



Araştırma

2025; 34 (2):171-179

**PROBİYOTİK PASTİLİN ÇOCUKLARIN TÜKÜRÜK PARAMETRELERİ ÜZERİNE KLİNİK ETKİNLİĞİNİN
 DEĞERLENDİRİLMESİ***
**CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF A PROBIOTIC LOZENGE ON CHILDREN'S SALIVARY
 PARAMETERS**

Ecem AKBAYAZ ŞİVET¹, Betül KARGÜL^{1,2}

¹Marmara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²Queen Mary Üniversitesi, Londra, Birleşik Krallık

ÖZ

Bu çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmada, kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat içeren probiyotik pastillerin tükürük akış hızı, miktarı, kıvamı, pH'ı ve tamponlama kapasitesi üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmaya, 8-13 yaş arası 40 çocuk katılmış ve katılımcılar çift kör randomize yöntemiyle tedavi ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. Tedavi grubuna 56 gün boyunca kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat içeren probiyotik pastil verilmiş, plasebo grubu ise aynı süre boyunca plasebo pastil kullanmıştır. Tükürük akış hızı, kıvamı, pH değeri ve tamponlama kapasitesi başlangıçta ve 56. günde Saliva-Check BUFFER kiti kullanılarak ölçülmüştür. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra bağımsız ve eşleştirilmiş örneklem t-testi, Ki-kare testi ve Mc Nemar testi kullanılarak analiz yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Bulgular, 56 gün sonunda tedavi grubunda plasebo grubuna göre tükürük akış hızı ve pH'ın da istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$). Tükürük tamponlama kapasitesi, miktarı ve kıvamı açısından ise 56 gün sonunda anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Sonuçlar, çocuklarda kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat içeren probiyotik pastilin ağız sağlığını destekleme potansiyeline sahip olabileceğine işaret etmektedir.

ABSTRACT

This double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial aimed to evaluate the effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing probiotic lozenges on various salivary parameters, including flow rate, volume, consistency, pH, and buffering capacity. A total of 40 children, aged 8-13, participated in the study and were randomly assigned to either the treatment or placebo group. The treatment group received casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing probiotic lozenges for 56 days, while the placebo group received placebo lozenges without active ingredients. Salivary flow rate, consistency, pH, and buffering capacity were assessed using the Saliva-Check BUFFER kit at baseline and after 56 days. Descriptive statistics, independent and paired t-tests, Chi-square tests, and Mc Nemar tests were employed for analysis, with statistical significance set at $p < 0.05$. Results indicated a statistically significant increase in both salivary flow rate and pH in the treatment group compared to the placebo group at the end of 56 days ($p < 0.05$). However, no significant changes were observed in buffering capacity, volume, or consistency between the two groups ($p > 0.05$). These findings suggest that casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing probiotic lozenges may have potential in supporting oral health in children.

Anahtar kelimeler: Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat, probiyotikler, tükürük.

Keywords: Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, probiotics, saliva.

*: Bu çalışma, "Probiyotik Pastil Kompleksinin Etkinliğinin In Vitro ve InVivo Olarak İncelenmesi (10708361)" başlıklı Dış Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Programı Bitirme Tezi'nin in vivo bölümüne ait çalışmamızın bir kısmını kapsamaktadır.

Makale Geliş Tarihi : 18.11.2024
 Makale Kabul Tarihi: 06.03.2025

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Ecem Akbeyaz Şivet, ecemakbeyaz@gmail.com, 0000-0002-1890-7749, Marmara Üniversitesi, Recep Tayyip Erdoğan Külliyesi SağlıkYerleşkesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Başbüyük Yolu 9/3 34854 Başbüyük/Maltepe/İSTANBUL

Yazarlar: Prof. Dr. Betül KARGÜL, bkargul@marmara.edu.tr, 0000-0002-3294-8846

GİRİŞ

Oral kavite, çok çeşitli mikroorganizma türlerini barındıran karmaşık bir ekosistemdir. Bu mikroorganizmaların dengesi kolayca bozulabilir ve bu dengenin bozulması, diş çürüğü ve periodontal hastalıkların gelişimi ile doğrudan ilişkilidir.¹ Diş çürüğü, okul çağındaki çocukların %60-90'ında görülen genetik, beslenme, çevresel ve yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili, demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanan, erken evrelerde önlem alınması ve müdahale edilmesi gereken yaygın bir multifaktöriyel hastalıktır.² Koruyucu tedavi yaklaşımları, çürüklerin oluşumunu engellemeye ve erken aşamadaki lezyonları tedavi etmeye yönelik olarak remineralizasyon teknolojilerini desteklemektedir.³ Florür içeren ajanlar, diş dokularındaki demineralizasyonu önlemede yaygın olarak tavsiye edilmekte olup, çürük oluşumunu kontrol etme ve önlemede etkinlik göstermiştir.⁴ Ancak, florür dışındaki alternatif ajanların geliştirilmesi de giderek daha fazla araştırılmaktadır. Bu bağlamda, süt proteininden türetilmiş biyoaktif bir bileşen olan kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) içeren teknolojilerin dişlerin remineralizasyonunu desteklediği ve anti-karyojenik özellikler taşıdığı bildirilmiştir. Desteklemedeki etkinliğini ortaya koyulmuş ve anti-karyojenik bir ajan olarak önemi bildirilmiştir.⁵

Son yıllarda probiyotiklerin ağız sağlığı üzerindeki potansiyel yararları giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü ve Amerika Birleşik Devletleri Tarım ve Gıda Örgütü tarafından 2001 yılında yapılan tanımlamaya göre, "yeterli miktarda alındığında sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanır.⁶ Probiyotik mikroorganizmalar, peynir, yoğurt, süt ürünleri, dondurma, meyve suyu, sakız gibi gıda ürünlerinin yanı sıra pastil, tablet, sakız, kapsül, ağız gargarası ve diş macunu gibi çeşitli ürünlerde de kullanılmaktadır.⁷

Probiyotiklerin oral kavitedeki rolü üzerine yapılan araştırmalar, bu mikro organizmaların diş çürüğü, periodontal hastalıklar, oral mukozal lezyonlar ve ağız kokusu gibi durumlar üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir.⁸ Ayrıca, probiyotiklerin tükürük akış hızı, pH ve tamponlama kapasitesi gibi tükürük parametreleri üzerinde etkili olabileceği çeşitli klinik çalışmalarla rapor edilmiştir.⁹⁻¹⁴

Mevcut literatürde, CPP-ACP^{15,16} veya probiyotik¹⁰⁻¹² içeren ürünlerin tükürük parametreleri üzerindeki etkilerini ayrı ayrı değerlendiren çalışmalar bulunmasına rağmen, CPP-ACP içeren probiyotik pastil formundaki bir ürünün çocukların tükürük parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma CPP-ACP içeren probiyotik bir pastilin klinik etkinliğini değerlendiren ilk araştırmadır.

