

## Bağırsak Florasının Genel Sağlık ve Ağız Sağlığı Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Büşra GÜZEL YILDIRIM<sup>1</sup>, Doğa Naz AÇAR<sup>2</sup>, Yelda KASIMOĞLU<sup>2</sup>

### ÖZ

Bağırsak mikrobiyotası olarak da bilinen bağırsak florası; bakteri ve virüslerden, arkeler, protozoalar ve mantarlara kadar geniş bir yelpazede mikroorganizmaya ev sahipliği yapmaktadır. İnsan vücudunda 100 trilyondan fazla simbiyotik mikroorganizma ağız boşluğu, deri ve gastrointestinal sistemde kolonileşmektedir. Mikrobiyotanın %70'inden fazlası konak ile simbiyotik bir ilişki içinde gastrointestinal kanalda yaşamaktadır. Ağız boşluğu, insan vücuduna açılan birincil kapıdır ve 770'ten fazla bakteri türünü barındıran, bağırsaktan sonraki en büyük ve çeşitli mikrobiyotaya sahip vücut bölümüdür. İnsan bağırsağı mikrobiyotası; bağışıklık sisteminin gelişmesi, besin sindirimi, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı savunma ve nörodavranışsal işlevi etkileme dahil olmak üzere konak gelişimine ve konağın fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesine katkıda bulunmaktadır. Yaşamın erken dönemlerindeki mikrobiyota ve konak arasındaki etkileşimler ilerleyen dönemde sağlığı etkileyecek fizyolojik değişikliklerden sorumludur. Bağırsağın ve ağızdaki mikrobiyal toplulukların disbiyozisi otizm, astım, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok otoimmün ve enflamatuvar hastalık ile ilişkilidir ve immün sistemi, bilişsel fonksiyonları ve metabolizmayı etkileyebilmektedir. Mikrobiyotanın önemi göz önünde bulundurularak fekal ve oral mikrobiyota transplantasyonu bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir. Bu derleme, ağız ve bağırsak florasının oluşumunu, oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimi ve sistemik hastalıklar ile mikrobiyota arasındaki çift yönlü ilişkiyi ele almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal mikrobiom; diş hekimliği; disbiyozis.

### Evaluation of the Effects of Gut Flora on General Health and Oral Health

Intestinal flora, also known as gut microbiota, contains an extensive variety of microbial organisms ranging from bacteria and viruses to archaea, protozoa, and fungi. Over 70% of the microbiota lives in the gastrointestinal tract in a mutually beneficial relationship with host. The oral cavity is a primary gateway to the human body and has the second largest and diverse microbiota after the gut, harboring more than 770 species of bacteria. The human gut microbiota contributes to host physiologic development and maintenance, including education of the host immune system, nutrient digestion, and defense against colonization by pathogenic microorganisms and influencing immune and neurobehavioral function. Early life interactions between the microbiome and human host are responsible for features of postnatal innate and acquired immune functions and physiological development that influence future health. Dysbiosis of microbial communities in the gut and mouth is associated with many autoimmune and inflammatory diseases such as autism, asthma, obesity, inflammatory bowel disease, and may affect the immune system, cognitive functions and metabolism. Considering the importance of microbiome, fecal and oral microbiota transplantation has been evaluated as a treatment option. This review considers the establishment of the microbiome, interaction between oral microbiota and intestinal microbiota and the bidirectional relationship between systemic diseases and microbiota.

**Keywords:** Gastrointestinal microbiome; dentistry; dysbiosis.

1 Worden Street San Diego/California, USA

2 İstanbul Üniversitesi Pedodonti Ana Bilim Dalı, Vezneciler, Fatih, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Doğa Naz AÇAR, e-mail: [doganazacar@gmail.com](mailto:doganazacar@gmail.com)  
Geliş Tarihi / Received: 21.05.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 09.03.2023

## GİRİŞ

Hayatın ilk birkaç yılı içerisinde özellikle cilt yüzeyi, ağız boşluğu ve bağırsak çok sayıda bakteri, arke, mantar ve virüsler ile kolonize olmaktadır. İnsan vücudunda bulunan mikroorganizma sayısı insan hücre sayısının 10 katı büyüklüğündedir ve insan genomunun 100 katı kadar gene sahiptir. Bunların %70'inden fazlasının bağırsakta bulunduğu ve gastrointestinal sistemde 35.000'den fazla bakteri türünün yaşadığı tahmin edilmektedir. GİS, yaklaşık 200 m<sup>2</sup> gibi geniş bir yüzey alanına sahip olması ve mikroorganizmalar için zengin besin ögeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır (1). Ağız boşluğu, ağız ve bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonu için bir giriş kapısı görevi görmektedir. Hem bu nedenle hem de mikrobiyal topluluklar ile oral ve sistemik hastalıkların tespit ve takibi için kullanılan biyolojik belirteçlerin değerlendirilmesini sağlayan, kolay ulaşılabilen bir vücut bölgesi olması açısından önemlidir. Bağırsak mikrobiyotası olarak da bilinen bağırsak florası ve konak arasındaki etkileşimler, konağın normal fizyolojisini, metabolizmasını, bağışıklığını ve nörolojik fonksiyonlarını etkilemektedir. Bağırsak florasının kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olarak sistemik ve yerel patolojik sonuçların ortaya çıkması, son yıllarda bu konu üzerine olan ilginin artmasına neden olmuştur. Bu derlemenin amacı bağırsak florasının genel sağlık ve ağız sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

## MİKROBIYOTANIN GELİŞİMİ

Mikrobiyota, belirgin bir ekolojik yer veya çevre içerisinde bulunan mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyotayı insan vücudunda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Mikrobiyota konak ile dinamik bir etkileşim içerisinde. Bileşimi zaman içerisinde ve bireyler arasında değişiklik göstermektedir.

