

Midede *H. pylori* Eradikasyon Oranları Oral *H. pylorinin* Dişeti (Periodontal) Tedavisi ile Eliminasyonu ile Artırılabilir mi? Literatür Taraması

Can Gastric *Helicobacter Pylori* Eradication Increase by Eradication of Oral *Helicobacter Pylori* by Periodontal Treatment? Literature Review

Ayla ÖZTÜRK 

Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Periodontoloji Anabilim
Dalı, Kayseri, Türkiye



ÖZ

Periodontal hastalıklar dişi destekleyen dokularda görülen dişler üzerinde yerleşen lokalize mikrobiyal dental plağın sebep olduğu yer kürede oldukça sık rastlanan kronik enfeksiyon hastalıklarıdır. Tedavi edilmediğinde zamanla alveolar kemik kaybı, ataçman kaybı ve dişlerde fonksiyon kaybına neden olabilir ve nihai olarak ise diş kaybı meydana gelebilir. *H. pylori* midede ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilen Gr- spiral şekilli bir patojendir. Kronik gastrikten gastrik kansere kadar geniş yelpazede hastalıklara sebep olabilir Bu nedenle bu potansiyel zararlı bakterinin eliminasyonu önemlidir. Klasik sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisi başlangıçta başarılı olmasına rağmen, artan antibiyotik direnci ve yan etkiler nedeniyle klinik ortamda başarı oranları düşürmüştür. Ayrıca artan rekürens oranları araştırmacıları, *H. pylori* için potansiyel ikincil kolonizasyon odağı aramaya itmiştir. Oral kavitede dental plaktan bu bakterinin kültüre edilmesinden sonra, araştırmalar oral kavitenin *H. pylori* için potansiyel barınak olup olamayacağı hipotezine yönelmiştir. Takip eden çalışmalar *H. pylori*yi oral kavitede tespit edildiğini hatta oral *H. pylori* prevalansının mideden daha yüksek olduğunu bulmuştur. Özellikle dental plak içindeki *H. pylori*ye bir biyofilm yapısı içinde yer aldığından sistemik antibiyotikler etkili olamaz. Bu nedenle periodontal hastalığı gibi mekanik olarak uzaklaştırılması gerekir. Nitekim, klinik çalışmalar midedeki *H. pylori* enfeksiyon tedavisinin midedeki bakteriyi eradike ederken oral kavitedeki bakteriye etki etmediği gösterilmiştir. Gittikçe artan çalışmalar periodontal tedavinin gastrik *H. pylori* eradikasyon tedavisiyle eş zamanlı olarak uygulandığında tedavinin başarısını artırdığını göstermektedir. Bu nedenle gastroenterologlar ile diş hekimlerinin koordineli bir şekilde çalışması gastrik *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarı oranlarını artırabilir. Bu derlemenin amacı oral *H. pylori* varlığı konusundaki delilleri ve ilave periodontal tedavinin mide eradikasyon tedavisine katkısı konusunda en güncel araştırmaları gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Periodontal Tıp, *Helicobacter pylori*, Periodontal tedavi

ABSTRACT

Periodontal diseases are chronic infectious diseases caused by microbial dental plaque localized on teeth. Periodontitis is very common worldwide. When not treated, it can cause alveolar bone loss and attachment loss and lead to loss of function in teeth over time, and the final picture may be tooth loss. *Helicobacter pylori* is a spiral-shaped pathogen that can cause a wide range of diseases ranging from chronic gastric to gastric cancer, primarily colonized in the stomach and gastrointestinal system. Therefore, elimination of this potentially harmful bacterium is important. Although initially conventional systemic eradication therapy was successful, increasing antibiotic resistance and side effects decreased their success rates in the clinical setting. Additionally, increasing recurrence rates have prompted researchers to seek for alternative reservoirs for *Helicobacter pylori*. After isolation of *Helicobacter pylori* from dental plaque by culture method, researchers conducted trials to see whether the oral cavity could be a potential shelter for *Helicobacter pylori*. The following studies have detected *Helicobacter pylori* in the oral cavity. Interestingly, the *Helicobacter pylori* prevalence was higher in the oral cavity than in the stomach.

