REVIEW ARTICLE

The Oral Microbiome and Its Bidirectional Relationship with Oral Health and Systemic Diseases: A Review of Mechanisms and Clinical Implications

Fatemeh Safari[1],
Mostafa Chadeganipour[2],
Mahroo Mahdavi-Nasab[3]

[1] PhD in Microbiology, Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran
[2] Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[3] Dental student, Dental Students' Reaserch Committee, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

(Received September 27, 2025; Accepted December 3, 2025)

Abstract

The human oral cavity, as one of the most complex microbial habitats in the body, hosts a diverse community of microorganisms, including bacteria, archaea, fungi, and viruses. The equilibrium of this ecosystem can be influenced by factors such as diet, tobacco and alcohol use, lifestyle, and medical conditions. Disruption of this balance leads to dysbiosis. This imbalance is associated with a spectrum of oral diseases, such as dental caries, periodontal diseases, candidiasis, and halitosis. Furthermore, mounting evidence underscores the association between the oral microbiome and systemic diseases, including gastrointestinal disorders, cardiovascular diseases, diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. These links are primarily established through systemic inflammation and the translocation of microorganisms. For instance, in periodontal diseases, pathogenic bacteria can alter the immune response and contribute to the onset or exacerbation of systemic conditions. Conversely, systemic diseases like diabetes can exacerbate dysbiosis by inducing changes in the oral environment. This interactive cycle highlights the critical importance of maintaining oral microbiome homeostasis. This review article, by examining effective strategies for preserving microbial balance and oral health, emphasizes the necessity for personalized care. Among these approaches are the use of dental probiotics, xylitol, mouthwashes, fluoride, and essential oils. Specific oral probiotics can be beneficial in restoring microbial balance through mechanisms such as pathogen competition. Sugar substitutes like xylitol are effective by inhibiting the metabolism of cariogenic bacteria. Additionally, the proper use of fluoride-containing mouthwashes and toothpastes is recognized as a cornerstone of microbial plaque control. In conclusion, this review highlights the fundamental role of oral microbiome health in maintaining general well-being and provides practical strategies for the prevention and management of oral diseases. Future research, focusing on the identification of biomarkers and the development of microbiome-modifying therapies, will be a significant step towards personalized medicine in oral health.

Keywords: Oral Microbiome, Dysbiosis, Periodontal Diseases, Probiotics, Fluorides, Essential Oils, Systemic Diseases

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (251): 185-204 (Persian).

Corresponding Author: Fatemeh Safari - Department of Microbiology, Fal.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran. (E-mail: safarisoheila16@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۱ آذر سال ۱۴۰۴ (۲۰۴-۱۸۵)

میکروبیوم دهان و ارتباط دوطرفه آن با سلامت دهان و بیماری‌های سیستمیک: مرور مکانیسم‌ها و پیامدهای بالینی

فاطمه صفری[۱]
مصطفی چادگانی‌پور[۲]
مهرو مهدوی نسب[۳]

چکیده

حفره دهان انسان به‌عنوان یکی از پیچیده‌ترین زیستگاه‌های میکروبی بدن، میزبان مجموعه‌ای متنوع از میکروارگانیسم‌ها شامل باکتری‌ها، آرکئاها، قارچ‌ها و ویروس‌ها است. تعادل این اکوسیستم می‌تواند تحت تأثیر عواملی چون رژیم غذایی، مصرف سیگار و الکل، سبک زندگی و شرایط پزشکی قرار گیرد. اختلال در این تعادل منجر به دیسبیوز می‌گردد. این بی‌تعادلی با طیفی از بیماری‌های دهانی مانند پوسیدگی دندان، بیماری‌های پریودنتال، کاندیدیازیس و هالیتوز مرتبط است. افزون بر این، شواهد روزافزونی بر ارتباط میکروبیوم دهان با بیماری‌های سیستمیک از جمله اختلالات گوارشی، قلبی–عروقی، دیابت، بیماری‌های خودایمنی و برخی سرطان‌ها تأکید دارند. این پیوندها عمدتاً از طریق التهاب سیستمیک و انتقال میکروارگانیسم‌ها برقرار می‌شود. به‌عنوان مثال، در بیماری‌های پریودنتال، باکتری‌های پاتوژن می‌توانند پاسخ ایمنی را تغییر داده و در بروز یا تشدید بیماری‌های سیستمیک نقش داشته باشند. در مقابل، بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت نیز می‌توانند با ایجاد تغییرات در محیط دهان، دیسبیوز را تشدید کنند. این چرخه تعاملی، اهمیت حفظ هموستاز میکروبیوم دهان را آشکار می‌سازد. این مقاله مروری، با بررسی راهبردهای مؤثر در حفظ تعادل میکروبی و سلامت دهان، بر ضرورت مراقبت‌های شخصی‌سازی شده تأکید می‌کند. از جمله این رویکردها می‌توان به کاربرد پروبیوتیک‌های دندانی، زایلیتول، دهان‌شویه‌ها، فلورایدو و روغن‌های ضروری اشاره کرد. پروبیوتیک‌های اختصاصی دهان می‌توانند از طریق مکانیسم‌هایی مانند رقابت با پاتوژن‌ها، در بازگرداندن تعادل میکروبی مفید باشند. مواد جایگزین قند مانند زایلیتول نیز با مهار متابولیسم باکتری‌های پوسیدگی‌زا مؤثر عمل می‌کنند. همچنین، استفاده صحیح از دهان‌شویه‌ها و خمیردندان‌های حاوی فلوراید، به‌عنوان ارکان اصلی کنترل پلاک میکروبی شناخته می‌شوند. در خاتمه، این مرور نقش اساسی سلامت میکروبیوم دهان را در حفظ تندرستی عمومی برجسته ساخته و راهکارهای عملی برای پیشگیری و مدیریت بیماری‌های دهانی را ارائه می‌دهد. پژوهش‌های آینده با تمرکز بر شناسایی نشانگرهای زیستی و توسعه درمان‌های مبتنی بر اصلاح میکروبیوم، گامی مؤثر در مسیر پزشکی شخصی‌شده در سلامت دهان خواهند بود.

واژه های کلیدی: میکروبیوم دهان، دیسبیوز، بیماری‌های پریودنتال، پروبیوتیک‌ها، فلورایدها، روغن‌های ضروری، بیماری‌های سیستمیک

مولف مسئول: فاطمه صفری– فلاورجان– گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران **Email:** safarisoheila16@gmail.com
[۱] دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
[۲] استاد، گروه قارچ و انگل‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۳] دانشجوی دکتری حرفه‌ای دندانپزشکی، کمیته پژوهش‌های دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۵/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۶/۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۹/۱۲

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

مقدمه

حفره دهان انسان یکی از مهم‌ترین زیستگاه‌های میکروبی، میزبان جامعه‌ای متنوع از باکتری‌ها، آرکئاها، قارچ‌ها و ویروس‌هاست که به‌صورت بیوفیلم زندگی می‌کنند(۱). اصطلاح "میکروبیوم انسان" به تمام میکروارگانیسم‌های همزیست با بدن انسان اشاره دارد که در شرایط خاص می‌توانند باعث بیماری شوند، در حالی‌که "میکروبیوم دهان" به‌طور خاص جامعه میکروبی ساکن دهان را شامل می‌شود(۲). این جامعه میکروبی نقش حیاتی در حفظ تعادل محیط دهان دارد و با مکانیسم‌های دفاعی طبیعی، مانند ایجاد سد محافظتی، از استقرار پاتوژن‌های مضر و بروز عفونت‌ها جلوگیری می‌کند(۳). میکروبیوم متعادل دهان همچنین در پیشگیری از بیماری‌های دهانی مانند پوسیدگی دندان و بیماری‌های لثه مؤثر است، زیرا رشد باکتری‌های بیماری‌زا را کنترل می‌کند(۳، ۴).

مطالعات تاریخی نشان می‌دهد جوامع باستانی با رژیم کم‌قند و روش‌های ساده بهداشت دهان، سلامت دهان بهتری داشتند، در حالی‌که مصرف بالای قند در دوران معاصر با افزایش پوسیدگی دندان و اختلالات متابولیک همراه است(۵). میکروبیوم دهان در حالت طبیعی با بدن همزیستی مفید دارد، اما اختلال در تعادل آن (دیسبیوز) می‌تواند باعث بیماری‌های دهانی (پوسیدگی و بیماری لثه) و سیستمیک (دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی)، و برخی اختلالات عصبی از جمله آلزایمر) شود(۶، ۷). عوامل مؤثر بر میکروبیوم دهان شامل رژیم غذایی، بهداشت دهان، سیگار و بیماری‌های سیستمیک است، بنابراین رعایت بهداشت دهان، تغذیه سالم و سبک زندگی مناسب برای حفظ سلامت این میکروبیوم ضروری می‌باشد(۷). با توجه به غیرقابل کشت بودن بیش از ۵۰٪ میکروارگانیسم‌های دهانی، روش‌های نوین مستقل از کشت شامل فناوری‌های ژنومیک پیشرفته مانند توالی‌یابی نسل بعدی (Next-Generation Sequencing; NGS)، روش‌هایی چون توالی‌یابی ۱۶S rRNA، متاژنومیکس و PCR کمی، تحولی اساسی در درک ما از میکروبیوم دهان ایجاد کرده‌اند و جایگزین روش‌های سنتی کشت شده‌اند(۸، ۹). مطالعه‌ی حاضر مروری جامع بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم دهان ارائه می‌دهد و نقش اساسی آن را در حفظ سلامت دهان مورد بررسی قرار می‌دهد. افزون بر این، پژوهش حاضر بر اهمیت راهکارهای پیشگیرانه در دندان‌پزشکی برای حفظ تعادل میکروبیوم و ارتقای سلامت کلی بدن تأکید دارد، زیرا این مداخلات قادرند همزمان به بهبود وضعیت دهان و کاهش خطر بروز یا تشدید بیماری‌های سیستمیک کمک کنند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری در سال ۱۴۰۴ انجام شد که با جستجوی جامع در پایگاه‌های داده معتبر بین‌المللی (شامل Web of Science، Scopus، PubMed و Elsevier) و نیز موتور جستجوی Google Scholar، متون منتشر شده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ را مورد بررسی قرار داد. معیارهای ورود مطالعات در این بررسی، براساس محوریت موضوعی در پنج گروه اصلی دسته‌بندی شد. این پنج گروه شامل، مطالعات مروری با محوریت میکروبیوم دهان، پژوهش‌های بالینی و تجربی که به بررسی تأثیر مستقیم میکروبیوم دهان بر بیماری‌های عمومی دهان و دندان پرداخته‌اند، مرورهای سیستماتیک و فراتحلیل‌هایی با تمرکز ویژه بر مکانیسم‌های بیماری‌زایی، مطالعات مداخله‌ای که به ارزیابی راهبردهای درمانی اختلالات دهان از طریق تعدیل میکروبیوم دهان می‌پردازند و سایر تحقیقات شامل گزارش‌های موردی و مطالعاتی که محور اصلی آن‌ها خارج از چارچوب فوق بوده است، بود. کلید واژه‌های جستجو نیز شامل عباراتی نظیر «میکروبیوم دهان»، «اختلالات دهان»، «بیماری‌های عمومی دهان و دندان»، «تعادل میکروبی دهان»، «مکمل‌های پروبیوتیکی» و «بهداشت دهان و دندان» بودند.

