

Sağlık ve Hastalıkta Oral Kavite Mikrobiyotası

Oral Microbiota in Health and Disease

Doğukan Yılmaz¹, Mustafa Altındış²

¹ Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doğukan Yılmaz

Sakarya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.
Adnan Kahveci Cad. 122/B Adapazarı-Sakarya

T: +90 264 295 40 02 E-mail: dogukanyilmaz@sakarya.edu.tr

Orcid:

Doğukan Yılmaz: <https://orcid.org/0000-0003-2576-0885>

Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

Geliş Tarihi / Received : **30.03.2018** Kabul Tarihi / Accepted : **03.05.2018**

Yılmaz D, Altındış M. Sağlık ve Hastalıkta Oral Kavite Mikrobiyotası
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2018;2(1):9-21.

Özet

İnsan oral kavitesi; dişler, dişetleri, dil, yumuşak ve sert damak gibi farklı anatomik özelliklere sahip zengin bir habitat içerir. Oral mikrobiyota; bakteri, fungus, virüs ve ark'lardan oluşan bu habitatlarda yerleşim gösteren mikroorganizma topluluğudur. Bu mikroorganizmaların her birinin tek başlarına önemli rolleri vardır ancak birbirleriyle ve konakla da ciddi etkileşime girmektedirler. Bu derlemede, oral mikrobiyota elemanlarının oral kaviteye nasıl yerleştikleri ve konakla yaşam boyunca girdikleri dinamik etkileşimin yanı sıra, oral kavitenin başlıca hastalıklarından, diş çürüğü, periodontal hastalıklar gibi durumlarda mikrobiyotanın etkisi ve değişiminden bahsedilmiştir. Oral mikrobiyotanın zengin yapısı sadece ağız hastalıkları ile sınırlı kalmaz aynı zamanda diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi popülasyonun çok büyük bir bölümünü etkileyen sistemik ve metabolik hastalıkların etiyolojik ve patofizyolojik mekanizmalarında önemli etkileri mevcuttur. Oral mikrobiyotanın kolonizasyonu, birbirleriyle ve konakla ilişkileri, oral ve sistemik sağlık ve hastalıklardaki değişimleri, hastalıkların etiyolojisi ve mekanizmalarının anlaşılmasında ve tedavilerinde kilit öneme sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler Oral Mikrobiyota, Oral Ekosistem, Ağız Hastalıkları, Sistemik Hastalıklar

Abstract

The human oral cavity contains a number of different habitats, including the teeth, gingiva, tongue, hard and soft palates, which have different anatomical features. Oral microbiota consist of ; bacteria, fungus, viruses, archeas that are located in the habitats of the oral cavity. Each of these microorganisms play an important role alone, but there is a serious interaction between each other and the host. In this review, mention is made of oral microbiota elements are located in the oral cavity and the dynamic interaction of with the host during life, as well as the effects and changes of microbiota in the main diseases of oral cavity as tooth decay and periodontal diseases. The abundant structure of oral microbiota is not limited to the oral cavity and has significant effects on the etiologic and pathophysiological mechanisms of systemic and metabolic diseases affecting the vast majority of populations such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancer. The knowledge on how colonization occurs, how oral microbiome coevolves with the host, and how oral microorganisms interact with each other may be a key factor to understand diseases etiology, progression and treatment.

Key Words Oral Microbiota, Oral Ecosystem, Oral Diseases, Systemic Diseases.

Oral Mikrobiyota Elemanları ve Oral Anatominin Mikrobiyota İle İlişkisi

Vücutun dış dünyaya açılan kapısı olan oral kavite, yaklaşık olarak 215 cm² lik bir yüzey alanına sahiptir ve bu alan; bakteri, ark, fungus ve virüslerin bulunduğu, içerik olarak insan vücudunun en zengin mikrobiyal yaşam alanlarından birini oluşturur.¹ Oral mikrobiyota olarak da tanımlanabilen bu toplulukta; yaklaşık olarak 280 bakteri türü kültürde izole edilebilmiş ve resmi olarak tanımlanmıştır.² Bakteriler, oral mikrobiyotadaki en yoğun taksonomik gruptur ve kolonizasyonu postpartum periyotta başlar. Oral kavitede bulunan bakterilerin yansından azının aerobik mikrobiyolojik metodlarla kültüre edilebildiği ve yaklaşık 500 ila 700 türün bulunduğu tahmin edilmektedir.³ Kültür bağımsız metodlardan olan başlıca, 16S rRNA gen bazlı kolonizasyon çalışmaları ve DNA hibridizasyon çalışmaları ile 600 civarında bakteriyel tür veya filotipin oral kavitede bulunduğu gösterilmiştir.⁴ Oral bakteri mikrobiyota maternal floradan farklılaşmaya başladığında ilk etapta Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, Spirochaetes grupları baskın olarak izole edilir. Daimi dişlenmeyle beraber gram (-) anaerobik bakteri türlerinin sayısında artış gözlenir.⁵

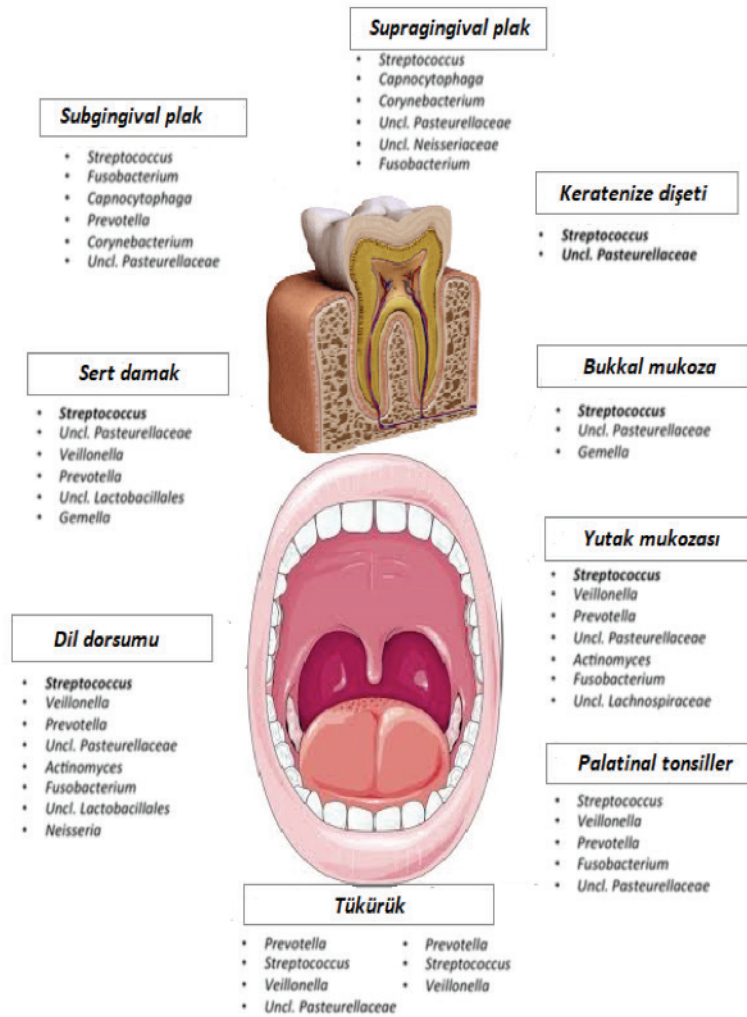
Funguslar, oral mikrobiyotanın küçük bir kısmını oluşturur ve mikrobiyom olarak da isimlendirilebilir. 20 sağlıklı bireyin katıldığı bir çalışmada 74 kültüre edilebilen ve 11 kültüre edilemeyen fungus türü ağız içinde tanımlanmıştır.⁶ Ağız içinde bulunan funguslar arasında Candida grubu en sık rastlanan türdür. Bazı ağız hastalıklarına da sebep olan C. albicans ise bu grubun ağız içinde en sık bulunan elemanıdır.⁷ Doğumda sonra oral Candida kolonizasyonu aşamalı olarak artar. Yaşlı ve hareketli protez kullanan bireylerde en yüksek miktarına ulaşır. Candida grubu funguslar, oral bakteri florası ile yoğun etkileşimi ile ekosistemde önemli bir rol oynarlar. Bu etkileşim genelde simbiyotik bir ilişki şeklindedir, Bakterilerin mukozaya kolonizasyonuna yardımcı olabilirler ve lokal antimikrobiyal ajanlara karşı bakterilere kısmi koruma görevi görebilirler.⁷

