



Effect of Probiotics on the Formation of Dental Caries

Safiye Selin Köymen^{1,a,*}, Mağrur Kazak^{2,b}

¹Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Bezmialem Vakıf University, 34093 Istanbul, Turkey

²Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Bahçeşehir University, 34349 Istanbul, Turkey

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 19/02/2019 Accepted : 22/07/2019</p> <p>Keywords: Nutrition Dental Caries Microorganisms Probiotics Oral Health</p>	<p>According to the report of World Health Organization / Food and Drug Administration, probiotics are expressed as, “live microorganisms that have a positive effect on the health of the host when consumed in sufficient quantities”. People use probiotics to treat diseases and to promote general health. Probiotic bacteria should adhere to the tooth surface to prevent and slow down the tooth decay and also should join to the microbial dental plaque bacteria. However, probiotic bacteria should damage and compete with the cariogenic bacteria and prevent the growth of bacteria. In addition, probiotic bacteria should be able to reduce the acid production by affecting the carbohydrate metabolism. Probiotic is a new and interesting research topic in oral microbiology and oral diseases. A wide range of epidemiological investigations will demonstrate the different benefits of probiotics on human health.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi 7(9): 1295-1299, 2019

Probiyotiklerin Diş Çürüklerinin Oluşumu Üzerine Etkisi

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makale</i></p> <p>Geliş : 19/02/2019 Kabul : 22/07/2019</p> <p>Anahtar Kelimeler: Beslenme Diş Çürüğü Mikroorganizma Probiyotikler Ağız Sağlığı</p>	<p>Dünya Sağlık Örgütü/ Gıda ve İlaç İdaresinin raporuna göre probiyotikler, “yeterli miktarda tüketildikleri zaman konak sağlığı üzerinde olumlu etkiler görülmesini sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak ifade edilmektedir. Probiyotikler hastalıkların tedavi edilmesinde ve genel sağlığı desteklemede kullanılmaktadırlar. Probiyotik bakterilerin diş çürüğünü engellemesi ve yavaşlatabilmesi için, diş yüzeylerine yapışabilmesi ve mikrobiyal dental plağı oluşturan bakterilerin arasına katılması gerekmektedir. Bununla birlikte probiyotik bakteriler karyojenik bakterilerle yarışmalı, üremelerini önleyebilmeli ve bu bakterilere zarar verebilmelidir. Ayrıca probiyotik bakteriler karbonhidrat metabolizmasını etkileyerek, asit üretimini azaltabilmelidir. Probiyotikler ağız mikrobiyolojisi ve ağız hastalıkları alanlarında yeni ve ilginç bir araştırma konusudur. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar, probiyotiklerin insan sağlığı üzerine daha farklı yararlarını ortaya koyabilecektir.</p>

^a selinunalk@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-1733-9209> | magrur@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8636-0247>



Giriş

Antibiyotik kullanımı, patojenlerle mücadele etmede ve hastalıkları önlemede çoğunlukla tercih edilen bir yöntemdir. Ancak bazı önemli patojenlerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, antibiyotiklerin hedef patojeni etkilemesi dışında diğer yararlı bakterilerin de gelişimini engellemesi ile mukozalarda doğal mikroflora dengesini olumsuz yönde etkilemesi ve yeni hastalıkların oluşumuna zemin hazırlaması, bu ilaçların kullanımını yararsız hale getirebilmektedir. Bu dezavantajları nedeniyle hastalıklara karşı antibiyotik kullanımını azaltmak amacıyla alternatif yaklaşım arayışlarına gidilmiştir. Antimikrobiyal tedavi alanında önemli değişiklikler olmuş ve belirli bakterileri antibiyotik kullanılarak ortadan kaldırma yaklaşımı yerine bakteriyel ekolojinin değiştirilmesine yönelik yaklaşımlar daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır. Bunlar arasında en dikkat çeken yaklaşım probiyotik tüketimdir (Nathan ve Cars, 2014).

Bu derlemenin amacı probiyotik tüketiminin ağız sağlığı üzerine etkisini vurgulamak ve güncel probiyotik ürünler hakkında bilgi vermektir.

Probiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkisi

Probiyotik olarak kullanılan bakterilerin sağlığı etkilediği inancı 20. yy.'ın başlarına dayanmaktadır. İlk olarak Elie Metchnikoff, Bulgar halkının diğer uluslardan daha uzun yaşadığını bildirmiş ve bunun sebebinin canlı bakteri içeren süt ürünlerinin kullanımına bağlı olduğunu belirtmiştir (Schrezenmeir ve de Vrese, 2001). Daha sonra Metchnikoff, Paris'te Pasteur Enstitüsündeki araştırmalarında, *Lactobacillus bulgaricus*'u keşfederek, laktik asit üreten bakteriler üzerinde çalışmıştır. Böylece mikrobiyoloji literatüründe probiyotik kavramı ortaya çıkmaya başlamıştır (Encyclopedia Britannica, 2006). Ancak probiyotik terim olarak ilk defa 1965'te "bir mikroorganizma tarafından salgılanarak diğer bir mikroorganizmanın çoğalmasını uyarıcı maddeler" anlamında kullanılmış ve antibiyotik teriminin karşısı olarak ifade edilmiştir (Lilly ve Stillwell, 1965).

Dünya Sağlık Örgütü/Gıda ve İlaç İdaresinin raporuna göre probiyotikler, "yeterli miktarda tüketildikleri zaman konak sağlığı üzerinde olumlu etkiler görülmesini sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak ifade edilmektedir (WHO, 2002). Probiyotik kullanımının esas prensibi, patojenik türlerin, probiyotik olarak kullanılan en yaygın mikroorganizma türleri olan laktobasil veya bifidobakteri suşları gibi patojenik olmayan türler ile yer değiştirmesidir (Thakkar ve ark., 2013). Probiyotikler hastalıkların tedavi edilmesinde ve genel sağlığı desteklemede kullanılmaktadırlar (Iwamoto ve ark., 2010). Bu bakteriler konağın bağırsak mikrobiyal dengesini düzenleyerek yarar sağlarlar. Probiyotik olarak kullanılacak bakterilerin safraya ve asitlere karşı koyabilmesi, bağırsak mukozasına tutunup burada yaşayabilmesi için doğal mikrofloraya dahil olmaları gerekmektedir. Ayrıca probiyotik bakteriler bağırsak patojenlerini inhibe edebilmeli, fonksiyonel özelliklerini ve canlılıklarını etkileyen depolanma süresine dayanıklı olabilmelidirler (Lee ve Salminen, 1995; Tuomola ve ark., 2001).

Oral kavitede dil, diş eti, yanaklar, damak ve bademciklere yayılmış halde 700-1000'den fazla bakteri türünün olduğu kabul edilmektedir. Ağız sağlığının; yaş, genel sağlık, beslenme durumu ve yaşam tarzının yanı sıra bu bakterilerden de etkilendiği kabul edilmektedir (Stamatova ve Meurman, 2009).

Diş Çürüğü Üzerine Etkisi

Gelişmiş ülkelerde diş çürükleri oldukça önemli bir sorun olarak görülmektedir. Önlenbilir olmasına rağmen diş çürüğü, multifaktöriyel ve enfeksiyöz bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Kiessling ve ark., 2002). Çürük, diş yüzeyindeki asit demineralizasyonu ile ve asidik ortamı tolere edebilen mikroorganizmaların oluşturduğu mikrobiyal dental plağın kalınlaşması sonucunda, ağızdaki mikrobiyal dengenin değişmesiyle meydana gelen bir hastalıktır. Çürük oluşumunda *Streptococcus sobrinus* ve laktobasiller ile birlikte en etkili mikroorganizmanın *Streptococcus mutans* olduğu bildirilmiştir (Selwitz ve ark., 2007; Karpinski ve Szkaradkiewicz, 2013). Diş çürüğünün ilerlemesiyle ağrı, diş kaybı ve çeşitli enfeksiyon hastalıkları ortaya çıkmaktadır (Haukiojaa, 2010).

Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme alışkanlıkları ve biçimi, diş çürüklerinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Başka bir deyişle, antikaryojenik diyet, çürüklerin önlenmesinde etkili olmaktadır (Dean ve ark., 2011). Gıdaların düşük karyojenik potansiyeli; yüksek protein ve mineral içeriğinin yanı sıra orta derecede yağ içeriği ve dişleri korumak için tükürük etkisini arttıran yüksek tamponlama kapasitesine bağlıdır. Süt ve yoğurt gibi süt ürünleri, esansiyel aminoasitleri ve organik azotu sağlayan proteinleri içeren faydalı besinlerdir. Ayrıca bu besinler antikaryojenik etkileri olduğu kabul edilen kalsiyum, fosfat, kazein ve lipit içerirler. Bu bileşenler, tükürük ve plak asiditesini düzenler, erken çürük lezyonlarının remineralizasyonuna yardımcı olurlar (Casamassimo ve ark., 2013). Bunlara ek olarak yoğurt, patojenik bakteriler üzerinde inhibitör etkisi olan yararlı mikroorganizmalar içeren probiyotikler içermektedir (Tabbers ve ark., 2009). Yoğurt ve diğer fermente süt bazlı ürünlerin, özellikle probiyotik içeriği nedeniyle, genel sağlık için yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Flichy-Fernandez ve ark., 2010).

Ağız Sağlığı Üzerine Etkisi

Probiyotikler doğrudan veya dolaylı olarak ağız sağlığı üzerine etki etmektedir. Doğrudan etkileşimleri sayesinde probiyotikler biyofilm oluşumunu engeller, mevcut madde için oral mikroorganizmalarla rekabet eder ve oral hijyene zarar veren bakterileri inhibe eden kimyasallar (organik asit, hidrojen peroksit, bakteriyosin) üretirler. Dolaylı etkileşimler yoluyla ise probiyotikler, zararlı bakterilerin ortadan kaldırılmasında ve normal koşulların stabilize edilmesinde, sistemik bağışıklık fonksiyonunun ve immünolojik olmayan savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Reddy ve ark., 2011).

Diş Çürüğünü Önlemede Probiyotik Kullanımı

Probiyotik bakterilerin diş çürüğünü engellemesi ve yavaşlatabilmesi için konak yüzeylerine yapışabilmesi ve mikrobiyal dental plağı oluşturan bakterilerin arasına katılması gerekmektedir. Bununla birlikte probiyotik bakteriler karyojenik bakterilerle yarışmalı ve bakterilere zarar verebilmeli, bakterilerin üremesini de önlemelidir. Ayrıca probiyotik bakteriler karbonhidrat metabolizmasını etkileyerek asit üretimini azaltabilmelidir (Jensen ve Wefel, 1990).

Çürük kontrolü için kullanılan en yaygın probiyotik bakteriler, *S. mutans*'a karşı test edilen bazı bifidobakteriler ve laktobasil türleridir (Agarwal ve ark., 2011). Laktobasiller genellikle çürükle ilişkili bakteriler olarak kabul edilmektedir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, *L. plantarum* ve *L. casei*'nin karyojenik bir etkiden ziyade ağız sağlığında yararlı bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Probiyotik laktobasili ile üretilen antibakteriyel maddeler, laktik asit içeriği ile pH'yı düşürerek mikrobiyal büyümeyi engelleyebilir, bakteriyel DNA sentezini inhibe eden hidrojen peroksit ve diğer bakterileri öldürmek için bakteriyosin üretilen hücre zarlarını tahrip edebilir (Lopez-Medina ve ark., 2015). *S. mutans*'ların asit toleransı ve laktobasillerin hidrojen peroksit üretimi düşük olduğundan, probiyotiklerdeki antibakteriyel maddelerin temel olarak bakteriyosinler veya bakteriyosin benzeri proteinler olması olasıdır. Çalışmalarda, *L. reuteri* ve *L. plantarum*'un, bakteriyosin üretimine bağlı olarak *S. mutans* üzerinde önemli inhibitör etkiler gösterdiği bulunmuştur (Hasslöf ve ark., 2010).