ترکیب و نقش میکروبیوم دهان

میکروبیوم دهان، با بیش از ۷۰۰ گونه باکتریایی، دومین میکروبیوم متنوع بدن انسان است و شامل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی از شاخه‌هایی مانند اکتینوباکترها، باکتروئیدها، فوزوباکترها، فیرمیکوت‌ها و پروتئوباکترها می‌شود(۱). در دهان سالم، باکتری‌های مفیدی مانند *استرپتوکوکوس سانگوئیس* و *استرپتوکوکوس سالیواریوس* با تولید مواد ضد میکروبی، از مینای دندان محافظت می‌کنند(۱۰). همچنین، باکتری‌های گرم‌مثبت مانند اکتینومیست‌ها، بیفیدوباکتریوم‌ها، کورینه‌باکتریوم‌ها و لاکتوباسیل‌ها در تعادل اکولوژیک دهان نقش دارند. به‌ویژه، *اکتینومایسس نسلوندی* با استفاده از اوره، مقاومت بالایی در برابر اسیدیته دهان نشان می‌دهد(۱۱). برخی باکتری‌ها مانند لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها به‌عنوان پروبیوتیک در سلامت دهان مؤثرند(۱۲). باکتری‌های گرم‌منفی دهان شامل *موراکسلا*، *نایسریا*، *ویلونلا*، *کامپیلوباکتر*، *فوزوباکتریوم*، *پرووتلا*، و *تریپونما* هستند(۱۳). *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم* با تشکیل بیوفیلم‌های دندانی، پیوندی بین گونه‌های مختلف ایجاد می‌کند، درحالی‌که *پرووتلا* با تنظیم ایمنی میزبان، به پایداری میکروبیوم کمک می‌نماید(۱۴). تعامل این باکتری‌ها در تشکیل بیوفیلم‌ها موضوعی مهم برای پژوهش‌های آینده است(۱۵).

قارچ‌ها کم‌تر از ۰/۱ درصد از میکروبیوم دهان را تشکیل می‌دهند و عمدتاً شامل *کاندیدا*، *کلادوسپوریوم*، *آسپرژیلوس*، *فوزاریوم*، *کریپتوکوکوس* و ساکارومیستال‌ها هستند. این قارچ‌ها در صورت ضعف سیستم ایمنی می‌توانند عفونت‌های فرصت‌طلب ایجاد کنند(۴، ۱۶). هم‌چنین، آن‌ها با تسهیل چسبندگی باکتری‌ها به سطوح، در تشکیل بیوفیلم‌های دندانی و افزایش مقاومت ضد میکروبی نقش دارند. آرکی‌های دهان (مانند متانوژن‌های شاخه یوری‌آرکیوتا) با وجود جمعیت کم، در بیماران پریودنتال به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابند، که نشان دهنده اهمیت آن‌ها در سلامت دهان است(۱۷).

میکروبیوم دهان علاوه بر باکتری‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌ها، شامل ویروس‌ها به‌ویژه باکتریوفاژها (فاژها) می‌شود که به‌صورت اختصاصی باکتری‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند. فاژها به دو شکل آزاد یا ادغام شده در باکتری‌ها (پروفاژ) وجود دارند و عمدتاً متعلق به خانواده‌های کادوویروس شامل سیفوویریده (لیزوژنیک)، میوویریده (لیتیک) و پودوویریده (لیتیک) هستند (۱۸). در مطالعات جداگانه‌ای توسط Szafranski و همکاران (۲۰۲۱) و Ly و همکاران (۲۰۱۴) گزارش شد که تراکم فاژها در نواحی آسیب دیده دندان ناشی از بیماری‌های پریودنتال و پوسیدگی، بیش‌تر از بزاق است، اگر چه اطلاعات درباره فاژوم پریودنتال همچنان ناکافی است(۱۸، ۱۹). در میان ویروس‌های یوکاریوتی دهان، خانواده‌های هرپس‌ویریده، پاپیلوماویریده، آنلوویریده و ردوندوویریده شایع‌ترین هستند که دو مورد آخر به تازگی شناسایی شده‌اند(۱۶). آنلوویریده بیش‌ترین فراوانی را داشته و ردوندوویریده در رتبه دوم قرار دارد. این ویروس‌ها معمولاً به‌صورت همزیست در دهان حضور دارند و به نظر می‌رسد که ردوندوویریده در بیماران پریودنتال افزایش می‌یابد، هر چند رابطه مستقیمی بین آن‌ها و ایجاد بیماری اثبات نشده است(۲۰). اگر چه پیشرفت‌های اخیر در توالی‌یابی متاژنومیک امکان شناسایی بهتر این ویروس‌ها را فراهم کرده است، اما تحقیقات در این حوزه هنوز محدود بوده و شواهد تجربی کافی برای تعیین نقش دقیق آن‌ها در اکوسیستم دهان وجود ندارد(۲۰).

عوامل تأثیرگذار بر میکروبیوم دهان

رژیم غذایی

اخیراً محققان به این نتیجه رسیده‌اند که رژیم غذایی نقش مهمی در ترکیب و عملکرد میکروبیوم دهان دارد. کربوهیدرات‌های تخمیرپذیر مانند قندها و نشاسته، رشد باکتری‌های تولیدکننده اسید مانند *استرپتوکوکوس موتانس* را افزایش داده و با تولید اسید منجر به پوسیدگی دندان می‌شوند(۲۱). در مقابل، یک رژیم غذایی غنی از نیترات می‌تواند تکثیر باکتری‌های کاهنده نیترات را افزایش دهد(۴). یک مطالعه بالینی و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

آزمایشگاهی در مورد ماهیت دوگانه نیترات‌های غذایی برای سلامت عمومی و دهان و دندان، گزارش داده است نیترات غذایی، میکروبیوم بزاق را در افراد در سنین مختلف تغییر می‌دهد، به طوری‌که جمعیت *پرووتلا* و *ویلونلا* کاهش و جمعیت *روتیا* و *نایسریا* افزایش می‌یابد(۲۲). قابل توجه است که این تغییر در میکروبیوم بزاق می‌تواند بر کنترل فشار خون و سطح اکسید نیتریک تأثیر بگذارد(۲۳). علاوه بر این، آنتی‌اکسیدان‌های موجود در میوه‌ها و سبزیجات با تعدیل پاسخ ایمنی، به حفظ تعادل میکروبیوم دهان کمک می‌کنند(۲۴).

استعمال دخانیات

سیگار با مکانیسم‌های مختلفی میکروبیوم دهان را مختل می‌کند(۲۵). نیکوتین موجود در تنباکو با فعال‌سازی گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی (Nicotine acetylcholine receptors; nAChRs) بر میزبان و میکروب‌ها تأثیر می‌گذارد. این ماده با تغییر pH بزاق، ایجاد محیط بی‌هوازی و تضعیف سیستم ایمنی، شرایط را برای رشد باکتری‌های بیماری‌زا مانند *پورفیرومونـاس ژنژیوالیس* و *تانرلا فورسیتیا* فراهم می‌کند(۲۶). مطالعه جواهری و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که میزان کلونیزاسیون *کاندیدا آلبیکنس* در افراد سیگاری به‌طور معناداری بیش‌تر از غیرسیگاری‌ها است. محققان سه عامل اصلی شامل، افزایش قند بزاق، تعداد نخ سیگار مصرفی روزانه، و رعایت نکردن بهداشت دهان را به‌عنوان پیش‌نیازهای کلونیزاسیون قارچی شناسایی کردند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سیگار با ایجاد تغییرات پاتولوژیک در محیط دهان، رشد بیش از حد *کاندیدا آلبیکنس* را تسهیل می‌کند(۲۵).

نیکوتین با افزایش بیان فاکتورهای بیماری‌زا در میکروب‌ها و تقویت تشکیل بیوفیلم‌های دندانی، تعادل طبیعی میکروبیوم دهان را مختل می‌کند. این تغییرات منجر به کاهش باکتری‌های مفید و افزایش خطر بیماری‌های پریودنتال، پوسیدگی دندان و عفونت‌های دهانی در افراد سیگاری می‌شود. این اختلالات ممکن است حتی پس از ترک سیگار نیز به مدت طولانی باقی بمانند(۲۷). دود سیگار با کاهش سطح اکسیژن و افزایش آهن آزاد، شرایط مطلوبی برای رشد باکتری‌های بی‌هوازی مضر مانند *پورفیرومونـاس* و *تانرلا* ایجاد می‌کند. این وضعیت باعث کاهش باکتری‌های مفید *پروتئوباکتریا* و افزایش فیرمیکوت‌ها و اکتینوباکترها می‌شود(۲۶). مطالعه Sharma و همکاران (۲۰۱۸) نشان داده است که این اختلالات حتی در مواجهه با دود دست دوم سیگار نیز اتفاق می‌افتد و می‌تواند مشکلات جدی برای سلامت دهان ایجاد کند(۲۸).

