

DERLEME

Enterococcus faecalis ve Diş Hekimliğindeki Yeri

Didem Sakaryalı Uyar(0000-0001-7850-2375)^α, Aylin Altay Koçak(0000-0002-0451-0142)^β, Ahmet Celal Başustaoğlu(0000-0002-2571-0637)^β

Selcuk Dent J, 2022; 9: 909-919 (Doi: 10.15311/selcukdentj.1014319)

Başvuru Tarihi: 25 Ekim 2021
Yayına Kabul Tarihi: 27 Ocak 2022

ÖZ

Enterococcus faecalis ve Diş Hekimliğindeki Yeri

Mikroorganizmalar, sahip oldukları çeşitli virülans faktörleri ve geliştirdikleri veya var olan direnç mekanizmaları nedeniyle dirençli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Diş hekimliğinde de dirençli enfeksiyonlara neden olan önemli fırsatçı patojenlerden birisi olan *Enterococcus faecalis*, periodontal dokularda, kök kanallarında ve implant çevresinde tedavisi zor hatta bazen mümkün olmayan, tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Enterococcus faecalis*'in sahip olduğu önemli virülans faktörlerinin yanı sıra biyofilm oluşturma yeteneği elimine edilmesini zorlaştırmaktadır. *Enterococcus faecalis*'in kolonize olduğu ve biyofilm oluşturduğu subgingival dokulardan, kök kanallarından ve implant çevresinden elimine edilebilmesi için çeşitli ajanlar uygulanmaktadır. Ancak, oluşturduğu biyofilm nedeniyle *E. faecalis* dental dokularda dirençli ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olmaya devam etmekte ve halen *E. faecalis* üzerinde bakterisidal etki gösterirken çevre dokulara zarar vermeyecek ideal biyo-uyumlu ajanların bulunması için araştırmalar devam etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

Biyofilm oluşumu, Dirençli dental enfeksiyonlar, *E. faecalis*

ABSTRACT

Enterococcus faecalis and It's Role in Dentistry

Microorganisms can cause resistant infections due to the various virulence factors and the resistance mechanisms they develop or exist. *Enterococcus faecalis*, which is one of the important opportunistic pathogens that cause resistant infections in dentistry, causes recurrent infections in periodontal tissues, root canals and around the implant that are difficult or sometimes impossible to treat. Besides the important virulence factors that *E. faecalis* has, its ability to create biofilm makes it more difficult to eliminate. Various agents are applied to eliminate *E. faecalis* from subgingival tissues, root canals and peripheral tissues around the implant where *E. faecalis* is colonized and formed biofilms. However, due to the biofilm formation, *E. faecalis* continues to cause resistant and recurrent infections in dental tissues, and research studies are ongoing to find ideal biocompatible agents that will not harm the surrounding tissues while still having a bactericidal effect on *E. faecalis*.

KEYWORDS

Biofilm formation, *E. faecalis*, Resistant dental infections

GİRİŞ

Enterokoklar streptokoklardan daha büyük, gram-pozitif ve grup-D antijenine sahip bakterilerdir.¹ Genel olarak laktik asit bakterileri içerisinde yer alan bir bakteri grubu olup katalaz negatif, oksidaz negatif, fakültatif anaerob, spor oluşturmaz, hareketsiz, homofermentatif, diplokok ya da zincir görünümündeki bakterilerdir.¹⁻³ Enterokokların çoğu hemolizsiz veya α-hemolitik koloniler oluştururlar. Bağırsak sisteminde buldukları ve bu ortamı yansıtan birçok biyokimyasal özelliğe sahip oldukları için enterokok diye adlandırılırlar.¹ Bu özellikleri sayesinde bağırsakta yaşayan enterokoklar, yüksek konsantrasyonda safra tuzları ve sodyum klorür varlığında dahi üreyebilmektedir.^{1,2} Kültür ve biyokimyasal reaksiyonlarına göre bir düzine tür tanımlanmıştır ancak, en yaygın türleri *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'dur.¹

Enterokoklar, genellikle bağırsaktaki kommensal bakterilerden biri olarak değerlendirilseler de aynı zamanda fırsatçı patojenlerdir.¹ Bu nedenle, hastane kaynaklı enfeksiyonlardan kan dolaşımı, ameliyat bölgesi ve üriner sistem enfeksiyonu etkenleri arasında yer alan ilk üç bakteriden biridir.³ İnsan gastrointestinal sisteminin normal flora mikroorganizmaları olan enterokoklar, ağız boşluğu, safra yolları ve genitoüriner sistemde de kolonize

olabilir.² İmmünsüpresif, hastanede uzun süre kalan ve daha önce sık antibiyotik kullanmış olan hastalarda enterokok enfeksiyonlarına eğilim artmaktadır.^{4,5}

Enterokok türleri içerisinde *E. faecalis* insan ve hayvanlardaki enterokok enfeksiyonlarının %80-90'ından; geriye kalan enfeksiyonlardan ise *E. faecium* ve diğer türleri sorumludur.³⁻⁵ *E. faecalis*, oral kavitede gelişen diş çürükleri, endodontik enfeksiyonlar, periodontitis, periapikal apse, peri-implantitis ve oral mukoza lezyonları gibi birçok enfeksiyonun başlıca etkenidir.² Bu nedenle bu literatür derlemesinin amacı *E. faecalis*'in genel özelliklerinin, virülans faktörlerinin, etki mekanizmasının ve antibiyotiklere tepkisinin özetlenmesi ve genel sağlık ve ağız sağlığı konularında *E. faecalis*'e yönelik yapılmış başlıca çalışmaların sunulmasıdır.

Virülans Faktörleri ve *E. faecalis*'in Etki Mekanizması

Enterococcus faecalis enfeksiyonlarının ciddiyeti, konağın immün durumu ile etkene ait bazı virülans faktörlerine bağlıdır.^{2,4} Virülansla etkili olduğu düşünülen faktörler; enterokokal yüzey proteini, jelatinaz, kollajen bağlayan protein, serin proteaz, *E. faecalis* proteazı, agregasyon maddesi, lipoteikoik asit ve *E. faecalis* antijen A'dır.^{4,6} Ayrıca, bu faktörlerin

^α Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

^β Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

enfeksiyona neden olması için konağın immün cevabının da düşük olması gerektiği bilinmektedir.²

Oral kavitedeki *E. faecalis* enfeksiyonlarının patogeneğinde, ilk adım olarak konak hücrelere bağlanma ve kolonizasyon gerçekleşir.^{2,4} Ardından, bakteri kolonize olduğu alanda sentezlemiş olduğu protein ve toksinler aracılığıyla, diğer bakterilerle yarışmaya girerek konak yanıtın değişmesine neden olur.⁴ Bu aşamada özellikle konak savunma mekanizmasının önemli rolü olan lenfositler, baskılanarak konak yanıtının zayıflamasına neden olur.⁶ *Enterococcus faecalis* genelde tedavi edilmemiş kök kanallarının apikal segmentinde yerleşir ve oluşturduğu biyofilm tabakası ile varlığını devam ettirir.²

Enterococcus faecalis türlerinin virülans faktörlerinden, hücre dışı sitolizin/hemolizin üretimi makrofajlar, polimorfonükleer lökositler ve nötrofiller dâhil birçok ökaryotik hücrenin lizisine neden olur.^{7,8} Salgılanan diğer enterokokal virülans faktörleri, jelatinaz (Gel E) ve hücre dışı serin proteaz (SprE) olmak üzere iki proteazı içerir.^{4,6} Bu proteazlar, konak doku proteinlerini parçaladığı gibi, enterokokal otolizinlerin aktivasyonuna ve biyofilm tabaka gelişimine yardımcı olur.^{6,9} Bu moleküllerin, kompleman proteinlerini inaktive ederek immün yanıtı değiştirdiklerini yani azalttıklarını gösteren bulgular da vardır.¹⁰

Enterokokların adezyon ve kolonizasyonları, virülans faktörlerinin yanısıra biyofilm oluşturmaları, enfeksiyonların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.^{6,9} Oluşan biyofilm tabaka, solunum yolları gibi canlı veya kateter, eklem protezi gibi cansız dokuların yüzeylerine yapışarak kendi ürettikleri ekzopolisakkarit bir matriks içinde gömülü halde yaşayan mikroorganizmaların oluşturdukları mikroekosistem topluluğudur.⁹ Enterokoklar oluşturdukları biyofilm tabaka ile enflamatuvar hücrelerin fagositozundan korunmakta, kendi ekosistemlerindeki besin kaynaklarını daha verimli kullanmakta ve fiziksel ve kimyasal dış faktörlere karşı daha dirençli olmaktadır.¹¹

