

ZNAČAJ AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS-A U ETIOLOGIJI PARODONTALNIH OBOLJENJA

Ljiljana Kesić, Milica Petrović, Radmila Obradović i Ana Pejčić

Parodontopatija predstavlja hronično, destruktivno oboljenje potpornog aparata zuba, koga čine: gingiva, alveolarna kost, cement i periodoncijum. Glavni etiološki faktor u razvoju parodontalnih oboljenja je dentalni plak ili oralni biofilm sa anaerobnim bakterijama. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* je jedan od najmoćnijih periodontopatogena. Ovaj mikroorganizam stvara mnoge virulentne faktore: leukotoksin kao najvažniji, bakteriocin, inhibišući faktor hemotakse, citotoksični faktori, Fc vezujući proteini, imunosupresivni faktori, lipopolisaharidne kolagenaze, fibroblast inhibični faktor, antibiotik rezistentne determinante, adhezive, invazive i faktor inhibicione funkcije polimorfonuklearnih leukocita. Sposobnost *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* lipopolisaharida da stimuliše makrofage za oslobađanje interleukina IL-1, IL-1 β i tumor nekrosis factora (TNF) od velike je važnosti. Ovi citokini su sposobni da stimulišu resorpciju kostiju. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* zajedno sa *Porphyromonas gingivalis*-om predstavljaju egzogene mikroorganizme, na osnovu njihovog malog prisustva kod zdravih osoba. Predloženo je da parodontalna oboljenja udružena sa ovim patogenima predstavljaju "prave infekcije". *Acta Medica Medianae* 2009;48(3):35-37.

Ključne reči: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, parodontalna oboljenja

Odeljenje za oralnu medicinu i parodontologiju, Klinika za stomatologiju, Niš

Kontakt: Ljiljana Kesić
Vojvode Mišića 2/7,
18 000 Niš, Srbija
E-mail: kesic.ljiljana@gmail.com

Uvod

Parodontalna oboljenja, pored karijesa, predstavljaju najrasprostranjenija oboljenja kod odraslih ljudi, ali i kod jedne trećine dece. Uzrok su gubitak zuba posle četrdesetpete godine života (1). Parodontopatija je hronično, destruktivno oboljenje potpornog aparata zuba kojeg čine: gingiva, alveolarna kost, cement i periodoncijum. Gingivitis predstavlja inflamaciju gingive i prethodi razvoju parodontopatije.

Glavni etiološki faktor u razvoju parodontalnih oboljenja je dentalni plak ili oralni biofilm sa anaerobnim bakterijama (2-4). Patogena aktivnost bakterija zubnog plaka, otpornost organizma domaćina, sistemski i lokalni faktori rizika doprinose nastanku i razvoju oboljenja parodontoncijuma (5). Oralni biofilm se sastoji većim delom od mikroba i proteina domaćina koji se adheriraju na zubnu gleđ nekoliko minuta nakon pranja zuba.

U zdravom gingivalnom sulkusu dominiraju u jednakoj proporciji Gram pozitivne koke, naročito *Streptococcus spp.* i *Actinomyces spp.* Kasnije, nakon sazrevanja dentalnog plaka, mikroba flora sadrži fakultativne anaerobe, spirohete i pokretne štapičaste mikroorganizme. Proporcija strogo anaerobnih, Gram negativnih i pokretnih mikroorganizama značajno raste u korelaciji sa težinom oboljenja. Aktivnost parodontalnog oboljenja može biti u rasponu od spore, hronične, progresivne destrukcije do kratke i akutne epizode sa varijacijama u jačini i trajanju.

Sastav subgingivalne mikrobne flore i nivo patogenosti razlikuje se od osobe do osobe, kao i

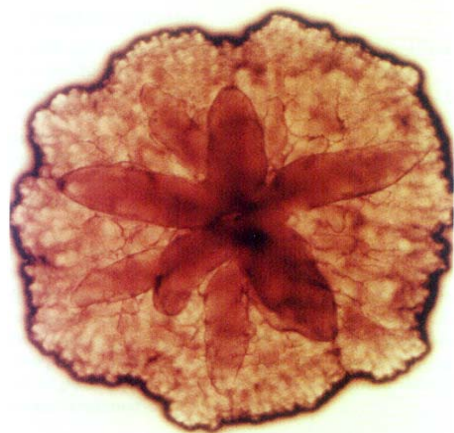
od mesta do mesta. Istraživanje patogeneze parodontalnih oboljenja traje više od sto godina. Od najznačajnijih mikroorganizama uvrštenih u periodontopatogene izdvajaju se Gram negativni, kao *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Bacteroides forsythus* (*B. forsythus*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Capnocytophaga species* (*C. species*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) (6-10). Osim njih, mogu biti izolovane i sledeće bakterije: *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus micros*, *Selenomonas noxia*, *Spirochaetes*. Opseg patogena je veći zbog toga što uključuje ne samo kultivisane bakterije, nego i nekultivisane bakterije i viruse (11-15). Svaka od ovih vrsta raspolaže velikim brojem faktora virulencije (delovi ćelijske građe, agresivni enzimi, egzotoksini i endotoksini), pomoću kojih doprinosi nastanku i razvoju oboljenja potpornog aparata zuba. Prilikom poremećaja homeostaze parodontnog tkiva ove vrste ispoljavaju svoj patogeni potencijal izazivajući oboljenje. Bakterije i njihovi proizvodi stimulišu zapaljenje, što dovodi do povećanog oslobađanja proinflamatornih medijatora, kao što su citokini i prostaglandini, koji deluju štetno na parodontno tkivo (16,17). Ovaj etiološki koncept parodontalne bolesti obuhvatio je tri grupe faktora koji određuju da li će se aktivirati parodontopatija: osetljivi domaćin, prisustvo patogenih vrsta i odsustvo takozvanih "korisnih bakterija" (18,19).