Virom tanımı, bir organizma veya ekosistemdeki toplam virüs popülasyonunu ifade eder. Oral kavitede direk viral kaynaklı enfeksiyonlar nadirdir. Oral viromu oluşturan virüsler, bakteriler için patojenik gen rezervuarları olarak düşünülmektedir. Herpes Simplex virüs (HSV) 1-2 erken yaşlarda ağız içine yerleşir ve uygun şartlarda ağız içi tablo olan aftöz stomatitisi oluştururlar. Bunlar dışında, Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr (EBV) ve Papillomavirüs gibi farklı gruplar ağız içinde izole edilmişlerdir ve farklı ağız hastalıklarıyla ilişkili oldukları düşünülmektedir.^{8,9}

Ark'lar ise bakteriyel olmayan prokaryotları tanımlayan sınırlı sayıda bir mikroorganizma grubudur. İnsan vücudunda arklar, bağırsak ve ağız florasında mevcuttur.¹⁰ Ağız içerisinde Thermoplasmatales, Methanobrevibacter, Methanobacterium, Methanosarcina, and Methanosphaera izole edilebilen ark gruplarıdır. Bu mikroorganizmaların sayıları periodontal ve endodontik lezyonlarda artış göstermektedir.¹⁰⁻¹²

Oral mikrobiyota, kişiden kişiye hatta aynı bireyde, ağız içerisindeki farklı bölgelerde değişiklikler gösterir. Bu farklılık ve dinamik ilişkiyi anlamak açısından ağız içi kavite morfolojik ve fizyolojik olarak farklı ekosistemlerde incelenebilir. Gelişim devam ettikçe ağız içi kavitede farklı habitatlar gelişmeye başlar. Değişik anatomik, fizyolojik yapılar, oksijen miktarı, besin içeriği, ısı ve konak bağışıklık yanıtının etkisine göre bu habitatlarda bazı mikroorganizma grupları daha baskın gözlenir. Oral mikrobiyotanın bir habitatı tercih etmesindeki en net özellik, belirli bir alanın yüzeyel dokusunun; oral mukoza gibi yumuşak dokular veya diş minesini gibi sert dokulardan oluşup oluşmadığıdır.¹³ Ağız içi yumuşak dokuların büyük bir kısmını oral mukoza oluşturur. Oral mukoza hücresel özellik-

lerine göre farklı alt tiplerde bulunur.¹⁴ Bunlardan keratinize olan oral mukoza, bölgesel bir heterojenite yaratır ve çığneyici mukoza olarak bilinir. Bu yapı, sert damağı, dilin dorsal yüzeyini ve supragingival diş yüzeylerine yakın keratinize dişetini oluşturur. Bu yapının aksine, diğer bir oral mukoza tipi olan örtücü mukoza ise, yumuşak damak, ventral dil yüzeyi, ağız tabanı ve labiyal mukoza gibi esnek dokuları oluşturur ve bu yüzeyler keratinize değildir. Oral mukozanın son tipi olan özelleşmiş mukozaya örnek olarak da dilin dorsal yüzeyinde bulunan papiller örnek verilebilir.¹⁵ Diğer anatomik alanlar ile karşılaştırıldığında, oral mukozadaki mikrobiyota kolonizasyonu oldukça limitlidir.¹⁶ Örtücü ve özelleşmiş mukozanın baskın olduğu dilin dorsumunda *Streptococcus salivarius*, *Rothia mucilaginosa* ve bazı Eubacterium türlerinin kolonize olduğu gösterilmiştir. Bu mikroorganizmaların ağız kokusu ile ilişkili olabilecekleri düşünülmektedir.¹⁷ (Figür-1)



Figür-1: Oral Kavitedeki Farklı Habitatlarda Kolonize olan Başlıca Bakteri Grupları.¹⁶

Ağız içi, devamlı olarak kıvamlı bir sıvı olan başlıca tükürük ve dişeti oluğu sıvısı adı verilen sıvıların etkisi altındadır. Oral mikrobiyotayı oluşturan toplulukları etkileyen bir başka özellik de yüzey anatomisinden bağımsız olarak bölgenin tükürük bezlerine yakınlığı ve ilişkisidir.¹⁸ Oral kavitede bulunan parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezlerinin salgı hızı ve tükürük kompozisyonu farklıdır.¹⁹ Tükürüğün yapısı, akış hızı ve pH gibi biyokimyasal özelliklerinin dışında, tükürük bezleri mukozanın farklı alanlarında nemlilik ve kuruluk gibi mikrobiyal kolonizasyonunda son derece önemli





Journal of BSHR
2018;2(1):9-21

YILMAZ, ALTINDIŞ
Sağlık ve Hastalıkta
Oral Kavite Mikrobiyotasi

olan çevresel faktörleri direkt etkileyebilmektedir.¹⁹

Tükürüğün her mililitresinde yaklaşık 1.4×10^8 CFU bakteri bulunmaktadır.¹⁶ Çoğunluk olarak da Actinobacteria, Bacteroides, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes, ve TM7 filumları bulunmaktadır.¹³ Zengin mikrobiyal içeriği ile saliva mikrobiyotasi; çürük, periodontitis, oral skuamöz hücreli karsinom, pankreas kanseri gibi ağız içi ve dışı sistemik hastalık ve durumların teşhisinde önemli bir materyal olarak kullanılabilir.²⁰

ORAL MİKROBIYOTANIN ORAL KAVİTEYE YERLEŞME MEKANİZMALARI

Mikrobiyota niteliği ve niceliği açısından vücudun en zengin bölgelerinin başında gelen oral kavitede, mikroorganizma kolonizasyonu doğumla beraber başlar. Doğumdan birkaç saat sonra fakültatif ve aerobik bakteri kolonizasyonu gösterilmiştir.²¹ Doğum sonrası 2. gündeki dişsiz yenidoğanın ağızda anaerobik bakteriler tespit edilmiştir. Oral mikrobiyotanın gelişimi, süt dişlerinin sürme döneminin sonunda gerekli olgunluğa ulaşır.²² Mantar ve virüs gibi oral mikrobiyotanın diğer elemanlarının ise, ağız içinde daha geç yaşlarda izole edildiği gösterilmiştir. Bu organizmaların daha çok oral kavite ile ilişkili burun boşluğu, sinüs, yutak gibi bölgelerden ağız içi kaviteye ulaşım yaptığı düşünülmektedir.²³ Bu bilgiler eşliğinde düşünüldüğünde, oral mikrobiyotanın oluşum ve gelişimi için diş benzeri sert dokular üzerinde bir tutunum ve birikme mekanizması gerekliliği akla gelir.

Dental plak; klinik olarak sarı-grimsi renkte, ağız içi sert doku ve restorasyonların üzerinde tutulum gösteren yapışkan ve inatçı karakterli bir birikintidir. Yapısal olarak tükürük glikoproteinleri ve polisakkaritleri içine gömülmüş bakteriyel topluluklardan oluşur. Plak oluşumu 3 aşamada gerçekleşir.²⁴

Plak gelişim formasyonunun ilk fazı kabul edilen pelikül formasyonu; profesyonel diş temizliği yapılmış temiz bir ağızda, ağız içi sert ve yumuşak tüm doku yüzeylerinde temizlikten sonraki 2 saat içerisinde gelişir.²⁵ İçeriğinde glikoproteinler, prolinden zengin proteinler, enzimler (-amilaz vb.) ve bakteriyel adezyonu kolaylaştıracak diğer molekülleri içerir. Bu yapı sayesinde tutunacak bir yüzeye kavuşan mikroorganizmalar ağız dışından veya vücudun başka bir bölgesinden ağız içi kaviteye ulaşarak bu yüzeylere rastgele bir dağılımla başlangıç tutulumunu yaparlar.²⁶ Pelikül ve bakteri arasındaki bu ilk adezyon bakterinin virülans özellikleri, tükürük ve dişeti oluğu sıvısında bulunan glikoproteinler gibi materyallerin öncülüğünde gerçekleşir. Erken kolonize olabilen bakteri grubundan *Streptococcus sanguis*, sialik asit ve prolinden zengin proteinler yardımıyla yüzeye tutunurken;²⁷ diğer bir erken kolonize grup olan *Actinomyces* grubu daha çok fimbria gibi virülans yapıları ile adezyonu gerçekleştirir.²⁸ Bu yapı plak oluşumunun 2. aşamasıdır. Erken kolonizasyon sonucu oluşan bu yapıya biyofilm adı verilir. Biyofilm oluşumundan sonra, adezyon dışında, mikroorganizmalar arası etkileşimin öne çıktığı mekanizmalar devreye girer. Koagregasyon; yani genetik olarak farklı iki hücre tipinin birbirini tanımlaması, bu mekanizmaların başında gelir. Koagregasyonun kolonizasyondaki önemi birçok insan ve hayvan çalışmasında gösterilmiştir.^{24,29} Fakültatif anaerobik gruptan olan *streptococcus* ve *Actinomyces* türleri, temiz yüzeye sahip sert ve yumuşak dokulara direk olarak tutunamayan ve koagregasyon yöntemi ile plak yapısına katılabilen *Prevotella*, *Campylobacter*, *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* gibi geç kolonize olabilen bakterilere iskelet görevi görürler.³⁰ Plak oluşumunun son aşaması olan plak maturasyonunda ise bakterilerin üst üste birikmesiyle özellikle; *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola* gibi gram-negatif türler dominant hale geçerler.³¹