### Oral Mikrobiyota

Ağız boşluğu bakteriler, mantarlar ve virüsler dahil olmak üzere oldukça çeşitli bir mikrobiyotayı kapsar. En sık rastlanan erken koloniler *Streptococcus* spp. (*Streptococcus epidermidis* ve *Streptococcus salivarius*), *Staphylococcus* spp. ve *Fusobacterium*'dur. Streptokokların ağız boşluğunda yüksek oranda tespit edilmelerinin nedeni, streptokok türlerinin anne sütünde bulunan baskın bakterilerden olması ve epitel hücrelerine yapışabilme yetenekleridir. Streptokok türlerinin oral yerleşimleri anne sütü ile beslenme sonucu fiziksel temas ile doğrudan başlamaktadır ve anne sütünün streptokok türlerinin çoğalmasını destekleyen bir besin olması ve tekrarlayan anne sütü ile beslenme nedeniyle kolonizasyonu güçlenmektedir.

Streptokok türleri arasında *S. salivarius*, yenidoğanın ağız boşluğunda en sık bulunan türdür. Doğumu takiben sekiz saat içerisinde ağızda saptanabilmektedir. Toplam streptokok türlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. *S. salivarius* yoğunluğu üçüncü ayda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır ve diş sürme döneminde kademeli olarak azalmaktadır (2).

Doğumdan sonraki ilk birkaç ayda, diş sürmesinden önce *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus crispatus* ve *Streptococcus* spp. gibi laktik asit üreten bakteriler

oldukça yaygındır. Bu bakterilerin kolonizasyonu anne sütü, cilt ve bağırsak florası ile ilişkilidir (2).

Ağız ekosistemi diş sürmesiyle birlikte yeniden şekillenmektedir. Diş sürmesi ile birlikte gram-pozitif fakültatif bakterilerin oranı azalırken gram-negatif fakültatif bakterilerin oranı artmaktadır. Yaşamın ilk yıllarında *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Synergistetes*, TM7 ve SR1 oral ekosisteme hakim olmaktadır. Daha olgun ve potansiyel olarak karyojenik mikrobiyomlarla bağlantılı olarak *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Rothia*, *Treponema* ve *Streptococcus mutans* dış çevre maruziyeti arttıkça ortaya çıkmaktadır (2).

Bakteri topluluklarının yanısıra, yenidoğanın ağız boşluğunda başta *Candida* türleri olmak üzere bazı mantarların da kolonize olduğu bilinmektedir. Doğumdan itibaren bir sene boyunca farklı faktörlere göre kolonizasyon oranının %40 ile %82 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Cryptococcus* türleri de ağız boşluğunda kolonize olmaktadır. Erken bebeklik dönemindeki oral mantar kolonizasyonu ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır ve yeterince tanımlanmadığı bildirilir (3).

Ağızdaki viral bileşenler olarak tanımlanabilen oral virom ifadesi güncel literatürde yer almakla birlikte bu konudaki çalışmalar son derece kısıtlıdır. Bazı ökaryotik DNA virüslerinin ve bazı RNA virüslerinin ağız boşluğunda kalıcı olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (3).

Çoğu oral mikroorganizma mukoza, dil ve dişler dahil olmak üzere tüm ağız boşluğu bölgelerinde kolonilemiştir, diş sürmesi sonrası kolonizasyon bölgelerine bağlı olarak oranları değişebilmektedir. Ağız mukozası ve tükürükle kıyaslandığında dişlerde ve dilde daha yüksek oranda mikrobiyal yük bulunmaktadır (2).

Oral mikrobiyota çok dinamik bir yapıdır, sağlıkta ve hastalıkta tükürük mikrobiyomu bireyler arasında çok çeşitli varyasyonlar göstermektedir. Dişlerin sürmesiyle birlikte oluşan sert yüzeyler, mukozal yüzeylerde var olan mikrobiyal yoğunluktan çok daha büyük mikroorganizma topluluklarının, diş plağında ve subgingival alanlarda birikmesine neden olmaktadır. Zamanla dental tedaviler, diyet faktörleri, tükürük özellikleri ve antibiyotikler gibi çevresel, bireysel ve farmakolojik etkiler oral mikrobiyomun özelliklerini değiştirmeye devam etmektedir (4).

Xiao ve ark. (3) oral mikrobiyotayı inceledikleri çalışmalarında 700'den fazla mikroorganizmanın ağız boşluğunda yaşamını sürdürdüğünü ve bu çeşitliliğin insan sağlığı ile ilişki içerisinde olduğunu belirtmiştir. Araştırmacılar hem ağız hastalıklarının hem de vücudun farklı bölgelerini ilgilendiren sistemik hastalıkların oral mikrobiyom ile ilgili olabileceğini, potansiyel prediktif ilişki varlığının hastalık teşhislerinde yol gösterebileceğini ve çocukluk dönemindeki oral mikrobiyomun analiz edilmesi ile gelecekteki hastalıkların tahmin edilebileceğini ve önlenilebileceğini öne sürmüşlerdir.

D'Agostino ve ark. (5) oral mikrobiyomun taksonomik ve fonksiyonel bileşenlerinin tanımlanmasının, özellikle

erken çocukluk gelişimi sırasında bakteriyel toplulukların yol açabileceği işlev bozukluklarını ve adaptasyonları belirlemek için kritik olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte bebeklerde ve çocuklarda yapılan oral mikrobiyom çalışmalarının genellikle aktif çürüğü olanlar ile çürüksüz popülasyonları karşılaştırdığı ve sağlıklı bebeklere dair yeterli çalışma bulunmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu konuda daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

### İntestinal Mikrobiyota

Fetüsün intestinal kolonizasyonunun, plasentayı geçip amniyon sıvısına giren, maternal bağırsak ve kan dolaşımından gelen bakteriler ile başladığı düşünülmektedir. Bu kolonizasyon doğumda ve yaşamın ilk yılında devam etmekte ve yaşam boyu sağlık üzerinde derin bir etkiye sahip olmaktadır. Gelişmekte olan bağırsakta kolonize olan bakterilerle bağırsak bebeğin ekstrauterin yaşama adaptasyonunu etkilemekte ve yaşamın sonraki dönemlerinde oluşabilecek hastalıklara karşı korunma sağlamaktadır. Bağırsak bakterilerinin kolonizasyonu, konak savunmasının normal gelişimi için kritik öneme sahiptir. Maternal disbiyoz, sezaryenle doğum, antibiyotik kullanımı veya erken doğum gibi nedenlerle bozulmuş kolonizasyon konak savunmasını ve bağırsak gelişimini olumsuz etkileyebilmekte, inflamasyona yatkın hale getirebilmekte, bu da yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalığa duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir (6).

