

ORAL MICROBIOME: PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL IMPACT ON ORAL AND SYSTEMIC HEALTH

MIKROBIOM USNE DUPLJE: FIZIOLOŠKI I PATOLOŠKI UTICAJ NA ORALNO I OPŠTE ZDRAVLJE

Milica Jovanović Medojević¹, Neda Ninković¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Klinika za bolesti zuba, Beograd, Srbija

Correspondence: medojevic.milica@gmail.com

Abstract

The oral microbiome represents a complex and dynamic ecosystem of diverse microbial communities, whose variability arises from the specific anatomical and physiological conditions of the oral cavity. Maintaining microbiome balance, eubiosis is essential for overall human health. Commensal species prevent pathogen colonization, modulate the immune response, contribute to metabolic homeostasis, and support proper physiological functioning.

Disruption of this balance, dysbiosis, has been associated with the development of numerous oral diseases such as dental caries, gingivitis, periodontitis, candidiasis, as well as systemic diseases, including cardiovascular and respiratory disorders, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis. Moreover, chronic systemic diseases may further impair the microbial stability of the oral cavity, creating a vicious cycle of pathological changes.

The practical implications of these findings highlight the importance of proper oral hygiene, regular dental check-ups, a balanced diet with limited refined sugar intake, and the rational use of antibiotics. From a therapeutic perspective, probiotic and prebiotic approaches have attracted increasing attention, aiming to restore eubiosis and prevent disease progression.

Future research directions are oriented toward the development of personalized dental practice based on the analysis of the patient's microbiome profile. Such an approach could enable more precise prevention, early diagnosis, and targeted therapy, not only of oral but also systemic diseases associated with oral dysbiosis.

Keywords:

microbiome,
oral cavity,
oral health,
systemic diseases

Sažetak

Oralni mikrobiom predstavlja složen i dinamičan ekosistem raznovrsnih mikrobioloških zajednica, čija varijabilnost proizlazi iz specifičnih anatomskih i fizioloških karakteristika usne duplje. Očuvanje ravnoteže mikrobioma, eubioze, od suštinskog je značaja za opšte zdravlje čoveka. Komensalne vrste sprečavaju kolonizaciju patogena, moduliraju imunološki odgovor, doprinose metaboličkoj homeostazi i podržavaju pravilno funkcionisanje fizioloških procesa.

Poremećaj ove ravnoteže, disbioza, povezan je sa razvojem brojnih bolesti usne duplje, uključujući karijes, gingivitis, parodontitis, kandidijazu, kao i sa sistemskim oboljenjima, uključujući kardiovaskularne i respiratorne poremećaje, dijabetes melitus, reumatoidni artritis. Hronične sistemske bolesti mogu dodatno ugroziti mikrobiološku stabilnost usne duplje, stvarajući začarani krug patoloških promena.

Praktične implikacije ovih saznanja ističu značaj pravilne oralne higijene, redovnih stomatoloških pregleda, uravnotežene ishrane sa ograničenim unosom rafiniranih šećera, kao i racionalne primene antibiotika. S terapijskog aspekta, probiotski i prebiotski pristupi sve više privlače pažnju, s ciljem obnove eubioze i prevencije napredovanja bolesti.

Buduća istraživanja usmerena su na razvoj personalizovane stomatološke prakse, zasnovane na analizi mikrobiomskog profila pacijenta. Takav pristup omogućio bi precizniju prevenciju, ranu dijagnostiku i ciljanu terapiju, ne samo oralnih već i sistemskih bolesti povezanih sa oralnom disbiozom.

Ključne reči:

mikrobiom,
usna duplja,
oralno zdravlje,
sistemska oboljenja

Uvod

Ljudski mikrobiom predstavlja složenu zajednicu mikroorganizama koji naseljavaju različite anatomske regije i u interakciji sa domaćinom učestvuju u održavanju zdravlja ili razvoju bolesti (1). Oralni mikrobiom je po svojoj složenosti odmah iza crevnog i obuhvata heterogene mikrobne zajednice (2). Usna duplja predstavlja dinamičan ekosistem sa stabilnom temperaturom i pH vrednošću, u kojem mikroorganizmi kolonizuju zube, gingivalni sulkus, jezik, nepce, obraze i krajnike (3,4). Najveća koncentracija mikroorganizama prisutna je u pljuvački, dentalnom plaku i na oralnoj mukozi, gde formiraju biofilm i ostvaruju kompleksne interakcije sa domaćinom (5). Kontinuitet usne duplje sa ždrelnim i respiratornim putevima dodatno povećava značaj oralne mikrobiote kao potencijalnog rezervoara mikroorganizama koji mogu kolonizovati i druge delove organizma (5,6).

Oralni mikrobiom obuhvata „jezgro“ (engl. *core microbiome*), zajedničko svim ljudima i „varijabilni mikrobiom“ čiji sastav zavisi od ishrane, životnih navika, higijenskih postupaka i prisustva sistemskih oboljenja (7). U fiziološkim uslovima komensalne bakterije sprečavaju kolonizaciju patogena, održavaju pH stabilnost i moduliraju imunološki odgovor (8). Time mikrobiom funkcioniše kao prirodna barijera i važan regulator metaboličke i imunološke homeostaze.

Narušavanje ravnoteže, disbioza, povezano je sa razvojem oralnih oboljenja poput karijesa, parodontopatije, kandidijaze i malignih promena, ali i sa brojnim sistemskim bolestima, uključujući kardiovaskularna i respiratorna oboljenja, dijabetes, reumatoidni artritis i neurodegenerativne poremećaje (9,10). Mehanizmi nastanka patoloških promena uključuju translokaciju bakterija u krvotok, produkciju toksina i indukciju hronične inflamacije.

Savremene sekvencione i metagenomske tehnologije

omogućile su detaljnu karakterizaciju oralnog mikrobioma i razumevanje njegove uloge u zdravlju (11, 12).

Razvoj, sastav i organizacija oralnog mikrobioma

Usna duplja novorođenčeta je obično sterilna uprkos velikoj mogućnosti kontaminacije (13). Tokom porođaja, od prvog udisaja i hranjenja pa nadalje usna duplja se redovno inokulira mikroorganizmima, čime započinje proces uspostavljanja rezidentne oralne mikroflore (14). Prvi kolonizatori usne duplje neposredno nakon rođenja su *Streptococcus salivarius*, *S. mitis*, *S. oralis*, kao i anaerobni sojevi *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum* i *Veillonella spp.* (1, 11). Pionirske vrste putem svojih metaboličkih produkata menjaju oralno okruženje, stvarajući povoljne uslove za naseljavanje drugih populacija, tzv. sekundarnih kolonizatora (1). Do prve godine života usnu duplju uglavnom naseljavaju aerobne bakterije, među kojima su *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Neisseria* i *Veillonella*. Sa erupcijom zuba dolazi do akumulacije plaka i formiranja različitih mikrobnih biofilмова i kolonizacije specifičnim kariogenim i parodontalnim bakterijama. Kod starijih osoba, bezubost, protetičke nadoknade i smanjena produkcija pljuvačke dodatno menjaju mikrobiološku sliku (8).

