

Variasi Oral Microbiome Rongga Mulut sebagai Biomarker pada Bidang Kedokteran Gigi: Literature Review

Angger Waspodo Dias Adrianto¹, Bambang Tri Hartomo^{2,3}, Dinanti Ayuningtyas Putri^{2,3}

¹Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia

²Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Indonesia

³Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

Abstract: Pendahuluan. *Oral microbiome* merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan suatu kumpulan mikroorganisme yang ada di dalam mulut. *Oral microbiome* memiliki peranan penting dalam terjadinya inflamasi baik yang bersifat lokal maupun sistemik. Penelitian mengenai *oral microbiome* khususnya dibidang bioteknologi, biologi molekuler, mikrobiologi dan imunologi memungkinkan untuk digunakannya *oral microbiome* sebagai biomarker karena dianggap memiliki potensi yang cukup kuat untuk mendeteksi berbagai macam kondisi patologi sseperti *oral cancer*, periodontitis dan karies. Material dan Metode Penulisan laporan ini merupakan tinjauan sistematis yang dilakukan dengan menggunakan metode PRISMA (*Preffered Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) yang dilakukan secara sistematis dengan mengikuti tahapan yang telah disesuaikan. Tahapan prosedur *systematic review* terdiri dari beberapa langkah yaitu mendefinisikan kriteria kelayakan dan sumber informasi, pemilihan literatur, pengumpulan data, dan pemilihan item data Pembahasan *Oral microbiome* dapat ditemukan pada berbagai tempat didalam rongga mulut seperti permukaan gigi, mukosa bukal, *periodontal pocket*, saliva dan lidah. *Oral microbiome* memiliki peranan penting atas terjadinya inflamasi baik secara lokal maupun sistemik. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas*, *Eubacteria*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* dan *Parvimonas micra* merupakan bakteri-bakteri yang diketahui memiliki asosiasi dengan kondisi periodontitis yang berkontribusi dalam kerusakan jaringan periodontal dan pembentukan poket. Pada karies gigi umumnya ditemukan adanya peningkatan jumlah bakteri yakni *streptococci*, *actinomyces*, *lactobacilli*, *bifidobacteria* dan *Scardovia spp*, dimana bakteri tersebut memiliki korelasi dalam peningkatan produksi EPS (*Extraceluller Polymeric Substance*) yang merupakan peranan penting dalam pembentukan biofilm yang bersifat kariogenik. *Oral cancer* juga disebutkan memiliki korelasi dengan terjadinya perubahan pada *oral microbiome* yang dipengaruhi oleh fakto-faktor predisposisi seperti merokok atau konsumsi alkohol. Adanya perubahan pada *oral microbiome* inilah yang dapat memicu perkembangan *oral cancer*, salah satunya yaitu oral squamous cell carcinoma. Potensi yang dimiliki oleh *oral microbiome* dapat dimanfaatkan sebagai biomarker pada kondisi seperti periodontitis, karies dan *oral cancer* sehingga dapat dilakukan deteksi dini, penentuan prognosis dan monitoring kondisi patologis terutama pada penyakit-penyakit keganasan. Simpulan *Oral microbiome* pada rongga mulut memiliki peran penting yang dapat digunakan sebagai biomarker sehingga pada kondisi patologis dapat dideteksi secara dini terutama pada penyakit-penyakit keganasan.

Keywords: oral microbiome, bakteri, biomarker

PENDAHULUAN

Oral microbiome didefinisikan sebagai kumpulan genom pada mikroorganisme yang yang berada pada rongga mulut. ^{1,2} Pengetahuan mengenai karakteristik dari masing-masing *oral micriobiome* merupakan tahap esensial untuk memahami kesehatan rongga mulut dan kelainan sistemik yang mungkin menyertainya. *Oral microbiome* memegang peranan penting baik dalam terjadinya inflamasi lokal dan sitemik.³ Secara umum, pada rongga mulut terdapat banyak kumpulan mikroorganisme, hal ini disebabkan karena rongga mulut dan area nasofaring merupakan lingkungan yang ideal untuk pertumbuhan mikroorganisme.⁴ Temperatur normal rongga mulut umumnya berkisar 37^ocelcius tanpa adanya perubahan yang fluktuatif sehingga menyediakan habitat yang stabil bagi bakteri untuk hidup dan berkembang. Selain itu, saliva memiliki pH yang stabil yaitu sekitar 6.5 sampai 7.5 dimana sebagian besar spesies bakteri hidup pada lingkungan tersebut. Saliva juga membuat bakteri tetap terhidrasi dan memfasilitasi transporatasi nutrisi pada mikroorganisme.⁴

