**YAKINDOĞU ÜNİVERSİTESİ DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof.Dr.Atilla BERBEROĞLU**

**PERİODONTAL HASTALIKLARIN MİKROBİYOLOJİSİ[[1]](#footnote-1)**

İnsan fetüsü rahmin içindeyken sterildir. Fetüs doğum kanalını geçerken vajinal ve fekal mikroorganizmaların bulaşmasıyla sterilizite ortadan kalkmaktadır. Yani ağız boşluğundaki bakteri kolonizasyonu doğum anından itibaren başlar. Steril olan ağız boşluğuna doğumdan saatler sonra, esas olarak fakültatif ve aerob bakteriler yerleşip koloniler oluştururlar. İkinci günde bebeğin ağzına anaerob bakteriler yerleşir. İki hafta içerisinde yeni doğanın boğazında neredeyse olgun mikrobiyata oluşur. Sütten kesildikten sonra ( >2 yaş), insan mikrobiyal florası artık 400 farklı bakteri türünden oluşan ( 10¹⁴) tane bakteri kompleksi barındırmaktadır. Bu andan itibaren bakteri hücreleri insan vücudunu oluşturan tüm hücrelerin on katından daha fazladır. Sağlıklı bir insanda ki bakteriyel popülasyonun toplam vücut ağırlığının 2 kilogramına tekabül ettiği tahmin edilmektedir. Genel olarak bu mikrobiyata konak ile uyum içinde yaşar, fakat kütle artışı veya patojenik bir durum, konak savunmasının zayıflaması gibi özel şartlar altında hastalık ortaya çıkabilir. Aslında bakteriler ve konak kommensal[[2]](#footnote-2) ilişki içindedirler. Yani iki taraf da yarar görür bu ilişkiden. Örneğin; vajinadaki konak epitel hücreleri kolonize olmuş laktobasillere glikoz sağlar. Laktobasiller de asit salgılayarak pH’ı düşürür ve böylelikle vajina üzerinde kötü etki yaratacak diğer tür bakterilerin üremesini ve oluşması engellenir. O halde, endojen bakteri ve bakteri ürünlerinin sağlıklı bir insan vücudu için gerekli olduğu söylenebilir.

Dişlerin sürmesinden sonra ağız florası daha karmaşık bir hale dönüşür. Yetişkinlerin ağzında beş yüzden fazla çeşit türün koloni oluşturabileceği hesaplanmıştır. Sadece tek bir bireyde ise yüz elliden daha fazla türe rastlanabilir. Oral bakterilerin çoğunluğu kommensal ve yararlı türdendir.

Farinks ve ağız boşluğuna yerleşen mikroorganizmaların dokulara yapışması ve bulundukları yerden uzaklaştırılmaları dinamik bir denge içerisinde sürüp gider

**Mikroskobik Açıdan Oral Kavite**

Salgı ve dışkı sıvıları içinde bulunan mikroorganizmaların dışındaki tüm bakteriler bir yüzeye yapışarak konak içinde kendilerini korurlar. Bu ilke, ağız boşluğu için de geçerlidir. Ekolojik bakış açısından, yutak ile iletişimde bulunan ağız boşluğu, mikroorganizmalar için bir "açık üreme sistemi" olarak kabul edilmelidir. Mikroorganizmaların adezyon güçleri ile (1) yutma, çiğneme ya da burundan üfleme; (2) dil hareketleri ve ağız hijyeni uygulamaları; (3) tükürüğün, burun ve dişeti oluğundaki sıvıların yıkama etkisi, (4) burun ve sinüs duvarlarında ki siliaların aktif hareketleri arasında dinamik bir denge sistemi vardır. Birçok mikroorganizma ancak yumuşak dokulara veya sert yüzeylere (diş, protez, implant ve) yapışarak orofarinkste yaşayabilir. Aksi takdirde, boğaz ve yemek borusundan kayarak mideye ulaştıklarında asidik ortamda eriyip sindirilirler. Demek ki, bakterinin gingival enfeksiyon oluşturabilmesi için konak dokulara yapışması gereklidir. Özellikle, Porphyromonas gingivalis ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans gibi patojenik bakterilerin virülans faktörlerinden en önemlisi pilileri sayesinde epitel ve diğer yüzeylere sıkıca yapışabilmeleridir.

Ağız boşluğu, fiziksel ve morfolojik kriterlere bağlı olarak altı büyük ekolojik bölgeye ayrılabilir:

• Supragingival sert yüzeyler (diş, implant, restorasyonlar ve protezler)

• Periodontal / implant çevresi cebe komşu sement veya implant yüzeyi gibi sert yüzeyler ile cep epiteli gibi subgingival alanlar

• Yanak, damak ve ağız tabanı epiteli

• Dil sırtı

• Bademcikler

• Tükürük

Yumuşak doku yüzeylerine patojenik organizmaların yapışmasını önlemek için çeşitli mekanizmalar vardır. En önemli mekanizmalardan biri hücrelerin dökülmesidir. İntraoral epitel hücrelerinin yüksek turnover hızı özellikle dişeti yüzeyinde mikroorganizmaların büyük kitleler halinde sürekli birikmesini önler. Bu bir doğal temizleme mekanizmasıdır. Öte yandan, bakteri hücreleri her zaman patojen değildir, her iki taraf için de yararlı bir ortakçı (Kommensal) bir ilişki kurulabilir.

Periodontal ceplerde yapılan araştırmalarda in vivo olarak bakterilerin cep epitel hücreleri üzerine ataçmanının sürekli olarak arttığı gözlenmiştir. Dişeti iltihabı görülen bölgelerde bu artış çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bakteriler cep duvarını infiltre ederek alttaki stromaya da sızmaktadırlar. Patojenik bakterilerin farklı epitel yapılarına yapışabilme oranı ile buralarda enfeksiyon oluşturma potansiyelleri arasında pozitif bir korelasyon vardır.

**Mikroflora Çeşitleri**

**Endojen (Yerleşik=Normal=Kommensal) Mikroflora**

Normalde her zaman bulunan çok sayıda mikroorganizma topluluğudur. Sayıca üstünlükleri konakla geçimli ve dengeli bir ilişki içinde olduklarını gösterir. Mikroflora çoğunlukla bakterilerden ve az sayıda mayalardan oluşur.

**Ek (Suplementer) Mikroflora**

Bu mikroflora da endojendir ama sayıca cok daha azdırlar. Bunlar ancak toplam mikroorganizmaların %1'i oluştururlar. Çevre kendilerine uygun olarak değiştiğinde endojen mikrofloraya geçiş yapabilirler. Diş çürüğü ve periodontal hastalıklarla ilgili patojenler genellikle suplementerden endojen mikroflora üyeliğine geçmiş türlerdir. Bu tür değişim konak bakteri etkileşiminde *'amfibiyoz'* olarak adlandırılır. Ağız mikroflorası ile konak arasındaki amfibiyoz ilişki, konak için zararlı (hastalık etkeni) ya da yararlı (sağlıklı) olabilir.

**Geçici Mikroflora**

Ağız boşluğuna yerleşmeyip kısa sürede ortadan kaybolan geçici mikroorganizmalardır. Bunlar; yiyecek ve içeceklerden, dış çevreden ya da diğer vücut mikrofloralarından ortama dahil olurlar. Örneğin; gıdalardan, laktik asit bakterileri, diş üniti suyundan *Pseudomonas* türleri, deri ve barsak mikroflorasından *stafilokoklar* ve *enterik* bakteriler gibi. Geçici mikroorganizmalar normal koşullarda önemli değildir; ancak vücut direnci azalmış kişilerde ağız boşluğunda ciddi fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirler.

**Ağız Boşluğunun Ekolojik Faktörleri**

Bölgede hem yumuşak hem de sert dokular bulunmaktadır. Bu dokular tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) tarafından sürekli yıkanır. Hem iç hem de dış ortama açık olan ağız boşluğunda ekolojik olarak farklı mikroflora ve çok çeşitli mikroorganizmalar bulunur. Yanak epiteli, dil dorsumu, sub ve supra gingival alanlar birbirlerinden çok farklı ekosistemler oluşturulurlar. Örneğin; supragingival alanlar tükürük, yiyecek ve içeceklerle yıkanır ve çiğnemenin getirdiği mekanik etkenlere maruz kalır.

Ağız boşluğuna mikroorganizmaların yerleşmesini ve üremesini etkileyen faktörler *fizikokimyasal*, *konağa* *ilişkin* ve *bakteriye* ilişkin faktörler olarak üç grupta toplanabilir.

**Fizikokimyasal Faktörler**

Her bölgedeki sıcaklık, oksijen basıncı, redoks potansiyeli, pH ve besinler gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerdir. Ağız boşluğunun en önemli özelliği her bölgenin fizikokimyasal özelliklerinin bölgeler birbirine çok yakın bile olsa farklı olmasıdır. Aynı bölgede bile kısa zaman aralıklarıyla önemli değişiklikler olabilir.

***Yüzeyler***

Ağız boşluğunu döşeyen yüzeylerin alanı ortalama 215 cm2 dir; mikroorganizma kolonizasyonuna uygun birçok bölgesi vardır ve dış ortama açıktır.

Mukoza yüzeyleri: Dil, dişeti, dişeti oluğu, yanak, ağız tabanı ve damak epitelidir.

Katı yüzeyler: Dişin minesi, dentin ve sement; restorasyon için kullanılan materyaller, protezler, ortodontik teller, braketler ve apareylerdir. Bu yüzeylerin topografisi ve kimyası ağız boşluğunu etkiler.

***Sıcaklık***

Ağız boşluğunun ısısı 35-36°C'dir. Özellikle mukoza yüzeyleri ve dişlerin klinik kronları üzerinde sıcaklık oldukça değişkendir, yeme ve içme sırasında da değişir. Örneğin dondurma yenerken sıcaklığı -5°C’e düşerken sıcak bir içecekle hızla 55°'ye yükselir. Saniyeler içinde yaklaşık 60° C'lik sıcaklık farkı oluşabilir. Ağız mikroflorasında bulunan mikroorganizmalar kısa süreli sıcaklık farklılıklarına dayanırlar. Isı bölgeyle ilgili pH, iyon aktivitesi, makromoleküllerin kümeleşmesi ve gaz çözünürlüğü gibi diğer faktörleri de etkileyebilir.

Lokalize iltihabi olaylar da dokuların ısısını değiştirebilir. Sağlıklı dişeti oluğunun ortalama sıcaklığı dişe göre 33,7 - 36,6° C arasındadır ama periodontitisli cep içindeki sıcaklık birkaç derece daha yüksek olabilir. Böyle sıcaklık dalgalanmaları bakterilerde gen ekspresyonunu etkileyerek *ısı şok proteinlerinin (Heat Shock Proteins)* sentezine yol açar ve bunlar da belli patojenlerin virülansını etkiler. Örneğin ısının yükselmesiyle *Porphyromonas gingivalis* major fimbiral adezinin ekspresyonunu değiştirir.

***pH***

pH, hidrojen iyon konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır. Bu nedenle pH değeri ne kadar düşükse hidrojen iyon konsantrasyonu o kadar yüksektir. Çoğu ağız bakterisi en iyi nötral pH’de (pH 7) ürer. Genellikle ağız boşluğunun pH'sı tükürükteki tamponlama aktivitesi sayesinde 6.75-7.25 arasında kalır. Bir takım faktörler ağız boşluğundaki hidrojen iyon konsantrasyonu etkiler: Bunlar arasında; dışarıdan alınan asit ya da alkali sıvılar, supragingival plak biyofilminde karbonhidrat metabolizması sonucu asit üretimi ve tükürük tamponlama kapasitesi sayılabilir. Tükürük; içeriğindeki bikarbonat iyonları, fosfatlar, peptidler ve proteinler sayesinde tamponlama işlevini yerine getirir. Sıcaklık gibi ağız boşluğunun pH'sı da çok değişkendir. pH ve tamponlama kapasitesi, tükürük akış hızına göre değişir.

DOS’nda pH ölçümek teknik olarak zordur. Sağlıklı DOS’un pH'sı yaklaşık 6,9'dur. Periodontal hastalığa karşı verilen iltihabi yanıt sırasında aminoasitlerin deaminasyonu ve amonyak yapımıyla pH yükselerek alkaliye dönüşür. pH'nın 7,0'den 7,5'a yükselmesi cep mikroflorasındkaki *P*. *gingivalis* miktarındaartışına yol açar. Supragingival bölgelerde sakkarolitik bakterilere bağlı olarak pH düştüğünde *P.gingivalis'e* rastlanmaz. Hem asidik hem de nötral pH'da yaşayabildiklerinden supragingival plakta *Prevotellla intermedia* ve *Fusobacterium nucleatum’*açok sık rastlanır. Bunlar, aminoasit metabolizması yoluyla asit/baz dengesini değiştirerek asidik çevreyi nötralize edebilirler.

Bu bulgular, subgingival bölgede patojen bir mikrop ekosisteminin kurulmasında ardışıllığa işaret eder. pH'nın değişebildiği ve ortamın bazen asidik olduğu sığ dişeti cebine ilk olarak *F.nucleatum* ve *P.intermedia* kolonize olur ve nötral bir çevrenin oluşturulmasını hızlandırırlar. Bu bakteriyel kolonizasyon, subgingival bölgenin savunma sistemlerini uyararak konak proteinlerinden zengin DOS’nın akışında artışa neden olur.

***Oksijen Basıncı***

Oksijen basıncı bir gazdaki oksijen miktarına denir. Bu oran hava için %21 (160 mm Hg)'dir. Oksijen basıncı dil üzerinde %12-14; periodontal cepte %1-2'dir. Dudak, dil, oklüzal yüzeylerdeki supragingival plak üzerinde ise %1-20 arasında değişir. Supragingival plakta fakültatif ve mikroaerofil türler, subgingival plakta ise anaeroplar üstündür.

Bakterilerin ağıza kolonizasyonunda solunan havadaki oksijen miktarı önem taşır. Bakteriler ve konak tarafından reaktif oksijen türlerinin[[3]](#footnote-3) (ROS) oluşturulmaktadır. Bunlar süperoksit radikal (O2-)', hidrojen peroksit (H202) ve radikal hidroksil (OH-)'dir. Bu reaktif ürünler bakteriler için de oldukça toksiktir; membran ve proteinleri geri dönüşümsüz olarak parçalarlar. Bazı anaeroplarda kendilerini korumak üzere toksik oksijeni ortadan kaldıracak süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimler bulunur. Anaerop bakteriler oksijen tüketen türlerle etkileşime girerek oksijenin toksik etkileriyle baş edebilir. Oksijen tüketen türler, yaşayabilmek için çevresel oksijen düzeyini tüketerek yeterince düşürdüklerinde anaeroplar kalan miktarı koruyucu enzim sistemleriyle detoksifiye ederek ortadan tamamen kaldırır ve ortamı yalnız kendilerinin yaşayabileceği bir hale dönüştürürler.

***Redoks (Oksidasyon Redüksiyon) Potansiyeli[[4]](#footnote-4)***

Simgesi Eh'dir. Ortamki oksidasyon (elektron verme) ve redüksiyon (elektron alma) potansiyelidir. Belli bir bölgenin Eh'si, o bölgede yaşayan bakterilerin en can alıcı belirleyicisidir. Eh volt ya da milivolt olarak ifade edilir. Oksitlenme durumu, pozitif (+V ya da mV) ve indirgenme durumu negatif (-V ya da mV) olarak gösterilir.

