

Konu 17

ORAL BAKTERİLERDE ADERANS

Aydın M. Oral bakterilerde aderans. Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 17. Sa:147-151. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.

Adezyon, bir mikroorganizmanın konak dokuya tutunmasını, aderans ise adezyon yeteneğini ifade eder. Bir bakterinin konakta hastalığa sebep olabilmesi için herşeyden önce konak dokuya adezyonu şarttır. Konak dokuya tutunamayan bakteriler virulansı fazla olsa bile herhangi bir hastalığa sebep olmazlar, floradan tesadüfen izole edilebilseler dahi konağa tutunamadıkları için o florada hastalık yapıcı olmazlar. Bakterilerin ağızda tutunabilecekleri yüzeyler 1) keratinize epitel, 2) keratinize olmamış epitel, 3) hidroksil apatit yüzeyler (diş sert dokuları ve seramik restorasyonlar) ve 4) varsa protezlerin metal ve akrilik yüzeyleridir.

Bakteriler konak dokuya tutunabilmek için genellikle fimbriya (sinonimi=pili) ve kapsüllerini kullanırlar. Bir çok oral patojenin ağız dokularına tutunması fimbriyaları ile olur. Ortamda mannoz varken fimbriyalar inaktive oluyorsa **Tip-1**, inaktive olmuyorsa **Tip-2 fimbria** adını alır. Birçok oral patojenin (mesela *Actinomyces* ve *Porphyromonas gingivalis*'in) genellikle Tip-1 fimbriyaları vardır.

Proteus'lar, *Escherichia* ve *Neisseria gonorrhoeae* fimbriyalarıyla üriner sistemin çok katlı kübik epiteline, enterik çomaklar ise barsak villuslarına ve kolon mukozasına kolayca tutunurlar. Konak doku yüzeyinde fimbriyalarda bulunan fimbrillin isimli proteinin komplementer yapısında reseptörler bulunur. A grubu streptokoklar ve *Corynebacterium*'lar tonsiller mukozaya tutunurken fimbriyalarının uygun olduğu konak reseptörlerine tutunurlar.

Fimbriyalar moleküler yapısını tamamlayan reseptörlere adezyonu sağlayabildiği gibi, hiçbir reseptör bulunmayan yüzeylere de tutunabilir. Örneğin mine ve protez yüzeyinde bir reseptör bulunmadığı halde, *Actinomyces*'ler kemik dokuya ve hidroksil apatit yüzeylere; C ve D grubu streptokokların çoğu diş sert dokularına fimbriyaları ile tutunurlar.

Pnömonokok, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Legionella pneumophila* geniş kapsülleri ile solunum yolunun tek katlı silyalı epiteline tropizm gösterir. Kapsül aracılıklı adezyon özgül reseptör gerektirmez. Uygun pH, ısı, ortamdaki uygun iyon dengesi kapsül aracılıklı tutunma için gereklidir / yeterlidir. Bakteri hücrenin üreterek ekstraselüler ortama salgıladığı slim materyali ve adezinler kapsül aracılıklı tutunma içerisinde incelenir.

Bakteriyel aderans fevkalade seçicidir. Örneğin, dil sırtındaki streptokokların %50'sini oluşturan *Streptococcus salivarius* diş sert dokularına tutunmamaktadır. Diş sert dokularına çok iddialı tutunan *Streptococcus mutans* ise dil yüzeyine tutunamaz veya pek az tutunabilir. Bu bakterinin dil yüzeyine tutunabilmesi için önceden diş sert dokularına kolonize olması gerekir. Eğer bir ağızda diş bulunmuyorsa genellikle dil yüzeyinde ve salyada *Streptococcus mutans* bulunmaz (yeni doğanların ağızlarında ve dişsiz yaşlıların ağızlarında *Streptococcus mutans*, *Streptococcus*

