

Här inleds den andra delen i den nordiska artikelserien med temat antibiotika, som startade i förra numret av Tandläkartidningen. Den avslutande delen presenteras i nästa nummer.



Översikt. Del av den nordiska artikelserien Antibiotika. Godkänd för publicering den 25 juni 2018. Artikeln är översatt från engelska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark.

# Oral mikrobiologi i mikrobiom-eran

## – när, hur och varför utförs mikrobiologisk diagnostik?

**Den orala mikrobiotan är betydligt mer diversifierad än vi tidigare trodde. Detta har djupgående konsekvenser för behandlingar av orala infektioner, speciellt när det gäller bruket av antimikrobiella medel. I denna översikt presenteras de senaste framstegen inom studiet av det orala mikrobiomet, samt en överblick av de indikationer och metoder som används inom den diagnostiska mikrobiologin i dag.**

### DET ORALA MIKROBIOMET

Mikrobiom är den term som refererar till vår egen befintliga normala mikrobiota (normalflora) [1]. Det orala mikrobiomet består av bakterier, svamp, *Archae*, virus och protozoer [2].

Under 1900-talet har förbättringar inom odling och biokemiska analyser inneburit avslöjandet av ett alltmer diversifierat mikrobiom, men introduktionen av sekvenseringsteknologin var det som orsakade en explosion av den mikrobiologiska mångfalden, eftersom det möjliggjorde identifiering av både odlingsbara och av ännu icke odlade arter [3]. År 2007 startade "The Human Microbiome Project" [4] och 2010 etablerades "The Human Oral Microbiome Database" [5].

Bakterier har framför allt identifierats genom sekvensering av 16S ribosomala RNA-genen (16S rRNA) som innehåller regioner som bevarats i alla bakterier och regioner som varierar mellan arter



### Författare

**Hanna Välimaa** (bild), lektor, MD, dr odont, PhD, specialist i oral mikrobiologi och klinisk mikrobiologi, Medicinska fakulteten, Helsingfors universitet; Avd för oral- och maxillofaciala sjukdomar, Helsingfors universitetssjukhus, Helsingfors, Finland. E-post: hannamari.valimaa@helsinki.fi  
**Inga Fröding**, biträdande överläkare, MD, Avd för klinisk mikro-

[3]. Tills dags dato har mer än 700 bakteriearter identifierats i det orala bakteriomet och av dem har cirka hälften ännu inte odlats [6, 7].

Studier har avslöjat att mikrobiomet kan variera mycket mellan olika individer och olika orala nischer. Detta har lett till definitionen av ett oralt "core"-mikrobiom som består av alla de bakterier som finns hos den absoluta majoriteten av individer och en "variable"-del som innehåller dem med lägre prevalens [4].

Tre studier utförda med hjälp av högkapacitetssekvensering av 16S rRNA-genen i prover från upp till 200 individer har visat att det dominerande orala taxonet tillhör fyla Firmicutes (genus *Streptococcus*, *Veillonella*, *Granulicatella*), Proteobakterier (genus *Neisseria*, *Haemophilus*), Actinobakterier (genus *Corynebacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*), Bacteroides (genus *Prevotella*, *Capnocytophaga*, *Porphyromonas*), Fusobakterier (genus *Fusobacterium*) och Spirocheter (genus *Treponema*) (2,8–10). Frekvent funna men ännu inte odlade fyla är GNO<sub>2</sub>, SR1 och TM7 [2, 6].

Även om vi nu har kunskap om det orala "core"-mikrobiomet, är det viktigt att hålla i minnet att till exempel dålig munhygien, protesbärande, immunosuppression, antibiotikabehandling, inläggning på sjukhus och att bli sängliggande signifikant förändrar sammansättningen av det orala mikrobiomet, till exempel genom att patogena respiratoriska oppor-

tunister och stafylokockarter etablerar sig [11, 12].

Med hjälp av högkapacitetssekvensering har mer än 75 svampsläkter upptäckts i det orala mykobiotomet, sekvenseringen har gjorts genom användande av primrar för svampars interna transkriberande spacer (ITS) [13, 14]. I dessa studier var *Candida*-arter det vanligaste fyndet (75–100 procent hos friska individer). Andra vanliga fynd var *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cryptococcus* [13, 14] och *Malassezia* [14].

