



PERİODONTOLOJİ ALANINDA GÜNCEL METODOLOJİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR
PROF. DR. İSMAİL TAŞDEMİR

Periodontoloji Alanında Güncel Metodolojik Yaklaşımlar,

Editör

Prof. Dr. İsmail Taşdemir

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. İsmail Taşdemir

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-52-3

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Periodontolojide Antibiyotikler	
Kubilay Barış	
BÖLÜM 2.....	17
Oral Mikrobiyom ve Periodontal Hastalıklar	
Kübra Eskin Cığırli	



BÖLÜM 1

Periodontolojide Antibiyotikler

Kubilay Barış¹

1. Giriş: Periodontal hastalıkların biyolojik temeli ve antibiyotiklerin yeri

Periodontal hastalıklar, dental biyofilm ile ilişkili, konak yanıtı tarafından modüle edilen, multifaktöriyel inflamatuvar hastalıklar spektrumudur. Gingivitis daha çok yüzeysel inflamasyonla sınırlı iken periodontitis periodontal ligament ve alveolar kemik yıkımıyla karakterizedir; tedavi edilmediğinde fonksiyon kaybına ve diş kaybına kadar ilerleyebilir (Armitage, 2004). Periodontal yıkımın ortaya çıkışı yalnızca “bakteri varlığı” ile açıklanamaz. Hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı; subgingival mikrobiyal kompozisyon, biyofilm organizasyonu, konak immün yanıtının niteliği, genetik yatkınlık, davranışsal faktörler (sigara), sistemik durumlar (diyabet) ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle belirlenir (Mombelli & Samaranayake, 2004).

Periodontal tedavinin temelini mekanik debridman oluşturur. Diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme (SRP), subgingival biyofilmin ve diştaşının uzaklaştırılmasında birincil yaklaşımdır. Bununla birlikte bazı klinik senaryolarda mekanik tedavi tek başına yeterli yanıt üretmeyebilir. Derin periodontal cepler, kompleks kök anatomisi, furkasyon bölgeleri, doku invazyonu gösteren bakteriler, hızlı ilerleyen olgular veya konak savunmasının zayıfladığı durumlar, antibiyotiklerin yardımcı kullanımını gündeme getirebilir (Tomasi, Leyland, & Wennström, 2007). Antibiyotikler periodontolojide “rutin ana tedavi” değildir; doğru endikasyonla kullanıldığında biyofilm yükünü azaltmaya, yeniden kolonizasyonu geciktirmeye ve inflamatuvar yükün düşmesine dolaylı katkı sağlamaya yönelik yardımcı ajanlardır.

Antibiyotik kullanımının yararı kadar riskleri de belirgindir. Gereksiz veya hatalı antibiyotik reçeteleme, antibiyotik direnci gelişmesine neden olabilir; oral ve intestinal mikrobiyotada ekolojik dengesizliklere neden olabilir; alerjik reaksiyonlar ve diğer advers etkilerle hasta güvenliğini riske sokabilir (Hoffman-Terry, Fraimow, Fox, Swift, & Wolf, 1999). Bu nedenle periodontolojide antibiyotik yaklaşımı, “en geniş spektrum” fikrinden çok, “en doğru endikasyon + en uygun hedef + en kısa etkili süre + en iyi güvenlik profili” ilkeleriyle yönetilmelidir.

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-3927-3861

2. Periodontal enfeksiyonun mikrobiyolojisi: biyofilm, invazyon ve antibiyotik gereksiniminin biyolojik açıklaması

Periodontitis polimikrobiyal bir enfeksiyon ve inflamasyon etkileşimi olarak tanımlanır (Armitage, 2004). Subgingival biyofilm; farklı mikroorganizma türlerinin ekstrasellüler polimerik matriks içinde organize olduğu, metabolik olarak heterojen bir topluluktur. Bu yapı antibiyotik penetrasyonunu sınırlar ve bakterilerin fenotipik tolerans geliştirmesine zemin hazırlar (Sedlacek & Walker, 2007). Biyofilm içindeki bakteriler planktonik formlarına göre daha dirençli davranabilir; çünkü matriks difüzyonu kısıtlar, pH ve oksijen gradyanları oluşur, düşük metabolik aktivite antibiyotik hedeflerini daha az erişilebilir hâle getirir. Ek olarak bazı periodontal patojenlerin epitel hücrelerine invaze olabildiği veya bağ dokuda nişler oluşturabildiği bildirilmiştir; bu durum yalnızca yüzeysel mekanik temizlikle tam eliminasyonu zorlaştırabilir (Sedlacek & Walker, 2007).

Bu biyolojik bağlamda antibiyotik gereksinimi her olgu için söz konusu değildir. Antibiyotiğin düşünülmesi; hızlı progresyon şüphesi, yaygın derin cepler, belirgin inflamatuvar aktivite, mekanik tedaviye yetersiz yanıt, akut yayılım bulguları, sistemik risk faktörlerinin varlığı veya immün kapasitenin azaldığı durumlar gibi belirli koşullara dayanmalıdır (Ramu & Padmanabhan, 2012). Aksi hâlde antibiyotik; biyoofilmin kaynak kontrolü sağlanmadan geçici semptom rahatlaması sağlayıp daha sonra nüks riskini artırabilir ve direnç gelişimine neden olabilir.

3. Antibiyotiklere genel bakış: sınıflandırma, temel mekanizmalar, hedef doku

Antibiyotikler bakterileri öldüren (bakterisidal) veya çoğalmalarını durduran (bakteriyostatik) antimikrobiyal ajanlardır. Periodontal pratikte bu ayırım tek başına karar verdirici değildir; çünkü periodontal hastalıkta sorun yalnızca bakteri yükü değil, biyofilm ekolojisi ve konak yanıtıdır. Ancak immünsüpresyon, kontrolsüz diyabet veya yayılım riski gibi durumlarda bakterisidal ajanların tercih edilmesi daha rasyonel olabilir (Ramu & Padmanabhan, 2012).

Antibiyotikler temel olarak hedefledikleri bakteriyel süreçlere göre sınıflandırılır. Hücre duvarı sentezini bozanlar (beta-laktamlar, glikopeptidler), protein sentezini bozanlar (tetrasiklinler, makrolidler, linkozamidler, aminoglikozidler, oksazolidinonlar), nükleik asit sentezini bozanlar (florokinolonlar, nitroimidazoller) ve folat metabolizmasını bozanlar (sülfonamid/trimetoprim) bu başlıklar altında toplanabilir (Etebu & Ariekpar, 2016). Periodontal klinikte başarı; seçilen ilacın spektrumundan çok, ilacın periodontal dokulara ve dişeti oluğu sıvısına (DOS) ulaşması, biyoofilmin mekanik olarak bozulması ve hasta uyumuyla belirlenir.

4. Beta-laktam grubu antibiyotikler

Beta-laktamlar, bakteriyel hücre duvarı sentezini hedef alan bakterisidal antibiyotiklerdir. Etkileri çoğunlukla zaman bağımlıdır; yani etkinlik, serbest ilaç düzeyinin minimum inhibitör konsantrasyonun üzerinde kaldığı süre ile ilişkilidir (Donowitz & Mandell, 1988). Periodontoloji bağlamında beta-laktamlar özellikle akut odontojenik enfeksiyonlar, yayılım riski taşıyan tablolar ve seçilmiş periodontitis olgularında yardımcı stratejiler içinde tartışılır.

4.1. Penisilinler

Penisilinler beta-laktam halkası içeren ve bakteriyel hücre duvarındaki peptidoglikan sentezini inhibe eden ajanlardır. Etki mekanizmaları, penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak transpeptidasyon basamağını engellemeye dayanır. Hücre duvarı çapraz bağ yapısı bozulur; osmotik stabilite kaybolur ve bakterisidal etki ortaya çıkar (Kaleli & Akşit, 1999). Biyofilm içinde metabolik olarak aktif bakterilerde etkinlik artarken, derin katmanlardaki yavaşlayan popülasyonlarda etkinlik azalabilir; bu nedenle mekanik debridmanla biyofilmin bozulması antibiyotiğin katkısını güçlendiren kritik bir adımdır.

Doğal penisilinler (Penisilin G, Penisilin V) daha çok gram-pozitif mikroorganizmalar ve bazı spiroketlere karşı etkilidir; periodontal patojenlerin büyük bölümünün gram-negatif anaerob olması nedeniyle periodontitis rutini için sınırlı değer taşır. Ancak belirgin sistemik yayılım riski bulunan odontojenik enfeksiyon tablolarında veya belirli sistemik endikasyonlarda yer bulabilir (Kaleli & Akşit, 1999).

Aminopenisilinler (Amoksisilin, Ampisilin) spektrumu genişletilmiş penisilinlerdir. Amoksisilin, oral biyoyararlanımı yüksek ve doku penetrasyonu iyi bir ajan olarak klinikte daha sık kullanılır. Ampisilin benzer mekanizmaya sahiptir ancak oral emilimi daha değişken olabilir.

Beta-laktamaz inhibitörü (Amoksisilin–klavulanat) beta-laktamaz üreten bakterilere karşı etkinliği artırmayı amaçlar. Subgingival biyofilm içinde beta-laktamaz üreten türlerin varlığı, beta-laktamların etkinliğini düşürebilir; inhibitör varlığı bu riski azaltır (Drawz & Bonomo, 2010).

