

Correspondence address
Yazışma adresi

Musa Kazım ÜÇÜNCÜ
Altınbaş Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
ucuncumusakazim@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 03 Ağustos 2023
Kabul Tarihi / Accepted : 13 Kasım 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Üçüncü MK., Yazıcıoğlu O., Güven K.
Marketlerden Satın Alınabilecek
Çocuk Diş Macunlarının Oluşturan
Bileşenlerin Analizi
Akd Tıp D 2024;10(3): 470-484

Musa Kazım ÜÇÜNCÜ
Altınbaş Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2352-8532

Oktay YAZICIOĞLU
İstanbul Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6139-802X

Kerem GÜVEN
Serbest Diş Hekimi,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4227-1506

Marketlerden Satın Alınabilecek Çocuk Diş Macunlarını Oluşturan Bileşenlerin Analizi

Analysis of the Ingredients of Children's Toothpastes Available for Purchase in Supermarkets

ÖZ

Amaç:

Diş macunu, diş plağını temizlemede en önemli araçlardan biridir ve ağız ve diş hijyeni uygulamalarının ayrılmaz bir parçasıdır. Bu çalışmanın amacı, piyasada bulunan çocuk diş macunlarının içeriklerini incelemek ve bu içeriklerin macunlar arasındaki yaygınlıklarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler:

İstanbul'daki beş süpermarket ziyaret edilerek market raflarında yer alan çocuk diş macunları bu çalışmanın kapsamına alındı. Diş macunu içerikleri bir Excel veritabanında kaydedildi. Diş macunu oluşturan her bileşene ait literatür verilerini derlemek için Google Scholar, PubMed ve ScienceDirect veritabanları kullanıldı. Her bir içeriğin tüm diş macunları arasındaki bulunma oranı yüzde cinsinden belirlendi.

Bulgular:

Market raflarında altı diş macunu markasına ait on beş farklı isimde diş macunu tespit edildi. Bu diş macunlarını oluşturan toplamda altmış iki farklı bileşen belirlendi. Altmış iki bileşenden kırk yedi tanesinin literatüre göre vücut ve çevre dokular için iritan, toksik veya yan etki oluşturabileceği belirlendi. Sodyum florürün diş macunları arasında farklı ppm'lerde bulunduğu (n=3; ≥ 1450 ppm ve n=1; 700 ppm); sodyum sakkarin, sodyum lauril sülfat (n=6; %40), titanyum dioksit (n=3; %20) ve paraben (n=2; %13,3) gibi olumsuz etki oluşturabilecek bileşenlerin de diş macunlarının içeriğinde yer aldığı saptandı.

Sonuç:

Çoğu diş macununun zararlı ve olumsuz etkiler oluşturabilecek çeşitli bileşenler içermesi kayda değer ve dikkat çekici bir durum olup; bu içeriklerin kullanımının mümkün olduğunca azaltılması sadece ağız diş sağlığı değil, genel sağlık ve toplum sağlığı açısından da önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Ağız diş sağlığı, Çocuk diş macunu, Diş macunu içeriği, Toksikoloji, Yan etki

ABSTRACT

Objective:

Toothpaste stands as a paramount instrument in eradicating dental plaque and remains an intrinsic component of oral and dental hygiene regimens. The primary objective of this investigation is to scrutinize the constituents of children's toothpaste products accessible in the market and ascertain the prevalence of these components across various brands.

Material and Methods:

Five supermarkets located in Istanbul were surveyed, and children's toothpaste products displayed on the market shelves were incorporated in this research. The constituents of the toothpaste were documented in an Excel database. In order to gather relevant literature data pertaining to each component present in the toothpaste, Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect databases were employed. The occurrence of each ingredient across all toothpaste brands was calculated as a percentage.

Results:

Fifteen different toothpaste products from six brands were identified on the market shelves. A total of sixty-two different components were found in these toothpaste products. Among these components, forty-seven were determined to have the potential to induce irritation, toxicity, or adverse effects on body and environmental tissues based on the literature. Sodium fluoride was found in different ppm among the toothpastes (n=3; ≥ 1450 ppm & n=1; 700 ppm); toothpastes also contained potentially harmful ingredients such as sodium saccharin, sodium lauryl sulfate (n=6; 40%), titanium dioxide (n=3; 20%), and paraben (n=2; 13.3%).

Conclusion:

The notable prevalence of diverse deleterious and unfavorable constituents in numerous toothpaste products represents a salient and disconcerting matter. Mitigating the utilization of these elements is not only imperative for oral and dental well-being but also pivotal for overall health and societal welfare.

Key Words:

Oral and dental health, Children's toothpaste, Toothpaste ingredients, Toxicology, Adverse effects

GİRİŞ

Diş çürükleri, çocuklarda sıklıkla görülen hastalıklardan biri olup; çeşitli ağız bakım ürünleri bu mücadelede önemli bir rolü üstlenmektedir (1). Diş ve çevre dokulardaki dental hastalıkların baş sorumlusu olan dental plağın diş fırçası, diş ipi, dil kazıyıcısı ve arayüz fırçası gibi mekanik; diş macunu ve ağız bakım suları gibi kimyasal ajanlar kullanılarak ortadan kaldırılması optimum ağız hijyenini sağlamak adına esastır (2, 3). Diş macunları, ağız ve diş sağlığını korumak adına yaygın olarak kullanılan, hekim tavsiyesi ve marka bilinirliği ile kolay ulaşılabilen günlük ağız bakım ürünleri olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

İdeal ağız hijyenini elde edebilmek için diş çürüğü ve periodontal problemlerin önüne geçilebilmesi gerekmektedir. Özellikle çocuklarda sadece diş fırçalama etkinliği ile değil bunun yanı sıra florlu diş macunu kullanımıyla da dental hastalıkların önüne geçerek optimum ağız hijyeninin sağlanabilmesine katkı yapmaktadır (5). Yapısında flor gibi terapotik etkinliğe sahip bileşen ihtiva eden diş macunlarının birbirinden farklı abraziv, nemlendirici, hassasiyet giderici, bağlayıcı, tatlandırıcı, aktif bileşenler vb. gibi materyaller ile bir araya gelerek oluşturulduğu ifade edilmiştir (6). Diş macunları her ne kadar antibakteriyel ve plak oluşumunu inhibe edici özelliklere sahip olsa da; içerdikleri bazı bileşenler nedeniyle bireylerin ağız mukozası ve ağız florası üzerinde toksik veya yan etkilere neden olabilmektedir (7). Çocuklarda yutkunma refleksinin tam anlamıyla gelişmediği durumlarda (altı yaşa kadar) kullanılan diş macunlarının yutulabilme ihtimalinin olması bu açıdan sakıncalı bir durumu beraberinde getirmektedir (8). Bu bağlamda flor, çürük oluşumunu önlemede en etkili yöntemlerden biri kabul edilse de, florun son yıllarda diş macunlarında yer alıp almaması ve macun içindeki miktarı tartışmalı konuma gelmiştir (9). Florun haricinde; sürfaktan ve köpürtücü etkisi olan sodyum lauryl sülfat (SLS), tüp içindeki macunu mikroorganizmalara karşı korumak adına kullanılan metilparaben, macuna alışılagelmiş beyaz rengini veren titanyum dioksit vb. gibi çeşitli amaçlarla diş macunu içinde kullanılan ajanların insan ve çevre sağlığı açısından tehdit unsuru olduğu son yıllarda üzerine düşülen ve bu alanda çalışması yapılan konulardandır (6, 10, 11). Daha önce herhangi bir popülasyonda satın alınabilecek durumdaki diş macunlarını oluşturan bütün bileşenlere yönelik; bileşenlerin ne amaçla macun içinde yer aldığı ve olası yan etkilerini irdeleyen geniş kapsamlı bir çalışma yapılmamış olup, benzer nitelikte bir çalışma gargaralar üzerine Polonya'da gerçekleştirilmiştir (12).

Bu çalışmada, Türkiye'nin en yüksek pazar payına sahip beş büyük marketinin ağız bakım ürünleri reyonlarında bulunan tüm diş macunlarının içeriklerinin incelenmesi ve diş macunlarını oluşturan her bir bileşenin tüm macunlar arasında hangi sıklıkta bulunduğu belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca, her bir bileşenin diş macunu içinde bulunma amacı ve potansiyel yan etkileri literatür desteğiyle ifade edildi. Seçilecek marketlere; bireylerin daha sık zi-

yaret etme olasılığı göz önünde bulundurularak, Rekabet Kurumu tarafından hazırlanan "Türkiye Hızlı Tüketim Malları Perakendecilik Sektörü İnceleme Ön Raporu" doğrultusunda karar verildi (13).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Etik Kurul Onay Belgesi almayı gerektirecek insan veya hayvana ait herhangi bir doku, tükürük, organ vb. materyal kullanılmamıştır. Eylül 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışmada Rekabet Kurumu tarafından hazırlanan ön araştırma çalışmasının sonuçları baz alınarak, ülke genelinde pazar payını domine eden ve önde gelen süpermarket zincirlerinin, İstanbul'un her ilçesindeki en büyük mağazaları ziyaret edildi. Öncelikle ilgili mağazaların ağız bakım reyonlarında bulunan çocuklar için özelleştirilmiş diş macunları not edildi. Her diş macunun etiketinde yazan içerikler kayda alındı. Toplamda sadece on beş farklı çocuk diş macununun varlığı tespit edildi. Kapsamlı bir analiz yapabilmek adına her diş macunun ismi, etiketi, kullanım amacı dijital ortamda toplandı ve bir Excel dosyası oluşturuldu. Diş macunlarını oluşturan her bir bileşen alfabetik olarak sıralandı ve PubMed, GoogleScholar, ScienceDirect gibi bilimsel arama motorları kullanılarak literatür taraması gerçekleştirildi. Not edilen her bir benzersiz bileşenin macun içindeki kullanım amaçları ve insan vücudu üzerine potansiyel yan etkileri belirtildi. Ayrıca analizi yapılan her bir bileşenin bu çalışmada yer alan tüm macunlar arasındaki bulunma sıklığı da hesaplandı (Tablo I).

