

Erken Çocukluk Çağı Çürüğü Mikrobiyotasında Güncel Türler: Derleme

Serenad Çırakoğlu(0000-0002-8776-8228)^α, Hamit Tunç(0000-0002-1513-9860)^β

Selcuk Dent J, 2022; 9: 920-926 (Doi: 10.15311/selcukdentj.1015848)

Başvuru Tarihi: 28 Ekim 2021
Yayına Kabul Tarihi: 22 Mart 2022

ÖZ

Erken Çocukluk Çağı Çürüğü Mikrobiyotasında Güncel Türler: Derleme

71 aylık ve daha küçük çocuklarda en az iki adet kaviteli veya kavitesiz çürük, çürük nedeniyle kaybedilmiş diş ya da dolgulu diş yüzeyinin varlığı; erken çocukluk çağı çürüğü (EÇÇ) olarak ifade edilmektedir. Çocuklarda; en fazla gözlenen kronik hastalıklardan biri EÇÇ' dir. Bu çürükler erken evrede teşhis edildiklerinde genellikle geri dönüşümlü enfeksiyonlar olup, önlenabilir özellik taşımaktadır. Etkin korunma stratejileri ile bu dönemde çocukların ağız sağlığı kalitelerinin geliştirilebilir olması kadar hastalığın mikrobiyal, dental ve fizyolojik yaklaşımlarının bilinmesi de gerekmektedir. EÇÇ tedavi edilmediği takdirde ise ağrı, bakteriyemi, büyüme ve gelişim geriliği, erken süt dişi kaybı gibi komplikasyonların yanında sonuçların doğurduğu yüksek maliyetli tedavilere sebep olmaktadır. Ağız mikrobiyotası; 700 çeşitten fazla bakteri, mantar, virüs ve parazitlerin bir arada bulunduğu mikroorganizma topluluğu olup; diş fırçalama ve diyet alışkanlığına ek olarak yaşla birlikte çeşitlilik göstermektedir. Doğum anında steril kabul edilen ağız mikroflorası çocuğun annesi veya bakıcısı tarafından vertikal geçişle kontamine olması sonucu bu özelliğini kaybeder. Bu çalışmamızda değişen dinamiklere sahip olan oral mikrobiyotanın EÇÇ ile olan ilişkisi ile ilgili güncel literatür verilerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak EÇÇ ile oral mikrobiyota ilişkisinin doğru yorumlanması, erken dönemde çocuklarda gözlenen çürük lezyonlarının durdurulması ve biyomimetik şekilde tedavi edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELER

Diş Çürükleri; Mikrobiota; Ağız Sağlığı

ABSTRACT

Novel Species in Microbiota of Early Childhood Caries: A Review

Presence of at least two caries with or without cavities, teeth lost due to caries or filled tooth surfaces in children 71 months of age and younger; is referred to as early childhood caries (ECC). In children; ECC is one of the most common chronic diseases. When these caries are diagnosed at an early stage, they are usually reversible infections and are preventable. It is necessary to know the microbial, dental and physiological approaches of the disease as well as to improve the oral health quality of children in this period with effective prevention strategies. If ECC is not treated, it causes complications such as pain, bacteremia, growth and developmental retardation, early loss of primary teeth, as well as costly treatments with consequences. Oral microbiota; is a microorganism community that contains more than 700 types of bacteria, fungi, viruses and parasites; in addition to tooth brushing and dietary habits, it varies with age. Oral microflora, which is considered sterile at the time of birth, loses this feature as a result of vertical contamination by the child's mother or caregiver. In this study, it is aimed to compile the current literature data on the relationship between the oral microbiota, which has changing dynamics, and ECC. As a result, the correct interpretation of the relationship between ECC and oral microbiota is of great importance in terms of preventing caries lesions observed in children in the early period and treating them in a biomimetic manner.