sanguis, *Actinomyces viscosus* ve *Porphyromonas gingivalis* bulunmadığını hatırlayınız). *Veillonella parvum* sadece ve daha bol olarak dil papillalarının arasından, *Leptothrichia* ise yanak mukozasından izole edilir. Benzer şekilde, *Streptococcus miteor*, vibriolar, fusobakteri ve spiroketler de ağzın spesifik bölgelerinde yerleşirler. Bunlar o bakterinin kendi ekolojisine uygun olan bölgelerdir. Yani herhangi bir bakteri herhangi bir florada tesadüfen bulunmamaktadır. O halde, adezyondaki konak seçiciliği, bir bakterinin yalnızca virülansını değil aynı zamanda hangi dokuda hastalık yapabileceğini de belirler. Örneğin, *Brucella*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* ve diğer enterik çomaklar ağız dokularına tutunamazlar ve bu bakteriler genellikle ağızda hastalık yapmazlar. Halbuki *Porphyromonas gingivalis*'in dişeti epitelinin 50 kDa luk keratin bağlayan reseptörüne tutunması sadece dakikalar alır. Hatta kolayca internalize olurlar. Bu özelliği bu bakteriyi önemli bir oral patojen yapar. Öteyandan, *Klebsiella pneumonia*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus albus* ağzın içerisine inoküle edilse bile tutunamadığı ve süratle uzaklaştığı gösterilmiştir.

Bir bakterinin flajeli bulunması yani hareketli olması o bakterinin doku içerisine invazyonunu ve yayılmasını artırır. *Vibrio cholerae*'nin sert bir kliniği (kolera) olmasına rağmen, bu bakterinin hareketsiz (flajelsiz) mutantları barsak endoteline tutunamaz ve avirülandır. Ayrıca flajel proteininin mevcudiyeti o bakterinin konak dokuya adezyonunu da artırır. Örneğin, harab olan periodontal membrandan apikal bölgeye ilk ulaşan ve retrograt pulpitişi ilk başlatan bakterilerin hareketli spiroketler olması bir sürpriz değildir.

Ağızda bakteriyel adezyona karşı koyan faktörler de vardır. Ağız mukozasının deskuamasyonu bakteriyel adezyonu zorlaştırabilir. Epitelin yüzey tabakalarından hergün yüzlerce hücre ağıza dökülür. Onların yerine bazal tabakalardan yeni hücreler gelir. Yüzeyden dökülen hücreler daha önce kendilerine tutunmuş olan bakterileri yerinden koparır. Bu bakterilerin bir kısmı salya içerisinde yüzer şekildedir (10^8 CFU) veya yeniden epitele dönerler. Genel olarak, her dişeti epitel hücresine 10-15 bakteri hücresi tutunabilir, dil yüzeyinde bu sayı 100'dür.

Kas hareketleri de bakteriyel adezyonu zorlaştırır. Bazı bakteriler mekanik sürtünmelere duyarlıdır. Örneğin laktobasiller dil ve yanağın sürtünmelerinden korunabilen aproksimal yüzeylere, ve fissür tabanına tutunurlar.

Oral patojenlerin ağız dokularına tutunmaları şu şekillerde olabilir:

ÖZGÜL TUTUNMA:

Ağız mukozası epitel hücrelerinin yüzeyinde glukoprotein ve glukolipit reseptörler bulunur. Bunlar müsinöz salgılardaki karbonhidratların *glucosyl transferase* enzimi tarafından parçalanmasıyla oluşurlar ve epitelin yüzeyine yerleşirler. Bu reseptörler aslında epitelin immün haberleşme veya konağın kendi hücrelerinin tutunabilmesi için vardır. Fakat aynı zamanda, bakteri hücresinin yüzeyinde bu reseptörlere tutunabilecek moleküler mimariye sahip komplementer yapılar bulunur. Bakteriler bu yüzey moleküllerini kullanarak epitele kolay, kuvvetli, hızlı, özgül ve ısrarlı şekilde tutunabilirler. Böyle tutunmalar bakteri ve konak yüzeyleri arasında moleküler seviyede kenetlenme şeklinde olur. *Leptotrichia buccalis*'in yanak mukozasına tutunması bu şekildedir. A grubu streptokokların yüzeylerindeki M proteini (antijeni) onların farinks ve tonsiller mukozaya bu şekilde tutunabilmelerini sağlar. Yüzeyinde M proteini bulunmayan A grubu streptokok mutantların tonsiller dokuya aderansı yoktur veya azdır. M proteininin moleküler mimarisi dişeti hücre reseptörlerinin komplementeri değildir. Bu sebeple A grubu streptokoklar dişetine ve diş sert dokularına tutunamazlar veya pek zayıf tutunabilirler. Bu bakteri boğaz florasının daimi, ağız florasının geçici üyesidir.

