



Dari Konsep Satu Jenis Patogen *S. mutans* ke Interaksi Mikrobioma - Perubahan Paradigma untuk Metode Pencegahan ECC yang Lebih Efektif From the Concept of a Single Pathogen *S. mutans* to Microbiome Interactions - A Paradigm Shift for More Effective ECC Prevention Methods

Paulina N. Gunawan,¹ Endang W. Bachtiar,² Mochamad F. Rizal³

¹Program Studi Doktorat Ilmu Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

²Departemen Biologi Oral dan Pusat Penelitian *Oral Science* Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

³Departemen Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Email: paulinagunawan79@gmail.com

Received: September 15, 2025; Accepted: November 19, 2025; Published online: November 23, 2025

Abstract: Early childhood caries (ECC) remains a progressive and multifactorial oral health problem in children. For decades, *Streptococcus mutans* has been regarded as the primary pathogen due to its acidogenicity, aciduricity, and strong biofilm-forming ability. However, emerging evidence indicates that ECC is a polymicrobial disease influenced by complex interactions within the oral microbial community. Dental biofilm functions as a dynamic ecosystem where microorganisms interact, exchange metabolites, and adapt to environmental changes. Disruption of this ecological balance can shift the biofilm from a healthy to a dysbiotic and cariogenic state. Other species such as *S. wiggsiae*, utilizing the fructose-6-phosphate shunt pathway and *S. sputigena*, which forms “superstructure” biofilms with *S. mutans* have been shown to enhance ECC severity. Conversely, protective bacteria including *Rothia* spp., *C. matruchotii*, *S. sanguinis*, and *S. oralis* help maintain plaque pH and biofilm balance. Understanding the dynamic interplay between pathogenic and protective bacteria underscores the need for microbiome-based preventive strategies, such as probiotics, nitrate supplementation, and personalized risk assessment. This approach may provide a more effective and sustainable prevention method compared with conventional strategies. In conclusion, by understanding ECC as a polymicrobial disease that is influenced by the dynamic of pathogenic and protective bacteria, prevention strategies based on microbioma can be chosen as a more effective solution than the conventional strategies focusing solely on the elimination of *S. mutans*.

Keywords: early childhood caries; oral microbiome; protective bacteria; biofilm.

Abstrak: *Early childhood caries* (ECC) merupakan masalah kesehatan gigi anak yang progresif dan multifaktorial. Selama beberapa dekade, *Streptococcus mutans* dianggap sebagai patogen utama karena sifat asidogenik, asidurik, dan kemampuannya membentuk biofilm. Bukti terkini menunjukkan bahwa ECC merupakan penyakit polimikroba yang dipengaruhi oleh interaksi kompleks komunitas oral. Biofilm gigi berperan penting sebagai ekosistem dinamis tempat bakteri berinteraksi, bertukar metabolit, dan beradaptasi terhadap perubahan lingkungan. Ketidakseimbangan dalam komunitas biofilm dapat menggeser kondisi dari sehat menjadi disbiotik dan kariogenik. Spesies lain seperti *S. wiggsiae* dengan jalur *fructose-6-phosphate shunt*, *S. sputigena* yang membentuk “superstructure” biofilm bersama *S. mutans*, terbukti meningkatkan keparahan ECC. Sebaliknya, bakteri protektif seperti *Rothia* spp., *C. matruchotii*, *S. sanguinis*, dan *S. oralis* berperan menjaga pH plak dan keseimbangan biofilm. Pemahaman terhadap dinamika antara bakteri patogen dan protektif ini menekankan perlunya strategi pencegahan berbasis mikrobioma, seperti probiotik, suplementasi nitrat, dan analisis risiko personal. Simpulan studi ini ialah dengan memahami ECC sebagai penyakit polimikroba yang dipengaruhi oleh dinamika bakteri patogen dan protektif maka dapat dilakukan pencegahan yang berbasis mikrobioma yang lebih efektif dibandingkan strategi konvensional yang hanya berfokus pada eliminasi *S. mutans*.

