



Case Reports

보조적 프로바이오틱스 복용을 통한 치주 병원성 세균 및 전신질환 지표 변화: 증례보고

조무열^{ID}, 황인성^{ID}, 김영연^{ID}, 김혜성^{ID}

사과나무의료재단 사과나무생명연구소 & 사과나무치과병원

Changes in periodontal pathogens and chronic disease indicators through adjunctive probiotic supplementation : a case report

Mu-Yeol Cho^{ID}, In-Seong Hwang^{ID}, Young-Yeon Kim^{ID}, Hye-Sung Kim^{ID}

Apple Tree Institute of Biomedical Science & Apple Tree Dental Hospital, Apple Tree Medical Foundation

Corresponding Author: Mu-Yeol Cho, Apple Tree Institute of Biomedical Science & Apple Tree Dental Hospital, Apple Tree Medical Foundation, 1450 Jungang-ro, Ilsanseo-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 10387, Korea. Tel: +82-10-3182-4350, E-mail: whanduf@appleden.com

ABSTRACT

Objectives: This case study aimed to evaluate changes in periodontal pathogens and systemic disease indicators following the adjunctive use of probiotics for periodontal treatment. **Methods:** Two adults, a 64-year-old male and 71-year-old female, were selected with ethical approval and underwent comprehensive oral and systemic health assessments before and after probiotic intake with periodontal debridement. **Results:** There was a significant reduction in the periodontal pathogens, particularly *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema forsythia*, and no adverse systemic indicators were observed. Moreover, a trend toward improved lipid profiles was noted, suggesting a potential positive impact on systemic health. **Conclusions:** This study shows the potential role of probiotics in enhancing oral health and preventing systemic diseases, thus highlighting the need for further research and clinical trials.

Key Words: Case report, Oral health, Probiotic, Periodontal debridement, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema forsythia*

색인: 증례보고, 구강건강, 프로바이오틱스, 치주세정술, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema forsythia*

서론

구강 내 세균은 구강 및 전신 건강에 영향을 끼치며 세균 감염성 질환의 치료 및 예방을 위해 관련된 병원성 세균에 대한 관리가 필요하다. 치주 병원성 세균은 치주염의 원인 중 하나로 치조골 흡수와 최종적으로 치아상실을 야기한다[1]. 최근 문헌에서는 이러한 구강 내 세균이 구강 염증에 국한되지 않고 독소 방출이나 혈류 침투를 통해 전신 염증 증가에 직접 관여하는 것으로 보고된다[2]. 구강 세균과 연관된 구강 외 전신 질환으로는 심혈관 질환 및 임신 관련 질환, 류마티스 관절염, 뇌 질환 등이 있으며, 각 질환 부위에서 *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*와 같은 red complex 3종 또는 *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* 등의 치주병원성 세균 종이 발견되었음이 보고되었다[3-5]. 따라서 구강 및 전신질환을 예방하기 위해서는 치주질환과 관련된 구강 내 세균을 검사하고 관리하는 것이 필요하다.

치면세균막관리와 치석제거, 치주정화술은 전통적인 구강 내 세균 관리 방법의 일환이자 비외과적 치주치료로서 치과에서 주로 수행되어 왔다. 하지만 선행 연구에 따르면 치주낭의 깊이가 5 mm를 초과하는 경우 치주치료 효과가 감소할 수 있다[6]. 이를 보완하기 위해 화학적 접근법인 전신적 항생제 복용이 권고된다[7]. 항생제의 사용은 병원성 세균의 증식을 억제하고 염증 반응을 감소시키는 것을 목적으로 한다. 그러나 항생제 사용에는 설사, 위장장애, 메스꺼움, 발열, 두통, 알레르기 반응과 같은 부작용이 예상된다[8]. 또한 대부분의 만성 치주염 환자는 항생제 복용을 필요로 하지 않는 것으로 보고된다[9]. 항생제의 오남용으로 인한 증가된 항생제 내성은 공중보건에도 직면한 문제다. 위와 같은 이유로, 항생제는 치료에 신중하게 사용되어야 하며, 대안 치료법에 대한 연구와 개발이 필요한 상황이다.