مصرف الکل

مصرف طولانی مدت الکل به‌طور قابل توجهی تعادل میکروبیوم دهان را مختل می‌کند. این اختلال با کاهش ترشح بزاق، اختلال عملکرد ایمنی (نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) و تغییرات ترکیب میکروبی همراه است(۲۹). الکل باعث کاهش باکتری‌های مفید مانند لاکتوباسیل‌ها، *هموفیلوس* و *پورفیرومونـاس* و افزایش باکتری‌های مضر مانند *نایسریا*، *استرپتوکوکوس* و *پرووتلا* می‌شود(۳۰). این تغییرات نه‌تنها سلامت دهان را تهدید می‌کند، بلکه ممکن است نشانگر آسیب کبدی ناشی از الکل باشد. به‌ویژه نگران کننده، اختلال الکل در ریتم روزانه تغییرات میکروبیوم است که منجر به اختلالات پایدار در اکوسیستم دهان می‌شود(۳۱).

سایر عوامل مؤثر بر میکروبیوم دهان

میکروبیوم دهان علاوه بر رژیم غذایی، سیگار و الکل، تحت تأثیر عوامل دیگری نیز قرار می‌گیرد. عدم رعایت بهداشت دهان (مسواک نزدن و استفاده نکردن از نخ دندان) موجب تجمع پلاک دندانی و رشد باکتری‌های بیماری‌زایی مانند *استرپتوکوکوس موتانس* و *پورفیرومونـاس ژنژیوالیس* می‌شود(۳۲). بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، مشکلات قلبی-عروقی و اختلالات خودایمنی با تغییر pH دهان و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

تضعیف سیستم ایمنی، محیط را برای رشد میکروب‌های مضر مساعد می‌کنند. مصرف برخی داروها به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای سرکوب کننده ایمنی، تعادل میکروبی را مختل کرده و با کاهش باکتری‌های مفید مانند لاکتوباسیل‌ها، موجب رشد بیش از حد قارچ‌هایی مثل *کاندیدا آلبیکنس* می‌شوند(۳۳). موضوع نگران کننده، قابلیت میکروبیوم دهان در انتقال ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی بین باکتری‌ها از طریق انتقال افقی ژن (Horizontal gene transfer; *HGT*) است که منجر به ایجاد سویه‌های مقاوم و تشدید مشکل مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شود. از این رو، رعایت بهداشت دهان، مدیریت بیماری‌های سیستمیک و مصرف صحیح داروها برای حفظ تعادل این اکوسیستم پیچیده ضروری هستند(۳۴).

دیسبیوز میکروبیوم دهان

دیسبیوز میکروبیوم دهان به عدم تعادل بین باکتری‌های مفید و مضر اشاره دارد که به‌دلایلی مانند رعایت نکردن بهداشت دهان، تغذیه نامناسب، بیماری‌ها (مانند دیابت و مشکلات قلبی)، مصرف داروها (به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها) و سبک زندگی ناسالم ایجاد می‌شود(۱). این وضعیت منجر به کاهش باکتری‌های مفید و افزایش پاتوژن‌هایی مانند *استرپتوکوکوس موتانس* (عامل پوسیدگی) و *پورفیرومونا‌س ژنژیوالیس* (عامل بیماری پریودنتال) می‌شود. عوارض آن شامل پوسیدگی دندان، بیماری لثه، هالیتوز و کاندیدیازیس دهانی بوده و ممکن است با بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلالات عصبی مرتبط باشد. مکانیسم این اثرات از طریق ایجاد التهاب موضعی و اختلال در ترمیم بافتی است(۷).

میکروبیوم دهان و بیماری‌های مرتبط

پوسیدگی دندان

پوسیدگی دندان، شایع‌ترین عفونت دهانی، عمدتاً توسط فعالیت باکتری‌های بیماری‌زایی مانند *استرپتوکوکوس موتانس* و *استرپتوکوکوس میتیس* در بیوفیلم دندانی ایجاد می‌شود. این باکتری‌ها با متابولیسم قندها و تولید اسید، موجب تخریب مینای دندان می‌گردند(۳۵). سایر باکتری‌ها از جمله *پرووتلا*، *لاکتوباسیلوس* و *فیلی‌فاکتور* نیز در پیشرفت پوسیدگی نقش دارند(۳۶). این فرآیند شامل تشکیل پلاک دندانی، اسیدی شدن محیط و برهم خوردن تعادل میکروبیوم دهان است که در نهایت به دمینرالیزاسیون دندان منجر می‌شود(۳۷). تشکیل بیوفیلم با رسوب گلیکوپروتئین‌های بزاقی (پلیکل) آغاز شده که بستری برای اتصال باکتری‌های اولیه مانند *استرپتوکوکوس موتانس* فراهم می‌کند. این باکتری‌ها با تولید پلیمرهای خارج سلولی (Extracellular polymers; EPS) مکان مناسبی را برای اتصال باکتری‌های تولیدکننده اسید مانند *ویلونلا*، *لاکتوباسیلوس* و *پروپیونی‌باکتریوم* ایجاد می‌کنند که به‌عنوان بخشی از بیوفیلم دندانی محسوب می‌شوند(۳۸). *استرپتوکوکوس موتانس* به‌عنوان عامل اصلی پوسیدگی، با تولید اسید و مقاومت به محیط اسیدی، نقش کلیدی در تخریب دندان دارد. این باکتری با ترشح آنزیم‌های گلوکوزیل ترانسفراز (GtfBCD)، ساختار بیوفیلم را تقویت می‌نماید(۳۹). تحقیقات نشان می‌دهند کنسرسیومی از باکتری‌های اسیدزا شامل *بیفیدوباکتریوم*، *پرووتلا*، *کورینه‌باکتریوم* و *کاپنوسیتوفاگا* نیز در کاهش pH موضعی و پیشرفت پوسیدگی مشارکت دارند(۴۰).

التهاب لثه (ژنژیویت)

التهاب لثه یک بیماری شایع دهانی ناشی از تجمع پلاک باکتریایی است که عمدتاً به‌دلیل مسواک زدن نادرست ایجاد می‌شود. این وضعیت با حضور باکتری‌های بیماری‌زا مانند *پورفیرومونا‌س ژنژیوالیس*، *اگریگاتی‌باکتر اکتینومایستم‌کومیتانس* (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)، *استرپتوکوکوس*، *فوزوباکتریوم*، *اکتینومایسس*، *ویلونلا*، *تریپونما دنتیکولا* و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

پرووتلا اینترمدیا در شیار لثه تشدید می‌یابد(۴۱). در صورت عدم درمان، التهاب لثه می‌تواند به پریودنتیت پیشرفت کرده و باعث آسیب غیر قابل برگشت به بافت لثه و استخوان‌های حمایت‌کننده دندان شود. رعایت بهداشت دهان از جمله مسواک زدن منظم و صحیح برای پیشگیری از تجمع پلاک و حفظ سلامت لثه‌ها ضروری است(۴۱).

بیماری لثه(پریودنتیت)

میکروبیوم دهان نقش محوری در پیشرفت بیماری‌های پریودنتال مانند التهاب لثه و پریودنتیت دارد. این بیماری‌ها با تجمع پلاک‌های باکتریایی در نواحی سوپراژینجیوال و ساب‌ژینجیوال آغاز می‌شوند(۴۲). در مراحل اولیه، باکتری‌های مفید گرم‌مثبت مانند استرپتوکوکوس‌ها و اکتینومایست‌ها غالب هستند و *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم* به‌عنوان رابط بین باکتری‌ها عمل می‌کند. با پیشرفت بیماری، باکتری‌های مضر گرم‌منفی مانند *پرووتلا* و *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم* افزایش یافته و باعث ترشح فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین-۱ (IL-1)، IL-6 و TNF-α می‌شوند(۴۳). التهاب پریودنتال از طریق مکانیسم‌های پیچیده منجر به تخریب استخوان می‌شود. سایتوکاین‌هایی مانند IL-17 با فعال‌سازی سلول‌های Th17 و B، تولید RANKL را افزایش داده و استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کنند. همزمان، نوتروفیل‌ها با ترشح آنزیم‌های تخریب‌کننده MMPs (Matrix metalloproteinases) و رادیکال‌های آزاد (Reactive oxygen species; ROS) به تخریب بافتی کمک می‌کنند(۴۴). باکتری‌های بیماری‌زای کلیدی مانند *پورفیرومونا‌س ژنژیوالیس*، *تریپونما دنتیکولا* و *تانرلا فورسیتیا* (کمپلکس قرمز) با اختلال در تعادل میزبان-میکروب، این فرآیندها را تشدید می‌کنند. التهاب پریودنتال نه تنها سلامت دهان را تهدید می‌کند، بلکه با افزایش خطر بیماری‌های سیستمیک مانند مشکلات قلبی-عروقی، دیابت و سرطان نیز مرتبط است(۴۵).

هالیتوز

هالیتوز (بوی بد دهان) که ۱۵-۶۰ درصد افراد را درگیر می‌کند، عمدتاً ناشی از فعالیت باکتری‌های بی‌هوازی دهان مانند *پرووتلا*، *باکتروئیدس* و *اکتینومایسس* است(۴۶). این باکتری‌ها با تجزیه اسیدهای آمینه گوگرددار (سیستئین و متیونین)، ترکیبات گوگردی فرار (Volatile sulfur compounds; VSCs) مانند سولفید هیدروژن و مرکاپتان متیل تولید می‌کنند که عامل اصلی بوی نامطبوع هستند. آنزیم‌های تخصصی مانند سیستئین دی‌سولفیدراز و متیونین‌لیاز در این فرآیند نقش کلیدی دارند(۴۷). بوی بد دهان عمدتاً توسط کنسرسیومی از باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی شامل *پرووتلا ملانینوژنیکا*، *تریپونما دنتیکولا*، *پورفیرومونا‌س ژنژیوالیس*، *پورفیرومونا‌س اندودونتالیس*، *تانرلا فورسیتیا*، *ایکنلا کورودنس* و گونه‌های *فوزوباکتریوم* ایجاد می‌شود. در مطالعه Yang و همکاران (۲۰۱۳) گزارش شده است این پدیده نتیجه تعاملات پیچیده بین میکروارگانیسم‌ها و تجزیه مواد آلی دهان است. این ترکیبات گوگردی علاوه بر ایجاد بوی نامطبوع، ممکن است در پیشرفت بیماری‌های لثه نیز نقش داشته باشند، که اهمیت کنترل جمعیت این باکتری‌ها را در حفظ سلامت دهان برجسته می‌سازد(۴۸).

