

SUBGİNGİVAL PLAK İÇİNDE BAKTERİYEL ETKİLEŞİMLER

BACTERIAL INTERACTIONS IN SUBGINGIVAL PLAQUE

Arş. Gör. Dt. Zeliha AYTEKİN*

Doç. Dr. Taner ARABACI*

Makale Kodu/Article code: 2970
Makale Gönderilme tarihi: 27.07.2016
Kabul Tarihi: 22.11.2016

ÖZ

Periodontitis polimikrobiyal bir hastalıktır. Araştırmacılar uzun dönem mikrobiyal kompleksleri reduksiyonist bir yaklaşımla incelemişlerdir. Yani mikroorganizmaları mikrobiyal kompleksten ayırıp bireysel olarak inceleyerek oral mikrobiyal patogeneze sorumlu temel patojenleri belirlemeye çalışmışlardır. Ancak sonradan farklı mikroorganizmalar arasındaki etkileşimin bireysel olarak elde edilemeyecek birçok yeni fizyolojik fonksiyonun oluşmasına neden olduğunu görmüşlerdir. Bunun üzerine türler arasındaki etkileşimler, mikrobiyal topluluk polimikrobiyal hastalıklar gibi konulara ilgi artmıştır. Araştırmaların yönü parçaların tamamını yani bütünü kavramaya yönelmiştir. Fiziksel iletişim birbirini takip eden mikroorganizmalara tutunma sahası sağlar, metabolik iletişim lokal çevrenin patojenlerin büyümesi için uygun hale getirilmesine yardımcı olur; sinyal molekülleri bakterilerin çevresel değişikliklere cevap olarak verdikleri davranışları düzenler. Genetik iletişim antibiyotiklere karşı mikrobiyal direncin oluşmasını sağlar. Türler arası iletişim periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde major rol oynar. Bu derlemenin amacı türler arası etkileşim senaryolarını derlemektir.

Anahtar Kelimeler: Subgingival Plak, Bakteriyel Etkileşimler, Periodontitis

ABSTRACT

Periodontitis is a polymicrobial disease. For a long time, researchers investigated microbial complexes with a reductionist approach. They extracted microorganism from microbial complex and searched individually to predefine the key pathogens responsible from oral microbial pathogenesis. The interaction of different microorganism observed in many new physiological functions which can not be observed individually. Upon this increased interested in topics such as interspecies interaction, microbial community and polymicrobial diseases. Physical communication procures the adherence site to the consecutive microorganisms; metabolic communications cause the suitable local environmental changes for the growth of pathogens, signaling molecules help bacteria to regulate their behavior in response to changes in the environment. Genetic communication ensures the microbial resistance against the antibiotics. Interspecies communication plays a major role in the initiation and progression of periodontal disease. The aim of this review is compiled the scenarios interspecies interaction.

Key Words: Subgingival Plaque, Bacterial Interaction, Periodontitis.

GİRİŞ

Mikrobiyolojik araştırmalar van Leeuwenhoek tarafından geliştirilen ilk mikroskopla bakterilerin incelenmesi ile başlamıştır.¹ İlk incelediği örneklerden birisi kendi dental plak veya biyofilmidir. Oral mikrobiyolojinin gelişiminde ise W.D.Miller oral hastalıkların etiolojisinde mikroorganizmaların rolü üzerinde çalışmıştır.²

Mikroskopun bulunması ile daha gerçekçi araştırmalar yapılabilmektedir. Oral kaviteden izole edilen yaklaşık olarak 280 bakteri türü kültüre edilebilmektedir.³ Bununla birlikte oral kavite birçoğu biyofilimde yaşayan 500'den fazla türe ev sahipliği yapmaktadır.⁴

Tek bir türün neden olduğu mono-mikrobiyal karakterdeki birçok hastalık kültürle ilişkili izolasyon teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır. Kültürden bağımsız organizma topluluğu analizlerinin gelişmesi

*Atatürk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji AD



ile ortaya çıkan 16S rRNA ve metagenomik sekans metodolojileri özellikle kronik karakterdeki bazı hastalıkların polimikrobiyal doğaya sahip olduğunu göstermiştir.⁵ Periodontitis de polimikrobiyal karakterde kronik enfeksiyöz bir hastalıktır.⁶ Genel görüş oral biofilmin oral sağlık ve hastalıklarda rol oynadığı yönündedir. Diş ve dişetlerinin hastalıklarından olan diş çürüğü ve periodontitis dental plaktaki polimikrobiyal etkileşimle ilişkilendirilmiştir.⁷

Araştırmacılar uzun dönem mikrobiyal kompleksleri reduksiyonist bir yaklaşımla incelemişlerdir. Yani mikroorganizmaları mikrobiyal kompleksten ayırıp bireysel inceleme yoluna gitmişler ve oral mikrobiyal patogenezi sorumlu temel patojenleri belirlemeye çalışmışlardır.⁸ Redüksiyonizmin limitasyonları araştırmacıları yeni stratejiler geliştirmeye zorlamıştır. Bunun üzerine türler arasındaki etkileşimler, mikrobiyal topluluklar, polimikrobiyal hastalıklar gibi konular üzerinde durulmuştur. Araştırmaların yönü parçaların tamamını yani bütünü kavramaya yönelmiştir. Farklı komponentlerin arasındaki etkileşim bireysel olarak elde edilemeyecek birçok yeni fizyolojik fonksiyonun oluşmasına neden olmuştur. Bu derlemenin amacı türler arası etkileşim senaryolarını derlemektir.