Geliş Tarihi/Received: 08.03.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2021

Yayın Tarihi/Publication Date: 31.07.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Ayla ÖZTÜRK
E-mail: ayla@erciyes.edu.tr

Cite this article as: Öztürk A. Can Gastric *Helicobacter Pylori* Eradication Increase by Eradication of Oral *Helicobacter Pylori* by Periodontal Treatment? Literature Review. *Curr Res Dent Sci.* 2023;33(3):174-178.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Systemic antibiotics do not affect particularly *Helicobacter pylori* in dental plaque due to its biofilm structure. Therefore, it must be removed mechanically as in periodontal disease. As a matter of fact, clinical studies have shown that *Helicobacter pylori* infection treatment eradicates the bacteria in the stomach but does not affect the bacteria in the oral cavity. Moreover, clinical studies showed that periodontal treatment increases the success rate of gastric eradication therapy when used as an adjunct to the conventional triple eradication therapy. Based on these data, coordination of gastroenterologists with dentists may increase the success rate of gastric *Helicobacter pylori* eradication treatment. Therefore, the aim of this review is to discuss the existing evidence for the presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity and the contribution of periodontal treatment as an adjunct to gastric *Helicobacter pylori* eradication therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, periodontal medicine, periodontal treatment

Periodontitis dişi destekleyen destek dokuların yıkımı ile karakterize diş üzerine yerleşen mikrobiyal dental plağın disbiyozinin sebep olduğu enfeksiyöz hastalıktır.¹ Tedavi edilmediği zaman nihai tablo diş kaybıyla sonuçlanabilir. Dental plak, diş yüzeyinde bulunan bakteri ve tükürük kaynaklı organizmaları içeren, polimer bir matristir.² Bir biyofilm olan dental plak antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı nedeni ile önem taşır. Biyofilm içerisindeki bakterinin antimikrobiyal ajanlara minimal inhibitör konsantrasyonunda laboratuvar kültürüne göre 500 kat daha dirençli olduğu bulunmuştur.³ Oral kavite mikroorganizmaların barınması için elverişli bir ortamdır 700 den fazla bakteri türü bu bölgede yaşayabilirken 400 üzerinde tür ise periodontal cepte tespit edilmiştir.^{4,5} Herhangi bireyde ise yaklaşık 100–200 tür bulunur.⁶ *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) dental plaktan kültür yöntemiyle elde edilmesi,⁷ oral kavitenin *H. pylori* enfeksiyonları için potansiyel bir rezervuar olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır.

H. pylori mide ve duodenum'un çeşitli alanlarında yerleşerek kronik gastritis, peptik ülserle yolaçabilen önemli bir gastrointestinal patojendir.⁸ Ayrıca, mide kanseri ve gastrik lenfoma (MALToma: Mucosa Associated Lymphoid Tumor), riskini artırdığı, gösterilmiştir.⁹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu bakteriyi grade I kanserojen olarak tanımlamaktadır.¹⁰ Mide kanserinin dünya genelinde en sık görülen ikinci ölümcül ikinci ölümcül kanser türü olması bu bakterinin önemini artırmaktadır.¹¹ Ayrıca, *H. pylori* enfeksiyonu açıklanamayan demir eksikliği anemisi,¹² idiyomatik trombositopenik purpura,¹³ felç¹⁴ ve kardiyovasküler hastalıklarla¹⁵ ilişkilendirilmiştir.

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.¹⁶ Bununla birlikte bu patojenin prevalansı ülkeler arasında değiştiği gibi ülkelerin değişik bölgelerinde de farklılık göstermektedir.⁹ Ülkemizde; prevalansı %41–96 arasında rapor edilmiştir (Sokucu ve ark., 2002; Aksoy ve ark., 2003; Uzunismailgil ve ark., 2004; Karaaslan ve ark., 2003).