Glavne komponente zdravog oralnog mikrobioma

Oralni mikrobiom predstavlja jedan od najsloženijih mikrobioloških ekosistema u ljudskom organizmu, koji obuhvata više od 700 različitih vrsta mikroorganizama, uključujući bakterije, gljivice, viruse, arheje i protozoe (2).

Sastav oralnog mikrobioma je sumiran u **tabeli 1**, prikazujući preovlađujuće tipove/rodove bakterija,

Tabela 1. Sastav oralnog mikrobioma

Mikrobna komponenta	Dominantni rodovi	Ostali značajni rodovi
Bakterije	<i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Euryarchaeota</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Spirochaetes</i> , <i>Tenericutes</i>	Gram+ koke: <i>Abiotrophia</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Stomatococcus</i> Gram+ bacili: <i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Pseudoramibacter</i> , <i>Rothia</i> Gram– koke: <i>Moraxella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Veillonella</i> Gram– bacili: <i>Campylobacter</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Desulfobacter</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Hemophilus</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Seimonas</i> , <i>Simonsiella</i> , <i>Treponema</i> , <i>Wolinella</i>
Gljivice	<i>Candida</i>	<i>Cladosporium</i> , <i>Aureobasidium</i> , <i>Saccharomycetales</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Cryptococcus</i>
Arheje	<i>Euryarchaeota</i>	
Virusi	Eukariote <i>Herpesviridae</i> , <i>Papillomaviridae</i> , <i>Anelloviridae</i> , <i>Redondoviridae</i> Bakteriofage <i>Siphoviridae</i> , <i>Myoviridae</i> , <i>Podoviridae</i>	
Protozoe	<i>Entamoeba gingivalis</i> , <i>Trichomonas tenax</i>	

gljivica i arheja, zajedno sa drugim značajnim rodovima.

Bakterije predstavljaju najbrojniju i najraznovrsniju grupu oralnog mikrobioma, sa prosečno 100 - 200 različitih vrsta (14). U zdravoj usnoj duplji preovlađuju gram pozitivne i gram negativne vrste, organizovane u biofilmove (15). Najzastupljeniji je rod *Streptococcus* (filum *Firmicutes*), koji obuhvata oko 20% svih oralnih bakterija i ima ključnu ulogu u kolonizaciji i održavanju mikrobiološke ravnoteže (11). Pored njih, značajnu ulogu imaju i *Actinomyces* i *Veillonella*, koji učestvuju u formiranju biofilma i metabolizmu organskih kiselina. Gram negativni rodovi, poput *Fusobacterium* i *Prevotella*, povezani su sa razvojem parodontopatije i drugih inflamatornih oboljenja (11).

Gljivice čine manje od 0,1% ukupne mikrobne populacije, pri čemu *Candida spp.* predstavlja dominantan rod, često u komensalnog obliku, ali i potencijalni patogen u uslovima imunosupresije ili disbioze (16).

Arheje su znatno ređe, ali njihovo prisustvo, naročito metanogenih vrsta, potvrđeno je u subgingivalnim biofilmovima i inflamiranom pulpnom tkivu, gde mogu doprineti patogenezi parodontalnih oboljenja (19,21,22). Oralni virom obuhvata prvenstveno bakteriofage (porodice *Siphoviridae*, *Myoviridae*, *Podoviridae*) koji utiču na dinamiku bakterijskih populacija (23).

Među eukariotskim virusima najčešće se sreću *Herpesviridae*, *Anelloviridae* i *Redondoviridae*, pri čemu su povišeni nivoi *Redondoviridae* primećeni kod pacijenata sa parodontitisom i oralnim karcinomima, iako njihov patogeni značaj još nije potvrđen (19,23,24).

Prostorna organizacija oralnog mikrobioma

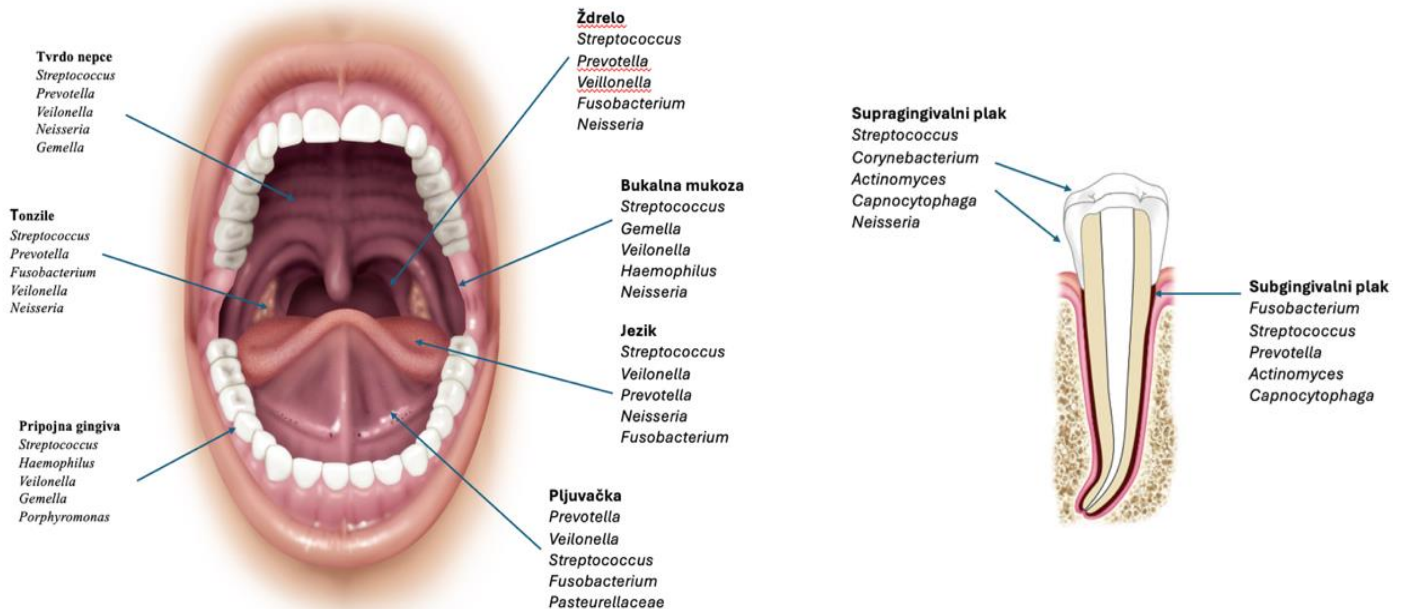
Usna duplja je visoko heterogeni ekološki sistem koji sadrži različite morfološke strukture sa značajno različitim mikrobnim zajednicama (25). Velč (*Welch*) i sar. klasifikovali su usnu duplju u devet različitih oblasti, na osnovu njihovih fizičkih i hemijskih svojstava: specijalizovani epitel (krajnici i koren jezika), grlo i pripojnu gingivu, tvrdo nepce i bukalnu sluzokožu, površinu zuba (supragingivalna i subgingivalna) i pljuvačku (26). Svaki mikroprostor održava jedinstven ekosistem sa specifičnim pH, parcijalnim pritiskom kiseonika, salinitetom, aktivnošću vode, temperaturom, redoks potencijalom ili nutritivnim sastavom. Svi parametri utiču na naseljavanje mikroorganizama, stvarajući složenu mikrobiotu sa simbiotskim interakcijama između različitih mikroba unutar ekosistema i domaćina (**slika 1**) (28).