KEYWORDS

Dental Caries; Microbiota; Oral Health

Biberon çürüğü olarak da adlandırılabilen erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ), 71 aylık veya daha küçük çocuklarda, süt dişlerinde bir veya daha fazla çürük, eksik veya dolgulu diş yüzeyinin varlığı şeklinde tanımlanır.¹ EÇÇ' nin ilerlemiş formu olan şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü (Ş-EÇÇ) ise; 3 yaşında dört veya dörtten fazla, 4 yaşında beş veya beşten fazla, 5 yaşında altı ya da altıdan fazla çürük, dolgulu veya eksik diş yüzeylerinin bulunduğunu ifade etmektedir.^{2,3} 3 ile 5 yaş arası çocuklarda EÇÇ, çürük hızının yüksek olması ve agresif seyretmesi sebebiyle literatürde önemli bir konu olarak ele alınmaktadır.^{4,5,6} Çocuklarda çok sık gözlenen bu kronik hastalık güncelliğini korurken, tedavi maliyetinin yüksek olması ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi sebebiyle kritik bir öneme sahiptir.⁷

Doğumda steril kabul edilen oral floraya doğum sonrası birçok mikroorganizma kolonize olmaktadır. Doğumu takiben ilk 24 saatlik süre içinde bebeğin oral florasına

takiben ilk 24 saatlik süre içinde bebeğin oral florasına ilk kolonize olan mikroorganizma "*Streptococcus salivarius* (*S.salivarius*)" tur. *Streptococcus mutans* (*S.mutans*) ise epitelyal yüzeylere bağlanmadığından, kolonizasyonları süt dişlerinin sürmesini takiben izlenebilmektedir.⁸ Vertikal geçiş; anne veya bebeğin bakıcısının *S.mutans*' in ilk bulaşından sorumlu tutulduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Bulaş yolları; annenin bebeği dudağından öpmesi veya bebeğinin kaşık-çatalını önce kendi ağzına daha sonra bebeğinin ağzına götürmesi sonucu ortaya çıkabilmektedir. Tükürüğünde yüksek seviyede *S.mutans* içeren, tedavisi henüz gerçekleştirilmemiş çürükleri bulunan ve çürük aktif anneler, vertikal geçişteki en büyük risk faktörü olarak kabul edilmektedir.⁹

^α Lefke Avrupa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, Lefke, KKTC

^β Burdur Mehmet Akif Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, Burdur, Türkiye

Oral Mikrobiyotanın Özellikleri

Ağız boşluğu; ağız mikrobiyotasını oluşturan 700'den fazla bakteri, mantar, parazit ve virüsler de dahil olmak üzere birçok mikroorganizma türünü barındıran bir ortamdır.¹⁰ Kolonize alanlar; dil ve sırtını, oral mukozanın dokularını, yumuşak, sert damak ve dişleri içermektedir. Oral mikrobiyota, esasen *Streptococcus* ve *Actinomyces* türleri gibi fakültatif anaeroblardan ve oksijenin miktarının minimal olduğu subgingival alanlarda *Fusobacteriaceae* ve *Bacteroidaceae* türleri gibi zorunlu anaeroblardan oluşmaktadır.^{11,12} Diş yüzeyleri üzerinde birden fazla türde bulunan mikroorganizmalar, türler arasındaki etkileşimi destekleyen biyofilmleri meydana çıkarmaktadır.¹³ Oral mikroorganizmalar sadece bakterilerden ibaret olmamakla birlikte henüz yeterli çalışmayla desteklenmemiş olsa da birçok *Candida*, *Cladosporium* ve *Saccharomyces* gibi mantar cinsleri de, oral mikrobiyomu oluşturmaktadır.¹⁴ Bakteriler ve mantarlar oral kavitede sürekli etkileşim halindeyken oral mikrobiyom, sağlıklı kişiler arasında diş fırçalama ve diyet alışkanlığına göre de çeşitlilik göstermektedir.^{15,16,17}

Mikrobiyotanın Yaşla Birlikte Gelişimi

Oral mikrobiyota yaşam boyunca değişkenlik gösterir ve gelişimi dış faktörlerden etkilenir.¹⁸ Bir bebeğin yaşamının ilk günlerinde, mevcut bakteri türleri öncelikle *Streptococcus*, *Veillonella* ve *Lactobacillus* tur. Biyofilm gelişimi ise; yapışma için gerekli sert bir yüzey sağlayan dişlerin olmaması nedeniyle sınırlıdır. Zamanla çocuğun yaşamının ilk yıllarında, mikrobiyota; *Gemella*, *Actinomyces* ve *Neisseria* gibi ek türlerin ortaya çıkmasıyla genişler.¹⁹ Emzirme alışkanlıklarının, birkaç ay sonrasında *Actinomyces* ve *Porphyromonas* gibi bazı bakteri türlerini önemli ölçüde azalttığı ancak; *Streptococcus* u arttırdığı bildirilmiştir.^{19,20} Bunlara ek olarak, yaşamın ilk yıllarında kullanılan antibiyotiklerin de yıllar sonra oral mikrobiyotanın gelişimini etkilediği gösterilmiştir.¹⁹