Marshall ve Warren'in¹⁷ midede *H. pylori* varlığını keşfetmesinden sonra gastrointestinal hastalıklar enfeksiyon hastalıkları olarak kabul edilmiştir.¹⁶ *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi diğer ilaçlarla birlikte antibiyotik tedavisi içermektedir. Tüm dünyada ve ülkemizde proton pompa inhibitörü,¹³ klaritromisin, amoksisilin (veya Metronidazol) içeren kombinasyonlar halen hâlen birincil tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır.¹⁶ İlk başlarda bu kombinasyonlardan elde edilen başarı oranları oldukça yüksek olsa dason yıllarda ülkemiz dahil olmak üzere belirgin düşüşler ve reküranslar yaşanmıştır. Yapılan tek kür tedavisi %90 başarı oranı ideal olmasına rağmen,¹⁸ kontrollu randomize çalışmaların sonuçları %73–87 arasında bir başarı oranının daha yaygın olduğunu göstermektedir. Günlük uygulamada ise bu oran uygulanan rejime yada hekimin ilgisine göre %64 veya daha düşük olabilmektedir.¹⁸

Standart üçlü tedavisinin başarı oranının düşük olması nedeniyle; *H. pylori* eradikasyonunu artırmak için ardışık tedavi, dörtlü tedavi, hibrid tedavi, bizmut bazlı dörtlü tedavi gibi alternatif tedavi rejimleri uygulanmıştır,¹⁹ Bununla birlikte bu tedavi rejimlerinde de zamanla bakteri eradikasyon oranını azaldığı gözlenmiştir.²⁰ Burada, antibiyotik direnci, hasta uyumu, bakteri virulansı ve yoğunluğu, coğrafi özellikler, genetik farklılıklar gibi pek çok faktörün rol aldığı düşünülmektedir.^{16,19}

Ayrıca, *H. pylori*'nin sebep olduğu gastritin tedavi sonrası sık tekrarlama araştırmaçaları sürekli kontaminasyon yapan gizli bir odak arayışına yönlendirmiştir.²¹ Helikobakter pilorinin mideye buluşma yolları, rezervuarları ve yayılma yolları hakkında çok az bilgi olmasına rağmen, bakterinin dental plakta,⁷ dilin dorsumunda ve tükürükte tespit edilmesi oral kaviteyi hastalığın yayılmasında,^{22,23} eradikasyon tedavisinden sonra makul bir reinfeksiyon kaynağı yapmaktadır.

Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri *H. pylori* enfeksiyonu midede etkili bir şekilde tedavi edebilmektedir. Ancak aynı tedavi yöntemleri dental plak üzerinde etkili değildir.^{21,24–26} Dental plak biyofilm olduğu için hiç bir antibiyotik penetre olamaz.² Bu nedenle dental plak periodontal hastalıklarda olduğu gibi mekanik olarak ve oral hijyenle ortamdan uzaklaştırılmalıdır. *H. pylori* tedavisinde bu mikroorganizmanın rezervuarlarının ortadan kaldırılması tedavinin başarı oranını artıracığı gibi nüksünü de azaltacaktır.

Antibiyotiklere karşı gelişen direnç ve klasik tedavi protokollerinin klinik ortamda görülen düşük başarı oranları⁸ araştırmaçaları alternatif tedavi seçeneklerini araştırmaya itmiştir. Çok sayıda randomize ve non randomize kontrolü çalışmalar^{27–31} ve meta-analizleri^{32–34} periodontal tedavinin sistemik eradikasyon tedavisi ile birleştirilmesini ve periodontal tedavinin gastrik *H. pylori* eradikasyon tedavisine etkisini desteklemektedir. Ancak bu protokolün klinik uygulamaya yeri ve farkındalığı sınırlıdır. Bu nedenle bu derlemede periodontal tedavinin gastrik *H. pylori* eradikasyonu üzerine etkileri, oral *H. pylorinin* ve ağız bakımının gastrik *H. pylori* eradikasyon tedavisi üzerine olası etkileri konusundaki en güncel araştırmaları gözden geçirilecektir.

ORAL KAVİTEDE *H. PYLORI* VE GASTRİK ENFEKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ:

Mide dışında ağız ortamı da *H. pylori* için potansiyel bir barınak olarak görülmektedir. Çok sayıda çalışma *H. pylori*yi oral kavitede bulunduğunu göstermiştir.^{23,35} Bu bulgular oral kavitenin *H. pylori* için potansiyel bir rezervuar olabileceğini görüşünü desteklemektedir.³⁵ *H. pylorinin* oral kavitede varlığı eradikasyon tedavisinin başarı şansını etkileyebilir ve aynı zamanda bu bakteri için bir reinfeksiyon kaynağı olabilir. Antibiyotikler midede *H. pylorinin*

eliminasyonuna katkıda bulunmuş ağız ortamında özellikle mikrobiyal dental plağa bir biyofilm olduğu için etkili değildiler.^{21,24,25}