Kata kunci: *early childhood caries*; mikrobioma oral; *Streptococcus mutans*; bakteri protektif; biofilm

PENDAHULUAN

Early childhood caries (ECC) merupakan masalah kesehatan gigi anak yang masih sering ditemukan dan bersifat destruktif. Selama ini, *Streptococcus mutans* dianggap patogen utama, karena kemampuannya memproduksi asam (asidogenik), bertahan dalam lingkungan asam (asidurik), dan membentuk biofilm yang melekat kuat pada permukaan gigi,¹ namun bukti terkini menunjukkan bahwa penyakit ini melibatkan komunitas polimikroba yang mengalami *dysbiosis*.^{2,3}

Selain bakteri patogen, terdapat mikroorganisme komensal dengan potensi protektif yang berperan menjaga keseimbangan biofilm oral. Kemajuan dalam penelitian mikrobioma oral telah menantang model “satu patogen” ini. Hipotesis plak ekologi dan versi lanjutannya menyatakan bahwa karies merupakan hasil dari perubahan komunitas mikroba akibat faktor lingkungan, khususnya asupan karbohidrat yang sering dan penurunan pH saliva.^{4,5}

Tinjauan ini bertujuan untuk menyoroti bakteri kariogenik lain selain *S. mutans* serta memperkenalkan spesies bakteri yang berperan dalam mencegah terjadinya ECC melalui mekanisme preventif, seperti peningkatan pH atau kompetisi biologis. Pemahaman terhadap kompleksitas interaksi mikroba ini sangat penting untuk pengembangan strategi pencegahan dan penatalaksanaan karies yang lebih efektif dan berbasis mikrobioma.

METODE PENELITIAN

Literatur dikumpulkan melalui penelusuran terarah di beberapa basis data elektronik utama, termasuk PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Pencarian dilakukan untuk mengidentifikasi publikasi yang membahas hubungan antara *Streptococcus mutans*, interaksi mikrobioma oral, serta mekanisme patogenesis dan pencegahan ECC. Kata kunci yang digunakan meliputi: “*early childhood caries*”, “*Streptococcus mutans*”, “*oral microbiome*”, “*biofilm*”, “*Rothia*”, “*Prevotella*”, “*Selenomonas sputigena*”, dan “*Candida albicans*”.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, *review*, atau studi eksperimental yang relevan dengan patogenesis, interaksi antarspesies mikroba, atau peran bakteri protektif terhadap ECC. Artikel yang tidak memiliki keterkaitan langsung dengan mikrobioma oral, berupa laporan kasus tunggal, abstrak konferensi tanpa teks penuh, atau publikasi non-ilmiah dikeluarkan. Literatur yang diperoleh diseleksi berdasarkan relevansi terhadap topik dan kejelasan metodologi, sehingga diperoleh 42 artikel utama yang digunakan dalam bahasan.

HASIL PENELITIAN DAN BAHASAN

Terdapat beberapa jenis bakteri penyebab ECC di luar *S. Mutans*, yaitu *Scardovia wiggsiae* dan *Selenomonas sputigena*.

Secara konsisten *S. wiggsiae* ditemukan pada anak dengan ECC, bahkan tanpa kehadiran *S. mutans*.⁶ Bakteri ini bersifat asidogenik dan asidurik, serta prevalensinya tinggi pada karies berat.⁷ Biofilm *S. wiggsiae* menunjukkan struktur mikrokapiler kompleks yang mendukung difusi nutrient.⁸ Secara metabolik, *S. wiggsiae* menggunakan jalur *fructose-6-phosphate phosphoketolase* (F6PPK), yang berbeda dengan jalur glikolisis *S. mutans*.^{9,10}

