

Konu 13

AĞIZ FLORASINDA BAKTERİ-BAKTERİ İLİŞKİSİ

Ağız florasında bakteri-bakteri ilişkisi. Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 13. Sa:119-124. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.

İki bakteriyi aynı besiyeri içerisinde inoküle etseydik ne olurdu? Birbirlerini inhibe ederler miydi, veya birisi diğerinin yaşam faaliyetlerini destekler miydi, sayıları, biyokimyasal özellikleri nasıl değişirdi? Bu sorulara cevap verebilmek için hangi bakterilerin hangi suşlarının, hangi besiyerine, hangi oranda inoküle edildiğini, hangi koşullarda ne kadar süre inkübe edildiğini bilmek gerekir. Eğer bunları biliyor olsaydık bile daima doğru olan tek ve tatminkar bir cevap vermek zor olurdu.

Çünkü bakteriler hem biyosfer ile, hem de içerisinde buldukları florada yer alan diğer bakteri(ler) ile sürekli bir etkileşim içerisinde. Bu etkileşim bazen iki taraflı çıkar ilişkisi, bazen yarışma şeklinde olabilir. Aynı ortamı paylaşmak zorunda olan bakteri sayısı 2'den fazla olduğunda bu ilişkileri önceden kestirmek daha da imkansız olur. Böyle bir durumda, bakteri hücreleri genotiplerinin gereği olan ve kendilerinden beklenen biyokimyasal davranışlarını ihlal ederek, fenotipik adaptasyonel motifler geliştirebilirler. Önceden kullanmadığı bir besin kaynağını kullanmaya başlayabilir, farklı bir selüler morfoloji geliştirebilir, transforme olabilir veya diğer tarafından inhibe edilerek floradan tamamen silinebilir.

Aynı ortamdaki bakteriler birbirlerini 2 türlü (doğrudan ve/veya dolaylı yoldan) etkileyebilirler. Bakterilerden birisinin metabolik atıklarını diğerinin ya beslenme kaynağı olabilir veya ona inhibitör etki gösteriyor olabilir. Eğer aynı floradaki iki bakterinin beslenme kaynakları aynı ise kompetasyon yoluyla birbirlerinin beslenme kaynaklarını tüketirler ve iki taraflı inhibe olabilirler. Bunlar doğrudan etkileşimlerdir.

Dolaylı etkileşimde ise ortamdaki bakteri hücrelerinden birisi, yaşam faaliyetlerini desteklediği üçüncü bir bakteri aracılığı ile diğerine zarar veya fayda verebilir. Örneğin besiyeri içerisinde *Selenomonas sputigena* ile *Prevotella intermedia* arasında belirli bir doğrudan etkileşim tespit edilmez. Halbuki bu iki bakteri aynı flora içerisinde diğer bakteriler ile birlikte bulduklarında; *P. intermedia*, *Wolinella recta*'yı flora davet eder ve metabolizmasını destekler. *W. recta* ise *S. sputigena*'yı destekler. Dolayısıyla, birinci bakterinin ikinci bakteriye dolaylı yoldan faydası olur.

Dolaylı etkileşimlerde aracı unsur, bir bakteri cinsi olabileceği gibi konağın kendisi de olabilir. Örneğin *Enterococcus faecium*'un yüzeyindeki Yop proteinleri IL-8 inhibitörüdür. Bu bakteri florada tek başına bulunduğu kendisine karşı immün cevap geç ve yavaş gelişir. Halbuki aralarında doğrudan bir etkileşim bulunmamasına rağmen *Streptococcus mutans* ile birlikte bulduklarında, viridans streptokoklarda bulunan mikrokinler aracılığı ile IL-8 uyarılır ve *Enterococcus faecium*'u da içerisinde alacak hızlı bir immün cevap gelişir. Besiyeri koşullarında bu iki bakteri (*S. mutans*- *E. faecium*) arasında tespit edilebilen bir inhibisyon yoktur. Ama florada birlikte olduklarında birisi diğerine zarar verir. Benzer şekilde, *Fusobacterium nucleatum* farelere injekte edildiğinde sadece serumda APP artışı olur ve lenfositler uyarılırken, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ile birlikte injekte edildiğinde hiç

bir immün cevap görülmeden ani ölüm olur. *A. actinomycetemcomitans* immün paralizisi yaparak *F. nucleatum*'u konak immün cevabından korur. Bu olay, bakteriler arasında konak aracılıklı dolaylı etkileşimdir.