Piluslar da enterokokların hücre yüzeyinde bulunurlar ve yapışma, biyofilm oluşumu ve hayvan modellerinde endokardit ve üriner sistem enfeksiyonu gelişimine katkıda bulunurlar.^{12,13} *Enterococcus faecalis*'de kapsüler polisakkarid lokusu tarafından kodlanan hücre yüzeyi ile ilgili polisakkaritler, lipoteikoik asit ve enterokok polisakkarid antijeni, bu organizmaların kompleman aracılı opsonizasyona ve fagositoza direncini sağlar, hücre membranlarından organizmanın geçişini kolaylaştırır.^{14,15} Bu nedenle, enterokokal üriner sistem ve periton enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli rol oynar.¹⁶⁻¹⁸ Bakteriyemi olgularından izole edilen *E. faecalis* izolatlarının çoğu ve *E. faecium* izolatlarının bazıları yüksek miktarlarda hücre dışı süperoksit dismutaz üreterek, karışık flora kaynaklı apselerde enterokokların virülansını artırabilirler.^{14,15} Ayrıca, *E. faecalis* ve *E. faecium*'un klinik ve çevresel

suşlarında antibiyotik direncinin varlığı ile yukarıda bahsedilen çeşitli virülans faktörlerinin varlığı arasında bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir.¹⁹

Kümelenme yüzey proteinleri, yüzeye bağlı plazmid tarafından kodlanan ve organizmaların plazmid değişimi için kümelenmesini sağlayan proteinlerdir.⁶ Yapılan çalışmalarda, proteinlerin, bağırsak ve böbrek epitel hücre kültürlerinde enterokokların hücrelere yapışmasını kolaylaştırıp kümelenerek artmasını desteklediği bildirilmiştir. Ayrıca, kümelenme maddesinin, nötrofillere ve bağırsak hücrelerine bağlanarak, *E. faecalis*'in hücre içine girişinde ve canlılığını korumasında etkili olabileceği düşünülmektedir.^{10,13,16,19,20} Kümelenme yüzey proteinlerini kodlayan plazmidler aynı zamanda antibiyotik direnç genlerini de taşırlar.⁶

Antibiyotiklerin Etkisi ve Antibiyotik Direnci

Enterokoklar, diğer gram-pozitif bakterilerdeki gibi tespit edilebilmiş belirgin virülans faktörlerine sahip olmakla beraber, özellikle hastane ortamında en sık kullanılan β -laktamlar, sefalosporinler gibi antimikrobilyallere karşı direnç gösterdikleri için önemli fırsatçı patojenler haline dönüşmüşlerdir.² Ayrıca, plazmid ve transpozon direnç genlerini birbirlerinden ve başka türlerden alabildikleri için de antibiyotiklere karşı görülen direnç gitgide artmakta ve bu özellikleri de bazı kaynaklara göre önemli bir virülans faktörü sayılmaktadır.^{1,7,8} Enterokoklar, birçok antibiyotik grubuna karşı doğal direnç gösterirken birçoğuna karşı da kazanılmış direnç göstermektedir.¹ Bazı penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, linkozamidler ve trimetoprim-sulfametoksazol preparatına karşı doğal direnç göstermektedirler.² Ayrıca, aminoglikozidler, florokinolonlar, linkozamidler, makrolidler, rifampisin, tetrasiklin, vankomisin, kinopristin/dalfopristin ve linezolidde karşı kazanılmış direnç göstermektedirler.^{7,8} Enterokoklar, ATP bağlayan pompaların işlevinden sorumlu, lsa genini doğal olarak eksprese ederler. Sadece *E. faecalis* türlerinde bulunan bu gen, klindamisin (linkozamid), kinopristin (streptogramin B sınıfı) ve dalfopristin (streptogramin A sınıfı) direncinden sorumludur.²¹ Tüm enterokoklarda, bütün β -laktamlara karşı azalmış afinite gösteren penisilin bağlayan proteinlerin inhibisyonu gereklidir ve doğal direnç, değiştirilmiş penisilin bağlayan proteinler, PBP5 (Penicillin-Binding Protein) tarafından artırılır.²

Penisilin bağlayan proteinlerdeki bu değişimler nedeniyle, eğer bakteri ampisiline dirençli ise üreidopenisiline and imipeneme de dirençli kabul edilmektedir.^{1,2,7} Ayrıca, PBP5'teki bu değişim nedeniyle özellikle ampisiline karşı *E. faecium*'da var olan direnç daha da artmaktadır.^{2,4} *Enterococcus faecalis*'te ise ender görülen ampisilin direncine rağmen tedavi amaçlı verilmesi gerektiğinde birçok enterokokta görülen β -laktamaz enzimi inhibisyonu göz önünde bulundurularak β -laktamaz enzimi inhibitörü ile kombine verilmektedir.^{4,7} Bu amaçla ciddi

enfeksiyonlarda genelde ampisilin-sulbaktam birlikte verilmektedir.^{20,21} Ayrıca, Hollenbeck ve arkadaşları²² hazırladıkları derleme ile *E. faecalis*'in aminoglikozidlere, β -laktamlara, selosporinlere ve linkozamidlere karşı var olan intrensek direnci ve glikopeptidlere, linezolid ve daptomisine gösterdiği geliştirdiği direnç ve direnç mekanizmalarını ayrıntılı şekilde açıklamışlardır.

Enterokoklar, streptokoklara benzer olarak aminoglikozidlere direnç gösterir ve antibiyotiğin hücre içine aktif olarak taşınmasını önlerler.^{7,8} Buna rağmen birçok enterokok suşu, bir aminoglikozid ile kombine edilen düşük penisilin konsantrasyonlarında inhibe edilir ve hızlıca öldürülür.² Bunun nedeni, penisilin hücre duvarı üzerindeki etkisi sonucu, aminoglikozidin hücre içine girebilmesi ve etki edeceği ribozomal bölgeye ulaşabilmesidir.^{2,7} Bazı suşlar aminoglikozidlere karşı yüksek düzey direnç gösterir.^{7,8} Bu direnç, ribozomal bağlanma bölgesindeki mutasyonlara veya aminoglikozidi inaktive eden asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz enzimlerinin varlığına bağlıdır. Aminoglikozidler, bu suşlarda penisilin ile sinerjistik etki gösteremez.¹

Son yıllarda, ampisiline dirençli enterokok suşları için en sık kullanılan antibiyotik olan vankomisine karşı da direnç ortaya çıkmıştır.^{2,7} Vankomisin direnci, β -laktamların bağlandığı noktada, çapraz bağlı yan zincirlerin terminal aminoasitlerini modifiye eden ligazlar tarafından peptidoglikan öncüllerinde oluşturulan küçük bir değişikliğe bağlıdır.^{7,8} Bu modifikasyonlar, peptidoglikanın dayanıklılığında belirgin bir kayıp olmaksızın, penisilinler için bağlanma afinitesini 1000 kat azaltırlar.² *E. faecalis* suşlarının vankomisin direnci ile ilgili, hücre içerisine giriş engellendiğinden ve hücre içerisinde gerekli konsantrasyon sağlanamadığından gelişmektedir ve bakterisid etkiden söz edebilmek için vankomisin konsantrasyonunun serumda 100 μ g/ mL düzeyin üzerine çıkması gerekmektedir.^{21,22} Hastaneler arası farklılık gözlenirse de yoğun bakım ünitelerinden izole edilen enterokoklarda vankomisine karşı gelişen direnç ortalama %20 civarındadır.^{1,2}

Enterokoklar sülfonamidlere doğal direnç gösterirler ve sıklıkla tetrasiklin ve eritromisine de direnç gösterirler.^{1,7} Ampisilin, hafif ve orta şiddetli enfeksiyonlardan, idrar yolu enfeksiyonları ve hafif seyirli yumuşak doku enfeksiyonları için tercih edilmektedir.¹ Endokardit gibi daha ciddi enfeksiyonlar, birbirleriyle olan sinerjistik etkileri nedeniyle penisilin-aminoglikozid ve glikopeptid-aminoglikozid kombinasyonlarıyla tedavi edilir.⁷ Ampisiline dirençli enterokoklar için vankomisin tercih edilirken, vankomisine direnç söz konusu olduğu durumlarda ise linezolid tercih edilmektedir.^{1,2} Bakterilerin sentezlediği folik asit sentezini etkileyerek bakterilerin çoğalmasını engelleyen trimetoprim-sulfametoksazol preparatına karşı birçok enterokok suşu in vitro olarak duyarlı olduğu halde, klinik

