

# Probiotici per la salute orale: mito o realtà?

Laetitia Bonifait, DEA; Fatiha Chandad, PhD; Daniel Grenier, PhD

## ABSTRACT

Per decenni, i batteri conosciuti come probiotici sono stati aggiunti a diversi cibi a causa dei loro effetti benefici per la salute umana. Il meccanismo di azione dei probiotici è collegato alla loro capacità di competere con i microorganismi patogeni per siti di adesione, per combattere questi agenti patogeni o per immunizzarli. La potenziale applicazione dei probiotici per la salute orale ha recentemente attirato l'attenzione di numerosi team di ricercatori. Anche se solo al momento sono stati condotti pochi studi in merito, i risultati suggeriscono che i probiotici potrebbero essere utili per prevenire e curare le infezioni orali, compresa la carie dentale, la malattia parodontale e l'alitosi. Questo articolo riassume i dati attualmente disponibili sui potenziali benefici dei probiotici per la salute orale.

Ogni giorno, ogni essere umano ingerisce un gran numero di microrganismi viventi, prevalentemente batteri. Anche se questi organismi sono presenti negli alimenti e nell'acqua, possono anche essere aggiunti deliberatamente durante la lavorazione di alimenti come le salicce, il formaggio, gli yogurt e il latte fermentato. Ormai da diversi decenni, i batteri chiamati probiotici vengono aggiunti ad alcuni alimenti a causa dei loro effetti benefici per la salute umana. I batteri nello yogurt e nei prodotti a base di latte fermentato costituiscono la fonte più importante di probiotici per l'uomo. La stragrande maggioranza dei batteri probiotici appartiene ai generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* e *Streptococcus*. Molti studi clinici hanno già dimostrato l'efficacia di alcuni probiotici nel trattamento di malattie sistemiche e infettive come la diarrea acuta e la malattia di Crohn. Altri studi hanno suggerito potenziali applicazioni nel trattamento delle malattie cardiovascolari, infezioni urogenitali, infezioni orofaringee e tumori. Anche i probiotici possono essere utili nell'affrontare i problemi dovuti all'uso eccessivo di antibiotici, nello specifico nella comparsa di resistenza batterica. A oggi, tuttavia, i potenziali effetti benefici dei probiotici per le patologie orali sono stati poco approfonditi.

## CARATTERISTICHE DEI PROBIOTICI

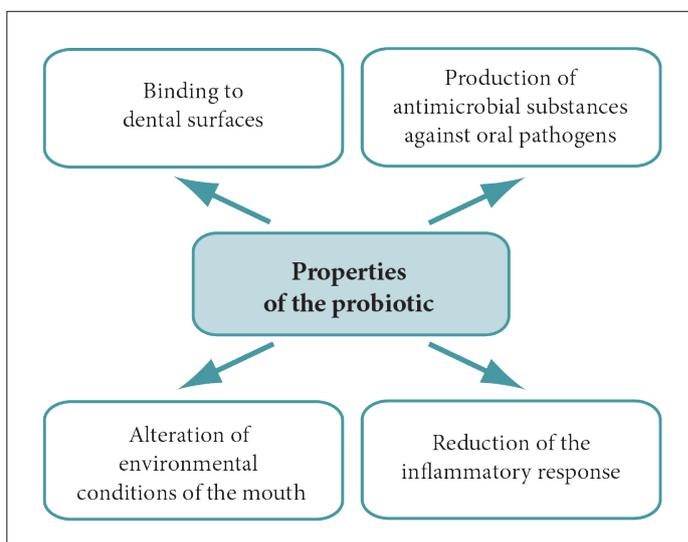
I probiotici sono definiti come microrganismi viventi, principalmente batteri, che sono sicuri per il consumo umano e, se ingeriti in quantità sufficienti, hanno effetti benefici sulla salute umana, oltre la nutrizione di base. Questa definizione è stata approvata dagli Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO) e dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

La definizione degli standard e le linee guida hanno costituito un passo essenziale nell'accettazione dei probiotici come prodotti correlati alla salute. Per essere definito un probiotico, il ceppo batterico deve essere del tutto completo. Il genere e le specie del microrganismo devono essere identificati secondo metodi accettati a livello internazionale

e la sua nomenclatura corroborata dagli elenchi dei nomi batterici approvati. Inoltre, gli studi devono essere condotti sia in vitro che in vivo per dimostrare il meccanismo d'azione del probiotico, per consentire una previsione del suo ambito di applicazione e gli effetti collaterali potenziali. La FAO e l'OMS hanno raccomandato che i ceppi batterici probiotici siano caratterizzati dal loro spettro di resistenza agli antibiotici, la loro attività metabolica ed emolitica, la loro capacità di produrre tossine, il loro potere contagioso nei modelli animali immunodepressi e i loro effetti collaterali nell'uomo. I probiotici che sono così caratterizzati sono quindi sottoposti a studi clinici random. I risultati di tali studi dovrebbero dimostrare un miglioramento nella salute e nella qualità della vita dei partecipanti.