Bu fiziksel etkileşimlerin dışında, oral mikrobiyotadaki birçok bakteri, birbirleriyle ve konakla kimyasal etkileşimde de bulunurlar. Bu kimyasal etkileşim sinerjistik veya antagonistik olabilir. Sinerjistik etkileşimde bakteriler çeşitli sinyal molekülleriyle başka bakterilerin kolonizasyona katılmasını kontrol edip, teşvik edebilirler, mesela *Streptococcus gordonii*'nin önemli bir periodontal patojen olan *P. gingivalis*'in biyofilm formasyonunu bu teknikle kontrol edebilir.³² Bir diğer sinerjistik etkileşimde ise, bir mikroorganizmanın artık metabolitleri başka bir mikroorganizma için besin kaynağı oluşturabilir. Streptococcus ve Veillonella türleri arasındaki ilişki buna güzel bir örnektir.³³ Antagonistik etkileşimde ise, bir tür diğer türün kolonizasyonuna engel olur, bunu genelde metabolizma son ürünleri gerçekleştirir. Mesela diş çürüğünde önemli bir mikroorganizma olan *Streptococcus mutans*, ortama asidik metabolik son ürünler salarak pH'ı düşürür ve pek çok mikroorganizma için uygun olmayan bir ortam oluşturur.³⁴

Oral Mikrobiyota Kaynaklı Oral Hastalıklar Ve Durumlar

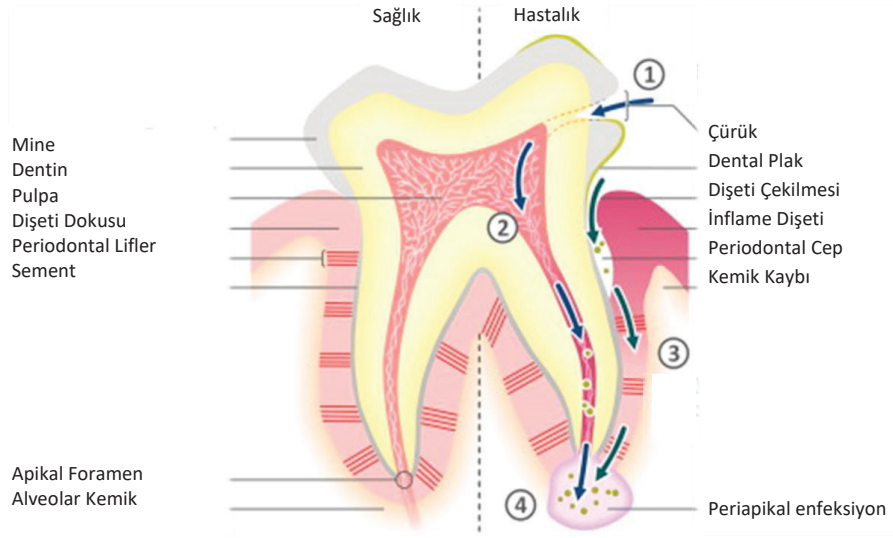
Oral kaviteye yerleşen mikroorganizma topluluğu ile konak hücreleri arasında kompleks bir ilişki bulunmaktadır. Kommensal terimi, farklı organizmalar arasında taraflardan biri diğerinden besin ve konak gibi avantajlar sağlarken, diğerinin bu ilişkiden etkilenmemesi veya zarar görmemesidir. Bundan farklı olarak, patojenik ilişkide konağa yerleşen mikroorganizmalar bu ilişkiden avantaj sağlarken, konak zarar görmektedir. Oral kaviteye yerleşen mikrobiyotanın çoğunluğu, insan vücudu ile kommensal ilişkidir.⁴ Kommensal mikrobiyotanın en önemli özelliklerinden biri patojenik mikroorganizmalardan farklı olarak, konak immün cevabının aktivasyonunun önlenmesidir.³⁵ Bu mikroorganizmalar ağız içi doku yüzeyinde bulunan Toll-like reseptörler aracılığı ile algılanır ancak bağışıklık yanıtının başlatılması için gerekli, T-lenfosit etkisini baskılayabilirler böylece; ilgili bölgeye daha fazla immün hücrenin gelmesini sağlayan IL-8 ve inflamatuvar süreci başlatan IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri kritik eşiğin altında kalır.³⁵ Bu mekanizmalarla kommensal mikrobiyota vücut tarafından algılanır fakat bu organizmalara karşı bir cevap geliştirilmez. Bir mikroorganizmanın patojenik olarak tanımlanabilmesi için; ilgili yapıda kolonize olabilmesi, invaziv kapasiteye sahip olması, konaktan salınan proteaz ve diğer mikroorganizmalardan salınan ekzotoksinler gibi zararlı enzimlere karşı kendilerini koruma kapasitelerinin bulunması bunun dışında; konağın yıkıcı bağışıklık cevabını başlatma ve bu yanıtın yıkıcı etkisini destekleme özelliklerine sahip olmalıdır.⁴ Patojenik mikroorganizmalar çeşitli şekillerde dental ve periodontal dokulara ulaşarak kommensal floraya baskın geldiklerinde çevresel faktörlerin yardımıyla yıkım sürecini başlatırlar (Figür2). Oral mikrobiyotanın sebep olduğu bazı oral hastalıklar şunlardır;

Diş Çürüğü: En yaygın ağız hastalıklardan olan diş çürüğü, her yaşta görülebilen, sadece diş yapısında yıkım ve diş kaybıyla sınırlı kalmayan, periapikal enfeksiyonlar ve bakteriyemi gibi diğer ağız hastalıkları ve sistemik durumları tetikleyen bir durumdur.³⁶ Diş çürüklerindeki mikrobiyal çeşitlilik; supragingival plak, tükürük, çürük dentin ve kök yüzeylerinden örnekler alınarak incelenir. Sindirim sisteminin ilk elemanı olan ağız içine besinler girdiğinde, bu besinler tükürükte bulunan enzim ve glikoproteinler ve bunların dışında; Streptokok, Actinomyces ve Lactobasillus gibi bakteri gruplarının yardımıyla sindirilmeye başlarlar.³⁴ Glikoz, laktoz, sakkaroz gibi bu alt sindirim ürünleri asidik bir pH oluşturarak minerin demineralize olmasına yol açarlar. Beslenme alışkanlığı, oral hijyen, ağız içi anatomik özellikler, tükürüğün tampon özelliği gibi bazı faktörler bu demineralizasyon sürecini durdurarak tersine çevirebilirler. Ancak bu denge demineralizasyon yönünde bozulduğunda diş çürüğü gelişir.³⁴



Journal of BSHR
2018;2(1):9-21

YILMAZ, ALTINDIŞ
Sağlık ve Hastalıkta
Oral Kavite Mikrobiyotası



Figür-2: Oral Mikrobiyotanın sebep olduğu dental ve periodontal hastalıklar. (Şematik görünüm)
1- Patojen mikroorganizmaların dental ve/veya periodontal dokulara yerleşimi. 2- Çürük dokunun ilerleyerek enfeksiyonun pulpaya ulaşması. 3- Enfeksiyonun periodontal dokulardan ilerleyerek alveol kemiğe ulaşması. 4- Dental ve/veya periodontal enfeksiyonun apikal alana ulaşarak ilgili bölgede geliştirdikleri enfeksiyon.⁴

