

Oral Mikrobiyota Araştırmaları Iřıĝında Aĝız Saĝlıĝına Yeni Bakış Açısı: Derleme

In The Light of Oral Microbiota Research,
New Perspective on Oral Health: Review

Umut Pamuku¹, Fatma Nur Yıldız¹, Tuba Dal², İlkey Peker¹

¹Gazi Üniversitesi Diş Hekimliĝi Fakóltesi, Aĝız, Diş ve ene Radyolojisi AD, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Umut Pamukçu

Bişkek Cd. 1. Sk. No:4 06510 Emek-ANKARA

T: +90 505 824 68 55 E-mail: dtumutpamukcu@gmail.com

Orcid:

Umut pamukçu: <https://orcid.org/0000-0001-8356-8344>

Fatma Nur Yıldız: <https://orcid.org/0000-0002-9467-5572>

Tuba Dal: <https://orcid.org/0000-0001-7045-1462>

İlkey Peker: <https://orcid.org/0000-0002-2888-2979>

Geliş Tarihi / Received : 15.10.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 24.11.2018

Pamukçu U., Yıldız F. N., Dal T., Peker İ. Oral Mikrobiyota Araştırmaları Iřıĝında Aĝız Saĝlıĝına Yeni Bakış Açısı: Derleme
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2018;2(3):128-137.

Özet

Bu derlemenin amacı, oral mikrobiyotanın, başta diş ürüĝü ve periodontitis olmak üzere, birçok aĝız içi ve ilişkili hastalıklarla ilişkisi ile birlikte bunların genel saĝlık üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu derlemede, konu ile ilgili buĝüne deĝin yapılan ve halen araştırma aşamasında olan çalışmalar ve sonuçları paylaşıldı. Spesifik olarak, oral mikrobiyota transplantasyonu (OMT)'nin kat ettiĝi yol ve önündeki süreci tanıtmak ve tartışmak amaçlandı. Mikrobiyota, glikoz ve lipid homeostazisinin modülasyonu, tokluk regülasyonu, enerji ve vitamin üretimi gibi birçok metabolik olayda önemli bir rol oynamasının yanında anti-karsinojenik ve anti-inflamatuar etkilere de sahiptir. Gastrointestinal sistemden sonra yüzlerce farklı bakteriyel, viral ve fungal türü barındıran, vücuttaki en yoĝun kolonizasyon alanı aĝız boşluĝudur. Oral mikrobiyotadaki çeşitlilik, konakçının sistemik durumu, diyeti, genetik yatkınlıĝı ve tükürükteki antimikrobiyal ajanlarının etkinliĝine göre, mikro-çevresel koşullar tarafından şekillendirilir. Oral mikrobiyotadaki mikroorganizmalar, konakçı ile simbiyotik ilişkilerini sürdürürken, ekolojik floradaki patojenite potansiyeli olan belirli türlerin oranlarındaki deĝiřim, bazı aĝız ve sistemik hastalıklarla sonuçlanmaktadır. Tıpta fekal mikrobiyota transplantasyondan esinlenerek, oral mikrobiyota transplantasyonu (OMT) hipotetik olarak önerilmiştir. Oral mikrobiyota transplantasyonu, saĝlıklı bir donördeki oral biyofilmleri çürük ya da periodontitisli hastaya aktarmayı amaçlamaktadır. Oral mikrobiyota konusunda yapılacak ileri çalışmalar, disbiyotik mikrobiyotanın, saĝlıklı floraya dönüştürülebilmesi konusunda yeni bilgiler sunmalıdır.

Anahtar Kelimeler
Aĝız hastalıkları, oral mikrobiyota, transplantasyon

Abstract

The aim of this review is to investigate the relationship of oral microbiota with several oral and related diseases, mainly dental caries and periodontitis, and their effects on general health. We shared the results of the studies and the results of the research which are still in the research stage. Specifically, we aimed to introduce and discuss the course of oral microbiota transplantation (OMT) and the process ahead. Microbiota plays an important role in many metabolic events such as modulation of glucose and lipid homeostasis, satiety regulation, energy and vitamin production, as well as anti-carcinogenic and anti-inflammatory effects. The most intense colonization area in our body is the oral cavity, followed by the gastrointestinal tract, which contains hundreds of different bacterial, viral and fungal species. The diversity in the oral microbiota is shaped by the micro-environmental conditions according to the host's systemic condition, diet, genetic predisposition and the efficacy of antimicrobial agents in saliva. While the microorganisms in the oral microbiota continue their symbiotic relationship with the host, the variation in the proportion of certain species with the potential for pathogenicity in the ecological flora results in some oral and systemic diseases. In oral medicine, oral microbiota transplantation (OMT) has been hypothetically inspired by fecal microbiota transplantation. Oral microbiota transplantation aims to transfer oral biofilms from a healthy donor to the patient with caries or periodontitis. Ongoing and future studies should provide new information about oral microbiota and how a disbiotic microbiota can be successfully modified with a health-friendly flora.

Key Words Oral diseases, oral microbiota, transplantation



Journal of BSHR
2018;2(3):128-137

PAMUKÇU, YILDIZ, DAL, PEKER
Oral Mikrobiyota Araştırmaları Işığında
Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme

Giriş

Mikroorganizmalar ortalama 70 kg'lık bir insan vücudunun yaklaşık olarak iki yüz gramını oluşturmaktadır¹. Şaşırtıcı bir şekilde, bu mikroorganizmaların sayıları bir bireydeki toplam hücre sayısı ile benzerlik göstermektedir (3.8×10^{13})¹. Deri, ağız, solunum sistemi, gastro-enterik tüp ve vajina gibi insan vücudunun farklı bölgelerinde yaşayan bakteri, virüs, protozoa ve mantarlardan oluşan karmaşık mikroorganizma ekosistemi 'mikrobiyota' olarak tanımlanır¹. Mikrobiyota'nın %70'inden fazlası, gastrointestinal sistemde konakçı ile karşılıklı olarak yararlı bir ilişki (simbiyoz yaşam) içinde yaşamaktadır². Mikrobiyota; glikoz ve lipit homeostazisinin modülasyonu, tokluk regülasyonu, enerji ve vitamin üretimi dâhil olmak üzere birçok metabolik fonksiyonda önemli rol oynamasının yanı sıra önemli anti-karsinojenik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir². Mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, insülin direnci, enflamasyon, vasküler ve metabolik bozukluklara neden olabildiği için değişen mikrobiyota kompozisyonunun metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıklara yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır². Konuyla ilgili bazı çalışmada, bağırsak florasının erken çeşitlilik dönemi ile bileşimin son halini alması arasındaki dönemde mikrobiyal floradaki değişikliklerin, çocukluk çağında; alerji, obezite ve bağırsak hastalıkları³⁻⁵, yetişkinlerde de obezite ve miyokart enfarktüsü^{6,7} gibi olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabileceği öne sürülmektedir.

