



Original Article

Evaluation of the Effect of Probiotics on Salivary PH and Flow Rate in Healthy Individuals

Zohreh Amiri^{1,2}, Javid Rasekhi³, Ameneh Mohammadi⁴, Elham Sharifian⁵, Maryam Rameshrad^{6,7,8*}

¹ Dental Student, School of Dentistry, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

² Resident of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Diseases, School of Dentistry, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁴ MSc in Phytochemistry, Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁵ MSc in Epidemiology, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁶ Assistant Professor, Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁷ Associate Professor, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁸ Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding author:** Maryam Rameshrad, Associate Professor, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. E-mail: mrameshrad@gmail.com

DOI: [10.66224/nkums.18.3.52](https://doi.org/10.66224/nkums.18.3.52)

How to Cite this Article:

Amiri Z, Rasekhi J, Mohammadi A, Sharifian E, Rameshrad M. Evaluation of the Effect of Probiotics on Salivary PH and Flow Rate in Healthy Individuals. J North Khorasan Uni Med Sci. 2026;18(3):52-59. DOI:10.66224/nkums.18.3.52

Received: February 16, 2026

Accepted: May 26, 2026

Keywords:

Probiotics
Salivary flow rate
Salivary pH

Abstract

Introduction: Salivary pH is a key indicator of the onset of dental caries, which can be controlled to prevent tooth demineralization. Furthermore, reduced salivary flow rate can adversely affect oral health. Probiotics are beneficial bacteria that, when consumed in sufficient quantities, exert positive effects on human health. This clinical trial was designed and conducted to investigate the efficacy of probiotic consumption on salivary pH and flow rate.

Methods: In this clinical trial, 59 healthy individuals were randomly assigned to either a probiotic or a placebo group. Participants consumed either probiotic or placebo tablets for one month. Salivary samples were collected at baseline, immediately after the one-month intervention period, and after a one-month follow-up period. Salivary flow rate was determined by weight, and pH levels were measured accordingly. Data were analyzed using the chi-square, Mann-Whitney U, Friedman, Wilcoxon, independent t-tests, and multiple repeated measures ANOVA via SPSS software (version 26).

Results: Comparison of salivary pH between the two groups showed a significant increase in pH in the probiotic group, compared to the placebo group, but only during the follow-up period. This finding was statistically marginal ($P = 0.08$). Regarding salivary flow rate, participants in the placebo group exhibited a higher flow rate than those in the probiotic group following the intervention.

Conclusion: According to the results of this study, probiotic consumption may increase salivary pH in the long term, even after the discontinuation of the intervention. However, it does not appear to be associated with an increase in salivary flow rate.



بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر pH و میزان جریان بزاق در افراد سالم

زهره امیری^۱، جاوید راسخی^۳، آمنه محمدی^۴، الهام شریفیان^۵، مریم رامش راد^۶ *^۸

- ^۱ دانشجوی دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
- ^۲ دانشجوی دکتری تخصصی پروتزیسهای دندانی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ^۳ استادیار، گروه بیماری‌های دهان و فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
- ^۴ کارشناس ارشد فیتوشیمی، مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
- ^۵ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
- ^۶ استادیار، مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
- ^۷ دانشیار، گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
- ^۸ دانشیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده مسئول: مریم رامش راد، دانشیار، گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ایمیل: mrameshrad@gmail.com

DOI: 10.66224/nkums.18.3.52

چکیده مقدمه: pH بزاقی اصلی‌ترین شاخصه شروع فرایند پوسیدگی است که با کنترل آن می‌توان از دمینرالیزه شدن دندان‌ها جلوگیری کرد؛ از طرفی کاهش میزان بزاق نیز می‌تواند سلامت دهان را تحت تأثیر قرار دهد. پروبیوتیک‌ها باکتری‌های مفیدی هستند که اگر به مقدار کافی مصرف شوند تأثیرات مفیدی بر سلامت بدن دارند. این پژوهش با هدف پاسخ‌گویی به این سؤال که آیا مصرف پروبیوتیک‌ها بر pH و میزان جریان بزاق مؤثر است، طراحی و اجرا شد.	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۰۵
روش کار: در این کارآزمایی بالینی، ۵۹ فرد سالم در قالب دو گروه پروبیوتیک و دارونما اقدام به مصرف یک‌ماهه قرص‌های مکیدی حاوی پروبیوتیک و دارونما کردند. از افراد یک نمونه بزاقی گرفته شد و با نمونه‌های بعد از پایان دوره مداخله یک‌ماهه و نمونه‌های بعد از پایان دوره پیگیری یک‌ماهه مقایسه شد. نمونه‌های بزاقی بعد از تعیین وزن، مورد سنجش pH نیز قرار گرفتند. یافته‌های مطالعه به کمک آزمون‌های کای اسکور، من ویتنی یو، فریدمن، ویلکاکسون، تی مستقل و اندازه‌های تکراری چندگانه در نرم‌افزار SPSS v.26 تحلیل شدند. یافته‌ها: با مقایسه pH در دو گروه پروبیوتیک و دارونما مشخص شد که تنها در زمان پیگیری، pH در گروه پروبیوتیک نسبت به دارونما افزایش یافته است. این یافته از نظر آماری در حد بینابین و نزدیک به معناداری گزارش شد ($P=0/08$). مقایسه وزن بزاق در دو گروه نیز بیانگر آن است که افراد حاضر در گروه دارونما بعد از اتمام مداخله میزان بزاق بیشتری نسبت به گروه پروبیوتیک داشته‌اند. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، مصرف پروبیوتیک‌ها باعث افزایش pH بزاق در بلندمدت و پس از قطع مصرف آنها شد ولی باعث افزایش میزان بزاق در افراد استفاده‌کننده نمی‌شود.	واژگان کلیدی: pH بزاق میزان جریان بزاق پروبیوتیک‌ها

مقدمه

آنزیم‌های گوارشی آن آغازگر فرایندهای گوارشی هستند و به‌طور هم‌زمان، به‌عنوان یک ماده روان‌کننده، به عبور مواد غذایی جامد از

بزاق ترکیبی از الکترولیت‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و آنزیم‌ها است که یک مایع ضروری برای حفاظت و عملکردهای حفره دهان است.