프로바이오틱스(Probiotics)는 숙주의 건강 상의 이점을 제공할 수 있는 미생물로 20세기 초 일리아 메치니코프에 의해 처음 제안되었다. 프로바이오틱스의 주요 기능은 병원균 억제 및 염증 관련 분자 억제, 숙주 면역 반응 조절 등으로 장과 관련된 기능이 개선될 수 있다[10]. 구강 내 프로바이오틱스의 접근을 통한 치료 가능성도 보고되고 있다[11]. 특히, 전통적인 치과 치료법으로 달성하기 어려운 숙주-미생물 간의 상호작용을 효과적으로 다루어 미생물 균형을 회복하고 치료 후 회복에 도움을 줄 수 있다[12]. 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통해 프로바이오틱스가 비외과적 치주치료의 부가적요법으로서 사용될 수 있음이 제시된다[13]. Choi[14]는 동물실험을 통해 프로바이오틱스 *Lactobacillus curvatus*의 치주염 및 대장 내 염증 관련 지표를 평가한 결과, 치주염 유발부위와 대장 내 TNF- α 및 IL-1 β 와 같은 염증지표의 유의한 감소를 보고하였다. 하지만 아직 국내에서는 사람을 대상으로 치주 및 전신 지표를 동시에 평가한 연구는 전무하다. 이에 본 연구에서는 치주치료의 보조적 요법으로 프로바이오틱스 적용이 치주 병원성 세균 및 전신질환 지표에 미치는 영향을 평가하는 연구의 기초자료로서 일부 증례를 보고하고자 한다. 본 증례는 Case Report guidelines (CARE guideline)을 준수하여 작성되었다.

증례

1. 연구설계

1) 사전 설문

본 연구는 연구대상자의 윤리적 고려를 위해 사과나무치과병원 기관 생명윤리위원회에서 심의를 받았다(IRB: ATDH-2023-0001). 연구에 지원한 대상자는 구글 설문 링크를 통해 사전 설문을 통해 대상자 적합 여부를 판정하였다(Fig. 1). 사전 설문에는 치과 치료여부, 마지막 치과 방문일, 정신질환 관련 약물 복용 여부, 출혈성 질환 여부, 5년 이내 암 진단 여부, 한달 이내 항생제 복용 여부, 타 임상연구 참여 여부, 흡연 여부, 임신 또는 임신 계획 여부 사항이 포함되었다. 연구 대상자에 적합하다고 판정되는 경우 병원 내원을 안내하였다.