BULGULAR

Bu çalışmada market raflarında bulunan farklı yaş grupları için üretilmiş altı farklı markanın toplamda on beş çeşit diş macunu yer aldı (n=15). Araştırmadaki diş macunu markaları şu şekilde sıralandı: Banat, Colgate, DK Dent, Oral-B, ROCS ve Sensodyne. Toplamda altmış iki benzersiz diş macunu içeriği belirlenirken; bu içeriklerin kırk yedi tanesinin dental, medikal, vaka veya farmasotik çalışmalarda test edilerek insan vücudu için yan etkiler oluşturabileceği kanıtlanmış ve bu çalışmalar PubMed, ScienceDirect ve Google Scholar bilimsel arama motorlarında yer edinmiştir. Geride kalan on beş içerikten dört tanesinin (O-cymen-5-ol, Hidroksipropil metilsellüloz, Kalsiyum gliserofosfat, Lonicera Caprifolium ekstraktı) toksik veya yan etki oluşturabilme ihtimaline karşın yapılan çalışmalar doğrultusunda diş macunu ve benzeri kişisel bakım ürünleri içinde güvenle kullanılabilirliği yine de ileriye dönük çalışmaların yapılmasının önerildiği gözlemlendi. On bir içerik içinse (Aroma, Dikalsiyum fosfat dihidrat, Fosforik asit, Limon esansı, Magnezyum klorür, Mica, Polietilen glikol (PEG) -6, -8 ve -12, Sodyum karbonat, Sorbitol) yukarıda verilen arama motorlarında yan etki veya insan vücudunda hasar oluşturabilecek herhangi bir etkinin tespit edildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Elde edilen verilere göre sodyum florürün ppm değerinden bağımsız olarak altı adet diş macunun içeriğinde yer aldığı, bu altı macunun üç tanesinde ≥ 1450 ppm oranında bulunduğu belirtilmiş olup, iki tanesinde ise hangi oranda bulunduğu firma tarafından belirtilmemiştir.

Tablo.I Çocuk diş macunları içindeki bileşenler

Bileşen tipi	Macunlar arasında bulunma sıklığı	Macun içinde bulunma amacı	Olası yan etki
2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol	1 (%6,66)	Koruyucu (formaldehit salıcı), bakterisit (64,65)	Formaldehite duyarlı bireyde iritan, alerjik kontakt dermatit (65)
O-cymen-5-ol	2 (%13,3)	Antimikrobiyal ve koruyucu (12,66)	Bulunmadı (67)
Arjinin	1 (%6,6)	Hassasiyet giderici (68)	Yararlı veya yararsız oral mikrobiyotada metagenomik değişiklik, sindirim sistemine iritan (69,70)
Aroma	14 (%93,3)	Tatlandırıcı	
Benzil alkol	3 (%20)	Dental plak oluşumunu engeller, koruyucu (12,71)	Düşük seviyede genel toksisite ve deri için iritan (72)
Brillant Blue FCF (CI42090)	4 (%26,6)	Renklendirici (73)	Düşük toksik etkili olup sentezlenmiş hidroksiapatit nanopartikülleri tarafından adsorbe edilebilir (73,74)
Clay	2 (%13,3)	Mineral esaslı fonksiyonel doldurucu (75)	İnsan vücudu için olmasa da sucul organizmalar için düşük toksisite göstermiştir (75)
Copper Fitalosiyani (CI 74160)	1 (%6,6)	Mavi renkte pigment materyali (62)	İlk defa anne plasentasında mikroplastik olarak bulundu (62)
D&C Red No. 30 (CI 73360)	1 (%6,6)	Renklendirici (76)	Baş ağrısı, astım ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir (61)
Dikalsiyum fosfat dihidrat	1 (%6,6)	Çürük önleyici (77)	Bilinmiyor
Fosforik asit	1 (%6,6)	Asidik tat, pH düzenleyici (64,78)	Bilinmiyor
Gliserin	9 (%60)	Nem düzenleyici (79)	Karaciğer ve böbrek üzerine toksik etkili (80)
Hidrat silika	11 (%73,3)	Dental plağı kaldırma ve diş renklenme üzerine etkili (81)	Demineralize olmuş yumuşak minere kopmalar meydana getirebilir (82)
Hidroksiasetofenon (4-hidroksiasetofenon)	2 (%13,3)	Koruyucu ve sentetik anti-oksidan (83)	Toksikliği üzerine sınırlı bilgi var, kontakt alerji (84,85)
Hidroksipropil metilsellüloz	1 (%6,6)	İlaç salınımı (Drug delivery system) ve etken maddenin etkinliğini artırıcı amaçla kullanılır (86)	Toksik değil (87)
Kalsiyum gliserofosfat	4 (%26,6)	Çürük önleyici (88)	Güvenli bir bileşen olduğu ifade edilmiştir (89)
Kalsiyum karbonat	1 (%6,6)	Renklenme önleyici ve dental plak kaldırıcı, anti-çürük etkinlik (90-92)	Süt-alkali sendrom, periodontal dokuları irite etmeden plak kaldırır (92,93)

Tablo.I Devamı

Karbomer	2 (%13,3)	Bağlayıcı, kıvam artırıcı, karbomer oranının artışı stannöz iyonunun daha fazla deposizyonu/tutulumunu sağlar (94,95)	Çeşitli vücut organları ve dokuları için iritan (96)
Kokamidopropil betain	7 (%46,6)	Amfoterik sentetik deterjan, köpürtücü (6,97)	Orta seviyede deride dermatit, insan gingival fibroblast hücrelerine sitotoksik (>%90) (52,97)
Limon esansı	7 (%46,6)	Tat ve koku verici	
Lonicera Caprifolium ekstraktı	1 (%6,6)	Belirli oranlarda bakteriyostatik ve fungistatik etkinlik & koruyucu, Antioksidan-antinosiseptif – iyileştirici etki (98,99)	Allerjen ve toksik sınıfa alınmamış (100)
Lonicera Japonica ekstraktı	1 (%6,6)	Belirli oranlarda bakteriyostatik ve fungistatik etkinlik & koruyucu (99)	Düşük akut ve subakut toksisite (101)
Magnezyum klorür	3 (%20)	Remineralizasyon (102)	Bilinmiyor
Metilparaben	1 (%6,6)	Koruyucu (48)	Östrojen benzeri davranarak endokrin sistemi kilitler, üriner sistemde birikir (10,52)
Mica	1 (%6,6)	Orta seviye aşındırıcı, plak kaldıracı (103)	Bilinmiyor*
Ojenol	1 (%6,6)	Analjezik, antimikrobiyal, aromatik (104)	Kontakt alerjik olabilir (yeterli bilgi yok) (105)
PEG-6	1 (%6,66)	Emülsifiyer, penetrasyon artırıcı (106)	Çalışma yok**
PEG-8	1 (%6,6)	Emülsifiyer, penetrasyon artırıcı (106)	Çalışma yok**
PEG-12	3 (%20)	Nemlendirici, emülsifiyer (106)	Çalışma yok**
Poloxamer 407	1 (%6,6)	Aktif ajanların ve etken maddenin taşınması, mikroorganizma tutunmasının engellenmesi (107,108)	Akut veya subkronik toksisite yapabilir (108)
Polisorbat 80	2 (%13,3)	Çözücü (109)	Sindirim sistemindeki epitelyal hücreler için iritan (108)
Polisorbat 20	1 (%6,6)	Çözücü (109)	Sindirim sistemindeki epitelyal hücreler için iritan (108)
Populus Tremuloides Bark ekstraktı	2 (%13,3)	Antioksidan (110)	Kontakt dermatit (111)
Potasyum hidroksit	2 (%13,3)	Alkali, koruyucu-antimikrobiyal (112,113)	Major yan etki söz konusu değil, yanma ağrı ve renk değişikliği (113)
Potasyum sorbat	2 (%13,3)	Koruyucu (114)	Aşırı duyarlılık reaksiyonu (46)
Propolis ekstraktı	1 (%6,6)	Antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar (115,116)	Lokalize veya sistemik kontakt dermatit (117)
Propilen glikol	1 (%6,6)	Nem düzenleyici (95)	Çeşitli organlar için iritan ve toksik (10)
Propilparaben	1 (%6,6)	Koruyucu-antimikrobiyal (51)	Östrojen benzeri davranır, kanser tetikleyici, endokrin sistemde bozulma (10,50)

