ผลพบว่าสามารถเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ 0.42 มม. และลดการมีเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือกได้ร้อยละ 14.66 อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามแม้การลดลงของร่องลึกปริทันต์โดยรวมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มว่าการใช้โพรไบโอติกส์เสริมการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันนั้นสามารถลดร่องลึกปริทันต์ได้มากขึ้น 0.46 มม. โดยสามารถลดร่องลึกปริทันต์ในตำแหน่งที่มีร่องลึกระดับมาก(deep pocket)และระดับปานกลาง (moderate pocket)เพิ่มขึ้น 0.67 มม. และ 0.18 มม. ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว

ไบฟิโดแบคทีเรียมแลคติส โดย Invernici และคณะ⁽⁴⁰⁾ พบว่าไบฟิโดแบคทีเรียมแลคติส สายพันธุ์ NH019 ในรูปแบบเม็ดอมเมื่อใช้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยพบร่องลึกปริทันต์ลดลงและระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์เพิ่มมากขึ้น รวมถึงปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์กลุ่มสีแดงและสีส้ม(red and orange complexes) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบระดับไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้แก่อินเตอร์ลิวคิน-1เบต้า (IL-1 β) และอินเตอร์ลิวคิน-8 (IL-8) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้โพรไบโอติกส์ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันนั้นช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคปริทันต์

ขึ้นต้นและจากบทความวิเคราะห์ห่อภิมาณล่าสุด ในปี 2018⁽⁴³⁾ พบว่าให้ผลเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์มากขึ้น 1.41 มม. เมื่อเทียบกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาหลอก สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบ (systematic review) ในปี 2016⁽⁴⁴⁾ พบว่าการใช้โพรไบโอติกส์ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบขึ้นต้นโดยสามารถลดร่องลึกปริทันต์การมีเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือกดัชนีคราบจุลินทรีย์ และเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ได้

การวิจัยทางคลินิกในการรักษาชั้นคงสภาพ (supportive periodontal therapy) Iwasaki และคณะ⁽³⁸⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกส์ในรูปแบบแคปซูลที่มีส่วนประกอบของแลคโตแบซิลัสแพรนาทาร์ม สายพันธุ์ L-137 ให้ผลการมีเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือกในตำแหน่งร่องลึกปริทันต์ตั้งแต่ 4 มม. ขึ้นไป และเมื่อติดตามผลการรักษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าในตำแหน่งที่มีร่องลึกปริทันต์ ตั้งแต่ 4 มม. ขึ้นไปดังกล่าวจะมีระดับร่องลึกปริทันต์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญด้วย แสดงให้เห็นว่าการใช้โพรไบโอติกส์ให้ประโยชน์กับการรักษาปริทันต์ชั้นคงสภาพเช่นเดียวกัน

บทวิจารณ์

จากหลักฐานการศึกษาต่างๆ พบว่าการเกิดโรคปริทันต์อักเสบส่งผลต่อสุขภาพร่างกาย ซึ่งมีแบคทีเรียเป็นสาเหตุหลัก ดังนั้นการรักษาสมดุลของแบคทีเรียด้วยการลดปริมาณเชื้อแบคทีเรียก่อโรคและส่งเสริมการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียที่มีประโยชน์จะส่งผลลดการเกิดโรคในช่องปากและโรคทางระบบอื่นๆ ได้

จากการรวบรวมบทความตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันถึงการนำโพรไบโอติกส์มาใช้เสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ พบว่ามีการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการ สัตว์ทดลองและการศึกษาในมนุษย์