şartlarda direnç göstermektedir.²³⁻²⁵ Bunun nedeni olarak da, enterokokların diğer birçok bakteriden farklı olarak folik asiti ekzojen kaynaklı kullanmasından, sentezlememesinden dolayı preparatın enterokoklar üzerinde etkisinin az olması olarak düşünülmektedir.²⁵ Linkozamide karşı ise düşük düzeyde intrensek direnç göstermeleri nedeniyle enterokok enfeksiyonlarında linkozamid ve klindamisin istenilen etkiyi gösterememektedirler.^{21,22}

Enterokoklarda görülen kazanılmış, geliştirilmiş direnç DNA mutasyonu veya yeni bir DNA segmentinin transferi sonucu gelişmektedir. Mutasyon sonucu oluşan dirençli genler enterokoklar arasında veya enterokoklardan başka mikroorganizmalara transfer edilebildiğinden, mikroorganizmaların direnç kazanmasını kolaylaştırmaktadır. Enterokoklarda yeni DNA segmenti transferi konjugasyonla gerçekleşir ve en sık kazanılan tetrasiklin direncidir.^{22,25} Günümüzde bu antibiyotik direncinin yanı sıra enterokoklar oluşturdukları biyofilm tabaka nedeniyle de antibiyotiğin etkisini azaltmakta ve tedavi sürecini zorlaştırmaktadırlar.^{26,27}

Genel Sağlık Sisteminde *E. faecalis*'in Rolü

Enterococcus faecalis insan örneklerinde ve insan gastrointestinal sisteminde en sık bulunan enterokok türüdür. Ayrıca, kümes hayvanları, sığırlar, domuzlar, köpekler, atlar, koyunlar ve keçilerin de intestinal sisteminde bulunur. Hastane kaynaklı enfeksiyonlardan kan dolaşımı, ameliyat bölgesi ve üriner sistem enfeksiyonu etkenleri arasında yer alan önemli fırsatçı patojen olduğundan insanlarda görülen enfeksiyonların önemli bir etkenidir.^{3,28} Anaerobik bakterilerin yoğunlukta olduğu bağırsakta da %0.01'den az oranda bulunur. Ayrıca, vajına, deri, oral kavite ve oluşan dental plakta bulunur.^{1,2,4,5}

Enterokoklar birçok ortamda hastalık oluşturabilmelerine karşın, son yıllarda hastane ortamlarında ortaya çıkan enfeksiyonlarda önemli artış meydana gelmiştir. Enfeksiyonların çoğu endojen floradan kaynaklanır ve ancak, hastalar arasında yayılım olduğu da bildirilmiştir. Endojen enfeksiyonlar genelde tıbbi işlemlerle ilgilidir.^{1,4} Örneğin; geniş abdominal cerrahi veya transplantasyon yapılan hastalar bu enfeksiyon açısından büyük risk altındadır. Diğer risk faktörleri de hastanede uzun süreli yatış ve özellikle florokinolonlar, sefalosporinler veya aminoglikozidler ile önceden uygulanan antimikrobiyal tedavidir. Nazokomiyal idrar yolu, intra-abdominal ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir kısmı enterokoklara bağlı gelişmektedir.²⁸

Enterokoklar hastaneler ve bakım merkezlerinde önemli bir hastalık etkenidir fakat virülansları yüksek değildir. Tek başlarına şiddetli hastalık oluşturmazlar, yara ve yumuşak doku enfeksiyonlarının'da genelde bağırsak florasının diğer üyeleri ile karışık bulunurlar.^{3,28} *Enterococcus faecalis*'in tıbbi cihazlara yapışan

biyofilmler oluşturduğu, böbrek hücrelerinin epiteline tutunan yüzey proteinlerine sahip olduğu ve bakteriyel endokarditin de önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir.^{1,3}

Enterokoklar, fırsatçı idrar yolu enfeksiyonları ve nadiren de yara ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olur.^{1,3} Gelişen enfeksiyonlar sıklıkla idrar yolu manipülasyonları, maligniteler, safra yolları hastalığı ve gastrointestinal bozukluklarla ilgilidir.^{3,5} Enfeksiyonların giriş noktaları genellikle vasküler ve peritoneal kateterlerdir. Önceden hasarlı kalp kapakçıklarında endokardit gelişebilir ve bakteriyemiye ilerleyebilir. Ender olarak solunum yolu enfeksiyonları gelişebilir.^{3,8,18}

Enterococcus faecalis en sık izole edilen enterokoktur ve insandaki enfeksiyonların yaklaşık %70'inden sorumludur. Ayrıca, enterokok enfeksiyonlarının %30'u ve kazanılmış vankomisin direnci olan enterokokların %90'undan fazlası da *E. faecium*'dur. *Enterococcus faecalis* izolatlarının ise %10-55'i vankomisine dirençlidir.^{1,28,29} Nozokomiyal patojen olarak vankomisin dirençli enterokok suşlarının artması, vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması ile ilgilidir. Penisilin ve sefalosporinlere dirençli olmaları, yüksek düzey aminoglikozid direnci kazanabilmeleri, klindamisine dirençli olmaları ve vankomisin direncindeki artış nedeniyle bu bakteriler, geniş spektrumlu antimikrobiyal terapi alan hastalarda sıklıkla ciddi süperenfeksiyonlara neden olurlar.²⁸

Diş Hekimliği'nde *E. faecalis*'in Rolü

Ağız boşluğunda çok sayıda ve çeşitli türde bakteriler yer almaktadır (Tablo 1).

Tablo 1.

Ağız Boşluğu Florasında En Çok Bulunan Bakteriler³⁰

Ağız boşluğundaki konum	En yaygın bakteri türleri
Bukkal mukoza	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus mitis biovar 2</i> , <i>Gemella hemolyans</i>
Tükürük	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i>
Dil	<i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Rothia mucilaginosa</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Eubacterium</i> sp.
Supragingival plak	<i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Actinomyces</i>
Subgingival plak	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Gemella</i> spp.
Sert damak	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus infantis</i> , <i>Granulicatella elegans</i> , <i>Gemella hemolyans</i> , <i>Neisseria subflava</i>
Yumuşak damak	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Gemella adiacens</i> , <i>Gemella hemolyans</i>
Dişler	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus gordonii</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Actinomyces</i> spp., <i>Rothia dentocariosa</i> , <i>Gemella hemolyans</i> , <i>Gemella adiacens</i>

Bu bakteriler sağlıklı ağız flora üyeleri olup, uygun şartlar altında fırsatçı patojene dönüşüp diş çürüğü, gingivitis ve periodontitis gibi dişeti hastalığı, daha ciddi olarak ise aktinomikoz, osteomyelit, tükürük bezi enfeksiyonları gibi enfeksiyonlara da neden olabilirler.³⁰ Ağız boşluğunda gelişebilecek enfeksiyonlar, başlıca etken bakteriler ve kısaca tedavi protokolleri Tablo 2'de gösterilmiştir.^{30,31}

Tablo 2.