Diş çürüğünün gelişim ilerlemesiyle, mikrobiyal kompozisyon da değişir. Klinik olarak başlangıç çürüğü olarak tanımlanan beyaz lezyonlarda; Streptococcus, ve Actinomyces grubu bakteriler baskın iken, çürük lezyonu geliştikçe kavite florasında; *S. mutans*, Lactobacillus, ve Bifidobacterium grubu bakteriler baskın hale geçer.³⁷ İlginç bir şekilde süt ve daimi dişlerde ilerlemiş çürük kavitesindeki flora farklılık göstermektedir. Süt dişlerinde *S. salivarius*, *S. parasanguis*, *Corynebacterium* ve *Actinomyces gerencseriae* baskın olarak tespit edilirken. *S. salivarius*, *S. parasanguis*, *Campylobacter* ve *Selenomonas* daimi dentisyonda derin kavitasyonlarda baskın bakteri türleridir.³⁸

Kök çürükleri dişeti çekilmeleri sonrası oluşan, oluşturduğu hassasiyet ve estetik sıkıntılar açısından oldukça rahatsızlık veren çürük lezyonlardır. Kök çürük kavitelerinde Atopobium, Olsenella, Pseudoramibacter, Propionibacterium, ve Selenomonas türleri aktif olarak bulunur.³⁹ Ancak ağız içindeki tüm bakteriler karyojenik değildir. Veillonella, Lactobacillus, ve Actinomyces grubuna ait bazı bakteriler besinlerden elde edilen laktatı asetat ve propionat gibi daha zayıf asitlere çevirerek alkali üretimi ve asit nötralizasyon yoluyla, remineralizasyona katkı sağlarlar ve böylece çürük önleyici bir rol üstlenmiş olurlar.⁴⁰

Oral mikrobiyotanın önemli bir parçası olan funguslar da çürük oluşumunda görev alabilirler. Çocuklarda çürük oluşumu ile oral Candida miktarı arasında pozitif ilişki bulunmuştur.⁴¹ Ratlarda yapılan bir çalışmada *C. albicans*'in okluzal çürük geliştirebildiği gösterilmiştir.⁴² Yapılan bir in-vitro çalışmada ise, *S. mutans*'in *C. albicans*'a karbon kaynağı sağlayarak fungal yapının kolonizasyonunu arttırdığı buna karşılık *C. albicans*'in da ortamdaki oksijen miktarını azaltarak *S. mutans* için uygun yaşama ve üreme koşulları sağladığı gösterilmiştir.⁴³

Periapikal Enfeksiyonlar: Periapikal periodontitis; dişin apikal dokusunda oluşan enfeksiyöz bir hastalıktır. Kültür teknolojileri kullanılarak yapılan çalışmalarda, ilgili enfeksiyonun kök kanal sisteminden izole edilebilen mikroorganizma kaynaklı multibakteriyel bir enfeksiyon olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Kök kanallarında en sık izole edilebilen bakteri filumları arasında; Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria ve Actinobacteria mevcuttur. Bakteri türleri arasında ise; *Olsenella uli*, *Prevotella baroniae*, *Porphyromonas endodontalis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Tannerella forsythia* bulunur.^{45,46} Kök kanal florasında izole edilen bakteri toplulukları köklerin farklı bölgelelerinde ve kök sayısı farklı olan diş gruplarında farklılık göstermektedir. Kök-kanal enfeksiyonlarında küçük bir grup bakteri; apikal foremenin dışına çıkarak kök dışında kolonize olabilirler.⁴⁷ Bu bakteri grubu arasında; *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella oralis*, *Parvimonas micra*, *P. endodontalis*, *F. nucleatum* ve *T. forsythia* bulunur.^{44,46,47} Bu grup bakteriler; iyileşmeyen periapikal lezyon ve dental abseleri tetikleyebilir.

Ağız kokusu: Ağız kokusu bir diğer adıyla halitosis, kişinin soluk verme sırasında ortaya çıkardığı hoş olmayan kokudur. Ağız kokusu, etiyolojik sebepleri bakımından ağız içi ve ağız dışı kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılır.⁴⁸ Ağız içi kaynaklı ağız kokularının direk sebebi, volatil sülfür içerikli yağ asitleri ve sülfür içeren amino asit ve peptidlerdir. Bu ürünler oral bakteriler tarafından üretilir.^[48] Yapılan çalışmalarda tam dentisyonda ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerdeki ağız kokusunun sebebinin, dilin dorsumunda özellikle posterior bölgede kolonize olan bakteriler olduğu gösterilmiştir.⁴⁹ Ağız kokusu olan ve olmayan, dental açıdan sağlıklı bireyler karşılaştırıldıklarında, dilin posterior dorsum bölgesinde, *Solobacterium moorei*, *Atopobium parvulum* ve *Eubacterium sulci* grupları daha yüksek sayıda izole edilmiştir.¹⁷ Hatta yapılan başka bir çalışmada *Solobacterium moorei*'nin sadece ağız kokusu olan bireylerde izole edilebildiği gösterilmiştir.⁵⁰ Dilin dorsumunda baskın bir bakteri türü olarak bulunan *S.salivarius*'un ağız kokusu ile ilişkisi ise tartışmalıdır. Kazar ve ark. yaptığı bir çalışmada, *S. Salivarius* ağız kokusu şikayeti olmayan sağlıklı bireylerin dil dorsumunda baskın bir tür olarak gösterilirken, ağız kokusu şikayeti olan bireylerin dil dorsumunda ise miktarının belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir.¹⁷ Aynı metot kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, koku şikayeti olan ve olmayan bireylerin dil dorsumunda *S.sangius* kolonizasyonu açısından fark bulunamamıştır.⁵¹ Ağız kokusuna sebep olduğu düşünülen moleküler ürünler, subgingival plakta da izole edilmiştir ve sitotoksik özellikleri gösterilmiştir.⁴⁹ Bu durum ağız kokusu ve dişeti hastalıkları arasında pozitif bir ilişki olabileceğini düşündürür.

Periodontal Hastalıklar: Dişeti hastalıkları, toplumda görülme sıklığı açısından en sık rastlanan hastalıklardan biridir. Her yaşta görülebileceği gibi ağırlıklı olarak yetişkin bireyleri etkiler, şiddetli semptomlar vermemesi sebebiyle de bireyler bu hastalığı geç fark eder ve genellikle ileri aşamalarda teşhis edilir. Dişeti hastalıkları multifaktöriyel hastalıklardır.⁵² Bu hastalıkların oluşumu için bir mikroorganizma grubu ve konağın bu gruba karşı geliştirdiği yıkıcı bir immün yanıtı ihtiyaç vardır. Bu yanıt sonucu, diş çevreleyen ve periodonsiyum adı verilen dokularda yıkım meydana gelir. Bu yıkım, klinik olarak; dişeti çekilmesi, alveol kemik yıkımı, dişte mobilite ve diş kaybı olarak gözlenir. Konak ve mikroorganizma etkileşimi dışında hastalığın oluşumu ve yıkım şiddetinin belirlenmesinde çevresel (sigara kullanımı, kötü oral hijyen), sistemik (diabet) ve genetik faktörler de mevcuttur.⁵²

Gingivitis; periodontal hastalıkların başlangıç lezyonu olarak da bilinir. Sadece dişeti ile sınırlı iltihabi bir hastalıktır. Gingivitisin primer etiyolojik faktörü supra ve subgingival plaktır. Plak, oral



Journal of BSHR
2018;2(1):9-21

YILMAZ, ALTINDIŞ
Sağlık ve Hastalıkta
Oral Kavite Mikrobiyotasi

kavite mikroorganizmalarının başlıca ekosistemidir.⁵² Gingivitis gelişimi ile beraber, ağırlıklı olarak gram (+) Streptococcus bakterilerinden oluşan plak florası, anatomik olarak subgingival pozisyona ilerlerken, gram(-) anaerobik özellik taşıyan Capnocytophaga, Campylobacter, Eikenella, Fusobacterium, Prevotella türleri yönünden baskın hale geçer.⁵³