Bir bebeğin yaşamının ilk yılında göreceli olarak daha basit yapıda olan mikrobiyota zamanla *Bacteroides* ve *Firmicutes* açısından zenginleştirilmiş daha gelişmiş bir mikrobiyotaya farklılaşmaktadır. Pek çok faktör, GİS'in mikrobiyal kolonizasyonunu etkilemektedir. Bunlar arasında genetik, doğum şekli, yaşamın ilk aylarındaki beslenme (anne sütü veya mama) ve son olarak hijyen ve olası antibiyotik tedavisi gibi çevresel faktörler bulunmaktadır (7). Mikrobiyota, yaşamın ilk 3 yılı içinde nispeten kararlı, yetişkin benzeri bir biçime ulaşmaktadır ancak diyet, çocukluk ve sonraki yaşamda mikrobiyota içeriği üzerinde önemli bir etkiye sahip olmaya devam etmektedir (8).

### DİSBİYOZİS VE HASTALIKLAR

Bağırsak mikrobiyomu sürekli devinim halindedir; çevresel etkenlere ve konağın gelişimsel değişikliklerine sürekli olarak uyum sağlar. Bu adaptasyon bağırsak homeostazisini sürdürmek için gereklidir. Bağırsak kompozisyonunun bileşimini etkileyen durumlar sonucu bağırsak mikrobiyota zenginliği ve çeşitliliğinin azalması ve yararlı türlerin oranının azalıp zararlı türlerin oranının artmasına disbiyozis adı verilmektedir.

Mikrobiyotadaki değişiklikler, diyet, toksinler, ilaçlar ve patojenler dahil olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere maruz kalmadan kaynaklanabilmektedir. Enterik patojenler, disbiyozu neden olma konusunda en büyük potansiyele sahiptirler; gıda kaynaklı viral patojenler, mikrobiyotanın bileşimini ve bariyer işlevini değiştirerek hem lokal hem de sistemik enflamasyonu tetikleyebilmektedir (9).

İntestinal disbiyozisin dış sert dokularının mineralizasyonu üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada disbiyoz formunun şiddeti arttıkça dış çürüklerinin yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir. Dış

değişikliği, aktif büyüme süreçleri ve sıklıkla uygun olmayan antibiyotik kullanımıyla ilgili olarak dış çürükleri ile şiddetli disbiyoz arasındaki en yüksek korelasyon 6-8 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Hastaların ağız durumunun, bağırsak florasının düzenlenmesinden sonra iyileştiği gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde bağırsak mikroflorasındaki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin, dış sert doku demineralizasyonunun derecesini etkileyebileceği ve bu durumun çürük gelişimine zemin hazırlayabileceği sonucuna varılabilmektedir (10).

Yapılan son araştırmalarda oral mikrobiyotadaki değişikliklerin sistemik hastalıklarla bağlantılı olabileceği kaydedilmiştir. Ağız boşluğundaki mikroorganizmalar, çürükler, periodontitis, endodontik enfeksiyonlar, alveolar osteitis ve bademcik iltihabı dahil bir dizi bulaşıcı hastalık için etiyolojik ajanlardır. Oral disbiyozis bakteremi veya bakteriyel toksinlerin dolaşıma katılması, dolaşımdaki proinflatuar sitokinlerin artmasını ve zayıflamış bir bağışıklık sistemini tetiklemesi ile metabolizma üzerine etki edebilmektedir. Ek olarak, çeşitli çalışmalar oral hastalıkları kardiyovasküler hastalık, erken doğum, diyabet ve pnömoni dahil olmak üzere sistemik kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyotadaki değişiklikler aynı zamanda farklı kanser türleriyle de ilişkilendirilmiştir. Ancak bu değişikliklerin patolojik sürecin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu sorusunun cevabı netleştirilmiş değildir (11).

Oral mikrobiyotanın bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi 3 farklı yol ile açıklanmıştır:

1. Oral mikrobiyota, özofagus yoluyla doğrudan intestinal traktı istila ederek bağırsak ekolojisinde dengesizliğe neden olmakta ve sindirim sistemini etkilemektedir.

2. Oral mikroorganizmalar, özellikle periodontitisin patojenik bakterileri, periodontal kan dolaşımı yoluyla sistemik dolaşıma girmekte ve tüm vücuda etki edebilmektedir.

3. Oral mikrobiyotanın metabolitleri kan dolaşımına ve sistemik dolaşıma girmekte, böylece vücutta düşük dereceli bir enflamatuar yanıt başlatmaktadır. Sindirim sistemindeki çeşitli kronik hastalıkların gelişimi daha sonra ortaya çıkmaktadır (12)

### İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), genetik olarak duyarlı bireylerde karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, gelişim geriliği, ateş, deri döküntüleri, bazen eklem ağrısı ve şişliği gibi bulgularla ortaya çıkan anormal bir bağışıklık tepkisine bağlı olarak gelişen GİS'in kronik iltihaplı durumudur. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak iki başlık altında sınıflandırılmaktadır.

Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolit hastalığı dahil olmak üzere İBH'li hastalarda bağırsak ve oral mikrobiyotalarında önemli değişiklikler tespit edilmiştir. İBH hastalarının bağırsaklarındaki mikrobiyal disbiyozis, kısa zincirli yağ asidi (KZYA) ürettiği bilinen topluluk üyelerindeki bir azalma ve *Enterobacteriaceae* düzeylerinin artmasıyla daha da kötüleşen kronik bir enflamatuar yanıtın oluşmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, bu disbiyozun dinamik olduğunu ve antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda daha şiddetli olduğunu

göstermiştir (13).