ÖZGÜL OLMAYAN TUTUNMA:

Bakteri hücrenin yüzeyinde, dış veya ağız mukozası yüzeyindeki herhangi bir reseptöre tutunabilecek özgül bir molekül yapısı yoksa adezyonda 2 faz ayırılır: 1) Birinci faz (adsorpsiyon fazı): Bakteri hücresi ve konak yüzeyi arasındaki zayıf elektrik yükler, van der Waals ve yüzey gerilim kuvvetleri ilk teması gerçekleştirir. Hidrojen iyon konsantrasyonu (pH), ısı, yüzey gerilimi ve atomlarını ortaklaşarak kullanabileceği yüzey moleküllerinin sayısı bu teması artırır. Örneğin *Streptococcus miteor* ancak asit ortamda (pH<6) dişe tutunabilir. Bu tutunma geri dönüşümlüdür, salyanın yıkayıcı etkisi ve dil yanak dokularının hareketleriyle bu bakteriler konak doku yüzeyinden ayrılabilir. 2) İkinci faz: Bakteriler tarafından ekstraselüler polimerik materyaller sentez edilir ve konak doku yüzeyinde biriktirilir. Bunlar müsinöz glukoproteinlerdir. Bu safha adezyon safhasıdır, birbirine temas eden iki cismin zank ile yapıştırılmasına benzetilebilir.

Başka bir özgül olmayan tutunma şekli bakteri ve konak yüzeyindeki moleküler karmaşa içerisinde tesadüfen birbirlerinin komplementer mimarisine sahip moleküllerin bulunması ile olur. Bu durum hiç nadir değildir.

DOĞRUDAN TUTUNMA:

Bakteri hücresi ile konak doku arasına herhangi bir materyalin girmediği ve bakteri-konak temasının pililer ile mümkün olduğu tutunmalardır. *Actinomyces*'lerin Tip-1 fimbriyaları ile dişin mine dokusuna tutunması bu tutunmaya örnek teşkil eder. Böyle tutunmalar hem seçicidir hem de ısrarlıdır. Hatta özgüldür.

DOLAYLI TUTUNMA:

Dolaylı tutunmalarda bakteri hücresi konak dokuya tutunabilmek için bir aracı kullanır, çünkü konak reseptörleri ve bakteri yüzeyindeki moleküllerin yapısı birbirinin komplementeri değildir, ikisi arasında adaptör rol üstlenen bir kimyasal madde veya bir başka bakteri hücresi bulunduğu adezyon gerçekleşir. Bu adaptör yapılar şunlar olabilir:

Adezin:

Levan, dekstran, glukoz, mannoz gibi nötral heksozlar ve fukoz, ramnoz gibi metil pentozlar, veya resin benzeri yapılar bakteri hücrenin konak doku yüzeyine yapışmak için kullandığı ekstraselüler materyallerdir. Bunların hepsine birden genel olarak **adezin** adı verilir. Her bakterinin adezini farklı yapıdadır. Oral patojenlerin ürettiği adezin molekülünün bir ucu daima mine ve dentin dokusuna tutunabilen özelliktedir. Diğer ucu ise bakterinin kendi gövdesine tutunabilecek yapıdadır. Adezinler bakteri hücresi tarafından bilhassa adezyonu sağlamak için üretilebileceği gibi, bakteri hücrenin bakteriyosinleri veya başka bazı ekzoenzimleri adezin görevi görebilir. Veya floradaki bir bakterinin ürettiği bir enzim bir başka bakteri için adezin görevi yapabilir. Bakteri kapsülünün ana maddesini oluşturan glikokaliks, aslında bir adezindir.

Bazı oral bakteriler (*Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Leptotrichia buccalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*) yüzeylerinde GBA (Galactosyl-Binding-Adhesin) bulundururlar. Bunlar eritrositlere, epitele ve salya müsinlerine zayıfca bağlanabilirler. Ayrıca, ABP (Arginin-Binding-Adhesin), SBA (Sialic-acid-Binding-Adhesin) diğer adezinlerdir.

Kriptitop:

Salyanın yapısında bir çok protein bulunur ama sadece 2 tanesi fosfoproteindir: Bunlar **PRP** (acidic-Proline-Riched-Protein) ve **statherin**'dir.