Tablo.I Devamı

PVP (Polivinilpirolidon)	1 (%6,6)	Dış lekelenmeleri kaldırır, yeniden oluşumunun önüne geçer (118,119)	İnsan ve çevre sağlığı için tehlikeli, dış macunu içindeki oranı azaltılmalıdır (120)
Salvia Officinalis ekstraktı	1 (%6,6)	Antibakteriyel, plak ve halitosis önleyici, antiinflamatuvar, antikandidal (121)	Nörolojik semptomlar, hipereksitabilite, tonik-klonik nöbet (122)
Sellüloz	7(%46,6)	Vizkozite ve reolojik özellik düzenleyici (6)	Genetik açıdan mikrobiyatayı etkileyerek bağırsak iltihabı yapabilir (123)
Silika	4 (%26,6)	plak ve dış renklenme kaldırıcı (81)	Formülasyonuna göre istenmeyen dış abrazyonu yapabilir (124)
Sinnamal	2 (%13,3)	Esans, C. albicans üzerine etkili (12,125)	Nefeste sinnamaldehit miktarı artışı (126)
Sitrik asit	1 (%6,6)	Ağız kuruluğunu önler (127)	Halitosis, demineralizasyon ve dentin hassasiyeti, Yanan ağız sendromu (128–130)
Sodyum benzoat	6 (%40)	Koruyucu (47)	Gingival fibroblast hücrelerine sitotoksik etkili (52)
Sodyum bikarbonat	1 (%6,6)	Köpürme ve leke kaldırıcı etki, anti-gingivitis etkinlik (10,131)	Eroziv etkinlik, dentin hassasiyeti ve periodontal çekilme (132,133)
Sodyum karbonat	1 (%6,6)	Beyazlatıcı (103)	Bilinmiyor
Sodyum florür (NaF) ≥ 1450 ppm	3 (%20)	Karyostatik etkinlik (6)	İskeletsel, dental ve bazı sistemik rahatsızlıklar (33)
Sodyum hidroksit	2 (%13,3)	pH düzenleyici (134)	Bazı epitelyal hücreler için yan etkili (135)
Sodyum lauril sülfat	6 (%40)	Sürfaktan, kıvam verici, köpürücü (136)	insan vücudu için iritan, oral hücrelere toksik (39,137)
Sodyum lauril sarkozinat	2 (%13,3)	Sürfaktan (36)	Tükürük ve sindirim sistemindeki bazı enzimleri inhibe eder (138)
Sodyum fosfat	2 (%13,3)	Remineralizasyon, beyazlatıcı (139,140)	Fosfat toksisitesi (141)
Sodyum sakkarin	10 (%66,6)	Tatlandırıcı (142)	Kanserojen, allerjen (143,144)
Sorbitol	9 (%60)	Tatlandırıcı (145)	Bilinmiyor
Stevia Rebaudiana Leaf ekstraktı	2 (%13,3)	Karyojenik olmayan bio-tatlandırıcı, antioksidan-antiinflamatuvar, antiplak etkinlik (146–149)	Düşük kalp atış hızı, vazodilatör etki, spermatogenezisi azaltır (150,151)
Tetrasodyum pirofosfat	1 (%6,6)	Anti-tartar (152)	Göz ve deri için iritan (153)
Tilia Cordata Flower ekstraktı	1 (%6,6)	Sedatif etkinlik (154)	Kaşıntı, eritem, rinokonjonktivit (155)
Titanyum dioksit	3 (%20)	Renkendirici (6)	Birçok organ ve doku için hasar yapıcı (11)
Trisodyum fosfat	2 (%13,3)	Lekelenmeleri kaldırır, anti-plak etkinlik (156)	Fosfat toksisitesi (141)
Xanthan sakızı	8 (%53,3)	Kıvamaştırıcı, stabilizatör (95)	Grip benzeri problemlere yol açar (157)
Xylitol (ksilitol)	7 (%46,6)	Çürük önleyici (158)	Belli dozdan fazlası gastrointestinal problemlere yol açar (159)

* Mica üretimi aşamasında çalışan işçilerin Fibrotik pnömoconiosis hastalığına yakalandığı literatürde kayıt altına alınmıştır (160)

** Bazı PEG türlerinin (PEG/PPG-17/6, PEG-40, PEG-60) düşük de olsa toksik etkisi olabileceği belirtilse de genel olarak PEG ürünlerinin kozmetik ve kişisel bakım ürünleri içinde kullanımı açısından güvenilir olduğu söylenmektedir. Spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır (106).

Bir diş macununun da ise 700 ppm oranında sodyum florür bulunduğu ifade edildi. Diş macunları içinde ortak olarak en sık rastlanan bileşenler sırasıyla; Aroma (n=14), Hidrat silika (n=11), Sodyum sakkarin (n=10), Sorbitol (n=9), Xanthan sakızı (n=8), Kokamidopropil betain (n=7), ve SLS (n=6) şeklinde yer aldı. Bu çalışmadaki diş macunlarının içeriklerini oluşturan altmış iki adet benzersiz bileşenin adı, kullanım amacı, olası yan etkileri ve macunlar arasındaki görülme sıklığı Tablo 1'de gösterildi.

TARTIŞMA

Dünya çapında en sık görülen hastalıklardan biri olan diş çürüğünün üç milyardan fazla insanı etkilediği, ayrıca her ne kadar yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilse de, yetişkin ve yaşlı bireyler gibi adolesanların yüksek oranda periodontal hastalığa sahip olduğu bilindiğinden; ağız hastalıklarıyla mücadelede en etkin rol oynayan enstrümanların diş macunu ve diş fırçası kullanımı olduğu yadsınamaz boyuttur (6,14–17). Ülkemizde 2018 yılında gerçekleştirilen kapsamlı bir ağız diş sağlığı profili çalışmasında beş yaş grubunun %30'dan fazlasının günlük şeker tüketiminin fazla ve bu yaş grubunun çürük prevalansının %65'e yakın olduğu, ayrıca bu yaş grubundaki bireylerin neredeyse tamamının diş macunu kullandığı (%97,5); 12 yaş grubunda ise diş macunu kullanımının %99,2'lik bir orana sahip olduğu ve bu yaş grubunun çürük prevalansının önceki çalışmalara oranla %60'lardan %46,6 seviyesine indiği gözlenmiştir (18). Bu sonuçlardan hareketle ağız sağlığını korumak ve optimum seviyede tutmak adına çok sayıda kompleks ve farklı içeriklerin bir araya gelerek diş macunlarının oluşturulduğu ve bunun ağız hastalıkları ile mücadelede en etkin silah olarak kullanıldığı söylenebilir (6). Bunların haricinde küçük yaşta çocuklarda diş macunu yeme-yutma vakalarına rastlanabilmektedir (19–21). Pediatrik hastalarda diş macunu tüketimi sonrası toksisite riskine dikkat edilmelidir. Özellikle flor toksisitesi sonrası kardiyorespiratuvar durumun izlenmesi, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi zorunludur (19). Bu bağlamda diş macunlarının içeriklerinin bilinmesi ve etken maddelerin tanınması, diş macunu bileşenlerinin yaratabileceği yan etkilerin veya oluşturabileceği olası toksik reaksiyonların irdelenmesi halk sağlığı açısından önem teşkil etmektedir. Ayrıca sadece diş hekimlerinin değil, diğer sağlık çalışanları ve ebeveynlerinde bilgi düzeyini artırarak bir toplum bilinci oluşturabilmek adına bu çalışma tertiplenmiştir.

İstanbul ili genelinde çocuk bireylerde yapılan çalışmalarda toplumun çürük durumunu analiz etmeye yarayan; çürük, çürük sebebiyle çekilmiş ve restorasyon görmüş dişlerin toplamını ifade eden bir indeks olan DMF-T / dmf-t (Decayed-Missing due to caries-Filled) indeksi değerleri, bu değerlerin ebeveynlerin DMF-T değerleri ile olan ilişkisi farklı yöntemlerle irdelenmiş ve bu çalışmalarda düşündürücü sonuçlar ortaya konulmuştur (22). Çocukların DMF-T / dmf-t değerlerinin yaş, bilgi seviyesi, annenin oral hijyen farkındalığı ve anne DMF-T değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde birbirini etkile-

diği tespit edilmiştir. Anneyle adolesan arasında tutarlılık duyguları korelasyon gösterdiği ve annenin eğitim seviyesi ile DMF-T değerleri arasında ilişki saptandığı için çocuklara verilecek oral sağlık eğitimlerinin ayrıca anneleri de kapsayacak şekilde olması ağız hijyen farkındalığı oluşturmak için önemli bir adımdır (23–25). Bu yöndeki farkındalığın artması, çürük prevalansı ve periodontal rahatsızlıkların azalmasına yol açacak olan mikrobiyal dental plağın eliminasyonunu sağlayacaktır (26). Hal böyleyken konjonktürel açıdan ele alındığında diş macununa ulaşılabilirlik de önem kazanmaktadır. Çalışmamızda beş süpermarket zincirinden temin edilebilecek çocuk diş macunu sayısının bu denli az oluşu ve tercih edilebilecek marka rotasyonundaki kısıtlılık düşündürücü ve önceki çalışmaların bulgularını destekleyici niteliktedir.