Pozitif Eh'li bölgeler ve burada yaşayan mikroorganizmalar *'aerop';* negatif Eh'li bölgeler ve burada yaşayan mikroorganizmalar *'anaerop'* olarak adlandırılabilir. Diş plağı biyofilminin in vivo Eh ölçümleri ağız içine Eh elektrotu (bir platin tel) taşıyan yapay dişler konularak yapılır. Bu dişler üzerinde oluşan biyofilmin ilk gün Eh değeri, aynı tükürükteki gibi +200 mV'dir. Biyofilm olgunlaştıkça Eh, -112 mV ve yedi gün sonra -141 mV olur. Biyofilm içeriğinin aeroptan anaeroba değişmesinin Eh'deki düşmeyle birlikte olduğu da gösterilmiştir. Ağızdaki Eh değerleri, tükürükte +158 ya da +542 mV'luk oksitlenmiş değerler yanında bazı periodontal ceplerde -300 mV gibi çok indirgenmiş değerlerde olabilir.

***Anaerop Bakteriler için Eh'nin Önemi***

*Zorunlu anaeroplar* oksijenin hiç bulunmadığı ya da oldukça indirgenmiş olduğu bir ortamda üreyebilirler

*Fakültatif anaeroplar* oksijenli (oksitlenmiş) ya da bulunmadığı (indirgenmiş) koşullarda üreyebilirler.

*Zorunlu aeroplar* genellikle oksijen gereksinimi olanlardır.

*Mikroaerofil* bakteriler, oksijen gereksinimi az olan bakterilerdir.

*Kapnofil* bakterilerin üremeleri için karbondioksite gereksinimleri vardır.

Aseptik olarak doğurtulan ve steril su ve yiyecekle büyütülen mikropsuz (*germ free*) laboratuar hayvanlarının mukoza yüzeylerine deneysel olarak anaerop bakteriler yerleştirilemez. Bunun nedeni steril salgıların Eh'sinin pozitif olmasıdır. Yeni doğan bebeğin ilk saatlerinde steril mukozalarına ya da yeni fırçalanmış diş yüzeyine de ilk yerleşenler fakültatif mikroorganizmalardır. İlk yerleşen mikroorganizmaların metabolizmaları sonucunda ortamın Eh'si negatifleşir ve böylece anaeropların yerleşmesi mümkün olur.

***Besinler***

Supragingival biyofilm ve mukoza yüzeylerindeki mikroorganizmalar besinlerini tükürükten; subgingival biyofilm ya da periodontal cep mikroflorası mikroorganizmaları ise DOS’dan sağlar. Ağız içinde besinler, eksojen olarak sakkaroz ve nişasta gibi diyet artıkları şeklinde bulunur. Asıl önemlisi endojen olarak tükürük ve DOS’nın içeriklerinden kaynaklanan besinlerdir. Gastrik tüple beslenen hastalarda ağız boşluğuna eksojen besinler girmez ama yine de diş yüzeyleri üzerinde bol miktarda biyofilm oluşması endojen kaynaklı besinlerden dolayıdır.

Enzimlerin etkisiyle tükürük glikoproteinlerinin yıkımı sonucu ortaya çıkan karbonhidratlar, aminoasitler ve dökülmüş epitel hücreleri bu bölgede bulunan mikroorganizmalar için besin kaynağı oluştururlar. Ağız boşluğundaki epitel yüzeyleri sürekli yenilenir; dişeti oluğundan fagositik hücreler tükürüğe katılır. Bu hücreler tükürüğün hipotonik olması nedeniyle eriyerek mikroorganizmalar için besin haline dönüşürler. Kan plazmasından kaynaklanan DOS’nda bol miktarda aminoasit, peptid ve protein gibi azotlu bileşikler bulunur. Bir diğer kaynak da, subgingival bakterilerin enzimleriyle doğrudan parçalayabildiği periodontal dokuların kendisi ve konak savunma proteinleridir. DOS’daki bazı serum komponentleri subgingival bölge mikroflorası üzerinde seçici bir etkiye sahiptir. Örneğin, ortamda *alfa-globulin* ve *hemin* bulunması *Treponema, Porphyromonas* ve *Prevotella* türlerinin üremesine yol açar. Birlikte yaşayan bakteriler arasında bazısının metabolik atıkları diğerleri için besin kaynağıdır. Böylece ardışık bir besin zinciri oluşur.

Dişeti oluğu derinleştikçe subgingival çevrede nötral pH ve anaerop koşullar oluşmaya başlar. Bu koşullar nedeniyle asakkarolitik, anaerop ve proteolitik bakterilerin *(Fusobacterium, Eubacterium, Campylobacter, Prevotella* ve *Porphyromonas)* sayısı artar. Proteolitik bakteriler, hücre membranına bağlı ya da ekstrasellüler olarak salgılanan proteazlarıyla azotlu bileşikleri, metabolik substrat olarak kullanmak üzere ufak peptidler ve amino asitlere parçalarlar. Örneğin P. *gingivalis'in, gingipain* (tripsine benzer sistein proteaz) ve *dipeptidilpeptidazları; P.intermedia'*nınalbumin ve immunoglobulinleri parçalayan proteazları vardır. *P.intermedia* azotlu bileşikleri ve glikozu da kullanabilir, metabolik özellikleri mevcut besinlere bağlı olarak değişir. Ortamda glikozun bulunmadığı durumlarda bu bakterinin proteolitik aktivitesi ve sitotoksik ürünlerinin yapımı da artar.

Besin olarak *P.intermedia* ve *F.nucleatum* özellikle aminoasitleri, *P.gingivalis* ise daha ziyade dipeptidleri tercih eder. Kendi başına proteinleri peptidlere parçalayabilmesi ve ortaya çıkan peptidleri hemen içine alabilmesi nedeniyle beslenme açısından *P.gingivalis* kendisine avantaj sağlar. Proteolitik bakteriler aynı zamanda nonproteolitiklere peptid ve aminoasit sağlarlar ama *Fusobacterium* gibi asakkarolitik bakteriler bunu yapamazlar. Aminoasit metabolizmasının son ürünleri de diğer bakteriler için esas besindir. Ağızdaki *Treponema* türleri üreme için zorunlu olarak *isobütirik aside* bağımlıdır. Bu bulgular hem metabolik rekabet hem metabolik iş birliğinin subgingival mikrop ekosisteminde yeri olduğunu gösterir. Bu arada bakterilerin kısa zincirli yağ asitleri *(propionik, butirik, isobütirik* ve *isovalerik asitler),* amonyak ve sülfür bileşikleri *(hidrojen sülfit* ve *metil merkaptan)* gibi metabolik son ürünleri, konak hücre fonksiyonlarını ve buna bağlı olarak da konak savunmasını bozar.

**Konak** **Faktörleri**

Konağa ilişkin faktörler mukoza yüzeyleri, tükürük ve dişeti oluğu sıvısına bağlıdır.

***Mukoza Yüzeyleri***

Mukoza yüzeylerinden çiğnemenin abraziv kuvvetlerine maruz kalan serbest ve yapışık dişeti, sert damak ve dil sırtı keratinizedir. Ağzın geri kalanı nonkeratinize çok katlı skuamöz epitelle kaplıdır. Tüm epitel dokularında olduğu gibi ağız epiteli de immun sistem hücreleri ile ortak çalışarak Toll-like reseptörler eksprese ederler. Toll like reseptörler[[5]](#footnote-5) (TLR), patojen mikroorganizmalar üzerinde evrimsel olarak korunmuş moleküler yapıları (pathogen-associated molecular patterns=PAMP) tanıyıp sinyal ileten reseptör grubudur. PAMP'lara örnek olarak gram pozitif bakterilerin Iipoteikoik asitleri, gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridleri, bakterilerin peptidoglikan, flagellin ve pililerin DNA’ları, mantarların mananları ve virusların çift iplikli RNA'ları verilebilir. Özel PAMP'ları tanıyabilen 10 farklı TLR tanımlanmıştır. TLR, bir PAMP ile bağlandığında epitel hücresi *sitokinler, kemokinler* ve *β-defensinler* (hBDs) olarak bilinen peptid antibiyotikler yapar; *nitrik oksit* ve *eikosanoidler* salar; *Major Histocompatibility Complex* (MHC)-sınıf II ve klasik olmayan MHC-sınıf I molekülleri eksprese eder. Ek olarak dendritik hücrelerin olgunlaşması ve antijen sunum kapasitesindeki artış sonucu doğal ve edinilmiş immun sistemi tehlikeye karşı yönlendirir. Ağız ve dişeti epitel hücrelerinin kommensal bakteriler ile patojen olanları ayırt edebildikleri düşünülmektedir. Epitelyal ataçman hücrelerinden tüm ağız kommensal bakterileri için IL-8 (nötrofil için kemoatraktan) salgılanır. Buna karşın *P.gingivalis*, IL-8 salgılanmasını inhibe eder. Zararlı hücresel uyarılara karşı ilk yanıtı veren Nükleer faktör- КB (NF- КB) kommensal ağız bakterisi olan *F.nucleatum* tarafından aktive edilir ama bu aktivasyon *P.gingivalis* ile sağlanmaz.

Nonkeratinize epitelin yaptığı bir antimikrobiyal protein *kalprotektin*dir; kalsiyum ve çinkoyu bağlar. Çinkoyu bağlayarak mikroorganizmaları bu gerekli iyondan yoksun bırakarak antibakteriyel ve antifungal etki yaratır. Kalprotektin nötrofiller, monositler ve makrofajların sitoplazmalarında da bulunur. İnflamasyon sırasında DOS’da ve dolaylı olarak da tükürükteki miktarı da artar.

Dil sırtındaki papillaların dibindeki *von Ebner* bezlerinden salgılanan *von Ebner bezi proteini* bir sistein proteaz inhibitörüdür. Çok fonksiyonludur; peroksidasyon ürünlerini temizlediği gibi nükleaz aktivitesi ile antiviral etkilidir.

Epitel içinde doğal dirençte rolü olan bir intraepiteliyal lenfosit topluluğu vardır. Bunların birçoğu γδ T hücre reseptörü (TCR) taşır. Bu lenfositlerin yaralanmış ya da enfekte olmaya başlayan epitel hücreleri tarafından eksprese edildiği görülür. γδ T hücreleri, MHC molekülleri ile sunulan antijenleri tanımaz; antikor moleküllerinin paratoplarına analogturlar. γδ T hücreleri, keratinosit üreme faktörü gibi üreme faktörleri salgılayarak epitel bütünlüğünün korunmasında rol oynayabilir; yaralanmış ya da enfekte olmuş epitel hücrelerini ortamdan uzaklaştırırlar ve belki IgA yanıtını düzenlerler. Lamina propriadaki T hücrelerinin ise antijenle yeniden karşılaşmayı bekleyen bellek hücreler olduğu görülür. Bunların yaklaşık üçte ikisi CD4+'dir ve hemen hemen tümü αβTCR eksprese eder. İntrasellüler patojenlere karşı koruyucu olan CD8+ T hücreleri lamina propriadaki T hücrelerini dengeler.

***Tükürük***

Parotis, submandibuler ve sublingual majör ve çok sayıda minör tükürük bezlerinden, ağız mukozasından ve dişeti oluğundan gelen sıvıların bir karışımıdır. Mide ve solunum sisteminden komponentler de bulunabilir. Tükürükteki bulunan çeşitli maddelerin ağızdaki bakterilerin yaşamını destekleyici ya da önleyici etkileri vardır. Hem inorganik hem organik komponentler içerir. Başlıca inorganik komponentler bikarbonat, klor, potasyum ve sodyum iyonlarıdır. Total protein konsantrasyonu litrede yaklaşık 2-3 gr kadardır. Tükürükte sindirim enzimi amilaz, yağlayıcı mukoz glikoproteinler, kalsiyum ve fosfatın stabil kalmasında rol alan asidik prolinden ve trosinden zengin (staterin) proteinler ve mukoza ve diş yüzeylerini koruyucu iş gören birçok nonspesifik ve spesifik konak savunma faktörleri bulunur.

*Müsin* glikoproteinler, mukoz bezlerin çoğu (submaksiller, submandibuler ve minor bezler) tarafından yapılır. Müsinler esas olarak parotis bezinde yoktur. Tersine parotis salgılarında amilaz, aglutinin ve prolinden zengin proteinler gibi seröz proteinlerdaha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Müsinler ağız yüzeylerini kaplar; yağlandırarak mukozaların kurumasını önler. Aynı zamanda mukozaya mikroorganizma penetrasyonunu önler. Müsinler birçok ağız bakterisi ve bakteri yapıları ile doğrudan kompleks oluştururlar. Bu bağlanma özgül bir bağlanmadır. Yani müsinler aglutinin olarak iş görürler. Müsinler tarafından kümeleştirilen bakteriler ağız yüzeylerine yapışmaz ve böylece yutularak ağız boşluğundan uzaklaştırılırlar. Müsinlerin tükürük IgA'sı ile kompleks oluşturduğu gösterilmiştir. Böylece mukoza yüzeylerinde antikor yoğunluğunu artırırlar. Diğer tükürük makromoleküllerine de bağlanarak aktivitelerini artırırlar.

Tükürük moleküllerinin fonksiyonu moleküler şekillerine (konformasyona) bağlıdır. Örneğin *prolinden zengin proteinler,* ancak bir yüzeye absorbe olmuşsa bakteri adezyonunu artırır; çünkü bu moleküller yüzeye absorbe olduklarında şekil değişikliğine uğrayarak bakterilerle etkileşebilecek kriptotop olarak adlandırılan gizli uçları (yeni epitoplar ya da reseptörler) ortaya çıkarır. Böyle bir diğer molekül amilazdır; bu enzim, nişastayı parçalar ve ağızdaki streptokokların diş yüzeylerine yapışmasını sağlar. Tükürük moleküllerin çoğu çok *fonksiyonlu* ve hem yararlı hem zararlı etki yapabilen *amfifonksiyonel'dir.* Örneğin *staterin* ve *asidik prolinden zengin proteinler* mine yüzeyinde birincil ve ikincil kalsiyum fosfat tuzları birikimine engel olurlar. Öte yandan; mine yüzeyine absorbe olduklarında özellikle streptokokların diş yüzeyine yapışmasını artırırlar.

Tükürükteki moleküller, *moleküller arası birliktelikler* oluşturarak iş görebilirler. *Birliktelik* (kompleks) benzer moleküller arasında ise *homotipik;* farklı moleküller arasındaysa *heterotipik birliktelik* adı verilir. Örneğin müsinler ya da uç uca oligomerler homotipik birlikteliklerdir. Ağızdaki yüzeyleri örten müsinler de tükürük antimikrobial moleküllerle (slgA, lizozim, sistatinler ve p-defensinler gibi) heterotipik birliktelikler yaparlar. Böyle birliktelikler sinerjist aktivite gösterir. Tükürük-doku ara yüzeyinde non kovalan iyonik kuvvetleri kullanarak bu antimikrobiyal moleküllerde artışa neden olurlar.

Tükürük molekül birliktelikleri ile ağız bakterileri arasındaki etkileşimler başlıca dört kategoriye ayrılabilir:

1. Bakterilerin kümeleşmesine (aglutinasyon) yol açan etkileşimler;
2. Bakterilerin yüzeye adezyonunu artıran etkileşimIer;
3. Mikroorganizmaları öldüren ya da üremesini durduran etkileşimler;
4. Mikrobiyal besine katkısı olan etkileşimler.