Erken Çocukluk Çağı Çürüğüne Mikrobiyal Yaklaşım

EÇÇ' nin patofizyolojik etiolojisi, erken kolonizasyon ve *S.mutans* gibi yüksek karyojenik mikroorganizma seviyeleri, dental plak fazlalığı, çocuğun diyetinde bulunan yüksek şeker ve karbonhidrat miktarı ve süt dentisyondaki mine defektleri ile ilişkilidir. Sözü edilen primer risk faktörlerinin etkileşimi ile dental plakta asidik bir ortam meydana gelip; bu durum mine ve dentinde dekalsifikasyonlarla sonuçlanır. Ayrıca EÇÇ' nin gelişip şiddetlenmesiyle ilişkisi olan diğer bakteri türlerinin ise *Streptococcus sobrinus* (*S.sobrinus*) ve *Lactobasiller* olduğu bildirilmiştir.²¹

EÇÇ gözlenen çocuklarda; ağız gargarası, jel, vernik uygulaması gibi çeşitli metodlarla uygulanan florid, klorheksidin, iyodin, ksilitol, gümüş bileşikleri gibi birçok antimikrobiyal ajan ile *S. mutans* ve *S. sobrinus* seviyelerinde dikkate değer bir azalma gözlenmiştir.

Ancak tedaviye ara verildiğinde kolonizasyonlarda yeniden bir hareketlenme olduğu bildirilmiştir.²²

EÇÇ' nin klinik-mikrobiyolojik çalışmalarının çoğu, seçici kültüre dayalı yöntemler kullanılarak rutin olarak saptanan *S.mutans* ve *Lactobasiller* üzerine odaklanır. Bununla birlikte, çürükle ilişkili biyofilmlerin mikrobiyotasının *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Scardovia*, *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Veillonella* gibi geniş bir bakteri çeşitliliği ve *Candida* türlerini içerdiği uzun zamandır bilinmektedir.^{23,24}

Erken Çocukluk Çağı Çürüğü Mikrobiyotasında Yeni Türler ve Filotipleri

Geniş literatür taraması sonucunda; sağlıklı mine yüzeyindeki biyofilme izole olan *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis* ve *Streptococcus oralis* gibi türleri içeren mikrobiyota geleneksel olarak kabul görmektedir.^{25,26,27} Buna ek olarak; gelecek nesil yeni teknoloji ile hem sağlıklı hem de etkilenmiş mine yüzeyi bulunan çocukluk çağı çürüklerinde yepyeni bir filotip panoraması ortaya çıkmıştır.²⁷

1. Scardovia Türleri

Ş-EÇÇ bulunan çocukların plak biyofilm örneklerinde *Scardovia wiggsiae* (*S.Wiggsiae*) adında bir türün de gözlemlendiğini bildirilmiştir.²⁸ *Scardovia*, *Bifidobacteriaceae* familyasının 7 cinsinden biri olan yeni bir bakteri cinsidir ve genom dizilimindeki farklılıklar nedeniyle 2002 yılında *Bifidobacterium* cinsinden ayrılmıştır.²⁹ Bu tür yine 2002 yılında CX010 klonu olarak şiddetli EÇÇ' de tespit edilmiştir.³⁰ *S. wiggsiae*' nin metabolik yolları hakkında sınırlı bilgiye rağmen, tür esas olarak glikozdan asetat üretilip, oral *Bifidobacterium* türleri gibi, *S. wiggsiae*' nin fruktoz-6-fosfat yolu (F6PPK) adı verilen ve çürük ile ilişkili *S. mutans* glikolitik yolundan benzersiz bir metabolik yola sahip olduğu gösterilmektedir.^{31,32,33} Ayrıca bu filotipin, *S. mutans* eksikliğinde dahi beyaz nokta lezyonları ve derin dentin çürüğü ile ilişkili olduğu ve bu patojenin lezyonun ilerlemiş evresinde *S.mutans*' ın baskın tür olmadığı durumda bulunabileceğini ya da bağımsız olarak çürükle ilişkili olabileceğini ileri sürülmüştür.²⁸ *S. wiggsiae* öncelikle anaerobik bir bakteri iken *S. mutans* fakültatif bir anaerobik bakteridir, bu da *S. wiggsiae*' nin düşük oksijen konsantrasyonu ile daha olgun biyofilm altında hayatta kalabileceğini ve asit üretmeye devam edebileceğini göstermektedir. Ek olarak, *S. wiggsiae*' den elde edilen asit ürününün hidroksiapatit demineralizasyonunu indükleyebileceği ve oral biyofilmin pH' sını düşürerek çürük ilerlemesini kolaylaştırabileceği bildirilmektedir.^{34,35} Richards ve arkadaşlarının (2017) *S.wiggsiae* ile ilgili yaptıkları ileri çalışmalardan elde edilen veriler ise; *S.wiggsiae*' nin dentin lezyonları gözlenen çürük aktif çocuklarda var olduğunu doğrulamaktadır.³⁶