Diş macunları içinde terapotik etkinlik anlamında en sık yer verilen bileşen olan florür sayesinde diş yüzeyindeki demineralizasyon önlenir ve remineralizasyon artırılarak diş çürüğünün önüne geçilir (27). Florun; sodyum monoflorofosfat, kalay florür, sodyum florür gibi çeşitli kimyasal formülasyonları diş macunları içinde görülebilmekte ve başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarının tedavisinde etkin rol üstlenmektedir (28). Bizim çalışmamızda tek tip flor bileşenine rastlanmış olup; sodyum florürün incelenen on beş diş macunundan dokuzunda farklı ppm oranları ile yer aldığı bildirilmiştir. Farklı ppm'lerde bulunan florürün etkinliğinin de farklı olacağı bildirildiği; çocuklarda ve adolesanlarda ≥ 1000 ppm üzerinde florürün diş macunları içinde bulunması gerektiği belirtilmiştir (29). Bizim çalışmamızda 1000 ve üzeri ppm oranında flora sahip üç macun tespit edilmiştir. Florun diş macunları içindeki oranının artırılması bileşenin etkinliğini artırır da; florürün neden olduğu dental florozis, iskeletsel ve sistemik rahatsızlıklar, yüksek dozda alındığında yaşattığı toksisite en ciddi olumsuz etkilerindedir (11, 30). Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmada 5 yaş grubu bireylerin flor içermeyen macun kullanma oranının yaklaşık %9 olduğu; 12 yaş grubunda ise bu oranın sadece %3,5 olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçların aksine yurtdışında florürlü materyallerin kullanımına yönelik sosyal algı; flor içerikli materyalleri tercihin azaldığı, bu materyallerin benimsenmediği ve kullanımının reddedildiği şeklindedir (31, 32).

Ülkemizde sağlık çalışanları üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada bireylere flor hakkında yöneltilen sorulara verilen cevaplara göre; bireylerin yarısı diş macunu içinde florür olmasını tercih etmemekte, bununla birlikte bireylerin %12,3'ü florü zararlı bir bileşen olarak kabul etmektedir (4). Aynı çalışmada florun kullanım amacına yönelik bilgisi olmayan bireylerin sayısı da %34,8 bulunmuştur (4). Florun sadece insan vücuduna değil kontaminasyon sonucu diğer organizmalara ve çevreye olan toksik etkilerinin de son yıllarda detaylıca ele alındığı görünmekte, hücresel ve moleküler düzeyde flor toksisitesi kapsamlı şekilde ele alınmaktadır (33). Flor nedeniyle oral epitelyal hücreler DNA düzeyinde hasar almakta, sistemik olarak alınan flor nedeniyle kalp, böbrek, karaciğer ve ürogenital organlarda patolojik hasarlar meydana gelmektedir (33).

Her ne kadar kanıta dayalı çalışmaların sonuçlarına göre flor elementi ağız hastalıklarıyla mücadelede klinisyenlerin hala en sık başvurduğu enstrüman olarak görülse de; florun neden olduğu yıkım ve toksisiteden ötürü alternatif arayışına gidilmiştir. Bu bağlamda florun yerini alabilecek çeşitli materyallerin diş macunu içinde bulunmasına yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır (34, 35).

Diş macunları içine dental temizliğin etkinliğini artırmak amacıyla köpürtücü, yüzey aktif ve sürfaktan ajanlar olarak tanımlanıp kullanılan sodyum lauril sülfat, sodyum lauril eter sülfat, kokamidoproil betain gibi bileşenler eklenebilmektedir (36). Bu bileşenler anyonik, katyonik veya amfoterik özellikleri sayesinde mikroorganizmaların üremesini inhibe etmekte, yüzey enerjisini düşürerek diş yüzeylerine tutunma yeteneğini azaltmakta ve protein yapılarını denatürasyona uğratmaktadır (37, 38). Yapılan çalışmalar sonucu çeşitli doku ve organlarda hasar ve tahrişe, hücresel düzeyde de bozulmalara neden olduğu bildirilen sodyum lauril sülfat (n=6; %40), kokamidoproil betaine (n=7; %46,6) ve sodyum lauril sarkozinata (n=2; %13,3) çalışmamızda yer alan diş macunları içinde rastlanmıştır (39, 40). Sadece iki diş macununda sodyum lauril sarkozinat ve kokamidopropil betain bileşenlerinin ortak olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Kokamidopropil betain diş macunları içinde sıkça tercih edilen deterjanlardan olup kuru ağız sendromu yapma ve irritasyon açısından daha az zararlı olduğu düşünülse de; in vitro çalışmalarda tam tersinin gözlemlendiği, sodyum lauril sülfattan daha toksik olduğu, keratinositler için sodyum lauril sülfat ile benzer hasarı gösterdiği bildirilmiştir (41-44). Fakat, yapılan bir çalışmada SLS'nin düşük konsantrasyonda bile in vitro hücre hasarı yaptığı, ama buna karşın kokamidopropil betain'in LC50 (test edilen popülasyonun yarısını öldürmek için gereken doz) değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş olması çalışmalar arasında çatışma olduğunun bir göstergesidir (45).

Koruyucu ajanlar birçok kişisel bakım ürünü, kozmetik, sağlık ürünleri içinde yer alarak ürünlerin raf ömrünü uzatmaktadır (46). Paraben ve sodyum benzoat kişisel bakım ürünleri ve diş macunları içinde kullanımına sıklıkla başvurular ajanlardan bazılarıdır (47, 48). Paraben diş macunları içinde metilparaben, etilparaben ve propilparaben olarak yer alabilmektedir (49). Endokrin sistem dengesi bozularak östrojen benzeri etki gösteren parabenlerin önemsiz miktarda salındığı belirtilse de; üriner sistem üzerine yapılan bir çalışmada idrarda paraben bileşenlerine rastlanmıştır (48, 50, 51). Çalışmamızda yer alan diş macunları arasında paraben türevlerinden sadece metilparabene tek bir macunda rastlanmıştır (n=1). Gingival hücrelere zararı olduğu kanıtlanan bir başka koruyucu sodyum benzoatın diş macunlarının neredeyse yarısında bulunması dikkat çekicidir (n=6) (52).

PEG türevi bileşenler son yıllarda popüler olarak diş macunları ve gargaralar içinde emülsifiyer, sürfaktan ve çözücü amaçla kullanılan ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır (12). "PEGylated oil" adı verilen bu yağlar çeşit-

li PEG zincir uzunluklarına sahip olduklarından, ilaçların oral, dermal ve parenteral yolla verilmesinde katkı sağlayabilir (53). PEG'lerin birçok çeşidi olup PEG-6, PEG-8, PEG-12, PEG-40, PEG-60 ve PEG-400 bunlardan bazılarıdır. Yapılan çalışma doğrultusunda bu yağlar arasında PEG-40'nin daha az toksisite gösterdiği ifade edilmiştir (54). Bu ajanlar tek başına yan etki ve toksisite göstermekten uzak olduğu ve antimikrobiyal etkinlik göstermediği; farklı kimyasal çözücülerle bir araya geldiklerinde zararlı etkilerin ortaya çıkmasının kaçınılmaz olabileceği ve bu yöndeki çalışmaların artırılması gerekliliği bildirilmiş, ayrıca PEG-60 gibi makro boyuttaki PEG moleküllerinin suda çözünmesi zor olduğundan düşük oral akut toksisite göstereceği belirtilmiştir (54, 55). Bizim çalışmamızda PEG-6 (n=1), PEG-8 (n=1) ve PEG-12'e (n=2) az sayıda macunda rastlanmıştır. Polisorbattar ise PEG türevleri gibi çözücü ve koku verici olarak kullanılabilir, oral yolla alınan ilaçların sindirim sisteminden emiliminin artmasını teşvik edici bulunmaktadır (56). Fakat bu özellikleri sindirim sistemindeki geçirgenliğin artmasını sağladığı için çeşitli toksik etkilerin oluşabilmesine yol açmaktadır (57). Bu çalışmada yer alan diş macunları arasında polisorbattar 80 (n=2) ve polisorbattar 20'e (n=1) rastlanmış olup her iki bileşenin de az sayıda diş macunu içinde yer aldığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmadaki diş macunlarında yer alan bir başka bileşen ise titanyum dioksittir. Sadece üç diş macununda yer aldığı tespit edilen bu bileşen diş macununa kendine has beyaz rengini vermeye yarayan ajan olup; sadece kişisel bakım ürünü ve diş macunlarında değil, gıda sanayinde yiyeceklere beyaz rengini vermek ve gıdaların parlaklığını artırmak için de kullanılmaktadır (58). Altı yaşından küçük çocuklarda oral yolla alındığı düşünülen titanyum dioksit bağırsak yoluyla emilmiş ve hücresel düzeyde hasarlara neden olmuştur (59). Süt, kahve, sos gibi çeşitli gıda ürünleri yapısında titanyum dioksit barındırmakta ve bu gıdaların tüketimi sonrası vücutta yüksek seviyelere ulaşabileceği düşünülen titanyum dioksitin diş macunlarında kullanılmaktan kaçınmak halk sağlığı ve çocukların sağlığı açısından önemli olabilir (11). Çocuklar için üretilen marketlerden satın alınabilecek diş macunları arasında bu bileşenin az miktardaki macun arasında bulunması bir nebze olsun olumlu karşılanabilir.