این اختلالات هستند [۱۰]. پروبیوتیک‌ها با رشد و تکثیر در بیوفیلم‌های باکتریایی بیماری‌زا، با دیگر گونه‌ها برای اتصال بر روی بافت‌های دهانی رقابت می‌کنند. این باکتری‌ها با اتصال محکم‌تری به سطح حفره دهان می‌چسبند و از کلونیزه شدن پاتوژن‌های جدید در آینده جلوگیری می‌کنند و بدین طریق می‌توانند به شکل مؤثری از شکل‌گیری پلاک دندان بکاهند [۱۱]. تاکنون ارگانیسم‌های گوناگونی به عنوان پروبیوتیک مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اما در این میان، سویه‌های متعلق به جنس‌های *Lactobacillus*، *Streptococcus* و *Enterococcus* بیشترین کاربرد را به عنوان پروبیوتیک داشته‌اند. از میان این گروه‌ها، سویه‌های *L. fermentum*، *L. casei*، *Lactobacillus acidophilus*، *L. bulgaricus*، *L. rhamnosus*، *L. johnsonii*، *L. reuteri*، *Streptococcus salivarius* و *L. plantarum* در کنار گونه‌های *Enterococcus faecium*، *Enterococcus thermophilus* و *faecalis* شناخته شده‌ترین پروبیوتیک‌ها هستند [۱۲-۱۴].

برخی پروبیوتیک‌ها با تولید ترکیبات ضد میکروبی مانند پراکسید هیدروژن، اسیدهای آلی و باکتریوسین‌ها، رشد برخی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا را مهار می‌کنند. همچنین، برخی سویه‌های پروبیوتیک می‌توانند با تعدیل بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم کربوهیدرات و چسبندگی، در کاهش توانایی کلونیزاسیون و بیماری‌زایی پاتوژن‌ها نقش داشته باشند [۱۰]. افزایش ظرفیت بافرینگ بزاق از دیگر مکانیسم‌های پروبیوتیک‌ها برای مقابله با پوسیدگی‌ها است [۱۱]. پروبیوتیک‌ها با مهار باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی سبب کاهش سطوح هیدروژن سولفید، متان اتیل و متیل مرکپتان می‌شوند و از طرف دیگر، با ترشح باکتریوسین‌های سالیواروسین، باکتری‌های گرم مثبت مسبب هالیتوزیس را از بین می‌برند که هر دوی این اقدامات به کاهش بوی بد دهان می‌انجامد [۱۱]. افزایش سطوح IgA2 بزاقی، تولید پپتیدهای ضدقارچ و نیز لاکتیک اسید و سایر اسیدهای ارگانیک تغییردهنده pH دهان از جمله فعالیت‌های پروبیوتیک‌ها علیه عفونت‌های قارچی است [۱۰]. با این وجود، هنوز مطالعات بسیار کمی به بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها بر میزان جریان بزاق پرداخته و کشف یک ارتباط روشن در این زمینه را بی‌نتیجه گذاشته‌اند. از این رو، این مطالعه با هدف پاسخ‌گویی به این سؤال که آیا مصرف پروبیوتیک‌ها بر pH و میزان جریان بزاق مؤثر است، طراحی و اجرا شد.

روش کار

روش اجرای طرح براساس مقاله کوهپایی و همکاران با اندکی تغییر انجام شد [۱۵]. با در نظرگیری نوع مطالعه (مداخله‌ای)، تصادفی‌سازی اهمیت بیشتری از انتخاب روش نمونه‌گیری داشت. لذا با توجه به شرایط بالین و فرایند نمونه‌گیری که از بین مراجعین، دانشجویان و پرسنل دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی در سال ۱۳۹۹ انجام شد، درصد هر یک از آنها در گروه‌ها لحاظ شد. همچنین، سن و جنس که احتمال می‌رفت پیامد مورد بررسی را خدشه‌دار نمایند با اتخاذ زیر گروه‌ها توزیع متوازی یافت. با توجه به معیار ورود افراد ۲۰ تا ۴۰ سال به مطالعه، افراد از نظر سن به دو گروه ۲۰-۳۰ و ۳۰-۴۰ سال و از نظر جنسیت نیز به دو گروه زن و مرد قبل از فرایند تصادفی‌سازی تقسیم شدند. تعداد ۵۹ نفر از افراد سالم با در نظرگیری معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شده و پس از