Det orala viromet utgörs av både eukaryota virus och bakteriefager [15]. Metagenomiska studier på det orala viromet är fortfarande sällsynta. I en nyligen genomförd studie visade sig medlemmar ur virusfamiljerna *Herpesviridae* och *Papillomaviridae* vara de vanligaste fynden av humana DNA-virus [16].

### HÖGKAPACITETSSEKVENSERINGENS VIKTIGASTE BIDRAG

Högkapacitetssekvenseringens viktigaste bidrag är upptäckten av den enorma mångfald som utgör den orala mikrobiotan [3]. Dessutom kan mikrobiotan i en oral nisch variera betydligt mellan individer [10]. Därför är det viktigt att i longitudinella studier fastställa den mikrobiota som är förenad med hälsa, och sedan följa dess övergång från hälsa till sjukdom. Detta kommer att kunna påvisa mikrobiella förändringar som är associerade med sjukdom. En tvärsnittsstudie av ett begränsat antal individer kommer sannolikt att återspegla skillnader i mikrobiotan mellan hälsa och sjukdom, men på grund av den stora skillnaden mellan individer är det långt ifrån säkert att detta avspeglar en signifikant skillnad i mikrobiomet som man endast finner hos sjuka patienter.

”The Human Genome Project” visade att vårt genom inte innehåller alla gener som behövs för att den mänskliga kroppen ska fungera [4]. En individs normala mikrobiota innehåller betydligt fler gener som är nödvändiga för vårt välbefinnande än man hittills antagit. Genom evolutionen har människan utvecklats gemensamt med medlemmarna i mikrobiotan och utgör nu tillsammans en ”superorganism” [3]. På grund av denna sam-evolution har immunsystemet utvecklats tolerans mot den egna normalfloran. Det råder ett gynnsamt förhållande mellan normalfloran och människan som ska värderas högt, till exempel genom restriktiv användning av antibiotika.

Framför allt har normalfloras enorma mångfald definitivt gjort slut på det specifika sjukdomskoncept som under lång tid gällde för både karies och parodontitsjukdomen och som inledde en era med antimikrobiell behandling, och då särskilt av parodontala

sjukdomar. I den ekologiska plackhypotesen som Marsh [17] introducerade 1994 förklarade han hur flera representanter i den orala mikrobiotan bidrar till utvecklingen av karies och parodontit. Det gjorde han genom att visa på plackbildningen och betydelsen av dess sammansättning för utvecklandet av en mikrobiota vars samordnade aktiviteter överskrider nivån för upprätthållandet av en harmonisk relation till värden (kallas i dag för dysbios).

Nu krävs nya studier som inriktas på att förstå de funktionella egenskaperna hos mikrobiomet liksom interaktionen mellan bakterier och andra representanter i det orala mikrobiomet.

### ORALA INFEKTIONER

Orala infektioner orsakade av bakterier och svamp är vanligtvis endogena till sin natur och orsakade av vår normalflora. Kliniska virusinfektioner är å andra sidan antingen akut exogena eller kroniska (till exempel HIV) eller resultatet av en endogen reaktivering av virus (till exempel herpesvirus).

Den polymikrobiella karaktären och biofilmbildningen är typisk för tandinfektioner [18]. Bakterier i en biofilm uppvisar en viss okänslighet mot antibiotika [19]. Detta är ett resultat av biofilmens tillväxtmönster, antimikrobiella resistensgener i bakterierna och tolerans mot antibiotika. En tolerant bakterie växer inte i närvaro av antibiotika, men överlever och fortsätter att växa när medlet försvinner. Närvaro av resistensgener (till exempel betalaktamas) kan inaktivera antibiotika till den grad att också grannbakterier, som egentligen är känsliga, skyddas mot effekten. Mobila resistensgener kan överföras mellan bakterier i en biofilm. Slutligen är vilande eller sovande bakterier i en biofilm mindre känsliga för antibiotika, eftersom de saknar metabolisk aktivitet.