Anti-stafilokokal penisilinler (oksasilin/nafsilin) ve antipseudomonal penisilinler (piperasilin) periodontolojide rutin ajanlar değildir. Antipseudomonal ajanlar daha çok hastane kaynaklı ağır enfeksiyonlarda kullanılır; periodontal pratiğe ancak sistemik komplikasyonlu, ağır enfeksiyon yönetimi bağlamında girer (Pantosti, Sanchini, & Monaco, 2007).

Penisilinlerin en önemli güvenlik başlığı alerjik reaksiyonlardır. Döküntü ve gastrointestinal yakınmalar sık görülebilir; anafilaksi nadir ancak ciddi bir risk

olarak değerlendirilir (Kaleli & Akşit, 1999). Klinik karar sürecinde alerji öyküsü, eşlik eden ilaçlar ve hasta uyumu mutlaka sorgulanmalıdır.

4.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler de beta-laktam yapılıdır ve hücre duvarı sentezini bozar. Kuşaklar ilerledikçe gram-negatif kapsam genellikle artar. Periodontitisin kronik biyofilm hastalığı olarak rutin tedavisinde birincil seçenek değildir; ancak akut odontojenik enfeksiyonlarda veya cerrahi bağlamlarda seçilmiş endikasyonlarda tartışılabilir (Marshall & Blair, 1999).

Birinci kuşak ajanlar daha çok gram-pozitif koklara etkilidir ve bazı cerrahi profilaksi yaklaşımlarında yer bulabilir. İkinci ve üçüncü kuşak ajanlar gram-negatif kapsamı daha geniştir ve ağır odontojenik enfeksiyon tablolarında hastane koşullarında gündeme gelebilir. Dördüncü ve beşinci kuşaklar, geniş spektrum ve dirençli gram-pozitif hedefleri nedeniyle daha özel enfeksiyon endikasyonlarına sahiptir; periodontolojide rutin kullanım alanı yoktur (Newton & Abraham, 1954)

Sefalosporinlerde direnç; beta-laktamazlar ve porin değişimleri ile gelişebilir. Geniş spektrumlu ajanların gereksiz kullanımı direnç gelişimini artırır. Antibiyotik ilişkili ishal ve *C. difficile* enfeksiyonu riski de klinik açıdan önemlidir (Wilcox, Chalmers, Nord, Freeman, & Bouza, 2016).

4.3. Karbapenemler ve monobaktamlar

Karbapenemler çok geniş spektrumlu beta-laktamlardır; ağır, komplike, dirençli sistemik enfeksiyonlarda “rezerv” ajanlar olarak kullanılır. Periodontoloji pratiğinde yerleri rutin değildir; ancak ağır sistemik enfeksiyon bağlamında enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile gündeme gelebilir (Öztaş, Er, & Dündar, 2022). Monobaktamlar (aztreonam) gram-negatif aeroblara etkili olup periodontoloji rutini açısından sınırlı öneme sahiptir.

5. Nitroimidazol grubu antibiyotikler

Metronidazol, anaerob mikroorganizmaların düşük redoks potansiyelli ortamlarında aktive olan ve indirgenmiş ara ürünler üzerinden DNA’da hasar oluşturan bir ajandır. Bu nedenle zorunlu anaeroblara karşı seçici ve güçlüdür (Freeman, Klutman, & Lamp, 1997). Periodontal ceplerin düşük oksijenli mikroçevresi, metronidazol için teorik bir avantaj gibi görünse de biyofilm içi gradyanlar etkinliği heterojen hâle getirebilir; bu yüzden metronidazolün katkısı, çoğu zaman SRP ile birlikte değerlendirildiğinde anlam kazanır.

Metronidazolün periodontoloji bağlamındaki temel kullanım mantığı, anaerob baskın flora üzerindeki etkinliktir. Ancak periodontal ekoloji yalnızca anaeroblardan oluşmadığı için, bazı klinik senaryolarda kombinasyon stratejileri

tartışılabilir. Burada kritik nokta, endikasyonun net olması ve antibiyotiğin “biyofilm bozulmadan” tek başına çözüm olmayacağının kabul edilmesidir (Loesche, Giordano, Hujoel, Schwarcz, & Smith, 1992). Metronidazolün alkolle disülfirm benzeri reaksiyon riski, metalik tat ve gastrointestinal şikayetler gibi yan etkileri hasta bilgilendirmesinde özellikle vurgulanmalıdır.

6. Tetrasiklin grubu antibiyotikler

Tetrasiklinler bakteriyel ribozomun 30S alt birimine bağlanarak aminoasil-tRNA’nın ribozoma girişini engeller ve protein sentezini inhibe eder. Çoğu koşulda bakteriostatik etki gösterirler. Periodontolojide tetrasiklinleri öne çıkaran özellik, yalnızca antimikrobiyal etkileri değil; aynı zamanda konak yanıtını modüle edebilen ve bağ dokusu yıkımını etkileyebilen mekanizmalarıdır (Daghrir & Drogui, 2013)

Grup içinde tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin yer alır. Doksisisiklin ve minosiklinin lipofilik özellikleri, doku penetrasyonunu ve DOS’ ta konsantrasyon artışını destekleyebilir. Tetrasiklinlerin ayrıca matriks metalloproteinaz aktivitesi üzerinde baskılayıcı etkileri olduğu; bu yolak üzerinden kollajen yıkımının azalabileceği bildirilmiştir (Daghrir & Drogui, 2013). Bu yaklaşım, özellikle subantimikrobiyal doz doksisisiklin uygulamalarının “antibakteriyel değil, konak modülasyonu” hedefiyle tartışılmasını sağlar.

Direnç mekanizmaları çoğunlukla effluks pompaları ve ribozomal koruma proteinleri ile ilişkilidir. Fotosensitivite, gastrointestinal intolerans, uzun süreli kullanımlarda süperenfeksiyon riski ve özellikle gebelikte/çocukluk çağında diş renklenmesi gibi nedenlerle dikkatli seçim gerektirir (Daghrir & Drogui, 2013).

7. Makrolid grubu antibiyotikler

Makrolidler, 50S ribozomal alt birime bağlanarak translokasyon basamağını inhibe eder; genellikle bakteriostatik, bazı koşullarda bakterisidal etki gösterebilir. Periodontal pratikte makrolidler, özellikle beta-laktam alerjisi olan olgularda alternatif seçenek olarak tartışılır. Ayrıca bazı makrolidlerin antiinflamatuvar/immünomodülatör etkileri olduğu ve belirli sitokin profillerini etkileyebildiği rapor edilmiştir; bu durum periodontal inflamasyonun modülasyonunda teorik bir katkı olarak ele alınır (Vázquez-Laslop & Mankin, 2018).

Azitromisin, uzun yarı ömür ve doku birikimi özellikleri nedeniyle makrolidler içinde daha sık gündeme gelir. Ancak bu avantajlar, antibiyotiğin endikasyonunu genişletmez; yalnızca uygun endikasyonda pratik kolaylık sağlayabilir. Makrolid direnci ribozomal hedef modifikasyonu ve effluks mekanizmalarıyla gelişebilir (Hansen, Pressler, Koch, & Høiby, 2005). QT

uzaması, gastrointestinal yan etkiler ve ilaç etkileşimleri klinik güvenlik açısından değerlendirilmelidir.

Spiramisin, makrolid grubuna ait bir antibiyotik olup bakteriyel protein sentezini 50S ribozomal alt birimine bağlanarak inhibe eder ve çoğunlukla bakteriyostatik etki gösterir. Yüksek doku penetrasyonu ve özellikle oral dokularda ve tükürükte terapötik düzeylere ulaşabilmesi, diş hekimliği uygulamalarında kullanımını destekleyen önemli farmakokinetik özelliklerindendir (Petrooulos, Xaplanteri, Dinos, Wilson, & Kalpaxis, 2004)

Spiramisin, gram-pozitif koklar ve bazı anaerob mikroorganizmalar üzerine etkili olup odontojenik enfeksiyonlarda ve akut periodontal enfeksiyonlarda alternatif bir sistemik antibiyotik olarak kullanılabilir. Periodontal dokular ve DOS' ta yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, enfeksiyon bölgesinde yeterli antimikrobiyal etkinlik sağlamasına katkıda bulunur.

Klinik olarak spiramisin; periodontal apseler, perikoronitis ve akut periodontal enfeksiyonların sistemik yayılım riski taşıdığı durumlarda tercih edilebilir. Bazı preparatlarda metronidazol ile kombinasyonu bulunmakta olup, bu kombinasyon aerob ve anaerob bakterilere karşı daha geniş spektrumlu etki sağlamayı amaçlamaktadır.

Spiramisin genellikle iyi tolere edilen bir antibiyotiktir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal rahatsızlıklar ve hafif alerjik reaksiyonlardır. Makrolid grubuna karşı gelişen direnç mekanizmaları spiramisin için de geçerli olup, ribozomal hedef değişiklikleri ve effluks pompaları aracılığıyla çapraz direnç gelişebilmektedir (Petrooulos vd., 2004).