مری کمک می‌کند. بزاق همچنین با متعادل‌سازی pH دهان، دندان‌ها و نیز بافت‌های نرم دهانی را از تماس طولانی‌مدت با محیط اسیدی حفظ می‌کند. عوامل بافتی و رشدی موجود در بزاق بهبود زخم در دهان را تسریع می‌کنند. مولکول‌های سیگنال‌دهنده بزاقی با اپیتلیالیزاسیون مجدد و تنظیم ماتریکس خارج سلولی به بازسازی مخاطی کمک می‌کنند. اجزای ضد میکروبی و ضدقارچی بزاق نظیر لیروزیم، ایمونوگلوبولین و لاکتوفرین از عفونت‌های باکتریایی و پوسیدگی‌های دندان جلوگیری می‌کنند [۱]. بزاق در تشکیل پلیکل اکتسابی مینایی دارای نقش کلیدی است که این پلیکل علاوه بر نقش محافظتی، در تعیین چسبندگی و کلونیزاسیون اولیه میکروارگانیسم‌ها و نیز ترکیب فلور میکروبی دهان مؤثر است. بزاق حاوی چندین پروتئین و پپتید با عملکردهای بیولوژیکی خاص نیز هست که بخشی از آنها منشأ میکروبی دارند [۲]. تولید طبیعی بزاق، روزانه بین ۰/۵ تا ۱/۵ لیتر است و هرگونه تغییر کمی و یا کیفی در میزان بزاق خروجی از غدد بزاقی به عنوان اختلال در این غدد محسوب می‌شود [۲]. میزان pH بزاق به عنوان یک عامل تعیین کننده خطر پوسیدگی در افراد مطرح است [۲]. محدوده طبیعی برای pH بزاق ۶/۲-۷/۶ با میانگین ۶/۷ است. اسیدی بودن بزاق اصلی‌ترین دلیل پوسیدگی‌ها و اروزن‌های دندان است که به دلیل کاهش میزان بی‌کربنات در مایعات بدن و از جمله بزاق رخ می‌دهد [۴]. افزایش pH منجر به افزایش تشکیل جرم شده و استعداد ابتلا به بیماری‌های پرودنتال را بالا می‌برد [۵]. بزاق به سبب عملکردها و نقش‌های ضروری خود، نه تنها سلامت دهان بلکه سلامت عمومی بدن را نیز متأثر می‌کند. اختلالات بزاقی می‌توانند کیفیت زندگی فرد را تحت تأثیر قرار داده و مشکلات بسیاری را برای وی ایجاد کنند. از این رو، تشخیص درست و به موقع این اختلالات می‌تواند درمان زودهنگام و مناسب را در پی داشته باشد [۶]. ملاحظات مربوط به کاهش ترشح بزاق، طیف وسیعی از مداخلات درمانی به منظور رفع کاهش عملکرد غدد بزاقی در دسترس هستند که از این میان برخی با داشتن پشتوانه قوی پژوهشی به صورت بالینی کاربرد یافته‌اند و برخی دیگر در مرحله مطالعات آزمایشگاهی و کارآزمایی‌های بالینی باقی مانده و پژوهش‌های بیشتری را جهت مشخص شدن کارآیی‌شان طلب می‌کنند. بسته به میزان اختلال عملکرد بزاقی، روش‌های درمانی مختلفی برای بازگرداندن عملکردهای از دست‌رفته، کاهش علائم، پیشگیری و اصلاح عواقب احتمالی کمبود بزاق طبیعی وجود دارد [۷]. پروبیوتیک، یک مکمل خوراکی میکروبی زنده است که با بهبود تعادل میکروبی در روده تأثیرات سودمندی بر میزبان می‌گذارد [۸]. در عصر حاضر، با تأکید بر اصلاح سبک زندگی و مصرف مکمل‌های غذایی برای حفظ سلامتی، پروبیوتیک‌ها جایگاه ویژه‌ای را در پیشگیری از بیماری‌ها و نیز درمان آنها به خود اختصاص داده‌اند. مطالعات مختلف در خصوص کارآیی پروبیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی، عفونت‌های دستگاه ادراری-تناسلی، بیماری‌های عروق کرونری قلب، دیابت، سرطان سینه و نیز کاهش کلسترول سرم، کاهش فشار خون، کاهش بیماری‌های آلرژیک و کاهش علائم مرتبط با عدم تحمل لاکتوز شواهد محکمی را ارائه می‌کنند [۹]. از سوی دیگر، پروبیوتیک‌ها به طور گسترده در درمان بسیاری از اختلالات دهان و دندان کاربرد یافته‌اند. پوسیدگی‌های دندان، پرودنتیت، ژینوویت، هالیتوزیس و عفونت‌های کاندیدیایی رایج‌ترین

روش‌های آماری

جهت کنترل متغیرهای مخدوشگر در مرحله طراحی مطالعه از روش تصادفی‌سازی و قرعه‌کشی و همچنین تخصیص کد به مداخله و پلاسبو در یک مرکز جدا استفاده شد. از آنجا که احتمال وجود اختلاف سنی و جنسی در دو گروه مورد بررسی مداخله و مقایسه وجود داشت، جهت بررسی اثر خالص مداخله بر روی پیامدهای مدنظر (pH و جریان بزاق) از روش تصادفی‌سازی در گروه‌های سنی و جنسی استفاده شد و قبل از تحلیل نهایی داده‌ها، توزیع فراوانی جنسیت در دو گروه با آزمون کای دو و میانگین سنی (به علت نرمال نبودن متغیر سن) با آزمون من ویتنی یو چک گردید. در تحلیل نهایی با توجه به نرمال نبودن متغیرهای وابسته، میزان بزاق و pH در بررسی سه زمان مورد نظر، در گروه پروبیوتیک و دارونما به طور مجزا از آزمون فریدمن استفاده شد. از سوی دیگر، با توجه به اهمیت مقایسه دو به دوی زمان‌های قبل و بعد از مداخله و زمان پیگیری، در هر کدام از گروه‌ها، علاوه بر آزمون فریدمن که به بررسی بیش از دو زمان در یک گروه می‌پردازد، به علت نرمال نبودن متغیرهای وابسته میزان بزاق و pH، از آزمون غیرخطی ویلکاکسون نیز استفاده شد. همچنین، در بررسی هر یک از زمان‌های قبل و بعد از مداخله و نیز زمان پیگیری در دو گروه مداخله و مقایسه، از آزمون غیرخطی من ویتنی یو استفاده گردید. در بررسی هم‌زمان دو متغیر وابسته در سه زمان مورد سنجش و با در نظر گرفتن متغیر سن به عنوان یک متغیر مخدوش‌کننده از آزمون اندازه‌های تکراری دوره‌ای کوواریانس استفاده شد. در تمام آنالیزها سطح اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

این مطالعه به صورت Randomized Controlled Clinical Trial از نوع سه سویه کور است و چگونگی توزیع افراد برحسب جنسیت در دو گروه پروبیوتیک و دارونما در جدول ۱ آورده شده است. ۵۹ داوطلب در این پژوهش شرکت کردند که در بررسی توزیع فراوانی جنسیت در گروه‌های پروبیوتیک و دارونما، تعداد زنان و مردان با تصادفی‌سازی در لایه‌های جنسی به تعداد یکسان انتخاب شدند و دو گروه از نظر جنسیت براساس آزمون کای اسکوتر اختلاف معنادار آماری با یکدیگر نداشتند ($P=0/89$). کم‌سن‌ترین شرکت‌کنندگان ۲۱ سال و مسن‌ترین آنها ۴۰ سال داشت. دو گروه از نظر میانه سنی توسط آزمون من ویتنی یو مقایسه شدند و بین دو گروه از این نظر تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/88$).