Bakterileri kümeleştiren tükürük molekülleri; müsinler, slgA, parotis aglutinin, lizozim, β2- mikroglobulin ve Ca2+ iyonlardır. *Müsinler* glikoproteinyapısındadırlar. Başlıca iki çeşittir: MG1 ve MG2. MG1; yüksek MG2 ise düşük molekül ağırlıklı müsinlerdir. MG2, yapışık mukus tabakasında ve diş yüzeyleri üzerindeki pelikılda bulunur. MG1 ise daha çok karbonhidrat içeriği, daha büyük molekül kitlesi ve ipliğe benzer yapısıyla viskoelastik jele benzer özelliktedir. Bu da onu mukoza yüzeyleri örtmeye daha elverişli kılar. Tüm ağız içi yüzeyler mukozayı nemlendiren ve yağlayan < 0.1 mm kalınlıktaki ince bir mukus filmi ile örtülür. Mukus örtü; lipit, protein ve iyonlar içeren seçici geçirgenliğe sahip yapışkan ve kaygan bir jeldir. Lipitler yüzeyde mukus örtü boyunca dağılmış bir halde bulunurlar. Yüzey epiteline ilk yapışan glikokaliks; hücre membranına tutunan kısa müsin ipliklerinden ibarettir ve yoğun bir glikoprotein tabakası oluşturur. Mukus tabakası besinlerin ve atıkların geçmesine olanak verirken bakteri ve toksinlere izin vermez. Müsin submandibular, sublingual ve minor tükürük bezleri tarafından sürekli salınır, slgA gibi antimikrobiyaller içerir. Epitelyal yüzeylerde mukusun ömrü kısadır; dakikalar ve saatler içinde yenilenebilir. Dudak, yanak ve dilin hareketleri ağız yüzeylerine mukus akışını hızlandırır.

*Tükürük aglutini* ağız bakterilerini kümeleştiren bir proteindir; MG2 ile yakından ilişkilidir. Tükürük aglutini ve MG2 oldukça yapışkan moleküllerdir; slgA ve laktoferrin ile kompleks oluşturur.

*Histatinler;* çok fonksiyonlu, histidinden[[6]](#footnote-6) zengin bazik ya da nötral proteinlerdir. Tükürükte en azından 12 histatin tanımlanmıştır. Fungusidal ve bakterisidaldir. Histatinler, memeli hücreleri ve bakterilerden gelen sistein proteinazlar dahil bir çok proteinaza karşı inhibitör etki gösterebilirler. Bu nedenle proteolitik yıkımının çok sık görüldüğü periodontal hastalıklarda prognozu etkileyebilirler.

*Sistatinler,* sisteinden zengin proteaz inhibitörleridir. Tükürük sistatinleri esas olarak submandibuler ve sublingual tükürük bezlerinden salgılanırlar. İltihabi durumlarda birçok mikroorganizma sistein proteaz kullandığından bu proteazların inhibisyonu açısından önemli faktördür. Ayrıca, epitel bütünlüğünün korunmasını sağlayan konak hücrenin proteolitik aktivitesini inhibe ederek ve sitokinleri yeniden düzenleyerek inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayabilirler.

*Salgısal lökosit proteaz inhibitörü (SLPI),* Doğal tükürük içeriğinde bulunan, seröz asiner hücreler ve epitel hücreleri tarafından da yapılan bir serin proteaz inhibitörüdür. Enfeksiyöz ajanlara yanıtta mukoza epitelini nötrofiller tarafından salgılanan elastaz ve *katepsin* B'den koruduğu düşünülmektedir. Bakterisidal, fungisidal ve anti-HIV-1 etkilidir.

*Trombospondin 1(TSP1),* submandibular ve sublingual tükürük bezlerinden salgılanır ve anti-HIV-1 etkisi gösterir. Yüksek molekül ağırlıklı trimerik ekstrasellüler matriks glikoproteindir.

*Kromogranin A (vasostatin-1),* antibakteriyel ve antifungal etki gösteren bir tükürük proteinidir.

*Lizozim,* tüm vücut sıvılarında bulunsa da tükürük, gözyaşı ve nazal ve bronşiyal salgılarda yüksek konsantrasyonda bulunan bir antibakteriyel bazik proteindir. Bakteri hücre duvarındaki peptoglikanı parçalayarak bakterisidal, hücre duvarındaki otolizinleri aktive ederek bakteriyolitik etki gösterir ve mikroorganizmaları kümeleştir. Tükürük bezleri ve DOS’ndan tükürüğr geçer. Ağız bakterileri, lizozimin hücre duvarını parçalayıcı etkisine kısmen dirençlidir. In vitro olarak lizozimle laktoferrin, tükürük peroksidaz sistemi ve slgA arasında sinerjist etkileşimler gösterilmiştir.

*Peroksidazlar. T*ükürük bezlerinde sentezlenen, DOS yoluyla tükürüğe katılan nötrofillerden, *miyeloperoksidaz* ve *eozinofil peroksidaz'dan* oluşur. Tükürük peroksidazı ortamda hidrojen peroksit (H2P2) ve tiyosiyanat iyonu bulunduğunda hipotiosiyanat iyonu ya da hipotiosiyanöz asit oluşumunu katalizleyen enzimdir. Bunlar bakteri metabolizmasında iş gören enzimlerin sülfidril grupları ile reaksiyona girer, onları inaktive eder ve bakterilerin ölümüne neden olur.

*Tiasiyanat* tükürük bezlerinde duktal hücrelerden salgılanır. Peroksidaz enzimi de tükürük bezlerinin asiner hücrelerinden salgılanır. Hidrojen peroksit bakteriler, nötrofiller ve diğer konak hücreleri tarafından yapılır, ağızda sürekli düşük yoğunlukta bulunur. Tükürük peroksidazı ile lizazim, laktoferrin ve slgA arasında sinerjist etkileşim olduğu kanıtlanmıştır.

*Laktoferrin*, çok fonksiyonlu demire bağlanan bir glikoproteindir. Tükürük bezlerindeki seröz hücrelerin ürünüdür; nötrofiller tarafından da sentezlenip DOS yoluyla ağız boşluğuna katılır. Her laktoferrin molekülü, iki bikarbonat molekülünün bağlanmasıyla eş zamanlı olarak iki demir atomu bağlar. Laktoferrin üç biçimdedir: demirsiz (apolaktoferrin), ferrik laktoferrin (iki demir bağlama yerinden birisi tutulmuş) ve satüre olmuş laktoferrin (her iki demir bağlama yeri de tutulmuş). Demirsiz (apo) laktoferrin *P.gingivalis* gibi bazı ağız bakterilerine doğrudan bakteriyosidal etkilidir. Apolaktoferrin, hemin gibi esas olarak demir içeren besinlerle bir kompleks oluşturur. Apolaktoferrin aynı zamanda hidroksiapatit kristalleri gibi yüzeylere bakteri tutunmasını engeller. Laktoferrin demiri bağlayıp bakteriyi üremesi için gerekli olan demirden yoksun bırakarak antibakteriyal etki gösterir. Laktoferrin ile slgA, lizozim ve tükürük peroksidazı arasında sinerjist etkileşim vardır.

*sIgA,* tükürükte en çok bulunan immunglobulindir. Polireaktiftir; geniş bir aralıkta bakteriyel ve konak antijenlerine bağlanabilir, *mukozal koruma* sağlar. Bu konuda iki farklı sistem iş görür; ilki kommensal bakteriler, yiyecek ve konak doku antijenlerine karşı polireaktif slgA yapan T'den bağımsız B1 ya da CD5B hücrelerinden oluşur. Diğeri IgA B hücrelerinin somatik hipermutasyona uğradığı ve monospesifik antikor yapılan mukoza yüzeylerinde ikincil lenfoid dokulardaki bir T'e bağımlı sistemdir.

slgA, iki IgA monomerinin bir protein *'J'* zinciri ile bağlandığı dimer yapıda olup ayrıca bir *'salgısal parça'* içeren bir immunglobulindir. Salgısal parçanın immunglobulinin tükürük içine transportunu kolaylaştırdığı düşünülür. Salgısal parçanın immunglobulinde bağlandığı bölge parçalanmaya duyarlı olan aminoasit dizisini maskeler. Böylece tükürüğün asit pH'sına ve proteolitik enzimlere karşı immunglobulini dirençli kılar. Böyle bir direnç, DOS’ndan tükürüğe katılan IgG için söz konusu değildir. IgA'nın IgA1 ve IgA2 olarak iki alt sınıfı vardır. Tükürükte IgA2 daha çoktur. IgA2'nin kavşak bölgesinde 13 a.a'lık kısım noksandır; bu sayede bazı ağız bakterilerinin yaptığı IgA1 proteazlara karşı dirençlidir. Ağız boşluğundaki bakterilerin vediğer patojenlerin yaşayabilmesi için bir yüzeye yapışmaları gerekir. slgA bakterileri aglutine ederek yapışmalarını engeller ve ağızdan uzaklaştırır. slgA müsinlerle birlikte yüzeyleri kaplayarak bakteri penetrasyonuna engel olur. Lizozim, laktoferrin ve peroksidaz sisteminin antibakteriyel etkilerini artırır.

*slgA dışındaki antikorlar,* tükürükte DOS’ndan kaynaklanan IgA ve IgG daha az bulunur. Kanda IgG: IgA oranı 10,1 iken tükürükte bu oran tersinedir. Tükürükte IgM yoğunluğu da azdır ve çoğunlukla salgısal parçaya sahiptir. Tükürük bezi dokusunda lokal olarak sentezlendiği kabul edilir. Bu durum serbest saIgısal parçanın miktarının çok olması ile ilişkilidir. IgM, IgA immün yetmezliğinde tükürüğün en belirgin immunolojik elamanı olabilir.

*Tükürük akış hızı,* tükürük miktarı sert ve yumuşak ağız dokuları; hatta üst sindirim sistemi ve akciğerlerin sağlığı için çok önemlidir. Her gün yaklaşık 0,5-1,5 litre tükürük salgılanır. Tükürüğün çoğunluğu major tükürük bezlerinden salgılanır; tüm tükürüğe minör bezlerin katkısı < %5'dir. Erişkinlerde normal tükürük akış hızı uyarımsız 0.3ml/dak ve uyarımlı> 1.0ml/dak'dır. Tükürük akış hızındadaki azalma *hiposalivasyon* olarak da adlandırılır. Çok düşük tükürük akış hızı *ağız kuruluğu* demektir.

***Tükürük Mikroflorası***

Tükürükteki total canlı bakteri sayısı ortalama 108 cfu/ml'dir (colony-forming unit per ml). Kuramsal olarak her gün yaklaşık 1x1011 cfu/ml bakteri yutulur. Bu da 1 gr ıslak ağırlıklı bakteri hücresi demektir. Tükürük bakterileri tüm ağız yüzeylerinden gelir ancak ana kaynak dil mikroflorasıdır. Dişlerin ağız boşluğundaki yüzeylerin yaklaşık %20'sini oluşturduğu hesaplanmıştır. Sağlıklı bir kişinin dişleri üzerindeki bakteri kitlesinin ortalama 16 mg, periodontitisli kişilerde ise ortalama 83 mg olduğu hesaplanmıştır. Bakteriler dişlerin üzerinde olduğu gibi yumuşak dokuları üzerinde de aynı yoğunlukta bulunuyorlarsa buradaki bakteri kitlesi 4 kat olarak hesaplanabilir. Sjögren hastalarının supragingival ve subgingival mikrofloralarının sağlıklı ve periodontitisli kişilerle yapılan karşılaştırılmasında tükürükteki azalmanın subgingival plak mikroflorasını etkilemediği gösterilmiştir.

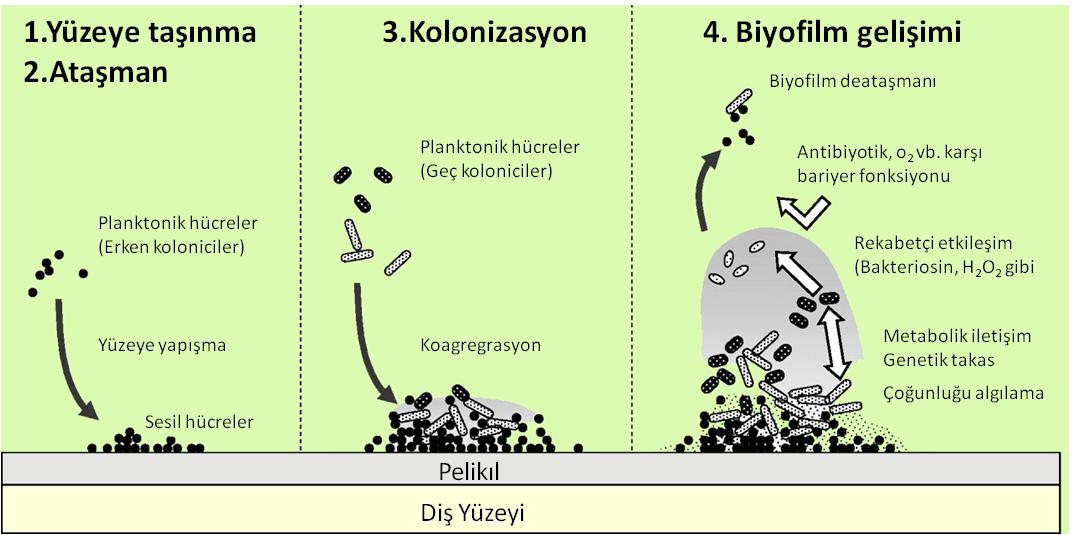
***DOS***

Mikro litre (μl) düzeyindedir. Sağlıklı dişeti oluğunda koruyucudur; bölgeye fagositik hücrelerin ve antikorların taşınmasını sağlar, planktonik mikroflorayı yıkayarak uzaklaştırır. İnflamasyon sırasında epitelin altındaki kapiller ağın geçirgenliği artar, dolayısıyla inflamasyonun şiddetine bağlı olarak DOS’nın miktarı da artar. İnflamasyon sırasında immünglobülinler ve iltihap hücrelerinden zengin bir içerik kazanır. Şiddetli gingivitis olgularında ağıza günde ortalama 2-3 ml DOS aktığı hesaplanmıştır. Periodontal hastalıklı kişilerin tükürüğüne karışan DOS miktarı da artar. Periodonto-patojenlere özgü antikorlar bulundurur. Hem lokal olarak üretilen, hem de sistemik dolaşımda bulunan bu antikorlar; kompleman sistemiyle birlikte mikroorganizmaların subgingival bölgeye yerleşmesine engel olmaya çalışırlar. Periodontal olarak sağlıklı kişilerde DOS’nda IgG yoğunluğu serumdakine oranla daha düşüktür (serumun yarısı kadar). Peridodontal hastalık sırasında DOS’nda IgG yoğunluğu serumdan çok daha yüksek düzeylere çıkmaktadır. Çok az miktarlarda da olsa DOS’nda IgA ve IgM de bulunmaktadır.

DOS’ndaki hücrelerin %90’nından fazlası polimorf çekirdekli lökositlerden nötrofiller, geri kalanı lenfosit ve monositlerdir. DOS’nda B/T hücresi oranı serumdakinin tersine 3/1’dir. Komplemanaktivasyonuyla salınan biyolojik olarak aktif polipeptidler, çeşitli antibakteriyel etkilere sahip olmalarının yanı sıra DOS’nın kaynağı olan damar geçirgenliğini artırırlar. Böylelikle, dişeti oluğuna antikor akışı, polimorf çekirdekli lökosit ve monositlerin göçü de hızlanır. DOS’nda fagositik hücrelerden ve bakterilerden türeyen *kollejenaz, elastaz, tripsin* gibi birçok enzim de bulunur. Bu enzimler konak dokularına zarar verirler ve periodontal hastalıklardaki yıkım olaylarına katkıda bulunurlar. Bu enzimlerin birkaçı aktif periodontal yıkımın tanısında kullanılabilir. Sağlıklı ve hastalıklı DOS’nda fibrin, fibrinin yıkım ürünleri ve fibronektin gibi çeşitli plazma proteinleri bulunmuştur. Bu proteinler ile ağız bakterileri arasındaki etkileşimler konak yüzeylerinde bakteri kolonizasyonunu etkileyebilir.