Gebelikte güvenli kabul edilen makrolid antibiyotiklerden biri olması nedeniyle, gerekli durumlarda gebe hastalarda da alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, diğer sistemik antibiyotiklerde olduğu gibi spiramisin kullanımı da yalnızca uygun endikasyon varlığında ve mekanik periodontal tedaviye yardımcı olarak planlanmalıdır.

8. Linkozamid grubu antibiyotikler

Klindamisin 50S ribozomal alt birime bağlanarak protein sentezini inhibe eder; anaeroblar ve bazı gram-pozitifler üzerinde etkilidir. Periodontoloji bağlamında klindamisin, çoğunlukla beta-laktam alerjisi olan ve akut odontojenik enfeksiyon bulguları belirgin olgularda tartışılır (Artan, Artan, & Baykan, 2013). Ancak klindamisin periodontitisin kronik yönetiminde rutin bir ajan hâline getirmek rasyonel değildir. Klinik pratikte en önemli sınırlılık, bağırsak florası üzerine belirgin etkisi ve *C. difficile* ilişkili kolit riskidir. Bu nedenle klindamisin reçetesi, endikasyon netliği ve hasta bilgilendirmesi olmadan verilmemelidir (Johnson vd., 1999). Diş hekimliği pratiğinde kullanımı azalmaktadır.

9. Florokinolon grubu antibiyotikler

Florokinolonlar DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerini inhibe ederek bakteriyel DNA replikasyonunu bozar ve bakterisidal etki oluşturur. Farmakodinamik olarak çoğunlukla konsantrasyon bağımlı bir profile sahiptir(Thai, Salisbury, & Zito, 2023).

Siprofloksasin, florokinolon grubu antibiyotikler arasında yer alan ve bakteriyel DNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren geniş spektrumlu bir ajandır. Etki mekanizması, bakteriyel DNA replikasyonu ve transkripsiyonunda görev alan DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerinin inhibisyonuna dayanır. Bu enzimlerin baskılanması sonucunda DNA zincirinde kırılmalar meydana gelir ve hücre ölümü gerçekleşir(Thai vd., 2023).

Florokinolonlar konsantrasyon bağımlı etki gösterir ve post-antibiyotik etki özellikleri sayesinde kısa süreli uygulamalarda dahi uzun süreli antimikrobiyal aktivite sağlayabilir. Siprofloksasin, özellikle gram-negatif bakterilere karşı güçlü etkinliğe sahiptir ve periodontal enfeksiyonlarda önemli patojenlerden biri olan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* üzerine belirgin etki göstermesi nedeniyle periodontoloji açısından özel bir öneme sahiptir(Rams, Freedman, Chialastri, & Slots, 2024).

Farmakokinetik açıdan siprofloksasin oral yoldan iyi absorbe edilir ve periodontal dokulara, alveolar kemiğe ve DOS' ta terapötik düzeylerde ulaşabilir. Enfeksiyon bölgesinde yeterli konsantrasyonlara erişebilmesi, sistemik periodontal tedavide yardımcı ajan olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır(Rams vd., 2024).

Klinik olarak siprofloksasin, özellikle genç hastalarda görülen hızlı ilerleyen veya derece C periodontitis olgularında, *A. actinomycetemcomitans* varlığının düşünüldüğü durumlarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir(Rams vd., 2024). Anaerob bakterilere karşı etkinliği sınırlı olduğundan, bazı durumlarda metronidazol ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir. Bu kombinasyon, hem gram-negatif fakültatif mikroorganizmalar hem de zorunlu anaeroblar üzerinde geniş spektrumlu etki sağlamaktadır.

Siprofloksasin genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, gastrointestinal rahatsızlıklar, baş dönmesi ve nadiren merkezi sinir sistemi etkileri görülebilir. Florokinolon grubuna özgü olarak tendinit ve tendon rüptürü riski, özellikle ileri yaş hastalarda ve kortikosteroid kullanan bireylerde dikkate alınmalıdır. Ayrıca QT aralığında uzama potansiyeli nedeniyle kardiyak risk faktörleri bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır(Rams vd., 2024).

Direnç gelişimi genellikle DNA giraz veya topoizomeraaz genlerindeki mutasyonlar ya da effluks pompalarının aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle siprofloksasin kullanımı yalnızca uygun endikasyon varlığında ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılarak planlanmalıdır.

Florokinolonların gebelik ve büyüme çağındaki çocuklarda kıkırdak gelişimi üzerindeki olası etkileri nedeniyle bu hasta gruplarında kullanımı önerilmemektedir. Periodontal tedavide siprofloksasin, belirli mikrobiyolojik ve klinik endikasyonların varlığında mekanik tedaviye yardımcı olarak kullanılabilen hedefe yönelik bir sistemik antibiyotik seçeneğidir(Thai vd., 2023).

10. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler 30S alt birime bağlanır; mRNA'nın yanlış okunmasına, hatalı protein sentezine ve hücre membran bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki gösterebilir. Ancak oksijen bağımlı hücre içi giriş mekanizması nedeniyle anaeroblara etkinlikleri sınırlıdır (Forge & Schacht, 2000). Periodontal hastalıkların anaerob ağırlığı ve aminoglikozidlerin nefrotoksisite/ototoksisite riski, bu sınıfı periodontoloji rutini dışında bırakır. Kullanım alanı daha çok ağır, sistemik enfeksiyonların hastane koşullarındaki yönetimidir.

11. Glikopeptidler

Glikopeptidler (vankomisin) hücre duvarı sentezini peptidoglikan öncüllerine bağlanarak inhibe eder ve temel olarak gram-pozitif bakterilere etkilidir. Periodontitisin tipik mikrobiyal profilinde gram-negatif anaerobların baskın olması nedeniyle glikopeptidlerin periodontoloji rutini açısından yeri yoktur (Perkins, 1982). Yalnızca dirençli gram-pozitif sistemik enfeksiyon bağlamında, ilgili branşlarla birlikte değerlendirilir.

12. Oksazolidinonlar

Linezolid gibi oksazolidinonlar, 50S alt birimde başlangıç kompleksinin oluşumunu inhibe eder ve dirençli gram-pozitif enfeksiyonlarda kullanılır. Periodontoloji pratiğinde rutin bir endikasyonları bulunmaz. Hematolojik yan etkiler ve ilaç etkileşimleri gibi güvenlik başlıkları nedeniyle ancak özel sistemik enfeksiyon yönetiminde gündeme gelebilir (Usluer, 1999).

13. Folat metabolizmasını bozan ajanlar

Trimetoprim-sülfonamid kombinasyonları folat metabolizmasını inhibe ederek antibakteriyel etki oluşturur. Periodontoloji rutini açısından sınırlı öneme sahiptir; ancak sistemik enfeksiyonların farklı endikasyonlarında kullanılır.

Periodontal hastalığın ana tedavi ekseniiyle doğrudan örtüşmediğı için periodontal antibiyotik stratejilerinin merkezinde yer almaz (Yıldırım, 2010).

14. Peri-implantitis ve antibiyotikler

Peri-implantitis, implant çevresi dokularda inflamasyonla birlikte progresif kemik kaybı ile karakterizedir. İmplant yüzey topografisi ve peri-implant dokuların biyolojik yapısı, biyofilmin kolay tutunmasına ve mekanik temizliğin güçleşmesine neden olur. Bu nedenle peri-implantitis yönetiminde antibiyotik, çoğu zaman primer tedavi değil; cerrahi/mekanik dekontaminasyona yardımcı bir bileşen olarak değerlendirilir (Norowski Jr & Bumgardner, 2009).

Sistemik antibiyotik, yaygın aktif enfeksiyon bulguları, hızlı progresyon şüphesi, cerrahi dekontaminasyonun planlandığı ve bakteri yükünün azaltılmasının hedeflendiğı durumlar veya immün kapasitesi sınırlı bireylerde daha rasyonel hâle gelebilir. Ancak rutin ve otomatik antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini artırır ve uzun vadeli başarı üretmez. Lokal antimikrobiyal yaklaşımlar seçilmiş olgularda katkı sağlayabilir; ancak implant yüzeyinin mikro-nişleri nedeniyle “tek başına lokal ajan” çoğu zaman yeterli değildir (Rams, Degener, & Van Winkelhoff, 2014).

15. Sonuç ve klinik mesajlar

Periodontolojide antibiyotikler, doğru endikasyonla kullanıldığında klinik tedavi başarısına katkı sağlayabilen güçlü araçlardır; ancak mekanik debridmanın yerini alamaz. Periodontal hastalıkların biyofilm temelli doğası, antibiyotiğı “merkez tedavi” olmaktan çıkarır ve onu SRP’ ye yardımcı, seçici bir bileşen hâline getirir.

Klinik düzeyde sürdürülebilir ve güvenli antibiyotik yaklaşımı şu çerçevede özetlenebilir: Tanıyı doğru koymak, mekanik tedaviyi optimize etmek, risk faktörlerini yönetmek, endikasyon netse en uygun ve en güvenli ajanı seçmek, mümkün olan en kısa etkili süreyi kullanmak ve hastayı yan etki/uyum açısından izlemek. Bu yaklaşım, hem bireysel hasta yararı hem de toplum düzeyinde antibiyotik direnciyle mücadele açısından periodontolojide antibiyotik kullanımının bilimsel ve etik sınırlarını oluşturur.