جدول ۱. توزیع فراوانی داوطلبان در دو گروه تحت مطالعه برحسب جنسیت و محدوده سنی

متغیر	مداخله			آماره آزمون	سطح معناداری
	پروبیوتیک (درصد فراوانی)	دارونما (درصد فراوانی)	کل (درصد فراوانی)		
مرد	۲۹ (۴۹/۲)	۱۵ (۵۰)	۱۴ (۴۸/۳)	$X^2=0/18$	$P=0/88$
زن	۳۰ (۵۰/۸)	۱۵ (۴۹/۲)	۱۵ (۵۱/۷)		
کل	۵۹ (۱۰۰)	۱۵ (۱۰۰)	۲۹ (۱۰۰)		
سن (سال)°	۳۰/۶±۲۷/۴۵	۲۹/۵±۹۳/۶۰	۳۰/۵±۱۰/۹۸	$Z=-0/15$	$P=0/88$

آگاهی از نحوه انجام مطالعه، فرم رضایت‌نامه آگاهانه را امضا نمودند. از روش تصادفی‌سازی، قرعه‌کشی و تخصیص کد به مداخله و پلاسبو در یک مرکز جدا استفاده شد. برای محقق اصلی، شرکت‌کنندگان و نیز تحلیل‌گر نسبت به محتوای قرص‌ها کورسازی صورت گرفت. نمونه‌های بزاقی بین بازه زمانی ۶ صبح تا ۱۲ ظهر جمع‌آوری شدند. شرکت‌کنندگان یک ساعت قبل از جمع‌آوری نمونه‌ها از خوردن و آشامیدن خودداری کردند. قبل از آغاز مطالعه و اعمال مداخله در گروه‌ها، از افراد خواسته شد که به مدت ۱۰ دقیقه آرام و راحت در جای خود بنشینند و از جویدن، صحبت کردن و کلیه اعمالی که روی میزان جریان بزاق تأثیر می‌گذارد پرهیز کنند. به افراد آموزش داده شد که به مدت ۶۰ ثانیه بزاق خود را در دهانشان نگاه دارند و سپس آن را به درون ظرف‌های استریل از پیش وزن‌شده بریزند. افراد به مدت پنج دقیقه هر ۶۰ ثانیه یک بار (جمعاً پنج بار) این کار را تکرار کردند. همه نمونه‌ها بعد از جمع‌آوری، مورد سنجش pH و وزن قرار گرفتند. در ادامه، به افراد گروه یک، تعداد ۳۰ عدد قرص حاوی پروبیوتیک (قرص مکبدنی لاکتوگام حاوی *استرپتوکوکوس سالیواریوس* K12 و *استرپتوکوکوس سالیواریوس* M18، به همراه طعم‌دهنده طبیعی نعنائی و بدون قند، تولیدشده در شرکت زیست تخمیر) برای مصرف یک ماه داده شد و از افراد خواسته شد روزی یک عدد از این قرص‌ها را در یک ساعت معین مصرف کنند؛ به این صورت که فرد قرص را در دهانش قرار داده و اجازه می‌داد قرص به طور کامل در دهان حل شود و سپس حداقل تا یک ساعت غذا یا نوشیدنی میل نمی‌کرد. به افراد جهت مصرف به موقع قرص‌ها یادآوری می‌شد. در صورت فراموش کردن ساعت مقرر، فرد تا پایان روز می‌توانست قرص را مصرف کند، در غیر این صورت از خوردن وعده فراموش شده صرف‌نظر می‌شد. در گروه دو نیز از ۳۰ عدد قرص پلاسبو که دارای شکل و رنگ و ترکیب مشابه با قرص‌های قبلی ولی بدون محتوای پروبیوتیک بودند استفاده شد (قرص مکبدنی پلاسبو حاوی نشاسته به همراه طعم‌دهنده طبیعی نعنائی و بدون قند). این قرص‌ها نیز به روش مشابه گروه قبل مصرف شدند. در پایان یک ماه افراد هر دو گروه مجدداً فراخوانده شده و pH و وزن بزاق به روش ذکرشده در بالا اندازه‌گیری شد. جهت بررسی ادامه‌دار بودن تأثیر پروبیوتیک‌ها بعد از اتمام مداخله صورت گرفته، یک فالوآپ یک‌ماهه انجام شد. در ابتدا، از افراد یک نمونه بزاقی (پایه) گرفته شد که در نهایت با نمونه‌های دوم (بعد از پایان دوره مداخله یک‌ماهه (نهایی)) و نمونه‌های سوم (بعد از پایان دوره پیگیری یک‌ماهه (پیگیری)) مقایسه شد. در نهایت، اطلاعات جمع‌آوری‌شده قبل و بعد از مداخله از نظر تغییرات pH و وزن بزاق مورد سنجش و آزمون آماری قرار گرفتند.

در بررسی pH پیگیری با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها و همگن بودن واریانس آن در دو گروه پروبیوتیک و دارونما، از آزمون تی مستقل استفاده شد. براساس آزمون انجام شده در سطح معناداری ۰/۰۸ و سطح اطمینان ۹۵ درصد، تفاوت دو گروه از نظر pH پیگیری در حد بینابین و یا نزدیک به معناداری است که جهت قضاوت نیاز به مطالعات بیشتر است (جدول ۲).

در بررسی pH پایه و نهایی با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌ها در دو گروه پروبیوتیک و دارونما، از آزمون غیرخطی من ویتنی یو استفاده شد. با توجه به نتایج آماری آزمون، دو گروه از نظر pH پایه و pH نهایی تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند ($P=0/86$ و $P=0/62$).

جدول ۲. نتایج آزمون آماری مربوط به متغیر pH پایه، نهایی و پیگیری در دو گروه تحت مطالعه

متغیر	گروه‌ها	$\pm$ انحراف معیار میانگین	IQR* و میانه	کوچک‌ترین داده	بزرگ‌ترین داده	آماره آزمون	سطح معناداری
pH پایه	پروبیوتیک	$6/53 \pm 0/45$	$6/48$ و $(0/47)$	$5/43$	$7/69$	$Z=0/49$	$P=0/62$
	دارونما	$6/43 \pm 0/63$	$6/61$ و $(0/56)$	$4/47$	$6/99$		
	کل	$6/49 \pm 0/55$	$6/57$ و $(0/51)$	$4/47$	$7/69$		
pH نهایی	پروبیوتیک	$6/49 \pm 0/55$	$6/49$ و $(0/75)$	$7/43$	$5/13$	$Z=0/18$	$P=0/86$
	دارونما	$6/51 \pm 0/43$	$6/53$ و $(0/41)$	$7/34$	$5/40$		
	کل	$6/50 \pm 0/49$	$6/52$ و $(0/56)$	$7/43$	$5/13$		
pH پیگیری	پروبیوتیک	$6/61 \pm 0/45$	$6/63$ و $(0/74)$	$5/64$	$7/29$	$t\text{-test} = -1/78$	$P=0/08$
	دارونما	$6/40 \pm 0/45$	$6/50$ و $(0/55)$	$4/98$	$7/09$		
	کل	$6/51 \pm 0/46$	$6/57$ و $(0/63)$	$4/98$	$7/29$		

* Interquartile range

است.