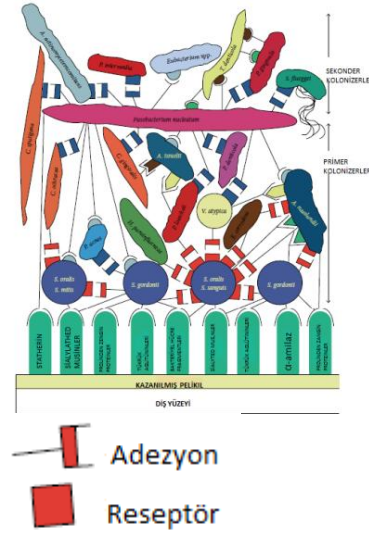
Subgingival Plakta Bakteri Metabolizması ve Periodontal Hastalık

Dişeti kenarına göre lokasyonu gözönüne alındığında dental plak dişeti seviyesinin üzerindeki supragingival plak ve dişeti seviyesi altındaki subgingival plak olarak ikiye ayrılır.⁷ Supragingival plak diş yüzeyine tutunan diş çürüğü ile ilişkilendirilen gram pozitif mikroorganizmaların baskın olduğu bir yapıdır.⁹ Subgingival plak ise periodontal cep içerisinde periodontitisle ilişkilendirilen gram negatif mikroorganizmaların baskın olduğu bir yapıdır.¹⁰ Hastalığın tedavisi ve hastalıktan korunmada dental plağın uzaklaştırılmasının öneminin ilk kez vurgulayan W.D.Miller olmuştur.¹¹

Biyofilm

Biyofilmler kendileri tarafından üretilen exraselüler matrix içerisindeki mikroorganizmaların birbirlerine veya bir yüzeye organize olmuş bir şekilde tutunmaları olarak tanımlanabilir.¹² Biyofilm hastalık ve sağlık durumunun oluşmasında çok önemli rollere sahiptir.¹³

Biyofilm formasyonu sıralı kazanılmış pelikül formasyonu, primer ve sekonder kolonizerlerin kolonizasyonunu kapsayan oldukça düzenli ve koordineli bir süreçtir. (Şekil 1)



Şekil 1. Dental plaktaki bakterilerin birbirlerine tutunmaları ve kümelenmeleri şematik olarak gösterilmiştir. Primer kolonizerler kazanılmış peliküldaki reseptörlere bağlanırlar. Sekonder kolonizerler ve diğer primer kolonizerler de bu hücrelerin reseptörlerine adezyon molekülleri ile bağlanırlar.¹⁴

Araştırmacılar bakteri topluluklarının birbirleriyle iletişim halinde olduklarına dair güçlü verilere ulaşımlardır. Diş yüzeyi, temizliği yapıldıktan saniyeler sonra konak kaynaklı çeşitli moleküller ile kaplanarak kazanılmış pelikül oluşur ve *Streptococcus* türleri, *Actinomyces* türleri, *Capnocytophaga* türleri, *Eikenella* türleri, *Haemophilus* türleri ve *Veillonella* türleri gibi primer kolonizerler için reseptör görevi görür.¹⁴ Primer bakteriler diğer bakteriler için spesifik reseptöre sahiptirler. Bakteriler mısır koçanı ve fırçaya benzeyen şekilde olgun biofilimde koagregasyon olurlar. Koagregasyon değişik genetik yapıdaki hücrelerin birbirini tanıması şeklinde tanımlanabilir. *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema* türleri, *Porphyromonas gingivalis* türleri ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ikincil kolonizerler arasındadır.¹⁵ Biofilm olgunlaştıkça mikrobiyal komponentlerde kayma gerçekleşir. *Streptococcus* ve *Neisseria* sayısı azalırken *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, ve *Veillonella* sayısı artar.

Fusobacterium nucleatum'un plak maturasyonunda çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁶ *Fusobacterium nucleatum* birbirlerine doğal olarak bağlanamayan bakteriler arasında koagregasyon köprüsü oluşturur.

MİKROBİYAL İLETİŞİM

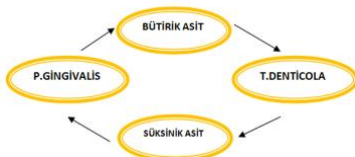
Başarılı bir organizasyon için iletişim anahtar unsurdur. Oral florada 500'den fazla tür bakteri vardır. Bunlardan bazıları kommensal bazıları da patojeniktir. Oral bakteriler birçok bakteriyel türden oluşan topluluklar içinde spesifik partneri ile metabolik ve kimyasal iletişim gösterir.^{17, 18} Oral biofilmdeki birçok türün bireysel olarak işlev görmesi mümkün değildir, bu organizmaların fonksiyonu tür içi ve türler arası iletişimi koordine etmektedir. Bakteriler oral biofilmin inşa edilmesinde birinin diğeriyle iletişiminde özel roller üstlenirler. Adherent bakteriler dental gelişimi süresince komşusunu etkileyerek uygun cevabın oluşumunu sağlarlar.

Besinlerin Biyofilm İçindeki Bakterilerin Türler Arası Etkileşimlerindeki Rolü

Biyofilmin bakteriyel kompozisyonunun belirlenmesinde en önemli faktör uygun besindir. Öğünlerde alınan yiyecekler, tükürük ve dental plaktaki diğer organizmaların ürettiği polisakkaritler gibi besinler oral biyofilmdeki bakteriler için besin kaynağıdır.¹⁹

P.gingivalis periodontal hastalıklarda majör etiyolojik ajandır, sıklıkla diğer periodontopatojenler olan *P.intermedia*, *F.nucleatum*, *T.forsythia* ve *T.denticola* ile birlikte yer alır.²⁰ Grenier²¹ *P.gingivalis* ve *T.denticola* arasında bir çapraz beslenme olduğunu göstermişlerdir. İkisinin komşu kültürlerde geliştiği bir durumda *P.gingivalis* *T.denticola* tarafından üretilen süksinatı metabolize ederek büyümesini destekleyebilir. Buna ek olarak *P.gingivalis* izobütirik asit üreterek *T.denticola*'nın büyümesini stimüle eder. (Şekil 2)

Biyofilmdeki iki organizma arasında sinerjistik veya mutualistik etkileşim *Actinomyces naeslundii* ve *Streptococcus oralis* arasında gösterilebilir.²² Her iki organizma da tükürükle kaplı yüzeye ayrı ayrı zayıf bir kolonizasyon sergilerlerken birlikte olduklarında ise aynı yüzeyde geniş bir biyofilm şeklinde olurlar. Bu durum iki organizmanın tükürük komponentlerinin metabolize edilmesinde kombine metabolik aktivite sergilemeleri nedeniyle oluşmaktadır.



Şekil 2. *P.gingivalis* bütirik asit üreterek *T.denticola*'nın büyümesini stimüle eder. *T.denticola* da ürettiği süksinik asitle *P.gingivalis*'in büyümesini destekler.