Ağız Boşluğunda Gelişebilecek Enfeksiyonlar, Başlıca Etken Bakteriler ve Tedavi Protokolleri^{30,31}

Enfeksiyon	Başlıca bakteriler	Tedavi protokolleri
Diş çürüğü	<i>S. mutans</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>Veillonella</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>A. viscosus</i> , <i>Lactobacillus</i> ailesi	-Oral hijyen motivasyonu -Çürüğün temizlenmesi ve gerekli restorasyon, kök kanal tedavisi veya çekimin yapılması
Gingivitis	<i>S. sanguinis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>A. israelii</i> , <i>A. viscosus</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>Selenomonas sputigena</i> , <i>H. parainfluenza</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Campylobacter sputorum</i> , <i>Veillonella</i> spp., <i>Capnocytophaga</i>	-Dental plağın eliminasyonu -Oral hijyen motivasyonu -Gingivektomi
Kronik periodontitis	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Porphyromonas endodontalis</i> , <i>Prevotella denticola</i> , <i>Prevotella tanneriae</i> , <i>Eubacterium saphenum</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Catonella morbi</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> , <i>Saccharibacteria</i> , <i>Atopobium parvulum</i> , <i>Abiotrophia adiacens</i> ,...	-Dental plağın eliminasyonu -Oral hijyenin sağlanması -Küretaj -Akut evrede ise; amoksisilin-metronidazol kombinasyonu ile plağın eliminasyonu
Nekrotizan ülseratif gingivitis	<i>F. nucleatum</i> , <i>Treponema</i> spp.	-Akut evrede; metronidazol, penisilin tedavisi -Klorheksidin atuşmanı ve dental plağın eliminasyonu -Küretaj -Oral hijyenin sağlanması
Dentoalveolar abse	<i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Anginosus grubu streptokoklar</i>	-Abse drenajı -Kök kanal tedavisi -Apikal rezeksiyon -Çekim -Akut evrede ise; antibiyotik ve analjezik -Oral hijyenin sağlanması
Periodontal abse	<i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Capnocytophaga</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp.	-Dental plak eliminasyonu -Küretaj -Oral hijyenin sağlanması - Akut evrede ise; antibiyotik ve analjezik -Antiseptik ajanların kullanılması
Osteomyelit	<i>Tannerella</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i>	-4 hafta-6 aya arası antibiyotik kullanımı -Oral hijyenin sağlanması -Antiseptik ajanların kullanılması
Aktinomikoz	<i>A. israelii</i> , <i>A. bovis</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	-6 hafta penisilin tedavisi -Oral hijyenin sağlanması -Antiseptik ajanların kullanılması
Tükürük bezi enfeksiyonları	Alfa-hemolitik streptokoklar, <i>Staphylococcus aureus</i>	-Etken tanımlanması ve ortadan kaldırılması (tükürük bezi taşı gibi) -Eksizyon -Akut evrede ise antibiyotik tedavisi -Oral hijyenin sağlanması -Antiseptik ajanların kullanılması

Oral hijyenin sağlanması, hemen her enfeksiyonda tedavinin başlıca adımı olmakla beraber yeterli süre, ideal diş fırçası-diş macunu ile doğru fırçalama tekniğinin uygulanmasının ardından gargara (ağız çalkalama suyu) ve diş ipi gibi diğer oral hijyen araçları da kullanılmalıdır. Tüm bu oral hijyen araçlarının kullanımının yanı sıra diet düzenlenmesinin de oluşacak dental plak miktarını ve lokalizasyonunu önemli ölçüde etkilediği de bilinmektedir. Ayrıca, ağız içerisindeki dişeti sağlığı, protez varlığı, kişinin ilaç kullanımı olup olmaması, sistemik hastalığı bulunup bulunmamasının da dental plak oluşumunu hızlandırabileceği, predispozan faktör olabileceği atlanmamalıdır. Ciddi enfeksiyonlarda ileri tedaviler yapılması gereken kişilerde antiseptik ajanların uygulanması, klorheksidin ile atuşman yapılması gibi ve sistemik bulgular gelişirse hospitalizasyon gerektiği de unutulmamalıdır.^{30,31}

Enterococcus faecalis ise diş hekimliğinde bilinen en dirençli bakterilerden biri olan ve ağız boşluğunun birçok alanında önemli hastalıklara neden olabilen bir patojendir. Örneğin, kötü ağız hijyenine bağlı görülen, dişeti çekilmesi ve lokalize veya generalize kemik rezorpsiyonu ile karakterize olan kronik periodontitiste, hastalarda periodontal ceplerden en sık izole edilen bakteri türlerinden biridir. Ayrıca, yine implant çevresindeki kemik ve yumuşak dokunun enfeksiyonu şeklinde tanımlanabilen peri-implantitis gelişiminde, mikrobiyolojik profil değişken olmasına rağmen, genelde fırsatçı gram-negatif bakteriler ile özellikle *E. faecalis*'in bulunduğu bilinmektedir.^{1,2,5,27}

Dişin çevresindeki yumuşak ve sert doku olan dişeti ve kemikte dirençli enfeksiyonlara neden olmasının yanı sıra diş kökü içerisindeki enfeksiyon şeklinde tanımlanabilen endodontik lezyonlarda da etken olarak görülmektedir. Diş hekimliğinde enfekte kök kanallarındaki en dirençli, uzaklaştırılması en zor bakteri *E. faecalis*'tir.^{32,33}

E. faecalis'in Periodontal Doku Hastalıklarındaki Rolü

Dişeti enfeksiyonu hastalıklarında subgingival ve supragingival alanlarda biriken dental plakta birçok etken bakteri yanı sıra enterokoklar ve oluşturdukları biyofilm yüksek oranda bulunmaktadır. Özellikle periodontitis olarak adlandırılan ilerlemiş dişeti enfeksiyonu durumunda subgingival alanda yüksek oranda bulunmaktadır. Plak birikimine bağlı olarak artan enterokok sayısının diş faktörlerden de etkilendiği bilinmektedir. Hastanede uzun süre yatışı olan hastalarda, dental plak miktarı artmış olduğundan ve dolayısıyla artmış enterokok sayısına bağlı olarak solunum sistemi hastalığı riski de artabilmektedir. Ayrıca yapılmış çalışmalara göre, tekrarlayan periodontitis hastalıklarında *E. faecalis* sayısının çok daha yükseldiği de çalışmalarda gösterilmiştir.^{34,35} Ayrıca, **Tablo 2**'de sağlıklı bireylerde dişetinde supragingival dental plak birikimi sonucu gelişebilen gingivitis ve supragingival dental plakla birlikte subgingival dental plak biriken kronik periodontitiste etken olan bakteriler ve tedavi protokolleri görülebilmektedir.

Colombo ve arkadaşları³⁶ yaptıkları ex-vivo çalışmada, periodontitis olan ve olmayan hastalardan alınan epitel hücrelerinde *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis* varlığını kantitatif gerçek zamanlı PCR (*quantitative real-time PCR-qPCR*) ve floresan in-situ hibridizasyon (*fluorescence in situ hybridization-FISH*) ile belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışma kapsamında yapılan klinik muayenede, periodontal hastalık varlığı ve yokluğu (sağlıklı dişeti) periodontal cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, supragingival biyofilm varlığı ve sondlamada kanama sonuçlarına göre değerlendirilmiş ve gruplara ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan epitel hücreleri toplanırken, supragingival ve subgingival biyofilm alındıktan sonra, dişeti cebindeki epitel hücreleri ve bukkal epitel hücreleri steril sitoloji fırçaları ile her dişin 3 tarafından toplanmış, FISH ve Lazer

Taramalı Konfokal Mikroskop ile bakteriler görüntülenmiş DNA ekstraksiyonu ve qPCR yapılarak örneklerdeki bakteri sayısı belirlenmiştir. qPCR sonucuna göre periodontitis görülen hastalarda fırsatçı patojenler istatistiksel olarak daha yüksek prevalans gösterirken, *E. faecalis* de bu fırsatçı patojenler arasındaki en yüksek prevalansı göstermiştir. Ayrıca, sonuçlara bakıldığında sağlıklı dişetine sahip hastalarda *E. faecalis* izole edilemediği de belirtilmiştir. PCR sonuçlarına göre, *E. faecalis* diğer fırsatçı patojenler arasında en düşük oranda tespit edilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarında da bu çalışma ile benzer şekilde periodontitis görülen hastalardaki tükürük, dental plak ve subgingival biyofilm örneklerinde *E. faecalis*'in yüksek oranda bulunduğu belirtilmiştir.^{34,35}

Chidambar ve arkadaşları³⁷ yaptıkları klinik çalışmada, periodontitis, gingivitis ve sağlıklı periodontal dokuya sahip hastalardan aldıkları subgingival dental plak örneklerinde *E. faecalis* varlığının değerlendirilebilmesi için mikrobiyolojik kültür yapılarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, *E. faecalis* ağız ortamındaki, sağlıklı dişetinde bulunan kommensal bakterilerden birisi değildir, sağlıklı dokularda bulunmamaktadır. Periodontitis olan hastalarda (%41.7) gingivitis olan hastalara (%5.9) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir. Tüm bu çalışmaların³⁴⁻³⁷ ortak sonucu, diş üzerine kolonize olup, dental plak oluşumunda rol alan patojenlerden oluşan kompleks bir mikrobiyotanın gingivitis ve periodontitise neden olduğudur. Pérez-Chaparro ve arkadaşları³⁸ yaptıkları sistematik derlemede bu görüşü desteklemekte ve periodontitis oluşumunda rol oynayan bu mikroorganizmaların (**Tablo 2**) biyofilm oluşumu, antibiyotik direnci gibi gelişen özellikleri sayesinde konak immün sisteminden kaçabilme özelliği kazandıklarını belirtmekte ve kronik periodontitis olgularını bu duruma bağlamaktadır.