2. Slackia Türleri

Slackia exigua (*S.exigua*), *Coriobacteriaceae* familyasında oral bir bakteri türü olarak kabul edilmiştir. Bu organizma titizdir ve zayıf büyür, bu nedenle kolayca gözden kaçabilmektedir.³⁷ Son yıllarda *S. exigua*'nın periodontitis ve periapikal enfeksiyonlar'da zayıf büyüyen bir patojen olduğu bildirilmektedir.³⁸ Bu bakteri ilk olarak 1996 yılında *Eubacterium exiguum* olarak adlandırılmış ve 1999 yılında *S.exigua* olarak yeniden sınıflandırılmıştır. *S. exigua*, *Coriobacteriaceae* familyasında bir oral asakkarolitik bakteri türü olarak kabul edilen gram pozitif, spor oluşturmeyen, hareketsiz ve kesinlikle anaerobik bir basildir.^{38,39} Bunlara ek olarak *S.exigua*'nın şiddetli EÇÇ ile de kuvvetli bir ilişkisi olduğu, ileri çürük lezyonları bulunan eko-nişte zor gelişen bir anaerobik gram pozitif çomak hücresi olan *S.exigua* ile *S.wiggisiae* arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.²⁸ Richards ve arkadaşlarının (2017) bölgeye özgü mikrobiyomu değerlendirdiği bir çalışmada ise; özellikle dentin çürüğü lezyonlarında *S. wiggisiae*'nin baskın olduğu doğrulanmıştır.³⁶

3. Firmicutes Türleri

Firmicutes filumları, ağırlıklı olarak *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus* gibi rijit veya yarı rijit hücre duvarlarına sahip gram pozitif bakteri cinslerini içermektedir.^{40,41} Kuzey Amerika'da yerli çocuklarda oral mikrobiyomlar üzerine Agnello ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir çalışmada; çürükten etkilenen grupta yüksek seviyede Firmicutes filumları gözlemlenirken, çürüksüz grupta ise Actinobacteria ve Fusobacteria filumlarının fazla olduğu bildirilmiştir.⁴² Elde edilen bu ileri veriler de lezyon ilerledikçe Firmicutes seviyesindeki artışı ve Actinobacteria düzeyindeki düşüşü bildiren Jiang ve arkadaşları (2016) ile Gross ve arkadaşlarının (2012) çalışma bulgularını desteklemektedir.^{23,43}

4. Granulicatella Türleri

Granulicatella türleri, *Abiotrophia* cinsiyle birlikte, başlangıçta "besinsel varyant streptokoklar" olarak biliniyordu. Oral floranın normal bir bileşenidirler, özellikle dental plakta, endodontik enfeksiyonlarda ve dental abselerde yerlerini alırken, insanda çeşitli invaziv enfeksiyonlarla birlikte bulunup, en çok bakteriyel endokarditin bir nedeni olarak belirtilmektedir.⁴⁴

Kanasi ve arkadaşlarının (2010), oral mikrobiyomun klonal analizi üzerine şiddetli EÇÇ sergileyen çocuklarda yaptıkları iki farklı çalışmada, yüksek oranda *Granulicatella elegans* (*G.elegans*)'a rastlanmıştır.^{45,46}