ORAL BİYOFİLMDE MEKANİK VE KİMYASAL İLETİŞİM

1.FİZİKSEL İLETİŞİM

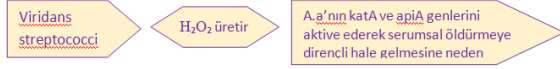
Dental plağın oluşumu ve maturasyonunda majör role sahiptir. Kazanılmış pelikül yüzeyi kaplar ve plaktaki primer kolonizerler için bir reseptör rolü oynar. Primer kolonizerler, sekonder kolonizerlerin bağlanması için reseptör sağlarlar.¹⁴

2.METABOLİK İLETİŞİM

Biyofilmin temelinde koagregasyon vardır. Bakteriler komşu hücrelerin sebep olduğu lokal çevrelerindeki değişikliklerden etkilenirler, bu yolla mikrobiyal popülasyonun ekolojik çevresi hakkında bilgi alırlar. Bilgiyi gönderenler bilgiyi alanlarda gen ekspresyonuna neden olarak fenotipte değişikliklere neden olurlar.¹⁸

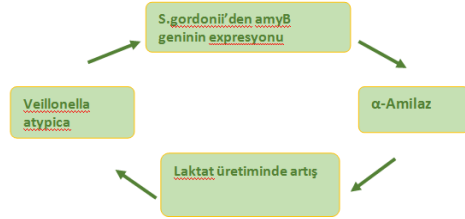
Genel Metabolik Ürünlerin Biyofilm Sakinlerinin Etkileşimine Etkileri

Bir organizmanın sekonder metabolitlerinin aynı biyofilm içinde yer alan başka bir organizma üzerinde de etkisi olur. Örneğin eğer dental plak içerisinde *S.mutans* oranı yüksek ise *S.sanguinis* türleri düşük oranda bulunur.²³ Çünkü *S.mutans* türleri *S.sanguinis* üyelerinden daha asidüridir ve laktik asit üretimi *S.mutans*'ın büyümesini destekler. Diğer taraftan *S.sanguinis* 'da *S.mutans* gibi diğer komşu bakteriler için antimikrobiyal özellikte olan hidrojen peroksit üretimi yapar, bu toksik maddeyi metabolize edecek sisteme sahip olmayan bakteriler için bu yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca periodontitisle ilişkilendirilen birçok anaerobik bakteri antioksidanlara karşı hassastır.²⁴ Bu nedenle dental plakta *S.sanguinis* oranı yüksek seviyede ise *S.mutans* veya periodontopatojenik mikroorganizmalardan *P.gingivalis*'in oranı düşüktür.²⁵ Dental plakta *S.sanguinis* üyeleri mevcutsa bu durumda genelde periodontopatojenlerin seviyesi düşüktür ve oral sağlık iyidir.²⁵ Streptokokal H₂ O₂ oral bakteriler arasında yarış ve iletişimde önemli bir moleküldür. (Şekil 3) Stacy²⁶ fare apse infeksiyon modellerinde *A.actinomycescomitans* için kommensal *S.gordonii*'nin sinerjik virülans sağladığı göstermiştir. *S.gordonii* *A.actinomycescomitans*'in kullanacağı laktat ve karbon kaynağını sağlamakla birlikte onun için zararlı olan hidrojen peroksidi üretir. Bu nedenle *A.actinomycescomitans* hidrojen peroksidin öldürücü etkisinden korunacak kadar ancak laktattan da yararlanabilecek bir pozisyonda olacak şekilde kendi konumunu belirler.



Şekil 3. Viridans streptococci ürettiği H₂O₂ bazı bakteriler için yıkıcı bir molekül iken A.a gibi bazı bakterilerin konak defans mekanizmalarını yenmesini kolaylaştırarak hayatta kalmasına yardımcı olur. ²⁰

Bunların aksine bir organizmanın metabolik ürünü bir diğ erinin büyümesini destekleyebilir. Oral kavitede en bol bulunan *Streptococci* türleri gıdalardan veya tükürükten elde ettikleri glikoproteinleri laktat, asetat ve formete çevirir bu da diğ er türlerin yaşaması için uygun olan düşük pH'lı bir ortam *S.mutans* tarafından üretilen laktik asit *Veillonella* ailesi üyeleri tarafından metabolize edilebilir. ²⁷ *Veillonella* türlerinin dental plak gelişiminin erken aşamalarında görünmesinin bu durumla ilgili olduğu ö ne sürülmektedir. *Streptococci* ve *Veillonella* türleri arasındaki iletişim metabolik gereksinimler sonucu oluşur. ²⁸(Şekil 4)

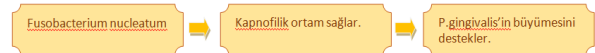


Şekil 4. *Veillonella atypica* *S.gordonii*'de bazı genlerin ekspresyonunu uyararak metabolik ihtiyacı olan laktatı karşılar. ²⁸

Metabolik ürünler yoluyla bakteriler arası etkileşime bir diğ er ö rnekte gaz metabolizmasıdır. Bu etkileşime oksijen ve karbondioksit metabolizmasını ö rnek verebiliriz. Zorunlu anaerob bakteriler arasında periodontitise sebep olan bakteriler oksijen konsantrasyonunun yüksek olmadığı ortamlarda proliferasyon yapabilirler. Bu nedenle oksijeni metabolize eden organizmaların ortamda bulunmaları bu bakterilerin büyümesini destekler. *P.gingivalis* için optimum pH'ın olduğu bir mikroç evrenin devamlılığı ve *P.gingivalis*'in üreyebilmesi için *F.nucleatum* tarafından pH'ın azaltılmasını ve kapnofilik ç evrenin üretilmesi gerekmektedir. ²⁹

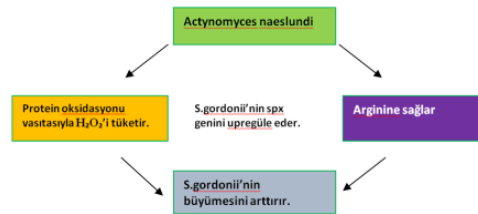
Hem *F.nucleatum* hem de *P.gingivalis* zorunlu anaerob olmalarına rağmen oksijene olan duyarlılıkları birbirinden oldukça farklıdır. *P.gingivalis* oksijene çok hassasken *F.nucleatum* %20 seviyelerine kadar oksijeni tolere edebilir. İlginçtir ikisi aynı ortamda kültüre edildiklerinde ise *P.gingivalis* de %20'lik oksijenli ortamda yaşayabilir. Bu muhtemelen *F.nucleatum*'un aktif