## COME FUNZIONANO I PROBIOTICI

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare come funzionano i probiotici (Fig. 1). Per esempio, questi batteri secernono varie sostanze antimicrobiche come acidi orga-



nici, perossido di idrogeno e bacteriocins. Inoltre, competono con agenti patogeni per siti di adesione sulla mucosa. I probiotici possono anche modificare l'ambiente circostante modificando il pH e/o il potenziale di riduzione dell'ossidazione, che può compromettere la capacità dei patogeni di diventare stabili. Infine, i probiotici possono fornire effetti benefici stimolando l'immunità non specifica e modulando la risposta immunitaria umorale e cellulare. Una combinazione di ceppi probiotici viene spesso utilizzata per aumentare questi effetti benefici.

## APPLICAZIONI DI PROBIOTICI ALLA SALUTE ORALE

Vista la diffusa emergenza della resistenza batterica agli antibiotici, il concetto di terapia probiotica è stato preso in considerazione per l'applicazione sulla salute orale. I disturbi orali su cui ci si è focalizzati sono la carie, la malattia parodontale e l'alitosi. Una condizione essenziale per un microrganismo di rappresentare un probiotico interessante per la salute orale è la sua capacità di aderire e di colonizzare varie superfici della cavità orale.

I lattobacilli costituiscono circa l'1% della microflora orale coltivabile nell'uomo. Le specie trovate più spesso nella saliva sono il *Lactobacillus acidophilus*, il *Lactobacillus casei*, il *Lactobacillus fermentum*, il *Lactobacillus plantarum*, il *Lactobacillus rhamnosus*, il *Lactobacillus salivarius*, il *L. acidophilus*, *L. casei*, il *L. fermentum* e il *L. rhamnosus*. Si trovano nei prodotti lattiero-caseari, ma non ci sono prove della presenza di queste specie nella cavità orale come risultato di un frequente consumo di latticini (che portano alla colonizzazione temporanea), né ci sono prove che l'ambiente orale rappresenta il loro habitat naturale e permanente. Sookkhee e colleghi<sup>13</sup> hanno isolato 3.790 ceppi di batteri lattici da 130 individui e hanno notato che quelli definiti come *Lactobacillus paracasei* e *L. rhamnosus* avevano un'alta capacità di combattere importanti agenti patogeni orali, tra cui lo streptococco mutans e *Porphyromonas gingivalis*. *Weissella cibaria* (precedentemente classificata nel genere *Lactobacillus*), un anaerobico facoltativo Gram-positivo dell'acido lattico che è stato isolato è presente negli alimenti fermentati ed è considerato un potenziale agente probiotico. *W. cibaria* secreta una significativa quantità di perossido di idrogeno come un bacteriocino che agisce contro i batteri Gram-positivi. Queste specie batteriche hanno la capacità di aggregarsi con *Fusobacterium nucleatum* e aderire alle cellule epiteliali. Queste proprietà potrebbero consentire a *W. cibaria* di colonizzare intensamente la cavità orale e di limitare la proliferazione di batteri patogeni. Recentemente, Haukioja e i suoi colleghi hanno valutato il vivo nella saliva e l'aderenza alle superfici orali di vari probiotici utilizzati dall'industria lattiero-casearia (in particolare, specie di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*). Tutti i ceppi testati sono sopravvissuti bene nella saliva, ma essi avevano capacità diverse di aderire alla superficie di denti e mucosa orale. Più specificamente, specie del genere *actobacillus* avevano una capacità di aderenza superiore a quello del-

la specie *Bifidobacterium*. Inoltre, è emerso che le persone che hanno consumato quotidianamente yogurt contenente *L. rhamnosus* ospitavano questo microorganismo nella saliva fino a 3 settimane. Tuttavia, i risultati contraddittori erano stati ottenuti da Yli-Knuutila e colleghi, che riferirono che un ceppo di *L. rhamnosus* colonizzava la cavità orale solo temporaneamente e che è necessario un consumo coerente del probiotico per ottenere effetti benefici a lungo termine. Insieme, questi risultati suggeriscono che i probiotici utilizzati nei prodotti di consumo potrebbero colonizzare la cavità orale.