Jezik

Zbog brojnih papila i kripte koje obezbeđuju anaerobnu mikrosredinu, jezik predstavlja rezervoar raznovrsne mikroflore, uključujući gram negativne anaerobe. Dominantne vrste su *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Neisseria* i *Fusobacterium*, koje su najčešći uzrok halitoze (26-28).

Oralna mukoza

Bukalna i palatinalna mukoza pokazuju niži mikrobni diverzitet, sa dominacijom fakultativnih anaeroba (*Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria*) i gljivica. Na tvrdom nepcu i bukalnoj mukozi mikrobiota je stabilnija, ali sa manjim kliničkim značajem u poređenju sa zubnim površinama (8,25,28).



Slika 1. Struktura oralnog mikrobioma na devet različitih oblasti usne duplje (jezik, nepce, bukalna i lingvalna sluzokoža, tonzile, pljuvačka, subgingivalna i supraringivalna površina zuba, kao i površina tvrdog nepca) sa najzastupljenijim bakterijskim vrstama

Zubne površine

Zubne površine predstavljaju stabilnu lokaciju za dugoročan razvoj biofilma, tj. dentalnog plaka, pokazuju najveću raznovrsnost mikroflora (26). Dentalni plak se definiše kao meki depozit koji formira biofilm prilepljen za površinu zuba ili druge tvrde površine u usnoj duplji, uključujući fiksne i mobilne nadoknade. Plak se najvećim delom (oko 80%) sastoji od vode, koja omogućava transport hranljivih materija, metaboličkih produkata i stvara uslove za rast mikroorganizama. Preostalih 20% čine čvrste materije: ćelijske komponente (pretežno bakterije, a u manjoj meri gljivice, protozoe, virusi i deskvamirane epitelne ćelije) i vanćelijske komponente (polisaharidi, proteini, glikoproteini i lipidi, koji grade trodimenzionalnu mrežu biofilma, povezuju mikroorganizme i omogućavaju njihovu čvrstu adheziju za površine) (slika 2) (29, 30).

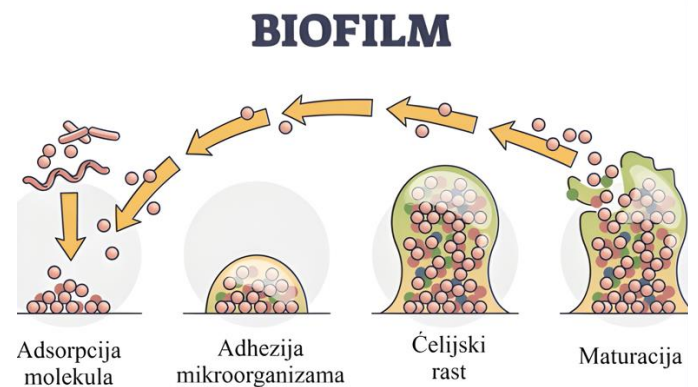
Dentalni biofilm predstavlja dinamičnu, organizovanu zajednicu mikroorganizama koja se razvija u više uzastopnih faza. U inicijalnoj fazi dolazi do adsorpcije salivarnih glikoproteina i stvaranja pelikule na površini zuba ili drugih oralnih struktura. Ova pelikula deluje kao supstrat za primarne kolonizatore (*Streptococcus*, *Actinomyces*), koji se pričvršćuju mehanizmima adhezije. Nakon toga se uspostavlja međubakterijska kohezija i počinje kolonizacija sekundarnih i kasnijih mikroorganizama, pri čemu *Fusobacterium nucleatum* ima ključnu ulogu, povezujući rane i kasne kolonizatore. U sledećoj fazi mikroorganizmi se umnožavaju, organizuju u trodimenzionalnu strukturu i stvaraju ekstracelularni polimerni matriks (EPS), koji im obezbeđuje mehaničku stabilnost, zaštitu od antimikrobnih agensa i imunskog odgovora domaćina (slika 2). Biofilm tako postaje metabolički i funkcionalno kompleksan ekosistem, gde mikroorganizmi međusobno komuniciraju putem međubakterijske signalizacije i razmenjuju gene rezistencije i virulencije. Konačni rezultat ovih procesa jeste formiranje zrelog dentalnog biofilma,

koji predstavlja glavni etiološki faktor u nastanku karijesa, gingivitisa i parodontopatija, kao i potencijalni rezervoar za sistemske infekcije (1, 4, 31).

Takva organizacija dentalnog plaka obezbeđuje stabilnost i otpornost biofilma, ali i njegovu sposobnost da se razvija i prilagođava uslovima u usnoj duplji. Sastav mikroorganizama dentalnog plaka značajno varira u zavisnosti od lokalizacije na zubima i individualnih faktora. Najveći broj mikrobnih vrsta prisutan je u supraringivalnom plaku (oko 500), dok ih je manje u subgingivalnom području. Broj mikroorganizama raste do određene granice, kada se plak više ne povećava već se stalno reorganizuje i menja – tada se naziva zreli dentalni plak, tj. zrela biomembrana mešovite populacije mikroorganizama na površini zuba (1, 30, 31).

Supraringivalni plak preovlađuje fakultativnim anaerobima (*Streptococcus*, *Actinomyces*), dok subgingivalni sadrži veći broj anaerobnih gram negativnih patogenih, među kojima se posebno izdvajaju *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – tzv. „crveni kompleks“ povezan sa parodontopatijama (27, 30-32).

Tonzile, adenoidi i ždrelo



Slika 2. Faze formiranja dentalnog biofilma

Zbog kriпти, tonzile i adenoidi sadrže kompleksne biofilmove u kojima se nalaze i potencijalni respiratorni patogeni. Najčešće izolovani rodovi su *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* i *Fusobacterium* (26,27). Mikrobiota ždrela je slična, sa sličnim dominantnim vrstama.

Pljuvačka

Iako nije primarno stanište za rast mikroorganizama, pljuvačka služi kao transportni medijum, sadržeći bakterije koje potiču sa drugih oralnih površina. Najčešće su prisutni rodovi *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella* i *Fusobacterium* (33,34).