Terdapat dua macam bakteri yaitu aereob (bergantung pada oksigen) dan anaerob (tidak tergantung pada oksigen), secara bersamaan kedua jenis bakteri ini akan membentuk kumpulan yang terdiri dari berbagai spesies yang dikenal sebagai biofilm. Biofilm akan membuat bakteri atau mikroorganisme tahan terhadap perubahan lingkungan hidupnya. Kondisi ini dikenal dengan sebutan *coaggregation*, yaitu dimana bakteri aerob berinteraksi dengan oksigen dan membentuk suatu tempat untuk bakteri anaerob berkembang. Oleh karenanya esensi dari kedua jenis bakteri ini adalah untuk menjaga keseimbangan ekosistem *microbial*.⁵ Bakteri pada rongga mulut berevolusi satu dengan yang lainnya baik yang bersifat patogen dan bakteri mutualistik.

Perubahan lingkungan diketahui dapat meningkatkan kondisi patogen dan penyakit rongga mulut. Bakteri-bakteri yang ada didalam rongga mulut secara berdampingan satu dengan yang lain baik yang bersifat patogen maupun yang menguntungkan hidup bersama sehingga menjaga homeostasis. Adanya perubahan dalam kondisi lingkungan dapat meningkatkan potensi terjadinya keadaan patogen dan penyakit mulut.⁶

Oral microbiome disebutkan memiliki hubungan dengan terjadinya kondisi patologis pada rongga mulut seperti karies, periodontitis dan *oral cancer*. Pada karies, *oral microbiome* berpengaruh dalam produksi EPS yang merupakan peranan penting dalam pembentukan biofilm yang berpengaruh dalam pembentukan karies. *Oral microbiome* pada periodontitis juga berpengaruh dalam proses kerusakan jaringan periodontal, pembentukan *pocket depth* dan *loss of attachment*. Sedangkan pada kondisi *oral cancer*, perubahan pada *oral microbiome* yang dipengaruhi oleh faktor-faktor predisposisi seperti merokok atau konsumsi alkohol. Perubahan pada *oral microbiome* inilah yang dapat memicu perkembangan *oral cancer*,

Laporan ini bertujuan untuk mengetahui *oral microbiome* yang terlibat dalam kondisi patologis seperti periodontitis, karies, dan *oral cancer* yang dapat bermanfaat sebagai biomarker dalam penegakan diagnosis.

TINJAUAN PUSAKA

Periodontitis adalah suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan manifestasi klinis terbentuknya poket, kegoyangan gigi, hilangnya perlekatan dan resesi gingiva. Proses kerusakan jaringan periodontal pada periodontitis diawali akumulasi plak yang mengandung bakteri dan toksin yang bersifat patogenik. Beberapa bakteri gram negatif yang sangat relevan dalam inisiasi dan perkembangan penyakit periodontal diantaranya yaitu *Actinobacillus actinomycetemcomitans*(Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas*, *Eubacteria*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* dan *Parvimonas micra*.⁷

P. gingivalis telah diketahui memiliki korelasi dengan kerusakan jaringan periodontal dan memiliki banyak faktor virulen yang secara efektif menstimulasi respon host, merusak *epitelium crevicular*, serta mengganggu regulasi sitokin. Sedangkan *Tannerella forsythia* disebutkan memiliki korelasi terhadap pembentukan poket yang dalam. Kedua bakteri ini dan *T. forsythia* juga akan meningkatkan permeabilitas mukosa dan degradasi kolagen serta menyebabkan gangguan fungsi sel host.⁸

Karies merupakan penyakit infeksius kronis yang menyerang jaringan keras gigi, dimana bakteri merupakan patogen utama yang dapat menyebabkan kerusakan kronis dan progresif pada jaringan keras gigi yang tidak lepas dengan faktor lain. Pada kondisi karies, *oral microbiome* mendominasi dengan adanya peningkatan jumlah terutama mikroorganisme yang bersifat *acidogenic* dan *aciduric streptococci*, *actinomyces*, *lactobacilli*, *bifidobacteria* dan *Scardovia spp*. Bakteri-bakteri ini akan bersinergi dan memicu produksi EPS dan meningkatkan acidifikasi pada lingkungan biofilm dengan paparan gula dalam frekuensi tinggi yang membantu dalam pembentukan karies.⁶