Bu mikroorganizma ağız içinde çeşitli ortamlarda tespit edilmiştir. Örneğin; tükürük, dilin dorsumu, subgingival ve subgingival dental plak gibi alanlarda, ayrıca dental plak, periodontal cep, oral ülserlerin yüzeyleri ve oral neoplazmaların yüzeylerinde bulunmuştur.^{22,23,36-38} Ayrıca bu bakterinin ağız içinde dağılımın spesifik olduğu, ağızın farklı bölgelerinde farklı prevalansta bulunduğu rapor edilmiştir. Örneğin, *H. pylori* molar dişlerdeki plakta, premolar ve keser dişlerdeki plağa göre daha yüksek prevalansta tespit edilmiştir.³⁹ Bu durumun bakterinin mikro-aerofilik yapısından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Molar dişlerde oksijenlenme oranının keser ve küçük azılara göre daha az olabileceği, bununda bakterinin gelişimin destekleyebileceği düşünülmektedir.³⁹

Özellikle *H. pylori*'nin dental plaktan Krajdén ve ark. tarafından (1989) yılında kültür yöntemiyle izole edilmesi, oral kavitenin oldukça önemli bir transfer kaynağı olabileceğini göstermiştir.⁷ Subgingival plak, periodontal cebin sağladığı anaerob ortam sebebiyle *H. pylori* için uygun bir ortamdır. Dental plağın bir biyofilm olması konağın savunma sistemine karşı ek bir koruma sağlar. Ayrıca biyofilm içinde büyüyen bakteriler antimikrobiyal ajanlara karşı dirençlidirler.⁴⁰ Nitekim, klinik çalışmalar da üçlü eradikasyon tedavisinin midede oral kaviteden daha başarılı olduğunu göstermiştir. Oral *H. pylori*'nin elimine edilmesinde etkisinin ya çok az ya da %40'ın altında olduğu rapor edilmiştir.^{21,24,25}

Bu patojen hem periodontal açıdan sağlıklı olan hem de periodontitishastalarada tespit edilmiştir. Ancak periodontal sağlıkta ve hastalıkta bu patojenin oranlarının farklı olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı bölgede *H. pylori* miktarı %11 iken periodontitis hastalarında bu oranın % 50'ye kadar arttığı belirlenmiştir.⁴¹

Ağız ortamındaki *H. pylori* ve mide ortamındaki *H. pylori*'nin aynı bakteri olup olmadığını test etmek amacıyla; gastrik biyopsi örneklerinden alınan *H. pylori* ve oral kavitede elde edilen örnekler PCR, PCR –restriction endonüklez, çözünür protein elektroforezi⁴² ve scanning eleron mikroskobu⁴³ gibi farklı yöntemler kullanılarak karşılaştırılmış ve her iki örnekten alınan bakteri DNA örneklerinin benzer olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde kronik gastriti olan hastaların dental plağında (%92) midelerinden (%61) daha yüksek oranda *H. pylori* bulunduğu gösterilmiştir. Bu da oral bakteri kolonizasyonunun ilk ağızda başlayabileceğini ve mide enfeksiyonunun bu kolonizasyonda sonra olabileceğini işaret etmektedir.⁴⁴

Bu verilerle paralel olarak 22 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizinde⁴⁵ oral kavitede bakteri bulunması ile midedeki bakteri bulunması arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada oral kavitesinde *H. pylori* bulunan hastalar (582) bulunmayan hastalar (486 vaka) ile karşılaştırılmış, ve oral *H. pylori* prevalansının midesinde bakteri bulunan vakalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (Odds oranı (OR) 3,61). Bu sonuçlar oral *H. pylori*'nin gastrik *H. pylori* ile ilişkisini desteklemektedir. İlginç bir şekilde, bu meta-analizinde veriler *H. pylori*'nin tespiti için kullanılan yöntemlere göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde, PCR yönteminin en hassas yöntem olduğu (OR:15,6 mide ağız korelasyonu) kültür yönteminin ise en düşük sensitiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir.⁴⁵ Bu da bize farklı çalışmalardan elde edilen farklı sonuçların kullanılan yöntemle bağlı olabileceği düşüncesini yansıtmaktadır.