Bu çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmanın amacı, 56 gün boyunca kullanılan CPP-ACP içeren probiyotik pastilin tükürük akış hızı, miktarı, kıvamı, pH'ı ve tamponlama kapasitesi gibi parametreler üzerindeki etkinliğini plasebo grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu çalışmanın raporlaması CONSORT kontrol listesine

uygun olarak yapılmış olup, Helsinki Bildirgesi'ne uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.¹⁷ Katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce ebeveynlerden ve çocuklardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Güç analizi G*power 3.1.9.6 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Örneklem sayısının belirlenmesi ve çalışmanın uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla 10 katılımcı ile pilot çalışma yürütülmüştür. Pilot çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası pH değerleri arasındaki fark referans alınarak, %95 güven (1- α), %90 test gücü (1- β), d=1.203 etki büyüklüğü ile her bir grupta alınması gereken örnek sayısı 16 olmak üzere toplam örneklem sayısı 32 olarak belirlenmiştir. Hastaların takip randevularına gelmemeleri, çalışmadan çıkmak istemeleri gibi kayıp ihtimali de (%25) göz önünde bulundurularak her bir grupta 20 olmak üzere 40 örneklem sayısı belirlenmiştir.

Probiyotik Pastil

Çalışmada kullanılan deneysel şekerli probiyotik pastil (Stellar Biome, London, Ontario, Kanada), toplamda 1×10^9 CFU (koloni oluşturan birim) *Lactobacillus plantarum* Stellar™ Lp-199 ve *Lactobacillus helveticus* Stellar™ Lh-170 suşlarını ve 20 mg CPP-ACP içermektedir.

Katılımcıların Seçilmesi

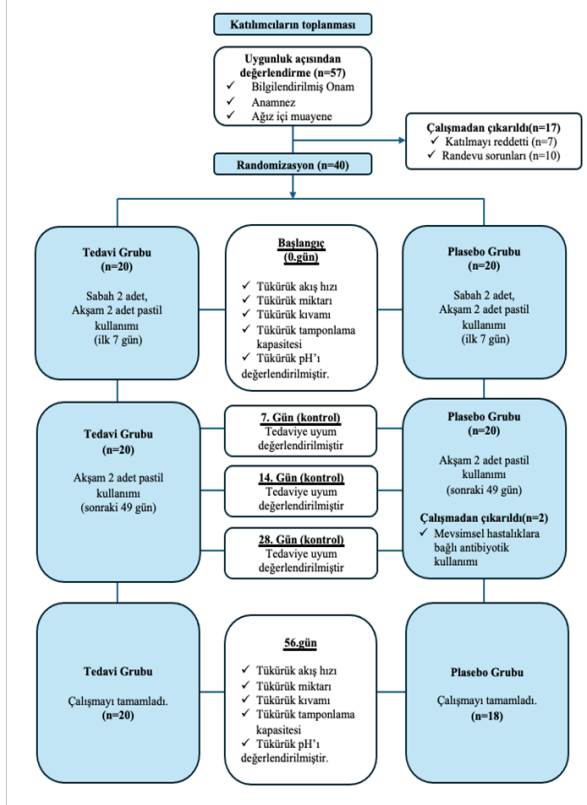
Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvuran; kendisi ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden; 8-13 yaş aralığında olan; sistemik hastalığı, sendromu veya anomalisi bulunmayan; süt ve süt proteinlerine alerjisi olmayan; tükürük bezi hastalığı veya tükürük salgısını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış olan; son 6 ay içinde antibiyotik veya düzenli ilaç kullanımı öyküsü bulunmayan; son 6 ay içinde profesyonel flor uygulaması yapılmamış olan çocuklar dahil edilmiştir. Sabit ortodontik aparey veya yer tutucu kullanan çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Katılımcılar tamamen randomize ve çift-kör bir şekilde randomizasyon anahtarı baz alınarak tedavi grubuna (n=20) veya plasebo grubuna (n=20) atanmıştır.¹⁸ Çalışma tamamen çift kör olarak yürütülmüş; araştırmayı yürüten hekim, çocuklar ve ailelerinin hangi grubun aktif tedavi aldığını ayırt etmesinin engellenmesi için hem CPP-ACP içeren probiyotik pastiller hem de plasebo pastiller aynı üretici tarafından hazırlanmıştır. Dış ambalajları tamamen aynı tasarlanmış ve yalnızca seri numaraları ile ayrılmıştır. Ayrıca, pastillerin dış görünüşü, boyutu, şekli ve kokusu bire bir aynı olup, içeriği dışında herhangi bir ayırt edici özellik taşımamaktadır.

Üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda katılımcılardan, ilk yedi gün boyunca sabah ve akşam dişlerini fırçaladıktan sonra 2 adet pastil, ardından kalan 49 gün boyunca akşam yatmadan önce dişler fırçalandıktan sonra 2 adet pastil almaları istenmiştir. Tedavi protokolüne uyum, her ziyarette kaydedilmiştir (Şekil 1). Hastalara ve velilere kolaylık sağlaması, pastil kullanımlarının kaydedilmesi açısından bir çizelge hazırlanmıştır. Hastaların çalışmaya başladıkları ilk gün gerekli talimatlar yapılarak velilere verilmiştir.

Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmadaki tüm katılımcıların ağız içi muayeneleri ve tükürük parametrelerinin değerlendirilmesi ölçüm uyumsuzluklarını önlemek amacıyla deneyimli tek bir çocuk diş hekimi tarafından yapılmıştır. Çalışmanın



Şekil 1. Çalışmaya katılım sürecinin akış şeması.

metodolojik geçerliliğini artırmak amacıyla 10 çocuk üzerinde bir pilot çalışma gerçekleştirilmiş ve elde edilen veriler doğrultusunda değerlendirme süreci optimize edilmiştir.