## PROBIOTICI E CARIE DENTALI

La carie dentale è una malattia multifattoriale di origine batterica caratterizzata dalla demineralizzazione acida dello smalto dei denti. Appare seguendo i cambiamenti nell'omeostasi dell'ecosistema orale che porta alla proliferazione del biofilm batterico, composto in particolare da streptococchi del gruppo mutans. Avere un effetto benefico nel limitare o nel prevenire la carie dentale, un probiotico deve essere in grado di aderire alle superfici dentali e integrarsi nelle comunità batteriche che compongono il biofilm della bocca. Deve anche competere e combattere i batteri cariogeni e quindi prevenirne la proliferazione. Infine, il metabolismo degli zuccheri alimentari dal probiotico dovrebbe comportare una bassa produzione di acido. Il vantaggio di incorporare i probiotici nei latticini consiste nella loro capacità di neutralizzare condizioni acide. Per esempio, è già stato riferito che il formaggio previene la demineralizzazione dello smalto e promuove la sua demineralizzazione.

Comelli e i colleghi hanno riferito che di 23 ceppi batterici utilizzati nell'industria lattiero-casearia, lo streptococco *thermophilus* e il *Lactobacillus lactis ssp.* erano gli unici con la capacità di integrarsi in un biofilm presente su una superficie di idrossiapatite e a interferire con lo sviluppo delle specie cariogene *Streptococcus sobrinus*. Più recentemente, è stato dimostrato che gli isolati di *W. cibaria* avevano la capacità di inibire, sia in vitro che in vivo, la formazione di biofilm da parte di *S. mutans* e di prevenire la proliferazione di questo ceppo batterico. In altri studi, un ceppo di *L. rhamnosus* e la specie *L. casei* ha inibito la crescita in vitro di 2 importanti streptococchi cariogeni, *S. mutans* e *S. sobrinus*. Più recentemente, Petti e colleghi hanno riferito che lo yogurt contenente *S. thermophilus* e *L. bulgaricus* aveva effetti battericidi selettivi su streptococchi del gruppo mutans. Diversi studi clinici hanno dimostrato che il regolare consumo di yogurt, latte o formaggio contenente probiotici ha portato a una riduzione del numero di streptococchi cariogeni nella saliva e una riduzione della placca dentale. Più nello specifico, Nikawa e colleghi hanno riferito che il consumo di yogurt contenente *Lactobacillus reuteri* per 2 settimane riduce la concentrazione di *S. mutans* nella saliva fino all'80%. Risultati equivalenti sono stati ottenuti incorporando i probiotici nelle gomme o nelle pasticche. Nel 2001, Näse e colleghi hanno pubblicato i risultati di uno studio a

lungo termine (7 mesi) su 594 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni che ha valutato gli effetti sulla carie dentale del consumo di latte integrato con un ceppo di *L. rhamnosus*. Gli autori hanno concluso che i bambini che bevevano latte contenente questo probiotico, in particolare quelli di 3-4 anni, presentavano significativamente meno carie dentale e meno *S. mutans* rispetto al solito. I risultati suggerivano un'applicazione potenzialmente benefica di probiotici per la prevenzione della carie dentale.

## PROBIOTICI E MALATTIA PARODONTALE

La malattia parodontale è classificata in 2 tipi: gengivite e parodontite. La gengivite è caratterizzata da un'infiammazione limitata alla gengiva indipendente, mentre la parodontite è una malattia progressiva e distruttiva che colpisce tutti i tessuti di supporto dei denti, incluso l'osso alveolare. I principali agenti patogeni associati alla parodontite sono *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *forsizia di Tannerella* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Questi batteri hanno una varietà di caratteristiche virulente che gli permettono di colonizzare i siti subgengivali, sfuggire al sistema di difesa dell'host e causare danni ai tessuti. La persistenza della risposta immunitaria dell'ospite costituisce un fattore determinante nella progressione della malattia. In uno studio recente, la prevalenza di lattobacilli, in particolare di *Lactobacillus gasseri* e *L. fermentum* nella cavità orale era maggiore tra i soggetti sani rispetto ai pazienti con parodontite cronica. Vari studi hanno dimostrato la capacità dei lattobacilli di inibire la crescita di periodontopatogeni, incluso *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *A. actinomycetem-comitans*. Queste osservazioni suggeriscono che i lattobacilli che risiedono nella cavità orale potrebbero svolgere un ruolo nell'equilibrio ecologico orale.