Eğer ağızda bu bakterinin bulunması bir enfeksiyon kaynağı ise sistemik eradikasyon tedavisinin oral *H. pylori* negatif hastalarda daha başarılı olması gerekir. Bu teoriye paralel şekilde ağız ortamında *H. pylori* barındıran hastalar barındırmayan hastalara göre, sistemik eradikasyon tedavisinden sonra midede daha düşük eradikasyon oranı göstermiştir.²⁵ Ancak oral *H. Pylori*'nin kültür yöntemiyle elde edilememesi, ve bazı çalışmaların bakterinin canlı olmadığını ileri sürmesi, bu konuda bazı tartışmalara neden olmuştur. PCR yöntemiyle ağız ortamından elde edilen pozitif sonuçların bakterinin canlılığını göstermediğini, reflü sonucu mideden ağız ortamında gelen bakteri parçalarından kaynaklanabileceğini iddia edilmiştir.³⁵ Ancak bu iddialar doğru olsaydı, ağız ortamındaki ölü *H. pylori*'nin midedeki triple ilaç tedavisine herhangi bir etkisinin olmaması gerekirdi. Halbuki 22 çalışmadan oluşan meta-analizinde de görüldüğü gibi ağız ortamında *H. pylori* tespit edilen hastalarda midedeki *H. pylori* eradikasyon oranları daha düşük çıkmıştır.⁴⁵ Yine oral *H. pylori* oranlarının mide *H. pylori* oranlarından daha yüksek olması⁴⁴ canlı oral *H. pylori* varlığının delilleridir. Diğer deliller arasında üçlü eradikasyon tedavisinin midedeki *H. pylori*'yi elimine ederken ağız ortamında hala *H. pylori* tespit edilmesi sayılabilir.³⁵

PERİODONTAL TEDAVİNİN GASTRİK *H. PYLORI* ERADİKASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Bu veriler ışığı altında bazı araştırmacılar oral kaviteden *H. pylori* eliminasyonunun başarılı bir gastrik eradikasyon tedavisi için elzem olduğu hipotezini ileri sürdüler. Özellikle dental plakta bulunan *H. pylori*'nin, periodontal hastalıklarda olduğu gibi dental plakla birlikte mekanik olarak uzaklaştırılmalıdır.^{2,40,46} Bu nedenle bazı çalışmalar oral *H. pylori*'nin mekanik periodontal tedaviyle uzaklaştırılmasının gastrik *H. pylori* eradikasyonuna etkisini incelemiştir.³²⁻³⁴

Sistemik eradikasyon tedavisine ilave olarak periodontal tedavinin, gastrik *H. pylori* eradikasyon oranlarını artırabileceğini gösteren ilk çalışma Zaric ark. tarafından Sırbistan'da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada sistemik eradikasyon tedavisi periodontal tedavi ile eş zamanlı uygulandığında (%77,3) sadece konvansiyonel sistemik eradikasyon tedavisine kıyasla (%46,7) daha yüksek eradikasyon oranları elde edilmiştir.⁴⁷ Bunu takip eden ve dünyanın farklı bölgelerinde gerçekleştirilen hemen hemen bütün çalışmalar bu sonuçları doğrulamış ve triple tedaviye ilave edilen periodontal tedavinin gastrik *H. pylori* eradikasyon oranlarını artırdığını göstermiştir.(Tablo 1) bu çalışmalar arasında sadece 2

Tablo 1. Periodontal Tedavinin Sistemik Eradikasyon Tedavisine Katkısını Araştıran Çalışmalar