Oral cancer merupakan penyakit keganasan dengan tingkat kejadian dan kematian yang tinggi. Merokok yang berasosisasi dengan tembakau, menginang dan konsumsi alkohol merupakan faktor yang memicu terjadinya *oral cancer*, selain itu oral hygiene yang buruk secara sinergis dapat meningkatkan resiko. Senyawa *asetaldehid* yang merupakan metabolit produk akhir dari etanol bersifat karsinogenik, sehingga faktor inilah yang dapat mengubah *oral microbiome*. Infeksi bakteri juga merupakan salah satu penyebab utama inflamasi kronis yang mana difasilitasi peningkatan sel proliferasi, mutagenesis, *oncogene mutation*, dan angiogenesis yang dapat mengarah ke perkembangan *oral cancer*.⁹

Beberapa bakteri memiliki asosisasi dengan *oral cancer* yaitu *P.gingivalis*, *P intermedia*, *A actinomycetemcomitans*, dan *F nucleatum*, *Oribacterium* dimana bakteri-bakteri tersebut bertanggung jawab atas produksi *volatile sulphur compound* seperti genotoxic dan agen mutagenic yaitu hidrogen sulfida pada *oral cancer* dan metil merkaptam pada poket gingiva yang dapat menginduksi inflamasi kronis, proliferasi sel, migrasi, invasi dan angiogenesis tumor. Selain itu beberapa bakteri seperti *S gordonii*, *S mitis*, *S oralis*, *S salivarius*, dan *S sanguinis* akan memproduksi enzim aldehid, yang dapat memetabolisme alkohol menjadi aldehid karsinogenik yang menginduksi perkembangan *oral cancer*.¹⁰

PEMBAHASAN

Pada umumnya terdapat beberapa lokasi yang paling banyak dijumpai mikroorganisme dalam rongga mulut seperti pada permukaan gigi, mukosa bukal, *periodontal pocket*, dan lidah. Area ini lebih banyak ditemui mikroorganisme dibandingkan dengan tempat lainnya. Mikroba pada lidah umumnya sering berpindah ke area pada rongga mulut lainnya yang difasilitasi oleh saliva.¹¹ Bakteri yang sering ditemukan pada lidah adalah *Veillonella atypica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Selenomonas spp.*, *Actinobacillus*

actinomycescomitans, *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga spp* dan lain-lain. Orofaring akan membentuk sel yang menghasilkan mucus dan berpindah dengan menggunakan silia sehingga dapat memfasilitasi makanan.²

Beberapa mikroba yang biasanya ditemukan pada area orofaring yaitu *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* and *Haemophilus parainfluenzae*. Selain itu terdapat beberapa jenis mikroba yang dapat ditemukan di rongga mulut seperti *Streptococcus faecalis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacteriaceae*, *Actinomyces*, *Lactobacilli*, *Veillonella* and *Treponema*.⁷

Tabel 1. Macam-macam kelompok bakteri utama yang terdapat diberbagai sisi dari rongga mulut

No	Lokasi	Kelompok Bakteri Utama
1	Mukosa Bukal	<i>Atopobium</i> , <i>Bacilli</i> , <i>Catonella</i> , <i>Pasteurellaceae</i> <i>Prevotellaceae</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Acidobacteriaceae</i> , <i>Xylanibacter</i> , <i>Phocoenobacter</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i>
2	Lidah	<i>Actinomycetales</i> , <i>Bacilli</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Lactobacillales</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Pasteurellaceae</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Treponema</i> , <i>Synergistes</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Chlorobi</i> , <i>T. denticola</i> , <i>T. forsythia</i> , <i>P. endodontalis</i> ,
3	Saliva	<i>N. flavescens</i> , <i>R. mucilaginoso</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>Prevotella histicola</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Veillonella atypica</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Actinomycetales</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pasteurellaceae</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Tannerella</i> , <i>Veillonella</i>
4	Palatum Durum	<i>Mogibacterium</i> , <i>Catonella</i> , <i>Gemella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i>
5	Tenggorokan	<i>Actinomyces</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Pasteurellaceae</i> , <i>Streptococcus</i>
6	Tonsil	<i>Firmicutes</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Mogibacterium</i> , <i>Pasteurellaceae</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i>