Ağız içi muayenelerin yapılması

Hastaların diş çürüğü değerlendirmesi yapılırken, çürük, eksik ve dolgulu dişleri kapsayan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen dft/DMFT indeksi kullanılmıştır. Dft indeksi süt dişlerinde, DMFT indeksi ise daimi dişlerde uygulanmıştır. Bu indekslerde, bir dişte gözle görülür bir kavite mevcutsa veya tedavi edilmemiş çürük dişler varsa çürük olarak (D/d bileşeni) sınıflandırılır. Eksik (M bileşeni) kategorisi, çekim endikasyonu olan veya çürük nedeniyle çekilmiş dişleri içerirken, dolgulu (F/f bileşeni) kategorisi çürük nedeniyle restore edilmiş dişleri kapsamaktadır. Dft/DMFT indeksi, basitliği, geçerliliği, güvenilirliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁹ Oral muayeneler sırasında görsel tani için yaygın olarak kullanılan düz yüzeyli bir ağız aynası (#5); dokusal inceleme için ise standart diş sondu #PCP11 kullanılmıştır.

Tükürük parametrelerinin değerlendirilmesi

Katılımcıların başlangıç ve 56. günde tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi, viskozitesi ve miktarının değerlendirilmesi silindirik dereceli toplama tüpleri, pipetler, pH şeritleri, tampon şeritleri, renk gösterge kartı ve parafin sakızlarını içeren GC Saliva-Check BUFFER kiti (GC, Tokyo, Japonya) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda değerlendirilmiştir (Şekil 2).²⁰

Tükürük parametrelerinin değerlendirilmesi sabah saatlerinde, 12 saatlik/gece boyunca aç kalma sonrasında ve su dışında herhangi bir yiyecek veya içecek tüketilmeden önce yapılmıştır. Katılımcılardan, randevu saa-



Şekil 2. GC Saliva-Check BUFFER kiti

tinden en az bir saat önce dişlerini fırçalamamaları ve ağız gargarası kullanmamaları istenmiştir.

Tükürük akış hızı değerlendirilirken, alt dudak hafifçe gazlı bez ile ayrılmış ve labial mukoza küçük bir parça gazlı bez ile kurularak, iyi bir ışık altında alt dudak mukozasında tükürük salgısı gözlemlenmiştir. Küçük tükürük bezlerinin ağızlarında tükürük damlacıklarının belirmesi için geçen süre, 30 saniyeden kısa ise hızlı, 30-60 saniye arasında ise normal, 60 saniyeden uzun ise dinlenme akış hızı normalin altında kabul edilmiştir.²⁰ Tükürük kıvamı değerlendirilirken, ağız boşluğunda istirahat halindeki tükürük gözlemlenerek gruplandırılmıştır: yapışkan köpüklü tükürük (artmış viskozite), kabarcıklı köpüklü tükürük (artmış viskozite) veya sulu berrak tükürük (normal viskozite) olarak sınıflandırılmıştır.²⁰⁻²²

Tükürük miktarının hesaplanmasında, katılımcılardan 5 dakika boyunca parafin sakızı çiğneyerek oluşan tüm uyarılmış tükürüğü belirli aralıklarla toplama kabına biriktirmeleri istenmiştir. Uyarılmış tükürük miktarı, toplama kabı üzerindeki dereceler kontrol edilerek ölçülmüştür. Beş dakika boyunca biriktirilen tükürük miktarı 3.5 mL'den az ise çok düşük, 3.5 mL ile 5.0 mL arasında ise düşük, 5.0 mL'den büyükse normal olarak kabul edilmiştir.²⁰⁻²²

Tükürük pH'ı ölçümünde, pH şeritleri dinlenme halinde toplanan uyarılmamış tükürük örneğine 10 saniye süreyle batırılmış ve ardından şeritte elde edilen renk, test çizelgesi ile karşılaştırılmıştır. Şeritlerde gözlemlenen yeşil renk sağlıklı tükürüğü temsil ederken, sarı ve kırmızı renkler sırasıyla orta ve yüksek derecede asidik tükürüğü göstermektedir (Şekil 3a).²⁰⁻²²

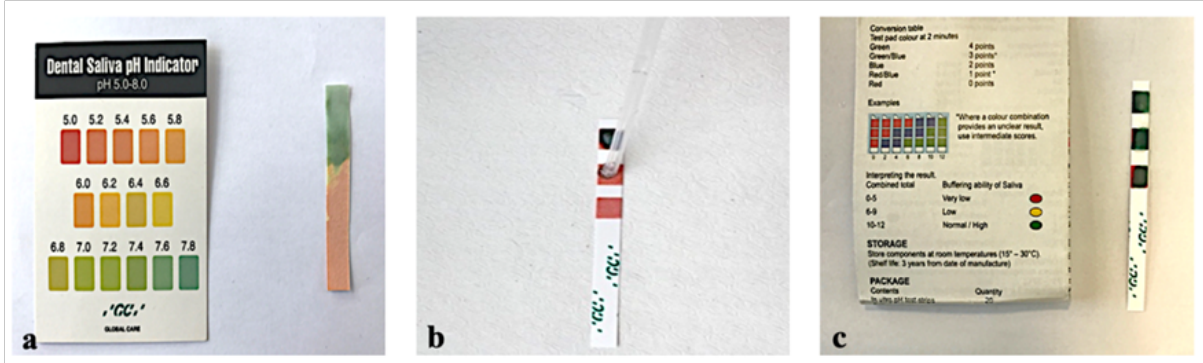
Tükürük tamponlama kapasitesi ölçümünde, her biri ayrı paketlenmiş tek kullanımlık tamponlama test şerit-

leri kullanılarak toplama kabına alınan uyarılmış tükürük, pipet yardımıyla üçlü test pedine her biri bir damla olacak şekilde üç damla damlatılmıştır. Şerit, fazla tükürüğü uzaklaştırmak için hemen 90 derece döndürülerek test pedi üzerinde birikmenin önüne geçilmiş ve test sonucunun doğruluğu korunmuştur (Şekil 3b). İki dakikalık bekleme süresi sonunda, renk değişimlerine karşılık gelen 0-12 skalasındaki değer kaydedilmiştir (Şekil 3c).²⁰⁻²²