Araştırmalar	Triple Eradikasyon oranı (n)	Triple + Diş Tedavisi Eradikasyon oranı (n)	Takip Süresi
Zaric et al. 2009 Sırbistan	%47,6 (21)	%77,3 (22)*	3 ay
Jia et al. 2009a Çin	%17,95 (39)	%80,85 (47)*	6 ay
2009b Çin	%15,69 (51)	%81,36 (56)*	6 ay
Gao et al. 2011 Çin	%73 (43)	%81,40 (37)	1 ay
Song et al.2013 Çin	%32,4 (43)	%62,80 (37)*	12 ay
Sert et al. 2019 Türkiye	%78 (62)	%94,7 (53)*	1 ay
Tayland	%51,06 (51)	%64,71 (47)	3 ay
	%87,60 (347)	%96,78 (342)	1 ay
	%84,73 (347)	%97,9 (342)*	12 ay

n: (denek sayısı); * istatistiksel olarak anlamlı fark

çalışmada,^{27,31} sistemik eradikasyon tedavisi ile gerçekleştirilen periodontal tedavi, sadece sistemik eradikasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında; 1 aylık eradikasyon oranları kombine periodontal tedavide daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, uzun dönemde (6 ay ve 12 ay) her iki çalışmada da ilave periodontal tedaviyle gerçekleştirilen eradikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (Tablo 1) Yüksel-Sert²⁹ ve arkadaşları bu bulgulara ek olarak eğer hastalar periodontal tedavi ile elde ettikleri sağlıklı ortamı iyi bir ağız hijyeni ile koruyabilmişlerse bu hasta grubunda ağız hijyeni kötü olan hastalara göre daha yüksek eradikasyon oranları bulunduğunu göstermiştir. Yüksel-Sert ve ark. çalışması periodontal tedaviye ilave olarak iyi bir oral hijyen sağlanmasının eradikasyon oranlarını daha da artırabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu konuda yapılan bütün meta-analizlerde periodontal tedavinin midedeki *H. pylori* eradikasyonunun başarı oranlarını artırdığını göstermiştir.³²⁻³⁴

Farklı bölgelerde ve farklı toplumlardan elde edilen sonuçların hepsinin aynı yönde olması, ilave periodontal tedavinin gastrik *H. pylori* eradikasyonundaki katkısını desteklemektedir. Mideden *H. Pylori*yi etkin bir şekilde elimine etmek için kişinin ağız sağlığında değerlendirilmelidir. Başarılı bir tedavi ancak bütün bakteriyel odakları elimine edilirse mümkün olur. Bu nedenle gastroenterologların ve diş hekimlerinin koordineli şekilde el ele çalışması hem günümüzde artan antibiyotik direncinin azalmasına hem de artan rekürenslerin azalmasına katkı sağlayabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author has no conflicts of interest to declare.

Funding: The author declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(suppl 1):S159-S172. [CrossRef]
2. Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol 2000*. 2011;55(1):16-35. [CrossRef]
3. Larsen T, Fiehn NE. Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. *APMIS*. 1996;104(4):280-284. [CrossRef]
4. Teughels W, Godts C, Quirynen M, Jakubovics N. Biofilm and periodontal microbiology. *Carranza's Clinical Periodontology*. 12th ed. St Louis: Elsevier Inc 2015:132-169.
5. Palmer Jr RJ. Composition and development of oral bacterial communities. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):20-39. [CrossRef]
6. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000*. 2006;42:80-87. [CrossRef]
7. Krajden S, Fuksa M, Anderson J, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 1989;27(6):1397-1398. [CrossRef]
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. [CrossRef]
9. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):713-739. [CrossRef]
10. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-322. [CrossRef]
11. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016;388(10060):2654-2664. [CrossRef]
12. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. *Helicobacter pylori*—is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1349-1353. [CrossRef]
13. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97(3):812-814. [CrossRef]
14. Wang ZW, Li Y, Huang LY, et al. *Helicobacter pylori* infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *J Neurol*. 2012;259(12):2527-2537. [CrossRef]
15. Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and Cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 2):S434-S437. [CrossRef]
16. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-239. [CrossRef]
17. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-1315. [CrossRef]
18. Vakil N. *H. pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):26-30. [CrossRef]
19. Gasparetto M, Pescarin M, Guariso G. *Helicobacter pylori* eradication therapy: current availabilities. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:186734. [CrossRef]
20. Akdeniz V, Akalın AS, Elif Ö. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda probiyotiklerin rolü. *Gıda*. 2018;43:943-956.
21. Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Guzik TJ, Loster B, Konturek SJ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and its implications for gastric infection, periodontal health, immunology and dyspepsia. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(suppl 6):77-89.
22. Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath RS, Anil S. Oral cavity as an extragastric reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN Gastroenterol*. 2014;2014:261369. [CrossRef]
23. Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5639-5653. [CrossRef]
24. Gebara EC, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):329-333. [CrossRef]
25. Miyabayashi H, Furihata K, Shimizu T, Ueno I, Akamatsu T. Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2000;5(1):30-37. [CrossRef]
26. Ökte E, Ünsal B, Bal B, Akbay A, Yücesoy V, Baloş K. % 0.3 Triklosan İçeren Diş Macunlarının Mikrobiyal Dental Plak Ve Dişeti Sağlığı Yönünden Klinik Olarak Karşılaştırılması. *Atatürk Univ Diş Hekimliği Fak Derg (J Dent Fac Atatürk Uni)*. 1997;7:47-53.
27. Gao J, Li Y, Wang Q, Qi C, Zhu S. Correlation between distribution of *Helicobacter pylori* in oral cavity and chronic stomach conditions. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2011;31(3):409-412. [CrossRef]
28. Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *J Periodontol*. 2009;80(10):1606-1609. [CrossRef]
29. Yüksel Sert SY, Ozturk A, Bektas A, Cengiz MI. Periodontal treatment is more effective in gastric *Helicobacter pylori* eradication in those patients who maintain good oral hygiene. *Int Dent J*. 2019;69(5):392-399. [CrossRef]