اختلال چشایی

محققان به این نتیجه رسیده‌اند سالمندان بستری شده با مشکلات دهانی شامل پوسیدگی دندان، افزایش لاکتوباسیل‌ها (باکتری‌های پوسیدگی‌زا)، بهداشت ضعیف دهان و خشکی دهان، اغلب دچار اختلالات چشایی می‌شوند(۴۹). این اختلالات ناشی از، سموم و مواد التهابی تولید شده توسط لاکتوباسیل‌ها (مختل‌کننده درک طعم ترش)، کاهش ترشح بزاق (اختلال در انتقال مولکول‌های طعم) و مصرف داروهای ایجاد کننده خشکی دهان است(۵۰). تحقیقات Kamel و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد افراد با بهداشت دهان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

ضعیف، نمره چشایی پایین‌تری داشته و در تشخیص طعم شور مشکل دارند. بیماران مبتلا به خشکی دهان (مانند سندرم شوگرن) نیز حساسیت چشایی کم‌تری نسبت به افراد سالم نشان می‌دهند(۵۱).

سندرم سوزش دهان

سندرم سوزش دهان (Burning mouth syndrome; BMS) که با احساس سوزش مزمن در دهان بدون علائم ظاهری همراه است، با تغییرات میکروبیوم دهان مرتبط است و با توجه به شواهد علوم اعصاب، در بسیاری از موارد منشأ نورولوژیک دارد(۵۲، ۵۳). مطالعات تفاوت‌های قابل توجهی در ترکیب باکتریایی بین بیماران BMS و افراد سالم نشان می‌دهند. در بیماران BMS، افزایش قابل توجه *استرپتوکوکوس*، *روتیا*، *برژیلا* و *گرانولیکاتلا* مشاهده می‌شود، در حالی که جمعیت باکتری‌های *پرووتلا*، *هموفیلوس*، *فوزوباکتریوم*، *کامپیلوباکتر* و *آلوپریوتلا* به‌طور معناداری کاهش یافته است(۵۴). این اختلالات میکروبی ممکن است در بیماری‌زایی BMS نقش داشته و نیاز به تحقیقات بیش‌تر در این زمینه را برجسته می‌سازد(۵۴).

کاندیدیازیس دهان

کاندیدیازیس دهان (برفک دهان) که عمدتاً توسط *کاندیدا آلبیکنس* ایجاد می‌شود و به‌طور طبیعی در ۳۰–۵۰ درصد افراد سالم وجود دارد و معمولاً در اثر عوامل مستعد کننده‌ای مانند استفاده مداوم از دنچر (دست‌دندان یا پروتز متحرک) و رعایت نکردن بهداشت آن، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها یا کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، دیابت کنترل نشده، خشکی دهان، ضعف سیستم ایمنی (نظیر HIV/AIDS، شیمی درمانی یا مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی) و استعمال دخانیات بروز می‌یابد(۵۵، ۵۶). سایر گونه‌ها مانند *کاندیدا کروزئی*، *کاندیدا استلاتوئیدا*، *کاندیدا ترووپیکالیس*، *کاندیدا گلابراتا*، *کاندیدا گیلیرموندی* و *کاندیدا دابلینینسیس* نیز ممکن است درگیر باشند(۵۷، ۵۸). علائم شامل لکه‌های سفید، قرمزی، سوزش و اختلال در بلع است(۵۶، ۵۹). *کاندیدا آلبیکنس* از پروتئین‌های چسبنده (ALS، HWP1) و گیرنده‌ها (E-cadherin، EphA2) برای اتصال و نفوذ استفاده می‌کند. تغییرات میکروبیوم دهان (کاهش باکتری‌های محافظ، افزایش پاتوژن‌ها) نیز ممکن است در ایجاد علائم نقش داشته باشند(۶۰).

میکروبیوم دهان و بیماری‌های سیستمیک

اختلالات گوارشی

بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease; IBD) با دیسبیوز میکروبیوم دهان مرتبط است. در IBD، افزایش نفوذپذیری روده به باکتری‌های دهانی مانند *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم* اجازه مهاجرت به روده و تشدید التهاب را می‌دهد(۶۱). *پورفیرومونا‌س ژنژیوالیس* با اختلال در عملکرد سد روده و تغییر میکروبیوم روده، التهاب موضعی ایجاد می‌کند. این باکتری سلول‌های T تولید کننده IL-9 را فعال می‌کند که پاسخ التهابی را تقویت می‌نمایند(۶۲). در مطالعه‌ای توسط Atarashi و همکاران (۲۰۱۷) گزارش شده است کلونیزه‌شدن موش‌های عاری از میکروب با میکروبیوم بزاقی بیماران مبتلا به بیماری کرون (Crohn's Disease; CD) موجب تمایز قوی سلول‌های Th1 در روده می‌شود؛ گونه‌های خاصی از *کلبسیلا* (مانند *کلبسیلا پنومونیه* و *کلبسیلا آئروژنز*) در این فرایند نقش دارند(۶۳). هر چند این کلونیزاسیون به‌تنهایی التهاب روده ایجاد نمی‌کند، اما در موش‌های فاقد IL-10 منجر به کولیت شبه IBD با انحراف Th1 می‌شود. با توجه به ارتباط نقص سیگنالینگ IL-10 با بروز زود هنگام IBD، باکتری‌های دهانی مانند *کلبسیلا* ممکن است در بیماری‌زایی برخی زیرگروه‌های IBD نقش داشته باشند(۶۴).

بیماری‌های قلبی-عروقی

ارتباط دوطرفه‌ای بین سلامت دهان و بیماری‌های قلبی-عروقی (Cardiovascular disease; CVD)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

وجـود دارد(۶۵). بـاکتری‌هـای دهـانی مضـر ماننـد *پورفیرومونـاس ژنژیـوالیس*، *تریپونما دنتیکـولا* و *تـانرلا فورسیتیا* در بیماران پریودنتال با ایجاد التهاب موضعی و سیسـتمیک خطـر CVD را افـزایش مـی‌دهنـد. ایـن باکتری‌ها از طریق استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی ایمنی و تجمع پلاکت‌هـا بـه پیشـرفت آترواسـکلروز کمـک می‌کنند(۶۵). از سوی دیگر، CVD نیز بـا ایجـاد التهـاب سیستمیک و تغییرات ایمنی، تعادل میکروبیـوم دهـان را مختـل مـی‌کنـد(۶۶). متابولیت‌هـای باکتریـایی مشـتق از بـاکتری‌هـای گرم‌منفـی، ماننـد لیپـوپلی‌سـاکاریدها و فلاژلین‌ها با فعال‌سـازی گیرنـده‌های TLR4 و TLR5 و در ادامـه مسـیرهای سـیگنالینگ NF-κB و MMP9 موجب القای پاسخ‌های التهـابی مـی‌شـوند(۶۷). بـاکتری *اگریگاتی‌باکتر اکتینومایستم کومیتـانس* بـا تولیـد سـم لوکوتوکسین A (LtxA) بـه گلبول‌هـای سـفید آسـیب می‌زنـد و ممکـن اسـت در ایجـاد آترواسـکلروز نقـش داشته باشد(۶۸). سایر باکتری‌هـای مـؤثر شـامل *پـرووتلا اینترمـدیا*، *پـرووتلا نیگرسـنس*، *کمپیلوبـاکتر رکتـوس*، *پارویمونـاس میکـرا*، *پورفیرومونـاس انـدودونتالیس*، *یوبـاکتریوم تیمیـدوم*، *یوبـاکتریوم براکـی* و *یوبـاکتریوم سافنوم* هستند که با دیسبیوز و CVD مرتبط‌اند(۶۹).

پروتئین‌هـای شـوک حرارتـی (Heat shock proteins; HSPs) ماننـد GroEL در بـاکتری *پورفیرومونـاس ژنژیـوالیس* سـاختاری مشـابه HSP60 انسـانی دارد و می‌توانـد پاسـخ خـودایمنی ایجـاد کننـد. آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه این پروتئین‌ها ممکن است به‌اشتباه به HSP های انسان حمله کرده و باعـث التهـاب عروقـی و تشـکیل پـلاک آترواسـکلروتیک شـوند. در نهایت، پارگی این پلاک‌هـای ناپایـدار می‌توانـد باعـث لخته شدن خون و بروز سکته قلبی یا مغزی گردد(۷۰).

اختلالات غدد درون‌ریز

دیابت بـا ایجـاد تغییـرات متابولیـک (افـزایش قنـد خون، التهـاب و اسـترس اکسـیداتیو) منجـر بـه دیسـبیوز میکروبیوم دهان می‌شود. در بیماران دیابتی، افزایش قابل توجه باکتری‌های بیماری‌زای دهان مانند *کاپنوسیتوفاگا*، *پورفیرومونـاس ژینژیـوالیس* و *تـانرلا فورسـیتیا* مشـاهده می‌شود که با عوارض دهـانی (از جملـه خشـکی دهـان، تـاخیر در تـرمیم زخم‌هـا، کاندیـدیازیس دهـانی، بیماری‌های پریودنتال و بیماری لثـه، پوسـیدگی دنـدان، کاهش حـس چشـایی، تغییـرات در بافت‌هـای دهـانی و BMS)، مرتبط هسـتند(۷۱، ۷۲). اخـتلال عملکـرد ایمنـی ناشی از دیابت باعث التهاب شدیدتر و کاهش پاسخ بـه عفونت‌ها می‌گردد. افزایش سطح سایتوکین‌های التهـابی ماننـد TNF-α و IL-17 تخریـب بافـت پریودنتـال را تشدید می‌کند، در حالی‌که بـاکتری‌هـای دهـان در ایـن بیماران رفتار تهاجمی‌تری نشان می‌دهند. مطالعات نشـان داده‌اند که مهار IL-17 می‌تواند بـه کـاهش آسـیب‌های پریودنتال در بیماران دیابتی کمک نماید(۷۱).