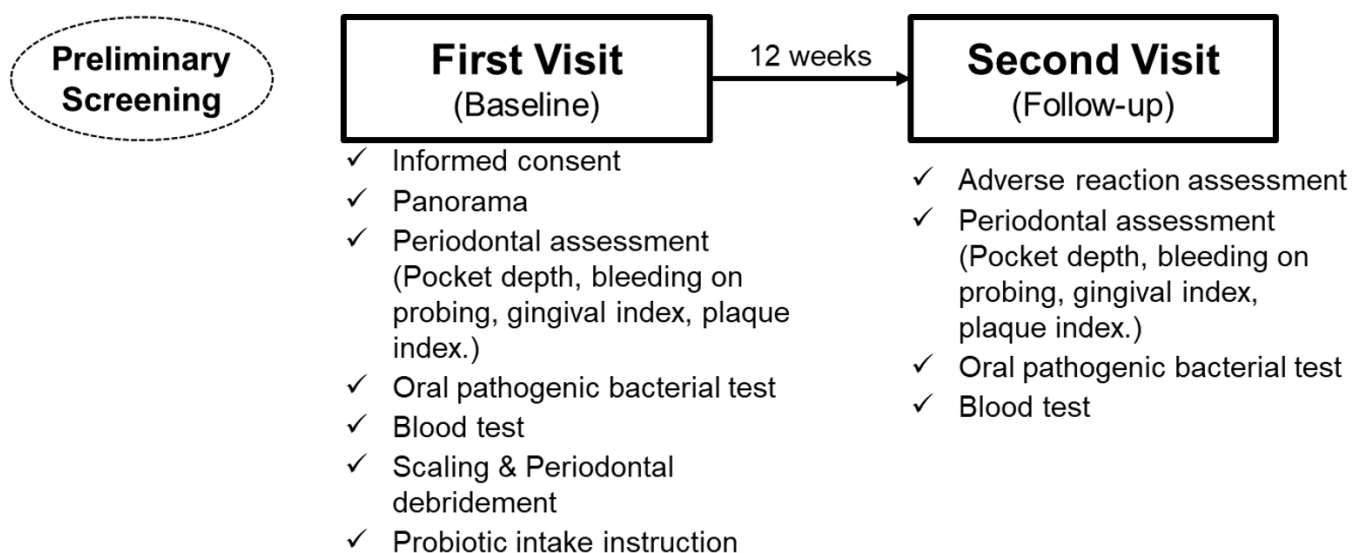


Fig. 1. Clinical study flow chart

2) 구강 검사

첫 방문 시 연구 참여 안내 및 동의서 구득을 통해 연구 참여여부를 확정하였다. 이후 전반적인 구강상태 평가를 위한 치과용 X-ray(파노라마) 촬영을 수행하였고, 치주 상태에 대한 평가를 위해 치주지표 검사가 수행되었다. 치주지표 검사에는 치주낭 측정, 탐침 시 출혈, 치은염 지수, 치태 지수가 포함되었다. 치주지표 검사는 Ramfjord의 대표치아 6개(#16, #21, #24, #36, #41, #44)의 6 부위(협측 근심, 협측 중앙, 협측 원심, 설측 근심, 설측 중앙, 설측 원심)에 대해서 수행되었다[15].

3) 구강 미생물 검사

구강 내 미생물의 종류와 양을 분석하기 위하여 구강유해균검사(Oralbiome CHECK, (주)닥스메디, 대한민국)를 사용하였다. 가글 제품과 검체 수거용 튜브가 포함된 검사 전용 키트가 이용되었다. 대상자는 30초간 가글 제품으로 가글 후 튜브에 빨개곰 안내 받고 수거된 샘플은 분석업체로 전달하여 결과지를 수령하였다. 세균 검사는 정량적 실시간 단백질 연쇄 반응(Quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR) 방식이 사용되었으며 게놈 DNA는 Bacteria Genomic DNA Isolation Kit (LaboPass, COSMO genetech, Korea)을 이용하고 제조사의 지시에 따라 추출되어 분석되었다. 치주 병원성 세균으로는 red complex에 해당하는 *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* 3종과 orange complex에 해당하는 *P. intermedia*, *C. rectus*, *F. nucleatum* 3종, 우식 관련 균 중 *S. mutans*를 포함해 총 7종의 세균이 평가에 포함되었다.

4) 전신질환 지표 검사

혈압 및 혈액화학검사가 전신질환 지표 변화 및 이상반응을 평가하기 위해 수행되었고 해당 병원 내 위치한 건강증진센터의 간호사와 임상병리사에 의해 수행되었다. 공복 혈당 및 혈액화학검사는 정맥 채혈을 통해 수행되었고 정확한 측정을 위해 내원 8시간 전부터 공복을 유지하도록 안내하였다. 혈액샘플은 채취 후 원심분리기(DM0408, DLAB Scientific Co. LTD., China)를 이용하여 원심 분리되었다. 혈액화학검사를 수행하기 위해 분리된 혈청 샘플을 A25 (BioSystems S.A., Spain) 장비를 통해 분석하였다. 혈액화학검사에는 포도당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백(High density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 저밀도 지단백질(Low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, C 반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)이 포함되었다[16,17]. 당화혈색소는 A1Care® 분석장비((주)아이센스, Korea)를 이용하여 제조사의 지시에 따라 평가되었다. 12주 후 치주지표 검사, 구강 유해균 검사, 혈압 및 혈액화학검사가 반복 수행되었다.

5) 중재

모든 검사를 시행 후 치석제거 및 치주세정술을 수행하고 대상자에게 12주동안 분말 형태의 프로바이오틱스를 하루 1포(3 g) 섭취하도록 교육하였다. 프로바이오틱스는 (주)닥스메디의 프로바이오틱스 4S가 사용되었다. 해당 제품의 배합은 <Table 1>과 같다.