Bu çalışmada Brilliant Blue FCF (n=4), Copper Fitalosiyanin (n=1), D&C Red No. 30 (n=1) materyalleri boyar madde (synthetic dye) olarak diş macunları içinde kullanılmıştır. Boyar maddeler gastrointestinal sistemde aromatik parçalara ayrılır ve ortaya çıkan amin ürünleri alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Ayrıca bu boyar maddelerin özellikle çözücü içinde çözüldüğü zaman dokunduğu yüzeylerde renk stabilitesini bozduğu belirtilmiştir (60). D&C Red No.30'un doğal bağırsak florası tarafından aromatik aminlere hızlıca parçalanabilmesi nedeniyle baş ağrısı, astım ve alerjik reaksiyonlara neden olduğu tespit edilmiştir (61). 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada Raman mikrospektroskopisi ile mikroplastik kategorisi altın-

da Copper Fitalosiyanın'ın insan plasentasında bulunması endişe yaratan bir unsurdur (62). Bu bağlamda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından mevcut aralıklarla çeşitli prosedürler oluşturulmakta ve gıda ile ilaçların içine katılacak boyar maddelere yönelik bir sertifikasyon hazırlanmaktadır. Bu sertifikasyonda boyar maddelerin en fazla hangi oranda bulunabileceği belirtilmektedir. Patent Blue V, Allura Red, Sunset Yellow, Fast Green gibi çeşitli boyar maddeler kişisel bakım ürünleri, gıda-yiyecekler ve diş macunlarında çokça kullanıldığından; yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanılarak yapılan bir çalışmada bazı boyar maddelerin vücuda alınma miktarının yasal sınırları aşabileceği endişesi dile getirilmiştir (63).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı; eczanelerden, kozmetik mağazlarından veya çevrimiçi (online) sipariş yoluyla satın alınabilecek çocuk diş macunlarının çalışmada yer almamasıdır. Toplumu oluşturan her bir bireyin çevrimiçi (online) yollardan veya kozmetik mağazalar aracılığı ile diş macunu temini için aynı imkana sahip olamayabileceği düşünülerek her iki yoldan temin edilebilecek diş macunları çalışma kapsamına alınmamıştır. Ülkemizde, birçok gelişmekte olan ülkede olduğu gibi, diş macunu fiyatlarının yüksek olduğu aşıkardır. Eczanelerde indirimli alışveriş yapma olasılığının bulunmaması ve marketlerin düzenlediği kampanyalarla uygun fiyata alışveriş yapılabilme olanağı gözetilerek ve bir standardizasyon sağlamak adına bu çalışma kapsamına sadece İstanbul'daki beş büyük marketin raflarında yer alan diş macunları alınmıştır. Bir başka limitasyon ise marketlerdeki rafların sürekli değişmesidir. Ekonomik durum ve bununla birlikte çevrimiçi (online) alışveriş yönteminin hayatımıza özellikle COVID-19 pandemisinin yarattığı etki ile hızlıca girmesi nedeniyle; çok sayıda, birbirinden farklı ürüne ulaşma imkanı artmakta ve raflarda yer alan diş macunu markaları değişebilmektedir.

SONUÇ

Bu araştırma ile market raflarında ticari olarak satılan çocuk diş macunlarının yapısını oluşturan bileşenler masaya yatırılmış; bu bileşenlerin kullanım amaçları ve potansiyel yan etkileri tespit edilmiştir. Birçok olumsuz sonuca sebebiyet verebilecek bileşenler diş macunları içinde yer almakta ve çocuklar tarafından macunun bilinçsizce yutulması veya aşırı kullanımı sonucu bileşenlerin vücuttaki konsantrasyonun artma olasılığı mevcuttur. Bahsi geçen ve hakkında literatürde potansiyel yan etki veya toksik açıdan etkisinin olup olmadığı bilinmeyen bileşenlerin canlı dokular üzerindeki etkinliği ileri tekniklerle incelenmeli ve ortaya çıkan sonuçlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca klinisyenler için bir diş macununu oluşturan bileşenleri iyi bilmek, bu bileşenlerin ne amaçla kullanıldığını kavramak ve hastanın yaşadığı ağız diş sağlığı probleminin türüne göre doğru diş macununu önerebilmek de hekimlik kavramı gereği elzem konulardan biridir.

Etik Komite Onayı:

Bu çalışmada Etik Kurul Onay Belgesi almayı gerektirecek insan veya hayvana ait herhangi bir doku, tükürük, organ vb. materyal kullanılmamıştır.

Hasta Onamı:

Bu çalışma hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma değildir.

Yazar Katkıları:

Fikir - O.Y.; Tasarım - O.Y., M.K.Ü.; Denetleme - O.Y.; Kaynaklar - O.Y., K.G.; Malzemeler - M.K.Ü., K.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - K.G.; Analiz ve/veya yorum - M.K.Ü.; Literatür Taraması - M.K.Ü., K.G.; Yazıyı Yazan - M.K.Ü.; Eleştirel İnceleme - M.K.Ü., O.Y.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review. *The Journal of the American Dental Association* 2014; 145(2):182–9.
2. Paraskevas S. Randomized controlled clinical trials on agents used for chemical plaque control. *Int J Dent Hyg* 2005; 3(4):162–78.
3. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36(3):177–87.
4. Üçüncü MK, Yıldız SÖ, Ulukapı H. Dental Kaygı ve Ağız Hijyeni Farkındalığı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2023; 12(2):227–37.
5. Bulut ÖE. Diş hekimliği pratiğini ilgilendiren enfeksiyöz hastalıklar. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara. 2005; 154:166.
6. Lippert F. An introduction to toothpaste - its purpose, history and ingredients. *Monogr Oral Sci* 2013; 23:1-14.
7. Ghapanchi J, Kamali F, Moattari A, Poorshahidi S, Shahin E, Rezazadeh F, Khorshidi H, Jamshidi S. In vitro comparison of cytotoxic and antibacterial effects of 16 commercial toothpastes. *J Int Oral Health* 2015; 7(3):39–43.
8. Zohoori FV, Duckworth RM, Omid N, O'Hare WT, Maguire A. Fluoridated toothpaste: usage and ingestion of fluoride by 4 to 6 year old children in England. *Eur J Oral Sci* 2012; 120(5):415–21.
9. Ak AT, Aksoy H, Özdaş DÖ. Türk ailelerinin florlu diş macunu ve topikal flor uygulamaları hakkında bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi: Pilot çalışma. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2018; 39(3):160–4.
10. Mani A, Thawani V. Are all additives of toothpastes rational? *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences* 2019; 24(2):71-4.
11. Rolo D, Assunção R, Ventura C, Alvito P, Gonçalves L, Martins C, Bettencourt A, Jordan P, Vital N, Pereira J, Pinto F, Matos P, Silva MJ, Louro H. Adverse Outcome Pathways Associated with the Ingestion of Titanium Dioxide Nanoparticles-A Systematic Review. *Nanomaterials* 2022; 12(19):3275.
12. Radzki D, Wilhelm-Węglarz M, Pruska K, Kusiak A, Ordyniec-Kwaśnica I. A Fresh Look at Mouthwashes-What Is Inside and What Is It for? *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(7):3926.
13. Kazak EÖ, Koçak İH, Özaktaş E, Kocaman E, Kurdoğlu B, Özkan N. Rekabet Kurulu, <https://www.rekabet.gov.tr/Dosya/geneldosya/htmperekendeciligisektorincelemesionraporu-pdf>. 2021. p. 1–144 FMCG Retail Industry Review in Türkiye, Ankara.
14. Jardim JJ, Alves LS, Maltz M. The history and global market of oral home-care products. *Braz Oral Res* 2009; 23:17–22.
15. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJ, Marcenes W, GBD 2015 Oral Health Collaborators. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res* 2017; 96(4):380–7.
16. Tadjoedin FM, Fitri AH, Kuswandani SO, Sulijaya B, Soeroso Y. The correlation between age and periodontal diseases. *Journal of International Dental and Medical Research* 2017; 10(2):327.
17. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:2146160.
18. Tezel A, Alkan A, Orhan AI, Orhan K. Türkiye Ağız Diş Sağlığı Profili Araştırma Raporu 2018 [Internet]. Ankara; 2021 [cited 2022 Dec 9]. Available from: https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/42552/0/tadspdf.pdf?_tag1=398CC88DDD02EA768C966A034AC-C5F05F6CEB732
19. Nissen M, Sander V, Vahdad MR, Thränhardt R, Tröbs RB. Toothpaste-Ingestion in a 4-Year-Old Girl—A Bagatelle Incident? *Klin Padiatr* 2017; 229(01):46–7.
20. Bentley EM, Ellwood RP, Davies RM. Fluoride ingestion from toothpaste by young children. *Br Dent J* 1999; 186(9):460–2.
21. Cury JA, Tenuta LMA. Evidence-based recommendation on toothpaste use. *Braz Oral Res* 2014; 28:1–7.
22. Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on dental caries: I. Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Reports* (1896-1970). 1938; 751–65.
23. Namal N, Ertemvehid H, Vehid S, Can G. Altı-on iki yaş grubu çocukların diş sağlığını etkileyen anneye ait faktörlerin araştırılması. *Çocuk Dergisi* 2009; 9(3):123–6.