İstatistiksel Yöntem

Toplanan verilerdeki tanımlayıcı istatistikler sayı ve

tedavi grubundaki çocukların %80.0'nin tükürük akış hızı normal, %20.0'sinin ise düşük bulunurken; 56. günde %90.0'nin tükürük akış hızı normal, %10.0'unun düşük bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.040$). Başlangıçta plasebo grubundaki çocukların %77.8'nin tükürük akış hızı normal, %22.2'sinin ise düşük bulunurken; 56. günde %88.9'unun tükürük akış hızı normal, %11.1'inin düşük bulunmuştur ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.056$) (Tablo 2). Gruplar arasında başlangıç ($p=0.930$) ve 56. gün



Şekil 3. Tükürük pH'ı ve tükürük tamponlama kapasitesinin değerlendirilmesi; **a:**Tükürük pH'sının değerlendirilmesi; **b:**Tükürük tamponlama kapasitesi ölçümü için tükürüğün üçlü test pedine birer damla olacak şekilde üç damla halinde uygulanması; **c:**İki dakikalık bekleme süresi sonrası renk değişiminin renk skalası ile karşılaştırılarak tükürük tamponlama kapasitesinin belirlenmesi

yüzde olarak verilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi, eşleştirilmiş t-testi, Ki-kare testi ve Mc Nemar testi kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Analizlerde SPSS (Version 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tedavi grubundaki 20 çocuğun 11'i erkek 9'u kız çocuktu ve yaş ortalamaları 9.3 ± 1.6 olarak bulunmuştur. Plasebo grubundaki 18 çocuğun 9'u erkek 9'u kız çocuktu ve yaş ortalamaları 10 ± 1.87 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları ($p=0.622$) ve yaş ortalamaları ($p=0.241$) ve açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 1). Tedavi grubundaki çocukların dft/DMFT skoru 5.4 ± 2.3 olarak bulunurken, plasebo grubundaki çocuklarda bu skor 6.2 ± 3.5 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında DMFT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p=0.417$) (Tablo 1). Gruplar arasında başlangıç ($p=1.000$) ve 56. gün ($p=1.000$) tükürük akış hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Başlangıçta

($p=0.930$) tükürük kıvamı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Başlangıçta tedavi grubundaki çocukların %55.0'nin köpüklü kabarcıklı tükürüğe; %40'nın sulu berrak tükürüğe; %5'inin yapışkan köpüklü tükürüğe sahip olduğu; 56. günde de tedavi grubundaki tüm çocukların tükürük kıvamlarının değişmediği ve aynı olduğu bulunmuştur. Başlangıçta plasebo grubundaki çocukların %55.5'inin Köpüklü kabarcıklı tükürüğe; %38.6'sının sulu berrak tükürüğe; %5.6'sının yapışkan köpüklü tükürüğe sahip olduğu; 56. günde de plasebo grubundaki tüm çocukların tükürük kıvamlarının değişmediği ve aynı olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Gruplar arasında başlangıç ($p=1.000$) ve 56.gün ($p=1.000$) tükürük miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Başlangıçta tedavi grubundaki (%100) ve plasebo grubundaki (%100) çocukların tamamının olduğu 5 dakikada uyarılmış tükürük miktarının 5 mL'den fazla olduğu ve normal tükürük miktarına sahip oldukları bulunmuştur. 56.günde de her iki gruptaki çocukların tüm çocukların tükürük miktarlarının değişmediği ve aynı olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1. Katılımcıların gruplara göre cinsiyet, yaş ve dmft değerlerinin değerlendirilmesi

	Tedavi Grubu (n=20)	Plasebo grubu (n=18)	P
Cinsiyet n (%)			
Erkek	11(%55)	9(%50)	
Kız	9(%45)	9(%50)	0.622*
Yaş (ortalama±SS)	9.3±1.6	10±1.8	0.241**
dft/DMFT (ortalama±SS)	5.4±2.3	6.2±3.5	0.417**

SS:standart sapma, Kalın yazı tipi: $p<0.05$ düzeyinde anlamlı, *Ki-kare test, **Student t-test

Tablo 2. Katılımcıların tükürük akış hızı, tükürük miktarı ve tükürük kıvamlarının değerlendirilmesi

			Tedavi Grubu (n=20) n (%)	Plasebo Grubu (n=18) n (%)	P
Tükürük akış hızı	Başlangıç	Hızlı	0	0	1.00*
		Normal	16 (80.0)	14 (77.8)	
	56. gün	Düşük	4 (20.0)	4 (22.2)	1.00*
		Hızlı	0	0	
n(%)	Başlangıç	Normal	18 (90.0)	16 (88.9)	1.00*
		Düşük	2 (10.0)	2 (11.1)	
	P		0.040**	0.056**	
Tükürük kıvamı	Başlangıç	Yapışkan köpüklü tükürük (Artmış Viskozite)	1 (5.0)	1 (5.6)	0.930*
		Köpüklü kabarcıklı tükürük (Artmış Viskozite)	11 (55.0)	10 (55.5)	
		Sulu berrak tükürük (Normal Viskozite)	8 (40.0)	7 (38.8)	
		Yapışkan köpüklü tükürük (Artmış Viskozite)	1 (5.0)	1 (5.6)	
	56. gün	Köpüklü kabarcıklı tükürük (Artmış Viskozite)	11 (55.0)	10 (55.5)	0.930*
		Sulu berrak tükürük (Normal Viskozite)	8 (40.0)	7 (38.8)	
			UD**	UD**	
			UD**	UD**	
Tükürük miktarı	Başlangıç	<3,5 mL (çok düşük)	0	0	1.00*
		3,5-5 mL	0	0	
		>5 mL	20 (100.0)**	18 (100.0)**	
		<3,5 mL (çok düşük)	0	0	1.00*
	56. gün	3,5-5 mL	0	0	
		>5 mL	20 (100.0)**	18 (100.0)**	
			UD**	UD**	
			UD**	UD**	

Kalın yazı tipi: p<0.05 düzeyinde anlamlı *Ki-kare test, **Mc Nemar Testi, UD: Uygun Değil

Gruplar arasında başlangıç (p=0.326) ve 56. gün (p=0.052) tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Tedavi grubundaki çocukların başlangıç ortalama tükürük pH değerleri (7.51±0.25) ile 56. gün ortalama pH değerleri (7.72±0.12) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Plasebo grubundaki çocukların başlangıç ortalama tükürük pH değerleri (7.55±0.28) ile 56. gün ortalama tükürük pH değerleri (7.58±0.30) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 3).