NADH oksijen/peroksidaz aktivitesi yoluyla hem moleküler oksijeni hem de hidrojen peroksidi metabolize edebilmesi ve *P.gingivalis* için oksijeni azaltacak şekilde mikroç evreyi düzenlemesi nedeniyledir. Aynı zamanda *F.nucleatum*, *P.gingivalis*'in büyümesi için gerekli olan karbondioksit ihtiyacını da karşılamaktadır. ²⁹ (Şekil 5)



Şekil 5. *F.nucleatum* aktif NADH oksijen/peroksidaz aktivitesi yoluyla *P.gingivalis*'in büyümesi için gerekli olan anaerobik ortamı, oksijeni tüketip karbondioksit üreterek sağlar. ²⁹

Yapılan gözlemlerde ortak metabolik etkileşimle belli bakterilerin lokal mikroç evreyi modifiye ederek diğ er türlerin büyümesi için elverişli hale getirebildikleri gösterilmiştir. Ö rneğin *F.nucleatum* ve *P.intermedia* pH 5.0 ila 7.0 gibi geniş bir aralıkta yaşayabilirler ancak *P.gingivalis* pH'ın 6.5'in altında düşmesine karşı hassastır. Takahashi ve ark'nın çalışmasında *F.nucleatum* ve *P.intermedia* tükürük ve dişeti oluşu sıvısında yer alan temel aminoasitlerden aspartik asit ve glutamik asidi fermente eder ve amonyuma çevirirler. ³⁰ Bu dental plakta laktik asit bakterileri ve fermantasyon yapabilen bakterilerin varlığında pH'da ciddi düşüşleri engeller böylece aside duyarlı olan *P.gingivalis*'in organik asit ataklarından korunacağı nötr bir ç evre oluşturmuş olurlar. ³⁰ *Actinomyces naeslundii* birincil kolonizer bir bakteridir ve birçok bakteri türünü hidrojen peroksitten korur. (Şekil 6)



Şekil 6. *Actinomyces naeslundii* ve *S.gordonii* arasındaki metabolik iletişim ⁵⁸

Bakteriyel Etkileşimlerin Etkilediği Diğ er Biofilm Özellikleri

Gibbons ve ark.'ları ³¹ bir çalışmada, birçok oral bakterinin birbirleriyle koagregasyon yaptığı ö ne sürmektedirler. Ö rneğin *P.gingivalis* suşlarının birçok oral streptokokla kümelenildiğini göstermişlerdir.

P.gingivalis ve oral streptokoklar koagreg olarak biyofilm içinde birbirlerinin kolonize olma kabiliyetlerini arttırlar. Araştırmacılar bazı organizmaların biyofilimde kendi başlarına bulunmadığını en azından potansiyel partner ile birlikte yer alabildiğini göstermişlerdir. *T.denticola* inert yüzeylerde biyofilm içinde bulunmazken *P.gingivalis* kolaylıkla yer alır.³² Ancak *P.gingivalis*'in varlığında *Treponema* biofilm içine dahil olabilir. Ayrıca *T.denticola* Benzer şekilde periodontopatojenlerden *T.forsythia* inert yüzeylere zayıf kolonize olurken *F.nucleatum* varlığında biofilme dahil olur.³³ Rat periodontitis modelde *P.gingivalis*, *T.denticola* ile birlikte aşılандığında tek başına aşılандığından daha önemli miktarda kemik yıkımına neden olmuştur.³⁴

Birçok çalışmada biyofilm bakterileri arasındaki etkileşimin biyofilimdeki bakterilerin antimikrobiyal hassasiyetlerini etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bu sonuçlarda CHX'in antimikrobiyal etkinliğine karşı *S.mutans* ve *Veillonella parvula*'nın birlikte olduğu zaman bireysel olduklarından daha dirençli oldukları gösterilmiştir. Bu direncin moleküler temelleri belirlenmemiştir, bu iki mikroorganizmanın birlikte kümelemesi nedeniyle bu özelliğin oluştuğu düşünülmektedir.¹¹

Diğer bir örnekte *S.mutans* ve *S.gordonii* arasındadır. Bu iki kommensal streptokok normalde dental plakta ters orantılı olarak bulunur.³⁵ *S.gordonii* *S.mutans*'in kompetans stimüle edici peptidini kompetans stimülasyon peptidi (CSP) inaktive ederek çok sayıda quorum sensing ile ilişkili mekanizmasını antogonize edebilir.³⁶ Bu nedenle biyofilimde *S.gordonii* varlığı *S.mutans*'in tükrükte bulunan histatin gibi antimikrobiyal ajanlara karşı hassasiyetini artırarak antogonist etki yapabilir. Buna ek olarak CSP'nin inaktive edilmesi ile *S.mutans*'in birçok antimikrobiyal ajana karşı direnci azaltılmaktadır.

Birçok hayvan modelde 2 veya daha fazla farklı oral bakteriyel türün arasındaki sinerji bakterilerin virulanslarını artırır. *P.gingivalis* ve *T.forsythia* ile enfekte olan farelerin apselerinde çok büyük lezyonlar gelişmiştir ve bu iki mikroorganizmanın tek başına bulunduğu lezyonlardan daha mortal seyirli olmuştur.³⁷ Ayrıca fare apse modellerinde *P.gingivalis* ve *F.nucleatum*³⁸, *P.gingivalis* ve *T.denticola*³⁹ ve *P.gingivalis* ve *A.actinomycescomitans*⁴⁰ arasında da sinerjik etki olduğu rapor edilmiştir.

Bakteriler ayrıca diğer bakteriler üzerinde spesifik ve non-spesifik etkisi olabilen ürünler üretebilir.