24. İlisulu C, Hızlıoğlu Ö, Koruyucu M, Özkurt S, Bolat E, Seymen F. Diş Çürüğü Deneyimi ile Ergenler ve Anneler arasındaki Tutarlılık Duygusu İlişkisinin Saptanması. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2020; 10(3):338–42.
25. Yıldız E, Şimşek M, Gündoğar Z, Aktan AM. Oral health survey of children referring to Faculty of Dentistry in Gaziantep: Gaziantep Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran çocukların ağız ve diş sağlığı düzeyi. *European Journal of Therapeutics* 2015; 21(2):118–24.
26. Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. *Dental Clinics* 2010; 54(3):441–54.
27. Brown LJ, Wall TP, Lazar V. Trends in total caries experience: permanent and primary teeth. *The Journal of the American Dental Association* 2000; 131(2):223–31.
28. Marinho VCC. Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2009; 10:183–91.
29. Walsh T, Hv W, Am G, Appelbe P, Vcc M, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007868. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (1):CD007868.
30. Küçükeşmen Ç, Sönmez H. Dişhekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 15(3):43–53.
31. Chi DL. Caregivers who refuse preventive care for their children: the relationship between immunization and topical fluoride refusal. *Am J Public Health* 2014; 104(7):1327–33.
32. Milgrom P, Horst JA, Ludwig S, Rothen M, Chaffee BW, Lyalina S, Pollard KS, DeRisi JL, Mancl L. Topical silver diamine fluoride for dental caries arrest in preschool children: A randomized controlled trial and microbiological analysis of caries associated microbes and resistance gene expression. *J Dent* 2018; 68:72–8.
33. Zuo H, Chen L, Kong M, Qiu L, Lü P, Wu P, Yang Y, Chen K. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci* 2018; 198:18–24.
34. Paszynska E, Pawinska M, Gawriolek M, Kaminska I, Otulakowska-Skrzynska J, Marczuk-Kolada G, Rzatowski S, Sokolowska K, Olszewska A, Schlagenhaut U, May TW, Amaechi BT, Luczaj-Cepowicz E. Impact of a toothpaste with microcrystalline hydroxyapatite on the occurrence of early childhood caries: a 1-year randomized clinical trial. *Sci Rep* 2021; 11(1):2650.
35. American Academy of Pediatric Dentistry. Fluoride Therapy. Last Version. 2023 [cited 2023 Jul 13]. Available from: https://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_FluorideTherapy.pdf
36. Tateyama-Makino R, Abe-Yutori M, Iwamoto T, Tsutsumi K, Tsuji M, Morishita S, Kurita K, Yamamoto Y, Nishinaga E, Tsukinoki K. The inhibitory effects of toothpaste and mouthwash ingredients on the interaction between the SARS-CoV-2 spike protein and ACE2, and the protease activity of TM-PRSS2 in vitro. *PLoS One* 2021; 16(9):e0257705.
37. Jelinska A, Zagozdzon A, Recki MG, Wisniewska A, Frelek J, Holyst R. Denaturation of proteins by surfactants studied by the taylor dispersion analysis. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175838.
38. Ohbu K, Jona N, Miyajima N, Mizushima N, Kashiwa I. Evaluation of Denaturation Property of Surfactants onto Protein as Measured by Circular Dichroism. *Journal of Japan Oil Chemists' Society* 1980; 29(11):866-71.
39. Tadin A, Gavic L, Govic T, Galic N, Zorica Vladislavic N, Zeljezic D. In vivo evaluation of fluoride and sodium lauryl sulphate in toothpaste on buccal epithelial cells toxicity. *Acta Odontol Scand* 2019; 77(5):386-93.
40. Nikolaou A, Golfinopoulos SK. The occurrence of "red" substances in "green" household products: A preliminary investigation. *CEST 2017 15th International Conference on Environmental Science and Technology Rhodes*, [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 16]; Available from: https://cest2017.gnest.org/sites/default/files/presentation_file_list/cest2017_00586_poster_paper.pdf.
41. Moore C, Addy M, Moran J. Toothpaste detergents: a potential source of oral soft tissue damage? *Int J Dent Hyg* 2008; 6(3):193–8.
42. Benassi L, Bertazzoni G, Seidenari S. In vitro testing of tensides employing monolayer cultures: a comparison with results of patch tests on human volunteers. *Contact Dermatitis* 1999; 40(1):38–44.

43. Rantanen I, Tenovuo J, Pienihakkinen K, Soderling E. Effects of a betaine-containing toothpaste on subjective symptoms of dry mouth: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2003; 4(2):11–23.
44. Söderling E, Le Bell A, Kirstilä V, Tenovuo J. Betaine-containing toothpaste relieves subjective symptoms of dry mouth. *Acta Odontol Scand* 1998; 56(2):65–9.
45. Cvikl B, Lussi A. Supragingival Biofilm: Toothpaste and Toothbrushes. In: *Monographs in Oral Science* [Internet]. 2020. p. 65–73. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000510201>.
46. Anand SP, Sati N. Artificial preservatives and their harmful effects: looking toward nature for safer alternatives. *Int J Pharm Sci Res* 2013; 4(7):2496–501.
47. Mazur M, Ndokaj A, Bietolini S, Nisii V, Duš-Ilnicka I, Ottolenghi L. Green dentistry: Organic toothpaste formulations. A literature review. *Dent Med Probl* 2022; 59(3):461–74.
48. Ahn GS, Park YD, Yoo SM. The exposure amount of paraben from commercial toothpaste. *International Journal of Clinical Preventive Dentistry* 2014; 10(1):31–6.
49. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and chemical toxicology* 2005; 43(7):985–1015.
50. Qiu Z, Wei F, Sun J, Niu Y, Mei Q, Wei B, An Z, Bo X, Xie J, He M. Theoretical Study of Ozonation of Methylparaben and Ethylparaben in Aqueous Solution. *Journal of Physical Chemistry A* 2020; 124(52):10967–76.
51. Kim S, Lee S, Shin C, Lee J, Kim S, Lee A, Park J, Kho Y, Moos RK, Koch HM, Kim S, Choi K. Urinary parabens and triclosan concentrations and associated exposure characteristics in a Korean population-A comparison between night-time and first-morning urine. *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221(4):632–41.
52. Tabatabaei MH, Mahounak FS, Asgari N, Moradi Z. Cytotoxicity of the ingredients of commonly used toothpastes and mouthwashes on human gingival fibroblasts. *Front Dent* 2019; 16(6):450–57.
53. Burnett CL, Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito D V, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks Jr JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Safety Assessment of PEGylated oils as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2014; 33(4_suppl):13S–39S.
54. Müller HD, Eick S, Moritz A, Lussi A, Gruber R. Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of Oral Rinses in Vitro. *Biomed Res Int* 2017; 2017:4019723.
55. Kojima H, Nakada T, Yagami A, Todo H, Nishimura J, Yagi M, Yamamoto K, Sugiyama M, Ikarashi Y, Sakaguchi H, Yamaguchi M, Hirota M, Aizawa S, Nakagawa S, Hagino S, Hatao M. A step-by-step approach for assessing acute oral toxicity without animal testing for additives of quasi-drugs and cosmetic ingredients. *Curr Res Toxicol* 2022; 4:100100.
56. Di Marzio L, Esposito S, Rinaldi F, Marianecchi C, Carafa M. Polysorbate 20 vesicles as oral delivery system: In vitro characterization. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013; 104:200–6.
57. Dimitrijevic D, Shaw AJ, Florence AT. Effects of Some Non-ionic Surfactants on Transepithelial Permeability in Caco-2 Cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2000; 52(2):157–62.
58. Baan RA. Carcinogenic hazards from inhaled carbon black, titanium dioxide, and talc not containing asbestos or asbestiform fibers: Recent evaluations by an IARC Monographs Working Group. In: *Inhalation Toxicology* 2007; 19(Suppl 1):213–28.
59. Rompelberg C, Heringa MB, van Donkersgoed G, Drijvers J, Roos A, Westenbrink S, Peters R, van Bommel G, Brand W, Oomen AG. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population. *Nanotoxicology* 2016; 10(10):1404–14.
60. Chung KT. Azo dyes and human health: A review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2016; 34(4):233–61.
61. Karimi-Maleh H, Darabi R, Shabani-Nooshabadi M, Baghayeri M, Karimi F, Rouhi J, Alizadeh M, Karaman O, Vasseghian Y, Karaman C. Determination of D&C Red 33 and Patent Blue V Azo dyes using an impressive electrochemical sensor based on carbon paste electrode modified with ZIF-8/g-C3N4/Co and ionic liquid in mouthwash and toothpaste as real samples. *Food and Chemical Toxicology* 2022; 162:112907.
62. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, Papa F, Rongioletti MCA, Baiocco F, Draghi S, D'Amore E, Rinaldo D, Matta M, Giorgini E. Placenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environ Int* 2021; 146:106274.