Gruplar arasında başlangıç (p=0.902) ve 56. gün (p=0.715) tükürük tamponlama kapasitesi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Tedavi grubundaki çocukların başlangıç ortalama tamponlama kapasitesi değerleri (11.63±0.77) ile 56. gün ortalama tamponlama kapasitesi değerleri (11.84±0.49) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (p=0.154). Plasebo grubundaki çocukların başlangıç ortalama tükürük tamponlama kapasitesi değerleri (11.54±0.51) ile 56. gün ortalama ortalama tükürük tamponlama kapasiteleri değerleri (11.7±0.42) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (p=0.161). (Tablo 3).

TARTIŞMA

Oral mikrobiyota, mikroorganizmalar arasındaki etkileşimlerin büyüme ve işlevleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olan karmaşık ve çeşitli bir ekosistemdir.²³ Bu ekosistemin dengede kalmasında, tükürüğün mikroorganizmaların büyüme ve işlevlerini dengeleyen özellikleri önemli bir rol oynar. Tükürük; temizleyici özelliği, tamponlama kapasitesi, antibakteriyel etkisi ve kalsiyum ile fosfat seviyelerini dengede tutma yeteneği sayesinde diş çürüğüne karşı güçlü bir savunma sağlar.²⁴ Çalışmamızda, tedavi ve plasebo gruplarındaki çocukların cinsiyet, yaş ve dft/DMFT skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığından, her iki grubun çürük riski açısından benzer nitelikte olduğu kabul edilmiştir. Bu durum, diş çürüğünün gelişiminde kritik rol oynayan tükürük faktörlerinin değerlendirilmesi için her iki grupta da GC Saliva-Check Buffer kiti'nin kullanımını uygun hale getirmiştir. Tükürük akış hızı, miktarı, kıvamı, pH'ı ve tamponlama kapasitesi gibi faktörlerin ölçümünde kullanılan bu kit, pediatrik popülasyonda hızlı ve konforlu veri elde edilmesine olanak sağlar. Kullanım kolaylığı, hızlı sonuç vermesi ve non-invaziv olması sayesinde, bu kit özellikle pediatrik popülasyonlarla çalışırken büyük bir fayda sağlayarak tükürük örneklerinin hızlı ve konforlu bir şekilde top-

Tablo 3. Katılımcıların tükürük pH değerleri ve tamponlama kapasitelerinin değerlendirilmesi

		Tedavi Grubu (n=20)	Plasebo grubu (n=18)	P
pH (ortalama±SS)	Başlangıç	7.51±0.25	7.55±0.28	0.326*
	56.gün	7.72±0.12	7.58±0.30	0.052*
	P	0.001**	0.609**	
Tamponlama kapasitesi (ortalama±SS)	Başlangıç	11.63±0.77	11.54±0.51	0.902*
	56.gün	11.84±0.49	11.73±0.42	0.715*
	P	0.154**	0.161**	

SS: standart sapma, Kalın yazı tipi: p<0.05 düzeyinde anlamlı,*bağımsız örneklem t test, **eşleştirilmiş örneklem t test

lanmasına olanak tanımaktadır.²⁵ Çocuklarla yapılan klinik çalışmada GC Saliva-Check Buffer kiti, tükürük parametrelerini değerlendirmek için tercih edilmiş ve hızlı ölçüm kabiliyeti sayesinde klinik kullanıma uygun olduğu vurgulanmıştır.^{22,26}

Tükürük, besin artıkları ve bakterilerin ağız ortamından mekanik olarak uzaklaştırılmasına katkı sağlar; düşük tükürük akış hızı ise diş çürüğü gelişimi için en güçlü tükürük risk göstergelerinden biridir.²⁷ Çalışmamızda, 56 gün boyunca CPP-ACP içeren probiyotik pastil kullanımının tükürük akış hızında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa sebep olduğu bulunmuştur. Çalışma bulgularımız ile benzer şekilde, Ferrer ve ark. çalışmalarında yapışkan bir jel formunda uygulanan probiyotik 15 günlük kullanımının tükürük akış hızında plasebo grubuna göre anlamlı bir artış sağladığını bildirmiştir.²⁸ Farklı klinik çalışmalarda probiyotik içeren ürünlerin tükürük akış hızında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yaratmadığı bildirilmiştir.^{14,29} Benzer sonuçlar probiyotik içeren çiğneme sakızlarının tükürük akış hızı üzerinde olumlu etkiler gösterdiği, ancak probiyotik içermeyen çiğneme sakızları ile arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, Gueimonde ve ark.³⁰ ile Babina ve ark.³¹ çalışmalarında ortaya konulmuştur. Ayrıca, CPP-ACP içeren çiğneme sakızları ile yapılan klinik çalışmalarda, tükürük akış hızında anlamlı bir artış sağladığı gösterilmiştir.^{16,22,32} Curtis ve ark. çalışmalarında da CPP-ACP içeren macun uygulamasının ardından tükürük akış hızında artış gözlenmiş, ancak bu artış başlangıç değerlerine göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.³³ Çalışmamızda, CPP-ACP içeren probiyotik pastil kullanan çocukların tükürük akış hızındaki artışın, pastilin içeriğindeki CPP-ACP'den kaynaklandığı düşünülebilir.