Krasse e colleghi hanno valutato l'effetto benefico di *L. reuteri* contro la gengivite. Dopo 14 giorni di assunzione del probiotico incorporato nella gomma da masticare, la cavità orale dei pazienti con una forma da moderata a grave di gengivite era stata colonizzata da *L. reuteri* e l'indice della placca era stato ridotto. Sebbene i meccanismi esatti di azione di *L. reuteri* rimangono da chiarire, precedenti studi hanno suggerito almeno 3 possibilità plausibili: in primo luogo, *L. reuteri* è noto per la sua secrezione di 2 batteriocine, reuterina e reuteriicina, che inibiscono la crescita di un'ampia varietà di agenti patogeni; secondo, *L. reuteri* ha una forte capacità di aderire ai tessuti ospiti, così compete con batteri patogeni<sup>35</sup>; e terzo, gli effetti antinfiammatori di *L. reuteri* sulla mucosa intestinale, che porta all'inibizione della secrezione di citochina proinfiammatori che potrebbe essere la base per un effetto benefico diretto o indiretto di questo batterio su soggetti con malattia parodontale. Tuttavia, sono necessari degli studi aggiuntivi con gruppi di pazienti più grandi per confermare il potenziale a lungo termine di *L. reuteri* nella prevenzione e / o nella cura della gengivite. Riccia e colleghi hanno recentemente studiato gli effetti infiammatori del *Lactobacillus brevis* in un grup-

po di pazienti con parodontite cronica. Il trattamento, che comportava il succhiare delle losanghe contenenti *L. brevis* per un periodo di 4 giorni, ha portato a miglioramenti nei parametri clinici mirati (indice di placca, indice gengivale, sanguinamento al sondaggio) per tutti i pazienti. In quello studio, è stata osservata anche una significativa riduzione nei livelli salivari di prostaglandine E2 (PGE2) e metalloproteinasi di matrice (MMP). Gli autori hanno suggerito che gli effetti benefici antinfiammatori del *L. brevis* potrebbero essere attribuiti alla sua capacità di prevenire la produzione di ossido nitrico e, di conseguenza, il rilascio di PGE2 e l'attivazione di MMP indotti dall'ossido nitrico. Tuttavia, *L. brevis* può anche essere antagonista, portando a una riduzione della quantità di placca e quindi a un miglioramento dell'indice gengivale. Durante il processo di fermentazione nel latte, *Lactobacillus helveticus* produce peptidi corti che agiscono sugli osteoblasti e aumentano la loro attività nella formazione ossea. Questi peptidi bioattivi potrebbero quindi contribuire a ridurre il riassorbimento osseo associato alla parodontite. Di recente Shimazaki e colleghi hanno usato i dati epidemiologici per valutare la relazione tra la salute odontoiatrica e il consumo di prodotti lattiero-caseari come formaggio, latte e yogurt. Gli autori hanno notato che i soggetti, in particolare i non fumatori, che regolarmente consumano yogurt o bevande contenenti acido lattico hanno mostrato profondità di sondaggio inferiori e una minore perdita di attaccamento clinico rispetto agli individui che ne hanno consumato meno prodotti lattiero-caseari. Un effetto simile non è stato osservato con latte o formaggio. Controllando la crescita degli agenti patogeni responsabili della parodontite, i batteri dell'acido lattico presenti nello yogurt sarebbero in parte responsabili per gli effetti benefici osservati. Studi longitudinali sono tuttavia tenuti a chiarire la relazione osservata tra il consumo regolare di prodotti contenenti probiotici e la salute parodontale.

Sunstar (Etoy, Svizzera) ha recentemente iniziato a commercializzare il primo probiotico specificamente formulato per combattere la malattia parodontale. Gum PerioBalance contiene una combinazione brevettata di 2 ceppi di *L. reuteri* appositamente selezionati per le loro proprietà sinergiche nella lotta contro i batteri cariogeni e periodontopatogeni. Ogni dose di losanga contiene almeno  $2 \times 10^8$  cellule viventi di *L. reuteri* Prodentis. Si consiglia agli utenti di utilizzare una pastiglia ogni giorno, dopo un pasto o la sera dopo essersi lavati i denti, per permettere ai probiotici di diffondersi nella cavità orale e attaccarsi alle varie superfici dentali. E' necessario comunque condurre degli studi aggiuntivi per valutare gli effetti a lungo termine dell'uso di questi prodotti.