Gastrointestinal sistem, oral kavite ve diğer anatomik boşluklar, doğumdaki sanal steriliteden, insan vücudunun en yoğun bakteriyel kolonizasyon alanlarına^{3,8-10} farklı bakteriyel topluluklara sahip olarak gelişir¹¹. Yaşamın ilk birkaç yılındaki mikrobiyal varyasyonlar, ağız dahil gastrointestinal yolda stabil bir bakteri ekosisteminin kurulmasına yol açar³.

Genellikle, Streptococci ve Actinomyces gibi fakültatif anaerobik cinsler ilk kolonizasyon oluşturanlardır. Daha sonraları bağırsakta Bifidobacteria ve ağızda Veillonellae ve Fusobacteria gibi daha anaerobik cinsler hayatta kalmakta ve çoğalmakta başarılı olan ilklerdendir^{8,12}.

Gastrointestinal sistemden sonra yüzlerce farklı bakteriyel, viral ve fungal türü barındıran, vücuttaki en yoğun kolonizasyon alanı ağız boşluğudur^{13,14}. Günümüzde ağız boşluğunda 700'den fazla farklı bakteriyel tür tespit edilmiştir ve bunların %35'inden fazlası hala kültüre edilememektedir¹⁵. Bukkal ve palatal mukoza düşük mikrobiyal çeşitliliğe sahip bölgeler olmasına rağmen dil, yüksek orandaki papiller yapısından dolayı anaerobik bölgeler oluşturur ve bu nedenle anaeroblar dâhil olmak üzere çok daha çeşitli mikroflorayı barındırır^{14,16}.

Multipleks sekanslamada ve oral mikrobiyotanın taksonomik olarak belirlenmesinde en yaygın kullanılan gen, ortak oral bakteri veritabanı üzerinde şekillendirilen Human Oral Microbiome Database (HOMD)'de yer alan 16S rRNA'dır¹⁷. Ağız boşluğundaki bakterilerin DNA'sının tanımlanması, oral mikrobiyotanın başlangıçta beklenenden çok daha karmaşık ve farklı olduğunu göstermiştir^{18,19}. Farklı bireylerdeki oral mikrobiyota ortak türler içermesine rağmen, mikrobiyal çeşitlilik kişiye ve bölgeye özgüdür¹⁴.

Belirli bir oral mikrobiyota ile konakçı arasındaki simbiyotik ilişkinin ağız sağlığının korunması için gerekli olduğuna inanılmaktadır^{16,20-22}. Mikrobiyal toplulukların bileşimi ve metabolik aktiviteleri; çevresel pH' taki sürekli değişim, besinler, oksijen basıncı ve redoks ortamı, ağız mukozasının deskuamasyon derecesi, tükürük ve dişeti oluşu sıvılarının bileşimine göre dalgalanma göster-

mektedir²³. Ortamdaki bu değişiklikler genelde diyet, günlük ritüeller, sistemik koşullar veya ilaçlar tarafından belirlenir. Ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmalar simbiyoz yaşama dayalı olarak konakçı ile ilişkilerini sürdürürken, bazıları komensalizm bariyerini ihlal ettiğinde oral homeostazinin bozulmasına veya disbiyozu neden olur. Bu durum neticesinde ekolojik floradaki patojenite potansiyeli olan belirli türlerin oranındaki değişimin bir sonucu olarak ağız hastalıkları ortaya çıkmaktadır^{14,16,24}.

Sağlıklı ağız boşluğunun 16S rDNA profillemesi, yerleşik bakterileri altı geniş grupta sınıflandırmıştır¹³. Total oral bakterilerin %96'sını; Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes ve Spirochaetes'ler oluşturur¹³. Bu gizli oral mikro-sakinler, konağın metabolizması ve bağışıklık yanıtına doğrudan bir etki göstererek insan sağlığını etkiler¹³. Diyabet, bakteriyemi, endokardit, kanser, otoimmün hastalık ve erken doğum gibi çeşitli sistemik hastalıklarda oral mikrofloranın değiştiği gözlenmiştir¹³. Bu nedenle, oral mikrobiyal çeşitliliğin bazı hastalık durumlarında dalgalanmasının anlaşılması çok önemlidir. Metagenomik ve yeni nesil sekanslama tekniklerindeki ilerlemeler anatomik bir boşluğun yerleşik mikroorganizmaları hakkında kapsamlı bilgi edinmeye olanak sağlamaktadır. Böylece oral hastalıklar ve ağız boşluğuyla ilişkili çeşitli hastalıkların erken teşhisinde kullanılabilecek mikrobiyom bazlı biyo-belirteçler tanımlamak mümkün olabilir¹³.