Bu iki fosfoprotein daha çok parotis salyasından gelir ve salyadaki toplam proteinlerin % 30-40'ını oluşturur. PRP'ler aminoasit sekansı farklı olan 6 tane (bazı kaynaklara göre 7 tane) farklı proteindir. PRP1'den PRP6'ya kadar numaralandırılırlar

ve toplam 150 aminoasitten oluşurlar. PRP1 ve PRP3 yapısal olarak birbirine ve kollajene çok benzer. PRP4,5 ve 6'nın yapısında ise ağır ve glikozillenmemiş aminoasitler bulunur. Bu fosfoproteinlerin hepsine (PRPler ve statherin) birden **histatin** adı verilir. Parotis salgısında 25.55 ± 9.78 µg/mg histatin bulunur. Histatin, doğal bir savunma bariyeridir, salyadan gelip diş yüzeyini örten koruyucu bir örtü gibidir. Bu proteinler, diş yüzeyine yapışmaya kuvvetle isteklidir. $1 \mu\text{m}^2$ diş sert doku yüzeyine 10^4 tane histatin molekülü asidik amino terminal ucundan yapışabilir. Histatin tabakasının 3 tane görevi bilinmektedir: 1) Diş yüzeyinde biyofilm yaparak nonimmün savunma bariyeri oluşturur. Böylece bakterilerin yüzeye adezyonunu engeller ve özgül olmayan bir savunma yaparlar. Bakteriler, olgun histatin biyofilmine tutunamazlar, 2) Antimikrobiyaldır ve Gram negatif bakteri dış duvarında bulunan Lipit A 'yı bloke eden bir özelliği vardır. 3) Mast hücrelerinin ve diğer immün hücrelerin uyarı eşiğini düşürür. Böylece konak immün sistemini daha kolay alarm durumuna geçecek şekilde muhafaza eder.

Diş yüzeyindeki bu koruyucu örtü (histatin biyofilmi) bakterilerin hedefidir. Oral patojenler tarafından üretilen proteaz ve nöraminidaz'lar histatin'i parçalayabilirler. Histatini oluşturan aminoasitler birbirlerinden ayrılır ve konak doku yüzeyine dik gelecek şekilde serbest uçlar yaparlar. Bu uçlara **kriptitop** (kriptik, gizli kalmış ve topo, yer) adı verilir.

İşte bu kriptitoplar oral patojenlerin tutunma noktalarıdır. Moleküler seviyede düşünüldüğünde, kriptitoplar, diş yüzeyinde bakterilerin tutunabileceği çengel şeklindeki tutunma noktalarıdır. Aslında ağızın savunma komponenti olan histatinler bakterilerin enzimatik faaliyetleri ile bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştıran merkezler haline dönüşürler. *Actinomyces israelii*, *A. odontolyticus* ve *A. viscosus* sadece Tip-1 fimbriyaları ile dişe tutunabilirken, kriptitoplar açığa çıktıktan sonra Tip-2 fimbriyaları ile de kriptitoplara ve dolayısıyla dişlere tutunabilirler. Kötü hijyeni olan ağızlarda nöraminidaz aktivitesi fazladır. Bilhassa *Actinomyces* başta olmak üzere pek çok oral patojenin nöraminidaz enzimleri vardır ve tutunmak için kendilerine kriptitop hazırlayabilirler. *Streptococcus mutans* (serotip c), *Streptococcus sanguis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella loeschii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces viscosus* kriptitoplara kolayca tutunabilir. Fakat *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus sobrinus* ve *Prevotella intermedia*, *Streptococcus pyogenes*, *S. mitis*'in bir suşu ve *S. sanguis*'in bazı suşları ortamda kriptitop bulunsa bile buna bağlanamaz.

Bir istisna olarak, PRP1,3,5'ten açığa çıkan kriptitoplar *Candida*'ların tutunmasına karşı koyarlar. Başka bir istisna *Actinomyces viscosus*'tur. Bu bakteri, deneysel ortamda PRP'lere tutunamaz, ama *in vivo* olarak tutunur. Diğer bir istisna da *Streptococcus mutans*'ta vardır. Bu bakteri deneysel ortamda fibronektin'e bağlanamadığı halde ağız ortamında bağlanabilir.

Periodontal doku ve diş sert dokusunun organik matriksi olan kollajen yıkıldığında da özgül olmayan kriptitoplar açığa çıkar. Mutans grubundan olan *Streptococcus rattus* ve *Streptococcus cricetus* böyle kollajen kaynaklı kriptitoplara tutunmaya meğillidir.

Kalp kasındaki hasar görmüş proteinlerin oral patojenler için kriptitop oluşturduğu düşünülmektedir. Bu görüş, dolaşıma geçebilen oral patojenlerin neden sarkolemaya tropizm gösterdiğini açıklar niteliktedir.