63. Hasan MA, Hashim ST, Abid SE, Bajlan JS. Determination of the concentration of food azo dyes by high performance liquid chromatography (HPLC). *Curr Res Microbiol Biotechnol* 2018; 6(1):1460–5.
64. Field SQ. *Why There's Antifreeze in Your Toothpaste: The Chemistry of Household Ingredients*. Chicago review press; 2007; 43–4.
65. Timm-Knudson VL, Johnson JS, Ortiz KJ, Yiannias JA. Allergic contact dermatitis to preservatives. *Dermatol Nurs* 2006; 18(2):130.
66. Pizzey RL, Marquis RE, Bradshaw DJ. Antimicrobial effects of o-cymen-5-ol and zinc, alone & in combination in simple solutions and toothpaste formulations. *Int Dent J* 2011; 61:33–40.
67. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-Chloro-m-Cresol, p-Chloro-m-Cresol, Chlorothymol, Mixed Cresols, m-Cresol, o-Cresol, p-Cresol, Isopropyl Cresols, Thymol, o-Cymen-5-ol, and Carvacrol. *Int J Toxicol* 2006; 25(Suppl 1):29-127.
68. Lavender SA, Petrou I, Heu R, Stranick MA, Cummins D, Kilpatrick-Liverman L, Sullivan RJ, Santarpia 3rd RP. Mode of action studies of a new desensitizing dentifrice containing 8.0% arginine, a high cleaning calcium carbonate system and 1450 ppm fluoride. *Am J Dent* 2010; 23(Special Issue):14A-19A.
69. Grimble GK. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. In: *Journal of Nutrition* 2007; 137(6 Suppl 2):1693S-1701S.
70. Carda-Diéguez M, Moazzez R, Mira A. Functional changes in the oral microbiome after use of fluoride and arginine containing dentifrices: a metagenomic and metatranscriptomic study. *Microbiome* 2022; 10(1):1–20.
71. Schmidt S. Mouthwashes and gargles: oral health. *SA Pharmacist's Assistant* 2015; 15(3):8–10.
72. Johnson W, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate. *Int J Toxicol* 2017; 36(3_suppl):5S-30S.
73. Flury M, Flühler H. Brilliant Blue FCF as a Dye Tracer for Solute Transport Studies-A Toxicological Overview. *J Environ Qual* 1994; 23(5):1108-12.
74. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–9.
75. Uddin F. Clays, nanoclays, and montmorillonite minerals. *Metallurgical and Materials Transactions A* 2008; 39(12):2804–14.
76. Miranda-Bermudez E, Harp BP, Barrows JN. Qualitative identification of permitted and non-permitted color additives in cosmetics. *J AOAC Int* 2014; 97(4):1039–47.
77. Sullivan RJ, Masters J, Cantore R, Roberson A, Petrou I, Stranick M, Goldman H, Guggenheim B, Gaffar A. Development of an enhanced anticaries efficacy dual component dentifrice containing sodium fluoride and dicalcium phosphate dihydrate. *Am J Dent* 2001; 14:3A-11A.
78. Brighenti FL, Delbem ACB, Buzalaf MAR, Oliveira FAL, Ribeiro DB, Sasaki KT. In vitro evaluation of acidified toothpastes with low fluoride content. *Caries Res* 2006; 40(3):239–44.
79. Lu Y. Humectancies of d-tagatose and d-sorbitol. *Int J Cosmet Sci* 2001; 23(3):175–81.
80. Self RL. Direct analysis in real time-mass spectrometry (DART-MS) for rapid qualitative screening of toxic glycols in glycerin-containing products. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 80:155-8.
81. Schemehorn BR, Moore MH, Putt MS. Abrasion, polishing, and stain removal characteristics of various commercial dentifrices in vitro. *Journal of Clinical Dentistry* 2011; 22(1):11-8.
82. Ganss C, Marten J, Hara AT, Schlueter N. Toothpastes and enamel erosion/abrasion – Impact of active ingredients and the particulate fraction. *J Dent* 2016; 54:62-7.
83. National Center for Biotechnology Information. PubChem. 2023 [cited 2023 Jun 27]. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 6990, 2',4'-Dihydroxyacetophenone. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4_-Dihydroxyacetophenone.
84. Larramendy M, Soloneski S. Toxicology: new aspects to this scientific conundrum. *BoD–Books on Demand*; 2016.

85. Gatica-Ortega ME, Sanz-Sánchez T, Pastor-Nieto MA. Allergic contact dermatitis from hydroxyacetophenone in an anti-wrinkle facial serum with flare-up reactions triggered by the repeated open application test. *Contact Dermatitis* 2023; 88(5):407–9.
- Zhang Z, Shi Y, Zheng H, Zhou Z, Wu Z, Shen D, Wang Y, Zhang Y, Wang Z, Fu B. A hydroxypropyl methylcellulose film loaded with afcp nanoparticles for inhibiting formation of enamel white spot lesions. *Int J Nanomedicine* 2021; 16:7623–37.
- Ghadermazi R, Hamdipour S, Sadeghi K, Ghadermazi R, Khosrowshahi Asl A. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose-A review. *Food Science and Nutrition* 2019; 7(11):3363–77.
- Cavazana TP, Hosida TY, Sampaio C, de Morais LA, Monteiro DR, Pessan JP, Delbem ACB. Calcium glycerophosphate and fluoride affect the pH and inorganic composition of dual-species biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *J Dent* 2021; 115:103844.
- FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1201>. 1992. Code of Federal Regulations Title 21, Volume 3 Sec. 184.1201 Calcium glycerophosphate.
- Cury JA, Francisco SB, Simões GS, Del Bel Cury AA, Tabchoury CPM. Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on enamel demineralization in situ. *Caries Res* 2003; 37(3):194–9.
- Matheson JR, Cox TF, Baylor N, Joiner A, Patil R, Karad V, Ketkar V, Bijlani NS. Effect of toothpaste with natural calcium carbonate/perlite on extrinsic tooth stain. *Int Dent J* 2004; 54(5 SUPPL. 1):321–5.
- Endoh M, Takayanagi A, Fujiseki M, Eda Y, Itano M, Yano Y. Effects of toothpaste containing granular calcium carbonate on oral health. *Journal of International Oral Health* 2019; 11(5):249.
93. Picolos MK, Orlander PR. Calcium carbonate toxicity: The updated milk-alkali syndrome; report of 3 cases and review of the literature. *Endocrine Practice* 2005; 11(4):272–80.
94. Creeth JE, Goyal C, Qaqish J, Maclure R, Holt JS. Efficacy of an occluding toothpaste on dental hypersensitivity over 14 days. *BDJ Open* 2021; 7(1):26.
95. Vranić E, Lacević A, Mehmedagić A, Uzunović A. Formulation ingredients for toothpastes and mouthwashes. *Bosnian journal of basic medical sciences/Udruzenje basicnih medicinskih znanosti=Association of Basic Medical Sciences* 2004; 4(4):51–8.
96. Kottke MK, Rudnic EM. *Tablet dosage forms, in modern pharmaceuticals*. New York: Marcel Dekker 2002; 437–511.
97. Jacob SE, Amini S. Cocamidopropyl Betaine. *DERM* 2008; 19(3):157–60.
98. Gavit AA, Gagrani MB, Gurav SS, Ayyanar M, Bel-dar VG, Tatiya AU, Surana SJ, Firke SD, Kalaskar MG. Chemical composition and biological activities of *Lonicera caprifolium* L. (Caprifoliaceae) essential oil. *Nat Prod Res* 2024; 38(5):719–26.
99. Varvaresou A, Papageorgiou S, Tsirivas E, Protopapa E, Kintziou H, Kefala V, Demetzos C. Self-preserving cosmetics. *Int J Cosmet Sci* 2009; 31(3):163–75.
100. Kušen M, Stura L, Purgar DD, Poje M, Židovec V. Toxic and allergenic plant species in primary school yards of Zagreb's Lower Town district. *Acta Horticulturae et Regiotecturae* 2022; 25(1):99–106.
101. Thanabhorn S, Jaijoy K, Thamaree S, Ingkaninan K, Panthong A. Acute and subacute toxicity study of the ethanol extract from *Lonicera japonica* Thunb. *J Ethnopharmacol* 2006; 107(3):370–3.
102. Mookhtiar H, Hegde V. Comparative evaluation of surface roughness of teeth after application of remineralizing toothpastes-an in vitro study. *Guident* 2019; 13(1):60–63.
103. Qasthari AI, Irawan B, Herda E. The influence of brushing with theobromine and sodium monofluorophosphate toothpaste on enamel surface resistance to roughness after demineralization. In: *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing 2018; 1073(3): 032005.
104. Shete DD, Patmas MA, Patil SP. Pro-argin technology based formulation of eugenol containing toothpaste. *Indian Journal Pharmaceutical Education and Research* 2020; 54(2):323–8.
105. de Groot A. Contact allergy to (ingredients of) toothpastes. *Dermatitis* 2017; 28(2):95–114.
106. Jang HJ, Shin CY, Kim KB. Safety evaluation of polyethylene glycol (PEG) compounds for cosmetic use. *Toxicol Res* 2015; 31:105–36.