Bakteriler kendi aralarında konak savunmasına karşı da işbirliği içerisinde olabilirler. Örneğin *Porphyromonas gingivalis* ortama saldırdığı ekstraselüler veziküller yardımıyla sadece kendisinin değil floradaki başka bakterilerin (mesela *Capnocytophaga ochracea* ve *Prevotella loescheii*) fagozitozunu da engeller. Bu durumda konak savunmasını kolayca ortadan kaldırarak, *Bacteroides pneumosintes* gibi narin bakterilerin flora yerleşmesine fırsat verir. Başka bir konağa karşı işbirliği *Neisseria*'larda görülür. *Neisseria* genusunun üyeleri komplemanın C3 konvertaz parçasını bloke ederek hem kendisini hem de floradaki diğer bakterileri komplemanın lizis etkisinden korur. Bu bir dayanışmadır. Konağa karşıdır.

Başka bir dayanışma antibiyotiklere karşı bakteriler arasında görülür. Başta *Prevotella*'lar olmak üzere infekte kök kanalı içerisinde β laktamaz enzimi üretmeyen bakteri yok gibidir. Bilhassa *Prevotella* üyeleri buldukları florada bol miktarda β laktamaz üreterek hücre dışına salar. Sadece kendisini değil florada bulunan diğer bakterileri de penisilinlerin etkisinden korur. Ayrıca bu bakteriler, R plazmitleri ile antibiyotik direncini kodlayan genlerini birbirlerine aktararak diğerlerinin yaşamlarını destekleyebilirler.

Bazen floradaki bir bakteri üremenin ilk döneminde bir başka bakteriden metabolik destek gördüğü halde üremesi artınca metabolik destek aldığı bakteriyi ortadan kaldırabilir. Bu bir feedback mekanizmadır. Örneğin, *Wolinella recta* aynı florada bulunan *Porphyromonas gingivalis*'in hemin ihtiyacını karşılayarak onun üremesini artırır. *P. gingivalis* belirli bir sayıya ulaştıktan sonra proteaz tabiatındaki bakteriyosinleriyle *W. recta*'yı ortadan kaldırır. Bu, nankör bir ilişkidir, iyiki vardır. Benzer şekilde, *Pseudomonas aeruginosa* aslında zorunlu aerob bir bakteridir. Anaerob koşullarda bolca üremediği halde, eğer ortamda bol nitrat ve azot kaynağı bulursa anaerob koşullarda kolayca üreyebilme özelliği vardır. Protein manüplasyonu yaparak bol amonyak ve azotlu artıklar üreten *Actinomyces*, *Camphylobacter* veya *Eubacterium brachy* ile birlikte inoküle edildiğinde *P. aeruginosa* anerob kültürlerde bolca ürer, yeterince üredikten sonra piyosyanin isimli bakteriyosin'leri ile floradaki diğer bakterileri kuvvetle inhibe eder.

İki bakteri birbirinden farklı iki veya daha fazla mekanizma ile birbirlerini sadece destekleyebilecekleri gibi, bu iki bakteri arasında birisi destekleyici, diğeri inhibe edici farklı iki mekanizma aynı anda bulunabilir. Bakteri hücresinde herhangi bir zamanda görülebilen pleitrofik mutasyonlar veya transformasyonlar önceden belirlenmiş bakteri-bakteri ilişkisini tersine çevirebilir.

Bunların dışında gayet karmaşık, nonspesifik ve sürpriz ilişkiler de bulunabilir. Örneğin inflamasyonun bulunduğu dokuda IL-1 β 'nin konsantrasyonu 10 ng/ml nin altına düştüğünde *E. coli*'nin üremesi artmaktadır. 20 pg/ml IL-1 β bulunan ortamda *E. coli*'nin üremesi 3 kat fazladır. O halde flora içerisinde IL-1 β blokajı yapabilen herhangi bir bakteri *E. coli* üremesini artıracaktır. (Nanogram, ng= 10⁻⁹ gram; Pikogram, pg=10⁻¹² gram)

İster destekleyici ister engelleyici olsun, bu ilişkiler aslında birer ekolojik determinanttır. Bakteri-bakteri ilişkisi bir bakterinin floradaki partner(ler)ini de belirler. Örneğin:

a) *Camphylobacter*'ler en çok %3-6 oksijeni tolere edebilirler. Ortamda *ferrous sulphate* veya *sodium metabisulphide* bulunuyorsa %20 oksijeni bile tolere ederler. Bu sebeple bu bakteriler konak eritrositlerinden demirli bileşikler koparabilen bakteriler ile birlikte bulunur.