Sumber : Sharma dkk., 2018

Berkembangnya teknologi dalam bidang biologi molekuler, mikrobiologi dan imunologi serta genetika memungkinkan peneliti medis dan klinisi dapat mengeksplorasi berbagai peranan penting *oral microbiome* dalam memicu berkembangnya penyakit mulut yang bermanifestasi pada kondisi sistemik lainnya.² *Oral microbiome* memiliki potensi sebagai biomarker dalam mendeteksi, menentukan prognosis serta monitoring kondisi *oral cancer*. Sampel pada kondisi *oral cancer* dapat diambil melalui urin, darah maupun saliva. Deteksi awal akan memungkinkan terjadinya peningkatan tingkat keselamatan pasien.² Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk., kondisi yang layak dapat dilakukan dalam mendeteksi DNA tumor yang terdapat di dalam saliva pada pasien *oral cancer* dengan tingkat sensitivitas sebesar 80%-100% sama seperti ketika sampel tersebut diambil dari plasma darah.¹² Bakteri *Oribacterium* ditemukan secara signifikan lebih tinggi dan berlimpah jumlahnya pada pasien *oral cancer* serta pada individu yang beresiko tinggi, hal ini menunjukkan bahwa *Oribacterium* memiliki peranan dalam patogenesis pada *oral cancer*. Bakteri lain yang dijumpai dalam jumlah banyak pada *oral cancer* selain *Oribacterium* yakni *Actinomyces*, *Parvimonas*, *Selenomonas*, dan *Prevotella*. Selain itu *Haemophilus*, *Gemella*, dan *Leuconostoc* namun demikian, selain pada kondisi *oral cancer* bakteri tersebut juga ditemukan meningkat pada pasien HPV.¹² Pada pasien *cancer* umumnya ditemukan peningkatan jumlah bakteri seperti *Bacillus*, *Enterococcus*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus* dan *Slackia*. Penelitian lain juga menunjukkan adanya komposisi oral mikroorganisme pada pasien *oral squamous cell carcinoma* dan menemukan hubungan yang potensial dari *oral microbiome* dan perubahan mutasi pada oral squamous cell carcinoma.¹³

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Wolf dkk. menyebutkan bahwa bakteri-bakteri yang ditemukan di rongga mulut yaitu seperti *Aggregatibacter*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Oribacterium*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Porphyromonas* dan *Veillonella* umumnya ditemukan pada individu yang berpotensi terkena HNC (*Head and Neck Cancer*) yang termasuk di dalamnya *oral cancer*.¹⁴

Bakteri bukanlah penyebab utama terjadinya *oral cancer*, namun kondisi ini juga dipengaruhi beberapa faktor predisposisi seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol yang resiko terjadinya *oral cancer* diperparah dengan *oral hygiene* yang buruk sehingga memberikan perubahan pada bakteri-bakteri tersebut dan sehingga terciptanya hubungan sinergis dalam perkembangan *oral cancer*.

Karies merupakan penyakit pada jaringan keras gigi yang paling sering ditemui, dimana bakteri sebagai patogen utama yang dapat menyebabkan kerusakan progresif dan kronis dari jaringan keras gigi disertai dengan faktor predisposisi lainnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ma dkk., dimana *oral microbiome* dapat digunakan untuk mendeteksi terjadinya karies pada anak dengan *severe early childhood*

caries dan anak bebas karies. Hasil penelitian menunjukkan adanya bakteri sejumlah 379 bakteri diantaranya adalah *Streptococcus*, *Porphyromonas* serta *Actinomyces*. Bakteri-bakteri ini berkaitan erat dengan terjadinya *severe early childhood caries* dan dianggap dapat digunakan sebagai biomarker yang potensial untuk mendeteksi karies terutama pada gigi sulung.¹⁵

Periodontal disease merupakan penyakit yang sering terjadi pada rongga mulut, yang dibedakan menjadi dua kategori yaitu *gingival disease* dan periodontitis. *Periodontal disease* dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan periodontium seperti gingiva dan tulang alveolar. Jaringan periodontal memiliki struktur anatomi yang kompleks sehingga hal ini memungkinkan menjadi kondisi yang baik bagi perkembangan mikroorganisme.¹⁶ Pada penelitian yang dilakukan Hajishengallis (2015), menunjukkan bahwa ditemukannya bakteri *Fusobacterium nucleatum* dalam jumlah tinggi pada semua sampel yaitu pada kondisi periodontitis agresif generalisata, periodontitis kronis generalisata, peri-implanitis dan periodontitis agresif lokalisata.¹⁷ Beberapa studi menunjukkan bahwa adanya perbedaan jumlah microbiome yang signifikan pada area dangkal dan dalam pada gigi.¹⁸

Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk. (2018) adanya peningkatan jumlah yang signifikan bakteri *P. Gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Filifaktor alocis*, *Treponema socranskii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema vincentii*, dan *Mycoplasma faucium* pada sampel pasien dengan periodontitis dibandingkan dengan kontrol pasien sehat. Adanya korelasi yang kuat antara bakteri *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, dan *Tannerella forsythia* dengan terbentuknya *pocket depth* dan *clinical attachment loss*, namun perlu diketahui bahwa hal tersebut bukanlah faktor utama tetapi terdapat faktor lain seperti adanya plak supragingival yang dapat pula mempengaruhi pembentukan *pocket depth* dan *clinical attachment loss*.¹⁹

Peri-implanitis merupakan suatu kondisi peradangan jaringan disekitar implant, selain itu juga ditandai dengan BOP (+) dengan atau tanpa supurasi, serta adanya kehilangan tulang. Peri-implanitis menggambarkan adanya infeksi heterogenus yang melibatkan mikroorganisme periodontopatik. Hasil penelitian menunjukkan adanya perubahan jumlah yang signifikan meningkat dari bakteri *Eubacterium minutum* yang berhubungan dengan *Prevotella intermedia* dalam sisi peri-implanitis, penemuan ini mengindikasikan bahwa kondisi patogen pada periodontal berkaitan erat dengan peri-implanitis.¹⁸

Terdapat kondisi lain selain *oral cancer*, *periodontal disease* dan karies yang mana *oral microbiome* menjadi salah satu penyebab yaitu pada kondisi Oral leukoplakia (OLK), oral lichen planus (OLP) dan *systemic lupus erythematosus* (SLE). Kondisi ini merupakan penyakit yang umum dijumpai pada mukosa oral atau merupakan suatu manifestasi dari kelainan sistemik. OLK digambarkan sebagai lesi putih yang tidak berhubungan dengan penyakit sistemik lainnya dan umumnya bersifat asimtomatik.²⁰ Sedangkan OLP adalah salah satu kelainan autoimun kronis yang juga sering dijumpai. OLP dengan jangka waktu panjang memiliki resiko berubah menjadi keganasan. *Fusobacteria* dan *Haemophilus* ditemukan dalam jumlah banyak pada kondisi OLK.²¹ SLE adalah suatu kelainan autoimun kronis yang dapat bermanifestasi dengan kondisi sistemik.²² Beberapa studi menunjukan bakteri memiliki peranan penting dalam penyakit mukosa yang telah disebutkan diatas, dimana pada kondisi SLE *microbiome* dapat ditemukan berbeda pada masing-masing individu.¹⁷

Berikut merupakan tabel macam-macam penyakit dan bakteri yang menyertai sebagai biomarker.

Tabel 2. Macam-macam bakteri yang berperan sebagai biomarker dalam kondisi patologis rongga mulut

No	Kondisi Patologis	Bakteri sebagai biomarker
1	Periodontitis	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa)</i> , <i>Porphyromonas gingivalis (Pg)</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>F. alocis</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Eubacteria</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Treponema denticola</i> .
2	Karies	<i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Scardovia wiggisiae</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Olsenella</i> , <i>Parascardovia</i> , <i>Scardovia</i> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Terrimonas</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Neisseria</i> , dan <i>Sporobacter</i>
3	Oral cancer	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>F. nucleatum</i> dan <i>Veillonella</i> . <i>S gordonii</i> , <i>S mitis</i> , <i>S oralis</i> , <i>S salivarius</i> , dan <i>S. sanguinis</i> , <i>F periodonticum</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>S constellatus</i> , <i>H influenza</i> , dan <i>F alocis</i> .