Kaynakça

- Armitage, G. C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 34(1), 9-21.
- Artan, C., Artan, M. O., & Baykan, Z. (2013). Hastane çalışanlarında Staphylococcus aureus nazal taşıyıcılığı ve indüklenabilir klindamisin direnci. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 1-4.
- Daghrir, R., & Drogui, P. (2013). Tetracycline antibiotics in the environment: a review. *Environmental chemistry letters*, 11(3), 209-227.
- Donowitz, G. R., & Mandell, G. L. (1988). Beta-lactam antibiotics. *New England Journal of Medicine*, 318(7), 419-426.
- Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 160-201.
- Etebu, E., & Arikepar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International journal of applied microbiology and biotechnology research*, 4(2016), 90-101.
- Freeman, C. D., Klutman, N. E., & Lamp, K. C. (1997). Metronidazole: a therapeutic review and update. *Drugs*, 54(5), 679-708.
- Hansen, C. R., Pressler, T., Koch, C., & Høiby, N. (2005). Long-term azitromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection; an observational cohort study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 4(1), 35-40.
- Hoffman-Terry, M., Fraimow, H., Fox, T., Swift, B., & Wolf, J. (1999). Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. *The American journal of medicine*, 106(1), 44-49.
- Johnson, S., Samore, M. H., Farrow, K. A., Killgore, G. E., Tenover, F. C., Lyras, D., ... Rafferty, M. E. (1999). Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of Clostridium difficile in four hospitals. *New England Journal of Medicine*, 341(22), 1645-1651.
- Kaleli, İ., & Akşit, F. (1999). Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*.
- Loesche, W. J., Giordano, J. R., Hujoel, P., Schwarcz, J., & Smith, B. A. (1992). Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *Journal of clinical periodontology*, 19(2), 103-112.
- Marshall, W. F., & Blair, J. E. (1999). The cephalosporins. *Mayo Clinic Proceedings*, 74(2), 187-195. Elsevier.

- Mombelli, A., & Samaranayake, L. P. (2004). Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *International dental journal*, 54(1), 3-14.
- Newton, G. G. F., & Abraham, E. P. (1954). Degradation, structure and some derivatives of cephalosporin N. *Biochemical Journal*, 58(1), 103.
- Öztaş, S., Er, D. K., & Dündar, D. (2022). Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 229-232.
- Pantosti, A., Sanchini, A., & Monaco, M. (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future microbiology*, 2(3), 323-334.
- Petropoulos, A. D., Xaplanteri, M. A., Dinos, G. P., Wilson, D. N., & Kalpaxis, D. L. (2004). Polyamines affect diversely the antibiotic potency: insight gained from kinetic studies of the blasticidin S and spiramycin interactions with functional ribosomes. *Journal of Biological Chemistry*, 279(25), 26518-26525.
- Rams, T. E., Freedman, I. S., Chialastri, S. M., & Slots, J. (2024). Systemic ciprofloxacin treatment of multidrug-resistant *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in severe periodontitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 108(2), 116162.
- Ramu, C., & Padmanabhan, T. V. (2012). Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice—Review. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2(9), 749-754.
- Sedlacek, M. J., & Walker, C. (2007). Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. *Oral microbiology and immunology*, 22(5), 333-339.
- Thai, T., Salisbury, B. H., & Zito, P. M. (2023). Ciprofloxacin. İçinde *StatPearls [internet]*. StatPearls Publishing.
- Tomasi, C., Leyland, A. H., & Wennström, J. L. (2007). Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(8), 682-690.
- Vázquez-Laslop, N., & Mankin, A. S. (2018). How macrolide antibiotics work. *Trends in biochemical sciences*, 43(9), 668-684.
- Wilcox, M. H., Chalmers, J. D., Nord, C. E., Freeman, J., & Bouza, E. (2016). Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 1-18.



BÖLÜM 2

Oral Mikrobiyom ve Periodontal Hastalıklar

Kübra Eskin Cığırli¹

1. Oral Mikrobiyomun Ağız Ekosistemindeki Klinik Önemi

İnsan ağız boşluğu, vücuttaki en karmaşık ve dinamik mikrobiyal ekosistemlerden biri olarak kabul edilir ve bu topluluk genel olarak ağız mikrobiyomu olarak adlandırılır; ağız boşluğu bakteriler, viral, fungal ve arkeal mikroorganizmalar dahil olmak üzere çok çeşitli türler içerir. Bu mikroorganizmalar hem birbirleriyle hem de konak organizmayla etkileşim içine girerek ağız sağlığının korunmasında önemli rol oynar (Di Stefano et al., 2022). Sağlıklı bireylerde ağız mikrobiyomu, kolonizasyon direnci, bağışıklık yanıtının düzenlenmesi ve mukozal bariyerin korunması gibi koruyucu işlevler üstlenir; ancak mikrobiyal denge bozulduğunda disbiyozis gelişerek zararlı patojenlerin sayısı artar ve faydalı mikroorganizmalar azalır (Di Stefano et al., 2022).

Bu disbiyotik değişimler, başta gingivitis ve periodontitis olmak üzere periodontal hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar (Rashid et al., 2025). Klinik olarak özellikle *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia* gibi bakteriler, Socransky tarafından tanımlanan “kırmızı kompleks” içinde yer alır ve bu grup anaerobik patojenler periodontal doku yıkımına ve bağışıklık yanıtının bozulmasına önemli katkılar sağlar (Miranda et al., 2026). Yüksek verimli dizileme yöntemleri ve metagenomik analizler, ağız mikrobiyomunun bileşiminin ve fonksiyonel potansiyelinin çok daha karmaşık olduğunu göstermiş; bu sayede sağlıklı ve hastalıklı durumlar arasındaki farklılıklar daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konmuştur (Wang, 2015).

Ayrıca artan kanıtlar, ağız mikrobiyomundaki disbiyozisin yalnızca periodontal hastalıklarla sınırlı kalmadığını, aynı zamanda sistemik hastalıklarla da ilişki gösterebileceğini ortaya koymaktadır; örneğin diyabet, romatoid artrit ve diğer sistemik inflamatuvar durumlar oral mikroorganizma topluluklarını etkileyebilir ve periodontal hastalık riskini artırabilir (Graves et al., 2019). Bu nedenle ağız mikrobiyomunun yapısını, disbiyozisi tetikleyen mekanizmaları ve konak–mikrop etkileşimlerini anlamak, yenilikçi tanı araçları, korunma

stratejileri ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları geliştirmek için kritik öneme sahiptir (Leonov et al., 2023).

2. Oral Mikrobiyomun Gelişimi

Ağız mikrobiyomunun gelişimi, yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlar ve bireyin yaşamı boyunca dinamik bir süreç olarak devam eder. Doğum anında bebeklerin ağızları nispeten steril olmasına rağmen, doğum şekli (vaginal veya sezaryen) ilk kolonizasyonu belirler. Vaginal doğumla dünyaya gelen bebeklerin ağızları genellikle annenin vaginal ve gastrointestinal mikrobiyotasından gelen bakterilerle kolonize olurken, sezaryen doğumla gelen bebeklerde deri ve hastane kaynaklı mikroorganizmalar baskındır (Dominguez-Bello et al., 2010).

Bebeklik döneminde ağız mikrobiyomu hızla çeşitlenir; emzirme, beslenme şekli ve çevresel faktörler bu süreçte belirleyici rol oynar. Emzirilen bebeklerde *Streptococcus*, *Veillonella* ve *Actinomyces* türleri baskın olurken, formül mama ile beslenen bebeklerde farklı bakteri toplulukları gözlenir (Tanner et al., 2016). Dişlerin sürmesiyle birlikte yeni ekolojik boşluklar ortaya çıkar ve diş yüzeylerinde biofilm oluşumu başlar, bu da mikrobiyal çeşitliliğin daha da artmasını sağlar (Crielaard et al., 2011).

Erişkin dönemde ağız mikrobiyomu nispeten stabil bir yapı kazanır; bununla birlikte diyet, oral hijyen, sigara kullanımı ve sistemik hastalıklar mikrobiyal kompozisyonu değiştirebilir. Yaşlanmayla birlikte bazı bakteri türlerinin oranı azalırken, patojenik türler artış gösterebilir, bu da periodontal hastalık riskini yükseltir (Liu et al., 2012).

Ağız mikrobiyomunun gelişimi erken yaşam çevresel etkileri, dişlerin sürmesi, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı faktörleri tarafından şekillenir. Bu dinamik süreç, hem sağlıklı ağız dokularının korunmasında hem de disbiyozis ve periodontal hastalıkların oluşumunda kritik öneme sahiptir.

3. Oral Mikrobiyomların Bileşimi

Ağız mikrobiyomu, ağız boşluğunun farklı ekolojik nişlerinde yaşayan çok sayıda mikroorganizmanın bir araya gelmesinden oluşur. İnsan ağız boşluğunda şu anda bilinen yaklaşık 700 bakteri türü vardır; bunların büyük bir kısmı kültürle büyütülemeyen veya az bilinen türlerdir (Dewhirst et al., 2010). Bakteriler, viral

ajanlar, mantarlar ve arkeal mikroorganizmalar, ağız ekosisteminde birbirleriyle ve konak ile etkileşim hâlinindedir.