Meurman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *L. rhamnosus* ve *L. casei*'nin, diş çürüğünde etken olan iki önemli mikroorganizmanın (*S. mutans* ve *S. sobrinus*) gelişimini engellediği gösterilmiştir (Meurman ve ark., 1995). Petti ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; *L. bulgaricus* ve *S. thermophilus* içeren yoğurdun, *S. mutans* üzerinde bakterisit etki oluşturabildiğini göstermişlerdir (Petti ve ark., 2008). Nase ve arkadaşları çalışmalarında 1-6 yaş aralığındaki 594 çocukta, *L. rhamnosus* eklenmiş sütün diş çürüğü üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 3-4 yaşındaki çocuklarda *L. rhamnosus* ilave edilmiş süt tüketiminin tükürükteki *S. mutans* miktarını ve çürük oluşumunu önemli derecede azalttığını bulmuşlardır (Nase ve ark., 2001). Çağlar ve arkadaşları, bifidobakteri içeren yoğurdun kısa süreli tüketiminin, genç yetişkin kişilerin tükürüğündeki *S. mutans* ve laktobasil miktarı üzerine etkisini incelemişlerdir. Bifidobakteri içeren yoğurt tüketiminin tükürükteki *S. mutans* miktarını anlamlı derecede azalttığını bulmuşlar; ancak laktobasil miktarını ise değiştirmediklerini gözlemlemişlerdir (Çağlar ve ark., 2005). Montalto ve arkadaşları, kapsül veya likit formunda alınan probiyotik bakterilerin *S. mutans* miktarı üzerinde farklı etkilerinin olup olmadığını incelemişlerdir. Her iki formun kullanılmasında sonucunda *S. mutans* miktarı anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Montalto ve ark., 2004). Nikawa ve arkadaşları, *L. reuteri* içeren yoğurdun *S. mutans*'ın oral taşınımı üzerine etkisini incelemişler ve *L. reuteri* içeren yoğurt tüketiminin *S. mutans* seviyesini azalttığını, tüketim kesildikten iki hafta sonrasına kadar ise *S. mutans* seviyesinin korunduğunu göstermişlerdir (Nikawa ve ark., 2004). Comelli ve arkadaşları diş

çürüklerini önlemede probiyotik ürünler için süt endüstrisinde 23 mikroorganizma incelemişlerdir. *S. thermophilus* ve *L. lactis* türlerinin diş sert dokularının temel kimyasal içeriği olan 'hidroksiapatit'e yapışabildiklerini göstermişlerdir. Araştırmacılar patolojik olmayan, süt ürünleri zincirlerindeki böyle bir özelliğin, karyojenik dental plakta yararlı bir etki sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca Comelli ve arkadaşları oral laktobasillerin ağızda sert ve yumuşak yüzeylere adezyon özelliği bulunan değişik hücre-yüzey özelliklerinin olduğunu göstermişlerdir. Laktobasillerin yüzey özelliklerinin aynı zamanda oral biyofilmde diğer bakterilerin tutunmasını da modifiye edebildiği gösterilmiştir (Comelli ve ark., 2002). Miller ve arkadaşları, *S. mutans* tarafından *in vitro* plak oluşumu üzerindeki mikrobiyal etkileşimin etkisine ilişkin çalışmalarında, mikrobiyal etkileşimin, katılan organizma türlerine bağlı olarak oluşan plağın miktarını ve tipini etkileme potansiyeline sahip olabileceğini bulmuşlardır. Ayrıca, laktobasillerin *S. sanguis* kültürlerine ilave edilmesinin, *S. sanguis*'in saf kültürleri ile karşılaştırıldığında, plak oluşumunun daha fazla engellenmesi ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. *L. casei*'nin *S. mutans* ile etkileştiğinde ise plak oluşumunu %34 azalttığını tespit etmişlerdir (Miller ve Kleinman, 1974). Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yüksek çürük insidansına sahip çocuklarda probiyotik laktobasili (*L. rhamnosus* SP1) ilave edilmiş sütlerin düzenli olarak tüketilmesinin çürük prevalansı ve insidansını azalttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar bu durumun probiyotik suşun, daha az organik asit üreten bir oral biyofilme dönüşmesi ile gerçekleşebildiğini açıklamışlardır (Rodriguez ve ark., 2016). Srivastava ve arkadaşları, *L. acidophilus* içeren probiyotik lor tüketiminin tükürük pH'sını artırdığı ve *S. mutans* sayısını azalttığını bulmuşlardır. Bu durumun probiyotik lor içinde bulunan probiyotik mikroorganizmaların laktozu ve sükrozu fermente etmemesinden ve 2 haftaya kadar oral kavitede geçici olarak kolonize olabilesinden, dolayısıyla *S. mutans*'ın diş yüzeyinde kolonizasyonunu önleyebilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Srivastava ve ark., 2016). Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, dört laktobasil suşunun (*L. casei shirota*, *L. casei* LC01, *L. paracasei* LPC37, *L. plantarum* ST-III) aktif çürüğü olan çocuklardan izole edilen *S. mutans* gelişimi ve karışık biyofilmlerin büyümesi üzerinde potansiyel bir inhibitör etkiye sahip olduğu görülmüştür (Lin ve ark., 2017). Ghasempour ve arkadaşları farelerde süt ve yoğurt tüketiminin *S. sobrinus* sayısı üzerine etkisini araştırmış, yoğurt tüketimi ile *S. sobrinus* miktarının önemli ölçüde azaldığını, süt tüketimi ile değişmediğini gözlemlemişlerdir. Bu duruma sütteki probiyotik eksikliğinin sebep olduğu düşünülmüştür (Ghasempour ve ark., 2015).