چاقی

چاقی با التهاب مزمن درجه پایین (متا-اینفلامیشـن) همراه است که بر متابولیسـم بـدن تـأثیر مـی‌گـذارد(۷۳). مطالعات نشان می‌دهند ترکیب میکروبیوم دهان در افراد چاق و لاغر متفاوت است؛ افراد لاغر سطوح بـالاتری از فیرمیکوت‌هـا، باکتروئیـدها و اسـپیروکت‌ها دارنـد، در حالی‌کـه افـراد چـاق غلظـت بیشـتری از *پروتئوباکتریا*، *کلروفلکسی* و برخـی فیرمیکوت‌هـا نشـان مـی‌دهنـد(۷۴، ۷۵). این تفاوت‌های میکروبی ممکن اسـت از طریـق دو مکانیسم بر چاقی تأثیر بگذارند. محور دهان-روده، کـه در آن بـاکتری‌هـای دهـان بـر متابولیسـم روده تـأثیر می‌گذارند، و محور دهان-خون، که در آن باکتری‌هـا و مواد التهابی وارد جریان خون می‌شوند. جالب توجه این که تغییرات در باکتری‌های بزاق ممکـن اسـت بـه‌عنـوان نشانگر اولیه خطر چاقی عمل کنند(۷۶).

اختلالات عصبی

بیمـاری آلزایمـر (Alzheimer's disease; AD) یک اختلال عصبی پیشرونده است که عمـدتاً سـالمندان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

را درگیر می‌کند و باعث کاهش شدید حافظه و عملکرد روزانه می‌شود(۷۷). در پژوهشی Miklossy و همکاران (۲۰۱۱) گزارش داده‌اند، AD با باکتری‌های بیماری‌زای دهان مانند *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس*، *تانرلا فورسیتیا* و *تریپونما دنتیکولا* مرتبط است. این باکتری‌ها و متابولیت‌های التهابی آن‌ها می‌توانند از طریق جریان خون یا مسیرهای عصبی به مغز رسیده و التهاب عصبی ایجاد کنند(۷۸). در بیماران آلزایمری، سد خونی-مغزی ضعیف‌تر شده و اجازه ورود باکتری‌های مضر دهان مانند *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس* و مواد سمی آن‌ها را به مغز می‌دهد. این باکتری‌ها حتی می‌توانند مستقیماً باعث نفوذپذیری بیش‌تر این سد دفاعی شوند. از طرف دیگر، بیماری‌های لثه با آسیب به سد دفاعی دهان، مواد التهابی را وارد خون می‌کنند که به مغز رسیده و باعث التهاب عصبی می‌شوند(۷۹). جالب این که پروتئین آمیلوئید بتا که در مغز بیماران تجمع می‌یابد، در اصل برای مقابله با این میکروب‌ها تولید می‌شود، اما تجمع طولانی مدت آن به‌دلیل عفونت‌های دهانی مزمن، منجر به تشکیل پلاک‌های مضر و آسیب مغزی می‌گردد(۷۹).

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease; PD) یک اختلال نورودژنراتیو حرکتی با عوامل ژنتیکی و محیطی است(۸۰). مطالعات نشان می‌دهند که ژینژیپین R1 (Gingipain R1 (RgpA))، فاکتور بیماری‌زای تولید شده توسط *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس*، در جریان خون قابل شناسایی است که نشان از انتشار سیستمیک این باکتری دارد. همچنین در بیماران پارکینسون، انعقاد پذیری بیش از حد همراه با پلاکت‌های بیش فعال و ویژگی‌های آمیلوئید فیبرینوژن مشاهده شده که احتمالاً تحت تأثیر *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس* و فرآورده‌های آن است(۸۱). علاوه بر این، *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس* با آزادسازی لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) و ژینژیپین در گردش خون، در القای التهاب سیستمیک نقش دارد. این التهاب سیستمیک به نوبه خود در بیماری‌زایی بیماری پارکینسون مشارکت می‌کند(۸۲). مطالعات حیوانی، بینش‌های مکانیسمی ارزشمندی از ارتباط *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس* با بیماری پارکینسون ارائه می‌دهند. تجویز خوراکی این باکتری به موش‌های دارای زمینه ژنتیکی پارکینسون، منجر به تخریب عصبی در جسم سیاه، فعال‌سازی میکروگلیا و افزایش سطوح IL-17A و گیرنده آن IL-17RA می‌شود(۸۳). این یافته‌ها نشان می‌دهند که *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس* احتمالاً از طریق القای التهاب سیستمیک، افزایش انعقادپذیری و تشدید تخریب عصبی در بیماری‌زایی بیماری پارکینسون نقش دارد. با این وجود، روشن‌شدن کامل تعاملات پیچیده بین میکروبیوم دهان، التهاب سیستمیک و بیماری‌های عصبی همچنان نیازمند پژوهش‌های بیش‌تر است(۴).

بیماری‌های خودایمنی

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis; RA) یک بیماری خودایمنی التهابی با زمینه ژنتیکی و محیطی است(۸۴). باکتری *پورفیرومونا‌س ژینژیوالیس* با تولید آنزیم PPAD موجب سیترولینه شدن پروتئین‌های میزبان و تولید آنتی‌بادی‌های ACPAs (نشانگر تشخیصی RA) می‌شود. NETs نوتروفیلی نیز در این فرآیند التهابی نقش دارند(۸۵). تغییرات میکروبیوم دهان در RA شامل افزایش *پرووتلا*، *ویلونلا* و *لاکتوباسیلوس سالیواریوس* و کاهش *هموفیلوس* است که از طریق فعال‌سازی سلول‌های Th17 و ترشح IL-17 التهاب مفاصل را تشدید می‌کند(۸۶).

لوپوس اریتماتوز سیستمیک

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus; SLE) یک بیماری خودایمنی پیچیده است که بیش‌تر زنان جوان را درگیر می‌کند و با تغییرات میکروبیوم دهان مرتبط است؛ افزون بر این، خود بیماری و درمان‌های آن، به‌ویژه کورتیکواستروئیدها و داروهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

سرکوب‌کننده ایمنی (ایمونوساپرسنت‌ها)، می‌توانند ترکیب میکروبیوم دهان را دگرگون سازند(۸۶). در بیماران SLE، افزایش *تریپونما دنتیکولا*، *تانرلا فورسایتیا*، *ویلونلا*، *استرپتوکوکوس* و *پرووتلا* مشاهده شده است(۸۷). پریودنتیت می‌تواند از طریق فعال سازی گیرنده‌های شبه Toll (Toll-Like Receptors; TLR) (مانند TLR2 و TLR4) به تشدید SLE کمک کند. این گیرنده‌ها در تشخیص اجزای میکروبی و آغاز پاسخ ایمنی نقش کلیدی دارند. همچنین، پدیده تقلید مولکولی در SLE حائز اهمیت است، به‌طوری‌که آنتی‌ژن‌های خودی مانند Ro60 و پپتیدهای همولوگ باکتری‌های دهانی می‌توانند پاسخ خود ایمنی را تحریک کنند. این یافته‌ها نقش میکروبیوم دهان در القا و تداوم واکنش‌های ایمنی نابجا در SLE را برجسته می‌سازد(۸۸).

سرطان

پژوهشگران بر این باورند برخی باکتری‌های دهان مانند *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم* و *پورفیرومونـاس ژنژیوالیس* با نفوذ به بافت‌ها و تحریک تومور در سرطان‌های دهان، روده، مری و پانکراس مرتبط هستند(۸۹). عدم تعادل میکروبی دهان می‌تواند از طریق آزادسازی اجزای میکروبی که پاسخ ایمنی میزبان را فعال می‌کنند، به التهاب مزمن و سرطان‌زایی کمک کند. به‌عنوان مثال، لیپوپلی‌ساکاریدها (از باکتری‌های گرم‌منفی) و لیپوتیکوئیک اسیدها (از گونه‌های گرم‌مثبت مانند *استرپتوکوکوس اورالیس*، *استرپتوکوکوس میتیس*، *استرپتوکوکوس سانگوئینیس*، *لاکتوباسیلوس فرمنتوم*، *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* و *بیفیدوباکتریوم آدولسنتیس*) می‌توانند مسیرهای سیگنال‌دهی التهابی مرتبط با توسعه تومور را فعال کنند. این مولکول‌های مشتق از باکتری‌ها با TLR تعامل دارند و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی را تحریک می‌کنند، و بدین ترتیب محیط میکروبی مساعدی برای سرطان‌زایی ایجاد می‌شود(۹۰).

سلامت دهان و روش‌های مراقبت دندانی

پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌های دندانی با کلونیزاسیون مخاط دهان و تولید متابولیت‌های مفید به تعادل میکروبیوم دهان و تقویت ایمنی کمک می‌کنند. اثر این پروبیوتیک‌ها معمولاً گذرا است و به دوز، فرم و مصرف مداوم آن‌ها بستگی دارد(۹۱). سویه‌های مؤثر شامل *استرپتوکوکوس سالیواریوس* M18 و K12، *لاکتوباسیلوس پلانتاروم*، *بیفیدوباکتریوم لاکتیس*، *لاکتوباسیلوس روتری* و *لاکتوباسیلوس سالیواریوس* هستند که در مهار پاتوژن‌ها، کاهش التهاب لثه و هالیتوز نقش دارند(۹۲). *استرپتوکوکوس سالیواریوس* با تولید باکتریوسین‌ها رشد باکتری‌های مضر را مهار می‌کند. *لاکتوباسیلوس روتری* (DSM 17938 و ATCC PTA 5289) در کاهش هالیتوز مؤثر است، در حالی‌که *لاکتوباسیلوس سالیواریوس* (WB21 و TI 2711) با مهار *استرپتوکوکوس موتانس*، از پوسیدگی دندان جلوگیری می‌کند(۹۳). *بیفیدوباکتریوم لاکتیس* HN019 التهاب لثه را کاهش داده و *لاکتوباسیلوس پلانتاروم* با اختلال در بیوفیلم‌های پوسیدگی‌زا، گزینه‌ای امیدوارکننده برای پیشگیری از پوسیدگی دندان است(۹۴).