Bunlardan spesifik etkisi olanlara bazı bakterilerden ifade edilen bakteriyosinler örnek olarak verilebilir. Bakteriyosinler proteinimsi toksinlerdir ve bütün majör bakteri türlerinde bulunur. Bunlar geleneksel antibiyotiklerin aksine dar spektrumludur, sadece ilgili mikroorganizmanın büyümesini inhibe ederler.⁴¹ *S.mutans* suşları çok sayıda farklı bakteriyosin ve mutasin üretir.⁴² *S.mutans* farklı 5 bakteriyosin ve mutasin üretebilir. Mutasin 1, 2 ve Mutasin 3 lantionin içeren lantibiyotik üyesi nispeten geniş antimikrobiyal spektrumlu iken Mutasin 4 ve 5 lantibiyotik değildir. Birçok çalışmada *S.mutans*'in mutasin aktivitesi sayesinde dental biyofilimde varlığını başarılı bir şekilde devam ettirebildiği öne sürülmüştür. *S.mutans*'in ürettiği bazı bakteriyosinlerin *S.sanguinis*'in büyümesini inhibe etmesi nedeniyle *S.mutans*'in yoğun olduğu durumda *S.sanguinis*'in düşük oranda olduğu düşünülmektedir.⁴³

Bakteriyosinler ayrıca sinyal moleküllerinin analogları olarak türler arası etkileşimi etkileyebilir. Örneğin, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus salivarius*'ın ürettiği lantibiyotik bakteriyosinler yapısal olarak benzerdir ve bu iki komponentin sinyal sistemleri etkileşir.⁴⁴ Her ikisi de mukozal yüzeylerde kolonize olurlar ve büyümeleri için gerekli olan sinyallerin antogonistlerini üreterek birbirlerinin büyümelerini inhibe ederler. Böylece kommensal *S.salivarius* suşları biyofilmi virulent olan *S.pyogenes* suşlarından korumuş olur.

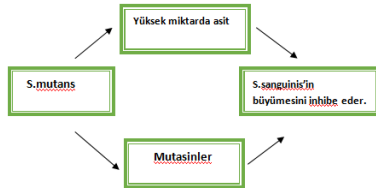
Antimikrobiyal ajanlardan başka bakteriyosinlerin de bazı bakterilerin sinyal transdüksiyon sistemleri üzerinde etkilerinin olduğu öne sürülmektedir.⁴⁵ Bu ajanlar büyümeyi inhibe etme karakterinde antibiyotiklerdir

Birçok oral bakteri diğer bakterilerle yarışta bakteriyosin benzeri içerikleri kullanmaktadır. Teanpisan ve ark periodontal sahadan izole ettikleri *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *Prevotella nigrescens* gibi siyah pigmentli bakterilere ait 44 suşu bakteriyosin üretimi, sensitivitesi ve aktivitesi açısından incelemişlerdir.⁴⁶ *P.nigrescens*'in *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.forsythia* ve *Actinomyces* türleri için bakteriyosidal etkinliği olan bir bakteriyosini ürettikleri görülmüştür.⁴⁷

*P.intermedia*⁴⁸, *Capnocytophaga ochracea*⁴⁹, *A. Actinomycescomitans*⁵⁰, *Haemophilus influenzae*⁵¹, *F. nucleatum*⁵² ve *E. Corrodens*⁵³ gibi diğer bakterilerinde bakteriyosin ve bakteriyosin benzeri aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Ancak biyokimyasal özellikleri ve genetik determinantları iyi karakterize edilememiştir. *T.denticolada* en az 3 çeşit bakteriyosin sekresyon sistemi ortaya çıkarılmıştır.⁵⁴



Moleküler ve genetik çalışmalardan elde edilen verilere göre bakteriyosin üretimi hem hücre yoğunluğu, besin mevcudiyeti ve pH gibi çevresel faktörlere hem de genetik faktörler gibi regülatör sistemlere bağlıdır. ^{55, 56} Mikrobiyal topluluğun stabilitesi aynı biyolojik niş içerisindeki farklı türler arasında doğal denge kurulmasıyla sağlanabilir. Oral bakteriler arasında belli bakteriyosin ve bakteriyosin benzerlerinin üretim ve sensitivite aktiviteleri etkin olan bakteriler komşularını seçerek spesifik bakteriyel türlerden oluşan bir birliğin kurulmasını destekler ve oral ekosistemin ekolojik dengesinde önemli bir rol oynarlar. *S. mutans* ve *S. sanguinis* sayıları ters orantılıdır. *S. Mutans*, *S. sanguinis* 'un büyümesini yüksek miktarlarda organik asit ve mutasin üretmekle inhibe eder. ⁴³ (Şekil 7)



Şema 6: *S. Mutans*, *S. sanguinis* 'un büyümesini yüksek miktarlarda organik asit ve mutasin üretmekle inhibe eder. ⁴³

3.HORİZONTAL GEN TRANSFERİ

Horizontal gen transferi birçok bakteriyel genomun moleküler gelişiminde önemli katkıya sahiptir. ⁵⁷ Biyofilm içindeki yoğun populasyon yapısı türler arasında gen transferi imkanını artırır, böylelikle de avirulan olan patojen güçlü virulan bir patojene dönüşür. Birçok bakteri türü arasında konjugatif transpozonlar ve insersiyonların gerçekleşmesi vasıtasıyla horizontal gen transferi olduğuna dair kanıtlar vardır. Örneğin *S. mutans* 'ın TnSmull transpozonuna sahip olduğu gösterilmiştir. ⁵⁸

Konjugasyon: Direkt hücre-hücre teması ile genetik materyalin polar transferidir. Örneğin;

- *A. comitans* suşları arasında ve *A.actinomycetemcomitans* ile *H. influenza* arasında A.Tet(B) gen transferi mevcuttur. ⁵⁹ (tetrasiklin direnci sağlar)
- Eğer *C.albicans* biyofilmde mevcutsa *S.gordonii* arasında horizontal gen transferi gerçekleşir ve *S.gordonii*'nin bakteriosin ve mutasin üretimini sağlar. ⁶⁰
- Tn916 antibiyotik rezistansı ile kodlanmıştır, oral

streptokoklar arasında transfer edilmektedir. ⁶¹

Transformasyon: DNA nakli ve DNA onarımı olarak tanımlanır. Örneğin;

1. *S.mutans*'lar arasında eritromisin direnci geninin transferi ⁶²
2. *T. denticola* ve *S. gordonii* arasında türler arası gen transferi. ⁶³

Transdüksiyon: Bakteriyofajlar aracılığıyla gen transferi birçok non-patojenik bakterinin lizojenik konversiyonuna neden olur. Örneğin Tn916 ve pK210 *A.actinomycetemcomitans* suşları arasında Aaø23 faji aracılığıyla taşınmaktadır. ⁶⁴