## PROBIOTICI E ALITOSI

L'alitosi può dipendere da diversi fattori (incluso il consumo di alimenti particolari, disturbi metabolici, infezioni alle vie respiratorie), ma nella maggior parte dei casi è associata a uno squilibrio della microflora commensale del cavo orale. Più specificamente, l'alitosi deriva dall'azione di batteri

anaerobici che deteriorano la saliva e le proteine alimentari che generano amminoacidi, che a loro volta vengono trasformati in composti volatili di zolfo, compreso l'idrogeno solforato e il methanethiol. Kang e colleghi hanno spiegato la capacità di vari ceppi di *W. cibaria* di inibire la produzione di composti volatili di zolfo da parte di *F. nucleatum*. Hanno concluso che questo effetto benefico è risultato dalla produzione di perossido di idrogeno di *W. cibaria*, che ha inibito la proliferazione di *F. nucleatum*. Questi autori hanno anche scoperto che i gargarismi con una soluzione contenente *W. cibaria* è stato associata ad una riduzione netta nella produzione di idrogeno solforato e metanethiolo e conseguentemente a una riduzione dell'alitosi.

Uno studio recente ha dimostrato che alcune specie batteriche, tra cui *Atopobium parvulum*, *Eubacterium sulci* e *Solobacterium moorei*, predominano sulla superficie dorsale della lingua tra le persone con alitosi. Al contrario, un'altra specie, *Streptococcus salivarius*, è stata rilevata più frequentemente tra le persone senza alitosi ed è quindi considerata un probiotico commensale della cavità orale. *S. salivarius* è noto per la produzione di batteriocine, che po-

trebbe contribuire a ridurre il numero di batteri che producono composti volatili di zolfo. L'uso di gomme o losanghe contenenti *S. salivarius* K12 (BLIS Technologies Ltd., Dunedin, Nuova Zelanda) ha ridotto livelli di composti volatili di zolfo tra i pazienti con diagnosi di alitosi.

## CONCLUSIONI

I probiotici rappresentano una nuova area di ricerca nella medicina orale, l'esame della stretta relazione tra il cibo e la salute orale. I dati preliminari ottenuti da diverse ricerche condotte nei laboratori sono risultati incoraggianti, ma è necessario effettuare numerosi studi clinici per stabilire chiaramente il potenziale dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni orali. Alcuni studi permetteranno di identificare i probiotici più adatti all'uso orale così come i mezzi più appropriati: cibo o prodotti supplementari. L'esistenza dei probiotici nella microflora orale indigena merita degli approfondimenti perché questi batteri offrono il vantaggio di essere perfettamente adattabili all'ecosistema orale umano.