پپتیدها در سلامت و مراقبت‌های دهان

پپتیدها به‌عنوان عوامل درمانی نوظهور در دندانپزشکی کاربردهای گسترده‌ای در درمان ریشه، ترمیم دندان، کنترل پوسیدگی و بازسازی بافتی دارند(۹۵). پپتیدهای ضد میکروبی (Antimicrobial peptides; AMPs) مانند دفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها با مکانیسم تخریب غشایی انتخابی (اتصال به غشای منفی میکروب‌ها و ایجاد منافذ) علیه طیف وسیعی از پاتوژن‌های دهانی عمل می‌کنند، در حالی که بر سلول‌های انسانی تأثیر نمی‌گذارند. این ویژگی‌ها AMPها را به گزینه‌ای ایده‌آل برای کنترل عفونت‌های دهان تبدیل کرده است(۹۵، ۹۶).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

هیستاتین‌ها به‌عنوان پپتیدهای بزاقی با خواص ضد میکروبی قوی، نقش کلیدی در سلامت دهان دارند. این ترکیبات به‌ویژه هیستاتین-۵، هیستاتین-۳ و هیستاتین-۱ با ایجاد منافذ در غشای پاتوژن‌ها (مانند *کاندیدا آلبیکنس*) و نشت یون‌های پتاسیم موجب مرگ سلولی می‌شوند(۹۷). از سوی دیگر، پپتید P11-4 به‌عنوان عامل بیومیمتیک با تقلید از ساختار مینای دندان و تشکیل داربست‌های باردار منفی، جذب یون‌های کلسیم و رسوب هیدروکسی‌آپاتیت را تسهیل می‌کند. شواهد موجود عمدتاً مربوط به ضایعات اولیه مینایی هستند و مطالعات بالینی نشان داده‌اند ترکیب P11-4 با فلوراید می‌تواند بازسازی مینای دندان را به‌طور مؤثری، به‌ویژه با اثر افزایشی در کنار فلوراید، تقویت کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که P11-4 می‌تواند به‌عنوان یک مکمل مؤثر در پیشگیری و درمان مراحل ابتدایی پوسیدگی مینای دندان به‌کار رود(۹۷).

رویکردهای مراقبت دهان شخصی‌سازی شده

ترکیب پروبیوتیک‌ها با زایلیتول (قند طبیعی موجود در آدامس‌ها و قرص‌های نعنایی) برای سلامت دندان‌ها و لثه‌ها مؤثر است(۹۸). زایلیتول با کاهش اسیدیته دهان و اختلال در متابولیسم *استرپتوکوکوس موتانس* (تبدیل به زایلیتول-۵-فسفات سمی) مانع رشد و بقای باکتری می‌شود. این مکانیسم انتخابی بدون تأثیر بر باکتری‌های مفید دهان، از تشکیل پلاک دندانی پیشگیری می‌کند(۹۸).

دهانشویه حاوی دی‌اکسید کلر (ClO_2) به همراه تری‌سدیم فسفات و اسید سیتریک فرمولاسیون مؤثری برای سلامت دهان است(۹۹). ClO_2 با مکانیسم دوگانه، اکسیداسیون ترکیبات گوگردی (مانند L-سیستئین) به محصولات بی‌بو (سیستین) و تخریب باکتری‌های بی‌هوازی مولد بو از طریق آسیب به پروتئین‌های سلولی عمل می‌کند(۱۰۰). در مطالعه‌ای Shinada و همکاران (۲۰۱۰) گزارش داده‌اند استفاده ۷ روزه از این دهانشویه موجب کاهش VSCs، پلاک دندانی و باکتری‌های مضر مانند *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم* می‌شود. این ویژگی‌ها آن را به گزینه‌ای مناسب برای درمان هالیتوز تبدیل می‌کند(۱۰۰).

واکنش‌های شیمیایی

دهان‌شویه‌های حاوی ترکیبات طبیعی مانند تیمول (آویشن)، اکالیپتول (اکالیپتوس)، منتول و متیل سالیسیلات اثرات ضد میکروبی قوی دارند(۱۰۱). تیمول با تخریب غشای سلولی، رشد *کاندیدا آلبیکنس* را مهار می‌کند، در حالی‌که اکالیپتول باکتری‌های بیماری‌زا مانند *پورفیرومونـاس ژنژیـوالیس* و *استرپتوکوکوس موتانس* را از بین می‌برد. خمیر دندان‌های حاوی فلوراید نیز با تشکیل فلوروآپاتیت در مینای دندان، مقاومت آن را در برابر اسیدهای باکتریایی افزایش می‌دهند(۱۰۱).

فلوراید از طریق چندین مکانیسم به پیشگیری از پوسیدگی دندان کمک می‌کند. یکی از این مکانیسم‌ها تشکیل هیدروژن فلوراید (Hydrogen fluoride; HF) است که با نفوذ به باکتری *استرپتوکوکوس موتانس* باعث اختلال در متابولیسم آن می‌شود. اثر HF وابسته به pH محیط است، به‌گونه‌ای که در شرایط اسیدی نفوذپذیری بیش‌تری پیدا کرده و می‌تواند آنزیم‌های کلیدی مسیر گلیکولیز، از جمله انولاز را مهار کند. علاوه بر این، فلوراید با تشکیل لایه‌ای از کلسیم فلوراید (CaF_2) به‌عنوان منبع ذخیره فلوراید، و نیز با شرکت در تشکیل فلوروآپاتیت مقاوم در برابر اسید، موجب افزایش استحکام و مقاومت مینای دندان در برابر دمینرالیزاسیون می‌شود(۱۰۲). خمیردندان‌های فلوراید (۱۱۰۰-۱۵۰۰ ppm) همراه با دهان‌شویه سدیم فلوراید ۰/۰۵ درصد در پیشگیری از پوسیدگی مؤثرند. به‌عنوان جایگزین، خمیردندان‌های حاوی هیدروکسی‌آپاتیت (Hydroxyapatite; HA) با ترمیم مستقیم مینای دندان و پر کردن حفره‌های میکروسکوپی عمل می‌کنند(۱۰۲).

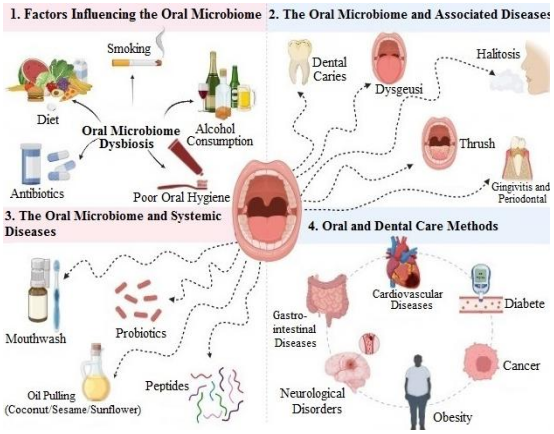
دهان‌شویه‌های حاوی کلرید ستیل پیریدینیوم (Cetylpyridinium chloride; CPC) با مکانیسم دوگانه تخریب دیواره سلولی باکتری‌های مضر مانند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

استرپتوکوکوس موتانس از طریق اتصال به غشای سلولی و مهار تشکیل بیوفیلم با ایجاد پوشش سطحی یکنواخت عمل می‌کنند(۱۰۳). در کنار این مواد شیمیایی، روغن میخک (حاوی اوژنول) نیز به‌عنوان عامل طبیعی با اثرات ضد باکتریایی علیه استافیلوکوک‌ها و ضدقارچی علیه *کاندیدا آلبیکنس* (از طریق کاهش ارگوسترول و مهار جوانه‌زنی) کاربرد دارد. این ترکیب هم به‌صورت دهان‌شویه و هم به شکل ژل در دندانپزشکی استفاده می‌شود(۱۰۳). با این حال، شواهد بالینی در مورد اثربخشی آن محدود است و احتمال بروز تحریک یا واکنش‌های حساسیتی وجود دارد؛ بنابراین، استفاده از آن تنها به‌عنوان درمان کمکی یا موضعی کوتاه مدت توصیه می‌شود و جایگزین درمان‌های استاندارد نیست.

کشیدن روغن (Oil Pulling) یک روش سنتی بهداشت دهان با استفاده از روغن‌هایی مانند نارگیل، کنجد یا آفتابگردان است. این روش با جذب و حذف باکتری‌های مضر مانند *استرپتوکوکوس موتانس* و *کاندیدا آلبیکنس* از طریق اتصال به لیپیدهای غشایی عمل می‌کند(۱۰۴). روغن نارگیل به‌دلیل محتوای اسید لوریک، خاصیت ضد میکروبی قوی داشته و با کاهش چسبندگی پلاک دندانی از پوسیدگی و التهاب لثه پیشگیری می‌نماید(۱۰۴).

او-سیمن-۵-اول (o-Cymen-5-ol) یک عامل ضدباکتریایی انتخابی است که با حفظ باکتری‌های مفید مانند *روتیا*، به‌طور اختصاصی پاتوژن‌های دهانی از جمله *فوزوباکتریوم نوکلئاتوم*، *اکتینومیسس ویسکوزوس*، *پورفیروموناس ژنژیوالیس*، *استرپتوکوکوس موتانس* و *کاندیدا آلبیکنس* را هدف قرار می‌دهد(۱۰۵). این ترکیب در فرمولاسیون‌های دهان‌شویه و خمیردندان (در ترکیب با نمک‌های روی (زینک) از تشکیل پلاک، التهاب لثه و هالیتوز پیشگیری می‌کند. او-سیمن-۵-اول دارای دو ویژگی کلیدی، افزایش اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند کولیستین علیه *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم) و ایجاد اثر طولانی مدت در ترکیب با ستیل پیریدینیوم است. این ترکیب جایگزین مناسبی برای ضد عفونی‌کننده‌های رایج (مانند تریکلوزان و کلرهگزیدین) محسوب می‌شود، چرا که ضمن حفظ تعادل میکروبیوم دهان، سلامت دهان و دندان را بهبود می‌بخشد(۱۰۶، ۱۰۷). تصویر شماره ۱، چکیده‌ای گرافیکی از ارتباط متقابل میکروبیوم دهان با سلامت دهان و بیماری‌های سیستمیک را نشان می‌دهد که شامل مکانیسم‌های کلیدی بحث شده در این مطالعه می‌شود.