Bakteriyel topluluklar genellikle diş yüzeylerinde, gingival sulkusda, dil dorsumunda ve mukozal yüzeylerde farklılık gösterir. Diş yüzeylerinde özellikle *Streptococcus*, *Actinomyces* ve *Veillonella* türleri baskınken, gingival sulkus ve periodontal cepler, anaerobik bakteriler olan *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* gibi patojenler için uygun bir ortam sağlar (Socransky et al., 1998).

Viral topluluklar arasında başta bakteriyofajlar olmak üzere çeşitli virüsler bulunur; bunlar bakteri topluluklarının yapısını ve işlevini dolaylı olarak etkiler (Banar et al., 2024). Mantarlar arasında *Candida* türleri en yaygın olanlardır ve özellikle bağışıklık sistemi zayıf bireylerde patojenik rol oynayabilir (Kumar, 2017). Ayrıca, arkeal mikroorganizmalar ve bazı protozoalar ağız ekosisteminde az sayıdaki fakat önemli ekolojik roller üstlenir.

Sağlıklı bireylerde oral mikrobiyom, bu türler arasındaki denge ile homeostazi korur. Ancak diyet, sigara kullanımı, oral hijyen eksikliği ve sistemik hastalıklar mikrobiyal kompozisyonu değiştirerek disbiyozise yol açabilir ve periodontal hastalık riskini artırabilir. Ağız mikrobiyomu çok çeşitlilik gösteren bir ekosistemdir ve bakteriler, virüsler, mantarlar ve arkeal mikroorganizmalar arasındaki dengeler sağlıklı ağız dokularının korunmasında kritik öneme sahiptir (Liu et al., 2012).

4. Oral Mikrobiyomun Ekolojik Boşlukları

Ağız boşluğu, farklı fiziksel ve biyolojik özelliklere sahip çok sayıda mikrohabitat içeren karmaşık bir ekosistemdir. Bu mikrohabitatlar, sıcaklık, pH, oksijen düzeyi, tükürük akışı ve yüzey özellikleri bakımından birbirinden farklıdır. Bu nedenle ağız mikrobiyomu homojen değildir; farklı mikroorganizmalar ağız boşluğundaki belirli ekolojik boşluklarda kolonize olur (Dewhirst et al., 2010).

-Diş Yüzeyleri: Oral mikrobiyom için en önemli kolonizasyon alanlarından biridir. Dişler, ağız boşluğundaki tek sert ve dökülmeyen yüzeylerdir ve bu özellikleri sayesinde bakterilerin uzun süre tutunmasına ve dental plak olarak bilinen kompleks biyofilmlerin oluşmasına olanak sağlar. Erken kolonizatör bakteriler genellikle *Streptococcus* ve *Actinomyces* türlerinden oluşur. Bu bakteriler daha sonra diğer mikroorganizmaların bağlanmasına izin vererek çok

katmanlı bir biyofilm yapısının gelişmesine katkıda bulunur(Kolenbrander et al., 2010).

-Gingival Sulkus ve Periodontal Cep: Oksijen seviyesinin düşük olduğu ve gingival sıvının bulunduğu bir ortamdır. Bu anaerobik koşullar, özellikle gram negatif anaerob bakterilerin gelişimi için uygundur. Periodontal hastalıklarla ilişkili mikroorganizmalar arasında *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* gibi türler yer alır. Bu mikroorganizmalar genellikle subgingival plak içerisinde kompleks mikrobiyal topluluklar hâlinde bulunur ve periodontal dokuların yıkımında önemli rol oynar (Socransky & Haffajee, 2005).

-Dil Dorsumu: Papillalı yapısı nedeniyle geniş bir yüzey alanı sunar ve mikroorganizmalar için uygun bir kolonizasyon alanı oluşturur. Dil yüzeyinde özellikle anaerobik bakteriler bulunur ve bu bakteriler ağız kokusu (halitozis) ile ilişkili uçucu sülfür bileşiklerinin üretiminde rol oynayabilir. *Veillonella*, *Fusobacterium* ve *Prevotella* türleri dil dorsumunda sık görülen bakteriler arasındadır (Aas et al., 2005).

-Oral Mukozal Yüzeyler: Yanaktan, damaktan ve diğer mukozal yüzeylerden oluşan oral mukozalar sürekli olarak epitel dökülmesi yaşadığından bakterilerin kalıcı kolonizasyonu açısından diş yüzeylerine göre daha az stabil alanlardır. Bununla birlikte *Streptococcus* türleri ve bazı kommensal bakteriler bu yüzeylerde geçici olarak bulunabilir (Pei et al., 2024).

-Tükürük: Ağız boşluğundaki farklı mikrohabitatlardan dökülen mikroorganizmaların karışımını içerir ve bu nedenle oral mikrobiyomun genel bir yansıması olarak kabul edilir. Tükürük ayrıca antimikrobiyal proteinler, immünoglobulinler ve enzimler içererek mikrobiyal dengeyi düzenleyen önemli bir faktördür (P. D. Marsh & Zaura, 2017).

Oral mikrobiyom, ağız boşluğundaki farklı ekolojik boşluklarda yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu karmaşık ve dinamik bir ekosistemdir. Diş yüzeyleri, gingival sulkus, dil dorsumu, mukozal yüzeyler ve tükürük gibi farklı mikrohabitatlar, mikrobiyal toplulukların çeşitliliğini ve dağılımını belirler. Bu ekolojik nişler arasındaki denge, ağız sağlığının korunmasında kritik bir rol oynar; bu dengenin bozulması ise periodontal hastalıklar ve diğer oral patolojilerin gelişimine katkıda bulunabilir.

5. Ağız Boşluğunda Biyofilm Oluşumu

Oral biyofilm, diş yüzeyleri ve diğer oral dokular üzerinde bulunan mikroorganizmaların oluşturduğu kompleks ve organize mikrobiyal

topluluklardır. Bu biyofilmler mikroorganizmaların kendileri tarafından üretilen ekstrasellüler polimerik matriks içerisinde yer alır ve bu yapı bakterilerin çevresel streslere karşı korunmasını sağlar (P. D. Marsh, 2006). Oral biyofilmler ağız ekosisteminin doğal bir parçasıdır ve sağlıklı bireylerde mikrobiyal homeostazın korunmasına katkıda bulunur (P. D. Marsh & Zaura, 2017).

Biyofilm oluşumunun ilk aşaması dış yüzeyinde kazanılmış pelikül oluşumdur. Pelikül, tükürük proteinleri, glikoproteinler ve enzimlerden oluşan ince bir organik tabakadır ve dış yüzeyini kaplayarak mikroorganizmalar için bağlanma noktaları sağlar (Lussi & Ganss, 2014). Bu yapı bakterilerin dış yüzeyine ilk tutunmasını kolaylaştırarak biyofilm oluşumunun başlangıç aşamasını oluşturur. Pelikül oluşumunun ardından erken kolonizatör bakteriler dış yüzeyine bağlanır. Bu aşamada en yaygın bakteriler *Streptococcus* ve *Actinomyces* türleridir. Bu bakteriler yüzey adezinleri aracılığıyla peliküle bağlanarak ilk mikrobiyal tabakayı oluşturur (Kolenbrander et al., 2010).

Erken kolonizatörler aynı zamanda diğer mikroorganizmaların bağlanabileceği reseptörler oluşturarak biyofilm gelişimini kolaylaştırır. Biyofilm gelişiminin ilerleyen aşamalarında farklı bakteri türleri birbirleriyle koagregasyon adı verilen hücreler arası etkileşimler yoluyla birleşir. Bu süreç, biyofilmin yapısal kompleksliğini artırır ve çok türlü mikrobiyal toplulukların oluşmasına yol açar (Kolenbrander et al., 2010). Bu aşamada *Fusobacterium nucleatum*, erken ve geç kolonizatör bakteriler arasında köprü görevi görerek biyofilmin üç boyutlu yapısının gelişmesine katkıda bulunur (Rickard et al., 2003).

Biyofilmin olgunlaşmasıyla birlikte ortamda oksijen miktarı azalır ve anaerobik bakteriler için uygun bir ortam oluşur. Bu aşamada periodontal hastalıklarla ilişkilendirilen *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* gibi mikroorganizmalar biyofilme dahil olabilir (Socransky et al., 1998). Bu bakteriler özellikle subgingival plak içerisinde bulunur ve periodontal dokuların inflamatuvar yıkımında rol oynar.

Sağlıklı ağız ortamında biyofilm oluşumu mikrobiyal denge içerisinde gerçekleşir. Ancak diyet, yetersiz oral hijyen, sigara kullanımı ve konak immün yanıtındaki değişiklikler biyofilm kompozisyonunun değişmesine neden olabilir. Bu durum mikrobiyal disbiyozis olarak tanımlanır ve dental çürük ile periodontal hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar (Hajishengallis et al., 2012).