**Bakteriye Bağlı Faktörler**

Ağız boşluğunda farklı bölgelerde bakteri toplulukları oluşur. Bu bakterilerin o bölgedeki savunma faktörleriyle baş edebilecek özelliklere sahip olması gerekir. Bunlardan birincisi yüzeye yapışıp tutunma, ikincisi de üreme yetenekleridir.

**İlk Yapışma ve Bakteri Ataçmanı.** Aslında bakterilerin diş yüzeyine yapışma mekanizmaları çok karmaşık ve değişik aşamalardan geçen bir süreçtir. Mikroorganizmalar dört aşamalı bir süreçte yüzeylere yapışır. Benzer ilkeler deniz boru hatları, kardiyo vasküler protezler ve uçak kanatlarında da geçerlidir. Quirynen ve Bollen’in (1995) hazırlamış olduğu şemada sert yüzeyde plak oluşumunun aşamaları gösterilmektedir.

1. **Aşama**. *Yüzeye taşınması*. İlk aşama bakterinin dış yüzeyine erişimidir. Rastgele olabilir örneğin; brown hareketiyle (ortalama 40 μm/saat hızla yer değiştirme), aktif bakteriyel hareket aracılığıyla, mikroorganizmaların sıvı akımı içerisinde sedimante olmalarıyla ve kemotaktik aktivite ile gerçekleşebilir.

2. **Aşama.** *İlk Yapışma*. İkinci aşama mikroorganizmanın yüzeye geçici yapışmasıdır. Bakteri hücresi ve konak yüzeyi arasında belirli bir mesafede (50nm) zayıf elektrik yükleri, van der Waals yüzey gerilim kuvvetleri ilk temas gerçekleşir

3. **Aşama.** *Ataşman*. İlk yapışmadan sonra, yüzey ve bakteri arasında spesifik etkileşimlerle (kovalent[[7]](#footnote-7) iyonik veya hidrojen bağ) sabit ataçman oluşur.

**Bakterilerin Yüzeye Yapışmasındaki İntraoral Çeşitlilik**

Fiziksel ve morfolojik kriterler temelinde ağız boşluğu aşağıda gösterildiği gibi beş esas ekosisteme bölünür.

1- İntraoral, supra gingival, sert yüzeyler( diş, implant, restorasyonlar ve protezler)

2- Periodontal/peri-implant cep, DOS, sement ya da implant yüzeyi ve cep epiteli)

3- Yanak, palatina ve ağız tabanının epiteli.

4- Dil dorsumu

5- Tonsillalar( bademcik)

4. **Aşama.** *Yüzeyde kolonizasyon* ve *biyofilm oluşumu*.

Bakteriyel kolonizasyonun başlayabilmesi için bakterilerin öncelikle epitel üzerine yapışıp bir yer edinmeleri gerekir. İnsanlarda bu yapışma oranı kişiden kişiye ve epitelden epitele değişiklikler gösterir. Bakterilerin farklı epitellere yapışma hızı hastanın o enfeksiyona karşı hassasiyetini belirler. Örneğin kadınlarda idrar yolunu döşeyen epitele *E.Coli* yapışma hızı diğer bölgelerdeki epitele yapışma hızına oranla beş kat fazla olduğundan idrar yolu enfeksiyonuna eğilim de aynı oranda yüksektir. Aynı *eğilim P gingivalis* ve *P intermedianın* gingival epitele yapışma hızında da gözlenmiştir. Neyse ki intraoral epitelin yüksek turnover hızı burada kalıcı bir kolonizasyona izin vermez.

***Bakteri Yüzeyinin Özellikleri***

Bakterilerin çoğu ***glikokaliks***olarak adlandırılan hidrofilik özellikte bir matriksle çevrilidir. Bazı bakterilerde glikokaliks, düzenli sıralanmış çomak şeklinde glikoprotein uzantılarından oluşur. Çoğu bakteride ise polisakkarit liflerinin oluşturduğu bir matriks bulunmaktadır. Glikokaliks karbonhidratlardan oluşabilen heteropolisakkarid bir yapıdır, bakteri hücresinden ayrılıp çevreye geçebilir. Bazı bakteriler de ayrıcasakkarozdan ekstrasellüler *polisakkaridler (suda eriyen* ve *erimeyen glukanlar)* yapar. Bu bakterilerin *glikosiltransferaz enzimleri* vardır. Bazı bakterilerin glikokaliks dışına uzanan *pilusları* ya da *fimbriaları* da bulunur. Fimbriaların boyları 0.2-20 μl ve enleri 3-14 μl arasında değişir. Fimbrialar ince saç teli gibi uzantılardır; kirpiklere *(flagel)* benzemez ve hareketle ilgileri yoktur. Fibriaların uçları sivridir ve bakteri hücresinin tüm yüzeylerinde bulunabilir veya yan ya ve uç tarafında püskül şeklinde görülebilir, yapışmayı sağlarlar. Bakteri yüzeyinde bulunup, yapışmada rol alan yapılara ***'adezin'***denir. Adezinler, bakterilerin fimbriaları üzerinde bulunur. Başlıca adezinler; gram negatif bakterilerde fimbrialar ya da dış membran proteinleri, gram pozitifler için fimbrialar ya da hücre duvarına bağlı çıkıntılı yüzey proteinleridir. Bakteri hücresinin yüzey üzerinde yapışacağı reseptörler ***'ligand'***olarak adlandırılır. Yapışma ***adezin-ligand***etkileşimiile olur. Bir bakteri hücresinde çeşitli *adezinler* bulunduğu gibi yapışacağı yüzey üzerinde de çeşitli ligandlar bulunur.

***Yapışma Mekanizmaları***

İki çeşittir. 1-Nonspesifik etkileşimler: Elektrostatik kuvvetler, van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik bağlar; 2- Spesifik etkileşimler: Adezin-ligand ilişkisi.

**Nonspesifik Etkileşimler   
*Elektrostatik Kuvvetler***

Bakteri hücresi, diş yüzeyleri ve mukoza yüzeyleri tüm canlı yüzeyler gibi negatif elektrik yüklüdür. Bu nedenle birbirlerini iterler.

***Van der Waals kuvvetler (Elektrodinamik Kuvvetler)***

Bunlar çekici kuvvetlerdir. İtici elektrostatik kuvvetlerden daha uzun bir aralıkta (<50nm) etkilidir. İtici ve çekici kuvvetler ile bakteri yüzeyden 10-20 nm uzaklıkta durur. Bu aralıkta, kalsiyum (Ca2+) gibi katyonlar köprü oluştururlar. Bakterilerin glikokaliks tabakası, fimbriaları, ekstraselüler polisakkaridler sayesinde aralık daralabilir.

***Hidrofobik Bağlar***

Hidrofobik ilişki, moleküller arasındaki yapısal uyuma dayanır. Ağız bakterilerinin birçoğu hidrofobik yüzey özelliklerine sahiptir. Hücre duvarındaki ***lipoteikoik asit*** *(LTA),* hidrofobik adezindir. Bunlar epitel hücre yüzeyi üzerindeki lipofilik reseptörlere bağlanır. Lipoteikoik asit, gram pozitif bakterilerin hücre duvarındaki başlıca teikoik ya da üronik asit yapılarından birisidir (Üronik asitler: teikoik asit, teikouronik asit ve lipoteikoik asit). Özellikle memeli dokularına, eritrositlere, diş yüzeylerine ve diğer pozitif yüklü yüzeylere bağlanırlar. Teikoik asitler aynı zamanda gram pozitif hücre yüzeyinin başlıca antijenik yapılarıdır. *S.sanguinis* çok miktarda LTA içerir; ancak LTA'i olmayan *Streptococcus mitis* de diş yüzeylerine ve özellikle yanak epiteline yapışır. LTA'i olan mutans *streptokokları*, *S.sanguinis* kadar iyi yapışmaz. Teikoik aside karşı özel antikorlar da yapışmayı önlemez. Bu nedenle LTA'nın yapışmadaki rolü kuşkuludur.

LTA, gliserofosfatın (gliserol-PO 4) hidrolifik linear poIimeri ve uzun bir hidrofobik alan sağlayan yağ asitlerinin nonpolar kuyruğundan oluşur. Amfipatik bir moleküldür. Bir ucu sitoplazma membranı ile ilişkili olup hidrofobik olan lipid ucudur. Diğer ucu gliserol fosfat birimlerinin yinelemesinden oluşan hidrofilik linear polimerlerdir. Bu uç nedeniyle LTA negatif yüklüdür.

**Spesifik Etkileşimler**   
***Adezin - Ligand ilişkisi***

Bakteri hücresinin yüzeyindeki *lektin benzeri yapılar* olan adezinlerin kimyasal bağlarla konak yüzeyi üzerindeki *ligand* olarak adlandırılan reseptörlere bağlanmasıyla gerçekleşir. Sterokimyasal[[8]](#footnote-8) bir etkileşimdir. Adezyon, protein-karbonhidrat ve protein-protein etkileşimi ile olur. Ağızdaki birçok bakteri dokuya özel bağlanma (tropizm) gösterir. Düşük ve yüksek özgüllükte adezin-ligand ilişkisi vardır. Bu konuda en uygun değerlendirme adezin genlerinin tanımlanması ve hem adezin hem reseptörlerin aminoasit sıralarının saptanması ile yapılır. Adezinler, onların tükürük reseptörleri ligandlar ve diğer bakteriler arasındaki etkileşimlerin özgüllük mekanizmalarının anlaşılması, *yapışmayı önleyecek özel kemoterapötik moleküllerin* geliştirilmesine yarayacaktır. Bakterilerin yapışmasında söz konusu etkileşimlerin tümü birlikte iş görür.

**Ağız Mikroflorası**

Ağız mikroflorası ile ilgili bilgiler, geçmiş yüz yıl boyunca kültüre dayalı çalışmalardan elde edilmiştir. Ancak kültür çalışmaları ile karmaşık mikrop topluluklarının tümünü çözümlemek mümkün olmamıştır. Ağız boşluğundaki bakterilerin %40-50'si kültüre edilebilmiştir.

Ağız florasının dengesini kolonizasyon direnci sağlar. Dengenin bozulması sonucu ekolojik kayma meydana gelir. Ağız-diş hastalıklarının çoğu bu kaymadan kaynaklanır. Bu bölgede normalden farklı bakterilerin bulunması, Gr (+)/Gr (-) oranının negatifler lehine değişmesi, özel türlerin artması, bakterilerin virülans faktörlerini değiştirmesi, yaş, çevresel etkenler ve genetik duyarlılığa bağlı olarak konak yanıtında ortaya çıkan değişiklikler ağız mikroflorasının sağlıklı durumdan hastalıklı duruma geçmesine yol açabilir. Yine de bakterilerin kommensal halden patojen hale dönüşmesini tetikleyen etkenler halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Son 15 yılda moleküler biyoloji teknolojisindeki hızlı ilerleme sayesinde bakterilerin saptanması, tanımlanması ve tiplendirilmesinde kültüre ilaveten moleküler yöntemler de kullanılmaya başlanmıştır. Moleküler yöntemlerle tüm ağız boşluğunda bulunan yaklaşık 1010 bakterinin 700’den fazla filotip üyesi olduğu saptanmıştır. Bunların 400 kadarı subgingival örneklerden, geri kalan 300'ü dil, ağız mukoza, çürük lezyonları ve endodontik enfeksiyonlar gibi diğer bölgelerden elde edilmişlerdir. Henüz kültüre edilememiş filotiplerden bazılarının 'beklenmedik' bir şekilde metanojenik arkaeler[[9]](#footnote-9) olduğu saptanmıştır. Herhangi bir kişinin bu 700 türün yaklaşık 100-200'üne sahip olduğu düşünülmektedir.

1993'de Nobel Ödülü alan polimeraz zincir reaksiyonun (PCR) keşfi ve 1995'de ilk tam bakteriyel genom sekansının *(Haemophilus influenzae)* yayımlanmasının ardından günümüzde 16 ağız bakterisinin genomu sekanslanmıştır.

Bakteri taksonomisi (bakterilerin sınıflandırılması, adlandırılması ve tanımlanması) bakterilerin evrime dayanan (filogenetik[[10]](#footnote-10)) ilişkisini gösteren 16Sr (ribozomal) RNA'nın nükleotid sekansı kullanılarak yapılmaktadır. 16SrRNA molekülü tüm canlılarda var olan stabil bir moleküldür. 16SrRNA nükleotid dizisi sabit, değişebilir ve çok değişebilir bölgelere sahiptir. Bu molekül moleküler kronometre olarak kullanılıp filogenetik sınıflandırma ile evrimsel ortaya çıkış saptanır ve filogenetik ağaç (soyağacı) oluşturulur. Yaşamın evrensel soyağacı; arkaeler, bakteriler ve ökaryotlar[[11]](#footnote-11) olarak üç alem (domain)'den oluşur. Taksonomide temel olan kademe (takson), türdür (species). Yukarıya doğru hiyerarşik olarak her tür(species) bir cins (genus), aile (family), takım (order), sınıf (classis), şube (phylum), bölüm (division) ve alem (domain)'e aittir. Tür, tip (referans) suş dahil belli bir fenotipik benzerlikteki, %70 DNA-DNA hibridizasyon ilişkisi ve %97 16SrRNA gen sekans eşliği olan bir grup suştan oluşur.

*Filotip* terimi, genellikle karşılaştırmalı 16SrRNA sekans analizi ile tanımlanan bir bakterinin filogenetik pozisyonunu ifade eder. Filotipler, tür düzeyine eşit değildir; genellikle birbirine en yakın cinslere göre belirlenirler. Filotip, tam sekans karşılaştırmasında %2 fark gösteren klon sekanslarının bir kümesi olarak tanımlanır ve kümenin diğer üyelerine de en azından %99 benzer olması gerekir.

**Dental Plağın Yapısı ve Bileşimi**

Dental plak; klinik olarak esnek, grimsi-sarı renkte, intraoral sert yüzeylere güçlü bir şekilde tutunan bir madde olarak tanımlanır. Bu sert yüzeylere hareketli ve sabit restorasyonlar da dahildir. Plağı tükürük glikoproteinlerinin oluşturduğu matriks üzerine biriken bakteriler oluşturur. Bir gram plak yaklaşık olarak 10¹¹ (yüz milyar) bakteri içerir. Dental plakta beş yüzden fazla mikroorganizma çeşidi bulunur.

Dental plak dişteki yerleşimine göre supragingival ve subgingival olarak adlandırılır.

1- **Supragingival plak** gingival marjinin üstündeki plaktır. Gingival marjinin hizasındaki plağa ise *marjinal* *plak* adı verilir.

2- **Subgingival plak** ise gingival marjinin altında cep içerisinde bulunur.