Table 1. Composition of the probiotic

Ingredient	Content
4 strains probiotics (<i>Lactobacillus plantarum</i> DM083, <i>Lactobacillus fermentum</i> DM072, <i>Lactobacillus fermentum</i> DM075, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> DM163)	Over 10 billion CFU
Vitamin D	10 µg
Zinc	8.5 mg
Selenium	55 µg
Carbohydrates	3 g

2. 연구대상

연구 대상자는 성인을 대상으로 하였으며 다음과 같은 경우 대상자에서 제외하였다. 잔존자연치아 개수가 12개 미만인 자, 교정치료 중인 자, 임신부, 조절되지 않는 당뇨 및 고혈압 환자, 최근 1개월 내 항생제 또는 치주질환 치료보조제 복용한 자, 최근 1개월 이내 면역억제제 또는 부신피질호르몬을 사용한 자, 최근 1개월 이내 프로바이오틱스 또는 건강기능식품을 섭취한 자에 해당하는 경우 제외되었다. 연구대상자는 총 2명으로 64세 남성(증례 1)과 71세 여성(증례 2)이 모집되었다. 대상자의 구강 파노라마 영상은 <Fig. 2>와 같다. 증례 1은 26개의 자연치아를 보유 중이었으며 치과 치료 이력으로 #36 발치 치료, #35-#37 보철 치료, #46 임플란트 치료, #47 수복 치료가 확인되었다. 전반적인 수평적 골 소실이 관찰되었으나 현재 기타 불편 사항은 없다고 답하였다. 증례 2는 30개의 자연치아와 #17 근관치료, #46 및 #47의 보철 치료를 받은 것이 확인되었다. 두 대상자 모두 앓고 있는 전신질환이 없고 복용 중인 약도 없는 것이 문진을 통해 확인되었다.



Fig. 2. Panorama images of case 1 (left) and case 2 (right)

3. 연구결과

증례 1과 2의 치주지표 검사 결과는 <Table 2>와 같다. 프로바이오틱스 복용 후 치주낭 측정 깊이를 제외한 두 증례의 모든 치주지표는 일부 증가하는 경향을 보였다. 그러나 모두 표준편차 범위내 변화로 유의미한 변화를 확인하지 못했다.

프로바이오틱스 복용 전, 후 7종의 구강유해균 수치 변화는 <Fig. 3>과 같다. 프로바이오틱스 복용 여부와 상관없이 모든 균이 두 증례에서 관찰되었다. 증례 1의 결과에서는 *C. rectus*를 제외한 6종의 세균의 수치가 프로바이오틱스 복용 후 감소하였다. 종별 감소율은 *P. gingivalis* 99.9%, *T. denticola* 48.3%, *T. forsythia* 99.8%, *P. intermedia* 99.9%, *F. nucleatum* 38.1%, *S. mutans* 29.1% 였다. 증례 2에서는 프로바이오틱스 복용 후 *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*의 수치가 감소하였고 각각 95.2%, 88.2%, 43.0%의 감소율을 보였다. 반면, *T. denticola*에서는 증가하는 경향을 보였지만 여전히 23의 낮은 수치를 유지하였고, *S. mutans*도 약 8배 증가하였지만 증례 1의 *S. mutans* 수치의 약 9% 수준이었다.

혈압 및 혈액 화학검사를 수행한 결과는 <Table 3>과 같다. 증례 1과 2의 혈압 및 맥박은 모든 시점에서 정상으로 나타났다. 공복 혈당 수치는 두 증례 모두 프로바이오틱스 복용 후 증가하였지만 당화혈색소 수치는 감소하였다. 증례 1에서 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤은 모두 감소하는 경향을 보였다. 반면, 증례 2에서는 중성지방 및 LDL 콜레스테롤 수치에서만 감소하였다. CRP 역시 두 증례의 모든 시점에서 정상 수준으로 관찰되었다.

Table 2. Periodontal assessment measurements at baseline and after 12 weeks for case 1 and case 2

Parameters (units)	Case 1		Case 2	
	Baseline	After (12 w)	Baseline	After (12 w)
Probing depth (mean±SD, mm)	2.44±0.61	2.42±0.69	2.06±0.47	1.86±0.54
Bleeding on probing (number of point)	0	3	7	8
Gingival index (mean±SD)	0.00±0.00	0.25±0.60	0.61±0.80	0.83±0.77
Plaque index (mean±SD)	0.19±0.40	0.31±0.47	0.78±1.02	0.81±0.58

Table 3. Measurements of blood test at baseline and after 12 weeks for case 1 and case 2