Oral biyofilm oluşumu, dış yüzeyinde pelikül oluşumu ile başlayan ve çok türlü mikrobiyal toplulukların gelişmesiyle devam eden dinamik bir süreçtir. Bu süreç erken kolonizatörlerin bağlanması, bakteriler arası koagregasyon ve

biyofilm maturasyonu aşamalarını içerir. Oral biyofilmin yapısı ve kompozisyonu, ağız sağlığının korunmasında veya hastalık gelişiminde belirleyici bir faktördür.

6. Mikrobiyal Disbiyozis

Oral mikrobiyom, ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizmaları arasında dinamik bir dengeye dayanan kompleks bir ekosistemdir. Sağlıklı bireylerde bu mikrobiyal topluluklar karşılıklı yarar sağlayan ilişkiler içerisinde bulunur ve oral homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunur. Ancak bu denge çeşitli çevresel ve konak faktörlerinin etkisiyle bozulabilir ve mikrobiyal disbiyozis olarak adlandırılan durum ortaya çıkabilir (P. D. Marsh, 2003).

Mikrobiyal disbiyozis, mikrobiyal toplulukların kompozisyonunda ve fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikleri ifade eder. Bu durum genellikle faydalı veya kommensal bakterilerin azalması ve potansiyel patojen mikroorganizmaların artması ile karakterizedir. Oral ekosistemde meydana gelen bu değişiklikler, özellikle dental çürük ve periodontal hastalıklar gibi kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimine katkıda bulunur (Hajishengallis et al., 2012).

Periodontal hastalıkların patogeneğinde disbiyozis önemli bir rol oynar. Geleneksel olarak periodontal hastalıklar spesifik patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar olarak değerlendirilmiş olsa da güncel araştırmalar bu hastalıkların polimikrobiyal bir disbiyotik topluluk tarafından oluşturulduğunu göstermektedir. Bu model, “polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD)” olarak adlandırılır ve mikroorganizmalar arasındaki sinerjik etkileşimlerin inflamatuvar yanıtı artırarak periodontal doku yıkımına yol açtığını öne sürer (Hajishengallis et al., 2012).

Disbiyozisin gelişiminde bazı mikroorganizmalar keystone pathogen olarak tanımlanır. Bu patojenler düşük miktarlarda bulunsalar bile mikrobiyal topluluğun yapısını ve konak immün yanıtını değiştirerek disbiyotik bir ortamın oluşmasına neden olabilir. Periodontal hastalıklar açısından en iyi bilinen keystone patojenlerden biri *Porphyromonas gingivalis*'tir. Bu bakteri konak bağışıklık yanıtını modüle ederek mikrobiyal topluluk yapısını değiştirebilir ve inflamasyonun kronikleşmesine katkıda bulunur (Hajishengallis & Lamont, 2014).

Mikrobiyal disbiyozisin ortaya çıkmasında birçok faktör rol oynayabilir. Yetersiz oral hijyen, yüksek karbonhidratlı diyet, sigara kullanımı, tükürük

akışındaki değişiklikler ve sistemik hastalıklar oral mikrobiyomun kompozisyonunu etkileyebilir. Bunun yanı sıra konak bağışıklık sistemindeki değişiklikler de mikrobiyal toplulukların dengesini bozarak inflamatuvar süreçlerin başlamasına zemin hazırlayabilir (Lamont et al., 2018).

Mikrobiyal disbiyozis, oral mikrobiyom ile konak arasında bulunan ekolojik dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Günümüzde periodontal hastalıkların patogeneğinde yalnızca belirli patojenlerin değil, mikrobiyal topluluklar arasındaki ekolojik etkileşimlerin de önemli olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle modern periodontal tedavi yaklaşımları, yalnızca patojenlerin ortadan kaldırılmasına değil aynı zamanda mikrobiyal ekosistemin yeniden dengelenmesine de odaklanmaktadır.

7. Oral Mikrobiyom ve Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen dokuların inflamasyonu ve yıkımı ile karakterize kronik hastalıklardır. Bu hastalıkların gelişiminde en önemli etiyolojik faktör dental plak biyofilmidir. Dental plak içerisinde bulunan mikrobiyal topluluklar konak bağışıklık sistemi ile etkileşime girerek periodontal dokularda inflamatuvar yanıtın başlamasına ve ilerlemesine neden olur (Pihlstrom et al., 2005).

Sağlıklı bireylerde oral mikrobiyom, konak dokularla uyum içinde bulunan çeşitli kommensal mikroorganizmaların oluşturduğu dengeli bir ekosistemdir. Ancak çeşitli çevresel ve konak faktörlerinin etkisiyle bu denge bozulabilir ve mikrobiyal kompozisyonda değişiklikler meydana gelebilir. Bu durum mikrobiyal disbiyozis olarak tanımlanır ve periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar (Hajishengallis et al., 2012).

Geleneksel periodontal patogeneğ modelleri hastalığın belirli patojen bakteriler tarafından oluşturulduğunu öne sürmüştür. Ancak günümüzde periodontal hastalıkların tek bir patojenden ziyade çok sayıda mikroorganizmanın oluşturduğu kompleks bir mikrobiyal topluluk tarafından geliştiği kabul edilmektedir. Bu durum polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) modeli ile açıklanmaktadır. Bu modele göre mikrobiyal türler arasındaki sinerjik etkileşimler konak bağışıklık yanıtını değiştirerek kronik inflamasyon ve doku yıkımına yol açar (Hajishengallis et al., 2012).

Periodontal hastalıklarla en sık ilişkilendirilen bakteriler arasında *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* yer almaktadır. Bu mikroorganizmalar Socransky ve arkadaşları tarafından tanımlanan “red complex” içerisinde bulunur ve ileri periodontal hastalıklarla

güçlü şekilde ilişkilidir (Socransky et al., 1998). Bu bakteriler proteolitik enzimler, lipopolisakkaritler ve diğer virülans faktörleri aracılığıyla konak dokulara zarar verebilir ve inflamatuvar yanıtı artırabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, periodontal hastalıkların patogeneğinde yalnızca patojen mikroorganizmaların değil aynı zamanda konak bağışıklık yanıtının da önemli rol oynadığını göstermiştir. Mikrobiyal biyofilm ile konak immün sistemi arasındaki etkileşim, inflamatuvar sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin salınmasına yol açarak periodontal dokuların yıkımına neden olabilir (Darveau, 2010).

Periodontal hastalıkların gelişiminde risk faktörleri de önemli rol oynamaktadır. Sigara kullanımı, diyabet, kötü oral hijyen, genetik yatkınlık ve bazı sistemik hastalıklar mikrobiyal kompozisyonu ve konak immün yanıtını etkileyerek hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (Papapanou et al., 2018).

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal biyofilm, konak bağışıklık yanıtı ve çevresel risk faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucu olarak ortaya çıkar. Günümüzde periodontal tedavi yaklaşımları yalnızca patojen bakterilerin ortadan kaldırılmasına değil, aynı zamanda oral mikrobiyomun dengelenmesine ve konak inflamatuvar yanıtının kontrol edilmesine de odaklanmaktadır.

8. Oral Mikrobiyom ve Sistemik Hastalıklar

Oral mikrobiyom, insan vücudundaki en kompleks mikrobiyal topluluklardan birini oluşturur ve yalnızca ağız sağlığını değil, aynı zamanda sistemik sağlığı da etkileyebilir. Ağız boşluğu gastrointestinal sistemin başlangıç noktası olması nedeniyle mikroorganizmaların vücudun diğer bölgelerine yayılması açısından önemli bir kapı görevi görür. Bu nedenle oral mikrobiyomda meydana gelen değişiklikler çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Lamont et al., 2018).

Periodontal hastalıklar sırasında oluşan kronik inflamasyon ve bakteriyemi, oral mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesine neden olabilir. Bu mikroorganizmalar veya onların toksinleri uzak dokulara ulaşarak sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına katkıda bulunabilir. Bu mekanizma oral enfeksiyonlar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin temelini oluşturur (Pihlstrom et al., 2005).

Kardiyovasküler Hastalıklar; Oral mikrobiyom ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki uzun süredir araştırılmaktadır. Periodontal patojenlerin aterosklerotik plaklarda tespit edilmesi, oral bakterilerin kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle *Porphyromonas gingivalis*

ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi bakterilerin endotelial disfonksiyon ve inflamatuvar süreçlere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Tonetti & Dyke, 2013).

Diyabet Mellitus; Diyabet ile periodontal hastalıklar arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Diyabetli bireylerde immün yanıtın değişmesi ve inflamasyonun artması periodontal hastalık riskini artırabilir. Bununla birlikte periodontal enfeksiyonlar da sistemik inflamasyonu artırarak glisemik kontrolün bozulmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle periodontal hastalıklar diyabetin önemli bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir (Chapple & Genco, 2013).

Solunum Sistemi Hastalıkları; Oral mikrobiyomun solunum sistemi hastalıklarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle aspirasyon yoluyla oral bakterilerin alt solunum yollarına ulaşması, pnömoni ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayabilir. Bu durum özellikle yaşlı bireylerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha belirgindir (P. Marsh et al., 2016).