5. Bifidobacterium Türleri

Bifidobacterium, gram pozitif, hareketsiz, genellikle dallanmış anaerobik bakteriler olarak sınıflandırılır. Daha yaygın olarak gastrointestinal kanalda bulunurlar, bazı türler ağızda da bulunur, ancak prevalansı gastrointestinal sistemdekine kıyasla daha düşüktür.⁴⁷

Laktat sentezleme yeteneğine sahip olan *Bifidobacterium* türleri, önemli ölçüde hem çocuklarda hem de yetişkinlerde çürük ile de ilişkilendirilmiştir. Konuyla ilgili yapılan moleküler analizler, *Bifidobacterium*'un, *Actinomyces gerencseriae*'dan sonra kaviteli ve derin dentin lezyonlarında sayıca en çok gözlemlenen tür olduğunu ve çürük ilerlemesindeki rollerini düşündürmüştür. Buna ek olarak derin çürük lezyonlarında *Bifidobacterium* sayısının *S.Mutans*'a ve hatta *Lactobacillus fermentum*'a göre kat kat fazla olduğu da bildirilmiştir.⁴⁸

Richard ve arkadaşlarının (2017) EÇÇ, Ş-EÇÇ ve çürüksüz grupları karşılaştırdığı çalışmalarında, tükürükteki *Bifidobacterium* seviyeleri ile diyetdeki şeker miktarı ve şeker tüketim sıklığı anlamlı ölçüde ilişkilendirilmiştir.⁴⁷

6. Corynebacterium Türleri

Çürük olmayan çocuklarda, bakteri türlerini değerlendiren çalışmalarda çürük başlangıcına ve ilerlemesine karşı "koruyucu" olan çok sayıda tür kaydedilmiştir. Bu çevre dostu mikroorganizmalardan biri de *Corynebacterium matruchotii* (*C.matruchotii*)'dir. Uzun filamentleri ve kısa, kalın terminal uçları olan gram pozitif basiller, plak biyofilmi içinde merkezi bir çekirdek ile streptokoklar gibi diğer bakteriler için polimikrobiyal oluşuma yol açan bir eksen ve mısır koçanı görüntüsü veren yapısal bir iskelet sağlarlar.⁴⁹ Becker ve arkadaşlarının (2002) sağlıklı mineden alınan plak biyofilm örnekleriyle ilgili yaptıkları bir çalışmada, yüksek seviyelerde *C. matruchotii*'ye rastlanmıştır.⁴⁸ Aynı zamanda Gross ve arkadaşları (2012), supragingival plak içerisinde de bulunan *C. matruchotii*'nin, birlikte yaşadıkları diğer plak mikropları tarafından üretilen laktatı kullanarak biyofilm pH'ını yükseltmeye yardımcı olduklarını bildirmişlerdir.²³

7. Streptococcus cristatus

Streptococcus cristatus, *Mitis streptococcus* grubunun bir üyesidir. Bu grubun diğer üyeleri gibi, ağız boşluğunun mukozal yüzeylerinde bulunur, ancak nadiren hastalığa neden olmaktadır.⁵⁰

Yapılan araştırmalar sağlıklı deneklerden alınan plak biyofilminde ve sağlam mine üzerinde *Streptococcus cristatus* (*S.cristatus*)'un varlığını bildirmiştir. *S. cristatus* ve başka bir tür olan *Streptococcus gordonii* (*S.gordonii*), oldukça arginolitik türlerdir. Arginin deiminaz sistemleri (ADS) sayesinde, amonyak üreterek plak pH'sını yükseltip, sonuçta çürüklerin başlamasını ve ilerlemesini geciktirmeye katkıda bulunmaktadır.^{46,51}

8. Streptococcus sanguinis ve Streptococcus gordonii

Streptococcus sanguinis, oral biyofilimde bol miktarda bulunan ve varlığı sağlıklı ilişkili olan kommensal bir bakteridir.⁵² *Streptococcus gordonii*'yi içeren *Viridans streptococci* ise; diş plağı olarak bilinen diş yüzeylerinde biyofilm oluşumunu başlatan öncü

bakterilerdir.⁵³ *Streptococcus sanguinis* ve *Streptococcus gordonii*, aerobik koşullar altında yetiştirildiklerinde *S.mutans*' ı inhibe edebilmekte ve hidrojen peroksit (H₂O₂) üretebilmektedirler. Böylece *S.mutans* tarafından gerçekleştirilen biyofilm oluşumunu ve bakteriyosin üretimini inhibe etmektedirler. Rakip türler üzerindeki bu engelleyici etkilerin, *S.mutans* sayılarını azalttığı düşünülmektedir.⁵⁴