Parameters (units)	Case 1		Case 2	
	Baseline	After (12 w)	Baseline	After (12 w)
Blood pressure (mmHg)	117/69	112/69	114/69	119/69
Pulse (BPM)	50	55	75	68
Glucose	90	100	83	117
HbA1c (%)	6.6	5.3	5.9	5.3
Total Cholesterol (mg/dL)	192	183	194	195
Triglyceride (mg/dL)	57	50	86	64
HDL Cholesterol (mg/dL)	66.7	65.8	55.4	66
LDL Cholesterol (mg/dL)	86	80	106	85
C-reactive protein (mg/L)	0.1	0.33	0.11	0.04

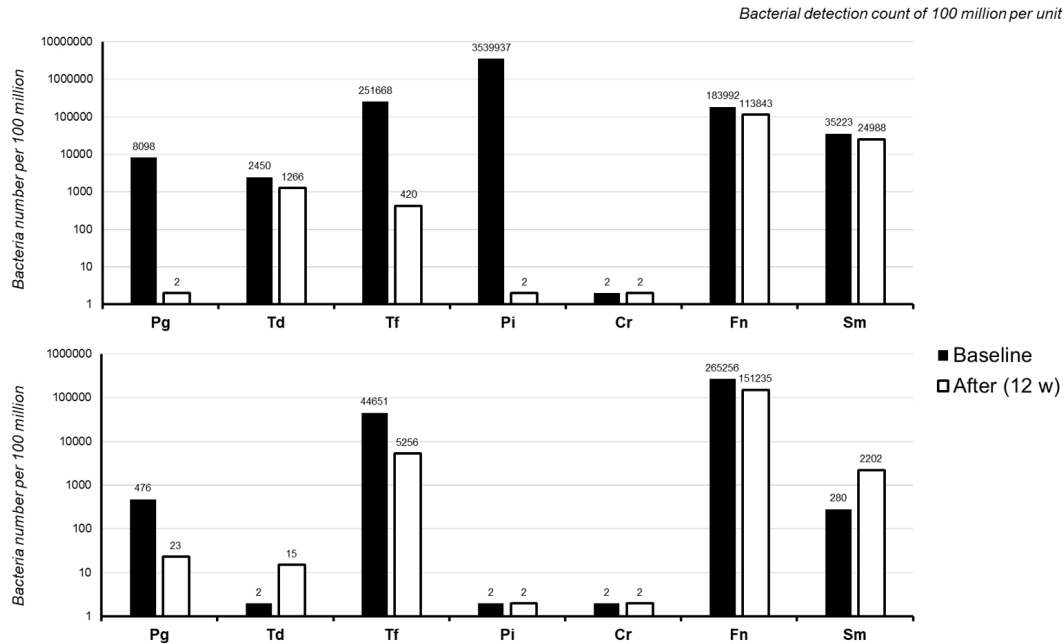


Fig. 3. Changes in the number of bacteria per 100 million in the oral cavity after taking probiotics for case 1 (upper) and case 2 (lower)

Pg: *Porphyromonas gingivalis*, Td: *Treponema denticola*, Tf: *Tannerella forsythia*, Pi: *Prevotella intermedia*, Cr: *Campylobacter rectus*, Fn: *Fusobacterium nucleatum*, Sm: *Streptococcus mutans*

총괄 및 고안

본 연구는 프로바이오틱스가 구강 내 치주 병원성 세균의 변화 및 전신질환 지표에 미치는 영향을 탐구한 국내 첫 증례 연구다. 윤리적 승인을 거쳐 선별된 두 명의 성인 대상자를 대상으로 진행되었으며, 치주 건강 상태와 구강 내 병원성 미생물의 양, 혈압 및 혈액화학검사를 포함한 전반적인 건강 상태를 치주치료를 동반한 프로바이오틱스 복용 전후로 평가하였다. 연구 결과는 치주치료와 보조 요법으로 프로바이오틱스를 섭취했을 때 치주 병원성 세균의 정량적 수치와 일부 전신질환 지표에서 긍정적인 변화를 보였다. 특히, 치주질환과 높은 연관성을 보이는 *P. gingivalis*와 *T. forsythia* 수치는 두 증례에서 모두 최소 88% 이상 감소시키며 치주 병원성 세균 감소에 효과적이었다. 전신질환 지표에서는 두 증례 모두 이상 수치가 관찰되지 않았다. 하지만 이상지질혈증 관련 수치인 중성지방과 LDL 콜레스테롤이 공통적으로 감소하는 경향이 확인되었다. 이는 보조요법으로 프로바이오틱스가 구강 내 미생물 균형을 개선하여 치주 건강을 증진시킬 수 있는 잠재력을 지니고, 나아가 전신 건강에도 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 제시한다.