Periodontal hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan bitkisel antimikrobiyal ajanların değerlendirildiği bir sistematik derlemede³⁹ gingivitis ve periodontitis mikrobiyotası ve gelişim mekanizmaları ele alınmıştır. Gingivitis ve periodontitis arasındaki en belirgin klinik fark kemik kaybıdır. Bu kemik kaybına bağlı olarak gelişen subgingival cebin derinliği zaman içerisinde dental plak ve dolayısıyla içerdiği biyofilm tabaka arttıkça artmaktadır. Biyofilm denildiğinde akla gelen en önemli bakterilerden olan *E. faecalis* işte bu noktada periodontitisin kronik hale gelmesinde en etkin rol oynayan bakteriler arasında sayılmaktadır. *E. faecalis* oluşturduğu biyofilm sayesinde kendine yaşama alanı sağlamakta ve antimikrobiyallerin diş üzerine ulaşmasını engelleyerek etkilerini azaltmaktadır. Bu nedenle de diş hekimlerinin oral hijyen sağlama çabaları yetersiz kalmakta ve tekrarlayan periodontal hastalıklar görülmektedir. Montenegro ve arkadaşlarının⁴⁰ yaptıkları sistematik derlemede

periodontitisin klinik tiplerinden agresif ve kronik periodontitis mikrobiyota farklılıkları açısından ele alınmış ve genel olarak benzer patojenlerin bulunduğu ancak agresif periodontitisin *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ile güçlü ilişkisi bildirilmiştir. Ayrıca, yazarlar derledikleri çalışmalarda *E. faecalis* ile ilgili olarak kronik ve agresif her iki periodontitis tipinde de bulunmasına rağmen kronik periodontistite istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir.

E. faecalis'in Kök Kanal Enfeksiyonlarındaki Rolü

Diş hekimliğinde bilinen en zor tedavilerden olan endodontik tedaviler, genelde diş çürüğüne bağlı olarak dişin orta bölgesinde bulunan damar-sinir paketi olan pulpa dokusunun enfekte olması sonucu yapılması gereken tedavilerdir. Bu tedavilerin başarılı olabilmesi için kök kanallarındaki bakteri sayısını efektif şekilde azaltmak en önemli hedefdir.^{41,42} Kök kanallarındaki tüm patojenlerin temizlenmesi, kök kanalının komplike anatomisi, yan kanalların varlığı gibi nedenlerden dolayı çok zor olsa da enstrümantasyon, irrigasyon ve hatta kanal içi medikamanların kullanımı sayesinde imkansız değildir.⁴³⁻⁴⁵ Günümüzde mekanik ve kimyasal temizleme yöntemlerinin kombinasyonu, kök kanallarının temizlenmesi ve dezenfeksiyonu amacıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla, kök kanallarındaki bakteri sayısını anlamlı şekilde azaltabilen sodyum hipoklorit, sodyum peroksit ve klorheksidin gibi irrigasyon solüsyonları kullanılmaktadır.^{41,44,46,47}

Gram-pozitif fakültatif anaerob bakterilerden olan *E. faecalis* kök kanalları, sekonder endodontik enfeksiyonlar ve inatçı enfekte lezyonlar ile ilişkilidir.⁴⁵ Endodontik enfeksiyonlarda, özellikle de endodontik tedavi sonrası tekrar gelişen enfeksiyonlarda, *E. faecalis* enfekte kök kanallarından en sık izole edilen ve genelde tek başına etken olan bakteridir.^{1,2,4} Tek başına yaşayabildiği gibi, dişte bakteri geçişinde önemli rolü olan dentin tübüllerine de penetre olup biyofilm tabaka oluşturabilmektedir. *Enterococcus faecalis* biyofilm oluşturduğu için uzaklaştırması zor ve asidik, bazik ve uzun dönem besin yetersizliği olduğunda bile yaşayabilen bir bakteridir.^{2,48,49}

Ayrıca, oluşturdukları biyofilm tabaka içerisinde, yani kendi ekosistemleri içerisinde yer alan enterokoklar otoindüktör denilen, yayılabilen sinyal moleküllerinin üretimi yoluyla iletişim kurarlar. Bu moleküller bazal seviyede üretilerek büyüme sırasında birikebilirken, kritik konsantrasyona ulaşıldığında ise hedef genlerin bir kaçını aktive edebilir ya da baskılayabilirler. Otoindüktörlerle gen ekspresyon kontrolü hücre yoğunluğuna bağlı olduğundan bu olay quorum sensing olarak adlandırılır.^{50,51} Quorum sensing birçok organizmada virulans gen ekspresyonu yoluyla kontrol edilmektedir. Quorum sensing sayesinde bakteriler, başka bir bakteri ile karşılaştığında iletişim kurabilme ve davranışını değiştirebilme yeteneği kazanabilir. Quorum sensing bakterilerin oluşturdukları ekosistemde birlikte

hareket edebilmelerini ve çok hücreli bir birim olarak davranabilmelerini sağlamaktadır.⁵¹

Enterokokların oluşturduğu biyofilmin mekanizması ve temel etken faktörleri, halen net şekilde anlaşılmadığından, elimine edilmesi de zor olmaktadır. Bu nedenle biyofilm oluşumunu belirleyen faktörlerin bireysel etkisi üzerine odaklanmış çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin; bakterinin adezyonu ve biyofilm oluşumu üzerinde çevresel üreme koşullarının etkili olduğu bilinmektedir.^{11,27} Üreme ortamına glikoz eklenmesinin *E. faecalis*'in biyofilm oluşturmasını önemli derecede artırdığı, %2-3 oranında tuz eklenmesinin de *E. faecalis*'in üremesini etkilemediği ancak biyofilm oluşumunu azalttığı belirlenmiştir. Bu yüzden, *E. faecalis*'in çevresine bağlı olarak biyofilm oluşumunu olumlu veya olumsuz etkilediği üzerinde durularak çalışmalara yön verilmiştir.⁵²

Enterococcus faecalis biyofilmi ekzopolisakkaridler, proteinler, yağlar ve ekstraselüler deoksiribonükleik asitten (eDNA) oluşur.^{53,54} Biyofilmin yoğun ve korunan çevresi gen transferini kolaylaştırır ve biyofilmin stabilitesini artırır. *Enterococcus faecalis* biyofilminde, eDNA, bakterinin kendisi veya benzerinin otolizi veya membran veziküllerinden ve nanofiberlerinden aktif olarak salınır.^{53,55}

Biyofilmin çevresindeki ekstraselüler polimer matriksinin varlığı, biyofilmi konvansiyonel kök kanal tedavisine karşı daha dirençli hale getirmekte ve bundan dolayı, sodyum hipoklorit, klorheksidin ve tetrasiklin, kalsiyum hidrokisit gibi kanal içi medikamanların kullanımı gerekmektedir.^{48,56} *Enterococcus faecalis*'in eliminasyonu üzerine yapılmış olan iki çalışmanın sonuçlarına göre, kemo-mekanik tedaviden sonra kök kanallarının %40-60'ı halen enfekte kalmaktadır. Bu sonuç üzerine araştırmacılar, elimizde olan tedavi yöntemlerinin bakterileri tamamen uzaklaştıramadığı ve mikroorganizmaların tamamen uzaklaştırılabilmesi için yeni efektif yöntemler geliştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.^{56,57}

Bazı araştırmacılar endodontik tedavilerde, özellikle inatçı endodontik enfeksiyonlarda, kök kanallarındaki bakterilerin tamamen uzaklaştırılması ve yok edilmesi için fotodinamik terapi ve lazer uygulamasını önermektedirler.⁵⁸⁻⁶³ Ancak, endodontik tedavi sırasında uygulanması gereken bir adım olan irrigasyon sırasında bakteri sayısını yeterli düzeyde azaltmak amacıyla konvansiyonel yöntemler de önerilmektedir. Bu yöntemlere örnek olarak, doğal olarak oluşan, güçlü ve seçici oksidan olan ozon gazı verilebilir. Oksidasyon yaptığı için bakterilerin hücre duvarı ve biyomoleküllerini yıkarak lezyon başlaması ve ilerlemesini engellemektedir.^{60,61}