İBH hastalarının kolonunda normalde ağız boşluğunda bulunan *Gemella*, *Peptostreptococcus* ve *Streptococcus* türlerine karşı oluşan antikör yanıtları tespit edilmiştir. İBH'li çocukların bağırsak mikrobiyomunda *Fusobacteriaceae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Veillonella spp.* türlerinin azaldığı görülmüştür (13). Bu değişikliğin ağız kaynaklı bakterilerin bağırsağa ulaşması ile ilgili olabileceği, ağız boşluğundan bağırsağa geçen mikroorganizmaların, kommensal KZYA üreticilerinin yerini alarak bağırsakta konak-mikrobiyom homeostazını bozabileceği veya doğrudan immunolojik yanıt oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (14).

Crohn hastalığına sahip çocukların dil yüzeyi üzerinden alınan örnekler, sağlıklı çocuklardan alınan örneklerle kıyaslandığında Crohn hastası çocuklarda *Fusobacteria* ve *Firmicutes* filumlarında azalma olduğu kaydedilmiştir (14, 15).

Ağız boşluğundaki mikrobiyal türlerin bolluğunun değişimden İBH'nin sistemik etkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu durum İBH hastalarında tedavi sonuçlarını teşhis etmek ve izlemek için ağız boşluğunu yararlı bir biyobelirteç kaynağı haline getirebilir. İBH'deki oral mikrobiyomla ilgili mevcut verilerin çoğu, halihazırda çeşitli tedaviler gören hastalardan alınmıştır. Kronik tedavilerin veya artan hastalık aktivitesi dönemlerinin oral mikrobiyal profiller üzerindeki etkileri henüz yeterince ayrıntılı olarak çalışılmamıştır (14).

Artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan immünoşüpresan ilaçlara müdahale edebileceğini, ilaç etkinliğini azaltabileceğini veya kolaylaştırabileceğini göstermektedir. Özellikle, bağırsak mikrobiyotasının translokasyon, immünomodülasyon, metabolizma ve bakteri çeşitliliğinin azalması yoluyla etkisi, terapötik yanıtta bireyler arası değişkenliğin nedenlerinden biri olarak görülmektedir (16).

### Otizm

Otizm, konuşma bozuklukları, zihinsel bozukluk, öğrenme ve motor işlev bozuklukları ile karakterize karmaşık bir davranış sendromudur. Otizmlili birçok çocuk artan bağırsak geçirgenliği, genel mikrobiyota değişiklikleri ve bağırsak enfeksiyonu dahil olmak üzere GİS fizyolojisinde anormallikler göstermektedir.

GİS mikrobiyomu, aminoasitler, folat ve B vitaminleri gibi önemli besin bileşenlerinin sindirime, sentezine ve emilmesine yardımcı olarak memeli fizyolojisine etki etmektedir. GİS mikrobiyomunun aynı zamanda "mikrobiyal-bağırsak-beyin eksenini" yoluyla konak davranışını ve nörogelişimini de etkilemektedir. Bu eksen, doğrudan nöral aktivasyon, immünomodülasyon ve hormonal, peptiderjik ve epigenetik sinyalleme dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal yol arasında gelişen mikrobiyal aracılı iletişimi sağlamaktadır. Otizmlili çocuklarda kabızlık, kronik diyare, karın ağrısı kuma gibi GİS ile ilgili semptomlar yaygındır. Otizm; bukkal duyuşal duyarlılık, tat ve doku bozulmaları, konuşma bozuklukları ve tükürük RNA moleküllerinde (transkriptom) değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli orofaringeal anormalliklerle de ilişkili bulunmuştur (17).

### Obezite

Obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde

en önemli beslenme sorunu olarak kabul edilmektedir. Yapılan klinik araştırmalar, obez olan ve obez olmayan çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde meydana gelen önemli farklılıklara işaret etmiştir (18).

Bağırsak mikrobiyotası bileşimi ile obezitenin gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklamak için farklı mekanizmalar önerilmiştir. İlk mekanizma, bağırsak mikroorganizmalarının sindirilemeyen polisakkaritlerden enerji elde etmedeki rolü ile ilgilidir ve konağa fazladan bir kalori kaynağı sağlamaktadır. İkincisi, bağırsak bakterilerinin kandaki lipopolisakkarit seviyelerini modüle etme, orta derecede sistemik kronik enflamasyonun başlangıcını tetikleme, obezite ve diyabete yatkınlık yapma kabiliyetini ifade etmektedir. Üçüncü mekanizma, bağırsak mikrobiyotasının enerji depolama ve tüketimle ilişkili konak genlerini düzenleyebildiği gerçeğine dayanmaktadır (19).

Oral mikrobiyomun obezite ile ilişkisi hakkında daha az şey bilinmekle birlikte spesifik bakterilerin hem ergenlerde hem de yetişkinlerde obezite ile değiştiği bulunmuştur. Ergenlerde obezitenin, gingival oluk sıvısında artmış proinflatuar sitokin seviyesi, azalmış tükürük akış hızı ve patolojik periodontal ceplerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (18).

Oral mikrobiyomun bileşimi, endojen hormondan etkilenmektedir. Yağ dokusu, adipokin denilen çok sayıda protein ve hormonun sentezlendiği ve salgılandığı bir endokrin organı temsil etmektedir. Adipokinler hem yerel hem de uzak bölgelerde etki göstererek lipid homeostazı, bağırsak fonksiyonu, insülin duyarlılığı, kan basıncının kontrolü, iştah ve enerji dengesi gibi önemli biyolojik süreçleri etkilemektedir. Dolaşımdaki adipokinler ayrıca hem ağız boşluğunda hem de bağırsaktaki bağırsaklık tepkisini ve böylece mikrobiyal kolonizasyonu etkileyebilmektedir. Obez deneklerin bağırsaklarında mikrobiyolojik kolonizasyonun değiştiğini gösteren çalışmalar; normal ağırlıklı kontrol katılımcıları ile karşılaştırıldığında, obez deneklerin bağırsaklarında daha fazla *Firmicutes* ve nispeten daha az *Bacteroidetes*'e sahip olduğunu göstermektedir (20).