Oral mikrobiyota ve tükürük ilişkisi

Tükürük, ağız sağlığının önemli bir belirleyicisidir; yapısal ve işlevsel olarak çok çeşitli, karmaşık konakçı moleküllerden (proteinler ve glikoproteinler) oluşur²⁵. Bunlar ağız mukozasının yüzeylerinde biyofilm olarak büyüyen ve içeriğinde çok sayıda türü barındıran, yerleşik oral mikrobiyota için birincil besin görevi görür²⁵. Tükürük mikrobiyotası, sağlıklı koşullarda karakterize edilen oral mikrobiyotanın ayrılmaz bir parçasıdır¹¹ ve önemli işlevler üstlenir; eksojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun önlenmesi, konakçı ile cross-talk kurma, down-regulating, pro-enflamatuar yanıtlar ve diyet olarak kullanılacak nitratın nitrite dönüştürülmesi (ve sonunda asitlendirilmiş nitrik oksit) ile konakçıya yarar sağlar²⁵. Detaylı proteomik çalışmalar tükürükteki antimikrobiyal faktörlerin karmaşıklığını ve çeşitliliğini ortaya çıkarmıştır²⁶. Tükürükte yer alan antimikrobiyal ve immün fraksiyonlarının kompozisyonu, bireyden bireye, farklı yaş gruplarında ve sağlık/hastalık durumu ile ilişkili olarak önemli ölçüde farklılık gösterir^{27,28}. Özellikle antimikrobiyal faktörler, yerleşik mikrobiyal popülasyonların düzenlenmesine katkıda bulunur ve mikrobiyal homeostazinin korunmasına yardımcı olur^{25,26}.

Oral mikrobiyotada bulunan birçok bakterinin büyüebilmesi için optimal pH değeri nötr değerler civarındadır²⁵. Buna karşı, sakrokolitik metabolizmaya sahip bakteriler, diyet şekerlerini hızla asidik fermentasyon ürünlerine dönüştürerek biyofilm içindeki pH'ı düşürürler²⁹. Düşük bir pH, diş yapısının demineralizasyonunu artırır ve asidojenik ve aside toleranslı bakterilerin büyümesini ve metabolizmasını destekler, aynı zamanda yararlı yerleşik türlerin çoğunu inhibe eder²⁹. Biyofilme tekrarlanan düşük pH'lı sekanslar, potansiyel olarak disbiyozu yol açan karyojenik bakterilerin artışı yararlı türler aleyhine bozarak oral mikrobiyota dengesinde bozulmaya neden olur²⁹. Tükürük, fermente edilebilir substratı ağız ortamından uzaklaştırır, yararlı oral bakteriler için uygun bir pH oluşturur ve karyojenik bakterilerin sayısını arttıracak asidik koşulları nötralize eder³⁰. Bunlara ek olarak minerin remineralizasyon sürecine katkı sağlar³⁰. Yakın zamanda yapılan 'siliko modellenmesi' ile tükürük tamponlanmasının önemi ve bunun plak pH'ının kritik değerlerin altına düşmesini önlediği gösterilmiştir^{30,31}.



Journal of BSHR
2018;2(3):128-137

PAMUKÇU, YILDIZ, DAL, PEKER
Oral Mikrobiyota Araştırmaları İçerisinde
Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme



Journal of BSHR
2018;2(3):128-137

PAMUKÇU, YILDIZ, DAL, PEKER
Oral Mikrobiyotaya Araştırmaları Işığında
Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme

Diş çürüğü ve periodontal hastalıklarda oral mikrobiyotanın önemi

Diş çürüğü ve periodontitis dünya çapında hala büyük bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Ayrıca daha fazla endişe duymamızı gerektirecek unsur, bu ağız hastalıklarının genel sağlık üzerinde sahip olabileceği ciddi etkileridir³². Oral mikrobiyotadaki lokal kompozisyon değişikliklerinin, periodontitis ve diş çürüğü patogenezinin önemli bir bileşeni olduğu düşünülmektedir^{16,20-22}. Diş çürükleri ve periodontitis, çevresel değişikliklerden kaynaklanan mikrobiyal çeşitliliğin disbiyozu ile yakından ilişkilidir³³⁻³⁵.

Steril (germ-free=GF) sıçanlarla yapılan deneyler, plak mikroflorasının yokluğunda diş çürüğünün oluşmayacağını, fakat plak biyofilminin varlığı ve bileşiminin, çürük riskini etkileyen tek değişken olmadığını göstermiştir³⁶. Yıllar boyunca yapılan ve çürük riskinin değerlendirildiği birçok çalışmada, plak mikroflorasının yanındaki diğer değişkenler; tükürük akış hızı, miktarı ve içeriği, beslenme şekli, ebeveyn eğitim seviyesi, kariyojenik türlerin bulaşmış olma durumu ve bunun yaşı, oral hijyen uygulamaları, flor maruziyeti, diş anatomisi ve mine içeriği birer etmen olarak belirlenmiştir³⁷.

Diş çürüklerinde *Streptococcus mutans* varlığının dayandığı çalışmalar biyofilmin kültüre-etme tabanlı araştırıldığı mikrobiyomun olası tespitinin mümkün olmadığı zaman dilimine aittir³⁷. Kültür bazlı çalışmaların kapsamı sınırlıdır ve tipik olarak *Streptococcus mutans* ve muhtemelen *Lactobacillus*, *Streptococcus mutans* olmayan *Streptococcus* türlerini veya *Actinomyces* türlerini izler³⁷. Plak mikroflorasının kültürden bağımsız çoğu araştırması, mikrobiyal çeşitliliği ortaya koymak için 16S rRNA gen tabanlı bir yaklaşım kullanmıştır³⁷.