Periodontitis; periodonsiyumu oluşturan dokuların kronik inflamatuvar hastalığıdır. Gingivitisin ilerlemiş ve yumuşak dokular dışında sert dokuları da içine alan durumdur. Gingivitisten periodontitise geçiş mekanizması net olarak açıklanamasa da floradaki mikrobiyota miktarı ve çeşitliliği açısından keskin bir artış mevcuttur.⁵⁴ Periodontitis florası incelenirken disbiyozis tanımı öne çıkmaktadır. Disbiyozis, floradaki bazı mikroorganizmaların, floranın mikrobiyal dengesini değiştirmesi olarak tanımlanabilir. Bu dengede simbiyotik mikroorganizma grupları azalırken, patojenik mikroorganizmalarda artış gözlenir.⁵⁵ Disbiyotik hastalıklara, periodontitis dışında, otitis media, bakteriyel vajinozis gibi hastalıklar örnek verilebilir. Subgingival mikrobiyotanın kompleks yapısında, periodontal ceplerde 400'den fazla bakteri fenotipi izole edilmiştir. Hastalığın ilerlemesiyle beraber 123 fenotipin kolonizasyonunda artış gözlenirken, 53 fenotip grubunda azalma gözlenmektedir.⁵⁶ Artış gösteren gruplara örnek olarak; *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *T. forsythia*, *Peptostreptococcus* türleri, *Filifactor alocis*, *Desulfobulbus* türleri, *Dialister* türleri ve *Synergistetes* türleri örnek verilebilir.^{56,57} Bu mikroorganizmaların hiçbiri tek başına hastalık oluşturmak için yeterli değildir ancak hastalığın, diğer etyolojik faktörleriyle beraber olmazsa olmaz bir parçasıdır. Periodontal patojenlerin virülans faktörleri, konak immünitesi ile ilişkileri çok detaylı araştırmalarla incelenmiş olup başlı başlına ayrı derleme konulardır. Periodontitisin farklı bir alt türü olan agresif periodontitis, klinik olarak genç yaşta bireylerde kendini gösteren, hızlı ilerleyen ve belli diş gruplarında daha fazla yıkım yapan bir hastalıktır. Flora açısından, kronik periodontitisten *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Selemonas* türlerinin baskın olması ile ayrılır.⁵⁸ Virülans özellikleri açısından daha derin dokulara invaze olabilen bu bakteriler, tek başlarına hastalığın şiddetli yıkımını açıklamakta yetersiz kalırlar.⁵⁹ Yapılan çalışmalarda bu hastalığa sahip bireylerde, IL-1 'in aşırı salınmasına sebep olan genetik polimorfizmler gösterilmiştir.⁶⁰ Bu durum periodontal hastalıkların multifaktöriyel doğasını açıklayan güzel bir örnek olarak gösterilebilir. Bir diğer periodontitis türü olan refraktör periodontitis ise, klinik olarak tedaviye cevap vermeyen ve kronik periodontitisin klinik özelliklerini gösteren bir türdür. Sağlıklı bireylerle yapılan subgingival plak karşılaştırmasında *Parvimonas micra*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum*, *Selenomonas noxia*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, Prevotella türleri, Treponema türleri ve Eikenella corrodens'in refraktör periodontitisli plak örneklerinde önemli ölçüde fazla miktarda buldukları gösterilmiştir.^{61,62}

Oral mikrobiyotanın diğer elemanlarının da periodontal hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Oral viromom grubundan; Herpes virus, ailesinden olan CMV, EBV tip 1-2, HSV tip-1 gibi bazı virüsler, kronik periodontitis, agresif periodontitis, HIV-ilişkili periodontitisli bireylerin periodontal ceplerinden izole edilmişlerdir.^{63,64} Bunun dışında EBV-1 ve HCMV'nin, periodontal patojen bakteri popülasyonu ile pozitif ilişkisi tespit edilmiştir. Bu virüs gruplarının, sitotoksik ve immünopatolojik özellikler gösteren bakteri üremesini arttırabildiği, ayrıca konaktan salınan doku yıkıcı sitokin salınımını tetikleyebileceği düşünülmektedir.⁶⁵ Buna rağmen periodontal patogeneizde oral viromom rolü tartışmalıdır. Oral mikogenomun en sık rastlanan elemanı olan *C. albicans* da periodontal ceplerden izole edilebilmiştir.⁶⁶ Bu fungusun, kronik periodontitisin şiddeti ile doğru orantılı artış gösterdiği düşünülmektedir. Periodontal hastalıklarda, fungusların rolü ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Oral Mikrobiyota Ve Sistemik Hastalıklarla İlişkisi

Oral mikrobiyotanın patojenik elemanlarının etkisi sadece oral kaviteyle sınırlı düşünülmemelidir. Oral kavitenin, önemli anatomik yapılarla komşuluğu ve vücudun farklı bölgeleriyle bağlantılı olması oral mikrobiyotanın sistemik hastalıklarla yakın ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Bu yakın ilişkide öncelikle fokal enfeksiyon odaklı bir yayılım olabileceği düşünülse de, güncel konseptte yapılan kanıta dayalı çalışmalarda, bu hastalıkların basit birer enfeksiyon dışında çoklu risk faktörlerine sahip multifaktöriyel hastalıklar olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ Oral kavite ve mikrobiyota ile ilgili sistemik hastalıkların başında kardiyovasküler sistem hastalıkları, diyabet, tümörler gibi hastalıklar sayılabilir. Kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVS); konjestif kalp hastalığı, kardiyak aritmi, koroner arter hastalıkları gibi son derece yaygın görülen ve mortalite açısından üst sıralarda bulunan bir hastalık grubudur.^{16, 68} Bu hastalıkların bazılarının oral mikrobiyota ile ilişkisi gösterilmiştir.

Özellikle periodontal hastalıklar ile KVS hastalıkları arasında yakın ilişki gösterilmiştir. İki hastalığın da çoğunlukla etkisi altına aldığı populasyon grubunun benzerliği, hastalıkların risk faktörlerinin benzerliği ve multifaktöriyel doğaları, bu hastalıkların benzerlikleri arasındadır.⁶⁸ Janket ve ark. yaptığı meta-analiz derlemesinde, periodontal hastalıkların kardiyovasküler problemler açısından bir risk faktörü olduğu, periodontal hastalıklı bireylerin KVS problemi yaşama riskini ortalama %19 arttırdığı hatta bu oranın 65 yaş altı bireylerde %44'e yükseldiği gösterilmiştir.⁶⁹

Ateroskleroz; oldukça yaygın görülen bir kardiyovasküler hastalıktır. Orta ve büyük arterlerin intima tabakasında, kolesterol ve yağ tabakasının birikimi sonucu oluşan plaklar, tromboz ve iskemiye sebep olurlar. Yapılan çalışmalarda mevcut plaklarda oral mikrobiyotanın elemanları olan *Streptococcus*, *Veillonella*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* ve *Neisseria*'ya rastlanılmıştır.^{70, 71}

Fusobacterium, *Streptococcus* ve *Neisseria* miktarlarının, plazma kolesterol seviyesi, gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarının primer risk faktörleriyle pozitif korelasyonları gösterilmiştir.⁷¹ Bu ikili arasındaki ilişki indirek enfeksiyon modeli olarak açıklanabilir; yani bu mikroorganizmalar oral kaviteden kan dolaşımına katılarak endotelyuma yerleşirler ve endotelial disfonksiyona sebep olarak inflamasyon ve ateroskleroz geliştirebilirler.⁶⁸

Periodontal hastalıkların önemli patojenlerinden olan *P.gingivalis*'in kronik inflamatuvar süreci tetikleyerek ve adeziv molekül salınımını artırarak köpük hücre oluşumuna ve trombüs gelişimine katkısı olduğu.⁷² *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, ve *Treponema denticola*'nın da tromboemboli oluşumunu tetikleyerek miyokardiyal infarktüse sebep olabileceği gösterilmiştir.^{72, 73}

Diş fırçalama, yemek yeme gibi günlük rutin aktivitelerle, oral mikroorganizmaların bir kısmı sistemik dolaşıma dahil olabilmektedir. Özellikle periodontal hastalıkta artan gram-negatif flora, bakteriyemi riskini arttırmaktadır.⁷⁴ Enfektif endokardit vakalarının %8'inin periodontal hastalık veya dental işlemler sonucu geliştiği gösterilmiştir. Bu durumda özellikle risk grubu hastalarda profeksi uygulaması ön plana çıkmaktadır.⁷⁵

Diabetes Mellitus: Yaygın metabolik bir hastalık olan diabetes mellitus (DM) vücutta insülin üretiminin olmaması (tip 1) veya mevcut insüline karşı direnç gelişmesi (tip 2) durumunda ortaya çıkar.⁷⁶ DM'nin ağız hastalıklarından, periodontal hastalıklarla yakın ilişkisi gösterilmiştir. Her iki tip diabet