Disbioza oralnog mikrobioma i povezanost sa bolestima

Ravnoteža orofaringealne mikroflore je dinamična i stalno se prilagođava promenama u ishrani, higijenskim navikama, hormonskom statusu, nivou stresa, primeni lekova (posebno antibiotika), kao i prisustvu lokalnih i sistemskih bolesti. Disbioza nastaje kada dođe do poremećaja ovog balansa i karakteriše se smanjenjem raznovrsnosti mikrobioma, redukcijom korisnih mikroorganizama i povećanjem broja patogenih vrsta. Ove promene dovode do stvaranja uslova pogodnih za kolonizaciju i širenje mikroorganizama sa kariogenim, proinflamatornim i potencijalno onkogenim svojstvima. Rezultat je razvoj upalnih procesa i oštećenja tkiva usne duplje, ali i narušavanje prirodnih mehanizama regeneracije, što dodatno pogoršava stanje oralnog zdravlja (8,43).

Kliničke posledice oralne disbioze u usnoj duplji

Bolesti usne duplje, kao što su karijes, parodontalne bolesti, halitoza, poremećaji ukusa i kandidijaza, jasno su povezane sa promenama u oralnom mikrobiomu, dok je uloga mikrobioma u razvoju sindroma žarenja usta i raka usne duplje još predmet istraživanja (44).

Zubni karijes je najrasprostranjenija infektivna bolest usne duplje, nastala kao posledica delovanja acidogenih i acidorezistentnih bakterija. Ključnu ulogu imaju: *Streptococcus mutans* – snažna kiselotvorna i acidorezistentna bakterija, koja sintetiše ekstracelularne polisaharide i enzime (glukoziltransferaze) za formiranje kariogenog biofilma. *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium dentium* doprinose održavanju niskog pH i progresiji karijesa, a *Prevotella*, *Veillonella*, *Dialister*, *Filifactor*, *Corynebacterium* i *Capnocytophaga* prepoznate su kao potencijalni učesnici u patogenezi i napredovanju karijesa (29,45).

Razvoj karijesa započinje formiranjem dentalne pelikule na koju se vežu inicijalni kolonizatori (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*). Oni stvaraju ekstracelularne polimere (EPS) koji omogućavaju vezivanje drugih mikroorganizama i nastanak složenog biofilma bogatog acidogenim vrstama. Njihovi metabolički nusprodukti – organske kiseline – snižavaju pH i dovode do demineralizacije gleđi, prodora u dentin i progresivnog razaranja zubnih tkiva (46,47). Kod nekih pacijenata karijes može nastati

i pri niskim nivoima *Streptococcus mutans*, usled dominacije drugih acidogenih vrsta, poput *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium*. Preventivni faktori uključuju redovnu oralnu higijenu (46-48).

Gingivitis je zapaljenje gingive izazvano nakupljanjem dentalnog plaka zbog nedovoljne oralne higijene. Bakterije iz plaka mogu prodrati u gingivalni sulkus i izazvati lokalnu infekciju. Najčešće uključene vrste su: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetem-comitans*, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Veillonella spp.*, *Treponema denticola* i *Prevotella intermedia*. Nelečen, gingivitis može napredovati u parodontitis, sa ireverzibilnim oštećenjem gingive i potpornog koštanog tkiva (49,50).

Parodontitis se razvija iz nelečenog gingivitisa i zahvata dublje parodontalne strukture. Ključnu ulogu ima subgingivalni plak, koji u anaerobnim uslovima sadrži preko 500 vrsta bakterija (51,52). U zdravim uslovima dominiraju gram pozitivni koki i štapići kao rani kolonizatori, dok *Fusobacterium nucleatum* ima ulogu posrednika u koagregaciji. Kako gingivitis napreduje, rastu gram negativne bakterije poput *Prevotella spp.* i *Fusobacterium nucleatum ss. polymorphum*, povezane sa povišenim inflamatornim citokinima (IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α , IL-23) (51,52).

Interleukin 17 (IL-17) aktivira pomoćničke T-17 (Th-17) i B-ćelije, što povećava ekspresiju liganda receptora aktivatora nuklearnog faktora kappa-B (engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* - RANKL), koji zatim stimuliše diferencijaciju prekursora u osteoklaste, odgovorne za resorpciju kosti. Istovremeno, neutrofilni dodatno aktiviraju RANKL i oslobađaju metaloproteinaze (MMPs) i reaktivne kiseonične vrste (ROS), što dovodi do razgradnje tkiva (8). Najznačajniji patogeni čine tzv. crveni kompleks: *Prevotella gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. Oni destabilizuju domaćinsku ravnotežu, izazivaju upornu inflamaciju i gubitak kosti. Pored lokalnih posledica, parodontitis je povezan sa sistemskim stanjima, uključujući kardiovaskularne bolesti, tip 2 dijabetesa i potencijalno određene karcinome. Iako dokazi ukazuju na korelaciju sa parodontopatijom, direktna kausalnost disbioze oralnog mikrobioma u razvoju ovih sistemskih bolesti još nije u potpunosti dokazana (53).

Halitoza ili „loš zadah“ pogađa 15 - 60% populacije i najčešće potiče iz usne duplje (intraoralna halitoza). Glavni uzrok su prisustvo anaerobnih bakterija koje razgrađuju sumporne aminokiseline (L-cistein, L-metionin) i proizvode isparljiva sumporna jedinjenja: vodonik-sulfid, metil-merkaptan i dimetil-disulfid (54). Najčešći uzročnici su: *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. Dominacija različitih bakterija određuje tip sumpornih jedinjenja – npr. *Veillonella* i *Prevotella* izazivaju nastanak metil-merkaptana (CH₃SH), a *Neisseria* i *Fusobacterium* vodonik-sulfida (8,54). Halitoza tako nije rezultat jedne bakterije već složenih interakcija više mikroorganizama, a često je udružena sa parodontitisom (19).

Narušena percepcija ukusa se najčešće javlja kod starijih osoba sa karijesnim zubima, povećanim brojem kariogenih bakterija, lošom oralnom higijenom i suvim ustima (55). Pretpostavlja se da je gubitak ukusa povezan sa lošim oralnim zdravljem, kao posledica toksina i inflamatornih produkata koje proizvode oralne bakterije (55). Studija Solemdala i sar. je pokazala da pacijenti sa povećanim rastom *Lactobacillus spp.* posebno imaju smanjenu percepciju kiselog ukusa (56). Laktobacili, koji uspevaju u kiselim uslovima i sami proizvode kiseline, mogu izazvati adaptaciju na kiseli ukus i povećati prag percepcije. Neadekvatna oralna higijena povezana je i sa smanjenim ukupnim skorom ukusa i slabijom percepcijom slanog (57).

Pljuvačka ima ključnu ulogu u transportu hrane i ukusa do pupoljaka ukusa, pa smanjen protok pljuvačke dovodi do poremećaja ukusa. Smanjen protok pljuvačke (kserostomija, hiposalivacija, lekovi, Sjegrenov sindrom) dodatno pogoršava percepciju ukusa (57,58).