داده‌های مربوط به میزان بزاق در جدول ۳ نشان داده شده است. در بررسی میزان بزاق پایه با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌ها در دو گروه پروبیوتیک و دارونما، از آزمون غیرخطی من ویتنی یو استفاده شد. براساس آزمون انجام شده تفاوت دو گروه از نظر میزان بزاق پایه (دارونما < پروبیوتیک) در حد بینابین و یا نزدیک به معناداری است که جهت قضاوت نیاز به مطالعات بیشتر است ($P=0/09$). در بررسی میزان بزاق نهایی با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌ها در دو گروه پروبیوتیک و دارونما، از آزمون غیرخطی من ویتنی یو استفاده شد. براساس آزمون انجام شده تفاوت دو گروه از نظر میزان بزاق نهایی معنادار بود. به عبارتی، گروه مصرف کننده دارونما میزان بزاق بالاتری نسبت به گروه پروبیوتیک داشتند ($P=0/03$). در بررسی میزان بزاق پیگیری با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌ها در دو گروه پروبیوتیک و دارونما، از آزمون غیرخطی من ویتنی یو استفاده شد. با توجه به نتایج آماری آزمون، دو گروه از نظر میزان بزاق پیگیری تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند. در مقایسه اختلاف میزان بزاق با در نظر گرفتن اثر مداخله، زمان و جنسیت به عنوان متغیرهای مستقل و سن افراد به عنوان یک متغیر کمکی (کووریت) براساس آزمون اندازه‌های تکراری چندگانه دوطرفه کوواریانس، میزان بزاق زمان بعد از مداخله مردان در گروه پروبیوتیک کمتر از دارونما بوده و براساس سطح معناداری ۰/۰۲ این اختلاف از نظر آماری معنادار است. میزان بزاق زمان پیگیری مردان در گروه پروبیوتیک نیز کمتر از دارونما بوده اما براساس سطح معناداری ۰/۰۷ این اختلاف از نظر آماری در حد بینابین یا نزدیک به معناداری با خطای نوع اول ۰/۰۵ است که جهت قضاوت نیاز به مطالعات بیشتری دارد (میانگین سن ۳۰-۱۰ سال در مدل وارد شده است). در بررسی

در بررسی pH در زمان‌های مختلف قبل و بعد از مداخله و نیز در زمان پیگیری در گروه پروبیوتیک، با توجه به غیرنرمال بودن توزیع متغیر وابسته pH از آزمون فریدمن استفاده شد که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در گروه پروبیوتیک با گذشت زمان از نظر آماری معنادار نیست. برای مقایسه اختلاف میزان pH دو جنس در بررسی‌های دو به دو زمانی در گروه پروبیوتیک، از آزمون ویلکاکسون استفاده گردید که نشان می‌دهد pH زمان پیگیری زنان در گروه پروبیوتیک بیشتر از pH زمان بعد از مداخله بوده و براساس سطح معناداری ۰/۰۲ این اختلاف از نظر آماری معنادار است. در بررسی pH در زمان‌های مختلف قبل و بعد از مداخله و نیز در زمان پیگیری در گروه دارونما، با توجه به غیرنرمال بودن توزیع متغیر وابسته pH از آزمون فریدمن استفاده شد که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در گروه دارونما با گذشت زمان از نظر آماری معنادار نیست. برای مقایسه اختلاف میزان pH در بررسی‌های دو به دو زمانی در گروه دارونما، از آزمون ویلکاکسون استفاده گردید که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در حالت دو به دو در گروه دارونما از نظر آماری معنادار نیست ($P>0/1$). برای مقایسه اختلاف میزان pH در دو جنس در بررسی‌های دو به دو زمانی در گروه دارونما، از آزمون ویلکاکسون استفاده گردید که نشان می‌دهد pH زمان قبل از مداخله زنان در گروه دارونما بیشتر از pH زمان پیگیری بوده و براساس سطح معناداری ۰/۰۱ این اختلاف از نظر آماری معنادار است. همچنین، pH زمان بعد از مداخله زنان در گروه دارونما نیز بیشتر از pH زمان پیگیری بوده که براساس آزمون انجام شده در سطح معناداری ۰/۰۸ و سطح اطمینان ۹۵ درصد، این اختلاف در حد بینابین و یا نزدیک به معناداری است و جهت قضاوت نیاز به مطالعات بیشتر

میزان بزاق در زمان‌های مختلف قبل و بعد از مداخله و نیز در زمان پیگیری در گروه پروبیوتیک، از آزمون فریدمن استفاده گردید که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در گروه پروبیوتیک با گذشت زمان از نظر آماری معنادار نیست.

برای مقایسه اختلاف میزان بزاق در بررسی‌های دو به دوی زمانی در گروه پروبیوتیک، از آزمون ویلکاکسون استفاده گردید که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در حالت دو به دو در گروه پروبیوتیک از نظر آماری معنادار نیست. برای مقایسه اختلاف میزان بزاق در دو جنس در بررسی‌های دو به دوی زمانی در گروه پروبیوتیک، از آزمون ویلکاکسون استفاده گردید که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در دو جنس در حالت دو به دو در گروه پروبیوتیک از نظر آماری معنادار نیست. در بررسی میزان

بزاق در زمان‌های مختلف قبل و بعد از مداخله و نیز در زمان پیگیری در گروه دارونما، از آزمون فریدمن استفاده کردیم که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در گروه دارونما با گذشت زمان از نظر آماری معنادار نیست. برای مقایسه اختلاف میزان بزاق در بررسی‌های دو به دوی زمانی در گروه دارونما، از آزمون ویلکاکسون استفاده شد که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در حالت دو به دو در گروه دارونما از نظر آماری معنادار نیست. برای مقایسه اختلاف میزان بزاق در دو جنس در بررسی‌های دو به دوی زمانی در گروه دارونما، از آزمون ویلکاکسون استفاده گردید که نشان می‌دهد تغییرات متغیرهای پیوسته مورد بررسی در دو جنس در حالت دو به دو در گروه دارونما از نظر آماری معنادار نیست.