9. Neisseria Türleri

Tüm diğer türlere ek olarak, gelişmiş moleküler yöntemlerin kullanıldığı araştırmalarda, sağlıklı dokularla, bir asakarolitik olan *Neisseria flavescens*, *Neisseiraceae mucosa* ve *Neisseiraceae pharyngeus* arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. *Neisseiraceae* cinsinin temsili organizmalarının yaygın olarak plak ve tükürük örneklerinden izole edildiği geleneksel olarak bilinmektedir ve ortaya çıkan veriler, sağlıklı plak mikrobiyomunun homeostazının korunmasındaki önemine işaret etmektedir.^{23,55}

SONUÇ

Oral mikrobiyota bir bütün olarak ele alındığında EÇÇ ile ilişkili olan bakteriler kadar bu çürük yapan bakterileri inaktive eden bakteri ve mikroorganizmaların da ileri araştırmalarla ortaya konması, çocukların yaşam kalitesinin artırılması ve EÇÇ' nin etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi açısından büyük bir öneme sahiptir.

Yazar Katkıları

Derleme fikrinin oluşturulması, araştırılması, konuyla ilgili bilgileri düzenlenmesi ve yazılması Serenad Çırakoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir. Derlemenin konusuna yönelik kaynakların toparlanması ve değerlendirilmesi Hamit Tunç tarafından gerçekleştirilmiştir. Derleme için gerekli kaynak taraması, dil yönünden uygunluğu ve tarafsız bilimsel değerlendirme işlemi Hamit Tunç tarafından yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kagihara LE, Niederhauser VP, Stark M. Assessment, management, and prevention of early childhood caries. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009;21(1):1-10.
2. Thitasomakul S, Thearmontree A, Piwat S, Chankanka O, Pithpornchaiyakul W, Teanpaisan R, et al. A longitudinal study of early childhood caries in 9- to 18-month-old Thai infants. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006;34(6):429-36.
3. Takaoka LA, Goulart AL, Kopelman BI, Weiler RM. Enamel defects in the complete primary dentition of children born at term and preterm. *Pediatr Dent.* 2011;33(2):171-6.
4. Tomar SL, Reeves AF. Changes in the oral health of US children and adolescents and dental public health infrastructure since the release of the Healthy People 2010 Objectives. *Acad Pediatr.* 2009;9(6):388-95.
5. Tonpe M, Patil RU, Kadam A, Bayad P, Shetty V, Vinay V. Comparative evaluation of two caries detection systems for detecting the prevalence of early childhood caries: a cross-sectional study. *Dental Res J.* 2019;16(4):221.
6. Musinguzi N, Kemoli AM, Okullo I. Prevalence and treatment needs for early childhood caries among 3-5-year-old children from a rural community in Uganda. *Front Public Health.* 2019;7:259.
7. Sbaraini A, Carter SM, Evans RW, Blinkhorn A. Experiences of dental care: what do patients value? *BMC Health Serv Res.* 2012;12(2):177.
8. Nascimento, M.M., et al., Second Era of OMICS in Caries Research: Moving Past the Phase of Disillusionment. *J Dent Res.* 2017. 96(7): p. 733-740.
9. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018. 16(12): p. 745-759.
10. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002-5017.
11. Wilbert SA, Mark Welch JL, Borisy GG. Spatial ecology of the human tongue dorsum microbiome. *Cell Rep.* 2020;30:4003-4015.e3.
12. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:745-759.
13. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral biofilms: Pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018;26:229-242.
14. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, Gillevet PM. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000713.
15. Lof M, Janus MM, Krom BP. Metabolic Interactions between bacteria and fungi in commensal oral biofilms. *J Fungi.* 2017;3:40.
16. Grassl N, Kulak NA, Pichler G, Geyer PE, Jung J, Schubert S, Sinitcyn P, Cox J, Mann M. Ultra-deep and quantitative saliva proteome reveals dynamics of the oral microbiome. *Genome Med.* 2016;8:44.
17. Belström D, Holmstrup P, Bardow A, Kokaras A, Fiehn NE, Paster BJ. Temporal stability of the salivary microbiota in oral health. *PLoS ONE.* 2016;11:e0147472.
18. Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol.* 2000. 2021;86:123-141.
19. Dzidic M, Collado MC, Abrahamsson T, Artacho A, Stensson M, Jenmalm MC, Mira A. Oral microbiome development during childhood: An ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay. *ISME J.* 2018;12:2292-2306.
20. 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;12:3400.
21. Horowitz HS. Research issues in early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1998;26:67-81.
22. Baltacı E, Baygın Ö, Korkmaz FM. Erken Çocukluk Çağı Çürükleri: Güncel Literatür Derlemesi. *Türkiye Klinikleri. Dishekimliği Bilimleri Dergisi,* 2017, 23.3.
23. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):e47722.
24. Obata J, Takeshita T, Shibata Y, Wataru Y, Masako U, Akifumi A, Yoshihisa Y. Identification of the microbiota in carious dentin lesions using 16S rRNA gene sequencing. *PLoS One.* 2014;9:e103712.
25. Facklam R. What happened to the Streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clinical Microbiology Reviews.* 2002;15:613-630.
26. Kreth J, Merritt J, Qi F. Bacterial and host interactions of oral Streptococci. *DNA and Cell Biology.* 2009;28(8):397-403.
27. Wang BY, Kuramitsu HK. Interactions between oral bacteria: Inhibition of *Streptococcus mutans* bacteriocin production by *Streptococcus gordonii*. *Applied and Environment Microbiology.* 2005;71:354-362.
28. Tanner AC, Mathney JM, Kent RL, Chalmers NI, Hughes CV, Loo CY, Pradhan N, Kanasi E, Hwang J, Dahlan MA, Papadopoulou E, Dewhirst FE. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology.* 2011; 49:1464-1474.