Ağızda erken mikrobiyal kolonizasyonun etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır, ancak kariyojenik türlerin, *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis*' in erken alımlarının, sırasıyla diş çürük oluşma riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{38,39}. Diş çürükleri, diş dokularının demineralizasyonu ve kolonizasyon oluşturan mikrobiyotanın disbiyozisi ile karakterize olan, oldukça yaygın bir polimikrobiyal enfeksiyöz hastalıktır^{22,40-42}. Son yıllarda, çeşitli bakteriler tarafından oluşturulan mikrobiyal toplulukların, diş çürümelerini başlatmak ve ilerletmek için birlikte hareket ettikleri ileri sürülmektedir⁴³. Belstrøm ve ark.⁴⁴ dişlerinde çürük bulunan ve bulunmayan hastaların oral mikrobiyotaya kompozisyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; sağlıklı gruptan elde edilen tükürük örneklerinde, çürük grubuyla karşılaştırıldığında, bazı bakterilerin (*Neisseria*, *Haemophilus* ve *Fusobacterium*) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Gross ve ark.⁴⁵ moleküler düzeyde plak mikrobiyotaya analizi yaptıkları çalışmada *Neisseria* türlerinin (*N. flava*, *N. mucosa* ve *N. Pharynges*) primer dentisyonda diş çürüğü oluşumu ve ilerlemesine karşı korunmada etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Periodontitis, insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Hastalık, oral mikrobiyotanın disbiyozundan kaynaklanan patojenik bakteriyel türlere karşı konakçı immün yanıtı sonucunda meydana gelir⁴⁶⁻⁴⁸. Oral mikrobiyotaya ve tükürük, subgingival plak varlığı, periodontal hastalık ve cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben değişiklikler gösterir⁴⁹⁻⁵¹. Bu nedenle, periodontal dokuların sağlık ve hastalık durumları ile yakın ilişkili subgingival mikrobiyotanın kompozisyon ve içeriğinin değerlendirilmesi konusunda araştırmacılar arasında sürekli ve artan bir ilgi vardır.

Periodontal sağlıkta, nötrofiller ve yerleşik ya da komensal, simbiyotik mikrobiyal topluluk arasındaki etkileşim doku hasarını önlemek için sıkı bir şekilde kontrol edilir⁵². GF fareler ve spesifik-patojen

içermeyen (SPF) fareleri karşılaştıran çalışmalar, oral komensal mikrobiyotanın yokluğunun dişeti dokusunun yapısı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir⁵³. Bu sonuç, bağırsak komensal mikrobiyotasının bağırsak dokunun yapısal formasyonu üzerindeki önemli rolünün tam tersi bir bulgudur⁵³. Bu, komensal organizmaların ağız boşluğunda homeostaziyi korumak için doğuştan gelen immün tepkisini nasıl modüle ettiği hakkında yeni ve değerli bilgiler sağlar⁵⁴. Hem fareler üzerinde hem de insanlarda yapılan çalışmalarda, nötrofillerin ağız sağlığının korunmasında oynadığı koruyucu rol iyi bilinmektedir, çünkü düşük nötrofil sayımının yanı sıra nötrofil fonksiyonel yanıtlardaki eksiklik de periodontal hastalığın klinik tezahürüyle ilişkilendirilmiştir^{55,56}.

Oral mikrobiyota ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki

Son yıllarda diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli nörolojik hastalıklar etiyolojisinde oral mikrobiyotanın potansiyel bir rol oynadığı düşünülmektedir⁵⁷.

Periodontitis diyabetin önemli bir komplikasyonu olarak bilinir ve birçok glikoliz son ürününün periodonsiyumda immün-inflamatuvar homeostazı etkilediği gösterilmiştir⁵⁸. Periodontal hastalığın tedavi edilmesinin, glisemik seviyeleri düşürdüğü ve kan glukoz seviyelerini kontrol etmek için gerekli olan hipoglisemik ilaç kullanımının azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁵⁹. Diyabetik bireylerde periodontal mikrobiyomun normoglisemik kişilerden farklı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır⁶⁰. Bununla birlikte, bu değişikliğin altında yatan mekanizmalar tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır.

Yapılan çalışmalarda diş kaybı ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da gösterilmiştir⁶¹. Aynı zamanda diş kaybına neden olan diş çürüğü ve periodontitisin iskemik inme riskini artırdığı ve bu riskin periodontitisli bireylerde, yaygın diş çürüğü bulunan kişilere göre 400 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir⁶². *Tannerella forsythia*, *F. nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi periodontal hastalıklarda etkili olan oral patojenlerden elde edilen DNA örneklerinin, karotis ateromlarında da tanımlandığı belirlenmiştir⁶³. Bu durum bakteriyel translokasyonun bir kanıtı kabul edilmektedir. Sağlıklı bireylere kıyasla hem semptomatik hem de asemptomatik koroner kalp hastalığı olan hastaların tükürüklerinde periodontal patojenlerden *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* türünün arttığı gösterilmiştir⁶⁴. Başka bir çalışmada yine semptomatik ve asemptomatik aterosklerozlu hastaların oral mikrobiyota kompozisyonunun 16S rRNA geninin pirosekanslama ile incelenmesi sonucunda, semptomatik hastalarda Anaeroglobus'ta artış olduğu belirlenmiştir⁶⁵.

Benzer şekilde periodontal hastalıkların Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur⁶⁶. Parkinson hastalığı, olfaktör ve gastrointestinal dokulardaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkilidir ve Parkinson hastalarında sıklıkla hiposmia, hiposalivasyon ve disfaji şikayetleri vardır⁶⁷. Hiposmia ve gastrointestinal disfonksiyon premotor semptomlar olduğu için, çeşitli mikrobiyal ajanların ilgili organlardaki patolojik süreci tetikleyebileceği ve daha sonra da merkezi sinir sistemine yayılabileceği düşünülmüştür⁶⁷. Parkinson hastalarındaki oral bakteriyel mikrobiyotanın çoğunlukla *Prevotella*, *Prevotellaceae*, *Veillonella*, *Solobacterium*, *Veillonellaceae*, *Lactobacillaceae* ve *Coriobacteriaceae* gibi potansiyel fırsatçı patojenlerden oluştuğu: *Capnocytophaga*, *Rothia*, *Kingella*, *Leptotrichia*, *Actinomyces* ve *Leptotrichiaceae* türlerinin bu hastalarda daha az oranda bulunduğu tespit edilmiştir⁶⁷. Aynı çalışmada Parkinson hastalarının oral mikrobiyotalarının kontrol grubundaki bireylerden farklılık gösterdiği belirtilmiştir⁶⁷. Bununla birlikte, Parkinson ve oral mikrobiyota arasındaki bağlantının mekanizmalarını açıklamaya yönelik herhangi bir girişimin, son



Journal of BSHR
2018;2(3):128-137

PAMUKÇU, YILDIZ, DAL, PEKER
Oral Mikrobiyota Araştırmaları İçerisinde
Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme



Journal of BSHR
2018;2(3):128-137

PAMUKÇU, YILDIZ, DAL, PEKER
Oral Mikrobiyota Araştırmaları İşığında
Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme

derece spekülâtif olacağı da bildirilmiştir⁶⁷. Bu bağlamda, oral mikrobiyotanın Parkinson hastalarının oral mikrobiyota değişikliklerinin, hastalık sonucu konakta meydana gelen değişikliklerden mi yoksa farklı dış faktörlerden mi kaynaklandığı ile ilgili net bir sonuca varılamamıştır.