Följaktligen är mekanisk behandling förstahandsvalet vid sjukdomar orsakade av den dentala biofilmen, om så behövs kan det kompletteras med antibiotika, men dessa ska aldrig användas ensamt.

### INDIKATIONER OCH METODER FÖR PROVTAGNING OCH DIAGNOSTIK

#### Dentala abscesser

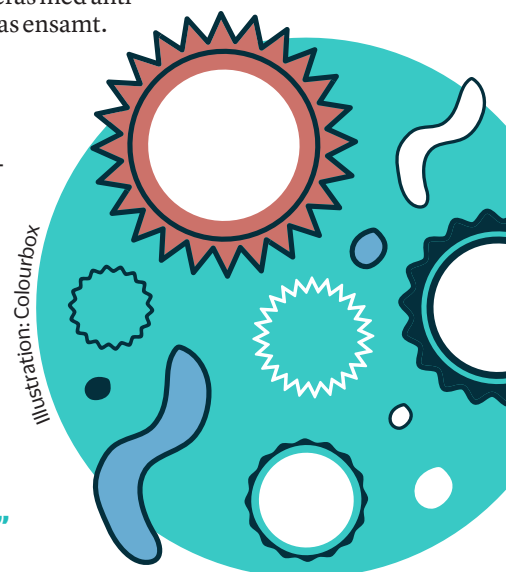
I ocomplicerade fall kan mekanisk behandling av infektionen vara tillräcklig för fullständig utläkning, medan nyttan av att använda antibiotika är ifrågasatt [20, 21]. Om antibiotika används, kan dessa väljas utifrån lokala riktlinjer för empirisk behandling [21, 22].

Provtagning för odling rekomen-

### Författare

→ biologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; Inst för laboratoriemedicin, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige.

**Ellen Frandsen Lau**, lektor, dr odont, PhD, Sektion för parodontologi, Institut för odontologi og oral sundhed, Faculty of Health, Aarhus universitet, Danmark.



**”Tills dags dato har mer än 700 bakteriearter identifierats i det orala bakteriomet och av dem har cirka hälften ännu inte odlats.”**

”Provtagning för odling rekommenderas för komplicerade infektioner när det föreligger en risk för spridning, eller när det finns symtom på en systemisk infektion.”

**Tabell 1. Rekommenderade diagnostiska metoder vid bakterie-, svamp- och virusinfektioner relaterat till infektionstyp**

Klinisk infektion	Provtagning	Primär diagnostisk metod
<b>Bakterie- och svampinfektioner</b>		
Oral mukositis ● Refraktära symtom ● Dåligt terapivärde ● Risk för systemisk svampinfektion	Provtagning av slemhinnan med skrap, provtagningspinne, imprint eller oral sköljvätska	Svampodling och mikroskopering (Bakterieodling)
Okomplicerad parodontit	Inget behov	-
Grav eller komplicerad parodontit/periimplantit som inte svarar på mekanisk behandling eller som är planerad för antibiotikabehandling	Prov med papperspoints	● Riktad nukleinsyradetektion ● Checkerboard DNA-analys ● Bakterieodling av parodontitpatogener
Okomplicerad periapikal abscess	Inget behov	-
Komplicerad allvarlig odontogen abscess ● Risk för spridning ● Allvarliga generella symtom ● Kvarstående eller recidiverande infektion trots adekvat symtom ● Immunsupprimerad patient ● Nyligen behandlad med antimikrobiellt medel	Aseptisk aspiration med spruta	Aerob och anaerob odling och resistensbestämning
Osteomyelit, kirurgiska komplikationer och andra djupa infektioner	Aseptisk aspiration med spruta och/eller biopsi om möjligt	● Aerob och anaerob bakterieodling och resistensbestämning ● Vid misstanke om svampinfektion: svampodling och riktad nukleinsyradetektion ● Vid misstanke om infektion av mykobakterier: mykobakteriell odling, färgning och riktad nukleinsyradetektion
<b>Virusinfektioner</b>		
Mukosala sår eller blåsor	Provtagning med provtagningspinne från lesionen	Nukleinsyradetektion, virusodling eller antigenetektion
Misstanke om Kaposi sarkom, oral hårig leukoplaki eller HPV-infektion	Biopsi	Histopatologisk analys för HPV och genotypning om det finns tillgängligt