Sindrom pekućih usta (engl. *Burning Mouth Syndrome* - BMS) stanje je koje karakteriše perzistentan osećaj pečenja u ustima bez vidljivih lezija. Nova istraživanja ukazuju na potencijalnu povezanost između BMS-a i oralne mikrobiote, što osvetljava ulogu bakterija u njegovoj etiologiji. Studija Lija (*Lee*) i sar., koja je ispitivala mikrobiološki profil pacijenata sa BMS-om, otkrila je značajne razlike u odnosu na zdrave kontrolne mikrobiome (59).

Kod pacijenata sa BMS-om dominirali su rodovi *Streptococcus*, *Rothia*, *Bergeyella* i *Granulicatella*, dok su kod zdravih osoba češći bili *Prevotella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Campylobacter* i *Allorivotella* (59). Ova razlika u sastavu mikrobiote ukazuje na moguću ulogu bakterija u patogenezi BMS-a.

Oralna kandidijaza je najčešće uzrokovana gljivicom *Candida albicans*. U fiziološkim uslovima ona je deo normalne oralne mikrobiote, ali u stanjima narušenog imuniteta ili lokalne disbioze može preći iz komensalnog u patogeni oblik. Pored *Candida albicans*, u lezijama oralne kandidijaze mogu se pronaći i *Candida krusei*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii* i *Candida dubliniensis* (60). Kliničke manifestacije uključuju bele naslage na jeziku, obrazima i nepcu, uz crvenilo, bol, osećaj pečenja i, u težim slučajevima, otežano gutanje. Faktori rizika uključuju lošu oralnu higijenu, imunodeficijencije, dijabetes, infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) i nošenje proteza.

Patogenost *Candida albicans* i ostalih vrsta zasniva se na više mehanizama. Prvi korak je adhezija na epitelne ćelije i površine biomaterijala, posredovana proteinima familije aglutininu slične sekvence (engl. *agglutinin-like sequence* - ALS), naročito ALS3, kao i hifnim zidnim proteinom 1 (engl. *hyphal wall protein 1* - HWP1), što omogućava stabilnu kolonizaciju. Sledi morfološka tranzicija iz kvasničnog u hifalni oblik, koja je ključni virulentni faktor. Hife prodiru kroz epitel aktivno ili putem indukovane endocitoze, uz oslobađanje hidrolitičkih enzima (sekretovane aspartil-proteinaze, fosfolipaze, lipaze) i kandidalizina, toksina koji oštećuje ćelijske membrane i izaziva inflamaciju (60,61).

Formiranje biofilma dodatno doprinosi virulenciji – trodimenzionalna mreža gljivičnih i bakterijskih ćelija u ekstracelularnoj matrici povećava otpornost na antifungalne lekove. Interakcije sa oralnim bakterijama, npr. *Streptococcus gordonii*, stimulišu hifalni rast i stabilnost kolonija, naročito na protezama, gde kandidijaza često postaje hronična (60,61).

Odbrana domaćina uključuje epitelne barijere, antimikrobne peptide i imunski odgovor. Međutim, faktori poput terapije antibioticima ili kortikosteroidima, sistemske imunodeficijencije ili loše oralne higijene remete ovu ravnotežu i omogućavaju gljivicama da pređu u patogeni oblik i izazovu infekciju (62).

Posledice disbioze oralnog mikrobioma u razvoju sistemskih poremećaja

Oralni mikroorganizmi ne ostaju ograničeni na usnu duplju jer putem pljuvačke, gutanja i aspiracije mogu dospeti u digestivni i respiratorni trakt, a oštećenjem epitelne i gingivalne barijere čak ući i u sistemsku cirkulaciju (1,5,6,11). Ovi mehanizmi omogućavaju bakterijsku translokaciju i potencijalno pokreću inflamatorne procese u udaljenim tkivima. Bakterijski metaboliti, toksini i enzimi koji potiču iz oralnih patogena dodatno oštećuju tkiva domaćina i doprinose razvoju različitih poremećaja. Brojne studije potvrdile su da ovi mikroorganizmi mogu učestvovati u nastanku i progresiji sistemskih bolesti, zbog čega oralna higijena i kontrola infekcija predstavljaju ključne segmente očuvanja opšteg zdravlja (3,19,63,64).

Jedna od najznačajnijih i najbolje dokumentovanih povezanosti jeste ona između oralnih patogena i kardiovaskularnih bolesti, naročito ateroskleroze. Prisustvo bakterija poreklom iz usne duplje u ateromskim plakovima, kao i njihova sposobnost da iniciraju i održavaju inflamaciju endotela, potvrđeni su u brojnim istraživanjima (65-70). Ovaj mehanizam doprinosi progresiji ateroskleroznih lezija i povećava rizik od kardiovaskularnih incidenata.

Takođe, aspiracija oralnih bakterija ima poseban značaj u respiratornim bolestima, naročito kod hospitalizovanih pacijenata i starijih osoba. Dokazano je da kolonizacija orofarinksa patogenim mikroorganizmima doprinosi nastanku pneumonije i pogoršanju hronične opstruktivne bolesti pluća (5). Ovaj podatak dodatno naglašava značaj pravilne oralne nege kod vulnerabilnih grupa pacijenata.

Snažna uzajamna povezanost postoji i između periodontalne bolesti i dijabetesa melitusa. Hronični inflamatorni odgovor u gingivi povećava insulinsku rezistenciju, dok hiperglikemija kod obolelih od dijabetesa dodatno pogoršava inflamaciju parodonticijuma, stvarajući začarani krug koji otežava kontrolu obe bolesti (11,71,72).

Na kraju, nekoliko kohortnih i metaanalitičkih studija ukazalo je na vezu između periodontalne infekcije i povećanog rizika od prevremenog porođaja i niske porođajne mase novorođenčadi (11). Ovi nalazi sugerišu da zdravlje parodonticijuma kod trudnica ima direktan uticaj na ishod trudnoće, te da preventivne i terapijske intervencije

u oralnom zdravlju mogu biti značajan faktor u smanjenju rizika od neželjenih ishoda.

Iako su mnoge sistemske posledice oralne disbioze dobro dokumentovane, postoji čitav niz potencijalnih, ali još uvek nedovoljno potvrđenih veza između poremećaja oralnog mikrobioma i različitih hroničnih bolesti. Ove asocijacije predstavljaju predmet intenzivnih istraživanja i ukazuju na to da oralni mikrobiom može imati daleko-sežniji uticaj na zdravlje domaćina nego što se do sada pretpostavljalo.

Jedan od najozbiljnijih potencijalnih odnosa odnosi se na autoimune bolesti. Smatra se da bakterijski antigeni, naročito onih iz roda *Streptococcus spp.*, mogu dovesti do stvaranja unakrsno reaktivnih antitela koja napadaju sopstvena tkiva domaćina. Ovaj mehanizam se najčešće povezuje sa reumatskom bolešću srca i reumatoidnim artritisom, ali uzročno-posledična veza ostaje nedovoljno razjašnjena i predmet je daljih istraživanja (40, 67).