جدول ۳. نتایج آزمون آماری مربوط به متغیر میزان بزاق پایه در دو گروه تحت مطالعه

متغیر	گروه‌ها	انحراف معیار $\pm$ میانگین	IQR^* و میانه	کوچک‌ترین داده	بزرگ‌ترین داده	آماره آزمون	سطح معناداری
میزان بزاق پایه	پروبیوتیک	$2/52 \pm 1/33$	$2/41$ و $(1/66)$	$0/81$	$7/19$	$Z = -1/65$	$P = 0/09$
	دارونما	$3/07 \pm 1/46$	$2/88$ و $(1/64)$	$0/83$	$7/65$		
	کل	$2/80 \pm 1/41$	$2/73$ و $(1/68)$	$0/81$	$7/65$		
میزان بزاق نهایی	پروبیوتیک	$2/36 \pm 1/47$	$1/83$ و $(1/92)$	$0/37$	$7/12$	$Z = 2/17$	$P = 0/03$
	دارونما	$3/13 \pm 1/45$	$2/76$ و $(2/49)$	$1/15$	$5/48$		
	کل	$2/75 \pm 1/49$	$2/39$ و $(2/1)$	$0/37$	$7/12$		
میزان بزاق پیگیری	پروبیوتیک	$2/27 \pm 1/31$	$2/06$ و $(1/50)$	$0/67$	$6/55$	$Z = 1/52$	$P = 0/13$
	دارونما	$3/05 \pm 2/16$	$2/37$ و $(2/40)$	$0/83$	$11/66$		
	کل	$2/67 \pm 1/82$	$2/12$ و $(1/77)$	$0/67$	$11/66$		

* Interquartile range

بحث

یافته‌های این پژوهش بیانگر آن است که در مقایسه دو گروه از نظر pH بزاقی، تنها در زمان پیگیری میزان pH در گروه پروبیوتیک بیشتر از گروه دارونما گزارش شده است که البته از لحاظ معناداری این عدد در حد بینابین بوده ($P < 0/1$) و نیاز به مطالعات بیشتر جهت قضاوت بالینی دارد. ولی این میزان، در گروه زنان به شکل معناداری بیشتر اندازه‌گیری شده است ($P = 0/02$). در بررسی pH در گروه پروبیوتیک مشخص شد که میزان pH در زمان بعد از مداخله کاهش و سپس به میزان بیشتر از حد پایه افزایش یافت. این تغییرات از نظر آماری معنادار نبودند ($P > 0/1$). اگرچه، مقایسه pH بزاق زنان، در مرحله بعد از مداخله با مرحله پیگیری در گروه پروبیوتیک اختلاف معنی‌داری نشان داد ($P = 0/02$) و بزاق زنان در مرحله پیگیری pH بیشتری نسبت به فاز بعد از مداخله داشتند. در گروه دارونما نیز pH در زمان نهایی، نسبت به مقدار پایه، افزایش و سپس نسبت به هر دو مقدار قبلی کاهش یافت. این تغییرات نیز از نظر آماری معنادار نبودند. در این بخش با مقایسه میزان pH بزاق زنان در مرحله قبل از مداخله با مرحله پیگیری

و نیز میزان pH نهایی با pH پیگیری در گروه دارونما به ترتیب یافته‌ها معنی‌دار ($P = 0/01$) و نزدیک به معناداری گزارش شد ($P < 0/1$). به این ترتیب، pH پیگیری در مقایسه با pH پایه و نیز pH نهایی کاهش نشان داد. در بررسی میزان بزاق با مقایسه دو گروه مشخص شد که افزایش وزن بزاق در گروه دارونما نسبت به گروه پروبیوتیک در مرحله قبل از مداخله نزدیک به معناداری ($P < 0/1$) و در مرحله بعد از مداخله معنادار بوده است ($P = 0/03$). میزان بزاق مردان در مرحله بعد از مداخله در گروه دارونما بیشتر از گروه پروبیوتیک بوده است. همچنین، میزان بزاق مردان در مرحله پیگیری در گروه دارونما بیشتر از گروه پروبیوتیک گزارش شد. این یافته نیز از لحاظ معناداری نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد ($P < 0/1$). در گروه پروبیوتیک میزان بزاق همواره با روند کاهشی روبه‌رو بوده است و در گروه دارونما نیز وزن بزاق بعد از ثبت پیک افزایشی در یک ماهه نخست مجدداً با کاهش در فاز پیگیری مواجه شده است. هیچ‌کدام از این تغییرات از نظر آماری معنادار نبوده‌اند. سویه‌های به‌کاررفته در پژوهش پیش رو شامل *streptococcus* M18 و *salivarius* K12 هستند که از

صحيح (تعداد CFU¹ زنده) آنها که پس از مصرف قرص‌ها در دهان استقرار می‌یابند باید زمان تماس کافی با بافت‌های میزبان برای تقویت اتصال و تکثیر سویه داشته باشد [۲۵].

چنانچه فرد به هر دلیلی مصرف منظم قرص‌های پروبیوتیک را فراموش کند، به‌جای استفاده از قرص به‌صورت مکیدنی اقدام به بلعیدن آن نماید و یا بعد از مصرف قرص از خوردن و آشامیدن پرهیز نکند، نمی‌توان از استقرار تعداد مناسب سویه‌های باکتری در دهان و یا توانایی آنها برای اتصال به بافت‌های دهانی و تکثیرشان اطمینان حاصل نمود. ازسوی دیگر، با توجه به اینکه افراد حاضر در مطالعه در طول اجرای پژوهش ملزم به رعایت رژیم غذایی خاصی نبوده‌اند و در رابطه با وضعیت بهداشت دهان و دندان آموزش خاصی ندیده‌اند، تغییرات مشاهده‌شده می‌تواند به‌دلیل استفاده از رژیم‌های غذایی اسیدی‌تر و یا رعایت بهداشت دهان ضعیف‌تر در گروه دارونما قبل از انجام نمونه‌گیری سوم بوده باشد. با بررسی تغییرات وزن بزاق بعد از اتمام دوره دوماه مطالعه به‌نظر می‌رسد که افراد گروه دارونما از ابتدا میزان بزاق پایه بیشتری در مقایسه با گروه پروبیوتیک داشته‌اند و این برتری در پایان مداخله نیز همچنان وجود داشته است. در مرحله بعد از مداخله و نیز در مرحله پیگیری، میزان بزاق مردان در گروه دارونما بیشتر از پروبیوتیک بوده است. از آنجاکه هیچ ارتباط معنادار دیگری بین دو گروه مشاهده نشده است، بیشتر بودن میزان بزاق در گروه دارونما نسبت به گروه پروبیوتیک در مرحله اول و دوم مطالعه را احتمالاً باید مستقل از اثر قرص‌ها در نظر گرفت.