Daha önce yapılan çalışmalarda, bakteriyel ve *E. faecalis* biyofilmi oluşumunda, stabil olmasında ve

olgunlaşmasında eDNA önemli bir rol oynamaktadır.^{62,63} İrrigasyon kök kanal sisteminden mikroorganizmaları uzaklaştırmada kritik öneme sahiptir. Sodyum hipoklorit, %0.5-5.25 arası konsantrasyonlarda hazırlanabilen, düşük maliyetli, antiseptik özellikte kayganlık sağlayan ve endodontik tedavilerde en sık kullanılan irrigasyon materyalidir.⁶⁴ Genellikle, yüksek konsantrasyon sodyum hipoklorit kullanımının kök kanal sisteminden bakterileri uzaklaştırmada daha etkin olduğu düşünülmüş; ancak yüksek konsantrasyonlarda sodyum hipoklorit kullanımının endodontik tedaviler sırasında kök ucundan taşma nedeniyle komplikasyonlara neden olabilmektedir.⁶⁵ Sodyum hipoklorit güçlü bir oksitleyici ajan ve doku ile direkt temasta hızlı hemoliz ve ülserasyon, nötrofil migrasyon inhibisyonu, ve endotelial ve fibroblast hücrelerinin yıkımını içeren anlamlı derecede hasara yol açabilir. Bundan dolayı geniş doku hasarını engellemek için düşük konsantrasyonda sodyum hipokloritin etkinliğini arttırmaya yönelik çeşitli alternatif yaklaşımlar bulunmaktadır. Fakat, bu yaklaşımların uygun ekipman ihtiyacı gibi nedenler gibi kısıtlılıkları vardır.⁶⁶⁻⁶⁹ Biyofilmin etkin şekilde kaldırılması için basit bir ajan kullanılarak *E. faecalis* biyofilminin önemli bir bileşeni olan eDNA'nın inhibisyonunun sağlanması diğer bir yaklaşım olabilir. Ancak endodontik çalışma modellerinde oluşan *E. faecalis* biyofilmi üzerinde eDNA'nın etkisine yönelik az miktarda bilgi bulunmaktadır.

Hems ve arkadaşları⁶⁹ kültür modelinde yaptıkları çalışmada, biyofilmden bulunan *E. faecalis*'i ortadan kaldırmak için kullanılan ozonlu su ve %2.5 sodyum hipoklorit solüsyonlarını karşılaştırmışlar ve sodyum hipokloritin daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca, gaz ve sulu şekildeki ozon ile %2.5'lik sodyum hipokloriti karşılaştıran başka çalışmalara⁷⁰ bakıldığında da Hems ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlar ile benzer şekilde ozonun yeterli olmadığı sonucunu elde etmişlerdir. Ancak, Huth ve arkadaşları⁷¹ ise gaz ve sulu şekilde olan ozonun %2.5 sodyum hipoklorit ve klorheksidin ile benzer şekilde mikroorganizmaları elimine ettiği sonucunu bildirmişlerdir. Çalışmalara bakıldığında, kök kanallarından *E. faecalis*'in eliminasyonu konusunda ozonun sodyum hipoklorite göre yeterli olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.^{70,71} Tüm bunlar *E. faecalis*'in eliminasyonu için bir sonuç verirken, diş kökünün genişliği, rezorpsiyonu gibi nedenlerden dolayı periradiküler bölgede toksik etki bırakmaması için bu irrigasyon solüsyonlarının konsantrasyonları düzenlenirken çok dikkatli olunması gerektiği de unutulmamalıdır.

Chidambar ve arkadaşları³⁷ yaptıkları in-vitro çalışmada, kök kanallarından elde edilen *E. faecalis* biyofilmlerinin elimine edilmesi amacıyla grup 1'e %5.25 sodyum hipoklorit ve %17 EDTA, grup 2'ye %2 klorheksidin ve grup 3'e de serum ile irrigasyon yaparken lazer uygulanan ve uygulanmayan şekilde gruplara ayrılan gruplar üzerinde mikrobiyolojik değerlendirme

yapmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, lazer uygulanan gruplarda uygulanmayanlara göre *E. faecalis*'in anlamlı derecede daha fazla azaltıldığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, lazer uygulanan ve uygulanmayan her iki şekilde de sodyum hipoklorit kullanılan grubun serum kullanılan gruptan daha etkin ancak klorheksidin ile benzer sonuçlar verdiği de belirtilmiştir.

Yu ve arkadaşları⁷² yaptıkları çalışmada, sığır dişlerinin kök kanallarında oluşan *E. faecalis* biyofilminin oluşumunda eDNA'nın rolü ve DNA inhibitörü olarak bilinen DNaz etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, DNaz dâhil edilmiş ve edilmemiş %0.5 ve %5 konsantrasyonların'da sodyum hipoklorit 2 gün kullanılarak biyofilmden eDNA uzaklaştırılarak *E. faecalis* duyarlılığı araştırılmıştır. Sonuçlarına göre, sodyum hipoklorit ile tedavi edilmiş biyofilmlerde sodyum hipoklorit kullanılmayanlara göre anlamlı derecede daha az *E. faecalis* izlenmiş, ayrıca, sodyum hipokloritin DNaz ile kullanıldığı durumlarda ise *E. faecalis*'in elimine edilmesinde anlamlı derecede daha etkin olduğu izlenmiştir. Sodyum hipokloritin DNaz ile kullanıldığı durumlarda %5 konsantrasyonunun, %0.5'ten daha etkin bakterisidal etkisi olduğu ancak, %0.5 sodyum hipoklorit ile DNaz'ın birlikte kullanımının da %5 sodyum hipoklorit ile DNaz kullanılmayan grupla anlamlı derecede olmasa da benzer sonuç verdiği bildirilmiştir.

Biyofilm tabakanın elimine edilmesi ve *E. faecalis*'in sayısının azaltılmasında bakterilerin kendi ürettikleri metabolitler de araç olarak kullanılmıştır. Jeong ve arkadaşları⁷³ yaptıkları in-vitro çalışmada, kısa zincirli yağ asitlerinin kök kanal medikamanı ile kullanınca ve kullanılmayınca *E. faecalis* ve diğer enterokoklara karşı olan etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmada, kısa zincirli yağ asitlerinin fermentasyonu sonucu ortaya çıkan metabolitlerden birisi olan sodyum propiyonatın etkinliği üçlü antibiyotik patı ve klorheksidinin de eklenmesi ve eklenmemesi şeklinde farklı şekillerde incelenmiştir. Çalışmada, mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyon ve minimum bakterisidal konsantrasyon değerleri belirlenerek propiyonatın bakterisidal mı bakteriyostatik mi olduğu anlaşılmasına çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, propiyonat *E. faecalis* gelişimini doza bağımlı şekilde baskılamakta bu nedenle de bakteriyostatik etki göstermekte sonucuna varılmıştır. Ayrıca, propiyonatın klorheksidin ile kullanımının, antibiyotik patı ile kullanımından daha etkin olduğu, bunun da aslında klorheksidinin *E. faecalis* üzerindeki etkinliğine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu konuda yapılan sistematik derlemeler⁷⁴⁻⁷⁶ *E. faecalis*'in virülans faktörlerini ve dışın özelliklerini vurgulamaktadır. Virülans faktörleri içerisinde biyofilm oluşumu *E. faecalis*'e kendi ekosistemini oluşturma şansı verirken antimikrobialların ulaşmasını engellemekte ve enfeksiyonun dirençli olmasına neden

olmaktadır. Ayrıca, dişin özelliklerine baktığımızda kök kanallarındaki dentin tübüllerinde biyofilm oluşturarak antimikrobiyallerin ulaşmasını zorlaştırmakta, başarılı kök kanal tedavisi yapmayı neredeyse imkansız hale getirmektedir. Bu yüzden bu konuda yapılan sistematik derlemelerde kök kanal tedavisi ile iyileştirilmeye çalışıldığı durumlarda da direnç göstererek tekrarlayan periradiküler veya intraradiküler lezyonlara neden olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, yazarlar *E. faecalis*' e bağlı gelişen tekrarlayan endodontik lezyonların kronik periodontitisten daha sık görüldüğünü de belirtmiştir.