Kesitsel çalışmalar, ağızda dişleri mevcut hastalarda, kötü ağız hijyeninin, pnömoni riskini artırdığını göstermiştir. Bu durum, oral patojenlerin sayı ve çeşitliliğinin artmasıyla akciğer hastalıkları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir⁶⁸. Pnömoniden dolayı hastaneye yatırılmış bireylerde, hastalığa neden olan patojenlerin yanı sıra, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Prevotella oralis*, *Campylobacter gracilis*, *Fusobacterium necrophorum* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, gibi periodontal patojenlerin de bulunduğu gösterilmiştir⁵⁷. Ayrıca, hastanede yatarak tedavi gören ve periodontal tedavi yapılarak iyi oral hijyen sağlanan çocuk ve yetişkinlerde yapılan çalışmada pnömoni insidansının azaldığı rapor edilmiştir⁶⁹.

Alzheimer hastalığı ilerleyici bilişsel bozulmaya yol açan kronik, nörodejeneratif bir bozukluktur ve 65 yaşın üzerindeki bireylerde demansın önde gelen nedenidir. Hastalığın virüsler, özellikle Human Herpes Simpleks Virus 1 (HSV-1) ve *Helicobacter pylori*, *Chlamydomphila pneumoniae* ve *Borrelia burgdorferi* gibi bakterilerin, merkezi sinir sisteminde enfeksiyona sebep olması sonucunda oluşan enflamasyon veya beyni hedefleyen oto-immün antikorların nöral yapıları etkilemesi sonucu meydana geldiği bilinmektedir⁵⁷. Bu hastalardaki serebrospinal sıvı ve nöronal ganglionlarda *Treponema denticola* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi periodontal patojenler tanımlanmıştır⁷⁰. Periodontal hastalığın etiolojisinde de rol alan bu patojenlerin alzheimer hastalığının başlangıcına veya ilerlemesine katkıda bulunabileceği savunulmuştur⁷¹.

Güncel literatürde, beslenme, pankreas kanseri ve kolorektal kanserler ile oral mikrobiyota arasında ilişki olup olmayacağıyla ilgili bazı araştırmalar yapılmış olmakla birlikte, bu konuda henüz yeterli kanıtı ulaşılamamıştır⁷²⁻⁷⁴.

Mikrobiyolojik metodolojilerdeki ve klinik tekniklerdeki bu ilerlemeler, ağız boşluğunun, vücuttaki uzak bölgelere metastaz yapabilen ve duyarlı bireylerde hastalığa neden olabilecek bir bakteri rezervuarı olduğunu göstermektedir.

Oral mikrobiyota ve oral kanser ilişkisi

Oral premalign ve malign lezyonlu hastalarda yüksek seviyede ve değişikliğe uğramış bakteriyel ve fungal mikrobiyota kompozisyonu bulunduğu ve aynı zamanda kronik periodontitisin bu hastalar için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir^{16,75,76}. Bununla birlikte, oral mikrobiyomdaki değişiklikler ve oral kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmacılar arasında fikir birliği yoktur. Bunun nedeni, yapılan çalışmalarda az sayıda ve sadece kültüre edilebilir bakteri türlerinin analiz edilmiş olmasıdır^{77, 78}. Son dönemde yapılan çalışmalar ise belirgin gruplara veya bu grupların küçük sayılara ayrıştırılmış klonlarına odaklanmıştır^{79, 80}. Schmidt ve ark.⁸¹ incelenen oral kanser vakalarında, Firmicutes'lerin (özellikle Streptococcus) ve Actinobacteria'nın (özellikle Rothia) bolluğunun, aynı hastadan alınan kontralateral normal numunelere kıyasla önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Yang ve ark.⁸² oral skuamöz hücreli karsinom hastalarının oral mikrobiyotasıyla sağlıklı bireylerin oral mikrobiyotasını karşılaştırdıklarında, çeşitli değişiklikler olduğunu, oral kanser evresi arttıkça

bazı bakteri türlerinde (*Fusobacterium*) artış, bazı bakteri türlerinde (*Streptococcus*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* ve *Actinomyces*) azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, oral mikrobiyotaya ve tükürük mikrobiyotasının oral kanserlerin tanılabilir belirtiçileri olarak kullanılabileceğini göstermiştir⁸²⁻⁸⁵. Bu konuda yapılan çalışmalar oral kanser gelişimi, progresyonu ve nüksünü izlemek için oral mikrobiyotadan yararlanmaya yönelik bir çerçeve oluşmaya başladığını ortaya koymaktadır.