نتیجه‌گیری

مصرف پروبیوتیک‌ها باعث افزایش pH بزاق در بلندمدت و پس از قطع مصرف آنها شد. البته این یافته نیاز به بررسی‌های بیشتر جهت قضاوت بالینی دارد ($P < 0/1$). از طرفی، مصرف پروبیوتیک‌ها با افزایش میزان بزاق در افراد استفاده‌کننده همراه نبود. در نهایت، با توجه به نتایج این مطالعه و محدودیت‌های آن و نیز با توجه به نتایج مطالعات پیشین مبنی بر اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها بر pH و میزان بزاق به‌نظر می‌رسد تکرار این پژوهش با حجم نمونه بیشتر و مدت مداخله و پیگیری طولانی‌تر مفید واقع باشد.

محدودیت‌های پژوهش

دسترسی دشوار به افراد شرکت‌کننده در طرح، باوجود پیش‌بینی و اتخاذ تمهیدات لازم، موجب شد امکان جمع‌آوری هم‌زمان نمونه‌ها فراهم نباشد. در نتیجه، نمونه‌گیری به‌صورت فردبه‌فرد انجام شد که در برخی موارد، رعایت کامل دستورالعمل‌های تعیین‌شده توسط داوطلبان را با مشکل مواجه کرد.

تشکر و قدردانی

نوین‌سندگان این مقاله از تمامی همکاری که در جمع‌آوری اطلاعات، مساعدت و همکاری لازم را نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارند. این طرح در دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی با کد اخلاق

مشهورترین سویه‌های /استرپتوکوکوس هستند و اثرات مفیدشان در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است [۱۶، ۱۷]؛ اما استفاده از آنها به‌منظور بررسی مؤلفه‌های بزاقی تاکنون سابقه نداشته و در مطالعه حاضر برای اولین بار مورد پژوهش قرار گرفته است. در مطالعه حاضر، افراد پس از دوره مداخله یک‌ماهه، یک ماه نیز تحت پیگیری قرار گرفتند تا میزان پایداری اثرات پروبیوتیک‌ها بعد از قطع مصرف آنها مشخص شود. از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به مدت مداخله طولانی‌تر در کنار دوره پیگیری مشخص با مدت زمان کافی اشاره نمود. سلواراجان و همکاران نشان دادند که در زمان‌های نیم و یک ساعت بعد از مداخله دریافت ماست پروبیوتیک، میزان pH بزاق در هر دو گروه کنترل (ماست معمولی) و مداخله (ماست پروبیوتیک) کاهش یافت، درحالی‌که بعد از مدت یک هفته این کاهش همچنان در گروه مقایسه دیده شد اما در گروه مداخله pH افزایش یافته بود [۱۸]. در مطالعه حاضر میزان pH بزاق تنها در مرحله پیگیری در گروه پروبیوتیک بیشتر از دارونما گزارش شد که البته این اختلاف از نظر آماری نزدیک به معناداری بود ($P < 0/1$). در مطالعه پیش رو با مقایسه دو گروه پروبیوتیک و دارونما، تغییرات میزان pH در دو مرحله قبل و بعد از مداخله از نظر آماری معنادار نبوده و تنها در فاز پیگیری، pH گروه پروبیوتیک میزان بیشتری را نسبت به دارونما نشان داد که البته از لحاظ آماری این یافته در حد بینابین بود ($P < 0/1$) که بررسی‌های بیشتری را جهت قضاوت بالینی می‌طلبد. ازسوی دیگر، زنان در گروه پروبیوتیک میزان pH بالاتری نسبت به گروه دارونما در فاز پیگیری داشتند. با توجه به عدم مشاهده اثر قرص‌های پروبیوتیک در دوره مصرف دارو و در مقابل ظهور اثرات آن در فاز پیگیری که افراد در این مدت از مصرف دارو اجتناب کرده بودند، با احتمال ضعیف می‌توان علت را بروز اثرات بلندمدت دارو عنوان کرد.

تعدادی از مقالات افزایش سطوح pH را بعد از مصرف فرآورده‌های حاوی پروبیوتیک گزارش کرده‌اند [۱۹-۲۰]. افزایش pH بعد از مصرف پروبیوتیک‌ها را می‌توان با توانایی این باکتری‌ها برای رقابت با میکروارگانیسم‌های دهانی و کاهش تعداد آنها مرتبط دانست. بنابراین، کاهش تولید باکتری‌های اسیدوژن باعث کاهش تولید اسید و در نتیجه افزایش سطح pH بزاق می‌شود [۲۰-۲۱]. در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که پروبیوتیک‌هایی که به‌شکل قرص‌های مکیدنی و دهان‌شویه فرموله شده‌اند می‌توانند به‌صورت مداوم میکروارگانیسم‌های سالم را آزاد کنند و زمان ماندگاری آنها در حفره دهان را افزایش دهند. بدین‌وسیله می‌توانند از فعالیت طولانی‌مدت پروبیوتیک‌ها حمایت کنند و محیط دهانی سالم را ارتقا بخشند [۹]. از طرف دیگر، در مطالعه بورتون و همکارانش تعداد سویه‌های پروبیوتیک بعد از دوره پاکسازی ۲۸ روزه به کمتر از میزان اولیه کاهش یافته است [۲۳]. چوآ و همکارانش در سال ۲۰۲۰ عنوان کردند که تاکنون هیچ‌گونه اطلاعاتی در مورد سویه‌های پروبیوتیکی خوراکی مانند *Streptococcus salivarius* در دسترس نیست و به‌طور خاص، چگونگی زنده‌ماندن گونه‌های مشتق‌شده از طریق دهان تحت پارامترهای مختلف غذا نامشخص است [۲۴]. پروبیوتیک‌ها محصولات بیولوژیکی هستند که قابلیت زنده‌ماندن آنها تحت تأثیر عوامل پیچیده فیزیولوژیکی و شیمیایی قرار دارد و دوز

¹ Colony-Forming Unit

تضاد منافع

نویسندگان و مجریان هیچ تضاد منفعی بیان نمی کنند.