Supragingival plakta bakterileri türleri üst üste yığılmış katmanlar şeklinde birikir. Gram pozitif koklar baskın olmakla birlikte gram negatifler ve spiroketler de bulunur. Subgingival plak cep içerisinde kan kaynaklı DOS ve redoks potansiyeli düşük anaerob ortamda oluştuğundan içeriği subgingival plaktakinden farklıdır.

**Ultrastruktürel Düzeyde Plak Oluşumu**

Plak oluşumu sürecini üç ana aşamada değerlendirmek mümkündür: (1) dış yüzeyinde pelikıl oluşumu. (2) ilk yapışma ve bakterilerin ataçmanı, (3) kolonizasyonu ve plağın olgunlaşması.

**Pelikıl Oluşumu**

Ağız boşluğunun (hem sert hem de yumuşak dokuları) tüm yüzeyleri pelikıl (plak gelişiminin ilk aşaması) ile kaplanmıştır. Dişin polisajla tam olarak temizlenmesinin hemen ardından, nano saniyelik bir süreçte üzeri ince, tükürük kökenli pelikıl tabakasıyla kaplanır. Bu tabaka glikoproteinler (musin), prolince ve histince zengin proteinler, fosfoproteinler, enzimler (örneğin, α-amilaz) ve bakteriler için yapıştırıcı işlev gören diğer moleküllerden oluşur. Aside dirençli ve asitte çözünebilen iki katmanı vardır, asit bileşimi tükürükten farklıdır. Oluşum mekanizmasında elektrostatik, van der Waals ve hidrofobik kuvvetler rol oynar. Kısa bir süre içerisinde de üzerinde bakteriyel koloniler oluşmaya başlar. Pelikıl sadece diş yüzeylerinde değil ortodontik aparey, dolgu, protez ve mukoza üzerine de birikir.

**Kolonizasyon ve Plak Maturasyonu**

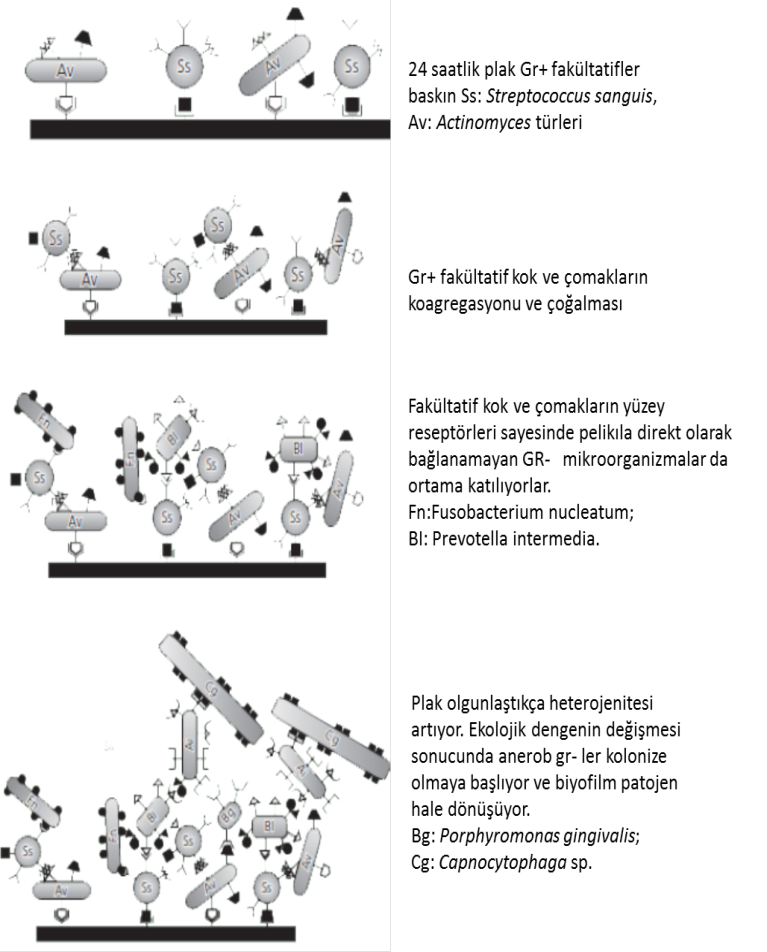
Birbirine sıkı bir şekilde bağlı mikroorganizmalar kümesi büyümeye başlar. Yeni oluşmuş bu kümeler birbirleriyle birleşip mikrokolonileri ve daha sonra biyofilmi oluşturmaktadırlar. Bu aşamada yeni mekanizmalar devreye girer ve bakteriler arası iç bağlantılar oluşur. Ağız içinde en az 18 tür arasında koagregasyon (genetik olarak plaktaki hücre tiplerinin birbirlerini belirli bir uyum içerisinde tanıması) oluşabilir. Aslında, tüm ağız bakterileri hücrelerarası etkileşimde bulunan yüzey moleküllerine sahip bulunmaktadırlar. Bu süreç; öncelikle bakteriyel hücre yüzeylerinin üstünde bulunan protein ve karbonhidrat moleküllerinin oldukça spesifik sterokimyasal (atomların dizilişi) etkileşimi yoluyla ortaya çıkar, ayrıca daha az spesifik olan, hidrofobik, elektrostatik ve van der Waals kaynaklı etkileşimler de bulunmaktadır.

**Biyofilm**

Doğada bulunan mikroorganizmaların, tıbbi aletler, diş minesi, kalp kapakçığı, akciğer ve orta kulak gibi canlı ve ölü yüzeylere yapışarak ve orada büyüyerek yaşadığı bilinmektedir. Yapışarak büyüyen hücrelerin oluşturduğu bu tabakaya *biyofilm* denir. Biyofilm, mikroorganizmaların bir yüzeye bağlanarak büyümeleri ve matriks oluşumu için hücre dışı polimer üretmeleri sonucunda oluşur. Etrafı primer polisakkarit madde ile çevrilidir. Üç boyutlu perspektiften bakıldığında biyofilmin; kendisini oluşturan mikroorganizmalar ve yüzeyinde düzensiz bir şekilde dağılmış polisakkarit yapısında bir matriksten ibaret olduğu görülür. Mikroskobik olarak incelendiğinde, arasından kanalların geçtiği mercan resiflerindekilere benzer piramit veya mantar şeklindeki bir oluşum görünümündedir. İlgili organizmaların anti-bakteriyel ajanlara karşı direncinin artması ve tıbbi aletlere yapışarak hastalarda enfeksiyon oluşturması gibi nedenlerle, toplum sağlığı için birçok ciddi sorun yaratır ama tüm biyofilmler zararlı değildir, bazıları vücudumuzun normal florasında bulunur ve bazıları ise vücudun vitamin üretmesine yardımcı olur.

Genel olarak biyofilmler organize bir yapıya sahiptir. Daha yoğun olan alt plak katmanlarında polisakkarit ağının oluşturduğu boşluklarda mikroplar diğer organik ve organik olmayan maddeler ile iç içedir. Alt tabakanın üstünde, daha zayıf bir tabaka bulunmaktadır, bu tabakanın görünümü çok sık değişir, kendisini saran orta dış tabakaya kadar uzanabilir.

Biyofilme yakın olan tabaka hareketli ve akışkandır. Altındaki tabaka ise daha durağandır. Besin bileşenleri moleküler difüzyon ile bu sıvıya nüfuz eder. Dental biyofilmin yapısı heterojendir, mikroorganizma kitlelerinin aralarında kanalcıklar oluşmuştur. İlkel bir dolaşım sistemi diyebileceğimiz bu kanalcıklardan besinler kan dolaşımında olduğu gibi hareket ederek ve difüzyon yoluyla bakterilere ulaşır. Bakteriler tarafından biyofilm içinde üretilen maddeler korunur ve konsantre halde kalırlar, bundan dolayı farklı bakteriler arasındaki metabolik etkileşimler tetiklenir.

Ağsı boşluk içindeki organik bileşenler; polisakkarit, protein, glikoprotein ve lipit yapısında maddelerdir. Muhtemelen DOS kaynaklı albümin ve tükürük kaynaklı glikoproteinler de plakta bulunur.

Az miktarda bulunan diğer minerallerin yanı sıra; sodyum, potasyum ve flor ile birlikte, kalsiyum ve fosfat plakta en fazla işlev gören inorganik bileşenleridir ve bunların esas kaynakları tükürüktür. İçindeki mineral oranı yükselince, plak kütlesi taşlaşmaya başlar. Bu tür sert eklentilere genellikle tükürük kanallarına yakın yerlerde (Örneğin; alt çene anterior dişlerin linguali, üst azıların vestibülü) rastlanır. Subgingival plaktaki inorganik yapıların kaynağı da DOS’dır. Plaktaki flor; diş macunları, gargaralar ve florlu içme suları gibi dış kaynaklardan gelir.

Sağlıklı kişilerde 2 saatlik biyofilmde ortama *Actinomyces* türleri hakimdir. Altı saat sonra ise *S.oralis* ve *S.mitis* üstünlüğü ele geçirirler. Geç kolonize olan türler arasında *A.actinomycetemcomitans, P.intermedia, Eubacterium* türleri, *Treponema* türleri ve *P.gingivalis* vardır. *F nucleatum* erken ve geç kolonize olanlar arasında köprü görevi görür. Biyofilm olgunlaştıkça geç kolonize olanların sayısı artar.

**Diş biyofilmi üç evrede oluşur**

Birinci evre; planktonik gr + kokların-streptokok türlerinin pelikıla yapışma evresidir.

İkinci evre; tek hücrelerin üremesi ve ekstrasellüler polisakkarid yapımı ile mikrokoloni oluşumu evresidir. Bu evrede erken kolonize olanlar sayıca artar ve yüzeye yayılır. Birbirleriyle otoaggregasyon ve diğer planktonik hücreler ya da komşu hücrelerle koaggregasyon başlar. Topluluklar bir mikrokoloni şeklini alır-*birincil ardıllık*. Mikroçevre aerap/kapnofil'den fakültatif anaeroba değişir. Fusobacterium türleri ile çapraz bağlanmalar gerçekleşir-*ikincil ardıllık*. Mikroçevre fakültatiften anaeroba değişir. Farklı tür bakteriler arasındaki ilginç etkileşimler mısır koçanı ve test tüp fırçası oluşumları ile sonuçlanır (ortada filamentöz bir bakteri buna uzunluğu test tüpü fırçasında olduğu gibi yapışan çok sayıda farklı bakteri türünün oluşturduğu yapılar).

Üçüncü evre; daha çok gram negatif türlerin, spiroketlerin ve hareketli bakterilerin katıldığı, biyofilmin olgunlaştığı evredir. Diş plak biyofilmi bu evrede periodontitisin etiyolojisinde başlıca etkendir.

Subgingival plağın supragingival plağın dişeti oluğuna yayılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Bunu   
destekleyen bir bulgu küretaj ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleriyle supragingival plak kontrolünün subgingival mikrofloradaki gram negatif anaerop bakteri sayısını azaltmasıdır.

Socransky ve arkadaşları hem periodontal olarak sağlıklı hem kronik periodontltisli 185 kişiden aldıkları 13.000den fazla subgingival plak örnekleri üzerinde yaptıkları mikrobiyolojik inceleme sonucunda beş özel tür bakteri birlikteliği (kombinasyonları) tespit edip bunları renk kodları ile adlandırmışlardır. Böylece subgingival mikrofloranın karmaşık bakteri türleri basitleştirilerek tanımlanmıştır. Farklı birlikteliklerin subgingival diş plağındaki yerleri immüno-histokimyasal yöntemlerle belirlenmiştir. Yapışık zonda sırasıyla mavi, sarı, yeşil ve mor birliktelikler, yapışık olmayan zonda turuncu ve cep epiteliyle ilişkili zonda kırmızı bakterileri birlikteliktelikleri bulunur. Mavi birliktelik yani *Actinomyces* türleri sağlıkla ilişkilidir. Sarı *(Streptococcus* türleri), yeşil *(Capnocytophaga* türleri) ve mor *(Veillonella)* birliktelikleri cep derinliğinin artması ya da dişeti kanamasıyla ilişkili değildir. Hastalık durumuyla ilgili türler kırmızı *(P.gingivalis, T.forsythia, T.denticola)* ve turuncu *(Fusobacterium* türleri, *Prevotella* türleri, *c.rectus)* birlikteliklerdir.

Yapışık zonda; sarı, mavi, yeşil ve mor, yapışık olmayan zonda; turuncu ve cep epiteline komşu tarafta; kırmızı bakteri birliktelikleri bulunur.

İltihaplı bölgelere yakın yerlerde turuncu ve kırmızı birliktelik üyelerinin arttığı görülmüştür. Bu gözleme göre periodontal cep derinliğinde ve lokal inflamasyondaki azalma, supragingival biyofilmdeki turuncu ve kırmızı birliktelik üyelerini azaltacaktır.

**Biyofilmde Bakteriler Arası iletişim**

Biyofilm oluşumunda bakteri türlerinin birbirinin peşisıra ardışık katılımı bakterilerin tür içi (intra-species) ve türler arası (inter-species) iletişimi ile gerçekleşir. Bakteriler arası iletişim iki yolla olabilir. Birisi 35 yılı aşkın süredir üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış fiziksel iletişim *koagregasyon; diğeri* yeni araştırılmakta olan kimyasal sinyaller yoluyla *quorum sensing'dir.*

***Koagregasyon***

Ağız bakterilerinin en önemli özelliği birbirleriyle koagregasyon yoluyla etkileşebilmeleridir. Bu, fiziksel bir iletişim yoludur. Koagregasyon, genetik olarak birbirine eş hücreler arasında hücre-hücre etkileşimi olan *otoaggregasyondan* ve konak antikorlarıyla oluşan *agglutinasyondan* farklıdır. Koagregasyon, genetik olarak farklı bakterilerin özel moleküller aracılığıyla birbirlerine yapışması olayıdır. Koagregasyon çiftinin birisi reseptör, genellikle polisakkarit (karbonhidrat) ve diğeri tamamlayıcı adezin (protein) taşır. Bakteri hücrelerinin bu şekilde fiziksel etkileşimi ilk kez 1970 yılında bakteri plağında tespit edilmiştir. Daha sonra çok sayıdaki çalışma ile koagregasyonun biyofilmin temelini oluşturduğu gösterilmiştir. Ağız bakterinin binden fazla suşu koagregasyon yapabilir.

Koagregasyon etkileşimleri biyofilm gelişmesine iki yolla katkıda bulunur. Birinci yol sıvıdaki planktonik tek tek bakteri hücrelerinin gelişen biyofilmdeki genetik olarak farklı hücreleri tanıması ve yapışmasıdır. İkinci yol; geç kolonize olanların önce bir koagreasyon yaptıktan sonra gelişen biyofilme adezyonudur. Her iki durumda da planktonik bakteri hücreleri biyofilmdeki hücrelere özel olarak yapışır; buna *koadezyon* denir. ***Koadezyon***, bir yüzey üzerinde oluşan koagregasyondur.