Journal of BSHR
2018;2(1):9-21

YILMAZ, ALTINDIŞ
Sağlık ve Hastalıkta
Oral Kavite Mikrobiyotası

hasta gruplarında, periodontal hastalıkların görülme insidansı 3-4 kat artış göstermektedir. Hatta periodontal hastalıklar DM'nin 6. komplikasyonu olarak tanımlanmıştır.⁷⁷ DM, periodontal hastalık arasındaki ilişkinin açıklanması için ilk olarak, subgingival plak kompozisyonları karşılaştırılmıştır. Ancak literatürde sonuçlar açısından ortak bir görüş birliği yoktur. Tip 2 DM ve sistemik açıdan sağlıklı bireylerin subgingival plak florasının karşılaştırıldığı bir çalışmada plak florası açısından bir fark bulunamamıştır.⁷⁸ Bunun tersi olarak Casarin ve ark.'nın 16S rRNA gen sekanslama tekniği ile yaptıkları çalışmada, tip 2 DM'li grupların subgingival plak örneklerinde, *Aggregatibacter*, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Gemella*, *Eikenella*, *Selenomonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella* ve *Streptococcus* türlerinin daha fazla sayıda bulunduğu gösterilmiştir.⁷⁹

Vücuttaki akut bakteriyel ve viral enfeksiyonların, hücrelerin insülin reseptörlerini etkileyerek, insülin direncine sebep oldukları bilinmektedir. Böylece hücreler gerekli glikozu alamamakta ve kan şekeri değeri artmaktadır. Bu durumun önüne geçmek için de pankreas insülin üretimini arttırmaktadır. İnsülin direnci enfeksiyondan sonra, haftalar hatta aylar boyunca devam edebilir.⁸⁰ Periodontal hastalıklara sebep olan ağırlıklı olarak gram (-) türlerin, vücut tarafından bir enfeksiyon olarak tanımlandığı ve böylece periodontal hastalıkların insülin direnci mekanizması dolayısıyla DM ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.⁸¹ Bunun doğal bir sonucu olarak özellikle sistemik antibiyotik tedavisi ile birleştirilen periodontal tedavilerde, insülin sensitivitesinde glisemik kontrolde düzelmeler olduğu gösterilmiştir.⁸²

Tümoral Hastalıklar: Tümör, dokunun anormal bir şekilde büyümesi veya hücre çoğalmasıdır. İnsanlarda görülen tümörlerin yaklaşık %15-20'inde mikroorganizma kaynaklı inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir.⁸³ Kolon, safra kesesi, prostat ve akciğer kanserlerinin bazı bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.⁸⁴ Bu sebepten dolayı oral mikrobiyotanın, tümoral hastalıklarla ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Oral skuamoz hücreli karsinom (OSCC) baş boyun bölgesinde en sık görülen malign tümördür.⁸⁵ OSCC'li bireylerin saliva mikrobiyotalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* ve *Streptococcus mitis* seviyesinin arttığı gösterilmiştir.⁸⁶ Tümoral dokular incelendiğinde ise, tümör dokusunun asidik ve hipoksik ortamına uyum sağlayabilen, Proteobacteria, Fusobacterium, Streptococcus, Prevotella ve Veillonella gibi türlerin de dahil olduğu 52 farklı bakteriyel filotip izole edilmiştir.^{87,88} Oral mikrobiyota elemanları, uzak bölgelerdeki tümörler ile de ilişkili olabilirler. Pankreas kanserli bireylerde yapılan bir çalışmada saliva düzeyinde, *S. mitis* ve *Neisseria elongata* seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.⁸⁸ Ancak, bu sonucun diagnostik bir değer taşıyıp taşımadığı ve mekanizmanın tam olarak ne olduğu açıklanmamıştır.

Diğer sistemik hastalık ve durumlar: Oral mikrobiyotanın, fetusteki intrauterin kolonizasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle periodontal hastalıklara sahip kadınlarda, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, neonatal sepsis gibi gebeliğin istenmeyen sonuçları daha fazla görülmektedir.^{89,90} Gebelikte bu komplikasyonlara sebep olan en önemli periodontal patojen *F. nucleatum*'dur.⁹⁰ Bu bakteri, amniyotik sıvıda, kordon kanında ve fetüste izole edilmiştir. Bunun dışında, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'nın da gebelik komplikasyonlarına yol açan diğer periodontopatojenler oldukları gösterilmiştir.⁹⁰ İlginç bir şekilde bu mikroorganizmalar ürogenital kanalda bulunmazlar. Bu mikroorganizmaların ilgili bölgeye geçişlerinde hematojen transmisyonu kullandıkları düşünülür.⁹¹

Moleküler biyolojik metotların gelişimi ile beraber, oral mikrobiyotanın sistemik hastalıklarla ilişkisi daha detaylı incelenmektedir. Docktor ve ark. yaptığı bir çalışmada Crohn hastalığı olan pediatrik popülasyonun dil kolonizasyonunda, bakteriyel çeşitliliğin belirgin olarak azaldığı ve Fusobacterium ve Firmicutes türlerinin, en fazla değişen türler oldukları gösterilmiştir.⁹²

Oral Mikrobiyota Odaklı Tedaviler

Oral kavitede bulunan kompleks mikrobiyota, süperorganizma olarak tanımlanabilir. Bu yapının konak ile olan yakın simbiyotik ilişkisi sadece oral kavitenin değil genel sağlığın belirgin bir göstergesi olabilir. Ancak mikrobiyotanın, devamlı olarak fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak değişime zorlandığı ve bu sebepten dolayı da bireyler arası mikrobiyotanın doğası, yapısı gibi özelliklerinin farklılıklar gösterdiği unutulmamalıdır.⁹³

Oral hastalıkların tedavisinde, öncelikli olarak meydana gelen hasarın, fonksiyonel ve estetik yönden düzeltilmesi amaçlanır bu sebeple mekanik tedaviler başı çeker, ancak hastalıkların sistemik etkilerini gidermek ve bir daha oluşmasını engelleme amaçlı oral mikrobiyotaya yönelik farmakolojik tedaviler de uygulanmaktadır. Bu tedavilerin başında antibiyotikler kullanılmaktadır.⁹⁴ Son yıllarda tercih edilen geniş spektrumlu antibiyotiklerin, mikrobiyotada bulunan kommensal ve sinerjistik florayı bozarak, genel sistemi olumsuz olarak etkiledikleri bilinmektedir. Bu antibiyotiklerden; fluoroquinolone enrofloxacin ve üçlü Beta-laktam kombinasyonu (ampisillin, sulbactam ve cefazolin) bu olumsuz etkiyi en fazla gösteren ajanların başında gelir.⁹⁵ Bu etkilerden dolayı teşhis edilen hastalığın patojenik florası iyi tanımlanarak, etkene özel selektif antibiyotik kullanımı tercih edilmelidir. Bunun dışında oral mikrobiyota organizmaları, özellikle bakteri ve virüs grupları arasındaki etkileşim ve çeşitli mekanizmalarla antibiyotiklere direnç geliştirme özelliği kazanmışlardır.⁹⁶ Oral kavitede antibiyotik direncinde rol oynayan genlerin tanımlanması ve belirlenmesi için metagenomik fonksiyonel çalışmalar yapılmış ve kültürle florada tespit edilemeyen bakterilerde, tetrasikline dirençli bir gen olan tet(37) tanımlanmıştır.⁹⁷ Bu çalışmalar sonunda özellikle kültüre edilemeyen oral mikrobiyotanın farklı antibiyotik direnç genleri açısından geniş bir kaynağa sahip olduğu düşünülmektedir.

Antibiyotiklere direnç geliştiren bakteri sayısındaki artış sebebiyle, yeni teknikler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunların başında faj terapisi gelmektedir. Teorik olarak konvensiyonel antibiyotik kullanımına göre daha üstün olduğu düşünülen bu teknikte, oluşturulan yararlı fajların biyofilme bağlanması hedeflenmiştir.⁹⁸ Oral kavitedeki polisakkarit bariyerler ve diğer çevresel etmenler bu bağlantıyı engelleyebilir. Yapılan çalışmalarda geliştirilen fajların *F. nucleatum*, *S. mutans* ve *Neisseria meningitidis*'i etkileyebildiği gösterilmiştir.^{99,100} İleri çalışmalarla, faj terapi tekniği geliştirilerek faydalı floraya ve çevresel dokulara zarar vermeden, daha etkili ve zararsız tedaviler geliştirilebilir.