Kimyasal Ajanların Sinyalleri ve Quorum Sensing

Quorum Sensing (QS) bakteri yoğunluğunun ve ekolojik şartların değişmesine cevaben bir veya daha fazla ajanın kendiliğinden indüklenen sekresyonu ve gen ekspresyonunu başlatarak grup veya hücre davranışlarına yön vermesidir. QS sistemleri bakteriyel hücre adezyonu, extrasellüler matrix üretimi, kompetans(yeterlilik) da dahil pek çok cevabı kontrol eder. ⁶⁵ QS mekanizması sırasında bakteriler "autoinducer" adını verdikleri bir kimyasal salgı olarak birbirleri ile iletişim kurarlar. Autoinducer 2(AI-2) de bunlardan biridir ve LuxS geninin ekspresyonu ile salgılanır. ⁶⁶

LuxS *S. mutans*, *S. gordonii*, *S. oralis*, and *P. gingivalis* gibi birçok bakterinin genomunda olan bir sekanstır. AI-2 geniş çaplı olarak gen ekspresyonunda değişiklikleri indükler. AI-2 hem tür içi hem de türler arası sinyal olarak rol oynar. *P. gingivalis* 'den A.a'ya AI-2 sinyalinin olduğu bir çalışmada gösterilmiş, böylelikle AI-2 kullanılarak türler arası iletişim kurulduğuna dair ilk kanıt elde edilmiştir. *A. oralis* ve *S. oralis* 'den teşekkül eden iki türün oluşturduğu biyofilm çalışmalarında AI-2'nin önemli bir fonksiyonu olan mutualistik ilişkisi gösterilmiştir. Kommensal oral bakteriler düşük seviyede AI-2'ye cevap verirken periodontopatojenler yüksek seviyede AI-2'ye cevap verir. Plak maturasyonu sırasında bakteri çok daha yüksek seviyelerde AI-2'i hem alır hem de gönderir, kommensal bakterilerin büyümesinde azalma olur. ⁶⁷

Competence stimulating peptide (CSPs) genetik kompetans(yeterlilik), biyofilm formasyonunu ve bakterilerin asit toleransını regüle eder. CSPs yaklaşık olarak 17-21 aminoasitten oluşan kısa peptitlerdir.

comC gen ürünlerinin proteolitik sindirimi sonucu birçok streptokok türü tarafından üretilir. CSPs interselüler sinyaller olan ve olumsuz çevresel faktörler nedeniyle çok yönlü mesajlar yaymak için üretilen alromonesleri indüklerler. CSPs oral streptokoklar üzerinde çeşitli etkilere sahiptir bunlar arasında kompetans destekleme, biyofilm formasyonu ve DNA ekspresyonu vardır. *S.mutans*'lardaki CSP-sensing yolağı çeşitli oral bakterilerin antimikrobiyal aktiviteleri olan mutasinler ve bakteriyosinlerin üretimi ile bağlantılıdır. CSP molekülleri yüksek oranda türe spesifiktir. Bir bakteri tarafından üretilen CSP nadiren başka bir bakteri tarafından üretilen bir CSP'nin aktivitesine müdahale eder. Eckert ve ark CSP'nin doğasındaki türe spesifikliğı kullanarak çok özel bir antibakteriyel ajan geliştirmişlerdir, bu ajana Specifically Targeted Antimicrobial peptides (STAMPS) ismini vermişlerdir. Böylelikle hedefe özel antibakteriyel karakterde bir ajan geliştirmişlerdir.⁶⁸

Türler arası Etkileşim ve Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıkların ana sebebi dental plak "serum, tükürük, kan ürünleri ve bakteriyel metabolik ürünlerden oluşan extraselüler matrix içine gömülü çeşitli türler ve suşların diş ve restorasyonların üzerinde sıralı olarak kolonizasyonu ve büyümesi sonucu oluşan yapısal birim" olarak tanımlanabilir.

Dental plak içindeki mikroorganizmalar kompleks halinde bulunur. Şu an farklı mikrobiyal kompleksler tanımlanmıştır ve hastalığın başlangıcının ve ilerleyişinin farklı aşamalarıyla ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Sarı kompleks, mor kompleks üyeleri dental plağın erken kolonizerleridir. Yeşil, turuncu ve kırmızı kompleks dental plağın sekonder kolonizerleridir. Yeşil ve turuncu kompleks üyelerinin periodontal veya periodontal olmayan infeksiyonların muhtemel sebebi olabileceğı kabul edilmektedir. Kırmızı kompleks sondalamada kanama ile ilişkilidir. Turuncu kompleks bakterileri kırmızı kompleks bakterileri ile ilişkilidir, hastalıklı sahalarda ve ileri periodontal hastalıkta sayıca yüksek oranda bulunur.⁶⁹ Bu nedenle aynı veya farklı bakteri kompleksleri arasında dayanışma olduğu için etkili bir iletişim mekanizması esastır.

SONUÇ

Farklı bakteriyel türler arasındaki iletişimhayatta kalım şanslarını artırır. Periodontal hastalıkların

etyopathogenezinde major rol oynar. Fiziksel iletişim ardışık mikroorganizmalara bağlanma sahası sağlar, metabolik iletişim patojenlerin büyümesi için çevresel değişiklikleri beraberinde getirir, sinyal molekülleri çevresel değişikliklere cevap için bakterileri davranışlarını düzenlemede bakterilere yardımcı olur. Genetik iletişim antibiyotiklere karşı mikrobiyal direncin oluşmasını sağlar. Türler arası iletişim periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde major rol oynar.