Gebelik Komplikasyonları; Periodontal enfeksiyonların erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik sonuçları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Periodontal patojenlerin veya inflamatuvar mediyatörlerin plasental dokulara ulaşması gebelik komplikasyonlarına katkıda bulunabilir (Offenbacher ve ark., 2006).

Son yıllarda yapılan araştırmalar oral mikrobiyomun yalnızca lokal ağız hastalıklarında değil, aynı zamanda birçok sistemik hastalığın patogenezinde de rol oynayabileceğini göstermektedir. Oral mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesi, inflamatuvar yanıtı tetiklemesi ve uzak dokularla etkileşime girmesi bu ilişkinin temel mekanizmaları arasında yer almaktadır. Bu nedenle ağız sağlığının korunması, yalnızca oral hastalıkların önlenmesi açısından değil, aynı zamanda genel sağlık açısından da büyük önem taşımaktadır.

9. Oral Mikrobiyomun İncelenmesinde Kullanılan Yöntemler

Oral mikrobiyom, ağız boşluğunda bulunan karmaşık ve dinamik mikrobiyal topluluklardan oluşur. Bu toplulukların yapısının ve fonksiyonlarının anlaşılabilmesi için farklı mikrobiyolojik ve moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Geleneksel kültür tekniklerinden yüksek verimli dizileme teknolojilerine kadar uzanan bu yöntemler, oral mikrobiyom araştırmalarında önemli ilerlemeler sağlamıştır (Huttenhower et al., 2012).

-Kültür Temelli Yöntemler; Oral mikrobiyomun incelenmesinde kullanılan en eski yöntemlerden biri mikroorganizmaların laboratuvar ortamında kültür

edilmesidir. Bu yöntem sayesinde mikroorganizmaların fenotipik özellikleri, metabolik aktiviteleri ve antibiyotik duyarlılıkları incelenebilir. Ancak ağız boşluğunda bulunan bakterilerin önemli bir kısmı kültür ortamında büyütülemediği için bu yöntem mikrobiyal çeşitliliğin tamamını yansıtmakta yetersiz kalmaktadır (Dewhirst et al., 2010).

-Moleküler Yöntemler; Moleküler biyoloji tekniklerinin gelişmesiyle birlikte kültürden bağımsız yöntemler oral mikrobiyom çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler mikroorganizmaların genetik materyalini analiz ederek mikrobiyal toplulukların daha kapsamlı bir şekilde incelenmesine olanak sağlar (Moleküler & Yöntemleri, 2017).

-16S rRNA Gen Dizilemesi; Bakteriye toplulukların tanımlanmasında en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem bakterilerin filogenetik ilişkilerinin belirlenmesine ve mikrobiyal çeşitliliğin analiz edilmesine olanak sağlar. 16S rRNA dizilemesi sayesinde daha önce kültür edilemeyen birçok oral bakteri türü tanımlanmıştır (Aas et al., 2005).

-Metagenomik Analiz; Bir mikrobiyal topluluğun tüm genomik içeriğinin analiz edilmesine olanak sağlar. Bu yaklaşım yalnızca bakterilerin varlığını değil, aynı zamanda onların genetik potansiyellerini ve fonksiyonel özelliklerini de incelemeye imkân tanır. Metagenomik çalışmalar oral mikrobiyomun metabolik yollarını ve mikrobiyal etkileşimlerini anlamada önemli katkılar sağlamıştır (Huttenhower et al., 2012).

-Metatranskriptomik ve Metaproteomik; Mikrobiyal toplulukların aktif olarak ifade ettiği genleri inceleyerek mikroorganizmaların fonksiyonel aktiviteleri hakkında bilgi sağlar. Benzer şekilde metaproteomik analizler, mikrobiyal proteinlerin incelenmesine olanak tanır. Bu yöntemler, oral mikrobiyomun yalnızca yapısını değil aynı zamanda fonksiyonel dinamiklerini de ortaya koymaktadır (Verberkmoes et al., 2009).

-Görüntüleme Teknikleri; Oral biyofilmlerin yapısının incelenmesinde çeşitli mikroskopik teknikler kullanılmaktadır. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve konfokal lazer taramalı mikroskopi gibi yöntemler biyofilm içerisindeki mikroorganizmaların mekânsal organizasyonunun belirlenmesine yardımcı olur. Bu teknikler özellikle çok türlü mikrobiyal toplulukların üç boyutlu yapısını incelemek açısından önemlidir (Zijng et al., 2010).

Oral mikrobiyomun incelenmesinde kullanılan yöntemler, mikrobiyal toplulukların yapısını ve fonksiyonlarını anlamada kritik rol oynamaktadır. Geleneksel kültür teknikleri mikroorganizmaların fenotipik özellikleri hakkında

bilgi sağlarken, moleküler ve omik teknolojiler mikrobiyal çeşitliliğin ve fonksiyonel potansiyelin daha kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine olanak tanımaktadır. Bu yöntemlerin birlikte kullanılması, oral mikrobiyomun sağlık ve hastalıktaki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

10. Oral Mikrobiyomun Modülasyonu

Oral mikrobiyom, ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizmaları arasında dinamik bir dengeye dayanan kompleks bir ekosistemdir. Sağlıklı bireylerde bu mikrobiyal topluluklar homeostazın korunmasına katkıda bulunur. Ancak çeşitli çevresel ve konak faktörlerinin etkisiyle bu denge bozulabilir ve mikrobiyal disbiyozis gelişebilir. Bu nedenle modern periodontal tedavi yaklaşımları yalnızca patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasına değil, aynı zamanda oral mikrobiyomun yeniden dengelenmesine de odaklanmaktadır (P. D. Marsh & Zaura, 2017).

Mekanik ve kimyasal kontrol yöntemleri; Oral mikrobiyomun modülasyonunda en temel yaklaşım dental plak biyofilminin mekanik olarak uzaklaştırılmasıdır. Diş fırçalama, diş ipi kullanımı ve profesyonel periodontal tedaviler biyofilmin kontrol altına alınmasını sağlar. Bunun yanı sıra klorheksidin, esansiyel yağlar ve diğer antiseptik ajanlar gibi kimyasal plak kontrol yöntemleri mikrobiyal yükün azaltılmasına yardımcı olabilir. Ancak bu yöntemler genellikle mikrobiyal ekosistemi tamamen düzenlemekten ziyade geçici bir azalma sağlar (Sanz et al., 2017).

Probiyotikler; Yeterli miktarda uygulandığında konak sağlığı üzerinde yararlı etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Oral sağlık alanında kullanılan probiyotikler genellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinden oluşur. Bu mikroorganizmalar patojen bakterilerle rekabet ederek, antimikrobiyal maddeler üreterek ve konak immün yanıtını modüle ederek oral mikrobiyomun dengelenmesine katkıda bulunabilir. Çeşitli çalışmalar probiyotiklerin dental plak oluşumunu azaltabileceğini ve periodontal inflamasyonu sınırlayabileceğini göstermiştir (Gruner et al., 2016).

Prebiyotikler; konak tarafından sindirilemeyen ancak yararlı mikroorganizmaların büyümesini ve aktivitesini destekleyen maddelerdir. Oral mikrobiyom açısından prebiyotikler, kommensal bakterilerin çoğalmasını teşvik ederek patojen bakterilerin baskılanmasına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım mikrobiyal ekosistemin doğal yollarla yeniden dengelenmesini amaçlayan stratejiler arasında yer almaktadır (Slomka et al., 2018).

Sinbiyotikler; probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanılmasıyla elde edilen kombinasyonlardır. Bu yaklaşımda prebiyotik bileşenler probiyotik mikroorganizmaların büyümesini destekleyerek onların oral ekosistemde daha etkili şekilde kolonize olmasına yardımcı olur. Sinbiyotik uygulamaların oral mikrobiyom üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar giderek artmakta olup periodontal hastalıkların yönetiminde umut verici sonuçlar bildirilmiştir (Markowiak & Ślizewska, 2017).

Oral mikrobiyomun modülasyonu, periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir strateji olarak kabul edilmektedir. Mekanik ve kimyasal plak kontrol yöntemleri temel tedavi yaklaşımlarını oluştururken, probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler gibi biyolojik yaklaşımlar oral mikrobiyal ekosistemin yeniden dengelenmesine katkıda bulunabilecek umut verici yöntemlerdir. Gelecekte mikrobiyom temelli terapilerin periodontal tedavi protokollerinde daha geniş yer bulması beklenmektedir.

11. Oral Mikrobiyomun Geleceği

Son yıllarda moleküler biyoloji ve yüksek verimli dizileme teknolojilerindeki gelişmeler, oral mikrobiyomun yapısı ve fonksiyonları hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Buna rağmen oral mikrobiyom ile konak arasındaki karmaşık etkileşimlerin tamamen anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, mikrobiyal toplulukların dinamik yapısını ve bu toplulukların sağlık ve hastalık durumlarındaki rollerini daha ayrıntılı olarak ortaya koyması beklenmektedir (Lamont et al., 2018).