تصویر شماره ۱: شمای گرافیکی که خلاصه‌ای مفهومی از ارتباطات کلیدی بین میکروبیوم دهان، سلامت دهان و طیفی از بیماری‌های سیستمیک را بر مبنای داده‌های این پژوهش ارائه می‌نماید

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که میکروبیوم دهان یک اکوسیستم پیچیده شامل باکتری‌ها (مانند *پورفیروموناس ژنژیوالیس* و *استرپتوکوکوس سالیواریوس*)، قارچ‌ها و آرکئاهاست که در سلامت دهان و بیماری‌های سیستمیک نقش حیاتی دارد. دیسبیوز میکروبی می‌تواند منجر به پوسیدگی دندان، التهاب لثه و هالیتوز شده و با بیماری‌های سیستمیک مانند آلزایمر، CVD و RA مرتبط است. ارتباط دوطرفه میکروبیوم دهان-روده نیز حائز اهمیت است. راهکارهای حفظ سلامت شامل پروبیوتیک‌ها (مثل *لاکتوباسیلوس*)، زایلیتول، خمیردندان‌های فلوراید و دهان‌شویه‌های گیاهی است. پژوهش‌های آینده باید بر شناسایی نشانگرهای زیستی، نقش قارچ‌ها/آرکئاها و توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده متمرکز شوند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

سپاسگزاری

از تمامی کسانی که در این مطالعه همکاری داشتند، تشکر و قدر دانی می گردد. قابل ذکر است که این تحقیق هیچ بودجه‌ای دریافت نکرده است و نویسندگان هیچ تعارض منافعی را اعلام نمی‌کنند.

References

1. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. J Ora Max Pat 2019; 23(1): 122-8.
2. He J, Li Y, Cao Y, Xue J, Zhou X. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. FASEB J 2015 Jan; 60(1): 69-80. PMID: 40415505.
3. Kilian M, Chapple I, Hannig M, Marsh P, Meuric V, Pedersen A, et al. The oral microbiome–an update for oral healthcare professionals. Bri Den J 2016; 221(10): 657-66.
4. 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. Int J Mol Sci 2024; 12(9): 1797. PMID: 40869304.
5. Forshaw R. Dental health and disease in ancient Egypt. J Dent Sci 2009; 206(8): 421-4. PMID: 39347024.
6. Alam YH, Kim R, Jang C. Metabolism and health impacts of dietary sugars. J Lip Ath 2022; 11(1): 20. PMID: 40284193.
7. Thomas C, Minty M, Vinel A, Canceill T, Loubieres P, Burcelin R, et al. Oral microbiota: A major player in the diagnosis of systemic diseases. Diagnostics 2021; 11(8): 1376.
8. Malla MA, Dubey A, Kumar A, Yadav S, Hashem A, Abd_Allah EF. Exploring the human microbiome: the potential future role of next-generation sequencing in disease diagnosis and treatment. Fro Imm 2019; 9: 2868.
9. Safari F, Madani M, Kheirollahi M, Mirhendi H. Molecular investigation of the incidence of Candida auris infections at selected hospitals in Iran. Mycoses 2022; 65(12): 1137-45. PMID: 35860950.
10. Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. Virulence 2011; 2(5): 435-44.
11. Morou-Bermudez E, Burne RA. Genetic and physiologic characterization of urease of Actinomyces naeslundii. Microbiol Res 1999; 67(2): 504-12. PMID: 16412620.
12. Zhang Y, Ding Y, Guo Q. Probiotic species in the management of periodontal diseases: an overview. Fro Cel Inf Mic 2022; 12: 806463.
13. Marsh PD. Role of the oral microflora in health. Mic Eco Hea Dis 2000; 12(3): 130-7.
14. Bradshaw DJ, Marsh PD, Watson GK, Allison C. Role of Fusobacterium nucleatum and coaggregation in anaerobe survival in planktonic and biofilm oral microbial communities during aeration. Inf Imm 1998; 66(10): 4729-32.
15. Könönen E, Fteita D, Gursoy UK, Gursoy M. Prevotella species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. J Ora Mic 2022; 14(1): 2079814.
16. Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the oral microbiome:

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

beyond bacteria. Tre Mic 2017 May 1; 25(5): 362-74.

17. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. Pha Res 2013; 69(1): 137-43.
18. Szafrański SP, Slots J, Stiesch M. The human oral phageome. J Oral Microbiol 2021; 86(1): 79-96. PMID: 39420944.
19. Ly M, Abeles SR, Boehm TK, Robles-Sikisaka R, Naidu M, Santiago-Rodriguez T, et al. Altered oral viral ecology in association with periodontal disease. Mbi 2014; 5(3): 10. 1128/mbio. 01133-14. PMID: 24846382.
20. 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. PMID: 32841923.
21. Moye ZD, Zeng L, Burne RA. Fueling the caries process: carbohydrate metabolism and gene regulation by Streptococcus mutans. J Ora Mic 2014; 6(1): 24878.
22. Schlagenhauf U. On the role of dietary nitrate in the maintenance of systemic and oral health. Den J 2022; 10(5): 84.
23. Vanhatalo A, Blackwell JR, L'Heureux JE, Williams DW, Smith A, van der Giezen M, et al. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. Free Radic Biol Med 2018; 124: 21-30. PMID: 29807159.
24. Pytko-Polończyk J, Stawarz-Janeczek M, Kryczyk-Poprawa A, Muszyńska B. Antioxidant-rich natural raw materials in the prevention and treatment of selected oral cavity and periodontal diseases. Antioxidants 2021; 10(11): 1848. PMID: 34829719.
25. Javaheri MR, Mohammadi F, Chadeganipour M, Nekoian S, Dehghan P. Identification of Candida species in oral cavity of smokers and nonsmokers. J Isf Med Sch 2016; 33(362): 2105-10.
26. Wu J, Peters BA, Dominianni C, Zhang Y, Pei Z, Yang L, et al. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. ISME J 2016; 10(10): 2435-46.
27. Wagenknecht DR, BalHaddad AA, Gregory RL. Effects of nicotine on oral microorganisms, human tissues, and the interactions between them. Cur Ora Hea Rep 2018; 5: 78-87.
28. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. Am J Obstet Gynecol MFM 2018; 4(1): 42. PMID: 37660760.
29. Yussof A, Yoon P, Krkljes C, Schweinberg S, Cottrell J, Chu T, et al. A meta-analysis of the effect of binge drinking on the oral microbiome and its relation to Alzheimer's disease. Sci Rep 2020; 10(1): 19872. PMID: 33199776.
30. Fan X, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, Purdue MP, Freedman ND, et al. Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults. Microbiome 2018; 6: 1-15.
31. Ogden G, Wight A, Rice P. Effect of alcohol on the oral mucosa assessed by quantitative cytomorphometry. J Oral Pathol Med 1999; 28(5): 216-20. PMID: 10226944.
32. Abebe GM. Oral biofilm and its impact on oral health, psychological and social interaction. Int J Oral Den Health 2021; 7: 127.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

33. Peng X, Cheng L, You Y, Tang C, Ren B, Li Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. Int J Oral Sci 2022; 14(1): 14.
34. Roberts AP, Kreth J. The impact of horizontal gene transfer on the adaptive ability of the human oral microbiome. Front Cell Infect Microbiol 2014; 4: 124.
35. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. Tre Mic 2018; 26(3): 229-42.
36. Tanner A, Kressirer C, Rothmiller S, Johansson I, Chalmers N. The caries microbiome: implications for reversing dysbiosis. Adv Dent Res 2018; 29(1): 78-85. PMID: 29355414.
37. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet 2007; 369(9555): 51-9.
38. Chen X, Daliri EB-M, Kim N, Kim J-R, Yoo D, Oh D-H. Microbial etiology and prevention of dental caries: exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms. Pathogens 2020; 9(7): 569. PMID: 32674310.
39. Zhang Q, Nijampatnam B, Hua Z, Nguyen T, Zou J, Cai X, et al. Structure-based discovery of small molecule inhibitors of cariogenic virulence. Sci Rep 2017; 7(1): 5974. PMID: 28729722.
40. Simon-Soro A, Tomás I, Cabrera-Rubio R, Catalan M, Nyvad B, Mira A. Microbial geography of the oral cavity. J Den Res 2013; 92(7): 616-21. PMID: 23674263.
41. Intan Suhana MA, Farha A, Hassan BM. Inflammation of the Gums. Malays Fam Physician 2020; 15(1): 71-73. PMID: 32284812.
42. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. Pro & Cel 2018; 9(5): 488-500.
43. Moore W, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. Periodontol 2000 1994; 5(1): 66-77. PMID: 9673163.
44. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJ, Gul SS, Sha A, Chapple IL. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. J Oral Microbiol 2023; 15(1): 2197779. PMID: 37025387.
45. Lee Y-H, Chung SW, Auh Q-S, Hong S-J, Lee Y-A, Jung J, et al. Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: an update. Diagnostics 2021; 11(7): 1283. PMID: 38068758.
46. Kapoor U, Sharma G, Juneja M, Nagpal A. Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. Eur J Dent 2016; 10(02): 292-300. PMID: 27095913.
47. Cortelli JR, Barbosa MDS, Westphal MA. Halitosis: a review of associated factors and therapeutic approach. Bra Ora Res 2008; 22: 44-54.
48. Yang F, Huang S, He T, Catrenich C, Teng F, Bo C, Chen J, Liu J, Li J, Song Y, Li R. Microbial basis of oral malodor development in humans. J Den Res 2013 Dec; 92(12): 1106-12. PMID: 24101743.
49. 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. PMID: 22570725.
50. Matsuo R. Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. Cri Rev Ora Bio & Med 2000; 11(2): 216-29.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