Tükürüğün miktarı ve kıvamı, ağız sağlığı açısından önemli rol oynayan iki ayrı özelliktir ve dengede olmaları diş sağlığının korunmasında kritik bir etkiye sahiptir.²¹ Tükürük miktarının yeterli olması, ağız içinde koruyucu bir tabaka oluşturarak diş yüzeyini asidik saldırılardan korur ve çürük oluşumuna karşı savunma sağlar. Öte yandan, tükürüğün kıvamının daha sıvı olması, temizleyici bir etki yaratarak plak ve besin artıklarını ağız ortamından uzaklaştırır. Bu iki özelliğin ideal dengede olması, ağız sağlığının korunmasında temel bir rol oynar.²⁵ Probiyotiklerin tükürük viskozitesi ve miktarı gibi diğer ağız sağlığı unsurları üzerindeki etkilerini belirlemek için daha fazla çalışmalara yer verilmesi gerektiği bildirilmiştir.³⁴ Bizim çalışmamızda, 56 gün boyunca CPP-ACP içeren probiyotik pastil kullanımının tükürük miktarı ve kıvamında bir değişikliğe sebep olmadığı bulunmuştur. Çalışma bulgularımızla benzer şekilde, yapılan kısıtlı çalışmalardan birinde Park ve ark. 4 haftalık probiyotik kullanımının tükürük miktarında anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını bildirmiştir.³⁵ Campanella ve ark. ağız ve solunum yolu enfeksiyonları öyküsü olan 40 katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada, probiyotiklerin 3 aylık kullanımının tükürük viskozitesinde herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını gözlemlemiştir.³⁶

Tükürük pH'ı, ağız ortamının asidik ya da bazik yapısını gösteren önemli bir ölçüttür. Sağlıklı bir ağızda tükürük pH'ı genellikle nötr veya hafif bazik düzeyde olup, bu durum diş minesinin remineralizasyonuna katkıda bulunur.³⁷ Ancak, tükürüğün asit seviyesi yükseldiğinde pH

düşer; bu da diş minesinden kalsiyum ve fosfor gibi önemli elementlerin serbest kalmasına yol açarak demineralizasyon sürecini başlatır.^{38,39} Çalışmamızda, 56 gün boyunca CPP-ACP içeren probiyotik pastil kullanımının tükürük pH'ında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa sebep olduğu bulunmuştur. Çalışma bulgularımızla benzer şekilde, farklı araştırmalar da probiyotiklerin tükürük pH'ını artırma potansiyeline sahip olduğunu bildirmiştir.¹⁰⁻¹² Bunun dışında, bazı çalışmalarda probiyotiklerin kontrol grupları ile karşılaştırıldığında tükürük pH'ı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir.^{14,30,39-42} Bu çalışmaların aksine, probiyotik bakteriler tarafından üretilen asitlerin tükürük pH'sinde azalmaya yol açabileceğini ve bunun da mineden temel elementlerin kaybına ve yüzey demineralizasyon sürecinin başlamasına neden olabileceğini belirten çalışmalar bildirilmiştir.⁴³ Remineralizasyon ajanlarının probiyotiklere dahil edilmesi, diş çürüğü riskini azaltmada ve remineralizasyonu desteklemede ek avantajlar sağlayabilir.⁴⁴ Çalışmamızda kullandığımız probiyotik pastilin içerdiği CPP-ACP'nin, probiyotiklerin asidik doğasına karşı koruyucu bir rol üstlenerek tükürük pH'sını artırması, bu etkileşimlerin remineralizasyon sürecinde potansiyel bir katkısı olabileceğini düşündürmektedir. CPP-ACP komplekslerinin, mine demineralizasyonunu inhibe ettiği ve erken mine lezyonlarının remineralizasyonunu desteklediği bilinmektedir. CPP-ACP komplekslerinin tükürük proteinleri ve peptitleri ile etkileşime girebildiği de gösterilmiştir.⁴⁵ CPP-ACP içeren ajanların kullanımının tükürük pH'ında olumlu etkiler yarattığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{16,33,46} Büyük ağız-keser hipomineralizasyonuna sahip çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada, CPP-ACP içeren çiğneme sakızlarının tükürük pH'ını artırdığı bildirilmiştir.²² Hegde ve Thakkar çalışmalarında CPP-ACP içeren ajanların kullanımının tükürük pH'ında olumlu etkiler yarattığını fakat bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirilmiştir.³²

Tükürüğün tamponlama kapasitesi, tükürüğün ağız ortamındaki asitleri nötralize etme yeteneğini ifade eder ve özel test şeritleri kullanılarak belirlenir. Tükürüğün tamponlama kapasitesinin yeterli olması, bakterilerin asit üretimini sınırlayarak diş çürüğü riskini azaltmada kilit rol oynar.²⁵ Çalışmamızda, 56 gün boyunca CPP-ACP içeren probiyotik pastil kullanımının tükürük tamponlama kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı bulunmuştur. Çalışma bulgularımızla benzer şekilde, okul öncesi çocuklarda probiyotik *Lactobacillus reuteri*'nin etkinliğini inceleyen bir çalışmada da tamponlama kapasitesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.⁴⁷ Bunların aksine, farklı klinik çalışmalarda probiyotik bakteri içeren tabletlerin kullanımının^{9,14} ve probiyotik bakteri içeren süt tüketiminin¹³ tamponlama kapasitesini artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, Padminee ve ark.¹⁶ ve Hegde ve Thakkar'ın³² çalışmalarında, CPP-ACP içeren çiğneme sakızlarının tükürük tamponlama kapasitesini anlamlı şekilde iyileştirdiği bildirilmiştir. Büyük ağız-keser hipomineralizasyonuna sahip çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada da CPP-ACP içeren çiğneme sakızlarının tükürük tamponlama kapasitesinde anlamlı artış gözlemlendiği bildirilmiştir.²²

Bu çalışmanın güçlü yönü, çocuk popülasyonunda CPP-ACP içeren probiyotik pastilin önemli tükürük pa-

rametreleri üzerindeki etkisinin objektif olarak değeriendirilmesidir; bu da probiyotik pastilin ağız sağılığını destekleme potansiyelini kapsamlı şekilde ortaya koymaktadır. Ancak çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma süresi 56 gün ile sınırlıdır ve uzun vadeli etkiler değeriendirilememiştir. Daha uzun süreli takip çalışmaları, CPP-ACP içeren probiyotik pastilin uzun vade de tükürük parametreleri üzerindeki etkisini anlamak açısından faydalı olacaktır. İkinci olarak, çalışmaya dahil edilen örneklem sayısı nispeten küçük olup, elde edilen sonuçların genellenebilirliği açısından daha büyük örneklem gruplarında benzer çalışmaların yapılması gerekmektedir. Üçüncü olarak, çalışmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları, diyet alışkanlıkları ve ağız hijyen uygulamaları kontrol altına alınmamış, ancak çalışma sürecinde bu değışkenlerin her iki grup arasında eşit olarak dağılacığı varsayılmıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu bireysel farklılıkların daha iyi kontrol edilmesi, CPP-ACP içeren probiyotik pastilin etkinliğini daha net bir şekilde ortaya koyabilir. Tüm bu sınırlılıklar göz önünde bulundurulduğunda, CPP-ACP içeren probiyotik pastillerin ağız sağılığı üzerindeki etkisini daha kapsamlı şekilde anlamak için daha geniş çaplı, uzun süreli, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışma, CPP-ACP içeren probiyotik pastilin çocuklarda tükürük akış hızı ve pH seviyesini artırarak ağız sağılığını destekleme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Gelecekte, daha geniş popülasyonlar ve uzun süreli kullanımı kapsayan çalışmalar, bulgularımızın geçerliliğini artırabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 22.04.2014, Sayı:421) onay alınmıştır.