SONUÇ

Enterococcus faecalis diş hekimliğinde önemli, dirençli ve tedavi edilmesi zor enfeksiyonlara yol açmaktadır. *Enterococcus faecalis*'in oluşturduğu biyofilmi yıkmada geleneksel olarak kullanılan başarılı teknikler, malzemeler olmasına rağmen bunların önemli dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle *E. faecalis* biyofilminin yıkımına neden olacak, bakterisidal etki gösterebilen yeni, biyo-uyumlu malzemelere veya tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede diş hekimliğinde *E. faecalis* ve oluşturduğu biyofilm kaynaklı tekrarlayan enfeksiyonlar gelişmeyeceğinden hem diş hekimliği tedavilerine harcanan sermaye azalacak hem de hastaların yaşam kalitesi artabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kırmusaoğlu S. Streptokoklar ve Enterokoklar. Us AD, Başustaoğlu A, editors. Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji. Hipokrat Yayıncılık; 2019. p. 473-499.
2. Yılmaz S. Aerobik Gram-Pozitif Koklar. Başustaoğlu A, Us AD, editors. Diş Hekimliğinde Mikrobiyoloji. Hipokrat Yayıncılık; 2020. p. 89-99.
3. Diani M, Ariaifar MN, Akçelik N. İnsan ve hayvan sağlığı açısından risk oluşturan enterokokal biyofilm yapısının doğası. Turk Hij Den Biyol Derg 2016; 73: 71-80.
4. Çelik C, Uysal EB, Gözel MG, Bakıcı MZ, Elaldı N. Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Bakterilerinin Antimikrobiyal Direnç Paterni. FLORA 2013; 18: 83-89.
5. Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen infeksiyonlar. Düzce Tıp Fak Derg 2007; 2: 46-52.
6. Paganelli FL, Willems RJ, Leavis HL. Optimizing future treatment of enterococcal infections: attacking the biofilm? Trends Microbiol 2012; 20: 40-49.
7. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol 2012; 10: 266-278.
8. Chow JW, Thal LA, Perri MB, Vazquez JA, Donabedian SM, Clewell DB et al. Plasmid-associated hemolysin and aggregation substance production contributes to virulence in experimental enterococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2472-2477.
9. Thomas VC, Hiromasa Y, Harms N, Thurlow L, Tomich J, Hancock LE. A fratricidal mechanism is responsible for e-DNA release and contributes to biofilm development of *Enterococcus faecalis*. Mol Microbiol 2009; 72: 1022-1036.
10. Park SY, Shin YP, Kim CH, Park HJ, Seong YS, Kim BS et al. Immune evasion of *Enterococcus faecalis* by an extracellular gelatinase that cleaves C3 and iC3b. J Immunol 2008; 181: 6328-6336.
11. Baylan O. Enterokok Enfeksiyonlarında İmmünopatogenez ve Virülans Faktörleri. Nobel Med 2019; 15: 5-16.
12. Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpää J, Garsin DA, Höök M, Erlandsen SL et al. Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. J Clin Invest 2006; 116: 2799-2807.
13. Singh KV, Nallapareddy SR, Murray BE. Importance of the *ebp* (endocarditis and biofilm-associated pilus) locus in the pathogenesis of *Enterococcus faecalis* ascending urinary tract infection. J Infect Dis 2007; 195: 1671-1677.
14. Heikens E, Singh KV, Jacques-Palaz KD, van Luit-Asbroek M, Oostdijk EA, Bonten MJ et al. Contribution of the enterococcal surface protein Esp to pathogenesis of *Enterococcus faecium* endocarditis. Microbes Infect 2011; 13: 1185-1190.
15. Johansson D, Rasmussen M. Virulence factors in isolates of *Enterococcus faecalis* from infective endocarditis and from the normal flora. Microb Pathog 2013; 55: 28-31.
16. Teng F, Jacques-Palaz KD, Weinstock GM, Murray BE. Evidence that the enterococcal polysaccharide antigen gene (*epa*) cluster is widespread in *Enterococcus faecalis* and influences resistance to phagocytic killing of *E. faecalis*. Infect Immun 2002; 70: 2010-2015.
17. Theilacker C, Kaczynski Z, Kropec A, Fabretti F, Sange T, Holst O et al. Opsonic antibodies to *Enterococcus faecalis* strain 10230 are directed against lipoteichoic acid. Infect Immun 2006; 74: 5703-5712.
18. Thurlow LR, Thomas VC, Fleming SD, Hancock LE. *Enterococcus faecalis* capsular polysaccharide serotypes C and D and their contributions to host innate immune evasion. Infect Immun 2009; 77: 5551-5557.
19. Rathnayake IU, Hargreaves M, Huygens F. Antibiotic resistance and virulence traits in clinical and environmental *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates. Syst Appl Microbiol 2012; 35: 326-333.
20. Waters CM, Hirt H, McCormick JK, Schlievert PM, Wells CL, Dunne GM. An amino terminal domain of *Enterococcus faecalis* aggregation substance is required for aggregation, bacterial internalization by epithelial cells and binding to lipoteichoic acid. Mol Microbiol 2004; 52: 1159-1171.
21. Růžicková M, Vítězová M, Kushkevych I. The Characterization of *Enterococcus* Genus: Resistance Mechanisms and Inflammatory Bowel Disease. Open Med (Wars) 2020; 15: 211-224.
22. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. Virulence 2012; 3: 421-433.
23. Azimi Mahalleh A, Göncüoğlu M. Enterokoklarda Antibiyotik Direnci ve Vankomisin Dirençli Enterokokların Önemi. Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2017; 8: 7-13.
24. Milletli Sezgin F, Sevim E, Sevim A. Antibiotic Susceptibility of Enterococcal Strains: Comparison of Clinical Breakpoint Interpretations for Disk Diffusion According to the CLSI and EUCAST. Klimik Dergisi 2019; 32: 35-39.
25. Montealegre MC, Roh JH, Rae M, Davlieva MG, Singh KV, Shamoo Y, Murray BE. Differential penicillin-binding protein 5 (PBP5) levels in the *Enterococcus faecium* clades with different levels of ampicillin resistance. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e02034-16.
26. Sava IG, Heikens E, Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 533-540.