Yeni nesil “omics” teknolojileri, oral mikrobiyom araştırmalarında önemli bir rol oynamaktadır. Metagenomik, metatranskriptomik, metaproteomik ve metabolomik yaklaşımlar, mikrobiyal toplulukların yalnızca kompozisyonunu değil aynı zamanda fonksiyonel aktivitelerini de incelemeye olanak tanımaktadır. Bu yöntemler sayesinde mikrobiyal toplulukların metabolik etkileşimleri ve konak bağışıklık sistemi ile ilişkileri daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılabilir (Huttenhower et al., 2012).

Gelecekte oral mikrobiyom araştırmalarının önemli bir odak noktası kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları olacaktır. Mikrobiyom profillemesi sayesinde bireylerin mikrobiyal kompozisyonlarına göre kişiye özel önleyici ve terapötik stratejiler geliştirilebilir. Bu yaklaşım özellikle periodontal hastalıkların erken teşhisi ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması açısından büyük potansiyel taşımaktadır (Hajishengallis et al., 2012).

Bunun yanı sıra mikrobiyom temelli terapiler de giderek daha fazla ilgi görmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotiklerin oral mikrobiyomun dengelenmesinde potansiyel faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bakteriyofaj terapileri, hedefe yönelik antimikrobiyal ajanlar ve mikrobiyal ekosistemi düzenlemeyi amaçlayan biyoteknolojik yaklaşımlar gelecekte periodontal hastalıkların yönetiminde önemli rol oynayabilir (P. D. Marsh & Zaura, 2017).

Oral mikrobiyomun sistemik sağlık üzerindeki etkileri de gelecekteki araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve solunum yolu enfeksiyonları gibi sistemik hastalıklarla oral mikrobiyom arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılması, ağız sağlığının genel sağlık üzerindeki rolünü ortaya koyacaktır (Lamont et al., 2018).

Sonuç olarak oral mikrobiyom araştırmaları hızla gelişen bir alan olup, yeni teknolojiler ve multidisipliner yaklaşımlar bu alanda önemli ilerlemeler sağlamaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, oral mikrobiyomun sağlık ve hastalık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmemize katkıda bulunması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5721–5732. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
- Banar, M., Rokaya, D., Azizian, R., Khurshid, Z., & Banakar, M. (2024). Oral bacteriophages: metagenomic clues to interpret microbiomes. *PeerJ*, 12, e16947. <https://doi.org/10.7717/peerj.16947>
- Chapple, I. L. C., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, 84(4S), S106–S112. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340011>
- Crielaard, W., Zaura, E., Schuller, A. A., Huse, S. M., Montijn, R. C., & Keijser, B. J. F. (2011). Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Medical Genomics* 2011 4:1, 4(1), 22-. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-4-22>
- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology* 2010 8:7, 8(7), 481–490. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2337>
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C. R., Yu, W. H., Lakshmanan, A., & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>
- Di Stefano, M., Polizzi, A., Santonocito, S., Romano, A., Lombardi, T., & Isola, G. (2022). Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 5142, 23(9), 5142. <https://doi.org/10.3390/ijms23095142>
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2019). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>

- Gruner, D., Paris, S., & Schwendicke, F. (2016). Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 48, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.03.002>
- Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2014). Breaking bad: Manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. *European Journal of Immunology*, 44(2), 328–338. <https://doi.org/10.1002/eji.201344202>
- Hajishengallis, G., Lamont, R. J., Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular Oral Microbiology*, 27(6), 409–419. <https://doi.org/10.1111/J.2041-1014.2012.00663.X>
- Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Creasy, H. H., Earl, A. M., Fitzgerald, M. G., Fulton, R. S., Giglio, M. G., Hallsworth-Pepin, K., Lobos, E. A., Madupu, R., Magrini, V., Martin, J. C., Mitreva, M., Muzny, D. M., Sodergren, E. J., ... White, O. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012 486:7402, 486(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- Kolenbrander, P. E., Palmer, R. J., Periasamy, S., & Jakubovics, N. S. (2010). Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nature Reviews Microbiology* 2010 8:7, 8(7), 471–480. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2381>
- Kumar, P. S. (2017). From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *Journal of Physiology*, 595(2), 465–476. <https://doi.org/10.1113/JP272427>
- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology* 2018 16:12, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- Leonov, G. E., Varaeva, Y. R., Livantsova, E. N., & Starodubova, A. V. (2023). [The oral microbiome in the context of systemic disease]. *Voprosy Pitaniia*, 92(4), 6–19. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19>
- Liu, B., Faller, L. L., Klitgord, N., Mazumdar, V., Ghodsi, M., Sommer, D. D., Gibbons, T. R., Treangen, T. J., Chang, Y. C., Li, S., Stine, O. C., Hasturk, H., Kasif, S., Segrè, D., Pop, M., & Amar, S. (2012). Deep Sequencing of the Oral Microbiome Reveals Signatures of Periodontal Disease. *PLOS ONE*, 7(6), e37919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037919>
- Lussi, A., & Ganss, C. (2014). *Erosive tooth wear : from diagnosis to therapy*. 284. https://books.google.com/books/about/Erosive_Tooth_Wear.html?hl=tr&id=IB84BAAAQBAJ

- Markowiak, P., & Ślizewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017, Vol. 9, Page 1021, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Marsh, P. D. (2003). Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*, 149(2), 279–294. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26082-0>
- Marsh, P. D. (2006). Dental plaque as a biofilm and a microbial community – implications for health and disease. *BMC Oral Health* 2006 6:1, 6(1), S14-. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-6-S1-S14>
- Marsh, P. D., & Zaura, E. (2017). Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S12–S22. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12679>
- Marsh, P., Lewis, M. A. O. ., Rogers, H., Martin, M., Williams, D. W. ., & Wilson, M. (2016). *Marsh and Martin's oral microbiology*. 261. https://books.google.com/books/about/Marsh_and_Martin_s_Oral_Microbiology_E_B.html?hl=tr&id=mN3WDwAAQBAJ
- Miranda, V., Laarej, K., & Cavaliere, C. (2026). The Oral Microbiota: Implications in Mucosal Health and Systemic Disease—Crosstalk with Gut and Brain. *Cells* 2026, Vol. 15, Page 82, 15(1), 82. <https://doi.org/10.3390/cells15010082>
- Moleküler, M. Ç., & Yöntemleri, T. (2017). Molecular Diagnostic Tests in Microbiota Investigations. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 56–67. <https://dergipark.org.tr/en/pub/bshr/article/363271>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S162–S170. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12946>
- Pei, X. M., Zhou, L. X., Tsang, M. W., Tai, W. C. S., & Wong, S. C. C. (2024). The Oral Microbial Ecosystem in Age-Related Xerostomia: A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol. 25, Page 12815, 25(23), 12815. <https://doi.org/10.3390/ijms252312815>
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The Lancet*, 366(9499), 1809–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)

- Rashid, M. H., Kumar, S. P., Rajan, R., & Mamillapalli, A. (2025). Salivary microbiota dysbiosis and elevated polyamine levels contribute to the severity of periodontal disease. *BMC Oral Health* 25:1, 25(1), 2-. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05381-5>
- Rickard, A. H., Gilbert, P., High, N. J., Kolenbrander, P. E., & Handley, P. S. (2003). Bacterial coaggregation: An integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends in Microbiology*, 11(2), 94–100. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(02\)00034-3](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(02)00034-3)
- Sanz, M., Beighton, D., Curtis, M. A., Cury, J. A., Dige, I., Dommisch, H., Ellwood, R., Giacaman, R., Herrera, D., Herzberg, M. C., Könönen, E., Marsh, P. D., Meyle, J., Mira, A., Molina, A., Mombelli, A., Quirynen, M., Reynolds, E. C., Shapira, L., & Zaura, E. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, S5–S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>
- Slomka, V., Herrero, E. R., Boon, N., Bernaerts, K., Trivedi, H. M., Daep, C., Quirynen, M., & Teughels, W. (2018). Oral prebiotics and the influence of environmental conditions in vitro. *Journal of Periodontology*, 89(6), 708–717. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0437>
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000, 38(1), 135. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x>
- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x>
- Tanner, A. C. R., Kressirer, C. A., & Faller, L. L. (2016). Understanding Caries From the Oral Microbiome Perspective. *Journal of the California Dental Association*, 44(7), 437–446. <https://doi.org/10.1080/19424396.2016.12221036>
- Tonetti, M. S., & Dyke, T. E. Van. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, 84(4S), S24–S29. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340019>
- Verberkmoes, N. C., Russell, A. L., Shah, M., Godzik, A., Rosenquist, M., Halfvarson, J., Lefsrud, M. G., Apajalahti, J., Tysk, C., Hettich, R. L., & Jansson, J. K. (2009). Shotgun metaproteomics of the human distal gut

microbiota. *The ISME Journal*, 3(2), 179–189.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2008.108>

Wang, G. P. (2015). Defining functional signatures of dysbiosis in periodontitis progression. *Genome Medicine* 2015 7:1, 7(1), 40-.
<https://doi.org/10.1186/s13073-015-0165-z>

Zijnga, V., Van Leeuwen, M. B. M., Degener, J. E., Abbas, F., Thurnheer, T., Gmür, R., & Harmsen, H. J. M. (2010). Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth. *PLOS ONE*, 5(2), e9321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009321>