deras emellertid för komplicerade infektioner när det föreligger en risk för spridning, eller när det finns symtom på en systemisk infektion. Detta för att identifiera mikroberna i abscessen, fastställa deras känslighet för olika antibiotika och försäkra sig om en optimal behandling (tabell 1). Andra indikationer för provtagning är kvarstående eller recidiverande infektioner samt infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar eller som nyligen varit inlagda på sjukhus eller fått antimikrobiell behandling, eftersom oväntade bakteriearter eller antibiotikaresistens kan förekomma hos dessa [11, 23].

Provtagningen ska ske antiseptiskt med stor noggrannhet för att undvika kontaminering av bakterier från slemhinnan utanför infektionens fokus [18, 24, 25]:

1. Desinficera området genom att skölja eller tvätta med klorhexidin.
2. Använd en steril spruta för att aspirera pus från abscessen eller rotkanalen. Överför provet aseptiskt till transportmediet som främjar växt av både aeroba och anaeroba bakterier.

3. Transportera provet till laboratoriet så fort som möjligt för att skapa gynnsamma förutsättningar för fynd av anaeroba bakterier.

Provtagningspinne ska inte användas för provtagning eftersom det då är nästan omöjligt att undvika kontaminering från slemhinnans bakterier, dessutom blir antalet funna bakterier oftast färre [24, 26].

Infektioner domineras av strikt anaeroba och fakultativt anaeroba bakterier från normalfloran [18, 24]. Fyla Firmicutes och Bacteroidetes utgör mer än 70 procent av fynden vid såväl odling som molekylära metoder [18]. Betraktat på artnivå, är vanliga fynd viridansstreptokocker (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis*), anaeroba gramnegativa stavar som *Prevotella*, *Porphyromonas* och *Fusobacterium* spp., anaeroba grampositiva kocker från släkterna *Parvimonas* eller *Peptostreptococci* och *Eikenella corrodens* [18, 24]. Mindre vanliga fynd är betahemolyserande streptokocker, enterokocker, stafylokker, enterobakterier (stavar) samt *Pseudomonas* och *Candida* [24, 25, 27]. ”Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOFMS)”



har kraftigt underlättat identifieringen av stammar som isolerats på fasta odlingsmedier [28].

Det är diskutabelt huruvida speciella arter i en polymikrobiell abscess är särskilt patogena och att den antimikrobiella behandlingen därför ska riktas speciellt mot dessa, eller om alla bakterierna är av samma betydelse [18]. Oavsett detta, är det viktigt att komma ihåg att förutom den odlingsbara floran som proverna innehåller, förekommer det långsamväxande, kräsna och mindre vanliga arter som kan passera utan att bli upptäckta, och också arter som ännu inte har odlats (identifierats).

### Andra allvarliga cervikofaciala infektioner

Vid misstankar om osteomyelit, aktinomykos, mykobakterieinfektion eller invasiv svampinfektion ska ett aseptiskt taget vävnadsprov (biopsi/nål-aspirat) eller aspirerat pus placeras i ett tomt sterilt provrör och skickas för odling. Dessutom ska ett vävnadsprov för histopatologisk analys alltid tas, vilket kan bidra till att ställa diagnos och till differentialdiagnostiken.

Mykobakterier växer inte på standardodlingsmedier för bakterier och kan inte färgas in med vanlig gramfärgning. Därför ska ett prov undersökas med *Mycobacterium*-odling, syrafast infärgning och PCR med mykobakteriespecifika DNA-prober.

Misstankar om *Actinomyces* måste anges i remissen till laboratoriet, så att de väljer att använda selektiva odlingsmedier och förlänger odlingstiden.

PCR med arts specifika prober, färgning och odling används för att ställa mikrobiologiska diagnoser av invasiva svampinfektioner såsom mukormykos, aspergillos, cryptococcus och histoplasmos. Vissa svampar, till exempel *Aspergillus*-arter, är vanligt förekommande i miljön. Därför kräver tolkningen av ett positivt fynd noggranna övervägningar.