KAYNAKLAR

1. Gest H. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni Van Leeuwenhoek, fellows of the Royal Society. Notes Rec R Soc Lond, 2004, 58: 187-201.
2. WD. M. Graphische Anstalt Schuler AG. The microorganisms of the human mouth. Biel, Switzerland: 1890.
3. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. J Bacteriol, 2001, 183: 3770-3783.
4. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG. The human oral microbiome. J Bacteriol, 2010, 192: 5002-5017.
5. Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'May GA, Costerton JW, Shirtliff ME. Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. Clin Microbiol Rev, 2012, 25: 193-213.
6. DG. ÇC. Tumour Necrosis Factor Alpha Levels In Gingival Crevicular Fluid Of Periodontitis Patients With/Without Mtdna Deletion In Gingival Tissue. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2014, 24(2): 170-177.
7. Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. Periodontol 2000, 2004, 36: 14-26.
8. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000, 1994, 5: 78-111.
9. Chhour KL, Nadkarni MA, Byun R, Martin FE, Jacques NA, Hunter N. Molecular analysis of microbial diversity in advanced caries. J Clin Microbiol, 2005, 43: 843-849.
10. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. J Clin



- Periodontol, 2000, 27: 722-732.
11. Kuramitsu HK, He X, Lux R, Anderson MH, Shi W. Interspecies interactions within oral microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2007, 71: 653-670.
 12. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol*, 2005, 32 Suppl 6: 7-15.
 13. Takahashi N. Oral Microbiome Metabolism: From "Who Are They?" to "What Are They Doing?". *J Dent Res*, 2015, 94: 1628-1637.
 14. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Eglund PG, Foster JS, Palmer RJ, Jr. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2002, 66: 486-505, table of contents.
 15. Foster JS, Kolenbrander PE. Development of a multispecies oral bacterial community in a saliva-conditioned flow cell. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 4340-4348.
 16. Ritz HL. Microbial population shifts in developing human dental plaque. *Arch Oral Biol*, 1967, 12: 1561-1568.
 17. Guo L, He X, Shi W. Intercellular communications in multispecies oral microbial communities. *Front Microbiol*, 2014, 5: 328.
 18. Ng HM, Kin LX, Dashper SG, Slakeski N, Butler CA, Reynolds EC. Bacterial interactions in pathogenic subgingival plaque. *Microb Pathog*, 2016, 94: 60-69.
 19. Bowden GH, Li YH. Nutritional influences on biofilm development. *Adv Dent Res*, 1997, 11: 81-99.
 20. Dzik JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 1988, 15: 316-323.
 21. Grenier D, Mayrand D. Nutritional relationships between oral bacteria. *Infect Immun*, 1986, 53: 616-620.
 22. Palmer RJ, Jr., Kazmerzak K, Hansen MC, Kolenbrander PE. Mutualism versus independence: strategies of mixed-species oral biofilms in vitro using saliva as the sole nutrient source. *Infect Immun*, 2001, 69: 5794-5804.
 23. Loesche WJ, Rowan J, Straffon LH, Loos PJ. Association of *Streptococcus mutans* with human dental decay. *Infect Immun*, 1975, 11: 1252-1260.
 24. Ihalin R, Loimaranta V, Lenander-Lumikari M, Tenovou J. The sensitivity of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* to different (pseudo)halide-peroxidase combinations compared with mutans streptococci. *J Med Microbiol*, 2001, 50: 42-48.
 25. Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol*, 1985, 30: 791-795.
 26. Stacy A, Everett J, Jorth P, Trivedi U, Rumbaugh KP, Whiteley M. Bacterial fight-and-flight responses enhance virulence in a polymicrobial infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 7819-7824.
 27. Mikx FH, Van der Hoeven JS. Symbiosis of *Streptococcus mutans* and *Veillonella alcalescens* in mixed continuous cultures. *Arch Oral Biol*, 1975, 20: 407-410.
 28. Eglund PG, Palmer RJ, Jr., Kolenbrander PE. Interspecies communication in *Streptococcus gordonii*-*Veillonella atypica* biofilms: signaling in flow conditions requires juxtaposition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 16917-16922.
 29. Diaz PI, Zilm PS, Rogers AH. *Fusobacterium nucleatum* supports the growth of *Porphyromonas gingivalis* in oxygenated and carbon-dioxide-depleted environments. *Microbiology*, 2002, 148: 467-472.
 30. Takahashi N. Acid-neutralizing activity during amino acid fermentation by *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Fusobacterium nucleatum*. *Oral Microbiol Immunol*, 2003, 18: 109-113.
 31. Gibbons RJ, Nygaard M. Interbacterial aggregation of plaque bacteria. *Arch Oral Biol*, 1970, 15: 1397-1400.
 32. Vesey PM, Kuramitsu HK. Genetic analysis of *Treponema denticola* ATCC 35405 biofilm formation. *Microbiology*, 2004, 150: 2401-2407.
 33. Sharma A, Inagaki S, Sigurdson W, Kuramitsu HK. Synergy between *Tannerella forsythia* and *Fusobacterium nucleatum* in biofilm formation. *Oral Microbiol Immunol*, 2005, 20: 39-42.
 34. Orth RK, O'Brien-Simpson NM, Dashper SG, Reynolds EC. Synergistic virulence of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in a murine periodontitis model. *Mol Oral Microbiol*, 2011, 26: 229-240.
 35. Lovelock JE. A physical basis for life detection experiments. *Nature*, 1965, 207: 568-570.