b) *Capnocytophaga* üyelerinin ekstraselüler salgılarında *phosphoenolpyruvate carboxykinase* bulunur. Bu madde hem kendisinin hem diğer kapnofilik bakterilerin CO₂ tutmasını sağlar. Bu sebeple *Capnocytophaga*'lar, diğer kapnofilik bakteriler ile birlikte bulunurlar (*Wolinella* gibi).

c) *Prevotella intermedia* kanaldaki glukoproteinleri tükettince asakkarolitik olan *Porphyromonas* türleri kanala yerleşir ve *Prevotella*'ları bakteriyosinleri ile floradan uzaklaştırırlar. Bu iki bakteri aynı florada birarada bulunmazlar.

d) İnfekte kök kanalında diğer tanımlı ilişkiler şöyledir: *Veillonella*'lar *Porphyromonas*'lara üreme gereksinimi olan menadion verir. Streptokok ve *Actinomyces*'ler *Veillonella*'lara laktat verir, aynı zamanda *Eubacterium*'lara asetat verir. *Bacteroides* ve *Peptostreptococcus*'lar hem *Camphylobacter* ve *Wolienalla*'lara süksinat ve format verir, hem de *Capnocytophaga*'lara CO₂ temin eder, aynı zamanda streptokok ve *Actinomyces*'lere NH₄ verir. *Fusobacterium*'lar, *Eubacterium*'lar ve *Peptostreptococcus*'lar, *Wolinella*'lara format ve fumarat verir. Bu bakterilerle infekte kök kanalında takım halinde bulunurlar (Tablo.13-1).

Tablo 13-1 İnfekte kök kanalından izole edilen bazı patojen bakteriler ve metabolik etkileşim içerisinde olduğu flora partnerleri.

Ağız florasından izole edilen bakteri türü	Florada bulunması muhtemel partnerleri
<i>Eubacterium alactolyticum</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas endodontalis</i> , <i>Eubacterium</i> 'lar.
<i>Prevotella intermedia</i> ,	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Eubacterium alactolyticum</i> , <i>Actinomyces</i> türleri.
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Porphyromonas endodontalis</i> , <i>Selenomonas sputigena</i> , <i>Wolinella recta</i> .
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Eubacterium alactolyticum</i> , <i>Eubacterium lentum</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Selenomonas sputigena</i> .
<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ve streptokoklar, <i>Actinomyces</i> 'ler, <i>Eubacterium lentum</i> , diğer <i>Eubacterium</i> 'lar, <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Selenomonas sputigena</i> , <i>Wolinella recta</i> .
<i>Wolinella recta</i>	<i>Actinomyces</i> 'ler, <i>Eubacterium lentum</i> , ve diğer <i>Eubacterium</i> 'lar, <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas endodontalis</i> ,

	<i>Selenomonas sputigena.</i>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans,</i> <i>Propionibacterium propionicum,</i> <i>Actinomyces israelii,</i> <i>Capnocytophaga ochrace</i> <i>Veillonella parvula.</i>	Genellikle yalnızdır.

Dolayısıyla bu kök kanalı patojenlerinden bir tanesinin floradan uzaklaşması mevcut dinamik dengeyi kuvvetle sarsar. Böyle bakteri popülasyonları arasındaki işbirliği ve etkileşim **konstellasyon** olarak ifade edilir. Bu bakterilerin infekte florada birbirlerine oranları o infeksiyon için sabittir. Böyle bakteriler saflaştırılıp, eşit oranda bir başka dokuya inoküle edildiğinde, yeni oluşan infeksiyonda hepsi başlangıçtaki oranlarına geri dönerler.

O halde bakteri-bakteri ilişkisi etkileşen türlere bağlıdır, çok yönlüdür, çok sayıda dinamik bir dengeler zinciri şeklindedir, belirli zaman dilimlerinde ortaya çıkıp, sonradan kaybolabilir, ilişkinin yönü değişebilir ve sabit kuralları yoktur. Buna rağmen bazı bakteri-bakteri ilişkileri çok iyi tanımlanmıştır, özel isimler alırlar:

1. DESTEKLEYİCİ ETKİLEŞİM (Kommensalizm):

A) Aynı flora içerisinde bulunan iki bakteriden birincisi ikincisinin metabolik ve ekolojik ihtiyaçlarını karşılıyorken, ikincisi birincisinin ihtiyaçlarına aldırılmazlık içerisinde olabilir. Buna **simbiyoizm** denir. Bir bakteri ile simbiyoz ilişki içerisinde bulunan diğer bakterilere, o bakterinin **simbiyontu** denir. Bazı oral patojenler ve simbiyontları Tablo.13-2'de verilmiştir.