### Parodontit

Den viktigaste indikationen för provtagning är en grav parodontit som inte har svarat på konventionell behandling inkluderande god munhygien. Provtagningen görs med papperspoints. Provanalysen görs med odling eller mot en panel av DNA-prober för arter associerade med grav parodontit, till exempel *Porphyromonas gingivalis* och *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [29]. Prover för analys med artspecifika DNA-prober med PCR eller checkerboard transporteras enkelt i sterila provrör. För att kunna göra en resistensbestämning måste bakterieodling genomföras. För detta ändamål sänks papperspoints i anaeroba transportmedium. Det är värt att notera att spirocheter inte kan odlas med standardmetoder. *Treponema denticola* identifieras aldrig i odlingsprover, men kan i stället hittas med molekylära metoder.

### Infektioner av mukosan

Oral candidainfektion är i grunden en klinisk diagnos. Lokala eller systemiska immunosuppressiva

tillstånd och störningar av normalfloran gynnar överväxt av *Candida* och därmed etablerandet av en klinisk infektion [30]. *C. albicans* är den dominerande arten och kan diagnostiseras både med odling och molekylära metoder av prover från munhålan [31, 32].

Provtagning kan vara till hjälp vid refraktära symtom, i fall av svagt terapi svar och när det föreligger risk för systemisk svampinfektion hos en immunosupprimerad patient. Prov för svampodling, och vid behov resistensbestämning, kan tas med provtagningspinne, skrap eller imprint av den sjuka slemhinnan eller biofilmen på intilliggande icke prolifererande vävnad. Alternativt kan oral sköljvätska användas. *Candida* är vanligtvis känsligt för klorhexidin och antimykotika som polyener och azoler. Observera dock att arter som *C. glabrata* och *C. krusei* vanligtvis är resistent mot azoler [30, 31].

Vid hyperplastisk candidos krävs biopsi för en histopatologisk diagnos, men också för differentialdiagnostik och diagnostik av eventuell annan samtidig slemhinnesjukdom. Med hjälp av speciella infärgningar, som Periodic acid-Schiff (PAS), kan candidahyfer visualiseras i vävnadsprover.

Eftersom *Candida* ingår i den orala normalfloran, är ett odlingsfynd av *Candida* inte detsamma som att en infektion föreligger. Rutindiagnostik med odling kan endast ge en välgrundad uppskattning av mängden *Candida* men kan inte säkert skilja mellan kolonisering och infektion. Vissa slemhinnesjukdomar, som lichen planus och epidermoid cancer, kan kliniskt likna candidos och lesionerna kan vara koloniserade av *Candida*. Därför måste klinikerna vid tolkning av ett odlingsfynd noggrant överväga eventuella differentialdiagnoser.

Bakteriers roll vid slemhinneinfektioner är troligen undervärderad. Speciellt har fynd av *Staphylococcus aureus* och betahämolyserande streptokocker rapporterats hos patienter med mukosala erytem, erosiva lesioner och sveda [33, 34]. De förekommer också ofta som fynd tillsammans med *Candida*, speciellt vid angulär cheilit, som är en klinisk diagnos. Vid behov av att kontrollera den lokala antimikrobiella behandlingen kan både svamp och bakterier odlas från prover tagna med provtagningspinne.

Riklig växt av *S. aureus* och betahämolyserande streptokocker hos en patient med symtom ska primärt behandlas med lokala desinfektionsmedel, till exempel klorhexidin. Koliforma bakterier (till exempel *Escherichia coli* och *Klebsiella spp*) eller *Pseudomonas* är vanligtvis transienta kolonisatorer utan att orsaka sjukdom och behöver därför inte behandlas med antibiotika [33].