Sve veći broj studija ukazuje i na moguću povezanost oralne disbioze sa neurodegenerativnim poremećajima, kao što su Parkinsonova i Alchajmerova bolest (73, 74). Predloženi mehanizmi uključuju hroničnu perifernu inflamaciju, povećanu propustljivost barijernih sistema i translokaciju mikrobioloških komponenti u centralni nervni sistem. Ipak, klinička uzročnost i specifični molekularni putevi još uvek nisu potvrđeni.

Dodatno, istraživanja sugerišu da oralna disbioza može uticati na sastav i funkciju crevnog mikrobioma putem tzv. oralno-crevne ose. Ovaj fenomen potencijalno modulira metabolizam, imunološki i neuroendokrini status domaćina, pa se povezuje sa bolestima jetre i gojaznošću (6, 64-66). Međutim, većina postojećih studija opservacionog je karaktera i ne pruža dovoljno dokaza za uzročnu vezu.

Još jedno polje interesovanja predstavljaju digestivni karcinomi. Određene bakterijske vrste, poput *Fusobacterium nucleatum*, detektovane su u tkivu kolorektalnih karcinoma, što je pokrenulo raspravu o njihovoj potencijalnoj ulozi u kancerogenezi. Međutim, nije jasno da li su ove bakterije uzrok bolesti, posledica disbioze izazvane tumorom ili samo oportunistički kolonizatori (64, 65).

Iako je sve više podataka koji povezuju oralnu disbiozu sa sistemskim bolestima, važno je naglasiti da je većina ovih asocijacija zasnovana na korelativnim i opservacionim studijama. Samo mali broj istraživanja pruža direktne dokaze o uzročno-posledičnim mehanizmima. Primena savremenih molekularnih i funkcionalnih analiza mikrobioma može dokazati potencijalne patofiziološke puteve (15, 16, 19). Međutim, klinička istraživanja koja bi potvrdila ove veze i dalje su ograničena brojem ispitanika, metodološkim pristupom i varijabilnošću uzoraka.

Dodatno, individualne razlike u mikrobiomu, životne navike, ishrana i genetska predispozicija domaćina mogu značajno da moduliraju ove efekte (6, 11, 64). To znači da je, iako postoji teorijska osnova za povezivanje oralne disbioze sa širokim spektrom bolesti, neophodan oprez u tumačenju rezultata i generalizaciji zaključaka. Samo dobro dizajnirane, longitudinalne i interventivne

studije mogu razjasniti stvarne mehanizme i klinički značaj ovih potencijalnih veza.

Faktori koji utiču na očuvanje zdravog oralnog mikrobioma

Očuvanje uravnoteženog oralnog mikrobioma predstavlja osnovu prevencije kako lokalnih, tako i sistemskih bolesti. Na njegovu stabilnost utiču različiti faktori – od svakodnevnih higijenskih i nutritivnih navika, preko medicinskih intervencija, pa sve do genetskih i imunoloških predispozicija.

Dobra oralna higijena i redovne stomatološke kontrole, mehaničko uklanjanje biofilma pranjem zuba najmanje dva puta dnevno, korišćenjem zubnog konca i interdentalnih četkica sprečava nakupljanje dentalnog plaka i dominaciju patogenih bakterija. Profesionalne intervencije poput uklanjanja kamenca, poliranja i kontrolnih pregleda ključne su za održavanje ravnoteže mikrobioma i prevenciju karijesa i parodontopatije (11, 27).

Uravnotežena ishrana, tj ishrana bogata vlaknima, voćem i povrćem favorizuje rast korisnih bakterija i smanjuje kolonizaciju patogenih sojeva, nasuprot ishrani sa rafinisanim šećerima i ugljenim hidratima, koji podstiču rast acidogenih bakterija (npr. *Streptococcus mutans*), povećavajući rizik od karijesa i poremećaja u mikrobiomu (3). Takođe, fermentisani proizvodi, poput kefira i jogurta, doprinose obogaćivanju probiotskim kulturama koje mogu pozitivno delovati na oralni ekosistem. Uravnotežena ishrana ne samo da podržava oralni mikrobiom već ima i širi protektivni efekat na sistemski imunitet i metaboličko zdravlje. Unošenje nitrata u ishranu, koji bakterije transformišu u azot-monoksid, trenutno je predmet istraživanja i preliminarni podaci ukazuju da može ublažiti rast acidofilnih bakterija i sprečiti razvoj karijesa (75).

Ograničena i racionalna primena antibiotika utiče na očuvanje zdravog oralnog mikrobioma. Neracionalna primena antibiotika narušava mikrobiološku ravnotežu uklanjanjem korisnih bakterija, čime se povećava rizik od kolonizacije oportunističkih patogena. Takođe može dovesti do rezistencije bakterija, otežavajući lečenje infekcija i dodatno ugrožavajući mikrobiomski balans. Preporučuje se uključivanje probiotika tokom ili nakon antibiotske terapije (76).

Upotreba probiotika i prebiotika predstavlja obećavajući pristup u očuvanju ravnoteže oralnog mikrobioma. Probiotici, poput vrsta iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, mogu inhibirati rast patogenih mikroorganizama, smanjivati inflamaciju i podržavati imunološku homeostazu. Prebiotici, koji služe kao hranljiva podloga za korisne bakterije, podstiču njihov rast i funkcionalnu aktivnost, čime dodatno jačaju prirodnu odbranu usne duplje (77). Kombinacija probiotika i prebiotika, poznata kao sinbiotici, pokazuje posebno obećavajuće rezultate u održavanju stabilnosti mikrobioma i prevenciji oralnih oboljenja. Savremena istraživanja sve više ispituju mogućnost upotrebe ciljanih probiotika specifičnih za usnu duplju, što

bi u budućnosti moglo postati deo personalizovane stomatološke terapije (4).

Faktori životnog stila, tj. način života ima značajan uticaj na ravnotežu oralnog mikrobioma (39). Pušenje i konzumacija alkohola mogu narušiti mikrobiološku stabilnost, podstičući inflamaciju i pogodujući razvoju patogenih mikroorganizama (4). Dovoljna hidratacija i adekvatan unos vode omogućavaju optimalno funkcionisanje pljuvačke, koja je ključna za održavanje pH balansa, ishranu korisnih bakterija i eliminaciju toksina. Kontrola hroničnih bolesti, poput dijabetesa, hipertenzije i gastrointestinalnih poremećaja, od presudnog je značaja jer metaboličke i imunološke promene povezane sa ovim stanjima mogu destabilizovati mikrobiom. Pored toga, genetski faktori i individualni imunološki status dodatno oblikuju sastav mikrobioma, što objašnjava varijabilnost između pacijenata i otvara mogućnosti za personalizovane terapijske pristupe.