본 증례에서 12주간 프로바이오틱스의 복용 후 치주지표의 유의미한 변화를 관찰할 수 없었다. 프로바이오틱스의 치주조직에 대한 효능은 아직 논란의 여지가 있다. 체계적 문헌고찰을 통해 프로바이오틱스의 치주염 치료 가능성을 평가한 선행연구에 따르면 포함된 10개의 문헌 중 3개의 문헌에서 치주 임상지표에 대해 대조군과 유의한 차이가 나타나지 않았다[18]. 치주조직에 대한 프로바이오틱스의 효능은 투여 방법, 대상자에 따라 달라질 수 있다. 본 연구에서 사용된 프로바이오틱스 제품은 가루 형태로 제공되었고 이는 구강 조직과 장기간 접촉하는데 제한점을 지닌다. 이를 보완하기 위해 로젠지, 씹는 정제형 또는 껌 형태가 추천된다[11]. 또한 본 연구에 모집된 두 증례는 모집 당시 치주 상태가 이미 건강한 수준이었기 때문에 개선 여부를 평가하기에는 무리가 있다. 따라서 추후 치주낭 깊이와 치은염증 수준을 고려한 대상자 모집과 씹는 정제형 또는 껌 형태의 제품을 활용하여 평가하는 것이 권장된다.

본 증례 결과를 통해 비외과적 치주치료와 함께 프로바이오틱스 복용 시 치주 병원성 세균 감소에 효과가 있음을 확인하였다. 치주치료는 *A. actinomycetemcomitans* 및 *P. gingivalis*를 포함한 치주 병원성 세균을 감소시킨다고 보고된다[19]. 하지만 대부분의 문헌에서 비외과적 치주치료와 함께 프로바이오틱스의 복용을 병행한 경우 치주치료를 단독으로 수행했을 때 보다 *P. gingivalis*와 *T. denticola*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*에서 유의한 감소가 보고된다[18,20,21]. 프로바이오틱스 복합체에 포함된 *L. fermentum* DM072는 H_2O_2 생산을 통해 *S. mutans*에 대해 강한 항균 효능을 보이고, 구강 상피 KB에 대해서도 강한 부착력을 나타낸다[22]. 이러한 *L. fermentum* DM072의 효능은 본 연구에

서 *P. gingivalis* 및 *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*의 감소에도 영향을 끼쳤을 것으로 사료된다. 프로바이오틱스의 보조적 처치가 치주 병원성 세균을 감소시키고 치은 연하 미생물 군집 구성을 변화시키는 것은 다양한 연구를 통해 확인할 수 있다[18]. 이는 치주질환 뿐만 아니라 전신질환 예방에도 영향을 미칠 수 있다는 점에서 의의가 있다. 체계적 문헌고찰을 통해 *P. gingivalis*와 전신질환 간의 연관성을 분석한 연구에서는 *P. gingivalis*가 류마티스 관절염, 심혈관 질환, 신경퇴행성 질환을 포함한 다양한 전신질환 발병에 영향을 미치는 것이 보고되었다[23]. 또한 *F. nucleatum*은 직장암 및 구강암, 심혈관 질환을 포함한 다양한 전신질환과 직접 및 간접적인 연관성을 보이는 것으로 보고된다[24]. 따라서 구강 관리의 보조 요법으로서 프로바이오틱스의 복용은 구강 내 병원성 세균을 감소시켜 구강 및 전신질환의 발병 위험성을 낮추는 데에 도움이 될 것으로 사료된다.