27. Willems RJL, Bonten MJM. Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 384-390.
28. Gültekin M, Ergin MA, Gürler N, Mumcuoğlu İ, Gazi H, Borsa BA, Kayman T, Bedir O. Gram-Pozitif Koklar, Kısım II: Streptokoklar, Enterokoklar ve "Streptococcus Benzeri" Bakteriler. Başustaoğlu A, Us AD, editors. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology-Türkçe Baskısı*. Hipokrat Yayıncılık; 2017. p. 733-843.
29. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996-1011.
30. Üsküdar Güçlü A. Oral Mikrobiyota. Başustaoğlu A, Us AD, editors. *Diş Hekimliğinde Mikrobiyoloji*. Hipokrat Yayıncılık; 2020. p. 341-349.
31. Tanyeri H. Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Atlası, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2012.
32. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Clinical implications and microbiology of bacterial persistence after treatment procedures. *J Endod* 2008; 34: 1291-1301.
33. Zhu X, Wang Q, Zhang C, Cheung GS, Shen Y. Prevalence, phenotype, and genotype of *Enterococcus faecalis* isolated from saliva and root canals in patients with persistent apical periodontitis. *J Endod* 2010; 36:1950-1955.
34. Souto R, Colombo AP. Prevalence of *Enterococcus faecalis* in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 155-160.
35. Balaei-Gajan E, Shirmohammadi A, Abashov R, Agazadeh M, Faramarzie M. Detection of *Enterococcus faecalis* in subgingival biofilm of patients with chronic refractory periodontitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e667-e670.
36. Colombo AV, Barbosa GM, Higashi D, di Micheli G, Rodrigues PH, Simionato MRL. Quantitative detection of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa* in human oral epithelial cells from subjects with periodontitis and periodontal health. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1592-1600.
37. Chidambar CK, Shankar SM, Raghu P, Gururaj SB, Bushan KS. Detection of *Enterococcus faecalis* in subgingival biofilms of healthy, gingivitis, and chronic periodontitis subjects. *J Indian Soc Periodontol* 2019; 23: 416-418.
38. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobão E, Tamashiro N et al. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res* 2014; 93: 846-858.
39. de Oliveira JS, Pinto ME, Santana LA, Pinto AS, di Lenardo D, Vasconcelos DF. Biological Effects of Medicinal Plants on Induced Periodontitis: A Systematic Review. *Int J Dent* 2016; 2016: 3719879.
40. Montenegro SCL, Retamal-Valdes B, Bueno-Silva B, Duarte PM, Faveri M, Figueiredo LC et al. Do patients with aggressive and chronic periodontitis exhibit specific differences in the subgingival microbial composition? A systematic review. *J Periodontol* 2020; 91: 1503-1520.
41. Arneiro RA, Nakano RD, Antunes LA, Ferreira GB, Fontes K, Antunes LS. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy for root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *J Oral Sci* 2014; 56: 277-285.
42. Xhevdet A, Stubljar D, Kriznar I, Jukic T, Skvarc M, Veranic P et al. The disinfecting efficacy of root canals with laser photodynamic therapy. *J Lasers Med Sci* 2014; 5: 19-26.
43. Singh S, Nagpal R, Manuja N, Tyagi SP. Photodynamic therapy: An adjunct to conventional root canal disinfection strategies. *Aust Endod J* 2015; 41: 54-71.
44. Rios A, He J, Glickman GN, Spears R, Schneiderman ED, Honeyman AL. Evaluation of photodynamic therapy using a light-emitting diode lamp against *Enterococcus faecalis* in extracted human teeth. *J Endod* 2011; 37: 856-859.
45. Tennert C, Feldmann K, Haamann E, Al-Ahmad A, Follo M, Wrbas KT et al. Effect of photodynamic therapy (PDT) on *Enterococcus faecalis* biofilm in experimental primary and secondary endodontic infections. *BMC Oral Health* 2014; 14: 132.
46. Garcez AS, Nuñez SC, Hamblin MR, Ribeiro MS. Antimicrobial Effects of Photodynamic Therapy on Patients with Necrotic Pulps and Periapical Lesion. *JOE* 2008; 34: 138-142.
47. Yildirim C, Karaarslan ES, Ozsevik S, Zer Y, Sari T, Usumez A. Antimicrobial efficiency of photodynamic therapy with different irradiation durations. *Eur J Dent* 2013; 7: 469-473.
48. Afkhami F, Karimi M, Bahador A, Ahmadi P, Pourhajibagher M, Chiniforush N. Evaluation of antimicrobial photodynamic therapy with toluidine blue against *Enterococcus faecalis*: Laser vs LED. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020; 32: 102036.
49. Narayanan L, Vaishnavi C. Endodontic microbiology. *J Conserv Dent* 2010; 13: 233-239.
50. Şimşek N, Bulut ET. Biyofilm ve Endodonti: Bölüm 1. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012; 2: 1-5.
51. Antunes LCM, Ferreira RBR, Buckner MMC, Finlay BB. Quorum sensing in bacterial virulence. *Microbiol* 2011; 156: 2271-2282.
52. Kristich CJ, Li YH, Cvitkovitch DG, Dunny GM. Espindependent biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. *J Bacteriol* 2004; 186: 154-163.

53. Whitchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science* 2002; 295: 1487.
54. Barnes AM, Ballering KS, Leibman RS, Wells CL, Dunny GM. *Enterococcus faecalis* produces abundant extracellular structures containing DNA in the absence of cell lysis during early biofilm formation. *mBio* 2012; 3: e00193-12.
55. Thomas VC, Hiromasa Y, Harms N, Thurlow L, Tomich J, Hancock LE. A fratricidal mechanism is responsible for eDNA release and contributes to biofilm development of *Enterococcus faecalis*. *Mol Microbiol* 2009; 72: 1022-1036.
56. Tennert C, Drews AM, Walther V, Altenburger MJ, Karygianni L, Wrbas KT et al. Ultrasonic activation and chemical modification of photosensitizers enhances the effects of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* root-canal isolates. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; 12: 244-251.
57. Souza LC, Brito PR, de Oliveira JC, Alves FR, Moreira EJ, Sampaio-Filho HR et al. Photodynamic therapy with two different photosensitizers as a supplement to instrumentation/irrigation procedures in promoting intracanal reduction of *Enterococcus faecalis*. *J Endod* 2010; 36: 292-296.
58. Garcez AS, Nunez SC, Hamblim MR, Suzuki H, Ribeiro MS. Photodynamic therapy associated with conventional endodontic treatment in patients with antibiotic-resistant microflora: a preliminary report. *J Endod* 2010; 36: 1463-1466.
59. Ng R, Singh F, Papamanou DA, Song X, Patel C, Holewa C et al. Endodontic photodynamic therapy ex vivo. *J Endod* 2011; 37: 217-222.
60. Meire MA, Coenye T, Nelis HJ, De Moor RJ. In vitro inactivation of endodontic pathogens with Nd:YAG and Er:YAG lasers. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 695-701.
61. Huth KC, Paschos E, Brand K, Hickel R. Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study. *Am J Dent* 2005; 18: 223-228.
62. Thomas VC, Thurlow LR, Boyle D, Hancock LE. Regulation of autolysis-dependent extracellular DNA release by *Enterococcus faecalis* extracellular proteases influences biofilm development. *J Bacteriol* 2008; 190: 5690-5698.
63. Das T, Sharma PK, Busscher HJ, van der Mei HC, Krom BP. Role of extracellular DNA in initial bacterial adhesion and surface aggregation. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76: 3405-3408.
64. Bolfoni MR, Ferla MS, Sposito OS, Giardino L, Jacinto RC, Pappen FG. Effect of a surfactant on the antimicrobial activity of sodium hypochlorite solutions. *Braz Dent J* 2014; 25: 416-419.
65. Spencer HR, Ike V, Brennan PA. Review: the use of sodium hypochlorite in endodontics: potential complications and their management. *Br Dent J* 2007; 202: 555-559.
66. Hecker S, Hiller KA, Galler KM, Erb S, Mader T, Schmalz G. Establishment of an optimized ex vivo system for artificial root canal infection evaluated by use of sodium hypochlorite and the photodynamic therapy. *Int Endod J* 2013; 46: 449-457.
67. Wang Y, Xiao S, Ma D, Huang X, Cai Z. Minimizing concentration of sodium hypochlorite in root canal irrigation by combination of ultrasonic irrigation with photodynamic treatment. *Photochem Photobiol* 2015; 91: 937-941.
68. Yanling C, Hongyan L, Xi W, Wim C, Dongmei D. Efficacy of relacin combined with sodium hypochlorite against *Enterococcus faecalis* biofilms. *J Appl Oral Sci* 2018; 26: e20160608.
69. Hems RS, Gulabivala K, Ng YL, Ready D, Spratt DA. An in vitro evaluation of the ability of ozone to kill a strain of *Enterococcus faecalis*. *Int Endod J* 2005; 38: 22-29.
70. Zan R, Hubbezoglu I, Sumer Z, Tunc T, Tanalp J. Antibacterial effects of two different types of laser and aqueous ozone against *Enterococcus faecalis* in root canals. *Photomed Laser Surg* 2013; 31: 150-154.
71. Huth KC, Quirling M, Maier S, Kamereck K, Alkhayer M, Paschos E et al. Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *Int Endod J* 2009; 42: 3-13.
72. Yu MK, Kim MA, Rosa V, Hwang YC, Del Fabbro M, Sohn WJ et al. Role of extracellular DNA in *Enterococcus faecalis* biofilm formation and its susceptibility to sodium hypochlorite. *J Appl Oral Sci* 2019; 27: e20180699.
73. Jeong S, Lee Y, Yun CH, Park OJ, Han SH. Propionate, together with triple antibiotics, inhibits the growth of *Enterococci*. *J Microbiol* 2019; 57: 1019-1024.
74. Zhang C, Du J, Peng Z. Correlation between *Enterococcus faecalis* and Persistent Intraradicular Infection Compared with Primary Intraradicular Infection: A Systematic Review. *J Endod* 2015; 41: 1207-1213.
75. John G, Kumal KP, Gopal SS, Kumari S, Reddy BK. *Enterococcus faecalis*, a nightmare to endodontist: A systematic review. *Afr J Microbiol Res* 2015; 9: 898-908.
76. Alghamdi F, Shakir M. The Influence of *Enterococcus faecalis* as a Dental Root Canal Pathogen on Endodontic Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2020; 12: e7257.

Yazışma Adresi:

Didem Sakaryalı Uyar
Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-mail : dt_didemsakaryali@hotmail.com