Yapılan çalışmaların sonucunda; tablet, sakız, süt ve süt ürünleri içerisinde yer alan probiyotiklerin düzenli kullanımının tükürük içindeki *S. mutans* oranını düşürdüğü ve diş çürüğü görülme sıklığını azalttığı konusunda ortak bir fikre varılmıştır.

Günlük kullanımda pastiller, emici tabletler, sakızlar ve süt, dondurma, peynir, yoğurt vb. süt ürünleri gibi farklı bakteri suşları içeren ve ticari olarak satılan çeşitli probiyotik ürünler bulunmaktadır (Sudhir ve ark., 2012).

Özel olarak formüle edilmiş bu probiyotik ürünler, mililitre başına yaklaşık 10^{10} ile 10^{11} koloni oluşturan mikroorganizma birimi içermektedirler (Kamal ve ark., 2013).

ProBiora3® üç farklı streptokok içeren bir probiyotik gargara olarak piyasaya sürülmüştür. Bu gargaranın kullanımının çürük ve periodontitis (ileri derecede dişeti rahatsızlığı) ile ilintili bakterilerin sayısında azalma sağladığı görülmüştür (Zahradnik ve ark., 2009). EvoraPlus ABD'de ağız ve diş sağlığı için özel olarak üretilen ilk probiyotik tablet ürünüdür. Tablet günlük kullanımının diş eti ve diş sağlığını olumlu yönde etkilediği, dişlerin beyazlamasına katkıda bulunduğu ve ferah bir nefes sağladığı belirtilmiştir (Zahradnik, 2014). GUM® Periobalance® nane pastili olarak mikrobiyal dental plak oluşumunu engellemek için üretilmiş probiyotik bir üründür. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda 4 haftalık (28 gün) düzenli kullanım ile plak oluşumunun %41 oranında düşürüldüğü gösterilmiştir (Thomas, 2014). BLIS K12, ağız ve diş sağlığı için üretilmiş probiyotik bir sakızdır. Bu probiyotik sakızın ağız kokusundan üst solunum yolu enfeksiyonlarına kadar birçok hastalığa faydalı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu probiyotik ürünün patojen gelişimini engelleme özelliğine de bulunmaktadı (Tagg, 2014). PerioBiotic™, *L. paracasei* suşu ile birlikte ksilitol ve kalsiyum gliserol fosfat içeren bir diş macunudur. Ağız ve diş sağlığını geliştirmek amacıyla üretilen bu macunun düzenli kullanımı sonucunda *S. mutans* sayısında azalma sağlandığı belirtilmektedir (Jose ve ark., 2013). 2018 yılında Prodentis firmasına ait Biogaia isimli en güncel probiyotik pastil *L. reuteri* içermektedir ve diş çürüğü ile gingivitis azaltan bir ürün olarak diş hekimlerinin kullanımına sunulmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak yapılan çalışmaların ışığında, antibiyotiklerin çok fazla kullanılması ve irrasyonel antibiyotik kullanımı sonucu hızla gelişmekte olan antimikrobiyal direncin getirdiği problemlerle mücadelede probiyotikler yakın gelecekte daha önemli bir role sahip olacaklardır. Çünkü probiyotikler ağız mikrobiyolojisi ve ağız hastalıkları alanlarında yeni ve ilginç bir araştırma konusudur. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar probiyotiklerin insan sağlığı üzerine daha farklı yararlarını da ortaya koyacaktır.