### Astım

Astım kronik bir solunum hastalığıdır ve çocuklarda görülme sıklığı %12'ye ulaşmaktadır. Ana risk faktörü, kalıtsal yatkınlık ve solunum alerjenlerine yanıt olarak gelişen bronş sisteminin alerjik enflamasyonudur. Astımın ortaya çıkmasında etkili olan genetik faktörler hem konağın mikrobiyotasıyla hem de diyet, alerjen ve mikroplar gibi çevresel faktörlerle etkileşime girmektedir. Astımda genetik ve çevre arasındaki etkileşimin önemli bir kısmı mikrobiyota yoluyla gerçekleşmektedir.

Bağırsak mikrobiyomunun hayatın erken dönemlerinde meydana gelen disbiyozis, yaşamın daha sonraki astım gelişimi için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Yaşamın ilk aylarında, bağırsakta *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia*, *Bifidobacterium* ve *Akkermansia* cinslerindeki bolluğun alerjik astıma karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (21). Bu bakterilerin çoğu kompleks karbonhidratları sindiren ve propiyonik asit, asetat ve bütirat gibi KZYA üreten enzimlere sahiptir. Bu metabolitler regülatör T hücrelerinin farklılaşmasını sağlayarak enflamasyon sürecine etki etmektedirler. Yenidoğan dönemindeki KZYA farklılaşmaları 1 yaşına kadar görülen hırıltılı solunum ile ilişkilendirilmiştir. Okul

çağında astım gelişen çocuklarda, astımlı olmayan çocuklara kıyasla daha düşük bağırsak mikrobiyom çeşitliliği gözlenmiştir (22). Yaşamın ilk ayında, bağırsağın *Clostridium difficile* ile kolonizasyonunun 6 ile 7 yaşlarında görülen hırıltı ve astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23).

### Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen ve genellikle malabsorpsiyonla seyreden ince bağırsak hastalığıdır. Çocuklarda çölyak hastalığı semptomları gluten alımını takiben gelişen ishal, gelişim geriliği ve abdominal şişkinlik oluşumudur.

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, çölyak hastası çocuklarda, streptokok ve laktobasil yoğunluğunun daha düşük olduğu ve glutensiz diyetin dış çürüklerinin prevalansını azalttığı bulunmuştur (24). Bununla birlikte çölyak hastası çocuklarda mine kusurlarının ve tekrarlayan aftöz oral belirtilerin önemli ölçüde daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir (25).

Yaşamın ilk yılında antibiyotik maruziyeti, artmış çölyak hastalığı gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Çölyak hastalarının yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollere karşılaştırıldığı çalışmada çölyak hastalarında önemli ölçüde daha yüksek *C. difficile* enfeksiyonu risk oranı olduğu gösterilmiştir (26). Yapılan çalışmalar çölyak hastalığına sahip çocuklarda *Bifidobacteria* oranında azalma ve *Bacteroides* oranında artışın söz konusu olduğunu göstermektedir (12).

Çölyak hastaları ve kontrol grupları arasında bazı bakteri türleri arasında farklılıklar bildirilmiş olsa da, çocuklarda ve yetişkinlerde tükürük mikrobiyotasını araştıran mevcut klinik çalışmalar güvenilir bir sonuca varmak için yetersiz kalmaktadır. Tükürük mikrobiyom analizinin yararlılığını keşfetmek ve potansiyel klinik ve pratik sonuçları olan çölyak hastalığının patogenezi anlamak için farklı ve bağımsız araştırma grupları tarafından ve farklı popülasyonlar dahil olmak üzere tükürük mikrobiyomu üzerine daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir (4).

### Juvenil İdiopatik Artrit

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), eklemlerde ağrı şişme ve hareket kısıtlılığı ile ortaya çıkan kalıcı eklem iltihabı ile karakterize kronik bir romatoid hastalıktır. Olası etiyolojik faktörler arasında bakteriyel (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Campylobacter jejuni*) ve viral (Hepatit-B virüsü ve Epstein-Barr virüsü) enfeksiyonlar, zihinsel travma, genetik faktörler, kompleman sistemin eksiklikleri, enflamasyon sürecinde üretilen metabolitler ve metabolitlerin atılımını düzenleyen bağışıklık mekanizmaları bulunmaktadır.

Periodontitisin öncüsü olan gingivitis 6 ile 11 yaş arasındaki çocukların %70'de rastlanmaktadır. JİA'lı çocuklardaki daha yüksek gingivitis ve diş çürüğü oranlarını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (27, 28). Diş eti iltihabı ve diş eti kanaması ile bakteriyemi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. JİA'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak otoimmün mekanizmaların virüslerden ve bakteriyel antijenler tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir. Bu da yetersiz oral hijyenin JİA'yı etkileyebileceği ihtimalini akıllara getirmektedir (28).

Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun, romatizmal

hastalıklarda, bağırsak geçirgenliğini ve dolayısıyla immünolojik dengesizliği indükleyerek enflamasyonu tetikleyebileceğini göstererek birçok çalışma vardır. Özellikle, bağışıklık hücreleri eklemler gibi bağırsak dışı bölgelere ulaşabilmekte ve lokal iltihaplanmayı tetikleyebilmektedir. Çocukluk dönemi, bağırsak mikrobiyotasının gelişimi ve evrimi için, özellikle komensal mikroorganizmalara karşı oluşan bağışıklık toleransı gibi temel işlevlerin kazanılması çok önemli bir yaşam dönemidir. Bu nedenle bağırsak disbiyozu, JİA için potansiyel bir patogenetik faktör olarak ilgi çekmektedir. Bununla birlikte, mikrobiyotanın JİA'nın patogeneziindeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (7).