Oral mikrobiyotaya transplantasyonu

Tükürükte saptanan mikroorganizmalar, bir dizi hastalık için tanılabilir belirtiçiler olarak kullanılmıştır ve bu bağlamda tükürük, bireyin sağlık durumunun belirlenmesi veya iyileştirilmesi yolunda bir pencere açabilir^{86, 87}. Mikrobiyotadaki gerekli ve yeterli değişiklikler ile günümüzde ve gelecekteki hastalıkları tedavi etmek ve hatta önlemek için çeşitli stratejiler tartışılmaktadır². İnsan biyofilmlerini ve dolayısıyla sağlıklı bir homeostaziye restore etmek için mikrobiyal ekolojiyi modüle eden terapötik müdahalelere olan ilgi son yıllarda artış göstermiştir^{88, 89}. Fekal mikrobiyotaya transplantasyonu, mikrobiyal ekolojik dengeyi sağlamak için disbiyotik mikrobiyotayı değiştirmeye dayanan bir tedavi örneğidir. Tıptaki bu uygulamadan esinlenerek, oral mikrobiyotaya transplantasyonu birkaç diş hekimi araştırmacı tarafından hipotetik olarak önerilmiştir^{90, 91}. Oral mikroorganizmaların bir bireyden diğerine tükürük yoluyla istemsiz iletimi günlük yaşamda karşılaştığımız yaygın bir olaydır⁹⁰. Yaşamın ilk yıllarında bebeğin ağızına bakteriyel bulaşma kaynakları; annenin vajinal, bağırsak ve oral mikrobiyotasından, bakıcıların ve kardeşlerin cildinden, anne sütü ve diğer yiyecekleri içerir^{92, 93}. Oral mikrobiyotaya transplantasyonu bu doğal olayın bir parçası olmamasına rağmen sağlıklı bir donördeki oral biyofilmleri çürük ya da periodontitisli bir hastaya aktarmayı amaçlamaktadır⁹¹. Bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Pozhitkov ve ark.⁹¹ periodontal hastalık bulunan bireylerin mikrobiyomunu sağlıklı bir oral mikrobiyal toplulukla değiştirmek için alternatif bir yaklaşım önermişlerdir. Dewhirst ve Hoffmann tarafından hipotetik olarak önerilen prosedürde ise aşağıdaki adımları içerir: (1) çürüksüz bir donörden (potansiyel olarak alıcı hastanın bir akrabası) supragingival plağın toplanması (2) plağın salin solüsyonu içinde saklanması (3) bir naylon swabın kullanılması ile toplanan plağın çürük aktif bir hastanın dişlerine aktarılması⁹¹.

Önerilen protokole göre donör, sağlıklı bir oral mikrobiyotaya sahip olmalıdır (yayınlanmamış veri)²⁵. Transplante edilmiş oral biyofilmler bazı özelliklere sahip olmalıdır: (1) ortamın selektif basıncına dayanıklı olmak, (2) ağızda belirli bölgeleri kolonize etmek, (3) adhezyon bölgelerinde ve besin kaynakları için hastalık yaratabilecek mikrobiyotaya ile rekabet etmek, (4) patojenlerin büyümesini önlemek için bakteriyosin ve hidrojen peroksit gibi maddeler üretmek ve (5) lokal ve sistemik bağışıklık fonksiyonlarını modüle etmek²³.

Oral mikrobiyotaya transplantasyonunun potansiyel uygulaması ile ilgili güvenlik endişeleri, oral probiyotikler ile benzerdir⁹⁴. Probiyotiklerde olduğu gibi, nakledilen biyofilmler hastalığa neden olmamalı ve yüksek derecede genetik stabiliteye sahip olmalıdır. Güncel literatürde, oral mikrobiyotaya transplantasyonunun için eylem mekanizmaları ve ideal araçlar kapsamlı bir şekilde tartışılmamıştır. Örneğin, oral biyofilmlerin sağlıklı bir donörden doğrudan hasta bir bireye nakledilmesinin mi, yoksa transplantasyonlardan önce patojenik organizmaların ortadan kaldırılmasına (veya oranını azaltmaya) yönelik yöntemlerle, önceden tedavi edilmesinin gerekip gerekmediğinin belirlenmesi önemlidir²³. Bu bağlamda in-vitro koşullarda üretilen, ancak doğal olarak meydana gelen komensal organizmalar tarafından oluşturulan biyofilmler, oral mikrobiyotaya transplantasyonu için en iyi



Journal of BSHR
2018;2(3):128-137

PAMUKÇU, YILDIZ, DAL, PEKER
Oral Mikrobiyotaya Araştırmaları İçerisinde
Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme



Journal of BSHR
2018;2(3):128-137

PAMUKÇU, YILDIZ, DAL, PEKER
Oral Mikrobiyota Araştırmaları Işığında
Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme

seçenek olabilir²³. Oral mikrobiyota transplantasyonun gelecekte uygulanacak olması büyük önem taşımaktadır. Oral mikrobiyota transplantasyonun başarısı; bu tedavinin, çürük ve periodontitis riskini azaltmayı amaçlayan diğer geleneksel tedavilerle ilişkisine de bağlı olacaktır.

Ağız enfeksiyonları için geleneksel koruyucu yöntemler, dental plağın mekanik veya spesifik olmayan kontrolüne odaklanmıştır. Mekanik yöntemler için, kısa süreli sistemik antibiyotik tedavisi, topikal antimikrobiyaller veya antiplak ağız bakım ürünleri destekleyici tedaviler olarak kullanılmıştır⁹⁵. Açıkçası, ağız hastalıklarına, yaygın, güvenli ve maliyet/etkin bir şekilde müdahale etmek ve önlemek için yeni ve daha etkili stratejilerin belirlenmesi acil bir ihtiyaç olarak belirmektedir. Bu bilgilerin ışığında, ağız hastalıklarının mikrobiyal patojenite araştırmaları, tek bakteriyel türlerin çalılışması yerine polimikrobiyal toplulukların ekolojisi ve virülansının araştırılmasına odaklanmıştır¹⁶.

Sonuç olarak, mikrobik popülasyonun lokalizasyona ve zamansal farklılıklara göre değişim göstermesi nedeniyle ağız boşluğu dinamik bir ortamdır. Bu değişkenler, konakçının sistemik sağlık durumu, diyeti, genetik yatkınlığı ve tükürükteki antimikrobiyal ajanlarının etkinliğine göre yerel mikro-çevresel koşullar tarafından yönlendirilir ve şekillendirilir²⁵. Oral mikrobiyotanın oral ve genel sağlık üzerindeki etkisiyle ilgili in-vitro ve hayvan çalışmalarının yanı sıra, uygun çalışma tasarımına sahip prospektif klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. İleri araştırmalar, oral mikrobiyota dinamikleri konusunda disbiyotik mikrobiyotanın, sağlık açısından yararlı bir mikro-flora ile nasıl başarılı bir şekilde değiştirilebileceğine yönelik olarak güncel bilgiler sunmalıdır.



1. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*. 2013; 40(6): 463-471.
2. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018: 1-15.
3. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 427.
4. West CE. Gut microbiota and allergic disease: new findings. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2014; 17(3): 261-266.
5. Luoto R, Collado M, Salminen S, Isolauri E. Reshaping the gut microbiota at an early age: functional impact on obesity risk? *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013; 63(Suppl. 2): 17-26.
6. Flint HJ. Obesity and the gut microbiota. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45: S128-S132.
7. Ettlinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut microbes*. 2014; 5(6): 719-728.
8. Könönen E. Development of oral bacterial flora in young children. *Annals of medicine*. 2000; 32(2): 107-112.
9. Könönen E. Anaerobes in the upper respiratory tract in infancy. *Anaerobe*. 2005; 11(3): 131-136.
10. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*. 2007; 5(7): e177.
11. Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome biology*. 2012; 13(6): R42.
12. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(Supplement 1): 4578-4585.
13. Verma D, Gang PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Archives of microbiology*. 2018: 1-16.
14. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA and cell biology*. 2009; 28(8): 405-411.
15. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu W-H, et al. The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*. 2010; 192(19): 5002-5017.
16. Jenkinson HF, Lamont RJ. Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends in microbiology*. 2005; 13(12): 589-595.
17. Chen T, Yu W-H, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database*. 2010; 2010.
18. Teles R, Teles F, Frias Lopez J, Paster B, Haffajee A. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontology* 2000. 2013; 62(1): 95-162.
19. Paster BJ, Dewhirst FE. Molecular microbial diagnosis. *Periodontology* 2000. 2009; 51(1): 38-44.
20. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological research*. 2013; 69(1): 137-143.
21. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005; 366(9499): 1809-1820.
22. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *Journal of dental research*. 2011; 90(3): 294-303.
23. Nascimento MM. Oral microbiota transplant: a potential new therapy for oral diseases. *Journal of the California Dental Association*. 2017; 45(10): 565.
24. Sultan AS, Kong EF, Rizk AM, Jabra-Rizk MA. The oral microbiome: A Lesson in coexistence. *PLoS pathogens*. 2018; 14(1): e1006719.
25. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontology* 2000. 2016; 70(1): 80-92.
26. Hannig C, Hannig M, Attin T. Enzymes in the acquired enamel pellicle. *European journal of oral sciences*. 2005; 113(1): 2-13.
27. Ambatipudi KS, Lu B, Hagen FK, Melvin JE, Yates III JR. Quantitative analysis of age specific variation in the abundance of human female parotid salivary proteins. *Journal of proteome research*. 2009; 8(11): 5093-5102.
28. Preza D, Thiede B, Olsen I, Grinde B. The proteome of the human parotid gland secretion in elderly with and without root caries. *Acta odontologica Scandinavica*. 2009; 67(3): 161-169.
29. Bradshaw D, Marsh P. Analysis of pH-driven disruption of oral microbial communities in vitro. *Caries research*. 1998; 32(6): 456-462.
30. Marsh PD, Head DA, Devine DA. Prospects of oral disease control in the future—an opinion. *Journal of oral microbiology*. 2014; 6(1): 26176.
31. Head DA, Marsh PD, Devine DA. Non-lethal control of the cariogenic potential of an agent-based model for dental plaque. *PloS one*. 2014; 9(8): e105012.
32. Kim JK, Baker LA, Davarian S, Crimmins E. Oral health problems and mortality. *Journal of dental sciences*. 2013; 8(2): 115-120.
33. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community—implications for health and disease. in *BMC Oral health*. 2006. BioMed Central.
34. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from “who are they?” to “what are they doing?”. *Journal of dental research*. 2015; 94(12): 1628-1637.
35. Nascimento M, Zaura E, Mira A, Takahashi N, Ten Cate J. Second era of OMICS in caries research: moving past the phase of disillusionment. *Journal of dental Research*. 2017; 96(7): 733-740.
36. Orland FJ, Blayney JR, Harrison RW, Reyniers JA, Trexler PC, Wagner M, et al. Use of the germfree animal technic in the study of experimental dental caries: I. Basic observations on rats reared free of all microorganisms. *Journal of dental research*. 1954; 33(2): 147-174.
37. Banas JA, Drake DR. Are the mutans streptococci still considered relevant to understanding the microbial etiology of dental caries? *BMC oral health*. 2018; 18(1): 129.
38. Jiang W, Jiang Y, Li C, Liang J. Investigation of supragingival plaque microbiota in different caries status of Chinese preschool children by denaturing gradient gel electrophoresis. *Microbial ecology*. 2011; 61(2): 342-352.
39. Kanasi E, Dewhirst F, Chalmers N, Kent Jr R, Moore A, Hughes C, et al. Clonal analysis of the microbiota of severe early childhood caries. *Caries research*. 2010; 44(5): 485-497.
40. De Soet J, Nyvad B, Kilian M. Strain-Related Acid Production by Oral Streptococci. *Caries research*. 2000; 34(6): 486-490.
41. Mantzourani M, Gilbert S, Sulong H, Sheehy E, Tank S, Fenlon M, et al. The isolation of bifidobacteria from occlusal carious lesions in children and adults. *Caries research*. 2009; 43(4): 308-313.
42. Tanner A, Kent Jr R, Holgerson PL, Hughes C, Loo C, Kanasi E, et al. Microbiota of severe early childhood caries before and after therapy. *Journal of dental research*. 2011; 90(11): 1298-1305.
43. Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends in microbiology*. 2015; 23(2): 76-82.
44. Belström D, Holmström P, Fiehn N-E, Kirkby N, Kokaras A, Paster BJ, et al. Salivary microbiota in individuals with different levels of caries experience. *Journal of oral microbiology*. 2017; 9(1): 1270614.
45. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PloS one*. 2012; 7(10): e47722.
46. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell host & microbe*. 2011; 10(5): 497-506.
47. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2012; 10(10): 717.
48. Darveau R, Hajishengallis G, Curtis M. *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *Journal of dental research*. 2012; 91(9): 816-820.
49. Asikainen S, Chen C, Alauusua A, Slots J. Can one acquire periodontopathic bacteria and periodontitis from a spouse or a parent. *JADA*. 1997; 128: 1263-1271.
50. Asikainen S, Chen C. Oral ecology and person to person transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology* 2000. 1999; 20(1): 65-81.
51. Asikainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in families with periodontitis. *Oral microbiology and immunology*. 1996; 11(6): 387-394.
52. Uriarte SM, Edmison JS, Jimenez Flores E. Human neutrophils and oral microbiota: a constant tug of war between a harmonious and a discordant coexistence. *Immunological reviews*. 2016; 273(1): 282-298.
53. Zenobia C, Luo XL, Hashim A, Abe T, Jin L, Chang Y, et al. Commensal bacteria dependent select expression of CXCL 2 contributes to periodontal tissue homeostasis. *Cellular microbiology*. 2013; 15(8): 1419-1426.
54. Greer A, Irie K, Hashim A, Leroux B, Chang A, Curtis M, et al. Site-spe-