36. Wang BY, Kuramitsu HK. Interactions between oral bacteria: inhibition of *Streptococcus mutans* bacteriocin production by *Streptococcus gordonii*. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71: 354-62.
37. Yoneda M, Hirofujii T, Anan H, Matsumoto A, Hamachi T, Nakayama K, Maeda K. Mixed infection of *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* in a murine abscess model: involvement of gingipains in a synergistic effect. *J Periodontal Res*, 2001, 36: 237-243.
38. Ebersole JL, Feuille F, Kesavalu L, Holt SC. Host modulation of tissue destruction caused by periodontopathogens: effects on a mixed microbial infection composed of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Microb Pathog*, 1997, 23: 23-32.
39. Kesavalu L, Holt SC, Ebersole JL. Virulence of a polymicrobial complex, *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis*, in a murine model. *Oral Microbiol Immunol*, 1998, 13: 373-377.
40. Chen PB, Davern LB, Katz J, Eldridge JH, Michalek SM. Host responses induced by co-infection with *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a murine model. *Oral Microbiol Immunol*, 1996, 11: 274-281.
41. Chatterjee C, Paul M, Xie L, van der Donk WA. Biosynthesis and mode of action of lantibiotics. *Chem Rev*, 2005, 105: 633-684.
42. Qi F, Chen P, Caufield PW. The group I strain of *Streptococcus mutans*, UA140, produces both the lantibiotic mutacin I and a nonlantibiotic bacteriocin, mutacin IV. *Appl Environ Microbiol*, 2001, 67: 15-21.
43. Kreth J, Merritt J, Shi W, Qi F. Competition and coexistence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm. *J Bacteriol*, 2005, 187: 7193-203.
44. Upton M, Tagg JR, Wescombe P, Jenkinson HF. Intra- and interspecies signaling between *Streptococcus salivarius* and *Streptococcus pyogenes* mediated by SalA and SalA1 lantibiotic peptides. *J Bacteriol*, 2001, 183: 3931-8.
45. Hoffman L, DAD, Bader M. and Miller S. Microbial Recognition of Antibiotics: Ecological, Physiological, and Therapeutic Implications. *Microbe*, 2007, 2: 175-82.
46. Teanpaisan R, Baxter AM, Douglas CW. Production and sensitivity of bacteriocin-like activity among *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Pr. nigrescens* strains isolated from periodontal sites. *J Med Microbiol*, 1998, 47: 585-9.
47. Kara D, Luppens SB, Cate JM. Differences between single- and dual-species biofilms of *Streptococcus mutans* and *Veillonella parvula* in growth, acidogenicity and susceptibility to chlorhexidine. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114: 58-63.
48. Takada K, Hirasawa M, Ikeda T. Isolation and purification of bacteriocin from *Prevotella intermedia* (*Bacteroides intermedius*). *J Periodontol*, 1991, 62: 439-44.
49. Nakamura T, Shibata Y, Shimura R, Fujimura S. Isolation and properties of the Capnocytophaga ochracea bacteriocin. *Oral Microbiol Immunol*, 1992, 7: 96-9.
50. Hammond BF, Lillard SE, Stevens RH. A bacteriocin of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*, 1987, 55: 686-91.
51. LiPuma JJ, Richman H, Stull TL. Haemocin, the bacteriocin produced by *Haemophilus influenzae*: species distribution and role in colonization. *Infect Immun*, 1990, 58: 1600-5.
52. Avila JEGJaCMJ. Bacteriocin-like activity of oral *Fusobacterium nucleatum* isolated from human and nonhuman primates. *Rev. Microbiol.*, 1999, 30: 342-6.
53. Apolonio AC, Carvalho MA, Ribas RN, Sousa-Gaia LG, Santos KV, Lana MA, Nicoli JR, Farias LM. Production of antagonistic substance by *Eikenella corrodens* isolated from the oral cavity of human beings with and without periodontal disease. *J Appl Microbiol*, 2007, 103: 245-51.
54. Seshadri R, Myers GS, Tettelin H, Eisen JA, Heidelberg JF, Dodson RJ, Davidsen TM, DeBoy RT, Fouts DE, Haft DH, Selengut J, Ren Q, Brinkac LM, Madupu R, Kolonay J, Durkin SA, Daugherty SC, Shetty J, Shvartsbeyn A, Gebregeorgis E, Geer K, Tsegaye G, Malek J, Ayodeji B, Shatsman S, McLeod MP, Smajs D, Howell JK, Pal S, Amin A, Vashisth P, McNeill TZ, Xiang Q, Sodergren E, Baca E, Weinstock GM, Norris SJ, Fraser CM, Paulsen IT. Comparison of the genome of the oral pathogen *Treponema denticola* with other spirochete genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 5646-51.



55. Kreth J, Merritt J, Shi W, Qi F. Co-ordinated bacteriocin production and competence development: a possible mechanism for taking up DNA from neighbouring species. *Mol Microbiol*, 2005, 57: 392-404.
56. Merritt J, Kreth J, Shi W, Qi F. LuxS controls bacteriocin production in *Streptococcus mutans* through a novel regulatory component. *Mol Microbiol*, 2005, 57: 960-9.
57. Roberts AP, Mullany P. Genetic basis of horizontal gene transfer among oral bacteria. *Periodontol* 2000, 2006, 42: 36-46.
58. Mahajan A, Singh B, Kashyap D, Kumar A, Mahajan P. Interspecies communication and periodontal disease. *ScientificWorldJournal*, 2013, 2013: 765434.
59. Roe DE, Braham PH, Weinberg A, Roberts MC. Characterization of tetracycline resistance in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol Immunol*, 1995, 10: 227-32.
60. Sztajer H, Szafranski SP, Tomasch J, Reck M, Nitz M, Rohde M, Wagner-Dobler I. Cross-feeding and interkingdom communication in dual-species biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *ISME J*, 2014, 8: 2256-2271.
61. Roberts AP, Cheah G, Ready D, Pratten J, Wilson M, Mullany P. Transfer of TN916-like elements in microcosm dental plaques. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 2943-6.
62. Li YH, Lau PC, Lee JH, Ellen RP, Cvitkovitch DG. Natural genetic transformation of *Streptococcus mutans* growing in biofilms. *J Bacteriol* 2001, 183: 897-908.
63. Tribble GD, Garza JJ, Yeung VL, Rigney TW, Dao DH, Rodrigues PH, Walker CB, Smith CJ. Genetic analysis of mobile tetQ elements in oral *Prevotella* species. *Anaerobe* 2010; 16: 604-9.
64. Willi K, Sandmeier H, Asikainen S, Saarela M, Meyer J. Occurrence of temperate bacteriophages in different *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes isolated from periodontally healthy individuals. *Oral Microbiol Immunol*, 1997, 12: 40-6.
65. Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*, 2011, 2: 435-44.
66. Taga ME, Semmelhack JL, Bassler BL. The LuxS-dependent autoinducer AI-2 controls the expression of an ABC transporter that functions in AI-2 uptake in *Salmonella typhimurium*. *Mol Microbiol*, 2001, 42: 777-93.
67. Cuadra-Saenz G, Rao DL, Underwood AJ, Belapure SA, Campagna SR, Sun Z, Tammariello S, Rickard AH. Autoinducer-2 influences interactions amongst pioneer colonizing streptococci in oral biofilms. *Microbiology*, 2012, 158: 1783-95.
68. He J, Yarbrough DK, Kreth J, Anderson MH, Shi W, Eckert R. Systematic approach to optimizing specifically targeted antimicrobial peptides against *Streptococcus mutans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 2143-51.
69. Dashper SG, Seers CA, Tan KH, Reynolds EC. Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. *J Dent Res*, 2011, 90: 691-703.
70. Ramsey MM, Rumbaugh KP, Whiteley M. Metabolite cross-feeding enhances virulence in a model polymicrobial infection. *PLoS Pathog*, 2011, 7: e1002012.

Yazışma Adresi

Zeliha AYTEKİN
Akdeniz Üniversitesi
Dış hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.B.D
phone:05078442459
E-mail: zelihaaytekin06@gmail.com