### Kanser

Kommensal bakteriler, tüm vücutta sağlıklı bir bağışıklık durumunun sürdürülmesine yardımcı olmakta ve oral skuamöz hücreli karsinom dahil olmak üzere kanser hücrelerine karşı mücadelede, bağışıklık hücrelerinin gelişimini sağlamaktadır (29).

Periodontitisli hastalar, her gün periodontal patojen *P. gingivalis*'in  $10^8$ - $10^{10}$ 'unu yutulabilmektedirler. Midenin sert pH'ını tolere edebilen oral bakteriler, GİS'te kalabilmekte ve çoğalabilmektedir. *P. gingivalis* aside dirençlidir ve kolona göç edip bağırsak fonksiyonlarını değiştirebilmektedir. *P. gingivalis*'in ağız, bağırsak ve pankreas kanserleri de dahil olmak üzere orodigestif kanserlerin gelişiminde bir etken olabileceğini gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur; *P. gingivalis* ile en yüksek oranda ilişkili olan kanser türü oral skuamöz hücreli karsinomdur (11,30).

Oral skuamöz hücreli karsinom tedavisi sırasında, hem oral hem de bağırsak mikrobiyomu; konak diyeti, cerrahi işlemler ve radyasyonun yan etkileri, antibiyotik uygulaması ve ayrıca oral mukozit ve ağız kuruluğu gibi yerel etkenleri de içeren birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle kanser tedavisinde, bağırsak mikrobiyomunun ilaçlarla etkileşiminin tedavinin başarısına veya başarısızlığına etkisi yani "farmakomikrobiyomik" kavramı ortaya çıkmıştır. Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve antibiyotiklerin kullanımıyla, kanser tedavilerinde mikrobiyom dengesinin sağlanmasının tedavilerin başarısını artırabileceği düşünülmektedir (29).

Birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ilk dört sıra içinde yer almaktadır. Yeni teşhis edilmiş ALL için tedavi gören çocuklarda, kemoterapi başlangıcından önce proteobakterilerin bolluğu, kemoterapi sırasında herhangi bir zamanda enterokokların veya streptokokların yüksek oranda bulunması, kemoterapinin sonraki aşamalarında ortaya çıkacak enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (31). ALL'nin kemoterapötik ve antibiyotik tedavilerinde kullanılan ilaçların konak bağırsak mikrobiyotasını bozduğu ve sonuç olarak mukozal korumaya ve immünolojik dengeye zarar verdiği ve enflamasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir (32). Bununla birlikte mikrobiyotanın kemoterapötik ilaçların etkinliğini değiştirebileceği de gösterilmiştir (16).

Belirli mikroorganizmalara daha erken maruz kalmanın bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek ve sağlıklı bir bağışıklık sisteminin oluşturulmasına katkıda bulunarak çocukluk çağı ALL insidansını azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konu üzerinde daha fazla

araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (32).

## MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

### Oral Mikrobiyota Transplantasyonu

Tedavi edilmemiş diş çürükleri ve şiddetli periodontitis taşıdığı mikrobiyal yük ile sistemik hastalıkların öncüsü olabilmekte veya hastalıkların şiddetini arttırabilmektedir. Geleneksel tedavilere ek olarak çürük ve periodontitis gibi ağız hastalıklarını disbiyotik mikrobiyotayı değiştirerek tedavi etme hipotezi tıpta kullanılan fekal mikrobiyota transplantasyonu örnek alınarak ortaya atılmıştır ancak şu ana kadar gerçekleşen bir oral transplantasyon bildirilmemiştir (33). Mikroorganizmaların tükürük yoluyla bir kişiden diğerine istem dışı geçişi yaygın bir yaşam durumudur. Oral mikrobiyota transplantasyonu (OMT) oral biyofilmlerin sağlıklı bir donörden diş çürüğü veya periodontitisi bulunan bir hastaya aktarılması ile gerçekleştirilmektedir (10).

Periodontitisli hastalarda oral mikrobiyota disbiyozunun sadece klinik olarak hastalıklı bölgelerde değil, sağlıklı bölgelerde de bulunduğu tespit edilmiştir. Beikler ve ark. (34) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında periodontitis için OMT'nun güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmişlerdir. Periodontitisi olan ve sistemik olarak sağlıklı olan 18 denek randomize olarak gruplara dağıtılmış, periodontal olarak sağlıklı bulunan başka bir denek ise donör olarak belirlenmiştir. Transplantasyon öncesi inflamasyonun azaltılması için mekanik temizlik ve irrigasyon yapılmıştır. Başlangıçta, transplantasyon sonrası 2. hafta ve 12. haftada tüm ağızdan ağızdan mikrobiyota örnekleri toplanmıştır. OMT, donör mikrobiyotası bileşimine doğru ekolojik kayma ile sonuçlanmış, hiçbir lokal veya sistemik yan etki gözlemlenmemiştir ve buna dayanarak mikrobiyota bileşimini değiştirebileceği ve güvenli bir şekilde uygulanabileceği ileri sürülmüştür.

Pozhitkov ve ark. (35) periodontitisi olan, tam dişsizlik durumunda olan ve ağız sağlığı iyi durumda olan farklı hasta gruplarının ağız boşluklarının farklı bölgelerinden sürüntü örnekleri almış ve mikrobiyolojik testlere tabi tutmuşlardır. Periodontitisli hastaların oral mikrobiyomlarında diğer gruplara göre daha fazla bakteri türünün olduğunu bildirmişlerdir. Fekal mikrobiyota transplantasyonundan yola çıkarak sağlıklı bireylerdeki oral mikrobiyotanın hasta bireylere transplantasyonunun yeni bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Yöntem olarak sağlıklı bir donörden supragingival ve subgingival mikroorganizma toplanması, periodontitisli bireyde detraj, kök yüzeyi düzleştirme ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ajan kullanımı, antimikrobiyal ajanın sonrasında nötralize edilmesi ve OMT uygulaması önerisinde bulunmuşlardır.