Kaynaklar

Agarwal E, Bajaj P, Guruprasad CN, Naik S, Pradeep AR. 2011. Probiotics: A novel step towards oral health. AOSR. 1 (2): 108-115.

Casamassimo PS, Fields HW, McTigue DJ, Nowak A. 2013. Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence. USA: Elsevier Saunders; p. 178-288.

Comelli EM, Guggenheim B, Stingle F, Neeser JR. 2002. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. Eur J Oral Sci. 110 (3): 218-224. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2002.21216.x

Çağlar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. 2005. Effect of yogurt with *Bifidobacterium* DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. Acta Odontol Scand. 63 (6): 317-320. DOI: 10.1080/00016350510020070

Dean JA, Avery DR, McDonald RE. 2011. Dentistry for the Child and Adolescent. USA: MOSBY; p. 193.

Encyclopedia Britannica "Metchnikoff, Elie." 2006. Encyclopedia Britannica Online. <http://www.britannica.com/eb/article-9371979>.

Flichy-Fernandez AJ, Alegre-Domingo T, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M. 2010. Probiotic treatment in the oral cavity: An update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 15 (5): 677-680. DOI: 10.4317/medoral.15.e677

Ghasempour M, Rajabnia R, Ashrafpour M, Ehsani A, Moghadamnia A, Gharekhani S, Shahandashti E, Bagheri M. 2015. Effect of milk and yogurt on *streptococcus sobrinus* counts and caries score in rats. Dent Res J. 12 (6): 569-573. PMID: 26759594

Hasslöf P, Hedberg M, Twetman S, Stecksén-Blicks C. 2010. Grant inhibition of oral mutans streptococci and candida by commercial probiotic lactobacilli in an *in vitro* study. BMC Oral Health. 10: 18. DOI: 10.1186/1472-6831-10-18

Haukioja A. 2010. Probiotics and oral health. Eur J Dent. 4 (3): 348-355. PMID: 20613927

Iwamoto T, Suzuki N, Tanabe K, Takeshita T, Hirofujii T. 2010. Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on halitosis and oral health: an open-label pilot trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 110 (2): 201-208. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.03.032

Jensen ME, Wefel JS. 1990. Effects of processed cheese on human plaque pH and demineralization and remineralization. Am J Dent. 3 (5): 217-223. PMID: 2076251

Jose JE, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. 2013. Systemic consumption of probiotic curd and use of probiotic toothpaste to reduce *Streptococcus mutans* in plaque around orthodontic brackets. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 144 (1): 67-72. DOI: 10.1016/j.ajodo.2013.02.023

Kamal R, Dahiya P, Kumar M, Tomar V. 2013. Probiotics in oral health-A new tool in pharmaceutical science. Indian J Pharm Biol Res. 1 (4): 168-173.

Karpinski TM, Szkaradkiewicz AK. 2013. Microbiology of dental caries. J Biol Earth Sci. 3(1): 21-24.

Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. 2002. Long term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. Eur J Clin Nutr. 56: 843-849. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601399

Lee Y-K, Salminen S. 1995. The coming of age of probiotics. Trends Food Sci Technol. 6 (7): 241-245. DOI: 10.1016/S0924-2244(00)89085-8

Lilly DM, Stillwell RH. 1965. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. Science. 147 (3659): 747-748. DOI: 10.1126/science.147.3659.747

Lin X, Chen X, Tu Y, Wang S, Chen H. 2017. Effect of probiotic lactobacilli on the growth of *streptococcus mutans* and multispecies biofilms isolated from children with active caries. Med Sci Monit. 23: 4175-4181. DOI: 10.12659/MSM.902237; PMID: 28851857

Lopez-Medina E, Fan D, Coughlin LA, Ho EX, Lamont IL, Reimann C, Hooper LV, Koh AY. 2015. *Candida albicans* inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence through suppression of pyochelin and pyoverdine biosynthesis. PLoS Pathol. 11 (8): e1005129. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005129