Jalur F6PPK merupakan jalur metabolisme karbohidrat yang sering disebut “*bifid shunt*”. Jalur ini memecah *fructose-6-phosphate* melalui enzim fosfoketolase menjadi asetil-fosfat dan intermediat triose, menghasilkan kombinasi produk fermentasi berupa asetat dan laktat, serta menghasilkan rasio fosforilasi oksidatif (PO-ATP) yang berbeda dibandingkan jalur homofermentatif yang hanya menghasilkan laktat.^{11,12} Pemanfaatan F6PPK memungkinkan *S. wiggsiae* menghasilkan proporsi asetat yang lebih besar relatif terhadap laktat sehingga meningkatkan total produksi asam dan menurunkan pH lingkungan.¹⁰ Analisis ultrastruktural dan studi biofilm klinis menunjukkan bahwa *S. wiggsiae* mampu membentuk biofilm yang padat dengan arsitektur mikrokapiler yang memfasilitasi difusi nutrien dan akumulasi metabolit asam—kondisi yang mendukung persistensinya dalam lesi karies, terutama pada anak dengan ECC.^{13,14}

S. sputigena merupakan bakteri anaerob bergerak dan berflagela¹⁵ yang membentuk biofilm superstruktur bersama *S. mutans*, yang memperkuat produksi asam dan memperparah ECC.¹⁶

Dalam uji klinis dan eksperimen spasial (microscopy 3-D + model in vivo), ditemukan bahwa saat *S. sputigena* hadir bersama *S. mutans*, bakteri tersebut dapat terperangkap dalam matriks glukukan (EPS) yang disintesis oleh *S. mutans*, kehilangan motilitas lokal tetapi aktif membelah diri sehingga menyusun pola organisasi seluler berulang yang disebut *honeycomb-like multicellular superstructure*. Superstruktur ini selanjutnya akan mengepung koloni *S. mutans* dan mempertebal EPS lokal, sehingga memperlambat difusi buffer dan ion netralisasi ke interior struktur; mengepung asam yang dihasilkan *S. mutans*; dan menciptakan lingkungan sangat asam yang memperkuat demineralisasi enamel.

Pada penelitian yang menggunakan model hewan dan eksperimen ko-kultur ditemukan bahwa walau *S. sputigena* sendiri tidak bisa menimbulkan lesi karies berat, ko-infeksi *S. sputigena* dan *S. mutans* menghasilkan lesi email yang jauh lebih luas dan tingkat keparahan karies yang lebih tinggi. Fenomena ini membuktikan sifat *pathobiont S. spugetina* yang mampu memodulasi virulensi komunitas.¹⁶

Terkait dengan ECC, dikenal beberapa jenis bakteri dengan potensi protektif, yaitu *Rothia spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus sanguinis* dan *Streptococcus oralis*.

Genus *Rothia* (terutama *Rothia dentocariosa* dan *Rothia mucilaginosa*) dilaporkan lebih dominan pada anak bebas karies dibandingkan anak dengan *early childhood caries* (ECC).¹⁷ *Rothia spp.* berperan protektif terhadap proses kariogenesis melalui beberapa mekanisme metabolik yang mendukung stabilitas ekosistem rongga mulut. Pertama, aktivitas enzim urease yang dimilikinya menghidrolisis urea menjadi amonia dan karbonat, yang meningkatkan kapasitas bufer saliva serta menetralkan asam hasil fermentasi karbohidrat.^{18,19} Proses penetralan asam ini penting karena membantu mempertahankan pH plak di atas ambang kritis demineralisasi enamel (pH $\pm 5,5$), mengurangi kehilangan mineral gigi, serta menghambat pertumbuhan bakteri asidogenik seperti *Streptococcus mutans*.²⁰ Kedua, *Rothia* juga termasuk dalam kelompok *nitrate-reducing bacteria* (NRB) yang dapat mereduksi nitrat menjadi nitrit dan selanjutnya menghasilkan oksida nitrogen (NO), senyawa dengan efek antimikroba dan regulasi pH yang berpotensi menekan kolonisasi bakteri kariogenik.^{21,22} Dengan demikian, keberadaan *Rothia* di lingkungan oral berkontribusi dalam menjaga homeostasis mikrobiota, mencegah dominasi komunitas patogenik penyebab karies, serta berpotensi memberikan manfaat sistemik melalui peningkatan bioavailabilitas NO.