โดยการนำโพรไบโอติกส์มาใช้ในผู้ป่วยปริทันต์อักเสบสามารถแบ่งได้เป็น การใช้โพรไบโอติกส์เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันซึ่งพบว่าให้ผลดีกับการรักษาทั้ง 2 รูปแบบ การสรุปผลจากการรวบรวมบทความทั้งหมดมาทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบอาจทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากในแต่ละการศึกษามีหลายปัจจัยที่แตกต่างกัน ทั้งการเลือกกลุ่มตัวอย่าง การเลือกใช้รูปแบบผลิตภัณฑ์ สายพันธุ์และความเข้มข้นของโพรไบโอติกส์รวมไปถึงความถี่ที่ได้รับ และแม้ว่าอาจจะไม่สามารถสรุปได้ทีเดียวว่าการใช้โพรไบโอติกส์ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันนั้นมีประสิทธิภาพเหนือกว่าการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวแต่ก็พบผลการศึกษาไปในทางที่เกิดประโยชน์ โดยการใช้โพรไบโอติกส์ให้ผลลดเชื้อก่อโรคปริทันต์ ลดการเกิดเลือดออกหลังการหยั่งร่องเหงือก ลดร่องลึกปริทันต์และเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติแต่ไม่แตกต่างกันในทางคลินิกช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น การสูบบุหรี่ และยังมีความปลอดภัยในผู้ที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรง อย่างไรก็ตามการนำโพรไบโอติกส์มาใช้ยังต้องการหลักฐานสนับสนุนเพิ่มเติม เช่น ผลการศึกษาในระยะยาว ความปลอดภัยต่อผู้ป่วยการใช้โพรไบโอติกส์ชนิดเดียวหรือใช้แบบหลายสายพันธุ์ร่วมกันจะช่วยเสริมประสิทธิภาพการรักษาให้ดียิ่งขึ้นหรือไม่รวมถึงการศึกษาในกลุ่มรากเทียมทั้งโรคเยื่อเมือกรอบรากเทียมอักเสบ (peri-implant mucositis) และโรครอบรากเทียมอักเสบ (peri-implantitis) ซึ่งเป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ตารางที่ 2 การศึกษาผลของโพรไบโอติกส์กับการรักษาโรคปริทันต์

ผู้วิจัยและปี/ รูปแบบงานวิจัย	การแบ่งกลุ่มวิจัย	สายพันธุ์และ ความเข้มข้น	รูปแบบผลิตภัณฑ์ /ความถี่	ผล
Krasseและคณะ 2006 ⁽²³⁾ /RCT	1) probiotics LR1 2) probiotics LR2 3) placebo	L. reuteri ² สูตร (LR1, LR2) (2 x 10 ⁸ CFU)	หมากฝรั่ง 1 ครั้ง/วัน 2 สัปดาห์	- เหงือกอักเสบและ คราบจุลินทรีย์ ลดลง
Twetmanและ คณะ 2009 ⁽²⁴⁾ /RCT	1) 2 active gums 2) active gum + placebo 3) placebo+ placebo	L. reuteri: ATCC 55730, ATCC PTA 5289 (1 x 10 ⁸ CFU)	หมากฝรั่ง 10 นาที 2 ครั้ง/วัน 2 สัปดาห์	- Pro-inflammatory cytokine: TNF- α และ IL-8 ใน GCF ลดลง - BOP ลดลงอย่างมี นัยสำคัญ
Nadkerny และ คณะ 2015 ⁽²⁵⁾ / RCT	1) probioticsmouthrinse 2) Chlorhexidine mouthwash 0.02% 3) control (saline)	L. acidophilus, L. rhamnosus, L. sporogenes, B. longum, S.bouardii	น้ำยาบ้วนปาก 4 สัปดาห์	- ลด PI และ GI
Hallströmและ คณะ 2013 ⁽²⁶⁾ / RCT	Cross over design ระยะพัก 2 สัปดาห์ 1) probiotics 2) placebo	L. reuteri: ATCC55730 และ ATCC PTA5289 (1 x 10 ⁸ CFU)	เม็ดอม 2 ครั้ง/วัน 3 สัปดาห์	- ไม่มีผลต่อ GI, PI, BOP ในผู้ป่วยโรค เหงือกอักเสบ
Staab และคณะ 2009 ⁽²⁷⁾ /non- blinded study	1) probiotics 2) no probiotics	L. casei Shirota (1 x10 ⁸ CFU/ml)	Milk drink 1 ครั้ง/วัน 8 สัปดาห์	- ลดเหงือกอักเสบ - เอนไซม์ elastase และ MMP-3 ลดลง อย่างมีนัยสำคัญใน กลุ่มที่ได้รับ probiotics