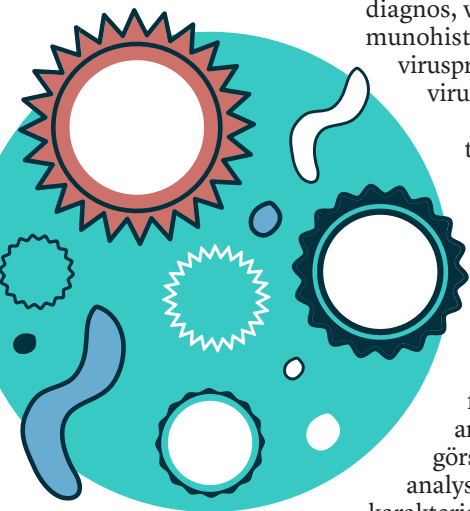
### Virusinfektioner

Infektioner av herpes simplexvirus typ 1 (HSV-1) och 2 (HSV-2), varicella-zoostervirus (VZV), cytomegalovirus och enterovirus manifesterar sig som blåsor eller sår i munslemhinnan [35]. Vanligtvis är

**”Den viktigaste indikationen för provtagning är en grav parodontit som inte har svarat på konventionell behandling inkluderande god munhygien.”**



**”Den största fördelen med odling är möjligheten att utföra resistensbestämning av bakterier och svamp.”**



en klinisk diagnos tillräcklig, men för differentialdiagnostik kan man ta prov med en provtagningspinne från lesionen och sedan göra en virusodling, artspecifik PCR/RT-PCR eller antigendetektion. Om man använder de väldigt känsliga nukleinsyrametoderna för analys och diagnostik, ska man vara noggrann med att endast ta prover vid korrekta kliniska misstankar. Annars riskerar man att felaktigt tolka signaler från asymtomatiska herpesvirus för att vara en infektion.

Om man misstänker Kaposi sarkom eller hårig leukoplaki, ska en biopsi tas för histopatologisk diagnos, vilken också kan kompletteras med immunohistokemi med antikroppar specifika mot virusproteiner, eller *in situ*-hybridisering med virusspecifika prover.

Till dags dato har över 200 olika genotyper av humana papillomvirus (HPV) identifierats. Det är välkänt att HPV är en orsak till orala vårtor och kondylom [35], fokal epitelial hyperplasi (HPV-genotyperna 13 och 32) [36] och för att vara associerat med en del skivepitelcancer i munhålan och orofarynx (onkogen HPV-genotyper, särskilt HPV 16) [37]. För att bestämma HPV-genotyp finns molekylära metoder att tillgå som analyserar vävnads- och borstprover. I dag görs inte detta rutinmässigt, men det är en analys som blir vanligare som del i en utökad karakterisering av skivepitelcancer i huvudhalsregionen, eftersom HPV-status kan ha inflytande på val av behandling och prognos.

Immunsupprimerade patienter har ökad mottaglighet för Kaposi sarkom-associerade herpesvirusinfektioner, hårig leukoplaki kopplad till Epstein-Barrvirus och cytomegalovirus-inducerade slemhinnelesioner. På samma sätt kan en ovanligt svår eller vitt spridd HSV, VZV eller HPV-infektion vara en utmaning för ett defekt immunförsvar. Därför ska fynd av dessa tillstånd hos tidigare friska patienter alltid medföra en vidare undersökning för att utesluta HIV eller andra orsaker till nedsatt immunförsvar.

#### ATT SKRIVA REMISSEN

Prover för orala bakterier och svampar utgör en diagnostisk utmaning. Proverna är praktiskt tagit alltid polymikrobiella och består av den orala normalfloran både vid hälsa och sjukdom. Därför är det extremt viktigt att förmedla all erforderlig information till laboratoriet, så att de kan optimera både odlingsförhållanden och remissvar.

Nödvändig information inkluderar typ av prov (slemhinneprov, biopsi eller aspirerat pus), kliniskt grundad misstanke om speciella bakterier eller svampar och en klinisk diagnos. Baserat på remissen beslutar laboratoriet om vilka odlingsmetoder som ska användas. Pusprover och djuptagna prover