Meurman JH, Anttila H, Korhonen A, Salminen S. 1995. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG on the growth of *Streptococcus sobrinus* *in vitro*. Eur J Oral Sci. 103 (4): 253-258. DOI: 10.1111/j.1600-0722.1995.tb00169.x

Miller CH, Kleinman JL. 1974. Effect of microbial interactions on *in vitro* plaque formation by *Streptococcus mutans*. J Dent Res. 53 (2): 427-434. DOI: 10.1177/00220345740530024201

Montalto M, Vastola M, Marigo L, Covino M, Graziosette R, Curigliano V, Santoro L, Cuoco L, Manna R, Gasbarrini G. 2004. Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. Digestion. 69: 53-56. DOI: 10.1159/000076559

- Nase L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T. 2001. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus GG*, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 35: 412-420. DOI: 10.1159/000047484
- Nathan C, Cars O. 2014. Antibiotic resistance problems, progress and prospects. *N Engl J Med.* 371 (19): 1761-1763. DOI: 10.1056/NEJMp1408040
- Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki K, Darmawan S. 2004. *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol.* 95 (2): 219-223. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.006
- Petti S, Tarsitani G, Simonetti D'Arca A. 2008. Antibacterial activity of yoghurt against viridans streptococci *in vitro*. *Arch Oral Biol.* 53 (10): 985-990. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2008.04.009
- Reddy SR, Swapna LA, Ramesh T, Singh RT, Vijayalaxmi N, Lavanya R. 2011. Bacteria in oral health-probiotics and prebiotics a review. *Int J Biol Med Res.* 2 (4): 1226-1233.
- Rodriguez G, Ruiz B, Faleiros S, Vistoso A, Marro ML, Sanchez J, Urzua I, Cabello R. 2016. Probiotic compared with standard milk for high-caries children: A cluster randomized trial. *J Dent Res.* 95 (4): 402-407. DOI: 10.1177/0022034515623935
- Schrezenmeir J, de Vrese M. 2001. Probiotics, prebiotics and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 73 (2): 361-364. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.361s
- Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. 2007. Dental caries. *Lancet.* 369 (9555): 51-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2
- Srivastava S, Saha S, Kumari M, Mohd S. 2016. Effect of probiotic curd on salivary pH and *streptococcus mutans*: A double blind parallel randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 10 (2): ZC13-ZC16. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15530.7178; PMID: 27042577
- Stamatova I, Meurman JH. 2009. Probiotics: Health benefits in the mouth. *Am J Dent.* 22 (6): 329-338.
- Sudhir R, Praveen P, Venkataraghavan K. 2012. Assessment of the effect of probiotic curd consumption on salivary pH and *streptococcus mutans* counts. *Niger Med J.* 53 (3): 135-139. DOI: 10.4103/0300-1652.104382; PMID: 23293413
- Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, Boudet C, Perrin C, Szajewska H, Benninga MA. 2009. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: A multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatr.* 9: 22. DOI: 10.1186/1471-2431-9-22
- Tagg J. Canada: Probiotic gum with BLIS-K12. [Cited: 2014 Dec 9]. Available from: <http://culturedcare.com/>.
- Thakkar PK, Imranulla M, Kumar N, Prashant GM, Sakeenabi B, Sushanth VH. 2013. Effect of probiotic mouthrinse on dental plaque accumulation: A randomized controlled trial. *Dent Med Res.* 1 (1): 7-11.
- Thomas J. Chicago, IL: GUM PerioBalance A Breakthrough in Oral Health Care. [Cited: 2014 Dec 14]. Available from: <http://www.periobalance.com/about-gum-periobalance.aspx>.
- Tuomola E, Crittenden R, Playne M, Isolauri E, Salminen S. 2001. Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am J Clin Nutr.* 73 (2): 393-398. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.393s
- World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada: United Nations; 2002.
- Zahradnik RT, Magnusson I, Walker C, McDonnell E, Hillman CH, Hillman JD. 2009. Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash. *J Appl Microbiol.* 107 (2): 682-690. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2009.04243.x
- Zahradnik RT. Tampa FL, Oragenics Incs.: EvoraPro by Oragenics. [Cited: 2014 Nov 27]. Available from: <http://www.evorapro.com/Downloads/>