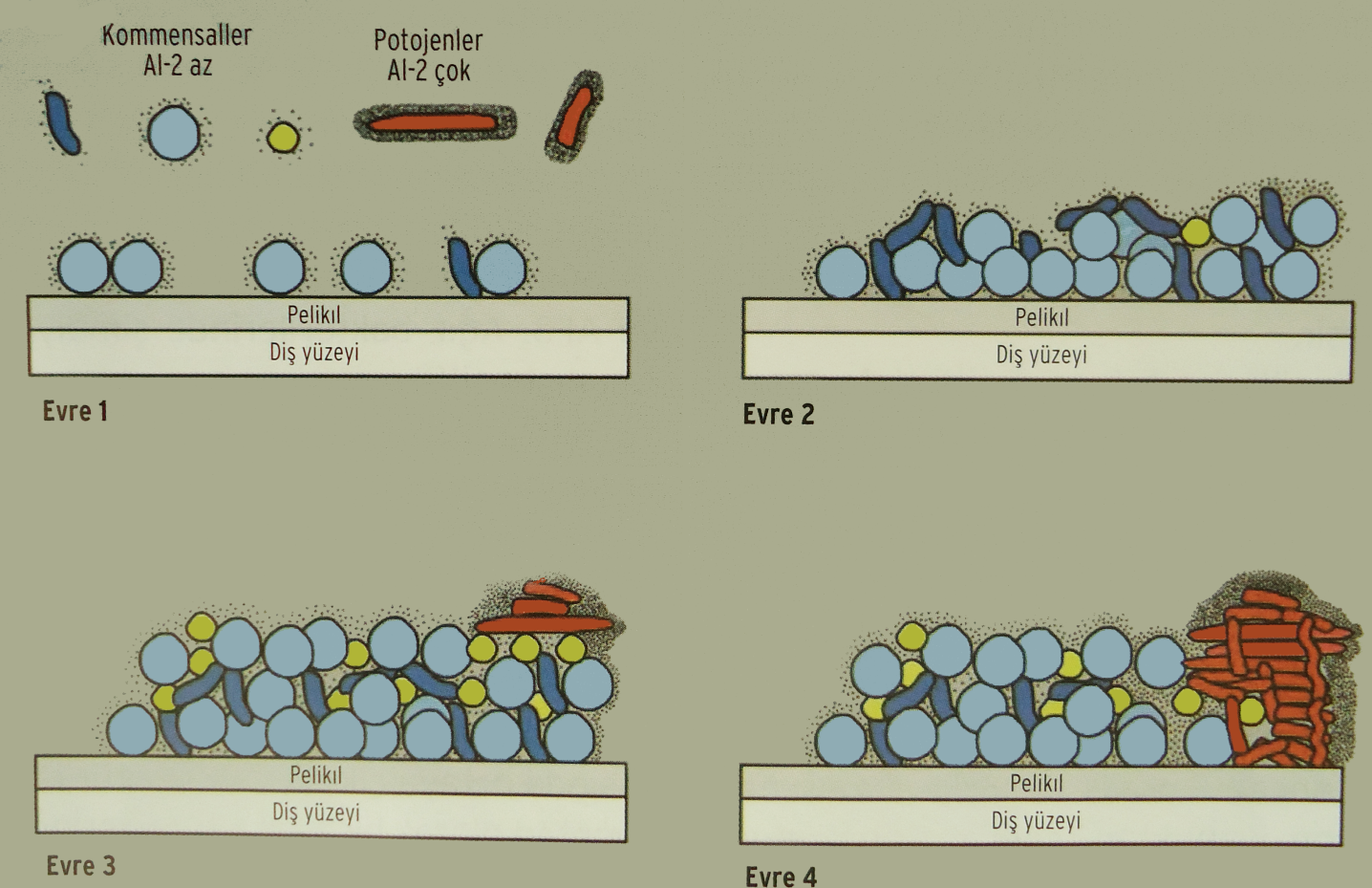
Biyofilm oluşumu ardışık katılım, karşılıklı yarar (mutuallik) ilişkisine dayanır. Mutualizm, başarılı kolonizasyonun en önemli olayıdır. Örneğin deneysel olarak *A.naeslundii* tükürükte tek başına üreyemediği halde *S.oralis* ile birlikte koagregasyon yaparak biyofilm oluşturabilmiştir.

Erken (birincil) kolonize olanlar birbirleriyle koagregasyon yaparlarken, genellikle geç (ikincil) kolonize olanlarla yapmazlar. Bununla birlikte, geç kolonize olanlardan önemli bir periodontal patojen *P.gingivalis,* erken kolonize olan *S.gordonii* ile koagregasyon yapabilir. *S.gordonii, F.nueleatum* ile koagregasyon yapar; geç kolonize olan *A.* *actinomycetemcomitans* ile yapmaz. Geç kolonize olanlar da *F.nueleatum* ile koagregasyon yaparlar ama birbirleriyle yapmazlar. *F.nueleatum* erken ve geç kolonize olanlar arasında 'köprü bakterisi' olarak iş görür. Geç kolonize olan birçok bakteri *F.nueleatum* yoksa diş plağına katılamaz ve anaerop olanlar da örneğin *P.gingivalis, F.nueleatum* ile koagreasyon yapmadıkça planktonik durumda yaşayamaz. Koagregasyon bazı klinik durumlara da açıklık getirebilir. Örneğin; *P.gingivalis'in S.mutans'*adeğil de *S.gordonii'*yeyapışması *S.mutans'*ınetken olduğu diş çürüğü ile erişkin periodontitisinin birlikte görülmemesini kısmen açıklayabilir.

Ortak eş üzerinde çeşitli hücre tiplerinin tanıdığı aynı adezin ya da reseptör varsa koagregasyon yarışması olur. Örneğin *Actinomyces* ve *Prevotella'*nın *Streptococcus* üzerinde aynı reseptörü tanımaları, koagregasyon için yarışmalarına neden olur.

***Quorum Sensing (çoğunluğu algılama) (QS)***

Bakterilerin birbirleri ile iletişim kurabildiklerinin keşfedilmesi yaşadığımız dünyada yer alan ‘basit ve tek hücreli’ organizmalarla ilgili genel görüşlerimizi de değiştirmiştir. Bu küçük canlılar birbirleriyle besiyeri ortamına salgıladıları sinyal molekülleri yoluyla iletişim kurarlar. Mikroorganizmalar, bu sinyal moleküllerini bulundukları ortama salgılamakla kalmaz aynı zamanda popülasyonda bulunan sinyal moleküllerinin miktarını (konsantrasyonunu) da algılayabilirler. Bu iletişim sürecinde, “otoindükleyici [autoinducer, (AI)]” denilen sinyal moleküllerini sırasıyla salgılar, algılar ve bu moleküllere karşı bir yanıt verirler. Sözcük anlamı ; 'Quorum' (yeter sayı, gerekli çoğunluk) sense (hissetmek, algılamak). QS, bir bakteri populasyonunda gen ekspresyonunun, bütün bir popülasyonun gen ekspresyonu dikkate alınarak koordineli bir şekilde gerçekleşmesini ve kontrol edilmesini sağlayan bir iletişim mekanizmasıdır. QS mekanizması, prokaryot ve ökaryot kavramları arasındaki farkın karıştırılmasına neden olmaktadır. Çünkü bu mekanizma sayesinde tek hücreli prokaryotik mikroorganizmalar, çok hücreli ökaryotik organizmalar gibi hareket etmekte ve bu da onlara tek başlarına elde edemeyecekleri bir takım avantajlar kazandırmaktadır. Birçok bakteriyel davranış, QS mekanizmasıyla kontrol edilmektedir. Simbiyozis, virülans, antibiyotik üretimi ve biyofilm oluşumu bu davranışlardan bazılarıdır.

Bakterilerin farklı üreme evrelerinde kullandığı sinyaller de vardır, bunlarda hücre yoğunluğu koşulu yoktur. Sinyaller ve ortaya çıkardıkları yanıtlar bakterilerin yüzlerce bakteri türü ile birlikte oldukları doğal çevrelerinde hayatta kalmaları ve üremelerini sağlar.

QS sinyal molekülleri üç tiptir: AI-1, AI-2 ve AI-3. Ağız bakterilerinde şimdiye dek yalnız AI-2 saptanmıştır.

AI-2, *luxS* geni tarafından sentezlenen türler arası (interspecies) iletişim sinyalidir. AI-2, *luxS* ürünü olan   
4,5-dihidroksi-2,3-pentanedion (DPD)'nin spontan yeniden düzenlenmesiyle ortaya çıkan moleküllerin bir toplamıdır. DPD, bakterinin üremesi için gerekli aktive olmuş metil çevriminde S-ribosilhomosisteinin *luxS* tarafından kodlanan LuxS enzimi aracılığıyla katabolizması sırasında ortaya çıkar. Bir tür tarafından yapılan AI-2, spontan olarak bir başka tür üzerindeki aynı kökten bir reseptör tarafından tanınan bir başka forma dönüştürülür.

Diş biyofilminin gelişme evrelerinde Al-2 nin olası rolü. 1. Evrede kommensal türler kolonize olur ve çoğalırlar. Bu türlerin ürettiği AL-2 düşük konsantrasyondadır. Biyofilm geliştikçe (2. ve 3. evreler) ortama fırsatçı ve patojen türler katılır. Kolonizasyonu sağlayan koaggregrasyon etkileşimidir. Fırsatçı ve patojen türler kommensallara oranla daha yüksek konsantrasyonlarda Al-2 yaparlar. Bu da kommensallar arasındaki ilişkiyi bozar ve üremelerini engeller. Böylece biyofilm patojen hale dönüşür.

AI-2 sinyali, hem gram pozitif hem gram negatif bakteriler tarafından salınır. Ağız boşluğu, gastrointestinal sistem dahil çeşitli çevrelerdeki bakteriler de bulunduğundan türler arası genel (universal) bir iletişim sinyali olarak sınıflanır.

AI-2 türler arası bir sinyal olarak tanımlanmasına karşın, ortamda tek bir tür varsa da iş görür. Örneğin; *A.actinomycetemcomitans'*ınbiyofilm şeklinde üremesi için tek başına AI-2 gerekir. AI-2’nin hücre içine alındıktan sonra biyofilmin gelişmesine nasıl bir katkı sağladığı henüz bilinmemektedir.

AI-2 sinyali, salgılayan ve onun için reseptör eksprese eden diğer türlerin içinde bulundukları çevrenin pH, atmosfer ve AI-2 konsantrasyonu gibi faktörlerine dayalı bir aktivasyon gösterir.

AI-2 düzeyi düşük olduğunda kommensal ağız bakterileri tarafından algılanır. Düzey daha yüksek olduğunda periodontal patojenler tarafından da algılanır. Şekilde diş biyofilminin gelişme evrelerinde AI-2'nin olası rolü gösterilmiştir. Biyofilm gelişiminin kommensal bakteriler *(Streptococcus* ve *Actinomyces)* düşük (pikomolar) düzeyde AI-2 sinyalleri gönderir ve alırlar. Bu konsantrasyon, kommensal bakteriler arasında karşılıklı yarar ilişkisi (mutuallik) sağlayan optimal düzeydir. Kommensal bakterilerin sayısı ve çeşitliliği arttıkça patojen (turuncu ve kırmızı birliktelik) türlerinin ortama katılma olasılığı artar. Katılım, kommensallerle koagregasyon yoluyla gerçekleşir. Turuncu ve kırmızı birliktelik türleri daha yüksek konsantrasyonlarda AI-2 sinyalleri gönderir ve alırlar ve hızla ürerler. AI-2 konsantrasyonunun artması kommensal bakterilerdeki mutual üremeyi yavaşlatır. Bu durumda kommensal türler hızla üreyen patojenlerle yarışamaz. Biyofilmdeki kommensaller azalır üstünlük patojenlere geçer. Tükürük ve DOS akışıyla sinyalleri uzaklaştırılınca patojenler bölgede genel bir enfeksiyon oluşturamayıp mikro topluluklar halinde kalırlar. Diş fırçalama, detartraj gibi temizlikle patojenler ağızdan uzaklaştırıldığında AI-2 konsantrasyonu pikomolar düzeyine düşer ve biyofilmde kommensaller yeniden üstün duruma geçer. Kommensal yaşamın sürmesi patojenler için gerekli yüksek yoğunluklu AI-2 düzeyinin 'radar altı' düzeyde kalmasına bağlıdır.

**Biyofilm Bakterilerinin Konak Hücrelerle iletişimi**

Dişeti oluğunu döşeyen epitel hücreleri damardan zengin dişeti dokularına bakterilerin girişini fiziksel olarak önler. Bu mekanik role ek olarak epitel hücreleri bakterileri algılayabilir. Bakteriler, epitel hücreleri ve mukozadaki bağışıklık sistemi hücreleri arasında moleküler bir diyalog vardır. Dişetinin sağlıklı kalması bu iletişime bağlıdır. Bakteriler ve epitel hücreleri arasında yakın ilişkinin en görülebilir ve en etkileyici sonuçlarından birisi bakterilerin konak hücrelerine girmeleridir. Epitel hücreleri fagositoz yapamadıklarından bakteriler, kendi başlarına moleküler direktiflerle konak hücrelerin membranlarında onları içeri almalarına yol açacak invajinasyonlar yaratırlar. Bir bakteri için intrasellüler yaşam önemli bir virülans faktörüdür. Bakteriyi immün sistemden korur ve aynı zamanda besinden zengin bir ortam sağlar. Sonuç olarak bakteri barındıran epitel hücreleri patojenler için rezervuar olarak yineleyen enfeksiyonlara yol açabilir. Son yıllarda intrasellüler invazyonun *P.gingivalis,* *A.actinomycetemcomitans, T. forsythia, P. intermedia* ve *F.nucleatum* gibi ağız bakterilerinin patofizyolojisinin önemli bir yönü oluşturduğu belirlenmiştir.

*P.gingivalis'in* epitel hücresine invazyonu, epitel hücre reseptörlerine (beta-1 integrin) adezyonuna aracılık eden fimbrialar yoluyla başlar. Bu yapışma ile hücreye şeklini veren aktin mikrofilamanları vemikrotübülleri yeniden düzenlenir. Membran dışarıya doğru çıkıntılar yapar vepatojeni içine alır. Bakteri girdiği epitel hücresinde membran vakuolü içinde uzun süre canlılığını sürdürür veçoğalır. Daha sonra gene kendi başına konak hücrede dışarıya doğru çıkıntıların oluşmasına yol açarak komşu hücrelere transfer olur. Bakterilerin hücreden hücreye yayılması dokuda daha derinlere inmelerini sağlar.

*P.gingivalis'nin* epitel hücresine invazyonu epitel hücresinin metalloproteinaz yapımını artırır; bu da ekstrasellüler matriksin onarımını engeller. *P.gingivalis* invazyonu doğal immun yanıt üzerine de etkilidir. Dişeti epitel hücreleri tarafından IL-8 salgılanmasını inhibe eder*. P.gingivalis* tarafından IL-8 birikiminin engellenmesi, sürekli bakteriye maruz olan periodonsiyumda doğal konak savunmasını zayıflatır. Konak, artık bakterileri algılayamayıp onların ortadan kaldırılması için lökositleri yönlendiremez. Bakterilerin aşırı üremesi sonucunda da periodontal hastalığın aktivitesi artar. *P.gingivalis'in* endotel hücrelerine girişi de benzer mekanizmalarla gerçekleşir.

*A. actinomycetemcomitans'ın* epitel hücrelerine yayılması da P. *gingivalis'inkine* benzer. İlk yapışma mikrovilusların silinmesini indükler ve bakteriler hücre membranında oluşan kırışıklıklardan kendilerine bir yol açarak girerler. İçeri giren bakteriler ilk olarak konağın membran vakuolünün içine hapsolur ancak bu membran kısa sürede parçalanır ve bakteriler replike olacakları sitoplazma içine salınır.