Bilgilendirilmiş onam:Çalışmaya katılan çocuklardan ve ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değeriendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları:Fikir-EAŞ ve BK; Kaynaklar-EAŞ ve BK; Veri toplanması ve işlenmesi- EAŞ; Analiz ve yorum- EAŞ ve BK; Literatür taraması- EAŞ; Yazıyı yazan- EAŞ; Eleştirel inceleme- EAŞ ve BK.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışmada herhangi bir maddi destek/proje desteğı alınmamıştır.

Teşekkür: Çalışmamıza katılan tüm çocuklara ve ailelerine teşekkür ederiz.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Clinical Researches Ethics Committee of Yeditepe University (Date: 22.04.2014, Number: 421).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the children and their parents participating in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept-EAŞ, BK; Desing- EAŞ and BK, BK; Data collection and processing- EAŞ and BK; Analysis and interpretation- EAŞ and BK; Literaturesearch- EAŞ and BK; Writing manuscript- EAŞ; Critical review- EAŞ and BK.

Declaration of Interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding: This research did not receive support from any funding agency/industry.

Acknowledgements: We would like to thank all children and families who participated in our study.

KAYNAKLAR

1. Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci*. 2022;14 (1):14. doi:10.1038/s41368-022-00163-7
2. Giacaman RA, Fernández CE, Muñoz-Sandoval C, et al. Understanding dental caries as a non-communicable and behavioral disease: Management implications. *Front Oral Health*. 2022;3:764479. doi:10.3389/froh.2022.764479
3. Philip N. State of the art enamel remineralization systems: the next frontier in caries management. *Caries Res*. 2019;53(3):284-95. doi:10.1159/000493031
4. Fontana M. Enhancing fluoride: clinical human studies of alternatives orboosters for caries management. *Caries Res*. 2016;50(suppl 1):22-37. doi: 10.1159/000439059
5. Giacaman RA, Maturana CA, Molina J, Volgenant CMC, Fernández CE. Effect of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate Added to Milk, Chewing Gum, and Candy on Dental Caries: A Systematic Review. *Caries Res*. 2023;57 (2):106-118. doi:10.1159/000530638
6. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667. doi:10.1038/s41575-021-00440-6
7. Gao J, Li X, Zhang G, et al. Probiotics in the dairy industry-Advances and opportunities. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2021 Jul;20(4):3937-3982. doi: 10.1111/1541-4337.12755.
8. How YH, Yeo SK. Oral probiotic and its delivery carriers to improve oral health: A review. *Microbiology (Reading)*. 2021;167(8) doi: 10.1099/mic.0.001076.
9. Salim HP, Mallikarjun SB, Raju S, Surendranath AR. Randomized Clinical Trial of Oral Probiotic Streptococcus salivarius M18 on Salivary Streptococcus mutans in Preprimary Children. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2023;16(2):259-263. doi:10.5005/jp-journals-10005-2527
10. Malavalli PL, Shetty SB, Thimmaiah C, et al. Evaluation of the Effect of Probiotic Yogurt Consumption on Salivary pH, Buffering Capacity and Calcium Level in 6-12-year-old Children: An In Vivo Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2022;15(2):194. doi:10.5005/jp-journals-10005-2368
11. Srinivasan M, Nivedhitha MS, Poorni S. Comparing the effect of probiotic Streptococcus salivarius K12 and M18 on the Streptococcus mutans Count, salivary pH and buffer capacity: a randomized double blinded clinical trial. *Cumhuriyet Dent J*. 2022;24(4):346-354. doi:10.7126/cumudj.941928
12. Natassa SE, Pintaui S, Ilyas S. Effectivity of