Zaključak

Oralni mikrobiom predstavlja mnogo više od jednostavne skupine mikroorganizama prisutnih u usnoj duplji. To je složen, dinamičan i visoko interaktivan ekosistem koji funkcioniše u tesnoj vezi sa imunološkim, metaboličkim i neuroendokrinim sistemom domaćina. Održavanje njegove ravnoteže ključno je ne samo za zdravlje usta i zuba već i za očuvanje celokupnog sistemskog zdravlja. Ovaj rad doprinosi postojećoj literaturi integrisanjem lokalnih i sistemskih efekata disbioze, pružajući sveobuhvatan pregled kako promene u oralnom mikrobiomu utiču na oralno, ali i na opšte zdravlje domaćina.

Razumevanje strukture, funkcija i faktora koji oblikuju oralni mikrobiom otvara nove mogućnosti za razvoj personalizovanih preventivnih i terapijskih strategija. Takve strategije obuhvataju ciljanu oralnu higijenu, nutritivne intervencije, upotrebu probiotika i prebiotika, ali i racionalnu primenu antibiotika kako bi se očuvala mikrobiološka ravnoteža. Na ovaj način mogu se poboljšati lokalni klinički efekti i značajno smanjiti rizik od sistemskih komplikacija.

Sve više istraživanja ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa u proučavanju oralnog mikrobioma. Integracija kliničkih, molekularnih, mikrobioloških i epidemioloških podataka omogućava preciznije razumevanje potencijalnih mehanizama kojima oralna disbioza doprinosi razvoju sistemskih bolesti. Ovakav pristup je neophodan za prelazak sa korelativnih na uzročno-posledične dokaze i za identifikaciju specifičnih biomarkera koji bi mogli poslužiti u dijagnostici, praćenju i terapiji bolesti povezanih sa oralnom disbiozom. Time su se otvorile perspektive za razvoj prediktivnih biomarkera i personalizovane stomatološke prakse zasnovane na mikrobiološkom profilu pacijenta (11, 12).

Buduća istraživanja oralnog mikrobioma imaju potencijal da dovedu do precizne modulacije mikrobioma u cilju prevencije i lečenja bolesti, kao i razvoja personalizovane stomatološke i medicinske prakse. Napredak u

metagenomici, metabolomici i drugim funkcionalnim analizama mikrobioma već sada otvara vrata terapijama koje prevazilaze tradicionalne pristupe – od ciljane manipulacije mikrobiote, do razvoja specifičnih imunomodulatornih i nutritivnih intervencija.

Oralni mikrobiom, stoga, treba posmatrati ne samo kao regulator lokalnog zdravlja već i kao značajan faktor u širem kontekstu zdravlja domaćina. Njegovo proučavanje i razumevanje može značajno unaprediti preventivnu stomatologiju, poboljšati kvalitet života pacijenata i doprineti razvoju novih paradigmi u medicini usmerenih na mikrobiom kao ključnu komponentu integrativnog zdravlja.

Literatura

1. Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, Bottalico L, Charitos IA, Cazzolla AP, et al. Oral microbiota in human health and disease: A perspective. *Exp Biol Med* (Maywood). 2023; 248(15):1288-301.
2. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010; 192(19):5002-17.
3. Lim Y, Totsika M, Morrison M, Punyadeera C. Oral Microbiome: A New Biomarker Reservoir for Oral and Oropharyngeal Cancers. *Theranostics*. 2017; 7(17):4313-21.
4. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front Microbiol*. 2022; 13:895537.
5. Pathak JL, Yan Y, Zhang Q, Wang L, Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respir Med*. 2021; 185:106475.
6. Kunath BJ, De Rudder C, Laczny CC, Letellier E, Wilmes P. The oral-gut microbiome axis in health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2024; 22(12):791-805.
7. Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol*. 2012; 13(6):R42.
8. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23(1):122-8.
9. Devine DA, Marsh PD, Meade J. Modulation of host responses by oral commensal bacteria. *J Oral Microbiol*. 2015; 7:26941.
10. Popovici IA, Orasanu CI, Cozaru GC, Ionescu AC, Kajanto L, Cimpineanu B, et al. An overview of the etiopathogenic mechanisms involved in the expression of the oral microbiota. *Clin Pract*. 2025; 15(4):80.
11. Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, et al. Oral microbiome: A review of its impact on oral and systemic health. *Microorganisms*. 2024; 12(9):1797.
12. Belibasakis GN, Bostanci N, Marsh PD, Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol*. 2019; 104:7-12.
13. Sowmya Y. A review on the human oral microflora. *Res Rev*. 2016; 4:1-5.
14. Marsh PD. In sickness and in health: What does the oral microbiome mean to us? An ecological perspective. *Adv Dent Res*. 2018; (1):60-5.
15. 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.
16. Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the oral microbiome: Beyond bacteria. *Trends Microbiol*. 2017; 25(5):362-74.
17. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol*. 2018; 4(1):42-66.
18. Grant M, Kilsgård O, Åkerman S, Klinge B, Demmer RT, Malmström J, et al. The human salivary antimicrobial peptide profile according to the oral microbiota in health, periodontitis and smoking. *J Innate Immun*. 2019; 11(5):432-44.
19. Bostanghadiri N, Kouhzad M, Taki E, Elahi Z, Khoshbayan A,