51. Kamel UF, Maddison P, Whitaker R. Impact of primary Sjögren's syndrome on smell and taste: effect on quality of life. Mod Rheumatol 2009; 48(12): 1512-4. PMID: 27760487.
52. Aravindhan R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, Satheesh C, Balasubramanium AM, Prasad VS. Burning mouth syndrome: A review on its diagnostic and therapeutic approach. Clin Dermatol 2014; 6(Suppl 1): S21-S5. PMID: 28916026.
53. Nagamine T. Role of Brain Networks in Burning Mouth Syndrome: A Narrative Review. Dent J (Basel) 2025; 13(7): 304. PMID: 40710149.
54. Lee B-M, 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. PMID: 35341209.
55. Maheronnaghsh M, Tolouei S, Dehghan P, Chadeganipour M, Yazdi M. Identification of Candida species in patients with oral lesion undergoing chemotherapy along with minimum inhibitory concentration to fluconazole. Adv Biomed Res 2016; 5(1): 132. PMID: 27656601.
56. Heidarian A, Dehghan P, Chadeganipour M, Tayeri K. Frequency of Candida species isolated from the Oral Cavity of HIV-Infected Patients referring to Behavioral disease Counseling Center of Isfahan in 2017-2018. Sci J Kur Uni Med Sci 2019; 24(5): 30-41.
57. Safari F, Madani M, Mirhendi H, Kheirollahi M. Evaluation of Candida auris Colonization using Clinical Skin Swabs: A Single-Center Study in Isfahan, Iran. J Hea Rep Tec 2022; 8(3).
58. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. J Ora Max Pat 2014; 18(Suppl 1): S81-S5.
59. Nasser M, Sawicki P. Institute for quality and efficiency in health care: Germany: Commonwealth Fund; 2009. Institute for quality and efficiency in health care: Germany: Commonwealth Fund; 2009.
60. Hoyer LL, Green CB, Oh S-H, Zhao X. Discovering the secrets of the Candida albicans agglutinin-like sequence (ALS) gene family–a sticky pursuit. Med Myc 2008; 46(1): 1-15. PMID: 17852717.
61. Park S-Y, Hwang B-O, Lim M, Ok S-H, Lee S-K, Chun K-S, et al. Oral–gut microbiome axis in gastrointestinal disease and cancer. Cancers (Basel) 2021; 13(9): 2124. PMID: 33924899.
62. Sohn J, Li L, Zhang L, Settem RP, Honma K, Sharma A, et al. Porphyromonas gingivalis indirectly elicits intestinal inflammation by altering the gut microbiota and disrupting epithelial barrier function through IL9- producing CD4+ T cells. Mol Ora Mic 2022; 37(2): 42-52. PMID: 34958712.
63. Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. Science 2017; 358(6361): 359-65. PMID: 29051379.
64. Moran CJ, Walters TD, Guo C-H, Kugathasan S, Klein C, Turner D, et al. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis. Inf Bow Dis 2013; 19(1): 115-23.
65. Li Y, Zhu M, Liu Y, Luo B, Cui J, Huang L, et al. The oral microbiota and cardiometabolic health: A comprehensive

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

review and emerging insights. Front Immun 2022; 13: 1010368.

66. Stinson MW, Alder S, Kumar S. Invasion and killing of human endothelial cells by viridans group streptococci. Infect Immun 2003; 71(5): 2365-72. PMID: 12704106.
67. 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. Circl Res 2020; 126(6): e15-e29. PMID: 32078488.
68. Kaur M, Kachlany SC. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin (LtxA; Leukothera) induces cofilin dephosphorylation and actin depolymerization during killing of malignant monocytes. Microbiology 2014 Nov; 160(11): 2443-52. PMID: 25169107.
69. 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 Bio Mic 2016; 2(1): 7.
70. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. Int J Mol Sci 2018; 19(7): 1978. PMID: 29986441.
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. Cel Hos & Mic 2017; 22(1): 120-8. e4.
72. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. Sys Rev Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2017; 22(5): e586.
73. Benahmed AG, Gasmi A, Doşa A, Chirumbolo S, Mujawdiya PK, Aaseth J, et al. Association between the gut and oral microbiome with obesity. Ana 2021; 70: 102248. PMID: 39679619.
74. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. Bmc Mic 2017; 17(1): 120.
75. Mathur R, Barlow GM. Obesity and the microbiome. Exp Rev Gas & Hep 2015; 9(8): 1087-99. PMID: 41284401.
76. Schamarek I, Anders L, Chakaroun RM, Kovacs P, Rohde-Zimmermann K. The role of the oral microbiome in obesity and metabolic disease: potential systemic implications and effects on taste perception. Nut J 2023; 22(1): 28. PMID: 37237407.
77. 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. PMID: 34769677.
78. Miklossy J. Alzheimer's disease-a neurospirochetosis. Ana Evi Fol Koc Hil Cri Journal of neuroinflammation. 2011; 8: 1-16. PMID: 21816039.
79. Bulgart HR, Neczypor EW, Wold LE, Mackos AR. Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. Mol Neurodegener 2020; 15: 1-12. PMID: 32709243.
80. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease--Part 1:

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. Am J Man Car 2008; 14(2 Suppl): S40-S8. PMID: 18402507.

81. Adams B, Nunes JM, Page MJ, Roberts T, Carr J, Nell TA, et al. Parkinson's disease: a systemic inflammatory disease accompanied by bacterial inflammagens. Front Aging Neurosci 2019; 11: 210. PMID: 31507404.
82. Pretorius E, Bester J, Page MJ, Kell DB. The potential of LPS-binding protein to reverse amyloid formation in plasma fibrin of individuals with Alzheimer-type dementia. Front Aging Neurosci 2018; 10: 257. PMID: 30186156.
83. Feng Y-K, Wu Q-L, Peng Y-W, Liang F-Y, You H-J, Feng Y-W, et al. Oral P. Gin Imp Gut Per Med Imm Res Ass Wit Neu Lrr R14 Mic Journal of neuroinflammation. 2020; 17(1): 347. PMID: 35575067.
84. Huang X, Huang X, Huang Y, Zheng J, Lu Y, Mai Z, et al. The oral microbiome in autoimmune diseases: friend or foe? Journal of Translational Medicine. Br J Dermatol PMID: 37201904.
85. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res 2018; 6(1): 15. PMID: 29736302.
86. Zorba M, Melidou A, Patsatsi A, Ioannou E, Kolokotronis A. The possible role of oral microbiome in autoimmunity. Int J Womens Dermatol 2020; 6(5): 357-64. PMID: 33898698.
87. Liu F, Ren T, Li X, Zhai Q, Xu X, Zhang N, et al. Distinct microbiomes of gut and saliva in patients with systemic lupus erythematous and clinical associations. Fro Imm 2021; 12: 626217.
88. Clancy R, Marion M, Ainsworth H, Blaser M, Chang M, Howard T, et al. Salivary dysbiosis and the clinical spectrum in anti-Ro positive mothers of children with neonatal lupus. J Autoimmun 2020; 107: 102354. PMID: 31677965.
89. Yamamura K, Izumi D, Kandimalla R, Sonohara F, Baba Y, Yoshida N, et al. Intratumoral Fusobacterium nucleatum levels predict therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 2019; 25(20): 6170-9. PMID: 31358543.
90. Sun J, Tang Q, Yu S, Xie M, Xie Y, Chen G, et al. Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression. Cancer Med 2020; 9(17): 6306-21. PMID: 32638533.
91. Sarao LK, Arora M. Probiotics, prebiotics, and microencapsulation: A review. Int J Biol Macromol 2017; 57(2): 344-71. PMID: 39217037.
92. Jansen PM, Abdelbary MM, Conrads G. A concerted probiotic activity to inhibit periodontitis-associated bacteria. PLoS One 2021; 16(3): e0248308. PMID: 33667279.
93. Keller MK, Hasslöf P, Stecksén-Blicks C, Twetman S. Co-aggregation and growth inhibition of probiotic lactobacilli and clinical isolates of mutans streptococci: an in vitro study. Acta Odontol Scand 2011; 69(5): 263-8. PMID: 21306197.
94. Invernici MM, Salvador SL, Silva PH, Soares MS, Casarin R, Palioto DB, et al. Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. J Clin

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

Periodontol 2018; 45(10): 1198-210. PMID: 30076613.

95. Bermúdez M, Hoz L, Montoya G, Nidome M, Pérez-Soria A, Romo E, et al. Bioactive synthetic peptides for oral tissues regeneration. Fro Mat 2021; 8: 655495.
96. Alkilzy M, Santamaria R, Schmoeckel J, Splieth C. Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. Cureus 2018; 29(1): 42-7. PMID: 41306178.
97. Lei J, Sun L, Huang S, Zhu C, Li P, He J, et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. Appl Biochem Biotechnol 2019; 11(7): 3919. PMID: 35290605.
98. Söderling E, Pienihäkkinen K. Effects of xylitol chewing gum and candies on the accumulation of dental plaque: a systematic review. Cli Ora Inv 2022: 1-11. PMID: 40731400.
99. Drake D, Villhauer AL. An in vitro comparative study determining bactericidal activity of stabilized chlorine dioxide and other oral rinses. J Cli Den 2011; 22(1): 1.
100. Shinada K, Ueno M, Konishi C, Takehara S, Yokoyama S, Zaitsu T, et al. Effects of a mouthwash with chlorine dioxide on oral malodor and salivary bacteria: a randomized placebo-controlled 7-day trial. Trials 2010; 11: 1-11. PMID: 20152022.
101. Al-Ani E, Heaselgrave W. The investigation of thymol formulations containing poloxamer 407 and hydroxypropyl methylcellulose to inhibit Candida biofilm formation and demonstrate improved bio-compatibility. Pharmaceuticals 2022; 15(1): 71.
102. Rošin-Grget K, Linčir I. Current concept on the anticaries fluoride mechanism of the action. Coll Antropol 2001 Dec 17; 25(2): 703-12. PMID: 11811302.
103. Nelson RG, Rosowsky A. Dicyclic and tricyclic diaminopyrimidine derivatives as potent inhibitors of cryptosporidium parvum dihydrofolate reductase: structure-activity and structure-selectivity correlations. Ant Age Che 2002 Mar; 46(3): 940-. PMID: 11709300.
104. Woolley J, Gibbons T, Patel K, Sacco R. The effect of oil pulling with coconut oil to improve dental hygiene and oral health: A systematic review. Heliyon 2020; 6(8). PMID: 32923724.
105. Pascual J, Mira Otal J, Torrent-Silla D, Porcar M, Vilanova C, Vivancos Cuadras F. A mouthwash formulated with o-cymen-5-ol and zinc chloride specifically targets potential pathogens without impairing the native oral microbiome in healthy individuals. J Ora Mic 2023; 15(1): 2185962.
106. Pizzey RL, Marquis RE, Bradshaw DJ. Antimicrobial effects of o- cymen- 5- ol and zinc, alone & in combination in simple solutions and toothpaste formulations. Int Den J 2011; 61: 33-40. PMID: 21762153.
107. Aguilera F-R, Viñas M, Sierra JM, Vinuesa T, R. Fernandez de Henestrosa A, Furmanczyk M, et al. Substantivity of mouth- rinse formulations containing cetylpyridinium chloride and O- cymen- 5- ol: a randomized- crossover trial. BMC Oral Health. 2022; 22(1): 646.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]