Od svih bakterija prisutnih u dentalnom plaku izdvaja se *A. actinomycetemcomitans*, kao jedan od najmoćnijih periodontopatogena.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (*A. Actinomycetemcomitans*), ranije nazivan *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, sferičnog je, ovalnog

ili štapićastog oblika. Najčešće se javljaju bacilarni oblici, a mogu se javiti i kokoidni oblici, koji ponekad daju karakterističan izgled bacilima u vidu Morzeove azbuke. Ovaj mikroorganizam je udružen sa različitim infekcijama kod čoveka, uključujući infektivni endokardit, absces mozga, teške forme parodontopatije. *A. Actinomycetemco-mitans* je Gram negativni fakultativni nepokretni kokobacil koji poseduje fimbrije. Raste na krvnom i čokoladnom agaru, gde formira kolonije tek posle inkubiranja od 48 do 72 časa. Ovaj nepokretni anaerobni bacil raste na temperaturi od 37°C, ali i na temperaturi 20-42°C. Na specijalnim hranilištima stvara kolonije koje su u primarnoj izolaciji sitne i lepljive, pa se teško skidaju sa površine agara. Izrazita kultura se stvara posle 5-7 dana rasta. Od ugljenih hidrata razlaže glikozu i fruktozu do kiseline bez gasa. Metil-red i indol testiranjem dobijaju se pozitivni rezultati. Nitrate redukuje u nitrite. Većina sojeva je ureaza pozitivna. Kolonije su nehemolitične, glatke, delimično providne sa svetlim, nepravilnim ivicama. Spada u biohemijski aktivne bakterije (produkuje katalazu i fermentuje ugljene hidrate).



Slika 1. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (preuzeto iz Samaranyake LP. Essential Microbiology for Dentistry. Philadelphia: Elsevier Ltd.; 2002.)

A. actinomycetemcomitans se normalno nalazi u dentalnom plaku, parodontalnim džepovima i gingivalnom sulkusu. Njegovo prisustvo u parodontalnom džepu je povezano sa preadolescentnom (20), lokalizovanom juvenilnom i uznapredovalom agresivnom parodontopatijom odraslih (21). Ovaj mikroorganizam stvara mnoge virulentne faktore: leukotoksin kao najvažniji, bakteriocin, inhibišući faktor hemotakse, citotoksični faktori, Fc vezujući proteini, imunosupresivni faktori, lipopolisaharidne kolagenaze, fibroblast inhibični faktor, antibiotik rezistentne determinante, adhezive, invazive i faktor inhibicije funkcije polimorfonuklearnih leukocita.

Leukotoksin je član RTX (ponavljanje u toksinu) porodice bakterijskih citolizina (22) i deli slične

sekvence sa α -hemolysin iz *Escherichia coli*, citolizin iz *Pasteurella haemolytica* i leukotoksin iz *Actinobacillus pleuropneumoniae* (23). Leukotoksin iz *A. Actinomycetemcomitans* može da uništi polimorfonuklearne leukocite, makrofage i monocite iz periferne krvi kod ljudi i drugih vrsta (24), dok su ostali tipovi ćelija (epitelne i endotelne ćelije, eritrociti i trombociti) rezistentni na lizu. Ćelijska liza može biti indukovana brzim formiranjem velike sprovodljivosti jona, što vodi depolarizaciji membrane, gubitku intracelularnih K^+ , osmotskog pritiska i konačno smrti ćelija. Uz ovu ulogu leukotoksin pruža jedinstveni sistem za proučavanje molekularnih događanja, kao što su traženje ciljnih ćelija, insercija i translokacija solubilnih proteina u ćelijsku membranu. Leukotoksin ima destruktivni efekat na neutrofile, monocite i T-limfocite i na taj način dovodi do lokalne imunosupresije u supragingivalnoj oblasti koja ima centralnu ulogu u razvoju parodontalnih lezija u juvenilnom parodontitisu. Zbog toga je leukotoksin iz *A. actinomycetemcomitans* ključni virulentni faktor zbog koga je ovaj mikroorganizam značajan periodontopatogen (25).