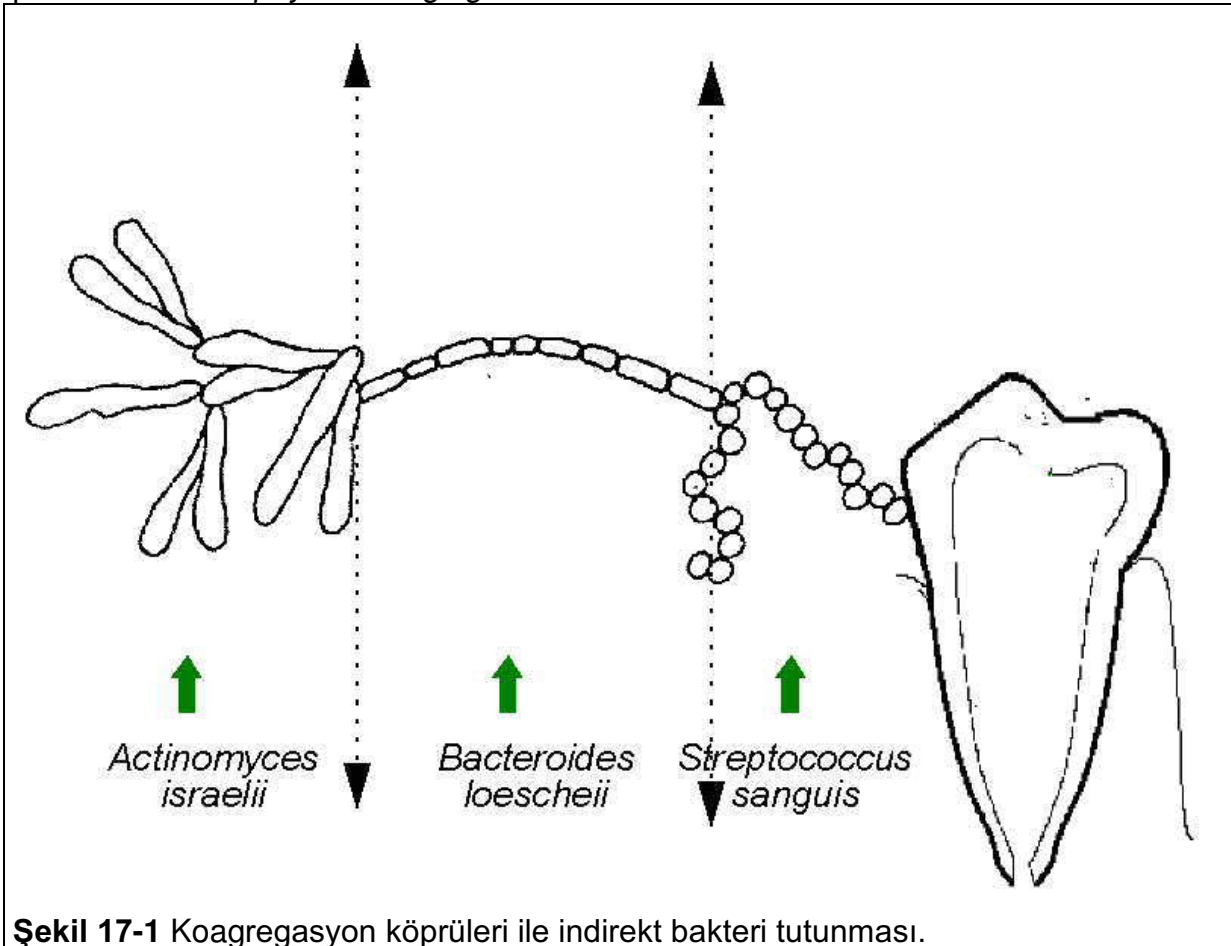
Glukan:

Glukan aslında özel bir adezin molekülüdür. Bakteriler tarafından sukrozdan sentezlenir ve ortama salınır. Diğer adezinlerden farkı: yüzeylerinde GBP (glukan-binding-protein) taşıyan streptokokların adezyonunu sağlamasıdır. *Streptococcus*

mutans hem glukoz sentez eder hem de hücrenin yüzeyinde GBP bulunur. Sentezlediği glukoz dış dokularına yapıştıktan sonra, bakteri gövdesi GBP'leri ile kendi sentezlediği glukozana tutunur. Kariyojenik olan bu bakterinin adezyonu glukozana, dolayısıyla sukroza bağımlıdır. Ayrıca çevresine *glucosyl transferase* enzimi salgılar. Bu enzim glukoz ile hücre gövdesi arasında moleküler bir köprü görevi üstlenir. Benzer şekilde, *Streptococcus sobrinus* da apatit yüzeylere doğrudan tutunamaz, ama glukoz'a tutunabilir. Yüzeyinde GBP taşıyan başka oral patojenler de vardır.