12주간의 프로바이오틱스 섭취는 콜레스테롤 관련 수치의 개선 가능성을 나타냈다. 선행연구[25]에서 고지혈증 환자 대상 연구에 대해 메타 분석을 실시한 결과, 프로바이오틱스의 복용은 LDL 콜레스테롤 및 중성지방 수치의 각각 평균 6.63 및 1.32 mg/dL 감소의 효과가 있는 것으로 보고하였다. 지질 프로파일에 대한 프로바이오틱스의 효과를 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 실시한 연구에 따르면 *Lactobacillus* 중에서 특히 *L. plantarum*이 LDL 콜레스테롤의 수치를 줄이는 것으로 보고된다[26]. 본 연구의 결과는 선행연구 결과를 지지하며 프로바이오틱스 섭취가 고지혈증 개선 및 심혈관 질환 위험 요인을 줄이는 것에 도움이 될 수 있음을 나타낸다. 추후 잘 설계된 임상연구를 통해 이상지질혈증에 대한 프로바이오틱스의 효능을 평가하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 두 증례의 한정된 결과만을 제공하기 때문에 해석에 유의해야 한다. 프로바이오틱스 섭취 후 일부 구강유해균 수치에서 소폭의 증가도 확인되었다. 이는 프로바이오틱스의 영향은 개인별로 다를 수 있으며 개인의 기존 건강 상태, 구강 내 미생물 군집 및 기타 생활 습관 요인들과 상호작용하는 것을 암시한다. 이러한 제한 점에도 본 연구는 한국인의 구강에서 새롭게 발견한 프로바이오틱스를 임상 현장에서 평가했다는 것에 의의가 있다. 본 연구에서 사용된 프로바이오틱스 제품에는 *L. plantarum* DM083, *L. fermentum* DM072 및 DM075, *L. rhamnosus* DM163 복합체가 포함되며 모두 한국인의 구강에서 채취한 종이다[27-29]. 프로바이오틱스 연구에서 일반적으로 사용되는 프로바이오틱스는 *Lactobacillus reuteri*이며 인간의 장과 대변에서 분리되었다[21,30]. 따라서 본 증례 결과를 토대로 새로운 프로바이오틱스의 구강 및 전신 건강에 대한 효과를 무작위 배정, 이중맹검 임상연구의 수행이 요구된다.

결론

본 증례 연구는 프로바이오틱스가 치주 병원성 세균의 감소와 전신질환 지표에 미치는 영향을 탐구한 국내 첫 증례 연구로, 특히 치주질환과 연관성이 높은 세균의 수치를 현저히 감소시켜 치주 건강을 증진시킬 뿐만 아니라, 이상지질혈증 관련 수치의 감소를 통해 전신 건강에도 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 제시한다. 연구자료는 두증례의 증례를 포함하며 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 치주치료의 보조요법으로 프로바이오틱스를 복용 시 구강 내 병원성 미생물인 *P. gingivialis* 및 *T. forsythia*가 88% 이상 감소하였다.
2. 프로바이오틱스의 복용은 LDL 콜레스테롤 및 중성지방의 수치를 평균 6.63 및 1.32 mg/dL 감소시켰다.

이상의 결과로 볼 때 구강 미생물 간 균형과 혈액 내 지질 수치의 감소에 대한 보조 요법으로서 프로바이오틱스의 잠재적 역할을 강조하며 이에 대한 더 깊이 있는 연구와 임상 시험의 필요성을 시사한다.

Notes

Author Contributions

Conceptualization: MY Cho, IS Hwang, HS Kim; Data collection: MY Cho, HS Kim; Formal analysis: MY Cho; Writing-original draft: MY Cho, IS Hwang; Writing-review&editing: MY Cho, IS Hwang, YY Kim, HS Kim

Conflicts of Interest

The authors declared no conflicts of interest.

Funding

None.

Ethical Statement

This study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Apple Tree Medical Foundation (IRB: ATDH-2023-0001).

Acknowledgements

None.