Xiao ve ark. (36) radyoterapi ilişkili oral mukozit vakalarında OMT'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Fare deneklerde radyoterapinin taklidi için fraksiyoner radyasyon uygulaması yapılmıştır. OMT gerçekleştirildikten sonra yapılan klinik incelemeler ve testlerde epitel ve dil papillalarının yeniden yapılandırıldığı ve oral mukozitin hafiflediği gözlemlenmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunda oral-fekal mikrobiyota hakkında yeni bilgilerin sağlandığını ve oral mukozit vakalarında OMT'nin yeni bir tedavi olarak

kullanılabileceğini, prelinik denemelere devam edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

### Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Fekal mikrobiyota transplantasyonu, mikrobiyal kompozisyonu değiştirmek ve bağırsak disbiyozunu iyileştirmek için sağlıklı bir donörden, alıcının GİS'ine fekal materyalin lavman, kolonoskopi, nazo-gastrik tüp veya oral kapsül şeklinde uygulanmasıyla aktarıldığı bir süreçtir. Son yıllarda fekal mikrobiyota transplantasyonunun konağın mikrobiyal toplulukları üzerindeki etkisi, İBH, ülseratif kolit, diyabet ve otizm gibi metabolik hastalıklar için araştırma konusu olmuştur. Transfer, alıcı fekal mikrobiyal biyoçeşitliliğini arttırmakta, mikrobiyota topluluk oranlarını değiştirmektedir. KZYA ve ikincil safra asidi sentezinin artmasına yol açmaktadır. Bu tür değişiklikler fekal mikrobiyota transplantasyonunu takiben 6 aya kadar devam edebilmektedir (37).

Sezaryen ile doğan bebekler, vajinal yolla doğan bebeklerden farklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahiptir. Helve ve ark. (38) elektif sezaryen ile doğan bebeklere maternal fekal mikrobiyotanın oral transplantasyonunun gerçekleştirilmesi için sadece sağlıklı anne ve bebeklerde uygulanabilecek bir protokol sunmuşlardır.

Yararlı bakteriler, hastalıklarla ilişkili bir disbiyotik biyofilm onarabilmektedir. Probiyotik bakteri alımının okul öncesi çocuklarda çürük riskini azaltabileceği ve çürük gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir (39). Yapılan bir meta analizde kısa süreli probiyotik kullanımında tükürükteki ve plaktaki *S. mutans* sayısının azaldığı gösterilse de, çalışmaların çoğunda sadece kısa dönem etkilerin izlendiği, ilerleyen zamanda *S. mutans* sayısının takip edilmediği görülmüştür. Haftanın 5 günü probiyotikli süt tüketiminin diş çürüğü riskini belirgin derecede azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte probiyotik alan bireylerde tükürük pH seviyelerinin kontrol gruplarına göre belirgin derecede yüksek olduğu kaydedilmiştir. Probiyotik alımından sonra pH artışının nedeni olarak probiyotik bakterilerin oral mikroorganizmalar ile yarışa girmeleri sonucunda asidojenik mikroorganizmaların oranlarının azalması gösterilmiştir (40).

Araştırma etiği ve yanlılık riski ile ilgili sorunlar nedeniyle, prebiyotik ve probiyotiklerin etkinliğiyle ilgili çalışmalara olan güven sınırlıdır. Hem prebiyotik hem de probiyotik içeren oral simbiyotik ürünlerin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi, diş çürüklerinin yönetiminde kullanılması için daha fazla uzun vadeli klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Binlerce yıllık evrimin sonucu olarak florayı oluşturan mikrobiyota ve insan vücudu birbirinden bağımsız değerlendirilemeyecek kadar kompleks bir düzeni simbiyotik bir ilişki içerisinde yürütmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının erken dönem kolonizasyonunu etkileyen faktörleri ve konağın metabolizması üzerindeki etkilerini anlamak bu nedenle önemlidir. Her ne kadar mikrobiyota parmak izi gibi bireye özgü de olsa belirli mikroorganizmalara daha erken maruz kalmanın mikrobiyotayı düzenleyerek sağlıklı bir bağışıklık sisteminin oluşturulmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Doğum sırasında, sonrasında ve erken

çocukluk döneminde maruz kalınan maternal, çevresel, kimyasal faktörler, konak ve mikrobiyota arasındaki dengeyi etkilerken açığa çıkabilecek sistemik problemler için hazırlayıcı ortam oluşturabilmekte ya da var olan hastalığın şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Oral bakterilerin bağırsakta oluşturduğu iltihabi yanıtlar ve oral bakterilerin bağırsaktaki kolonizasyonu hakkında kanıtlar yeterli olmasa da mevcut veriler oral mikrobiyota ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisin doğrudan veya dolaylı olarak İBH, otizm, astım gibi çeşitli sistemik hastalıklar üzerinde etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte mikrobiyotanın işleyişi üzerine elde edilen veriler, prebiyotikler, probiyotikler ve fekal ve oral mikrobiyota transplantasyonu gibi tedavilerde umut vadeden bazı gelişmelere yol açmıştır. Sonuç olarak doğumda edinilen mikrobiyotanın ve şekillenmesinde etkili olan faktörlerin erken çocukluk döneminde ve sonraki dönemlerde sistemik sağlık üzerinde etkilerinin olduğu açıktır ancak mikrobiyotanın hastalık patogenezdeki rolleri, hastalığın seyrine etkisi ve tedavide kullanım alanları daha fazla klinik araştırma gerektirmektedir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: Y.K.; Tasarım B.G.Y.; Literatür Taraması B.G.Y., D.N.A., Y.K.; Makale Yazımı: B.G.Y., D.N.A.; Eleştirel İnceleme: Y.K.