Oral Mikrobiyota Odaklı Çalışmalar ve Beklentiler

Biyofilmi oluşturan, oral mikrobiyotanın hem ağız hem de sistemik sağlığa olan önemli etkilerinden dolayı, bu alanda çok çeşitli teknikler kullanılarak, artan sayıda çalışmalar mevcuttur. Oral mikrobiyotanın birbirleriyle ve konakla ilişkisinin anlaşılmasında in vitro, in vivo ve translayonel tekniklerinin hepsiyle çalışmalar yapmak mümkündür. Oral mikrobiyotanın metabolik aktivitesinin değerlendirilmesinde, metagenomik teknolojinin gelişmesi ile çok küçük örnek miktarlarında bile organizmalara ait metabolitler değerlendirilebilmekte ve önemli bilgiler edinilmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen bilgiler mRNA moleküllerinin karşılaştırmalı analizleriyle beraber kullanıldık-



Journal of BSHR
2018;2(1):9-21

YILMAZ, ALTINDIŞ
Sağlık ve Hastalıkta
Oral Kavite Mikrobiyotası

larında, oral mikrobiyotanın birbirleriyle ve konakla ilişkileri hakkında daha fazla bilgi edinilebilir. Bu kombine tekniklerle yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, oral sağlık protokolleri belirlenerek, mikrobiyotaya yönelik tedaviler planlanabilir. Son yıllarda geliştirilen ve oral mikrobiyotaya ile konak dokusunun beraber değerlendirildiği Omics teknolojileriyle, bu ikili arasında ilişki çok yönlü olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmalarda elde edilen verilerle konak ve mikrobiyotaya arasındaki ilişki, basit ve tek yönlü konak-parazit ilişkisinden, bir süperorganizma bakış açısıyla değerlendirilebilir. Gelecek dönemde, İn vitro ortamlarda gerçekleştirilen ve önemli bilgiler edinmemizi sağlayan metagenomik ve proteomik çalışmaların mutlaka in vivo ekosistemlere uyarlanması uygun olacaktır.

Bu derlemede, oral kavitede yer alan bakteri, mantar, virüs ve ark'lardan oluşan oral mikrobiyotanın oluşumu, birbirleriyle ve konakla olan etkileşimi, oral ve sistemik sağlık ve hastalıklarla olan ilişkisinin kısa bir özeti sunuldu. Mevcut oral ve sistemik problemlerde, oral mikrobiyotanın önemi asla küçümsenmemeli ve unutulmamalıdır. Yeni teknolojilerden faydalanarak planlanacak çalışmalarla, zorunlu misafirlerimiz olan bu organizmaları lehimize kullanarak daha uzun ve sağlıklı bir yaşam şansı elde edebiliriz.

1. Collins LM, Dawes C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res*. 1987;66:1300-1302.
2. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010; 192: 5002-5017.
3. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001;12: 3770-3783.
4. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol* 2000. 2006; 40:50-76.
5. Jiang WX, Hu YJ, Gao L, He ZY, Zhu CL, Ma R, Huang ZW. The impact of various time intervals on the supragingival plaque dynamic core microbiome. *PLoS One*. 2015;5:e0124631.
6. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, Gillevet PM. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 2010;1:e1000713.
7. Krishnan PA. Fungal infections of the oral mucosa. *Indian J Dent Res*. 2012; 23: 650-659.
8. Kumaraswamy KL, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: an update. *J Cancer Res Ther*. 2011; 7: 120-127.
9. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001; 357: 1513-1518.
10. Dridi BD, Raouf D, Drancourt M. Archaea as emerging organisms in complex human microbiomes. *Anaerobe*. 2011; 17: 56-63.
11. Nguyen-Hieu T, Khelafia S, Aboudharam G, Drancourt M. Methanogenic archaea in subgingival sites: a review. *APMIS*. 2013; 121: 467-477.
12. Lepp PW, Brinig MM, Ouverney CC, Palm K, Armitage GC, Relman DA. Methanogenic Archaea and human periodontal disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;16: 6176-6181.
13. Human Microbiome Project, Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207-214.
14. Groeger SE, Meyle J. Epithelial barrier and oral bacterial infection. *Periodontol* 2000. 2015; 69:46-67.
15. Chen J, Ahmad R, Li W, Swain M, Li Q. Biomechanics of oral mucosa. *J R Soc Interface*. 2015; 109: 20150325.
16. He J, Li Y, Cao Y, Xue J, Zhou X. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia Microbiol (Praha)*. 2015; 60:69-80.
17. Kazor CE, Mitchell PM, Lee A. M., Stokes LN, Loesche WJ, Dewhirst FE, Paster BJ. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 558-563.
18. Sato Y, Yamagishi J, Yamashita R, Shinozaki N, Ye B, Yamada T, Yamamoto M, Nagasaki M, Tsuboi A. Inter-Individual Differences in the Oral Bacteriome Are Greater than Intra-Day Fluctuations in Individuals. *PLoS One*. 2015; 10: e0131607.
19. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, Zhou XD. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci*. 2016; 3: 133-137.
20. Zaura E, Keijsers BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol*. 2009; 9: 259.
21. Socransky SS, Manganiello SD. The oral microbiota of man from birth to senility. *J Periodontol*. 1971; 42: 485-496.
22. Rotimi VO, Duerden BI. The development of the bacterial flora in normal neonates. *J Med Microbiol*. 1981; 14: 51-62.
23. Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol*. 2017; 25: 362-374.
24. Jakubovics NS. Intermicrobial Interactions as a Driver for Community Composition and Stratification of Oral Biofilms. *J Mol Biol*. 2015; 427: 3662-3675.
25. Siqueira WL, Custodio W, McDonald EE. New insights into the composition and functions of the acquired enamel pellicle. *J Dent Res*. 2012; 91: 1110-1118.
26. Thomas JG, Nakaishi LA. Managing the complexity of a dynamic biofilm. *J Am Dent Assoc*. 2006; 137: 10-15.
27. Scannapieco FA, Torres GI, Levine MJ., Salivary amylase promotes adhesion of oral streptococci to hydroxyapatite. *J Dent Res*. 1995; 74:1360-1366.
28. Gibbons RJ, Hay DI, Cisar JO, Clark WB. Adsorbed salivary proline-rich protein 1 and statherin: receptors for type 1 fimbriae of *Actinomyces viscosus* T14V-J1 on apatitic surfaces. *Infect Immun*. 1988; 56:2990-2993.
29. Rickard AH, Gilbert P, High NJ, Kolenbrander PE, Handley PS. Bacterial coaggregation: an integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends Microbiol*. 2003; 11: 94-100.
30. Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *J Bacteriol*. 1993; 175:3247-3252.
31. Kolenbrander PE, Andersen RN, Moore LV. Intrageneric coaggregation among strains of human oral bacteria: potential role in primary colonization of the tooth surface. *Appl Environ Microbiol*. 1990; 56:3890-3894.
32. Irie Y, Parsek MJ. Quorum sensing and microbial biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008; 322:67-84.
33. Chalmers NI, Palmer RJ, Cisar JO, Kolenbrander PE. Characterization of a *Streptococcus* sp.-*Veillonella* sp. community micromanipulated from dental plaque. *J Bacteriol*. 2008; 190:8145-8154.
34. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res*. 2008; 42: 409-418.
35. Blander JM, Longman RS, Iliev ID, Sonnenberg GF, Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*. 2017; 18: 851-860.
36. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007; 369: 51-59.
37. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*. 2011; 90:294-303.
38. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, Leys EJ, Paster BJ. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 1407-1417.
39. Preza D, Olsen I, Willumsen T, Boches SK, Cotton SL, Grinde B, Paster BJ. Microarray analysis of the microflora of root caries in elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 509-517.
40. Takahashi N, Yamada T. Glucose and lactate metabolism by *Actinomyces naeslundii*. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999; 10:487-503.
41. Yang XQ, Zhang Q, Lu LY, Yang R, Liu Y, Zou J. Genotypic distribution of *Candida albicans* in dental biofilm of Chinese children associated with severe early childhood caries. *Arch Oral Biol*. 2012; 57: 1048-1053.
42. Klinke T, Guggenheim B, Klimm W, Thurnheer T. Dental caries in rats associated with *Candida albicans*. *Caries Res*. 2011; 45:100-106.
43. Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, Jabra-Rizk MA. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation. *PLoS Pathog*. 2013; 9: e1003616.
44. Siqueira JF. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94:281-293.
45. Rocas IN, Alves FR, Santos AL, Rosado AS, Siqueira JF. Apical root canal microbiota as determined by reverse-capture checkerboard analysis of cryogenically ground root samples from teeth with apical periodontitis. *J Endod*. 2010; 36: 1617-1621.
46. Siqueira JF, Rocas IN. Diversity of endodontic microbiota revisited. *J Dent Res*. 2009; 88: 969-981.
47. Santos AL, Siqueira JF, Rocas IN, Jesus EC, Rosado AS, Tiedje JM. Comparing the bacterial diversity of acute and chronic dental root canal infections. *PLoS One*. 2011; 6: e28088.
48. Murata T, Yamaga T, Lida T, Miyazaki H, Yaegaki K. Classification and examination of halitosis. *Int Dent J*. 2002; 52:181-186.
49. Allaker RP, Waite RD, Hickling J, North M, McNab R, Bosma MP, Hughes FJ. Topographic distribution of bacteria associated with oral malodour on the tongue. *Arch Oral Biol*. 2008; 53: 8-12.
50. Haraszthy VI, Zambon JJ, Sreenivasan PK, Zambon MM, Gerber D, Rego R, Parker C. Identification of oral bacterial species associated with halitosis. *J Am Dent Assoc*. 2007; 138:1113-1120.
51. Riggio MP, Lennon A, Rolph HJ, Hodge PJ, Donaldson A, Maxwell AJ, Bagg J. Molecular identification of bacteria on the tongue dorsum of subjects with and without halitosis. *Oral Dis*. 2008; 14:251-258.
52. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000. 2017; 75: 7-23.
53. Huang S, Yang F, Zeng X, Chen J, Li R, Wen T, Li C, Wei W, Liu J, Chen L, Davis C, Xu J. Preliminary characterization of the oral microbiota of Chinese adults with and without gingivitis. *BMC Oral Health*. 2011; 11:33.
54. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol* 2000. 2011; 55: 36-47.
55. Roberts FA, Darveau RP. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol* 2000. 2015; 69:18-27.
56. Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, Yang ZK, Podar M, Leys EJ. Distinct and complex bacterial profiles in human



- periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J.* 2012; 6:1176-1185.
57. Kumar PS, Griffen AL, Moeschberger ML, Leys EJ. Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis. *J Clin Microbiol.* 2005; 8:3944-3955.
 58. Faveri M, Mayer MP, Feres M, de Figueiredo LC, Dewhirst FE, Paster BJ. Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23:112-118.
 59. Nibali L. Aggressive Periodontitis: microbes and host response, who to blame? *Virulence.* 2015; 3: 223-228.
 60. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 754-767.
 61. Colombo AP, Bennet S, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, Socransky SS, Hasturk H, Van Dyke TE, Dewhirst FE, Paster BJ. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* 2009; 80: 1421-1432.
 62. Colombo AP, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, Socransky SS, Hasturk H, Van Dyke TE, Dewhirst F, Paster BJ. Impact of periodontal therapy on the subgingival microbiota of severe periodontitis: comparison between good responders and individuals with refractory periodontitis using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol.* 2012; 10:1279-1287.
 63. Imbroni AV, Okuda OS, Maria de Freitas N, Moreira Lotufo RF, Nunes FD. Detection of herpesviruses and periodontal pathogens in subgingival plaque of patients with chronic periodontitis, generalized aggressive periodontitis, or gingivitis. *J Periodontol.* 2008; 79: 2313-2321.
 64. Contreras A, Mardirossian A, Slots J. Herpesviruses in HIV-periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001; 28:96-102.
 65. Saygun I, Sahin S, Ozdemir A, Kurtis B, Yapar M, Kubar A, Ozcan G. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *J Periodontol.* 200; 73:1437-1443.
 66. Canabarro A, Valle C, Farias MR, Santos FB, Lazera M, Wanke B. Association of subgingival colonization of *Candida albicans* and other yeasts with severity of chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2013; 48:428-432.
 67. Newman MG. Improved clinical decision making using the evidence-based approach. *Ann Periodontol.* 1996; 1: 1-9.
 68. Kholly KE, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26: 315-321.
 69. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95: 559-569.
 70. Figuero E, Sanchez-Beltran M, Cuesta-Frechoso S, Tejerina JM, del Castro JA, Gutierrez JM, Herrera D, Sanz M. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol.* 2011; 82:1469-1477.
 71. Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Backhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108: 4592-4598.
 72. Ohki T, Itabashi Y, Kohno T, Yoshizawa A, Nishikubo S, Watanabe S, Yamane G, Ishihara K. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Am Heart J.* 2012; 163: 164-167.
 73. Slocum C, Kramer C, Genco CA. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med.* 2016; 280:114-128.
 74. Poveda-Roda R, Jimenez Y, Carboneli E, Gavalda C, Margaix-Munoz MM, Sarrion-Perez G. Bacteremia originating in the oral cavity. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13:355-362.
 75. Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, Ashar J, Barbuto S, Lockhart PB. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:2129-2132.
 76. Expert Committee on the, Diagnosis and Classification of Diabetes. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26 :5-20.
 77. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993; 16:329-334.
 78. Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuvitwong V, Ratarasan C, Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol.* 2007; 22:175-81.
 79. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, Duarte PM, Casati MZ, Goncalves RB. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2013; 48: 30-36.
 80. Buyschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine.* 2015; 48:371-393.
 81. Chee B, Park B, Bartold PM. Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship. *Int J Evid Based Healthc.* 2013;11: 317-329.
 82. Grellmann AP, Sfreddo CS, Maier J, Lenzi TL, Zanatta FB. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2016; 43:250-260.
 83. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008; 18:3-10.
 84. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck.* 2009;31:1228-1239.
 85. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010; 46: 414-417.
 86. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med.* 2005; 3: 27.
 87. Hooper SJ, Crean SJ, Fardy MJ, Lewis MA, Spratt DA, Wade WG, Wilson MJ. A molecular analysis of the bacteria present within oral squamous cell carcinoma. *J Med Microbiol.* 2007; 56: 1651-1659.
 88. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, Chia D, Elashoff D, Akin D, Paster BJ, Joshipura K, Wong DT. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012; 61: 582-588.
 89. Offenbacher S, Katz V, Fertlik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996; 67: 1103-1113.
 90. Han YW, Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res.* 2013; 92: 485-491.
 91. Han YW, Shen T, Chung P, Buhimschi IA, Buhimschi CS. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. *J Clin Microbiol.* 2009; 47:38-47.
 92. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, Jiang H, Cotton SL, Kokaras AS, Bousvaros A. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 935-942.
 93. Bashan A, Gibson TE, Friedman J, Carey VJ, Weiss ST, Hohmann EL, Liu YY. Universality of human microbial dynamics. *Nature.* 2016; 534: 259-262.
 94. Yao J, Carter RA, Vuagniaux G, Barbier M, Rosch JW, Rock CO. A Pathogen-Selective Antibiotic Minimizes Disturbance to the Microbiome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 4264-4273.
 95. Ferrer M, Martins dos Santos VA, Ott SJ, Moya A. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut Microbes.* 2014; 5:64-70.
 96. Diaz-Torres ML, Villedieu A, Hunt N, McNab R, Spratt DA, Allan E, Mullany P, Wilson M. Determining the antibiotic resistance potential of the indigenous oral microbiota of humans using a metagenomic approach. *FEMS Microbiol Lett.* 2006; 258: 257-262.
 97. Diaz-Torres ML, McNab R, Spratt DA, Villedieu A, Hunt N, Wilson M, Mullany P. Novel tetracycline resistance determinant from the oral metagenome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 430-432.
 98. Torres-Barcelo C, Hochberg ME. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol.* 2016; 24:249-256.
 99. Machuca P, Daille L, Vines E, Berrocal L, Bittner M. Isolation of a novel bacteriophage specific for the periodontal pathogen *Fusobacterium nucleatum*. *Appl Environ Microbiol.* 2010; 76:7243-7250.
 100. Dalmaso M, de Hass E, Neve H, Strain R, Cousin FJ, Stockdale SR, Ross RP, Hill C. Isolation of a Novel Phage with Activity against *Streptococcus mutans* Biofilms. *PLoS One.* 2015; 10: e0138651.