References

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366(9499):1809-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
2. Han YW, Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res* 2013;92(6):485-91. <https://doi.org/10.1177/0022034513487559>
3. Ford PJ, Gemmell E, Chan A, Carter CL, Walker PJ, Bird PS, et al. Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21(4):206-11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2006.00276.x>
4. Gonzales-Marin C, Spratt DA, Allaker RP. Maternal oral origin of *Fusobacterium nucleatum* in adverse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region. *J Med Microbiol* 2013;62(Pt 1):133-44. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.049452-0>
5. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol* 2009;36(12):1004-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x>
6. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996;1(1):443-90. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.443>
7. Heitz-Mayfield LJ. Systemic antibiotics in periodontal therapy. *Aust Dent J* 2009;54(S1):S96-101. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01147.x>
8. Teughels W, Feres M, Oud V, Martin C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2020;47(S22):257-81. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13264>
9. Gillam DG, Turner W. Antibiotics in the treatment of periodontal disease: a guide for the general dental practitioner. *Prim Dent J* 2014;3(3):43-7. <https://doi.org/10.1308/205016814812736862>
10. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62(5):787-96. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302504>
11. Stamatova I, Meurman JH. Probiotics and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2009;51(1):141-51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00305.x>
12. Allaker RP, Stephen AS. Use of Probiotics and Oral Health. *Curr Oral Health Rep* 2017;4(4):309-18. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0159-6>
13. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016;43(6):520-30. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12545>
14. Choi Y. Improvement of periodontal disease by novel probiotics *Lactobacillus curvatus* SMFM2016-NK[Doctoral dissertation]. Seoul: Sookmyung Women's University, 2020.
15. Fleiss JL, Park MH, Chilton NW, Alman JE, Feldman RS, Chauncey HH. Representativeness of the "Ramfjord teeth" for epidemiologic studies of gingivitis and periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15(4):221-4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1987.tb00525.x>
16. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E, Nutrition AMI, Intestinal Microbiota G. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2009;101(11):1679-87. <https://doi.org/10.1017/S0007114508111461>
17. Hoppu U, Isolauri E, Koskinen P, Laitinen K. Maternal dietary counseling reduces total and LDL cholesterol postpartum. *Nutrition* 2014;30(2):159-64. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.009>
18. Canut-Delgado N, Giovannoni ML, Chimenos-Kustner E. Are probiotics a possible treatment of periodontitis? probiotics against periodontal disease: a systematic review. *Br Dent J* 2021: 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3624-5>
19. von Troil-Lindén B, Torkko H, Alaluusua S, Jousimies-Somer H, Asikainen S. Salivary levels of suspected periodontal pathogens in relation to periodontal status and treatment. *J Dent Res* 1995;74(11):1789-95. <https://doi.org/10.1177/00220345950740111201>

20. Invernici MM, Salvador SL, Silva PHF, Soares MSM, Casarin R, Palioto DB, et al. Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. J Clin Periodontol 2018;45(10):1198-210. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12995>
21. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. J Oral Microbiol 2010;2(1):5344. <https://doi.org/10.3402/jom.v2i0.5344>
22. Park DY, Hwang JY, Kim YJ, Lee DH, Kim YY, Kim HS, Hwang IS. Antimicrobial activity of *Limosilactobacillus fermentum* strains isolated from the human oral cavity against *Streptococcus mutans*. Sci Rep 2023;13(1):7969. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35168-7>
23. Fiorillo L, Cervino G, Laino L, D'Amico C, Mauceri R, Tozum TF, et al. Porphyromonas gingivalis, periodontal and systemic implications: a systematic review. Dent J (Basel) 2019;7(4):114. <https://doi.org/10.3390/dj7040114>
24. Fan Z, Tang P, Li C, Yang Q, Xu Y, Su C, Li L. Fusobacterium nucleatum and its associated systemic diseases: epidemiologic studies and possible mechanisms. J Oral Microbiol 2023;15(1):2145729. <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2145729>
25. Sharma S, Kurpad AV, Puri S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: a meta-analysis. Indian J Public Health 2016;60(4):280-6. <https://doi.org/10.4103/0019-557X.195859>
26. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic Lactobacillus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoS One 2017;12(6):e0178868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868>
27. Park DY, Hwang JY, Kim YJ, Kim YY, Kim HS, Hwang IS. Complete genome sequence of hydrogen peroxide-producing *Limosilactobacillus fermentum* DM072 isolated from the human oral cavity. Microbiol Resour Announc 2022;11(12):e0089722. <https://doi.org/10.1128/mra.00897-22>
28. Park DY, Hwang JY, Kim YJ, Kim YY, Kim HS, Hwang IS. Complete genome sequence of *Lactiplantibacillus plantarum* strain DM083 isolated from human tongue coating. Microbiol Resour Announc 2022;11(10):e0067522. <https://doi.org/10.1128/mra.00675-22>
29. Park DY, Hwang JY, Kim YJ, Kim YY, Kim HS, Hwang IS. Whole-genome sequence of *Limosilactobacillus fermentum* strain DM075, isolated from the human oral cavity. Microbiol Resour Announc 2022;11(11):e0081922. <https://doi.org/10.1128/mra.00819-22>
30. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpinski TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2014;62(6):495-500. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0277-y>