107. Iqbal Z, Ahmad FJ, Jain N, Jain GK, Talegaonkar S, Ahuja A, Khar RK, Ahmad FJ. Dental therapeutic systems. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2008; 2(1):58–67.
108. Carvalho GC, Araujo VHS, Fonseca-Santos B, de Araujo JTC, de Souza MPC, Duarte JL, Chorilli M. Highlights in poloxamer-based drug delivery systems as strategy at local application for vaginal infections. *Int J Pharm* 2021; 602:120635.
109. Chowdhury BR, Bhattacharya S, Deb M, Garai A. Development of Alcohol-free Herbal Mouthwash Having Anticancer Property. *Journal of Herbal* 2013; 2(1):2257–78.
110. Diouf PN, Stevanovic T, Cloutier A. Antioxidant properties and polyphenol contents of trembling aspen bark extracts. *Wood Sci Technol* 2009; 43(5):457–70.
111. Aalto-Korte K, Välimaa J, Henriks-Eckerman M, Jolanki R. Allergic contact dermatitis from salicyl alcohol and salicylaldehyde in aspen bark (*Populus tremula*). *Contact Dermatitis* 2005; 52(2):93–5.
112. Boyko O, Brygadyrenko V. Nematicidal activity of inorganic food additives. *Diversity (Basel)* 2022; 14(8):663.
113. Landis MN. 43 - Topical and Intralesional Antiviral Agents. In: Wolverson SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy (Fourth Edition)* Elsevier 2021. p. 493-503.e4.
114. Bergamo VZ, Donato RK, Nemitz MC, Acasigua GAX, Selukar BS, Lopes W, Lana DFD, Teixeira ML, Teixeira HF, Schrekker HS, Fuentesfria AM. Assessing an imidazolium salt's performance as antifungal agent on a mouthwash formulation. *J Appl Microbiol* 2016; 121(6):1558–67.
115. Morawiec T, Dziedzic A, Niedzielska I, Mertas A, Tanasiewicz M, Skaba D, Kasperski J, Machorowska-Pieniazek A, Kucharzewski M, Szaniawska K, Wieckiewicz W, Wieckiewicz M. The biological activity of propolis-containing toothpaste on oral health environment in patients who underwent implant-supported prosthodontic rehabilitation. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2013; 2013:704947.
116. Vanni R, Waldner-Tomic NM, Belibasakis GN, Attin T, Schmidlin PR, Thurnheer T. Antibacterial Efficacy of a Propolis Toothpaste and Mouthrinse Against a Supragingival Multispecies Biofilm. *Oral Health Prev Dent* 2015; 13(6):531-5.
117. Freedman J, Griggs J, De Padova MP, Tosti A. What's the "buzz" about propolis? Propolis-induced systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2019; 80(1):65–7.
118. Torres CRG, Perote L, Gutierrez NC, Pucci CR, Borges AB. Efficacy of mouth rinses and toothpaste on tooth whitening. *Oper Dent* 2013; 38(1):57–62.
119. Heidari A, Shahrabi M, Shahrabi MS. Efficacy of three toothpastes in iron stain removal from primary teeth. *Int J Clin Pediatr Dent* 2019; 12(1):10.
120. Suppipat S, Hu AH, Trinh LTK, Kuo CH, Huang LH. A comparative life cycle assessment of toothpaste cream versus toothpaste tablets. *Sustain Prod Consum* 2022; 29:357–69.
121. Narayanan N, Thangavelu L. *Salvia officinalis* in dentistry. *Dent Hypotheses* 2015; 6(1):27.
122. Halicioglu O, Astarcioglu G, Yaprak I, Aydinlioglu H. Toxicity of *Salvia officinalis* in a newborn and a child: an alarming report. *Pediatr Neurol* 2011; 45(4):259–60.
123. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017; 66(8):1414–27.
124. Liu H, Tu J. Reduction of extrinsic tooth stain by a toothpaste containing 10% high cleaning silica, 0.5% sodium phytate and 0.5% sodium pyrophosphate: an 8-week randomised clinical trial. *BMC Oral Health* 2021; 21(1):1–7.
125. Taguchi Y, Hasumi Y, Hayama K, Arai R, Nishiyama Y, Abe S. Effect of Cinnamaldehyde on Hyphal Growth of *C.albicans* Under Various Treatment Conditions. *Med Mycol J* 2012; 53(3):199-204.
126. McCartney MM, Thompson CJ, Klein LR, Ngo JH, Seibel JD, Fabia F, Simms LA, Borrás E, Young BS, Lara J, Turlund MW, Nguyen AP, Kenyon NJ, Davis CE. Breath carbonyl levels in a human population of seven hundred participants. *J Breath Res* 2020; 14(4):046005.
127. Twycross RG, Lack SA. *The mouth. Control of alimentary symptoms in far advanced cancer* Edinburgh: Churchill Livingstone 1986; 12–39.
128. Newbrun E. Xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52(3):262–3.

129. Manley KJ. Will mouth wash solutions of water, salt, sodium bicarbonate or citric acid improve upper gastrointestinal symptoms in chronic kidney disease. *Nephrology* 2017; 22(3):213–9.
130. Femiano F, Rullo R, Di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N. A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: A clinical, randomized controlled study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2011; 112(1):e15-20.
131. Mason S, Patil P, Karad V. A Randomised Clinical Study to Evaluate Efficacy on Gingival Health of 62% and 67% Sodium Bicarbonate Toothpastes. *Oral Health Prev Dent* 2021; 19:609–18.
132. Ahrari F, Hasanzadeh N, Rajabi O, Forouzannejad Z. Effectiveness of sodium bicarbonate combined with hydrogen peroxide and CPP-ACPF in whitening and microhardness of enamel. *J Clin Exp Dent* 2017; 9(3):e344-e350.
133. Hara AT, Turssi CP. Baking soda as an abrasive in toothpastes: Mechanism of action and safety and effectiveness considerations. *Journal of the American Dental Association* 2017; 148(11):S27-S33.
134. Abhay S, Dinnimath BM, Hullatti KK. Formulation and spectral analysis of new polyherbal toothpaste. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2014; 4(6):68-74.
135. Malvasio V, Ainoedhofer H, Ackbar R, Hoellwarth ME, Saxena AK. Effects of sodium hydroxide exposure on esophageal epithelial cells in an in vitro ovine model: Implications for esophagus tissue engineering. In: *Journal of Pediatric Surgery* 2012; 47(5):874-80.
136. Barkvoll P. [Should toothpastes foam? Sodium lauryl sulfate--a toothpaste detergent in focus]. *Nor Tannlaegeforen Tid* 1989; 99(3):82–4.
137. Brown RS, Smith L, Glascoe AL. Inflammatory reaction of the anterior dorsal tongue presumably to sodium lauryl sulfate within toothpastes: a triple case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125(2):e17-e21.
138. Bauer CW, La Sala EF. The effect of sodium N-lauroyl sarcosinate and of sodium dehydroacetate on the enzymes of the gastrointestinal tract. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)* 1956; 45(10):675-8.
139. Vertuan M, de Souza BM, Machado PF, Mosquim V, Magalhães AC. The effect of commercial whitening toothpastes on erosive dentin wear in vitro. *Arch Oral Biol* 2020; 109:104580.
140. Sun Y, Li X, Deng Y, Sun JN, Tao D, Chen H, Hu Q, Liu R, Liu W, Feng X, Wang J, Carvell M, Joiner A. Mode of action studies on the formation of enamel minerals from a novel toothpaste containing calcium silicate and sodium phosphate salts. *J Dent* 2014; 42:S30-8.
141. Brown RB, Razzaque MS. Phosphate toxicity and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2018; 1869(2):303-9.
142. Koutojiam P. Sugar substitutes. A publication of the House Committee on Health Care 2005; 3(2):5.
143. Gimba C, Abechi S, Elizabeth O. Investigations of Sodium Lauryl Sulphate and Saccharin Concentrations in Brands of Toothpaste. *Res J Chem Sci* 2014; 4(6):58-61.
144. Zhu Y, Guo Y, Ye M, James FS. Separation and simultaneous determination of four artificial sweeteners in food and beverages by ion chromatography. In: *Journal of Chromatography A* 2005; 1085(1):143-6.
145. Deis RC, Kearsley MW. Sorbitol and mannitol. Sweeteners and sugar alternatives in food technology 2012; 331–46.
146. Ruiz-Ruiz JC, Moguel-Ordoñez YB, Segura-Campos MR. Biological activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni and their relationship to health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57(12):2680–90.
147. Ferrazzano GF, Cantile T, Alcidi B, Coda M, Ingenito A, Zarrelli A, Di Fabio G, Pollio A. Is *Stevia rebaudiana* Bertoni a non cariogenic sweetener? A review. *Molecules* 2015; 21(1):38.
148. Goyal SK, Samsher null, Goyal RK. *Stevia (Stevia rebaudiana)* a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61(1):1–10.
149. Latarissa IR, Barliana MI, Lestari K. A Comprehensive review of *Stevia rebaudiana* Bertoni effects on human health and its mechanism. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* 2020; 10:91-5.
150. Yamada A, Ohgaki S, Noda T, Shimizu M. Chronic toxicity study of dietary stevia extracts in F344 rats. *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)*. 1985; 26(2):169-183_1.

151. Schmandke H. Sweet-tasting steviol glycoside derivatives with antihyperglycaemic and antihypertensive effects. *Ernährungs Umschau* 2004; 51(11):455-458+438.
152. Sowinski J, Battista G, Petrone DM, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR, Proskin HM. A Twelve-Week Clinical Comparison of Two Tartar Control Dentifrices. *Journal of Clinical Dentistry* 2000; 11(3):76-9.
153. NIOSH. Pocket Guide to Chemical Hazards <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0606.html>. 2011. Centers for Disease Control and Prevention. Marinescu E, Elisei AM, Aprotosoiaie AC, Cioancă
154. O, Trifan A, Miron A, Robu S, Ifrim C, Hancianuu M. Assessment of heavy metals content in some medicinal plants and spices commonly used in Romania. *Farmacia* 2020; 68(6):1099–105.
155. Verhulst L, Goossens A. Cosmetic components causing contact urticaria: a review and update. *Contact Dermatitis* 2016; 75(6):333–44.
156. Baig A, He T, Buisson J, Sagel L, Suszcynsky-Meister E, White DJ. Extrinsic whitening effects of sodium hexametaphosphate-a review including a dentifrice with stabilized stannous fluoride. *Compend Contin Educ Dent* 2005; 26(9 Suppl 1):47-53.
157. Sargent E V, Adolph J, Clemmons MK, Kirk GD, Pena BM, Fedoruk MJ. Evaluation of flu-like symptoms in workers handling xanthan gum powder. *Journal of occupational medicine* 1990; 32(7):625–30.
158. Duane B. Xylitol and caries prevention. *Evid Based Dent* 2015; 16(2):37–8.
159. Fontana M, González-Cabezas C. Are we ready for definitive clinical guidelines on xylitol/polyol use? *Adv Dent Res* 2012; 24(2):123-8.
160. Fried KW, DeLeo PC. Demonstrating the protective effect of a 70-year-old occupational exposure limit against pneumoconiosis caused by mica. *Toxicol Ind Health* 2022; 38(2):63–9.