- Navidifar T, et al. Oral microbiota and metabolites: Key players in oral health and disorder, and microbiota-based therapies. *Front Microbiol.* 2024; 15:1431785.
20. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013; 69(1):137-43.
 21. Dame-Teixeira N, De Cena JA, Côrtes DA, Belmok A, Dos Anjos Borges LG, Marconatto L, et al. Presence of Archaea in dental caries biofilms. *Arch Oral Biol.* 2020; 110:104606.
 22. Aleksandrowicz P, Brzezińska-Błaszczak E, Dudko A, Agier J. Archaea Occurrence in the Subgingival Biofilm in Patients with Peri-implantitis and Periodontitis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2020; 40(5):677-83.
 23. Liang G, Bushman FD. The human virome: Assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(7):514-27.
 24. Spezia PG, Macera L, Mazzetti P, Curcio M, Biagini C, Sciandra I, et al. Redondovirus DNA in human respiratory samples. *J Clin Virol.* 2020; 131:104586.
 25. Xu X, He J, Xue J, Wang Y, Li K, Zhang K, et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. *Environ Microbiol.* 2015; 17(3):699-710.
 26. Welch JLM, Ramírez-Puebla ST, Borisy GG. Oral microbiome geography: Micron-scale habitat and niche. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(1):160-8.
 27. Tian S, Ding T, Li H. Oral microbiome in human health and diseases. *mLife.* 2024; 3(3):367-83.
 28. Barboza-Solís C, Acuña-Amador L. The oral microbiota: A literature review for updating professionals in dentistry. Part I. *Odvosts Int J Dent Sc.* 2020; 22(3):59-68.
 29. Bowen WH, Koo H. Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: Role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms. *Caries Res.* 2011; 45(1):69-86.
 30. Dieckow S, Szafranski SP, Grischke J, Qu T, Doll-Nikutta K, Steglich M, et al. Structure and composition of early biofilms formed on dental implants are complex, diverse, subject-specific and dynamic. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024; 10(1):155.
 31. Jakubovics NS, Goodman SD, Warren LM, Stafford GP, Cieplik F. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontol 2000.* 2021; 86(1):32-56.
 32. Engel AS, Kranz HT, Schneider M, Tietze JP, Piwowarczyk A, Kuzius T, et al. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1):162.
 33. Chaturvedi AK, Vogtmann E, Shi J, Yano Y, Blaser MJ, Bokulich NA, et al. Oral Microbiome Profile of the US Population. *JAMA Netw Open.* 2025; 8(5):e258283.
 34. Medeiros MC, The S, Bellile E, Russo N, Schmidt L Danella E, et al. Salivary microbiome changes distinguish response to chemoradiotherapy in patients with oral cancer. *Microbiome.* 2023; 11(1):268.
 35. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome - An update for oral healthcare professionals. *Br Dent J.* 2016; 221(10):657-66.
 36. Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral commensal streptococci: Gatekeepers of the oral cavity. *J Bacteriol.* 2022; 204(11):e0025722.
 37. Bedoya-Correa CM, Betancur-Giraldo S, Franco J, Arango-Santander S. Probiotic effect of *Streptococcus dentisani* on oral pathogens: An in vitro study. *Pathogens.* 2024; 13(5):351.
 38. Hanel AN, Herzog HM, James MG, Cuadra GA. Effects of oral commensal streptococci on *Porphyromonas gingivalis* invasion into oral epithelial cells. *Dent J (Basel).* 2020; 8(2):39.
 39. Liu Y, Qv W, Ma Y, Zhang Y, Ding C, Chu M, et al. The interplay between oral microbes and immune responses. *Front Microbiol.* 2022; 13:1009018.
 40. Lu J, Wang Y, Wu J, Duan Y, Zhang H, Du H. Linking microbial communities to rheumatoid arthritis: Focus on gut, oral microbiome and their extracellular vesicles. *Front Immunol.* 2025; 16:1503474.
 41. Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol.* 2013; 14(7):676-84.
 42. Leonov GE, Varaeva YR, Livantsova EN, Starodubova AV. The complicated relationship of short-chain fatty acids and oral microbiome: a narrative review. *Biomedicines.* 2023; 11(10):2749.
 43. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(5):1137-50.
 44. Bertolini M, Costa RC, Barão VAR, Villar CC, Retamal-Valdes B, Feres M, et al. Oral microorganisms and biofilms: new insights to defeat the main etiologic factor of oral diseases. *Microorganisms.* 2022; 10(12):2413.
 45. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral biofilms: pathogens, matrix and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018; 26(3):229-42.
 46. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007; 369(9555):51-9.
 47. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res.* 2008; 42(6):409-18.
 48. Chen X, Daliri EBM, Kim N, Kim JR, Yoo D, Oh DH. Microbial etiology and prevention of dental caries: exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms. *Pathogens.* 2020; 9(7):569.
 49. Intan Suhana MA, Farha A, Hassan BM. Inflammation of the gums. *Malays Fam Physician.* 2020; 15(1):71-3.
 50. Rathee M, Jain P. Gingivitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557422/>.
 51. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell.* 2018; 9(5):488-500.
 52. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020; 83(1):14-25.
 53. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol.* 2023; 15(1):2197779.
 54. Hampelska K, Jaworska MM, Babalska ZŁ, Karpiński TM. The role of oral microbiota in intra-oral halitosis. *J Clin Med.* 2020; 9(8):2484.
 55. Ren Y, Chen M, Wang Z, Han JDJ. Oral microbiota in aging and diseases. *Life Med.* 2024; 3(3):lnae024.
 56. Solemdal K, Sandvik L, Willumsen T, Mowe M, Hummel T. The impact of oral health on taste ability in acutely hospitalized elderly. *PLoS One.* 2012; 7(5):e36557.
 57. Lindemann B. Receptors and transduction in taste. *Nature.* 2001; 413(6852):219-25.
 58. Kamel UF, Maddison P, Whitaker R. Impact of primary Sjogren's syndrome on smell and taste: effect on quality of life. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(12):1512-4.
 59. Lee BM, Park JW, Jo JH, Oh B, Chung G. Comparative analysis of the oral microbiome of burning mouth syndrome patients. *J Oral Microbiol.* 2022; 14(1):2052632.
 60. Arya NR, Rafiq NB. Candidiasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>.
 61. Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, Mogavero S, Tang SX, Wernecke J, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature.* 2016; 532(7597):64-8.
 62. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J Fungi.* 2020; 6(1):15.
 63. Khor B, Snow M, Herrman E, Ray N, Mansukhani K, Patel KA, et al. Interconnections between the oral and gut microbiomes: Reversal of microbial dysbiosis and the balance between systemic health and disease. *Microorganisms.* 2021; 9(3):496.
 64. Park SY, Hwang BO, Lim M, Ok SH, Lee SK, Chun KS, et al. Oral-gut microbiome axis in gastrointestinal disease and cancer. *Cancers.* 2021; 13(9):2124.
 65. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The bacterial connection between the oral cavity and the gut diseases. *J Dent Res.* 2020; 99(9):1021-9.
 66. Li Y, Zhu M, Liu Y, Luo B, Cui J, Huang L, et al. The oral microbiota and cardiometabolic health: A comprehensive review and emerging insights. *Front Immunol.* 2022; 13:1010368.
 67. Lucchese A. *Streptococcus mutans* antigen I/II and autoimmunity in cardiovascular diseases. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(5):456-60.

68. Xie M, Tang Q, Nie J, Zhang C, Zhou X, Yu S, et al. BMAL1-downregulation aggravates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress. *Circ Res.* 2020; 126:e15-20.
69. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(7):1978.
70. Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, et al. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2016; 2:7.
71. Xiao E, Mattos M, Vieira GHA, Chen S, Corrêa JD, Wu Y, et al. Diabetes enhances IL-17 expression and alters the oral microbiome to increase its pathogenicity. *Cell Host Microbe.* 2017; 22(1):120-8.e4.
72. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J Dent Res.* 2019; 98(2):148-56.
73. Maitre Y, Mahalli R, Micheneau P, Delpierre A, Amador G, Denis F. Evidence and therapeutic perspectives in the relationship between the oral microbiome and Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(21):11157.
74. Bulgart HR, Neczypor EW, Wold LE, Mackos AR. Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. *Mol Neurodegener.* 2020; 15(1):42.
75. Oba PM, Holscher HD, Mathai RA, Kim J, Swanson KS. Diet influences the oral microbiota of infants during the first six months of life. *Nutrients.* 2020; 12(11):3400.
76. Monroy-Pérez E, Rodríguez-Bedolla RM, Garzón J, Vaca-Paniagua F, Arturo-Rojas Jiménez E, et al. Marked virulence and azole resistance in *Candida albicans* isolated from patients with periodontal disease. *Microb Pathog.* 2020; 148:104436.
77. Zaura E, Twetman S. Critical appraisal of oral pre- and probiotics for caries prevention and care. *Caries Res.* 2019; 53(5):514-26.