## BIBLIOGRAFIA

1. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol.* 2006;100(6):1171-85.
2. de Vrese M, Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
3. Gueimonde M, Salminen S. New methods for selecting and evaluating probiotics. *Dig Liver Dis.* 2006;38(Suppl 2):S242-7.
4. Food and Health Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002. Available: <ftp://ftp.fao.org/esn/food/wgreport2.pdf> (accessed 2009 Aug 31).
5. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 2:S58-61; discussion S144-51.
6. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(4):658-72.
7. Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci.* 2005;113(3):188-96.
8. Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 2000;130(2S Suppl):403S-409S.
9. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis.* 2007;13(5):443-51.
10. Comelli EM, Guggenheim B, Stingle F, Neeser JR. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *Eur J Oral Sci.* 2002;110(3):218-24.
11. Teanpaisan R, Dahlen G. Use of polymerase chain reaction techniques and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis for differentiation of oral *Lactobacillus* species. *Oral Microbiol Immunol.* 2006;21(2):79-83.
12. Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001;35(6):412-20.
13. Sookkhee S, Chulasiri M, Prachyabrued W. Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens. *J Appl Microbiol.* 2001;90(2):172-9.
14. Björkroth KJ, Schillinger U, Geisen R, Weiss N, Hoste B, Holzapfel WH, et al. Taxonomic study of *Weissella confusa* and description of *Weissella cibaria* sp. nov., detected in food and clinical samples. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2002;52(Pt 1):141-8.
15. Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol.* 2006;33(3):226-32.
16. Sriannual S, Yanagida F, Lin LH, Hsiao KN, Chen YS. *Weissellicin* 110, a newly discovered bacteriocin from *Weissella cibaria* 110, isolated from plaasom, a fermented fish product from Thailand. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(7):2247-50. Epub 2007 Feb 9.
17. Haukioja A, Yli-Knuutila H, Loimaranta V, Kari K, Ouwehand AC, Meurman JH, et al. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol.* 2006;21(5):326-32.
18. Meurman JH, Antila H, Salminen S. Recovery of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium. *Microbiol Ecol Health Dis.* 1994;7(6):295-8.
19. Yli-Knuutila H, Snäll J, Kari K, Meurman JH. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol.* 2006;21(2):129-31.
20. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007;369(9555):51-9.
21. Gedalia I, Ionat-Bendat D, Ben-Mosheh S, Shapira L. Tooth enamel softening with a cola type drink and rehardening with hard cheese or stimulated saliva in situ. *J Oral Rehabil.* 1991;18(6):501-6.
22. Jensen ME, Wefel JS. Effects of processed cheese on human plaque pH and demineralization and remineralization. *Am J Dent.* 1990;3(5):217-23.
23. Kang MS, Chung J, Kim SM, Yang KH, Oh JS. Effect of *Weissella cibaria* isolates on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Caries Res.* 2006;40(5):418-25.
24. Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrius* in vitro. *Eur J Oral Sci.* 1995;103(4):253-8.
25. Petti S, Tarsitani G, Simonetti D'Arca A. Antibacterial activity of yoghurt against viridans streptococci in vitro. *Arch Oral Biol.* 2008;53(10):985-90. Epub 2008 Jun 9.

26. Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlström A, Meurman JH, et al. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch Oral Biol.* 2002;47(11):799-804.
27. Caglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Investig.* 2007;11(4):425-9. Epub 2007 Jun 16.
28. Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki K, Darmawan S, et al. Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol.* 2004;95(2):219-23.
29. Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, Sandalli N, Twetman S. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontol Scand.* 2006;64(5):314-8.
30. Houle MA, Grenier D. Maladies parodontales : connaissances actuelles. Current concepts in periodontal diseases. *Médecine et maladies infectieuses.* 2003;33(7):331-40.
31. Koll-Klais P, Mändar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarström L, Mikelsaar M. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(6):354-61.
32. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic Lactobacillus reuteri. *Swed Dent J.* 2006;30(2):55-60.
33. Gänzle MG, Holtzel A, Walter J, Jung G, Hammes WP. Characterization of reutericyclin produced by Lactobacillus reuteri LTH2584. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66(10):4325-33.
34. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by Lactobacillus reuteri. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(12):1854-8.
35. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;32(2):105-10.
36. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J. Live Lactobacillus reuteri is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. *Infect Immun.* 2004;72(9):5308-14.
37. Peña JA, Rogers AB, Ge Z, Ng V, Li SY, Fox JG, et al. Probiotic Lactobacillus spp. diminish Helicobacter hepaticus-induced inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun.* 2005;73(2):912-20.
38. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, et al. Anti-inflammatory effects of Lactobacillus brevis (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis.* 2007;13(4):376-85.
39. Narva M, Halleen J, Väänänen K, Korpela R. Effects of Lactobacillus helveticus fermented milk on bone cells in vitro. *Life Sci.* 2004;75(14):1727-34.
40. Shimazaki Y, Shirota T, Uchida K, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, et al. Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol.* 2008;79(1):131-7.
41. Scully C, Greenman J. Halitosis (breath odor). *Periodontol 2000.* 2008;48:66-75.
42. Kazor CE, Michell PM, Lee AM, Stokes LN, Loesche WJ, Dewhirst FE, et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):558-63.
43. Hyink O, Wescombe PA, Upton M, Ragland N, Burton JP, Tagg JR. Salivaricin A2 and the novel lantibiotic salivaricin B are encoded at adjacent loci on a 190-kilobase transmissible megaplasmid in the oral probiotic strain Streptococcus salivarius K12. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(4):1107-13. Epub 2006 Dec 28.
44. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, Speiser G, Tagg JR. A preliminary study of the effect of probiotic Streptococcus salivarius K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol.* 2006;100(4):754-64.
45. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using Streptococcus salivarius probiotics. *Oral Dis.* 2005;11 Suppl 1:29-31.