B) Aynı flora içerisinde bulunan iki bakteriden her birisi karşılıklı olarak diğerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılıyor olabilir. Buna **mutualizm** denir.

C) Bazı kaynaklara göre kayıtsızlık kommensalizm başlığı altında yer alır.

İzole edilen	Simbiyontu	CFU / CFU
<i>P. intermedia</i>	<i>P. anaerobius</i>	9,08
<i>E. lentum</i>	<i>P. anaerobius</i>	7.76
<i>P. intermedia</i>	<i>P. micros</i>	7.60
<i>E. alactolyticum</i>	<i>E. lentum</i>	7.43
<i>P. endodontalis</i>	<i>F. nucleatum</i>	6.82
<i>E. alactolyticum</i>	<i>P. anaerobius</i>	5.26
<i>E. lentum</i>	<i>P. micros</i>	5.25
<i>E. alactolyticum</i>	<i>P. intermedia</i>	3.96
<i>W. recta</i>	<i>Eubacteriumlar</i>	3.90
<i>P. anaerobius</i>	<i>P. micros</i>	3.77
<i>P. micros</i>	<i>W. recta</i>	3.64

Tablo 13-2 Dinamik etkileşim sebebiyle aralarındaki oranı koruyan bazı kök kanalı patojenleri ve simbiyontları.

2. ENGELLEYİCİ ETKİLEŞİM (Antibiyosis):

Aynı flora içerisinde bulunan iki bakteri birbirlerinin yaşam faaliyetlerini inhibe ediyor olabilir. Buna antibiyosis denir, 4 yol ile mümkündür:

Bakteriyosinler: Bakteriler üredikleri flora içerisinde diğer bakterilerin üremesini engelleyen (genellikle) protein yapısında olan enzimler salarlar. Kök kanalı içerisinde *Porphyromonas endodontalis*'in bakteriyosinleri ile *Prevotella intermedia*'yı öldürmesi bu etkileşim için örnektir. Bakteriyosinler, hem o bakteri türünün flora üzerine dominant hale gelmesini sağlar hem de konak üzerine yıkıcı etki yaratır. Örneğin “piyosyanin” *Pseudomonas aeruginosa*'nın floraya saldığı yeşil renkli bir bakteriyosindir. Benzer şekilde “pestisin” *Yersinia pestis* tarafından, “brucellin” *Brucella* üyeleri tarafından, “klebsin” *Klebsiella* üyeleri tarafından, “protisin” *Proteus* üyeleri tarafından ortama salınan bakteriyosinlerdir. Floradaki diğer bakterileri inhibe eder. Zaten bu maddelerden bazıları saflaştırılarak doğal antibiyotik olarak kullanılmaktadır.

Metabolik yarışma: Ortamda bulunan şekerler, sakkarolitik bakteriler tarafından parçalanır ve enerji yapımında kullanılır. Floraya ilk gelen bakteri ortamdaki şekerleri hızla tüketerek diğerine yetecek miktarda şeker bırakmayabilir. Bu durumda ikinci gelen bakteri ya sayıca az olacak veya o floraya hiç yerleşemeyecektir.

Ekolojik yarışma : Aynı konak reseptörüne tutunabilen iki bakteriden floraya önce geleni, konak reseptörlerini işgal ederek ikinci bakterinin konak reseptörlerine tutunmasını engelleyebilir.

Katabolik engelleme: Florada bulunan bir bakteri (örneğin stafilokoklar) hidrojen peroksit yapabiliyor olabilir ve diğer bir bakteri (örneğin zorunlu anaeroplara) bu katabolik atığa duyarlı olabilir. Bu durumda zorunlu anaeroplara stafilokokların kolonize olduğu floraya yerleşemeyeceklerdir.

3. KAYITSIZLIK:

Aynı flora içerisinde bulunan iki bakteri birbirlerinin ne metabolik faaliyetlerine ne de beslenme gereksinimlerine ne fayda ne de zarar veriyor olabilir. Böyle durumlar nadirdir, türe özgüdür, kısa sürelidir. Genellikle ya bir inhibisyon veya kommensalizm ilişkisi hakim olur.

KAYNAKLAR:

1. Sundqvist G. Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol*, 1992; 7:257-262.
2. Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *Journal of Endodontics*, 1992; 18(9): 427-430.
3. Könönen E, Jousimies SH, Asikainen S. The most frequently isolated Gram-negative anaerobes in saliva and subgingival samples taken from young women. *Oral Microbiol Immunol*, 1994; 9:126-128.
4. Singleton P, Sainsbury D. *Dictionatry of Microbiology*. NewYork, Johns WileySons,1978.