Epitel hücresi içine giriş için mutlaka bakteri ile konak hücre iletişimi gerekmez. Örneğin; *T.denticola* canlı epitel hücrelerine girmeyip tripsin benzeri enzim salgılayarak hücrelerin birbiriyle bağlantısını koparır. Hücrenin aktin mikrofilamanları bozulur. *T.denticola'nın* major yüzey proteini epitel hücre membranına taşınır; iletken bir iyon kanalı yapar ve membranı depolarize eder. Treponemaların normal epitel hücre fizyolojisini bu denli bozabilmeleri, periodontal hastalıkla ilişkili olarak sayılarının artmasıyla çok uyumludur.

**Biyofilmin Antimikrobiyallere Direnci**

Biyofilmdeki bakteri hücreleri birbirlerine yakın olduklarından aynı ya da farklı türler arasında horizontal gen transferleri gerçekleşebilmektedir. Bu anlamda ağız boşluğu bir *genomik oyun alanı olarak* tanımlanabilir. Böylece bulundukları çevredeki değişikliklere uyum sağlarlar. Klinikteki önemine bir örnek; belirli bir antibiyotiğe duyarlı suşun o antibiyotiğe dirençli başka bir suştan direnç geni transferi kendisinin de o antibiyotiğe direnç kazanması.

Biyofilmdeki bakteriler antimikrobiyallere karşı aynı bakterinin tek başına sıvı kültüründe planktonik durumuna göre 1000-1500 kata varan ölçüde daha dirençlidir*. Prevotella intermedia* biyofilmleri üzerine tetrasiklin, minosiklin, doksisiklin ve ofloksasin antibiyotiklerinin minimal inhibitör konsantrasyon düzeyleri, bakterinin sıvı ortamdaki halinin 100 katına dek yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle antimikrobiyallere duyarlık deneylerinin 'biyofilm inhibitör konsantrasyonu' ya da 'biyofilm eradika eden konsantrasyon' ve 'biyofilm öldürücü konsantrasyon' ölçümlerini belirleyecek şekilde yapılması önerilmektedir.

Biyofilmde besinlerin az olması ve elverişsiz koşullar nedeniyle bakterilerin üreme hızındaki yavaşlık antibiyotiklere dirençte rol oynar. Bu direnç; biyofilmin yaşı ve yapısı ve ajanın kimyasal özelliğine bağlıdır. Örneğin; klorheksidin, bakteriler sıvıdaysa ve biyofilm çok genç (6 saatlik) ise oldukça etkiliyken, olgunlaştığında (48-72 saatlik) etkisiz kalmaya başlar. Konfokal mikroskop incelemesi klorheksidinin 24-48 saatlik plak biyofilmlerinin sadece dış tabakalarını etkilediği, beş dakika süreyle olgun bir plağa temasının hiçbir fark yaratmadığı gösterilmiştir.

Biyofilmi çevreleyen matriks belirli antimikrobiyallerin geçişini iyonik etkileşim ya da moleküler eleme yoluyla engelleyebilir. Pozitif yüklü antibiyotikler matrikse bağlanabilir. Matriksde beta laktamaz gibi bazı antimikrobiyalleri parçalayan ekstrasellüler enzimler bulunmaktadır. Subgingival mikroflorada beta laktamaz yapan bakteri yüzdesinin yüksek olması periodontitis tedavisinde kullanılan amoksisillin gibi antibiyotiklerin etkisiz kalmasına yol açabilmektedir.

**PERİODONTAL HASTALIKLA İLGİLİ HİPOTEZLER**

**Nonspesifik Plak Hipotezi**

Bu hipotez Willoughby Dayton Miller'in çalışmalarına dayanır. Ağız mikrobiyolojisinin babası sayılan Miller (1853-1907), diş çürüğünün ağızdaki bakterilerle ilgili bir enfeksiyon hastalığı olduğunu ilk kez açıklayan kişidir. 1890'da ağızdaki mikroorganizmaları ve bunların hem ağız sağlığını hem de genel sağlığı etkilediğini anlatan bir kitap yazmıştır. 1960'ların ortasında da Löe ve arkadaşları deneysel gingivitis çalışmaları ile plak birikiminin doğrudan gingivitisi başlatabileceğini göstermişlerdir.

Nonspesifik plak hipotezine göre plak bir bütün olarak patojendir. Plak bakterilerinin hastalık yapma kapasitesi eşit kabul edilir. Bu hipotez, periodontitisin yaş ve plak ile uyumunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar ve hastalığın yavaş ilerlediğini gösteren araştırmalarla desteklenmiştir. Hipotez, plak bakterileri ve onların toksik ürünlerinin, konak savunması tarafından artık nötralize edilemeyecek düzeyde artmasıyla hastalığın başladığı ve ilerlediğini savunmaktadır.

Tedavi, plağın eliminasyonuna bağlıdır. Derin ceplerde mekanik plak kontrolü mümkün olmadığından cerrahi girişimlere başvurulur. Cerrahi girişim yetersiz kaldığında birçok bakteri türüne etkili geniş spektrumlu antibiyotik verilir. Bu hipoteze göre plak mikroflorasının sürekli ve periyodik olarak baskılanması gerektiğinden aşırı antibiyotik kullanımına yol açmıştır.

**Spesifik Plak Hipotezi**

Aşırı miktarda plak, diş taşı ve gingivitisi olan birçok kişide periodontal hastalık gelişmektedir. Buna karşılık, periodontal hastalıklı bireylerde ilerlemiş lezyonlara komşu alanlarda etkilenmemiş, sağlıklı bölgelere de rastlanır (lokalize periodontal hastalıklar). Bu gözlemler, plaktaki bakterilerinin tümünün değil de bazılarının patojen olabileceğine işaret etmektedir. Bu teoriye göre plak bakterilerinin tümü aynı oranda patojen değildir. Periodontitis, bazı özel bakterilerden ya da bazı endojen plak bakterilerinin sayısındaki artış dolayısıyla oluşmaktadır. Spesifik plak hipotezi 1970'lerin ortasında geliştirilmiştir. Bu gelişmede anaerop bakteriyolojik tekniklerdeki ilerlemeninin yanında immunolojik çalışmalar ve hayvan deneylerinin payı büyüktür. Periodontitisteki plak içeriğinin sağlıklı bölgelerdekilerden farklı olduğu ve klinik olarak farklı periodontitis tiplerinin farklı bakteri türleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Beş yüzden fazla plak bakterisinden çok az bir kısmı periodontal hastalıklardan sorumlu tutulmaktadır. Özellikle *A.actinomycetemcomitans'ın* lokalize aggresif periodontitis (LAP) etken olarak tanımlanması spesifik plak hipotezinin kabulünü kolaylaştırmıştır. Mekanik ve ilave antimikrobiyal tedavi, yeniden normal plak mikroflorasına dönebilmek için uygulanır. Enfeksiyonun tam olarak tanılanması gerektiğinden, mikroskop, kültür ve BANA testi gibi mikrobiyolojik tanı yöntemleri klinik kullanıma girmiştir.

***Periodontal Patojen Tanımı***

Spesifik plak hipotezi çerçevesinde Koch ölçütleri. Socransky ve arkadaşlarınca modifiye edilerek periodontal patojen (periodontopatojen) tanımı yapılmıştır. Koch ölçütleri (1877) ile ilk olarak tıbbi patojenler tanımlanmıştır. Fırsatçı patojenler ve viruslarla ilgili enfeksiyonlar için kullanılamaz.

Bir mikroorganizma, periodontal patojen olarak kabul edilebilmesi için Socransky tarafından modifiye edilmiş Koch ölçütlerine uymalıdır.

1. **İlişki**. Periodontal hastalıkta çok yüksek sayıda mikroorganizma olmalı; buna karşın periodontal olarak normal kişilerde bu mikroorganizmalar ya bulunmamalı ya da çok az sayıda görülmeli.
2. **Eliminasyon**. Uygulanan klinik tedavi ile mikroorganizmalar periodontal lezyonlardan uzaklaştırıldığında iyileşme gerçekleşmeli.
3. **Konak** **yanıtı**. Hastaların serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvılarında mikroorganizmaya karşı özel antikorlar ve hücresel immun yanıt gelişmiş olmalı.
4. **Virülans** **faktörleri**. Mikroorganizmanın yol açtığı hastalığın histopatolojisi ile uyumlu virülans faktörlerine sahip olduğu in vitro olarak gösterilebilmeli.
5. **Hayvan** **deneyleri**. Uygun bir hayvan modelinde subgingival bölgeye mikroorganizma yerleştirildiğinde; enflamasyon, bağdokusu yıkımı vekemik kaybı gibi hastalığın bazı özelliklerinin gelişmesine yol açabilmeli.

Bu ölçütlere uygunluğu çok güçlü olan periodontal patojenler *Aggregatibacter* (önceden *Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia* (önceden *Tannerella forsythensis, Bacteroides forsythus)* ve *Treponema denticola'dır.* Kanıt ağırlığı daha az olan patojenler *Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Fusobacterium nuclealum, Parvimonas micra* (önceden *Micromonas micros; Peptostreptococcus micros), Eubacterium türleri, Eikenella corrodens, Prevotella nigrescens* ve *Campylobacter rectus’dur.*

**Ekolojik Plak Hipotezi**

Spesifik ve non-spesifik hipotezler plak bakterilerinin periodontal hastalıktaki rolünü açıklamak üzere geliştirilmiştir. Ekolojik plak hipotezi ise etiyolojiye yöneliktir. Normalde sağlıklı plakta da periodonto-patojen bakteriler bulunur ama sayısal olarak hastalık oluşturma kapasitesine sahip değillerdir, baskın olanlar gram pozitif bakterilerdir. Plak birikimi arttıkça DOS miktarı da artacak ve konak yanıtının modülasyonuyla birlikte ortamda bakterileri besleyen özellikler de değişecektir. Böylece;

1. Proteolitik ve gram negatif (Lipopolisakkarit içerirler) bakteriler çoğalmaya başlayacak
2. pH yükselecek
3. Redoks potansiyeli düşecektir

Ekolojik plak hipotezi, bakterilerin patojenite potansiyellerindeki değişimi açıklaması yönünden spesifik plak hipotezine uyumluluk gösterir ve konak yanıtındaki farklılaşmayı da inceler

Anahtar özellikleri

1. Patojen bakterilerin seçimi çevredeki değişikliklere bağlıdır.
2. Herhangi bir bakteri hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir, hastalık için özel bir etkene gerek yoktur.
3. Hastalıkların önlenmesinde bakterilerle mücadele yeterli olmaz, çevresel faktörler de kontrol altına alınmalıdır.

Günümüzde, periodontal hastalıkların tedavisinde çevresel faktörlere yönelik stratejiler geliştirilmeye başlanmıştır. Tanımlanan bakteri birliktelikleri ekolojik plak hipotezine göre aşağıdaki şekilde özetlenmiştir. Farklı renkteki kompleksler, periodontal hastalığın şiddetinde ve plak oluşumunun değişik evrelerinde farklı ilişkiler içerisindedirler. Oral streptokok ve gram negatif çomakları içeren sarı ve yeşil kompleksler daha çok sağlıklı gingival bölgelerde ve plak oluşumunun erken döneminde tespit edilmiştir. Turuncu kompleks ile kolonizasyon, sarı ve yeşil kompleksler varsa oluşmaktadır. Turuncu kompleks türleri; *Prevotella* ve *Campylobacter* (periodontal patojenlerin ikinci seviyesi) türlerini, en patojenik kompleks olan kırmızı kompleks ise *P.gingivalis*, *B.forsythus* ve *T*. *denticolayı* barındırır.

Plakla ilişkili hastalıklar, mikrobiyal topluluk içinde patojenlerin artması nedeniyle yerleşik mikrofloranın dengesinin bozulmasından dolayı ortaya çıkar. Patojenler hastalığa neden olacak sayısal üstünlüğe ulaşmak için mikrofloranın yerleşik sağlıklı mikroflorasını baskılayabilmelidir. Bunun için homeostaz mekanizmaların bozulması gerekir. Bu durum, lokal bir bölgede büyük çapta ekolojik baskı varsa oluşabilir.

Ekolojik plak hipotezi ile klinik ilgi, hastalığın aktif ve pasif evreler şeklindeki paterninden ziyade periodontal yıkıma yol açan risklere yönelmiştir. Eskiden etken mikroorganizmaların keşfi ön plandayken, şimdi daha çok mikrofloranın içeriği ve fonksiyonu ön plana çıkmıştır. Bu doğrultuda periodontal hastalıklara karşı önleyici ve tedavi edici yaklaşımlarda da ekolojik stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Biyofilm kontrolüne yeni yaklaşımlar antagonistlerle yapışmayı önlemek, erken kolonize olanların eliminasyonu, pasif immunizasyon, replasman (yerine koyma) tedavisi, probiyotik kullanımı, sinyal moleküllerinin kullanımı ve STAMP (specifically targeted antimicrobial peptid: özel hedefli antimikrobiyal peptid) teknolojileridir.

**Periodontal Enfeksiyonların Özellikleri**

Periodontal patojenler normal ağız mikroflorasının bir parçası olduklarından periodontitis endojen ya da fırsatçı enfeksiyon olarak tanımlanabilir. Bu tür enfeksiyonlar genellikle immün sistemdeki problemlerle ilişkilidir. *A.actinomycetemcomitans* ve *P.gingivalis* normal periodontal mikrofloranın bir parçası mıdır? Bu bakterilerin eksojen patojenler olarak dışarıdan örneğin aile içinde ya da çiftler arasında (horizontal bulaşma) geçiş yapabilecekleri ileri sürülmektedir. Her iki bakterinin de subgingival prevalansı yaş ve tedaviyle ilişkili görünmektedir. Yaş ilerledikçe, periodontitisli hastalarda *A.actinomycetemcomitans miktarı* azalır *P.gingivalis miktarı* artar. Sağlıklı kişilerde bu bakterilerin bulunmadığı toplumlarda gerçek enfeksiyon etkeni olabileceği öne sürülmektedir. Bu durumda farklı tedavi yaklaşımları söz konusu olabilecektir. *Endojen patojenler* için subgingival bölgede sayılarının azaltılması yeterli olabilir ama enfekte kişilerden *eksojen patojenler tümüyle* elimine edilmelidir. Anne babadan çocuğa doğrudan bulaşmaya *vertikal bulaşma* denir. Bulaşmayı belirleyen faktörler enfeksiyon kaynağı, mikroorganizmanın sayısı, mikroorganizmanın virülansı ve konağın duyarlılığıdır.

**Belirli Periodontal Patojenlerin Özellikleri**

***Aggregatibacter (***eskiden ***actinobacillus) actinomycetemcomitans (Aa).*** Fakültatif anaerop, kapnofil, hareketsiz ve ufak gram negatif çomaktır. LAP'da etken olduğu kanıtlanmıştır. LAP'lı kişilerin peridontal lezyonlarında bulunur. Serum ve DOS'ta *Aa'a* karşı antikor düzeyi yükselir. Kronik periodontitiste LAP'takinden daha az sayıdadır. A.a’yaperiodontal olarak sağlıklı kişilerde ve bölgelerde de ender olarak rastlanabilir. Tedavi başarılı olduğunda sayıca azalır veya saptanamayacak düzeye geriler. Bazı LAP olgularında etken başka bir periodontal patojen olabilir. *A.actinomycetemcomitans'nın* suşları arasında fenotipik varyasyon vardır ve patogenezde farklılığa yol açabilir. Beş serotipi (serotip a-e) tanımlanmıştır. Hastalıklı bölgelerle en çok saptanan tip, Serotip b olandır. Virülans faktörleri; lökosidin (Ltx), sitoletal şişiren toksin (Cdt), kollagenaz, endotoksin, epiteliotoksin, fibroblast inhibe edici faktör, kemik resorpsiyonunu başlatıcı faktör, sitokin yapımını başlatma, nötrofil fonksiyonun modifikasyonu, immunglobulinlerin parçalanması, apoptozis indüksiyonu ve epitel hücrelerine yayılabilmedir.