Corynebacterium matruchotii berfungsi sebagai *scaffold* dalam biofilm supragingiva. Analisis imaging 3D menunjukkan bakteri ini membentuk struktur *hedgehog* yaitu arsitektur biofilm khas yang ditandai oleh inti (*core*) filamen *C. matruchotii* yang dikelilingi oleh lapisan bakteri lain seperti *Streptococcus*, *Rothia*, dan *Neisseria*.^{23,24} Organisasi radial ini menjaga stabilitas lingkungan mikro dengan menciptakan gradien oksigen, pH, dan nutrisi yang seimbang, sehingga memungkinkan koeksistensi antara spesies asidogenik dan protektif tanpa menyebabkan dominasi patogenik.²¹ Kehadiran *C. matruchotii* dilaporkan lebih tinggi pada individu bebas karies dibandingkan penderita ECC, sehingga diduga berperan dalam menjaga homeostasis plak dan mencegah kolonisasi bakteri kariogenik secara berlebihan.¹⁷

Streptococcus sanguinis bersifat antagonistik terhadap *S. mutans* dengan menghasilkan H₂O₂ dan memanfaatkan arginin untuk menghasilkan amonia melalui jalur arginine deiminase system (ADS), sehingga meningkatkan pH plak.²⁵

Sebagai *pioneer species*, *Streptococcus oralis* mampu menghasilkan H₂O₂ yang menghambat pertumbuhan *Candida* dan bakteri patogen lain. Selain itu, kemampuannya berinteraksi dengan mukus dan membentuk biofilm awal mendukung kolonisasi komunitas eubiotik.²⁶ Pembentukan biofilm awal oleh *S. oralis* berperan penting dalam membangun ekosistem oral yang seimbang. Struktur biofilm ini menjadi fondasi bagi kolonisasi spesies komensal lain yang berperan protektif, sekaligus membatasi ruang dan nutrisi bagi mikroorganisme patogen. Dengan demikian, biofilm awal berkontribusi terhadap stabilitas komunitas eubiotik dan pencegahan disbiosis.²⁶⁻²⁸

Dalam hal dinamika komunitas mikrobioma pada anak, ECC merupakan hasil interaksi kompleks antara patogen dan protektif. Media kultur baru seperti *nutrient-enriched*

microbiological medium (NEMM) telah memungkinkan isolasi lebih banyak spesies oral, termasuk bakteri protektif yang sebelumnya sulit dikultur, sehingga memperluas pemahaman tentang ekologi rongga mulut anak.²⁹ Pada terobosan berbasis mikrobioma dalam upaya preventif, perlu dipahami bahwa ekosistem oral tidak hanya dipengaruhi oleh *S. mutans* tetapi juga oleh bakteri lain, baik patogen maupun protektif, yang membuka peluang strategi pencegahan dan terapi berbasis ekologi mikrobioma. Pendekatan ini mencakup upaya untuk mempertahankan keseimbangan komunitas mikroba melalui penggunaan probiotik dan prebiotik oral yang mendukung pertumbuhan spesies protektif seperti *Streptococcus salivarius*, *Rothia*, atau *Corynebacterium*, serta modulasi biofilm agar tetap dalam keadaan eubiotik yang tidak mendukung kolonisasi patogen. Selain itu diperlukan juga pendekatan nutrisi dengan suplementasi nitrat, targeting biofilm patogen, serta pendekatan *personalised dentistry*, yaitu penerapan strategi pencegahan dan terapi yang disesuaikan dengan profil mikrobioma dan karakteristik individu. Dalam konteks ini, analisis metagenomik dan metabolomik berperan penting sebagai dasar ilmiah untuk mengidentifikasi biomarker mikrobioma, memungkinkan deteksi dini risiko karies dan personalisasi intervensi preventif.^{21,30,31}