30. Song HY, Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6645-6650. [\[CrossRef\]](#)
31. Tongtawee T, Wattanawongdon W, Simawaranon T. Effects of periodontal therapy on eradication and recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful treatment. *J Int Med Res*. 2019;47(2):875-883. [\[CrossRef\]](#)
32. Bouziane A, Ahid S, Abouqal R, Ennibi O. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric *Helicobacter pylori* recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012;39(12):1166-1173. [\[CrossRef\]](#)
33. Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD009477. [\[CrossRef\]](#)
34. Ozturk A. Periodontal treatment is associated with improvement in gastric *Helicobacter pylori* eradication: an updated meta-analysis of clinical trials. *Int Dent J*. 2021;71(3):188-196. [\[CrossRef\]](#)
35. Yee JK. *Helicobacter pylori* colonization of the oral cavity: A milestone discovery. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):641-648. [\[CrossRef\]](#)
36. Okuda K, Ishihara K, Miura T, Katakura A, Noma H, Ebihara Y. *Helicobacter pylori* may have only a transient presence in the oral cavity and on the surface of oral cancer. *Microbiol Immunol*. 2000;44(5):385-388. [\[CrossRef\]](#)
37. Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med*. 1999;28(5):197-203. [\[CrossRef\]](#)
38. Leimola-Virtanen R, Happonen RP, Syrjänen S. Cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* (HP) found in oral mucosal ulcers. *J Oral Pathol Med*. 1995;24(1):14-17. [\[CrossRef\]](#)
39. Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol*. 2000;49(4):349-353. [\[CrossRef\]](#)
40. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002;28:12-55. [\[CrossRef\]](#)
41. Souto R, Colombo AP. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients. *J Periodontol*. 2008;79(1):97-103. [\[CrossRef\]](#)
42. Ferguson DA, Li C, Patel NR, Mayberry WR, Chi DS, Thomas E. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol*. 1993;31(10):2802-2804. [\[CrossRef\]](#)
43. Young KA, Allaker RP, Hardie JM. Morphological analysis of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and dental plaque by scanning electron microscopy. *Oral Microbiol Immunol*. 2001;16(3):178-181. [\[CrossRef\]](#)
44. Siddiq M, Haseeb-ur-Rehman, Mahmood A. Evidence of *Helicobacter pylori* infection in dental plaque and gastric mucosa. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004;14(4):205-207.
45. Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(4):317-324. [\[CrossRef\]](#)
46. Berberoğlu A, Çaygür A, Muhammed B, Tümer H, YILMAZ G. Diştaşları temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve polisajda güncel kavramlar: derleme. *Atatürk Univ Diş Hekimliği Fak Derg*. 2014;24:418-426.
47. Zaric S, Bojic B, Jankovic Lj, et al. Periodontal therapy improves gastric *Helicobacter pylori* eradication. *J Dent Res*. 2009;88(10):946-950. [\[CrossRef\]](#)