***Porphyromonas gingivalis.*** Gram negatif anaerop ve hareketsiz bir çomaktır. Kronik periodontitis ile kuvvetle ilişkisi olan bir patojendir. Sağlıklı bölgelerle karşılaştırıldığında hastalıklı bölgelerde prevalans ve oranlarında belirgin artış vardır. *P.gingivalis'nin* saptanması hastalığın gelecekteki ilerleme riskinin artacağını gösteren bir göstergedir. Peridontitisli kişilerde serumda *P.gingivalis'e* karşı antikor titresinde artış görülür. DNA sekans analizlerine dayanarak *P.gingivalis* suşlarındaki farklılıklar saptanmıştır.

Virülans faktörleri; kollajenaz, endotoksin, proteolitik tripsin benzeri aktivite, fibrinolizin, hemolizin, gingipain, fosfolipaz A, immunglobulinleri parçalaması, fibroblast inhibitör faktör, H2S, HN, yağ asitleri, PMN’lere ters etki, kapsül polisakkariti, kemik resorpsiyon başlatıcı faktör, sitokin yapımını başlatma, kemotaktik aktivite üretme, PMNlerin göçünü önleme, epitel hücrelerine yayılmadır.

*P.gingivalis'in* dış membran vezikülleri, fimbriaları ve kapsülü vardır. Vezikülleri proteazlar, LPS, hemagglutininler ve periplazmik komponentler içerebilir. *P.gingivalis* bu veziküller aracılığıyla kırmızı kan hücrelerine, diğer bakterilere ve hidroksiapatit yüzeylere yapışabilir. Veziküller aynı zamanda bakteriden bağımsız olarak virülans faktörlerinin yayılmasına yarayabilir. Fimbriaları tüm hücre yüzeyinde bulunur; major ve minor olarak farklı tiptedir. Fimbrillin (FimA) alt ünitelerinden oluşan major fimbrialar yapışma, kolonizasyon ve periodontal yıkımda rolü kanıtlanmış virülans faktörleridir. Polisakkarid kapsülüne göre 6 serotip tanımlanmıştır.

***Treponema denticola***

Ağızdaki spiroketler gram negatif, anaerop, spiral şekilli ve oldukça hareketli mikroorganizmalardır. Spiroketler periodontitisle ilişkilendirilmiş ancak bunların birçoğu geçmişte laboratuvarda kültür edilemediğinden ve farklı türler arasından ayırt edilemediğinden incelemek mümkün olamamıştır. Moleküler tekniklerle yapılan incelemelerde kültür edilemeyen *Treponema* cinsinin ağızdaki spiroketlerin 3/4'ünü oluşturduğunu göstermiştir. Mikroskopla yapılan çalışmalarda; spiroketlerin periodontitisle ve yeni kemik kaybı olan bölgelerde ilişkili olduğunu, LAP ve ilerlemiş kronik periodontitiste konak dokuları içinde bulunduğunu göstermiştir. Spiroket sayısı, periodontitisin kronik ve agresif biçimlerinin şiddetiyle bağıntılıdır ve klinik tedavi sonucu azalır. Diğer olası patojenlerede olduğu gibi sağlıklı periodontal bölgelerde spiroketlere çok seyrek olarak rastlanılmaktadır. Periodontitisle ilişkili iki tür vardır: *T.denticola* ve *T.lecithinolyticum'dur*. *T.denticola'nın* başlıca virülans faktörleri major dış membran proteini (Msp), Msp ile yakın ilişkili tripsine benzer proteinaz kompleks (aynı zamanda *dentilisin* olarak da adlandırılır), hemin ve laktoferrine bağlanan proteinlerdir.

***Tannerella forsythia***

Gram negatif anaerop sivri uçlu (fusiform) çomaktır*. T.forsythia* periodontal dokularda daha ileri düzeydeki yıkım bölgelerinde bulunurlar. Kronik periodontitiste sağlıklı bölgelere göre daha çok sayıda rastlanılmaktadır, tedavi sonrası azalırlar. Bu bakterinin en önemli virülans faktörü yüzeyle ilişkili ve salgılanan bir protein olan BspA'dır. BspA proteini lösinden zengin yinelemeli (LRR) protein ailesindendir. BspA, TLR (Toll-like reseptör) yoluyla çeşitli konak hücrelerle etkileşir. Fibronektin ve fibrinojene bağlanır; TLR-2 aracılığıyla monositlerden kemik rezorpsiyonuna yol açan pro-inflamatuvar sitokin salınımını başlatır.

**Periodontal Hastalıklarla Virusların ilişkisi**

Son yıllarda herpes virus enfeksiyonlarının periodontitisin gelişmesinde rolü olabileceği üzerine kanıtlar artmıştır. Herpes simplex virus (HSV) DNA'sı dişeti dokusunda latent olarak bulunur. Cytomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr virus tip-ı (EBV-l) akut nekrozlu ülseratifli gingivitis ve periodontitis lezyonlarında sağlıklı bölgelere göre daha sık bulunur. Lezyonlarda CMV'nin reaktivasyonu periodontal hastalıkların ilerlemesiyle ilişkilidir. Ayrıca herpes virusla enfekte periodontitis lezyonları yüksek düzeyde *P.gingivalis, Dialister pneumosintes, P.intermedia, P.nigrescens, Campylobacter rectus, T.denticola* ve *A.actinomycetemcomitans* gibi periodontopatojenleri barındırır. Bir ginqivitis lezyonunun nasıl olup da periodontitise dönüşebildiğini açıklamada herpes virusların (herpes virus-bakteri-konak immun yanıtından oluşan bir enfeksiyon hastalığı modeli ile) kayıp halkayı tamamladığı düşünülmektedir. EBV-l, periodontal B lenfositlerini ve CMV periodontal monositler / makrofajlar ve T lenfositlerini enfekte eder. Aktif periodontal virüs enfeksiyonu, periodontal savunmayı bozar ve bu yüzden subgingival bölgede periodontal bakterilerin üremesini ve virülansını artırır. Periodontal patojenlerin de periodontal ve ağız dışı herpesvirusların virülansını artırabileceği ileri sürülmektedir. Periodontal dokuların antiviral yanıttaki rolü, dişeti epitel hücreleri ve fibroblastiarda Toll-like reseptörlerlerden TRL 2,3 ve 9'un bulunmasına bağlanabilir. Periodontitiste virusların rolünü destekleyecek kanıtlar olmasına karşın viruslar ve periodontopatojenler arasındaki etkileşim konusunda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

**SONUÇ**

Subgingival plak, 150 bakteri türünün oluşturduğu kompleks bir biyofilmdir. Türler birbirlerine bağımlıdır, aralarında besin ve deoksiribonükleik asit (DNA) paylaşımı söz konusudur. Biyofilmdeki bakteriler sıvı ortamda bulunanlara oranla antimikrobiyal ajanlara karşı 1500 kat daha fazla dirençlidirler. Hastalıklı ceplerde (108 bakteri) sağlıklı ceplere (103 bakteri) oranla çok daha fazla bakteri bulunmaktadır. Diş yüzeyindeki supragingival biyofilmde 109 bakteri olabilir.

Detartraj ve polisaj işlemiyle diş yüzeyleri tümüyle temizlendikten sonra tükürükteki polisakarit ve glikoproteinlerden kaynaklanan pelikılın diş yüzeyine yapışması 1 dakika içinde gerçekleşir. İlk bakteriyel bileşenlerin biyofilme katılımı ise 3. dakikada başlamaktadır. Gram pozitif kokların da bulunduğu bu ilk bakteri grubu çürüğü başlatabilir. Periodontal hastalığa neden olabilecek proteolitik gram negatif anaerob bakterilerin yerleşmesi ise en az 4-7 günlük bir süreye ihtiyaç gösterir. Özellikle gıda kaynaklı sakkaroz nedeniyle erken safhada çürük oluşabilir. Dişeti iltihabın başlaması için ise daha uzun bir süreye gereksinim vardır.

Belirli gruptaki bakteriler peridontal yıkıma yol açabilirler. Bunlar *Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* gibi kırmızı kompleks bakterileridir. Bu bakterilere sağlıklı ceplerde de rastlanılabilmektedir ama hastalıklı ceplerde çok büyük miktarlarda bulunmaktadırlar. İnsan sitomegalovirüsü gibi virüsler, bakteri plağının yıkıcı etkisini arttırabilirler.

Subgingival biyofilmi uzaklaştırmak için en etkili yöntem küret ve ultrasonik araçlar ile yapılan mekanik debridmandır. Bunu takiben yapılacak uygun periodontal tedavi ile cep derinlikleri azaltılmaktadır. Hastanın uygulayacağı etkin oral hijyen teknikleri ile de patojenik subgingival biyofilm oluşumunu önlemek mümkün olabilmektedir.

Şu anda, anaerobik gram negatif bakterilerin yalnızca bir kısmı kültürel testlerle tespit edilebilmiştir. Özellikle moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, periodontal mikrobiyoloji anlayışımızda önemli değişikliklere yol açmıştır. Belirli bakteri ve virüslerin tanımlanması ve tespitinde DNA tabanlı yöntemler kültür teknikleri ile karşılaştırıldığında olağanüstü zaman ve maliyet avantajı sağlar. Kültüre edilemeyen türlerin belirlenebilmesi sayesinde incelenebilir mikroorganizmaların sayısında önemli bir artış sağlanmıştır. Tüm bunların yanı sıra, periodontal hastalıkta konak yanıtının rolü üzerinde bilgilerimiz arttıkça periodontal enfeksiyonların tedavisinde daha yeni yaklaşımlar geliştirilecektir.

Komensal türlerin faydalarının belirginleşmesi ile periodontal hastalığın tedavisinde probiyotik veya mikrobik replasman tedavisi gibi için yeni yöntemler ortaya çıkabilecektir

1. Çağlayan G. Periodontoloji 2010 HÜ Yayınları, Ankara (Bölüm yazarı: Güven Külekçi) isimli kitabından yazarların izniyle yararlanılmıştır . [↑](#footnote-ref-1)
2. Farklı iki canlının ya da organizmanın birinin diğerinden yararlandığı, ancak diğerinin etkilenmediği ortak yaşam şekli [↑](#footnote-ref-2)
3. Eşleşmemiş elektronu olan atom, molekül veya iyonlardır. Bu eşleşmemiş elektronlar genelde son derece reaktiftir. Radikal ve serbest radikal terimleri genelde eşanlamlı kullanılmakla beraber, radikal bir çözelti kafesi içinde hapsolmuş veya başka bir moleküle bağlanmış durumda olabilir. [↑](#footnote-ref-3)
4. Organik atıklar, oksidasyon ile çökertilir. Bunun için, oksijen yönünden zengin bir su ve yoğun bir oksidasyon gücü gerekir. Bu yoğun oksidasyon gücü de "yüksek redoks potansiyeli" ile ifade edilir. Kirlenen su, oksidasyon gücünün nerdeyse tamamını kaybeder ve bunun sonucu olarak redoks potansiyeli düşer. Oksijen miktarındaki düşüş redoks potansiyelinin azalmasına neden olur. Örn. akvaryum için büyük tehlike oluşturur. [↑](#footnote-ref-4)
5. **Toll benzeri reseptör** ya da **almaç**, (**TLR**, **T**oll **L**ike **R**eceptor), TLR adını, ilk defa sirke sineğinde tanımlanan bir reseptörden "Toll geni"ne olan benzerliğinden dolayı almıştır. Sineğin mantar enfeksiyonu karşısında, antimikrobiyal peptidleri sentezlemesini etkinleştirerek temel bir rolü başardığında bulunmuştur. Mikroplardan kaynaklanan, moleküller [deri](http://tr.wikipedia.org/wiki/Deri) veya [bağırsak](http://tr.wikipedia.org/wiki/Ba%C4%9F%C4%B1rsak) mukozası gibi fiziki bariyerleri aştığında, bu molekülleri tanıyan reseptörlerin bir sınıfıdır. Bu yapıların doğuştan gelen bağışıklık sisteminde anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir. İngilizcede de paralı yollarda ödenen ücret anlamındadır. [↑](#footnote-ref-5)
6. Histidin doğada yaygın 20 aminoasitten biridir ve proteinlerin yapısında bulunur. L-Histidin ve D-Histidin olnak üzere iki farklı enantiomerik formu vardır. Beslenme açısından, genelde sadece çocuklarda, dışarıdan alınması zorunlu gıda maddelerinden biridir. Histidin, muz, üzüm gibi meyvelerde; et ve süt ürünlerinde, yeşil ve kök sebzelerde bulunur. [↑](#footnote-ref-6)
7. Elektron çiftlerinin ortak kullanımında atomlar arasında oluşan bağ. Bu şekilde bağlanan atom çiftleri bağlarının koparılması için yüksek enerji gerektiğinden irreversibl kabul edilirler. [↑](#footnote-ref-7)
8. Stereokimya, kimyanın bir moleküldeki atomlarının bağlanış şekillerini ve atomların uzayda diziliş şekillerini inceleyen kısmıdır. Genelde atom sayısı ve bağ yapıları aynı olmakla birlikte, uzaysal dizilişlerinin farklılığını anlatan izomerlik kelimesi ile birlikte anılır [↑](#footnote-ref-8)
9. Arkaeler kaynayan jeotermal kaynaklardan, tuz göllerine kadar eksrem şartlarda yaşayabilen canlılardır. Metenojenik arkaeler CO2’i hidrojenle birleştirip metan gazı elde ederek enerjilerini sağlayan zorunlu anaerobturlar. Bataklıklar göl dipleri, geviş getirenlerim mideleri ve insan kalın barsağı örnek yaşam alanlarıdır. Bakteriler gibi arkaeler de çekirdeği olmayan tek hücreli canlılardır, yani prokaryotlardır [↑](#footnote-ref-9)
10. Filogenetik çeşitli organizma grupları (örneğin türler veya topluluklar) arasındaki evrimsel ilişkinin araştırmasıdır. Bu ilişkiler filogeni olarak adlandırılır [↑](#footnote-ref-10)
11. Ökaryotlar (Latince: Eukaryota), hücrelerinin yapısından dolayı beraber gruplandırılmış bir canlılar grubudur. Bilimsel sınıflandırmada ökaryotlar, arkaeler ve bakterilerle beraber tüm canlıları kapsayan üç ana gruptur. Ökaryotların tanımlayıcı özelliği genetik malzemelerinin zarla çevrili bir (veya birkaç) çekirdek içinde yer almasıdır. Bakteri ve arkeler çekirdeksiz olduklarından beraberce prokaryot olarak adlandırılırlar. Çekirdeğin yanı sıra ökaryotların kloroplast veya mitokondri gibi zarla çevrili çeşitli organelleri vardır. Bu tür hücre içi karmaşık yapılar prokaryotlarda bulunmaz. Ökaryotların ortak bir atası olduğu için bir üst alem (İngilizce domain) olarak tanımlanmışlardır.

    Ökaryotlar genel olarak bitki, hayvan, mantar ve protista olarak dört gruba ayrılırlar. Ancak protista grubu aslında bitki, hayvan ve mantar olarak sınıflandırılamayan canlıları bir arada toplayan bir grup olduğu için bazı biyologlar tarafından kabul görmez. [↑](#footnote-ref-11)