Beberapa spesies dengan potensi protektif, seperti *Rothia* spp. dan *Streptococcus sanguinis*, telah dikembangkan sebagai kandidat probiotik oral. Saat ini, formulasi probiotik oral umumnya tersedia dalam bentuk tablet hisap, semprotan mulut, maupun sediaan cair, yang dirancang agar mikroorganisme dapat berkolonisasi di rongga mulut dan berinteraksi langsung dengan biofilm oral.³¹⁻³³ Beberapa produk komersial telah menggunakan spesies *Streptococcus salivarius* K12 atau M18, sementara penelitian terhadap *Rothia* dan *S. sanguinis* masih dalam tahap pra-klinis namun menunjukkan potensi serupa dalam menekan kolonisasi patogen dan menyeimbangkan komunitas mikrobioma.^{32,33}

Pendekatan nutrisi dengan menggunakan konsumsi diet kaya nitrat (misalnya sayuran berdaun hijau dan bit) terbukti meningkatkan aktivitas bakteri *nitrate-reducing* di rongga mulut, termasuk *Rothia* dan *Neisseria* spp., yang menghasilkan nitrit dan nitrik oksida.^{34,35} Telah dilaporkan bahwa NO tidak hanya memiliki efek vasodilatasi sistemik tetapi juga bersifat antimikroba lokal, sehingga berpotensi menekan dominasi bakteri kariogenik dalam biofilm pada anak dengan risiko ECC.

Strategi terapi masa depan juga dapat diarahkan untuk mengganggu struktur biofilm yang mendukung patogen. Misalnya, *Corynebacterium matruchotii* membentuk struktur “*hedgehog*” yang berasosiasi dengan biofilm sehat.^{17,23} Struktur biofilm yang mendukung kesehatan umumnya dicirikan oleh organisasi spasial yang seimbang antara spesies asidogenik dan protektif, disertai gradien oksigen dan pH yang stabil, sehingga mencegah dominasi bakteri kariogenik. Sebaliknya, struktur yang tidak mendukung kesehatan memiliki akumulasi padat bakteri asidogenik di inti biofilm, penurunan difusi oksigen, dan penurunan pH lokal yang memicu demineralisasi email.^{21,23,36} Untuk mencapai struktur biofilm yang sehat, diperlukan upaya modulasi ekologi mikrobioma, seperti menjaga keseimbangan nutrisi dan pH saliva, penggunaan prebiotik atau probiotik yang memperkuat spesies komensal seperti *C. matruchotii*, *Rothia*, dan *S. sanguinis*, serta intervensi non-bakterisidal yang menargetkan adhesi dan komunikasi antarspesies (misalnya penghambatan quorum sensing). Pendekatan ini tidak berfokus pada eradikasi mikroba, melainkan pada rekonstruksi komunitas biofilm agar tetap dalam kondisi eubiotik dan resisten terhadap kolonisasi patogen.^{21,36,37}

Pendekatan melalui *personalised dentistry* Profil mikrobioma anak dengan ECC berbeda dengan anak bebas karies pada anak dengan ECC. Komunitas mikrobioma cenderung didominasi oleh bakteri asidogenik dan asidurik, seperti *Streptococcus mutans*, *Scardovia wiggsiae*, dan *Selenomonas* spp., serta penurunan proporsi bakteri protektif seperti *Rothia*, *Streptococcus sanguinis*, dan *Corynebacterium* spp. Ketidakseimbangan ini mencerminkan kondisi disbiosis yang meningkatkan risiko demineralisasi gigi.^{3,38,39} Analisis berbasis metagenomik memungkinkan karakterisasi mikrobioma hingga tingkat spesies dan gen fungsional, termasuk deteksi gen yang terkait dengan produksi asam, toleransi asam, atau biofilm kariogenik. Dengan

pendekatan ini, profil mikrobioma seorang anak dapat digunakan sebagai biomarker risiko karies personal, sehingga strategi pencegahan—misalnya pemilihan probiotik, pola diet, atau frekuensi kontrol klinis—dapat disesuaikan secara individual berdasarkan komposisi mikrobioma masing-masing.^{21,40,41}