SIMPULAN

Perkembangan dalam bidang teknologi terutama pada bidang mikrobiologi dapat memperluas pengetahuan dari komposisi dan juga fungsi dari *oral microbiome* yang sangat potensial dalam kesehatan dan

kondisi patologis khususnya pada rongga mulut yang bermanfaat pada dunia kedokteran gigi. Adanya interaksi dan keseimbangan dalam berbagai jenis mikroorganisme oral dapat membantu tubuh dalam melawan invasi dari stimulasi yang tidak diinginkan. Namun, ketidakseimbangan *oral microbiome* dapat berkontribusi terjadinya suatu penyakit. *Oral microbiome* memiliki peranan penting dalam status kesehatan seseorang. Dengan adanya studi mengenai *oral microbiome* sebagai biomarker suatu kondisi patologis sehingga diharapkan dapat meningkatkan kesehatan terutama kesehatan gigi dan mulut dengan adanya deteksi dini, penentuan prognosis dan monitoring kondisi patologis terutama pada kondisi dengan penyakit keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human *oral microbiome*. *J Bacteriol.* 2010; 192: 5002-17
2. Lim, Yen kai., Fukuma, N., Totsika, M., Kenny, L., Morrison, M., Punyadeera, C., 2018, The Performance of an *Oral microbiome* Biomarker Panel in Predicting Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(287) :1-2
3. Jiyeon, Si., Cheonghoon, Lee., Gwangpyo, Ko., 2017, Oral Microbiota: Microbial Biomarkers of Metabolic Syndrome Independent of Host Genetic Factors, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(516) : 1
4. Zaura E, Nicu EA, Krom BP, et al. Acquiring and maintaining a normal *oral microbiome*: current perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4: 85.
5. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, et al. Polymicrobial Nature of Chronic Diabetic Foot Ulcer Biofilm Infections Determined Using Bacterial Tag Encoded FLX Amplicon Pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS ONE.* 2008; 3: e3326
6. Takahashi N., 2015 Microbial ecosystem in the oral cavity: Metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases. *Int Congr Ser.* 1284: 103-12
7. Tamara, A., Oktiani, B.W., Taufiqurrahman, I., 2019, Pengaruh Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (*G.thoracica*) Terhadap Sejumlah Sel Neutrofil pada Periodontitis, *Dentin Jurnal Kedokteran Gigi*, III(1): 10-16.
8. Alweili, A, Z, J., 2018, *Anaerobic Bacteria Associated with Periodontitis*, IntechOpen, London
9. Chattopadhyay, I., Verma, M., Panda, M., Role of *Oral microbiome* Signatures in Diagnosis and Prognosis of *Oral cancer*, *PubMed*, 18(1):1-12
10. Karpiński TM. 2019. Role of Oral microbiota in cancer development. *Microorganisms.*;7(1):20
11. Wilson M., 2008 *Bacteriology of humans: an ecological perspective*. Blackwell Publishing, New York
12. Wang Y, Zhang J, Chen X, Jiang W, Wang S, Xu L, Tu Y, Zheng P, Wang Y, Lin X,. 2017, Profiling of oral microbiota in early childhood caries using single-molecule real-time sequencing. *Front Microbiol.* 8:2244
13. Yang SF, Huang HD, Fan WL, Jong YJ, Chen MK, Huang CN, Chuang CY, Kuo YL, Chung WH, Su SC. 2018. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in *oral cancer*. *Oral Oncol.* 77:1–8
14. Wolf, A., Moissl-Eichinger, C., Perras, A., Koskinen, K., Tomazic, P. V., and Thurnher, D. 2017. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: a pilot study. *Sci. Rep.* 7:5867
15. Ma C, Chen F, Zhang Y, Sun X, Tong P, Si Y, Zheng S. 2015. Comparison of oral microbial profiles between children with severe early childhood caries and caries-free children using the human oral microbe identification microarray. *PLoS ONE.* 10(3):e0122075
16. 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. *J Dent Res.* 2017;96(12):1378–1385
17. Tsai CY, Tang CY, Tan TS, Chen KH, Liao KH, Liou ML. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;51(2):226–234
18. Lafaurie GI, Sabogal MA, Castillo DM, Rincón MV, Gómez LA, Lesmes YA, Chambrone L. Microbiome and microbial biofilm profiles of peri-implantitis: a systematic review. *J Periodontol.* 2017;88(10):1066–1089
19. Chen, P,W., Chang, S, H., Tang, C, Y., Liou, M., Tsai, S., Lin, Y., 2019, Composition Analysis and Featur Selection of The Oral Microbiota Associated with Periodontal Disease, *BioMed Research International*, 20(18):1-14
20. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 2017;35(5):461–467.

21. Reichart PA, Schmidt-Westhausen AM, Khongkhunthian P, Strietzel FP. Dental implants in patients with oral mucosal diseases - a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2016;43:388–399
22. Yeoh S-A, Dias SS, Isenberg DA. Advances in systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 2018;46(2):84–92.