#### KAYNAKLAR

- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285): 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Gomez A, Nelson KE. The oral microbiome of children: Development, disease, and implications beyond oral health. *Microb Ecol*. 2017; 73(2): 492-503. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0854-1>.
- Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1): 12. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0082-x>.
- Poddighe D, Kushugulova A. Salivary microbiome in pediatric and adult celiac disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 17; 11: 625162. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625162>
- D'Agostino S, Ferrara E, Valentini G, Stoica SA, Dolci M. Exploring oral microbiome in healthy infants and children: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(18): 11403. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811403>.
- Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017; 82(3): 387-95. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.111>.
- De Filippo C, Di Paola M, Giani T, Tirelli F, Cimaz R. Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun*. 2019; 98: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.00>
- Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell*. 2017; 171(7): 1481-93. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.024>.
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26(0): 26191. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>.
- Shishniashvili T, Suladze T, Makhviladze M, Kalandaze M, Margvelashvili V. Dental diseases and intestinal dysbiosis among children. *J Clin Pediatr Dent*. 2018; 42(3): 217-20. <https://doi.org/10.17796/1053-4628-42.3.9>.
- Duran-Pinedo AE, Frias-Lopez J. Beyond microbial community composition: Functional activities of the oral microbiome in health and disease. *Microbes Infect*. 2015; 17(7): 505-16. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.03.014>.
- Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Sci. Hum. Wellness*. 2019; 8(1): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2018.12.001>
- Schirmer M, Denson L, Vlamakis H, Franzosa EA, Thomas S, Gotman NM, et al. Compositional and temporal changes in the gut microbiome of pediatric ulcerative colitis patients are linked to disease course. *Cell Host Microbe*. 2018; 24(4): 600-10. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.09.009>.
- Elmaghawry K, Hussey S, Moran GP. The oral microbiome in pediatric IBD: A source of pathobionts or biomarkers?. *Front Pediatr*. 2021; 8: 928. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.620254>.
- Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S, Ingram J, Wang YE, Correll M, et al. Alterations in diversity of the oral microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(5): 935-42. <https://doi.org/10.1002/ibd.21874>.
- Lucafo M, Franzin M, Lagatolla C, Franca R, Bramuzzo M, Stocco G, et al. Emerging insights on the interaction between anticancer and immunosuppressant drugs and intestinal microbiota in pediatric patients. *Clin Transl Sci*. 2020; 13(2): 238-59. <https://doi.org/10.1111/cts.12722>.
- Olsen I, Hicks SD. Oral microbiota and autism spectrum disorder (ASD). *J Oral Microbiol*. 2020; 12(1): 1702806. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1702806>.
- Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(4): 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>.
- Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6(263): 158. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(1): 5-11. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328333d751>.
- Thorsen J, Mccauley K, Fadrosch D, Lynch K, Barnes KL, Bendixsen CG, et al. Evaluating the effects of farm exposure on infant gut microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.911>
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44(6): 842-50. <https://doi.org/10.1111/cea.12253>.

23. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ, et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*. 2013; 4(1): 17-27. <https://doi.org/10.4161/gmic.22973>.
24. Francavilla R, Ercolini D, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Filippis F, et al. Salivary microbiota and metabolome associated with celiac disease. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(11): 3416-25. <https://doi.org/10.1128/AEM.00362-14>.
25. Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arıkan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: A preliminary study. *Med Princ Pract*. 2012; 21(2): 129-33. <https://doi.org/10.1159/000331794>
26. Johnson KV-A. Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. *Hum Microbiome J*. 2020; 15. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100069>
27. Miranda LA, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CMS, Gustafsson A. Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(11): 969-74. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00406.x>.
28. Grevich S, Lee P, Leroux B, Ringold S, Darveau R, Henstorf G, et al. Oral health and plaque microbial profile in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2019; 17(1): 81.
29. Sami A, Elimairi I, Stanton C, Ross RP, Ryan CA. The role of the microbiome in oral squamous cell carcinoma with insight into the microbiome– treatment axis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21): 8061. <https://doi.org/10.3390/ijms21218061>.
30. Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut?. *J Oral Microbiol*. 2019; 11(1): 1586422. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586422>.
31. Hakim H, Dallas R, Wolf J, Tang L, Schultz-Cherry S, Darling V, et al. Gut microbiome composition predicts infection risk during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(4): 541-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy153>.
32. Wen Y, Jin R, Chen H. Interactions between gut microbiota and acute childhood leukemia. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1300. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01300>
33. Nascimento MM. Oral microbiota transplant: a potential new therapy for oral diseases. *J Calif Dent Assoc*. 2017; 45(10): 565-8.
34. Beikler T, Bunte K, Chan Y, Weiher B, Selbach S, Peters U, et al. Oral microbiota transplant in dogs with naturally occurring periodontitis. *J Dent Res*. 2021; 100(7): 764-70. <https://doi.org/10.1177/0022034521995423>.
35. 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: 125. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0109-4>.
36. Xiao H, Fan Y, Li Y, Dong J, Zhang S, Wang B, et al. Oral microbiota transplantation fights against head and neck radiotherapy-induced oral mucositis in mice. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19: 5898-910. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.028>.
37. Gurram B, Sue PK. Fecal microbiota transplantation in children: Current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(5): 623-9. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000787>.
38. Helve O, Dikareva E, Stefanovic V, Kolho K-L, Salonen A., De Vos WM, et al. Protocol for oral transplantation of maternal fecal microbiota to newborn infants born by cesarean section. *STAR Protoc*. 2021; 2(1): 100271. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2020.100271>
39. Twetman S, Keller MK. Probiotics for caries prevention and control. *Adv Dent Res*. 2012; 24(2): 98-102. <https://doi.org/10.1177/0022034512449465>.
40. Kasımoğlu Y, Pınar Erdem A. Probiyotikler ve ağız sağlığı [Probiotics and Oral Health], Çocuk Diş Hekimliğinde Oral Mikrobiyaya Etkinliğine Yönelik Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2021.p.42-50.