Secara keseluruhan, hasil pembahasan ini menunjukkan bahwa keseimbangan antara spesies protektif seperti *Rothia* dan *Corynebacterium* dengan spesies asidogenik berperan penting dalam menjaga stabilitas ekosistem plak dan mencegah terjadinya disbiosis pada ECC. Interaksi metabolik, termasuk produksi alkali melalui aktivitas urease dan reduksi nitrat, serta pembentukan struktur biofilm yang terorganisasi seperti *hedghog*, merupakan faktor kunci dalam mempertahankan lingkungan oral yang resisten terhadap kolonisasi patogen kariogenik. Pemahaman terhadap mekanisme-mekanisme ini memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan strategi pencegahan karies yang berfokus pada restorasi keseimbangan mikrobiota, bukan sekadar eliminasi bakteri penyebab.

SIMPULAN

Early childhood caries ECC bukan hanya disebabkan oleh *S. mutans*. Patogen seperti *S. wiggsiae* dan *S. sputigena* berperan penting dalam terjadinya ECC, sehingga keberadaan bakteri protektif seperti *Rothia*, *Corynebacterium*, *S. sanguinis*, dan *S. oralis* dalam menjaga keseimbangan biofilm sangatlah penting. Peran *Rothia* sebagai urease-producer sekaligus *nitrate-reducing bacteria* menunjukkan potensi besar dalam menjaga homeostasis rongga mulut. Pemahaman yang lebih dalam mengenai bakteri protektif dapat membuka peluang pencegahan berbasis mikrobioma sejak usia dini. Penelitian lebih lanjut, terutama mengenai aplikasi probiotik berbasis mikrobioma anak dan modulasi nitrat, berpeluang dalam pencegahan ECC secara lebih efektif dan berkelanjutan.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Livne S, Simantov S, Rahmanov A, Jeffet U, Sterer N. Hydroxyethyl cellulose promotes the mucin retention of herbal extracts active against *Streptococcus mutans*. *Materials*. 2022;15(13):4652. Doi:10.3390/ma15134652
2. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*. 2011;90(3):294–303. Doi:10.1177/0022034510379602
3. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47722. Doi:10.1371/journal.pone.0047722
4. Prabhu Matondkar SP, Yavagal C, Kugaji M, Bhat KG. Quantitative assessment of *Scardovia wiggsiae* from dental plaque samples in severe early childhood caries and caries-free children. *Anaerobe*. 2020;62:102110. Doi:10.1016/j.anaerobe.2019.102110
5. Tantikalchan S, Mitakul K. Association between *Bifidobacterium* and *Scardovia wiggsiae* and caries-related factors in severe early childhood caries and caries-free children: a quantitative real-time PCR study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022;23(3):437–47. Doi:10.1007/s40368-022-00702-0
6. Tanner ACR, Mathney JMJ, Kent RL, Chalmers NI, Hughes CV, Loo CY, et al. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1464–74. Doi:10.1128/JCM.02427-10
7. Zhang J, Xu X. Recent research progress in the relationship between *Lactobacillus* and dental caries. *J Sichuan Univ Med Sci*. 2023;54(2):xxx–xxx. Chinese. Doi:10.12182/20220960103
8. Kressirer CA, Chen T, Lake Harriman K, Frias-Lopez J, Mira A, Belda-Ferre P, et al. Ultrastructure and function of *Scardovia wiggsiae* biofilms. *Microorganisms*. 2020;8(6):807. Doi:10.3390/microorganisms8060807
9. Busscher HJ, Bos R, van der Mei HC. Initial microbial adhesion is a determinant for the strength of biofilm adhesion. *FEMS Microbiol Lett*. 1995 May 15;128(3):229–34. doi: 10.1111/j.1574-6968.1995.tb07529.x
10. Kameda M, Abiko Y, Washio J, Tanner ACR, Kressirer CA, Mizoguchi I, Takahashi N. Sugar metabolism of *Scardovia wiggsiae*, a novel caries-associated bacterium. *Front Microbiol*. 2020;11:479. Doi:10.3389/fmicb.2020.00479
11. Palframan RJ, Gibson GR, Rastall RA. Development of a quantitative tool for the comparison of the prebiotic