odlas både aerobt och anaerobt, medan ytliga prover från oral slemhinna endast odlas aerobt. Genom att känna till de kliniska förhållandena och typ av prov kan laboratoriet använda selektiva odlingsmedia för att öka möjligheterna att upptäcka vissa bakterier, inkluderande arter som *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Tannerella* och *Actinomyces*, eller i fall av parodontit *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Remissen har stor betydelse för hur odlingsfynden rapporteras. Fynd av oral normalflora i ytliga slemhinneprov betyder frånvaro av patogena bakterier, men samma fynd från en normalt steril lokalisering, till exempel ben eller tandpulpa, betyder att den sterila vävnaden har koloniserats eller infekterats av mikrober från normalfloran. I det första fallet svarar laboratoriet vanligtvis att de funnit en normal flora, i det senare fallet kommer de mest framträdande bakterierna att rapporteras tillsammans med en resistensbestämning. I svar på slemhinneprover rapporteras endast bakterier som normalt inte ingår i den orala mikrofloran och kraftig växt av *Candida* som separata fynd med en antimikrobiell känslighetsanalys. Om odling av parodontitbakterier behövs, ska provet skickas till ett laboratorium specialiserat på oral mikrobiologi.

#### SAMMANFATTNING

Den enorma mångfalden av bakterier i den orala mikrobiotan och biofilmsbildningen har betydelse för behandlingen av orala infektioner. Mikrobiologisk provtagning är indicerad vid allvarliga och refraktära infektioner. Odling är fortfarande rutinetoden vid diagnostik av infektioner som orsakats av orala bakterier eller svamp, medan metoder för detektering av nukleinsyra är vanliga inom virusdiagnostiken. Den största fördelen med odling är möjligheten att utföra resistensbestämning av bakterier och svamp. Även om ett laboratoriesvar inte är tillgängligt vid introduktionen av en antimikrobiell behandling i akuta fall, kan ett prov hjälpa till att i ett senare skede förändra inriktningen om terapivaret är dåligt. Under alla omständigheter möjliggör odlingsprov en utredning av det lokala antimikrobiella resistensmönstret. Därför ska laboratorierna kontinuerligt samla på sig resistensdata för de bakterier som dominerar i prover från dentala infektioner. Detta är väldigt viktigt för att möjliggöra upprättandet av korrekta behandlingsriktlinjer för antibiotikaanvändning.

I och med de senaste framstegen inom högkapacitetssekvensering kan det komma att bli möjligt att detektera en större andel av mikrobiotan och dess resistensgener. I framtiden kan det leda till kostnadseffektiva diagnostiska molekylärmetoder som kan användas av kliniska mikrobiologiska laboratorier. Hur dessa resultat sedan ska tolkas och tillämpas inför behandlingsbeslut kommer att behöva klargöras i framtida studier av det orala mikrobiomet vid såväl hälsa som sjukdom.



## ENGLISH SUMMARY

*Oral microbiology in the microbiome era – when, how and why perform microbiological diagnostics*  
Hanna Välilmaa, Inga Fröding and Ellen Frandsen Lau  
*Tandläkartidningen* 2019; 111 (5): 62–7

Knowledge concerning the oral microbiota has increased greatly during the past decade, after the introduction of high-throughput sequencing technologies. These culture-independent technologies have enabled the detection of the as yet uncultured bacterial species that make up about half of the 700 species identified in the oral microbiome. Similarly, the oral microbiome has been shown to be much more diverse than previously expected. Currently, studies are underway to clarify the differences between the microbiome in health and di-

sease with regard to both the species involved and the functional properties of the microbiome. The implications for disease management and diagnostics still remain undetermined.

Culture is still the preferred diagnostic method both for bacterial and fungal infections. The benefit of using culture is that it enables identification of multiple species and antimicrobial susceptibility testing. Nucleic acid detection methods have become increasingly available for the detection of a number of suspected periodontal pathogens, as well as for diagnostics of viral infections. Microbiological diagnostics are not routinely needed but it may be helpful in complicated or refractory infections and in differential diagnostics. ●