Koagregasyon köprüleri:

Bazen bakteri, dil, yanak ve ağız mukozasının diğer yüzeylerine ve diş sert dokularına başka bir bakteri aracılığı ile tutunabilir. Örneğin *Streptococcus mutans* glukoz aracılığı olarak diş sert dokusuna tutunup kendisi *Porphyromonas gingivalis*'e bağlanabilir. Bu durumda patojen olan bakteri, bu zincirin ucundaki bakteridir, aracı olan bakteri onun simbiyont'udur. *Porphyromonas gingivalis*'in tutunmasına aracılık eden bakteri bazen *Streptococcus salivarius*tır veya adezinleri ile tutunabilen *Actinomyces viscosus* gibi bir başka Gram pozitif bakteridir. *Porphyromonas gingivalis*'in ekstraselüler vezikülleri adaptör rolü oynayarak *Capnocytophaga* türlerinin dişe yapışmasını temin edebilirler. *Treponema medium*, 37 kDa'luk yüzey proteinleri ile *Porphyromona gingivalis*'e tutunabilir.



Şekil 17-1 Koagregasyon köprüleri ile indirekt bakteri tutunması.

Bazen bu zincir 3 halkadan oluşabilir. Örneğin *Streptococcus sanguis* diş yüzeyine tutunur ve araya *Bacteroides loescheii*'yi alacak şekilde *Actinomyces israelii*'yi bağlar (Bkz. Şekil-1). Böyle bakteri-bakteri tutunmalarında özgül bir tane reseptör tanımlamak zordur. Muhtemelen bakterilerin yüzey elektrik yüklerinin

bakteri-bakteri tutunması üzerine rolü vardır. *Prevotella buccae*, *Prevotella melaninogenica* ve *Porphyromonas oralis* genellikle Gram pozitif bir bakteriye bağlanamaz. Halbuki *Prevotella buccalis*, *Prevotella denticola*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella loescheii* ve *Porphyromonas oris* bir Gram pozitif bakteriye (mesela *Actinomyces* veya *Streptococcus sanguis*'e) bağlanmaya isteklidir.

Prevotella loescheii ve *Actinomyces viscosus*, dişe sıkıca tutunabilen *Streptococcus sanguis*'e bağlanabilmek için adeta yarışır. Bazen ikisi birden *Streptococcus sanguis*'e yapışarak koagregasyon zincirinde dallanmalar yaparlar. Bu dallı budaklı bakteri zincirleri plak gelişmesine öncülük eder. Zincirin en ucunda serbest kalan bakteri genellikle en patojen olanıdır (bu bir kural değildir).

KAYNAKLAR:

1. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respir Res*, 2000; 1:141-150.
2. Edgerton M, Koshlukova SE. Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva. *Adv Dent Res*, 2000; 14:16-21
3. Gasparetto A, Arana-Chavez VE, Lorenzetti Simionato MR, *et al.* Adherence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* on oral epithelial cells. *New Microbiol*, 2001; 24:389-396.
4. Gibbons RJ. Bacterial adhesion to oral tissues: A model for infectious diseases. *J Dent Res*, 1989; 68(5):750-760.
5. Helmerhorst EJ, Hodgson R, van 't Hof W, *et al.* The effects of histatin-derived basic antimicrobial peptides on oral biofilms. *J Dent Res*, 1999; 78:1245-50.
6. Sarkonen N, Könönen E, Summanen P, *et al.* Oral colonization with *Actinomyces* species in infants by two years of age. *J Dent Res*, 2000; 79:864-867.
7. Sugiyama K, Ogata K. High-performance liquid chromatographic determination of histatins in human saliva. *Journal of Chromatography*, 1993; 619:306-309.
8. Sundqvist G. Association between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol*, 1992; 7:257-262.
9. Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *Journal of endodontics*, 1992; 18(9):427-430.
10. Umemoto T, Yoshimura F, Kureshiro H, *et al.* Fimbria-mediated coaggregation between human oral anaerobes *Treponema medium* and *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Immunol*, 1999; 43:837-45.
11. Vitkov L, Krautgartner WD, Hannig M, *et al.* *Candida* attachment to oral epithelium. *Oral Microbiol Immunol*, 2002; 17:60-64.
12. Vitkov L, Krautgartner WD, Hannig M, *et al.* Fimbria-mediated bacterial adhesion to human oral epithelium. *FEMS Microbiol Lett*, 2001; 202:25-30.