ตารางที่ 2 การศึกษาผลของโพรไบโอติกส์กับการรักษาโรคปริทันต์

ผู้วิจัยและปี/ รูปแบบงานวิจัย	การแบ่งกลุ่มวิจัย	สายพันธุ์และ ความเข้มข้น	รูปแบบ ผลิตภัณฑ์ /ความถี่	ผล
Slawik และ คณะ 2011 ⁽⁴⁵⁾ / clinical- controlled study	1) probiotics 2) no probiotics	L. casei Shirota (1 x 10 ⁸ CFU/ml)	Milk drink 1 ครั้ง/วัน 4 สัปดาห์	- ลดการเกิดเหงือกอักเสบ
Iniesta และ คณะ 2012 ⁽²⁸⁾ /RCT	1) probiotics 2) placebo	L. reuteri:DSM- 17938 และ ATCC PTA 5289 (2 x 10 ⁸ CFU)	เม็ด 1 ครั้ง/วัน 8 สัปดาห์	- ไม่มีผลต่อ PI และ GI ในทาง คลินิก - แต่ให้ผลลดเชื้อ P. intermedia และ P. gingivalis
Riccia และ คณะ 2007 ⁽²⁹⁾ / RCT	1) probiotics 2) no probiotics	L. brevis (1 x 10 ⁸ CFU)	เม็ดอม 4 เม็ด/วัน 4 วัน	- GI,PI,BOP, หินน้ำลาย ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ - พบระดับ PGE ₂ , MMP และ INF- γ ในน้ำลายลดลง
Shah และ คณะ 2013 ⁽³⁰⁾ /RCT	1) SRP+ probiotics 2) SRP + probiotics + doxycycline 3) SRP + doxycycline	L.brevis (1 x 10 ⁸ CFU)	เม็ดอม 1 ครั้ง/วัน 2 สัปดาห์	- ติดตามผลที่ 2 เดือน พบว่า PI, GI, PD ลดลง และ CAL เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย aggressive periodontitis - ปริมาณ Lactobacilli มี แนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ probiotics เพียงอย่างเดียว
Shimauchi และ คณะ 2008 ⁽³¹⁾ / RCT	1) probiotics 2) placebo	L. salivarius WB21 (2.01 x 10 ⁹ CFU)	เม็ด 3 เม็ด/วัน 8 สัปดาห์	- GI, PI, BOP ลดลงแต่ไม่ พบความแตกต่างอย่างมี นัยสำคัญ * ในกลุ่มสุขภาพดี พบ GI, PI, PD ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo

ตารางที่ 2 การศึกษาผลของโพรไบโอติกส์กับการรักษาโรคปริทันต์

ผู้วิจัยและปี/ รูปแบบงานวิจัย	การแบ่งกลุ่มวิจัย	สายพันธุ์และความ เข้มข้น	รูปแบบ ผลิตภัณฑ์ /ความถี่	ผล
Morales และ คณะ 2016 ⁽³⁹⁾ /RCT	1) SRP + probiotics 2) SRP + placebo	L. rhamnosusSP1 (2x10 ⁷ CFU/ml)	เม็ดอม 1 ครั้ง/วัน 3 เดือน	- ลด PD และลดจำนวน ตำแหน่งที่มี PDตั้งแต่ 5 มม.ขึ้นไป
Vivekananda และคณะ 2010 ⁽³²⁾ /RCT split-mouth	1) SRP + probiotics 2) SRP + placebo 3) probiotics 4) placebo	L. reuteri DSM17938, ATCC PTA 5289 (1x10 ⁸ CFU)	เม็ดอม 2 ครั้ง/วัน 3 สัปดาห์	- PI, GI, GBI, PD ลดลง และ CAL เพิ่มขึ้นอย่าง มีนัยสำคัญในกลุ่มที่ ได้รับ SRP + probiotics
Teughels และ คณะ 2013 ⁽¹⁹⁾	1) SRP + probiotics 2) SRP + placebo	L. reuteri DSM17938 และ ATCC PTA5289(1 x 10 ⁸ CFU)	เม็ดอม 2 ครั้ง/วัน 12 สัปดาห์	- PD ลดและ CAL เพิ่ม อย่างมีนัยสำคัญใน ตำแหน่งที่ PD ลึกระดับ ปานกลางถึงลึกมาก - ปริมาณเชื้อ P.g.ลดลง
Vicario และคณะ 2013 ⁽³⁴⁾ /RCT	1) probiotics 2) placebo	L. reuteri ATCC 55730 และ ATCCPTA 5289 (2 x 10 ⁸ CFU)	เม็ด 1 ครั้ง/วัน 4 สัปดาห์	- PI, BOP, PD ลดลง อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่
Szkaradkiewicz และคณะ 2014 ⁽³⁵⁾	1) SRP + probiotics 2) SRP	L. reuteri ATCC PTA 5289 (1 x 10 ⁸ CFU)	เม็ด 2 ครั้ง/วัน 2 สัปดาห์	- GI, PDลดลงและ CAL เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ - Pro- inflammatory cytokine: TNF- α , IL-1 β และ IL-17 ลดลง