IR.NKUMS.REC.1399.100 و کد کارآزمایی بالینی
IRCT20210112050013N1 به ثبت و اجرا رسیده است.

References

1. Roblegg E, Coughran A, Sirjani D. Saliva: an all-rounder of our body. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;142:133–141. [DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.06.016] [PMID: 31220573]
2. Pedersen AM, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018;45(9):730–746. [DOI: 10.1111/joor.12664] [PMID: 29878444]
3. Huri Zad M, Mir Hashemi Rute M, Ahpeyma R, Salehi M, Zavareeyan S. The effect of probiotic yogurt consumption on salivary pH in active smokers. *Int J Pharma Bio Sci*. 2025;5(9):507–511. [DOI: 10.47191/ijpbms/v5-i9-05]
4. Baliga S, Muglikar S, Kale R. Salivary pH: a diagnostic biomarker. *J Indian Soc Periodontol*. 2013;17(4):461. [DOI: 10.4103/0972-124X.118317] [PMID: 24174725]
5. Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N, et al. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: a clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(3):297–301. [DOI: 10.4103/0972-124X.154178] [PMID: 26229271]
6. Barbe AG. Medication-induced xerostomia and hyposalivation in the elderly: culprits, complications, and management. *Drugs Aging*. 2018;35(10):877–885. [PMID: 30187289] [DOI: 10.1007/s40266-018-0588-5]
7. Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial saliva: challenges and future perspectives for the treatment of xerostomia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3199. [DOI: 10.3390/ijms20133199] [PMID: 31261876]
8. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics history. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:116–119. [DOI: 10.1097/MCG.0000000000000697] [PMID: 27741152]
9. Mishra S, Rath S, Mohanty N. Probiotics: a complete oral healthcare package. *J Integr Med*. 2020;18(6):462–469. [DOI: 10.1016/j.joim.2020.08.005] [PMID: 32907783]
10. Chugh P, Dutt R, Sharma A, Bhagat N, Dhar MS. A critical appraisal of the effects of probiotics on oral health. *J Funct Foods*. 2020;70:103985. [Link]
11. Meurman JH, Stamatova IV. Probiotics: evidence of oral health implications. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60(1):21–29. [DOI: 10.1515/folmed-2017-0080] [PMID: 29668457]
12. Chugh P, Dutt R, Sharma A, Bhagat N, Dhar MS. A critical appraisal of the effects of probiotics on oral health. *J Funct Foods*. 2020;70:103985. [Link]
13. Mishra S, Rath S, Mohanty N. Probiotics: a complete oral healthcare package. *J Integr Med*. 2020;18(6):462–469. [DOI: 10.1016/j.joim.2020.08.005] [PMID: 32907783]
14. Myers D. Probiotics. *J Exot Pet Med*. 2007;16(3):195–197. [Link]
15. Koopaie M, Fatahzadeh M, Jahangir S, Bakhtiari R. Comparison of the effect of regular and probiotic cake (*Bacillus coagulans*) on salivary pH and *Streptococcus mutans* count. *Dent Med Probl*. 2019;56(1):33–38. [DOI: 10.17219/dmp/99757] [PMID: 30875151]
16. Hu L, Mao Q, Zhou P, Lv X, Hua H, Yan Z. Effects of *Streptococcus salivarius* K12 with nystatin on oral candidiasis: RCT. *Oral Dis*. 2019;25(6):1573–1580. [DOI: 10.1111/odi.13142] [PMID: 31177581]
17. He L, Yang H, Chen Z, Ouyang X. The effect of *Streptococcus salivarius* K12 on halitosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Probiot Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1321–1329. [DOI: 10.1007/s12602-020-09646-7] [PMID: 32227309]
18. Selvarajan NB, Vasaviah SK, Krishnan R. A comparative study to evaluate the effects of probiotic curd on *Streptococcus mutans*, *Bifidobacterium dentium*, and pH of saliva in caries-free children: an in vivo study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(1):S129. [DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_42_20] [PMID: 33149443]
19. He L, Yang H, Chen Z, Ouyang X. The effect of *Streptococcus salivarius* K12 on halitosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Probiot Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1321–1329. [DOI: 10.1007/s12602-020-09646-7] [PMID: 32227309]
20. Janani RG, Asokan S, Geetha Priya PR. Effect of custom-made probiotic chocolates on *Streptococcus mutans*, plaque pH, salivary pH and buffering capacity in children: a randomised controlled trial. *Oral Health Prev Dent*. 2019;17(1):7–15. [DOI: 10.3290/j.ohpd.a41809] [PMID: 30714058]
21. Srivastava S, Saha S, Kumari M, Mohd S. Effect of probiotic curd on salivary pH and *Streptococcus mutans*: a double blind parallel randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):13–16. [DOI: 10.7860/JCDR/2016/15530.7178] [PMID: 27042577]
22. Hourizad M, Mirhashmiroute M, Rahpayam R, Salehi M, Zavarian S. Effect of probiotic yogurt on salivary pH in orthodontic patients (clinical trial). *J Res Dent Sci*. 2013; 10(3): 155-159 [in Persian] [Link]
23. Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, Tagg JR, Thomson WM, Hale JDF, et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 6):875–884. [DOI: 10.1099/jmm.0.056663-0] [PMID: 23449874]
24. Chua JCL, Hale JDF, Silcock P, Bremer PJ. Bacterial survival and adhesion for formulating new oral probiotic foods. *Crit Rev Food Sci*. 2020;60(17):2926–2937. [DOI: 10.1080/10408398.2019.1669528] [PMID: 31556313]
25. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012;7(12):1355–1371. [DOI: 10.2217/fmb.12.113] [PMID: 23231486]