## Referenser

- Lederberg J, McCray AT. 'Ome sweet' omics – a genealogical treasury of words. *Scientist* 2001; 15(8): 8–10.
- Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res* 2013 Mar; 69(1): 137–43.
- Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016 Nov 18; 221(10): 657–66.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007 Oct 18; 449(7164): 804–10.
- Chen T, Yu WH, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford)* 2010 Jun 6; 2010: baq013.
- Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010 Oct; 192(19): 5002–17.
- Human Oral Microbiome Database (HOMD). 2018. Available at: <http://www.homd.org>. Accessed April, 2018.
- Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005 Nov; 43(11): 5721–32.
- Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol* 2009 Dec 15; 9: 259-2180-9-259.
- Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol* 2012 Jun 14; 13(6): R42-2012-13-6-r42.
- Tada A, Hanada N. Opportunistic respiratory pathogens in the oral cavity of the elderly. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010 Oct; 60(1): 1–17.
- O'Donnell LE, Smith K, Williams C, Nile CJ, Lappin DF, Bradshaw D et al. Dentures are a reservoir for respiratory pathogens. *J Prosthodont* 2016 Feb; 25(2): 99–104.
- Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog* 2010 Jan 8; 6(1): e1000713.
- Dupuy AK, David MS, Li L, Heider TN, Peterson JD, Montano EA et al. Redefining the human oral mycobiome with improved practices in amplicon-based taxonomy: discovery of *Malassezia* as a prominent commensal. *PLoS One* 2014 Mar 10; 9(3): e90899.
- Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the oral microbiome: beyond bacteria. *Trends Microbiol* 2017 May; 25(5): 362–74.
- Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014 Sep 10; 12: 71-014-0071-7.
- Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* 1994 Jul; 8(2): 263–71.
- Siqueira JF Jr, Rocas IN. Microbiology and treatment of acute apical abscesses. *Clin Microbiol Rev* 2013 Apr; 26(2): 255–73.
- Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014 Sep; 78(3): 510–43.
- Kumari S, Mohanty S, Sharma P, Dabas J, Kohli S, Diana C. Is the routine practice of antibiotic prescription and microbial culture and antibiotic sensitivity testing justified in primary maxillofacial space infection patients? A prospective, randomized clinical study. *J Craniomaxillofac Surg* 2018 Mar; 46(3): 446–52.
- Martins JR, Chagas OL Jr, Velasques BD, Bobrowski AN, Correa MB, Torriani MA. The use of antibiotics in odontogenic infections: what is the best choice? A systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2017 Dec; 75(12): 2606.e1–2606.e11.
- Wang J, Ahani A, Pogrel MA. A five-year retrospective study of odontogenic maxillofacial infections in a large urban public hospital. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005 Sep; 34(6): 646–9.
- Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Past administration of beta-lactam antibiotics and increase in the emergence of beta-lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000 Feb; 89(2): 186–92.
- Robertson D, Smith AJ. The microbiology of the acute dental abscess. *J Med Microbiol* 2009 Feb; 58(Pt 2): 155–62.
- Dahlén G. Etiologi och mikrobiologisk diagnostik av orala infektioner. Information från Läkemiddelverket 2014(1): 32–5.
- Lewis MA, MacFarlane TW, McGowan DA. A microbiological and clinical review of the acute dentoalveolar abscess. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990 Dec; 28(6): 359–66.
- Hjelm K, Grönholm L, Richardson R. Hammasperäisten paiseiden mikrobiologia. Suomen Hammaslääkärilehti 2012(10): 28–37.
- Barba MJ, Fernandez A, Oviano M, Fernandez B, Velasco D, Bou G. Evaluation of MALDI-TOF mass spectrometry for identification of anaerobic bacteria. *Anaerobe* 2014 Dec; 30: 126–8.
- Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014 Jan; 35(1): 3–11.
- Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis – clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol* 2011 Nov; 37(4): 328–36.
- Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol* 2000 2009 Feb; 49: 39–59.
- Diaz PI, Hong BY, Dupuy AK, Strausbaugh LD. Mining the oral mycobiome: Methods, components, and meaning. *Virulence* 2017 Apr 3; 8(3): 313–23.
- Dahlen G. Bacterial infections of the oral mucosa. *Periodontol* 2000 2009 Feb; 49: 13–38.
- McCormack MG, Smith AJ, Akram AN, Jackson M, Robertson D, Edwards G. *Staphylococcus aureus* and the oral cavity: an overlooked source of carriage and infection? *Am J Infect Control* 2015 Jan; 43(1): 35–7.
- Fatahizadeh M. Oral manifestations of viral infections. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2017 Sep; 25(2): 163–70.
- Said AK, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Focal epithelial hyperplasia – an update. *J Oral Pathol Med* 2013 Jul; 42(6): 435–42.
- Syrjanen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010 Oct; 21 Suppl 7: vii243–5.