- cific neutrophil migration and CXCL2 expression in periodontal tissue. *Journal of dental research*. 2016; 95(8): 946-952.
55. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *Journal of clinical periodontology*. 2011; 38: 49-59.
56. Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *Journal of dental research*. 2014; 93(3): 231-237.
57. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *The Journal of physiology*. 2017; 595(2): 465-476.
58. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1993; 16(1): 329-334.
59. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Periodontology*. 2013; 84(4-s): S113-S134.
60. Casarin R, Barbagallo A, Meulman T, Santos V, Sallum E, Nociti F, et al. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2013; 48(1): 30-36.
61. Mattila K, Valtonen V, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 26(3): 719-734.
62. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 2004; 35(2): 496-501.
63. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni M, Pratesi C, Pini Prato G, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *Journal of periodontal research*. 2004; 39(6): 442-446.
64. Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, et al. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2): 478-484.
65. Fák F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015; 243(2): 573-578.
66. Müller T, Palluch R, Ackowski JJ. Caries and periodontal disease in patients with Parkinson's disease. *Special Care in Dentistry*. 2011; 31(5): 178-181.
67. Pereira PA, Aho VT, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2017; 38: 61-67.
68. Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, Langmore S, Dominguez B, Loesche W. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clinical infectious diseases*. 1993; S314-S316.
69. Scannapieco FA. Pneumonia in nonambulatory patients: the role of oral bacteria and oral hygiene. *The Journal of the American Dental Association*. 2006; 137: S21-S25.
70. Riviere GR, Riviere K, Smith K. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral microbiology and immunology*. 2002; 17(2): 113-118.
71. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013; 36(4): 665-677.
72. Olson SH, Satagopan J, Xu Y, Ling L, Leong S, Orlow I, et al. The oral microbiota in patients with pancreatic cancer, patients with IPMNs, and controls: a pilot study. *Cancer Causes & Control*. 2017; 28(9): 959-969.
73. Flemer B, Warren RD, Barrett MP, Cisek K, Das A, Jeffery IB, et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut*. 2018; 67(8): 1454-1463.
74. Kato I, Vasquez A, Moyerbrailean G, Land S, Djuric Z, Sun J, et al. Nutritional correlates of human oral microbiome. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017; 36(2): 88-98.
75. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009; 18(9): 2406-2412.
76. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2009; 31(9): 1228-1239.
77. Nagy K, Sonkodi I, Szöke I, Nagy E, Newman H. The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral oncology*. 1998; 34(4): 304-308.
78. Hooper SJ, Crean SJ, Lewis MA, Spratt DA, Wade WG, Wilson MJ. Viable bacteria present within oral squamous cell carcinoma tissue. *Journal of clinical microbiology*. 2006; 44(5): 1719-1725.
79. Pushalkar S, Ji X, Li Y, Estilo C, Yegnanarayana R, Singh B, et al. Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC microbiology*. 2012; 12(1): 144.
80. Bebek G, Bennett KL, Funchain P, Campbell R, Seth R, Scharpf J, et al. Microbiomic subprofiles and MDR1 promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma. *Human molecular genetics*. 2011; 21(7): 1557-1565.
81. Schmidt BL, Kuczynski J, Bhattacharya A, Huey B, Corby PM, Queiroz EL, et al. Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer. *PLoS one*. 2014; 9(6): e98741.
82. Yang C-Y, Yeh Y-M, Yu H-Y, Chin C-Y, Hsu C-W, Liu H, et al. Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9.
83. Lee W-H, Chen H-M, Yang S-F, Liang C, Peng C-Y, Lin F-M, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Scientific reports*. 2017; 7(1): 16540.
84. Zhao H, Chu M, Huang Z, Yang X, Ran S, Hu B, et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. *Scientific reports*. 2017; 7(1): 11773.
85. Mok SF, Chinn K, Cheah YK, Ngeow WC, Zain RB, Yap SF, et al. The oral microbiome community variations associated with normal, potentially malignant disorders and malignant lesions of the oral cavity. *Malaysian Journal of Pathology*. 2017; 39(1): 1-15.
86. Al Kwas S, Rahim ZH, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Archives of oral biology*. 2012; 57(1): 1-9.
87. Cuevas-Córdoba B, Santiago-García J. Saliva: a fluid of study for OMICS. *Omics: a journal of integrative biology*. 2014; 18(2): 87-97.
88. Proctor LM. The national institutes of health human microbiome project. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016. Elsevier.
89. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449(7164): 804.
90. Mira A, Simon Soro A, Curtis M. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of clinical periodontology*. 2017; 44: S23-S38.
91. Pozhitkov AE, Leroux BG, Randolph TW, Beikler T, Flemmig TF, Noble PA. Towards microbiome transplant as a therapy for periodontitis: an exploratory study of periodontitis microbial signature contrasted by oral health, caries and edentulism. *BMC Oral Health*. 2015; 15(1): 125.
92. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *Journal of paediatrics and child health*. 2012; 48: 1-6.
93. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia J-E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in pediatrics*. 2014; 2: 109.
94. Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *European journal of oral sciences*. 2005; 113(3): 188-196.
95. Buchmann R, Conrads G, Sculean A. Short-term effects of systemic antibiotics during periodontal healing. *Quintessence international*. 2010; 41(4).