29. Jian W, Dong X. Transfer of *Bifidobacterium inopinatum* and *Bifidobacterium denticolens* to *Scardovia inopinata* gen. nov., comb. nov., and *Parascardovia denticolens* gen. nov., comb. nov., respectively. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2002; 52, 809–812. doi: 10.1099/00207713-52-3-809.
30. Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Moeschberger ML, Kenyon SG, Galvin JL, et al. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40, 1001–1009. doi: 10.1128/jcm.40.3.1001-1009.
31. Manome A, Abiko Y, Kawashima J, Washio J, Fukumoto S, Takahashi N. Acidogenic potential of oral *Bifidobacterium* and its high fluoride tolerance. *Front. Microbiol.* 2019; 16:1099. doi: 10.3389/fmicb.2019.01099.
32. Ruas-Madiedo P, Hernández-Barranco A, Margolles A, de los Reyes-Gavilán CG. A bile salt-resistant derivative of *Bifidobacterium animalis* has an altered fermentation pattern when grown on glucose and maltose. *Applied and environmental microbiology.* 2005; Nov;71(11):6564-70.
33. Sánchez B, Champomier-Verges MC, Anglade P, Baraige F, de Los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Zagorec M. Proteomic analysis of global changes in protein expression during bile salt exposure of *Bifidobacterium longum* NCIMB 8809. *Journal of bacteriology.* 2005 Aug 15;187(16):5799-808.
34. Chandna P, Srivastava N, Sharma A, Sharma V, Gupta N, Adlakha VK. Isolation of *Scardovia wiggisiae* using real-time polymerase chain reaction from the saliva of children with early childhood caries. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2018; Jul 1;36(3):290.
35. Colombo NH, Kreling PF, Ribas LF, Pereira JA, Kressler CA, Klein MI, Tanner AC, Duque C. Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood. *Archives of oral biology.* 2017; Nov 1;83:282-8.
36. Richards VP, Alvarez AJ, Luce AR, Bedenbaugh M, Mitchell ML, Burne RA, Nascimento MM. Microbiomes of sitespecific dental plaques from children with different caries status. *Infection and Immunity.* 2017;85(8):e00106-17.
37. Kim KS, Rowlinson MC, Bennion R, Liu C, Talan D, Summanen P, Finegold SM. Characterization of *Slackia exigua* isolated from human wound infections, including abscesses of intestinal origin. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010; Apr;48(4):1070-5.
38. Wade WG, Downes J, Dymock D, Hiom SJ, Weightman AJ, Dewhirst FE, Paster BJ, Tzellas N, Coleman B. The family Coriobacteriaceae: reclassification of *Eubacterium exiguum* (Poco et al. 1996) and *Peptostreptococcus heliotrinireducens* (Lanigan 1976) as *Slackia exigua* gen. nov., comb. nov. and *Slackia heliotrinireducens* gen. nov., comb. nov., and *Eubacterium lentum* (Prevot 1938) as *Eggerthella lenta* gen. nov., comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 1999; Apr 1;49(2):595-600.
39. Poco Jr SE, Nakazawa F, Ikeda T, Sato M, Sato T, Hoshino E. *Eubacterium exiguum* sp. nov., isolated from human oral lesions. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 1996; Oct 1;46(4):1120-4.
40. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GA, Gasbarrini A, Mele MC. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019; Jan;7(1):14.
41. Seong CN, Kang JW, Lee JH, Seo SY, Woo JJ, Park C, Bae KS, Kim MS. Taxonomic hierarchy of the phylum Firmicutes and novel Firmicutes species originated from various environments in Korea. *Journal of Microbiology.* 2018; Jan;56(1):1-0.
42. Agnello M, Marques J, Cen L, Mittermuller B, Huang A, Chaichanasakul Tran N, Shi W, He X, Schroth RJ. Microbiome associated with severe caries in Canadian First Nations children. *Journal of Dental Research.* 2017;96:1378–1385.
43. Jiang S, Gao X, Jin L, Lo E. Salivary microbiome diversity in caries-free and caries-affected children. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(12):1978.
44. Cargill JS, Scott KS, Gascoyne-Binzi D, Sandoe JA. Granulicatella infection: diagnosis and management. *Journal of medical microbiology.* 2012; Jun 1;61(6):755-61.
45. Kanasi E, Dewhirst FE, Chalmers NI, Kent R, Moore A, Hughes CV, Pradhan N, Loo CY, Tanner AC. Clonal analysis of the microbiota of severe early childhood caries. *Caries Research.* 2010;44:485–497.
46. Kanasi E, Johansson I, Lu S C, Kressin NR, Nunn ME, Kent R, Tanner AC. Microbial risk markers for childhood caries in pediatricians' offices. *Journal of Dental Research.* 2010; 89:378–383.
47. Nair S, Kumar VS, Krishnan R, Rajan P. A comparative evaluation of bifidobacteria levels in early childhood caries and severe early childhood caries. *Journal of pharmacy & bioallied sciences.* 2017; Nov;9(Suppl 1): S82.

48. Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Moeschberger ML, Kenyon SG, Galvin JL, Boches SK, Dewhirst FE, Griffen AL. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40:1001–1009.
49. Xu H, Hao W, Zhou Q, Wang W, Xia Z, Liu C, Chen X, Qin M, Chen F. Plaque bacterial microbiome diversity in children younger than 30 months with or without caries prior to eruption of second primary molars. *PLoS One*. 2014;9:e89269.
50. Guzman C, Zaclli A, Molinari J. *Streptococcus cristatus*—an oral bacterium causing a case of mild bacteremia and “possible endocarditis”. 2021.
51. Corby PM, Bretz WA, Hart TC, Schork NJ, Wessel J, Lyons-Weiler J, Paster BJ. Heritability of oral microbial species in caries-active and caries-free twins. *Twin Research and Human Genetics*. 2007;10:821–828.
52. Zhu B, Macleod LC, Kitten T, Xu P. *Streptococcus sanguinis* biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future microbiology*. 2018; Jun 8;13(08):915-32.
53. Loo CY, Corliss DA, Ganeshkumar N. *Streptococcus gordonii* biofilm formation: identification of genes that code for biofilm phenotypes. *Journal of bacteriology*. 2000; Mar 1;182(5):1374-82.
54. Kreth J, Zhang Y, Herzberg MC. Streptococcal antagonism in oral biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* interference with *Streptococcus mutans*. *Journal of Bacteriology*. 2008;190:4632–4640.
55. Crielaard W, Zaura E, Schuller AA, Huse SM, Montijn RC, Keijser BJ. Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Medical Genomics*. 2011;4:22.

Yazışma Adresi:

Serenad ÇIRAKOĞLU
Lefke Avrupa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Lefke,
Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
E-mail : scirakoglu@eul.edu.tr