- Probiotic and Non-Probiotic Milk Consumption on Salivary pH and Streptococcus mutans Count. *IOSR J Dent Med Sci*. 2019;18(6):67-72. doi:10.9790/0853-1806106772
13. Villavicencio J, Villegas LM, Arango MC, Arias S, Triana F. Effects of a food enriched with probiotics on Streptococcus mutans and Lactobacillus spp. Salivary counts in preschool children: a cluster randomized trial. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20170318. doi:10.1590/1678-7757-2017-0318
 14. Nishihara T, Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T. Effects of Lactobacillus salivarius-containing tablets on caries risk factors: a randomized open-label clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014;14:110. doi:10.1186/1472-6831-14-110
 15. Alkarad L, Alkhoul M, Dashash M. Remineralization of teeth with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: analysis of salivary pH and the rate of salivary flow. *BDJ Open*. 2023;9(1):16. doi:10.1038/s41405-023-00141-z
 16. Padminee K, Poorni S, Diana D, Duraivel D, Srinivasan MR. Effectiveness of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and xylitol chewing gums on salivary pH, buffer capacity, and Streptococcus mutans levels: An interventional study. *Indian J Dent Res*. 2018;29(5):616-621. doi:10.4103/ijdr.IJDR_166_17
 17. Plint AC, Moher D, Morrison A, et al. Does the CONSORT check list improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185(5):263-267. doi:10.5694/j.1326-5377.2006.tb00557.x
 18. Random.org. Randomness and Integrity Services Ltd. <https://www.random.org>. Erişim tarihi: 17.11.2024.
 19. Petersen PE, Baez RJ. Oral Health Surveys: Basic Methods. New York: World Health Organization; 2013:47.
 20. GC Europe. Saliva Check Buffer Broşürü. https://www.gc.dental/europe/sites/europe.gc.dental/files/products/downloads/salivacheckbuffer/leaflet/LFL_SCB_Test_Mat_en.pdf. Erişim tarihi: 19.02.2025
 21. K S A, P Puranik M, S R U. Association between dental caries experience and salivary profile among autoimmune thyroid disease subjects - a cross-sectional comparative study. *F1000Res*. 2023;12:833. doi:10.12688/f1000research.13568.4.1
 22. Prathima GS, Narmatha M, Selvabalaji A, Adimoulame S, Ezhumalai G. Effects of Xylitol and CPP-ACP Chewing Gum on Salivary Properties of Children with Molar Incisor Hypomineralization. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2021;14(3):412-415. doi:10.5005/jp-journals-10005-1779
 23. Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, McLean JS, He X. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(2):89-104. doi:10.1038/s41579-023-00963-6
 24. Rm VR, Singh N, Murmu S, et al. Salivary physicochemical characteristics and antimicrobial human peptid among Indian children with dental caries. *Bioinformation*. 2023;19(4):428-432. doi:10.6026/97320630019428
 25. Maldupa I, Brinkmane A, Mihailova A. Comparative analysis of CRT Buffer, GC saliva check buffer tests and laboratory titration to evaluate saliva buffering capacity. *Stomatologija*. 2011;13(2):55-61.
 26. Chandra HS, Johnson JS, Sagar L, et al. A Comparative Evaluation of Physical Parameters of Saliva and Correlation with Periodontal Condition in Down Syndrome Children and Healthy Controls. *J Contemp Dent Pract*. 2023;24(6):372-380. doi:10.5005/jp-journals-10024-3481
 27. Vale GC, Cruz PF, Bohn AC, de Moura MS. Salivary fluoride levels after use of high-fluoride dentifrice. *Scientific World Journal*. 2015;2015:302717. doi:10.1155/2015/302717
 28. Ferrer MD, López-López A, Nicolescu T, et al. Topic Application of the Probiotic *Streptococcus dentisani* Improves Clinical and Microbiological Parameters Associated With Oral Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:465. doi:10.3389/fcimb.2020.00465
 29. Gill SK, Teixeira AM, Rosado F, Cox M, Costa RJ. High-Dose Probiotic Supplementation Containing Lactobacillus casei for 7 Days Does Not Enhance Salivary Antimicrobial Protein Responses to Exertional Heat Stress Compared With Placebo. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2016;26(2):150-160. doi:10.1123/ijsnem.2015-0171
 30. Gueimonde L, Vesterlund S, García-Pola MJ, et al. Supplementation of xylitol-containing chewing gum with probiotics: a double blind, randomised pilot study focusing on saliva flow and saliva properties. *Food Funct*. 2016;7(3):1601-1609. doi:10.1039/c5fo01497b
 31. Babina K, Salikhova D, Polyakova M, et al. The Effect of Oral Probiotics (*Streptococcus Salivarius* k12) on the Salivary Level of Secretory Immunoglobulin A, Salivation Rate, and Oral Biofilm: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2022;14(5):1124. doi:10.3390/nu14051124
 32. Hegde RJ, Thakkar JB. Comparative evaluation of the effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) and xylitol-containing chewing gum on salivary flow rate, pH and buffering capacity in children: An *in vivo* study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2017;35(4):332-337. doi:10.4103/JISPPD.JISPPD_147_17
 33. Curtis C, Qian F, Bowers RD. CPP-ACP paste's effect on salivary conditions in patients with removable dentures. *J Prosthodont*. 2024;33(5):427-435. doi:10.1111/jopr.13797
 34. Biria M, Eslami G, Taghipour E, Akbarzadeh Baghban A. Effects of Three Mastic Gums on the Number of Mutans Streptococci, Lactobacilli and PH of the Saliva. *J Dent (Tehran)*. 2014;11(6):672-679.
 35. Park HR. Effect of Salivary Streptococcus mutans and Lactobacilli levels after up take of the Probiotic for Clinical Trial. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2017;10(9), 2984-2988.
 36. Campanella V, Syed J, Santacroce L, et al. Oral probiotics influence oral and respiratory tract infections in pediatric population: a randomized

- double-blinded placebo-controlled pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8034-8041. doi:10.26355/eurrev_201811_16433
37. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):80-92. doi:10.1111/prd.12098
 38. Rusu LC, Roi A, Roi CI, Tigmeanu CV, Ardelean LC. The influence of salivary pH on the prevalence of dental caries. *Intech Open*. doi:10.5772/intechopen.106154.
 39. Farooq I, Bugshan A. The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review. *F1000Res*. 2020;9:171. doi:10.12688/f1000research.22499.3
 40. Borrell García C, Ribelles Llop M, García Esparza MÁ, et al. The use of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289 on oral health indexes in a school population: A pilot randomized clinical trial. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211031107. doi:10.1177/20587384211031107
 41. Manikandan S, Behera S, Karthikeyan R, et al. Effect of Green Tea Extract Mouthrinse and Probiotic Mouthrinse on Salivary pH in a Group of School children: An In Vivo Study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(Suppl 1):404-409. doi:10.4103/jpbs.JPBS_119_20
 42. Sakhare S, Shantanu C, Mopagar V, et al. A comparative evaluation of probiotic formulations in prevention of dental caries: A clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2021;39(4):416-422. doi:10.4103/jisppd.jisppd_236_21
 43. Hao S, Wang J, Wang Y. Effectiveness and safety of Bifido bacterium in preventing dental caries: a systematic review and meta- analysis. *Acta Odontol Scand*. 2021;79(8):613-622. doi:10.1080/00016357.2021.1921259.
 44. Shen P, Fernando JR, Walker GD, et al. Addition of CPP-ACP toyogurtinhibits enamel subsurface demineralization. *J Dent*. 2020;103:103506. doi:10.1016/j.jdent.2020.103506
 45. Huq NL, Myroforidis H, Cross KJ, et al. The Interactions of CPP-ACP with Saliva. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):915. doi:10.3390/ijms17060915
 46. Peric T, Markovic D, Petrovic B, et al. Efficacy of pastes containing CPP-ACP and CPP-ACFP in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Oral Investig*. 2015;19(9):2153-2165. doi:10.1007/s00784-015-1444-1
 47. Alamoudi NM, Almadadi ES, El Ashiry EA, El Derwi DA. Effect of Probiotic *Lactobacillus reuteri* on Salivary Cariogenic Bacterial Counts among Groups of Preschool Children in Jeddah, Saudi Arabia: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(5):331-338. doi:10.17796/1053-4625-42.5.2