- effect of dietary oligosaccharides. *J Appl Microbiol.* 2003;95(2):353–60. Doi:10.1046/j.1472-765X.2003.01398.x
12. Modesto M, Checcucci A, Mattarelli P. Identification of bifidobacteria by the phosphoketolase assay. *Methods Mol Biol.* 2021;2278:141–8. Doi:10.1007/978-1-0716-1274-3_12
 13. Kressirer CA, Smith DJ, King WF, Dobeck JM, Starr JR, Tanner ACR. *Scardovia wiggsiae* and its potential role as a caries pathogen. *J Oral Biosci.* 2017;59(1):1–7. Doi:10.1016/j.job.2017.05.002
 14. Kanasi E, Johansson I, Lu SC, Kressirer CA, Strausbaugh LD, Tanner ACR. Microbial risk markers for childhood caries in pediatric populations. *Int J Oral Sci.* 2010;2(1):24–31. Doi:10.1177/0022034509360010.
 15. Rath CB, Schirmeister F, Figl R, Seeberger PH, Schäffer C, Kolarich D. Flagellin glycoproteomics of the periodontitis associated pathogen *Selenomonas sputigena* reveals previously not described O-glycans and rhamnose fragment rearrangement occurring on the glycopeptides. *Mol Cell Proteomics.* 2018;17(4):721–36. Doi: 10.1074/mcp.RA117.000394
 16. Cho H, Ren Z, Divaris K, Roach J, Lin BM, Liu C, et al. *Selenomonas sputigena* acts as a pathobiont mediating spatial structure and biofilm virulence in early childhood caries. *Nat Commun.* 2023;14(1):2919. Doi:10.1038/s41467-023-38346-3
 17. Johansson I, Witkowska E, Kaveh B, Lif Holgersson P, Tanner ACR. The microbiome in populations with a low and high prevalence of caries. *J Dent Res.* 2016;95(1):80–6. Doi:10.1177/0022034515609554
 18. Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiol Lett.* 2000;193(1):1–6. Doi:10.1111/j.1574-6968.2000.tb09393.x
 19. Shu M, Morou-Bermudez E, Suárez-Pérez E, Rivera-Miranda C, Browngardt CM, Chen Y, et al. The relationship between dental caries status and dental plaque urease activity. *Oral Microbiol Immunol.* 2007;22(1):61–6. Doi:10.1111/j.1399-302X.2007.00325.x
 20. Kleinberg I. A mixed-bacteria ecological approach to understanding the role of the oral bacteria in dental caries causation: an alternative to *Streptococcus mutans* and the specific-plaque hypothesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):108–25. Doi:10.1177/154411130201300202
 21. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res.* 2018;97(4):371–80. Doi:10.1177/0022034517742139
 22. Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalvez EM, Artacho A, Mira A. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. *Front Microbiol.* 2020;11:555465. Doi:10.3389/fmicb.2020.555465
 23. Mark Welch JL, Rossetti BJ, Rieken CW, Dewhirst FE, Borisy GG. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(6):E791–800. Doi:10.1073/pnas.1522149113
 24. Cross KL, Chirania P, Xiong W, Beall CJ, Elkins JG, Giannone RJ, et al. Insights into the evolution of host adaptation in the human oral microbiome. *Genome Biol Evol.* 2018;10(4):915–28. Doi:10.1093/gbe/evy031
 25. Kreth J, Merritt J, Shi W, Qi F. Competition and coexistence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm. *J Bacteriol.* 2005;187(21):7193–203. Doi:10.1128/JB.187.21.7193-7203.2005
 26. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Periasamy S, Jakubovics NS. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(7):471–80. Doi:10.1038/nrmicro2381
 27. Nobbs AH, Jenkinson HF, Jakubovics NS. Stick to your gums: mechanisms of oral microbial adherence. *J Dent Res.* 2011;90(11):1271–8. Doi:10.1177/0022034511399096
 28. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(12):745–59. Doi:10.1038/s41579-018-0089-x
 29. Zhang Y, Chen Y, Diao C, Lin H, Zhu J, Sun R, et al. Exploration of severe early childhood caries microbiota through a novel developed nutrient-enriched microbiological medium, high-throughput 16S rRNA sequencing and culturomics. *PeerJ.* 2024;12:e18312. Doi:10.7717/peerj.18312
 30. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol.* 2017;44(Suppl 18):S12–22. Doi:10.1111/jcpe.12679
 31. Laleman I, Teughels W. Probiotics in the dental practice: a review. *Quintessence Int.* 2015;46(3):255–64. Doi:10.3290/j.qi.a33182
 32. Devine DA, Marsh PD, Meade J. Modulation of host responses by oral commensal bacteria. *J Oral Microbiol.* 2015;7:26941. Doi:10.3402/jom.v7.26941
 33. Mazurel D, Carda-Diéguez M, Langenburg T, Žiemytė M, Johnston W, Martínez CP, et al. Nitrate and a nitrate-reducing *Rothia aeria* strain as potential prebiotic or synbiotic treatments for periodontitis. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2023;9(1):10. Doi:10.1038/s41522-023-00406-3
 34. Hyde ER, Andrade F, Vaksman Z, Parthasarathy K, Jiang H, Parthasarathy DK, et al. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis. *PLoS One.* 2014;9(3):e88645. Doi:10.1371/journal.pone.0088645

35. Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic effects of dietary nitrate in health and disease. *Cell Metab.* 2018;28(1):9–22. Doi:10.1016/j.cmet.2018.06.007
36. Edlund A, Yang Y, Hall AP, Guo L, Lux R, He X, et al. An *in vitro* biofilm model system maintaining a highly reproducible species and metabolic diversity approaching that of the human oral microbiome. *Microbiome.* 2013;1(1):25. Doi:10.1186/2049-2618-1-25
37. Marsh PD. In sickness and in health—what does the oral microbiome mean to us? An ecological perspective. *Adv Dent Res.* 2018;29(1):60–5. Doi:10.1177/0022034517735295
38. Yang F, Zeng X, Ning K, Liu KL, Lo CC, Wang W et al. Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations. *ISME J.* 2012;6(1):1–10. Doi:10.1038/ismej.2011.71
39. Teng F, Yang F, Huang S, Bo C, Xu ZZ, Amir A, et al. Prediction of early childhood caries via spatial-temporal variations of oral microbiota. *Cell Host Microbe.* 2015;18(3):296–306. Doi:10.1016/j.chom.2015.08.005
40. Xu X, He J, Xue J, Wang Y, Li K, Zhang K, et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. *Environ Microbiol.* 2015;17(3):699–710. Doi:10.1111/1462-2920.12502
41. Nearing JT, Douglas GM, Hayes MG, MacDonald J, Desai DK, Allward N, et al. Microbiome differential abundance methods produce different results across 38 datasets. *Nat Commun.* 2022;13(1):342. Doi:10.1038/s41467-022-28034-z