ตารางที่ 2 การศึกษาผลของโพรไบโอติกส์กับการรักษาโรคปริทันต์

ผู้วิจัยและปี/ รูปแบบงานวิจัย	การแบ่งกลุ่มวิจัย	สายพันธุ์และความ เข้มข้น	รูปแบบ ผลิตภัณฑ์ /ความถี่	ผล
Tekceและคณะ 2015 ⁽³⁷⁾ /RCT	1) SRP + probiotics 2) SRP + placebo	L. reuteri	เม็ดอม 2 ครั้ง/วัน 3 สัปดาห์	- PI, GI, BOP, PD ลดลง อย่างมีนัยสำคัญ
Penalaและคณะ 2016 ⁽⁴⁶⁾ /RCT	1) SRP + probiotics 2) SRP + placebo	L. reuteri , L. salivarius (2×10^9 CFU/ml)	น้ำยาบ้วนปาก 2 ครั้ง/วัน 15 วัน	- ลด PD (moderate pocket) เมื่อติดตามผลที่ 3 เดือน - ลด PI, GI, BI ได้มากกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมี นัยสำคัญ
Inceและคณะ 2015 ⁽³⁶⁾ /RCT	1) SRP + probiotics 2) SRP + placebo	L. reuteri	เม็ดอม 2 ครั้ง/วัน 3 สัปดาห์	- PI, GI, BOP, PD ลดลง CAL เพิ่มมากกว่ากลุ่ม placebo - ระดับเอนไซม์ MMP-8 ต่ำลงและ TIMP-1 ใน GCF สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมี นัยสำคัญ
Invernici และ คณะ 2018 ⁽⁴⁰⁾ /RCT	1) SRP + probiotics 2) SRP + placebo	B. lactis HN019 (1×10^9 CFU)	เม็ดอม 2 ครั้ง/วัน 4 สัปดาห์	- PD ลดลง และ CAL เพิ่ม มากขึ้น - เชื้อก่อโรคปริทันต์กลุ่ม red แล ละ orange complexes ลดลงอย่างมี นัยสำคัญ
Iwasaki และ คณะ 2016 ⁽³⁸⁾ /RCT	1) SPT + probiotics 2) SPT + placebo	L. plantarum L-137	แคปซูล 2 ครั้ง/วัน 12 สัปดาห์	- PD ลดลงในตำแหน่งที่มี PD ตั้งแต่ 4 มม. ขึ้นไปอย่างมี นัยสำคัญ

การวิจัยแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial study: RCT), การรักษารักษาขั้นคงสภาพ (supportive periodontal therapy: SPT) การขูดหินน้ำลายเกลารากฟัน (scaling root planing: SRP), การวิจัยทางคลินิกชนิดมีกลุ่มควบคุม (clinical-controlled study), จำนวนโคโลนีจุลินทรีย์ต่อมิลลิลิตร (CFU/ml)

เอกสารอ้างอิง

1. Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements*2010;12(suppl_B):B3-B12.
2. สำนักทันตสาธารณสุข, กรมอนามัย, กระทรวงสาธารณสุข. รายงานผลการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 8 ประเทศไทย พ.ศ. 2560. บริษัท สามเจริญพาณิชย์ (กรุงเทพ) จำกัด นนทบุรี; 2561.
3. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*1998;25(2):134-44.
4. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*1994;8(2):263-71.
5. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 2012;27(6):409-19.
6. Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: As observed on extracted teeth. *J Periodontol*1978;49(3):119-34.
7. Stambaugh RV, Dragoo M, Smith DM, Carasali L. The limits of subgingival scaling. *Int J Periodontics Restorative Dent*1981;1(5):30-41.
8. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*1984;11(3):193-207.
9. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc*2015;146(7):508-24.e5.
10. FAO/WHO. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation - Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2006Report No.: 92-5-105513-0.
11. Laleman I, Teughels W. Probiotics in the dental practice: a review. *Quintessence Int*2015;46(3):255-64.

12. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol*2011;38 Suppl 11:159-77.
13. Köll-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(6):354-61.
14. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1256-64; quiz 446-7.
15. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1159-60.
16. Mattia A, Merker R. Regulation of probiotic substances as ingredients in foods: premarket approval or "generally recognized as safe" notification. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 2:S115-8; discussion S44-51.
17. van Essche M, Loozen G, Godts C, Boon N, Pauwels M, Quirynen M, et al. Bacterial antagonism against periodontopathogens. *J Periodontol*2013;84(6):801-11.
18. Zhu Y, Xiao L, Shen D, Hao Y. Competition between yogurt probiotics and periodontal pathogens in vitro. *Acta Odontol Scand*2010;68(5):261-8.
19. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Haake SK, et al. Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *J Dent Res*2007;86(11):1078-82.
20. Messori MR, Oliveira LF, Foureaux RC, Taba M, Jr., Zangerônimo MG, Furlaneto FA, et al. Probiotic therapy reduces periodontal tissue destruction and improves the intestinal morphology in rats with ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*2013;84(12):1818-26.
21. Maekawa T, Hajishengallis G. Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *J Periodontal Res* 2014;49(6):785-91.
22. Oliveira LF, Salvador SL, Silva PH, Furlaneto FA, Figueiredo L, Casarin R, et al. Benefits of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probiotic in Experimental Periodontitis. *J Periodontol*2017;88(2):197-208.
23. 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(2):55-60.

24. 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.
25. Nadkerny PV, Ravishankar PL, Pramod V, Agarwal LA, Bhandari S. A comparative evaluation of the efficacy of probiotic and chlorhexidine mouthrinses on clinical inflammatory parameters of gingivitis: A randomized controlled clinical study. *J Indian Soc Periodontol*2015;19(6):633-9.
26. Hallström H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlén G, Renvert S, Twetman S. Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontol Scand* 2013;71(3-4):828-33.
27. Staab B, Eick S, Knöfler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol*2009;36(10):850-6.
28. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marín MJ, 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):736-44.
29. 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(4):376-85.
30. Shah MP, Gujjari SK, Chandrasekhar VS. Evaluation of the effect of probiotic (inersan®) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis - a clinical and microbiological study. *J Clin Diagn Res*2013;7(3):595-600.
31. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008;35(10):897-905.
32. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*2010;2.
33. Teughels W, Durukan A, Ozcelik 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(11):1025-35.

34. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand*2013;71(3-4):813-9.
35. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiniński TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014;62(6):495-500.
36. İnce G, Gürsoy H, İpçi Ş D, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *J Periodontol*2015;86(6):746-54.
37. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan İpci S, Cakar G, Kadir T, et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol*2015;42(4):363-72.
38. Iwasaki K, Maeda K, Hidaka K, Nemoto K, Hirose Y, Deguchi S. Daily Intake of Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health Prev Dent*2016;14(3):207-14.
39. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, et al. Clinical Effects of *Lactobacillus rhamnosus* in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial With 1-Year Follow-Up. *J Periodontol*2016;87(8): 944-52.
40. Invernici MM, Salvador SL, Silva PHF, Soares MSM, Casarin R, Palioto DB, et al. Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*2018;45(10):1198-210.
41. Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, 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):506-13.
42. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*2016;43(6):520-30.
43. Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent*2018;9(3):e12338.

-
44. Matsubara VH, Bandara HM, Ishikawa KH, Mayer MP, Samaranayake LP. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(7):643-55.
 45. Slawik S, Staufienbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, et al. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(7):857-63.
 46. Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, Jayakumar A, Koppolu P, Lakshmi BV, et al. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: A randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract* 2016;5(2):86-93.