Endotoksin iz *A. actinomycetemcomitans* ima potencijal da menja odgovor domaćina i doprinese destruktiji tkiva. Sposobnost liposaharida *A. actinomycetemcomitans* da stimuliše makrofage za oslobađanje interleukina IL-1, IL-1 β i tumor nekrosis factora (TNF) od velike je važnosti. Ovi citokini su sposobni da, pored drugih aktivnosti, stimulišu resorpciju kostiju (26,27). *A. Actinomycetemcomitans* zajedno sa *Porphyromonas gingivalis*-om predstavljaju egzogene mikroorganizme (28,29) na osnovu njihovog malog prisustva kod zdravih osoba (30). Predloženo je da parodontalna oboljenja, udružena sa ovim patogenima, budu označena kao "prave infekcije" (31). Bakteriološka dijagnoza ovih oboljenja bazira se na kultivisanju ovih mikroorganizama na odgovarajućim podlogama. Identifikovanje kulture se vrši na osnovu biohemijske aktivnosti (fermentacija šećera, pozitivan test katalaza i redukcija nitrata) (32).

Zaključak

Aggregatibacter actinomycetemcomitans je vrlo značajan periodontopatogen koji ima jednu od glavnih uloga u nastanku različitih formi parodontopatije. S obzirom da se nalazi u dentalnom plaku i u parodontalnim džepovima, treba sprečiti pojavu ovog mikroorganizma na tim mestima. To se postiže motivacijom i edukacijom bolesnika za pravilnim održavanjem oralne higijene, a ako se bolest ispolji, odlične rezultate, uz klasični tretman, daje i primena antibiotika, kao što su tetraciklini. Oni su indikovani kod parodontopatije mladih, a kod parodontopatije odraslih mogu se dati pored tetraciklina, metronidazol (Orvagil R) i Klindamycin R.

Literatura

1. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections. *Gen Dent* 2003;51(5): 424-8.
2. Dye BA, Herrera-Abreu M, Lerche-Sehm J, Vlachojannis C, Pikdoken L, Pretzl B, et al. Serum antibodies to periodontal bacteria as diagnostic markers of periodontitis. *J Periodontol* 2009;80(4): 634-47.
3. Sasamoto M, Nagai A, Sakagami R, Kitamura K, Miki T. Individual architecture of subgingival microflora in chronic periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2009;11(1): 138-46.
4. Azizov RF, Agaeva NA, Sulejmanova TG. Bacteriological factor in the etiology of inflammatory parodontosis. *Georgian Med News* 2009;(174):13-8.
5. Bhatvadekar NB, Williams RC. Modulation of the host inflammatory response in periodontal disease management: exciting new directions. *Int Dent J* 2009;59(5):305-8.
6. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994; 5: 78-111.

7. Zambon JJ. Periodontal diseases: Microbial factors. *Ann Periodontol* 1996; 1: 879-925.
8. Avila-Campos MJ. PCR detection of four periodontopathogens from subgingival clinical samples. *Braz J Microbiol* 2003; 34(1): 81-4.
9. Penev (Kesić) Lj. Ispitivanje specifičnosti subgingivalne mikrobiološke flore u parodontalnom džepu bolesnika sa šećernom bolesti tip I – II, Magistarski rad, Zagreb: Stomatološki fakultet, 1989.
10. Jovanović (Kesić) Lj. Komparativno proučavanje promena u parodontalnom džepu dijabetičara tip I-II. Doktorska disertacija, Niš: Medicinski fakultet, 1997.
11. Dewhirst FE, Tarner MA, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Boches SK, Galvin JL, Paster BJ. The diversity of periodontal spirochetes by 16S rRNA analysis. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:196-202.
12. Kumar PS, Griffen AL, Barton JA, Paster BJ, Moeschberger ML, Leys EJ. New bacterial species associated with chronic periodontitis. *J Dent Res* 2003; 82(5): 338-44.
13. Zijngje V, Harmsen HJ, Kleinfelder JW, van der Rest ME, Degener JE, Welling GW. Denaturing gradient gel electrophoresis analysis to study bacterial community structure in pockets of periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2003;18(1):59-65.
14. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2005;38: 33-62.
15. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000. 2006;42:80-7.
16. Gomes BP, Pinheiro ET, Gade-Neto CR, et al. Microbiological examination of infected dental root canals. *Oral Microbiol and Immunol* 2004; 19(2):71-6.
17. Jacinto RC, Gomes BP, Ferraz CC, Zaia AA, Filho FJ. Microbiological analysis of infected root canals from symptomatic teeth with periapical periodontitis and the antimicrobial susceptibility of some isolated anaerobic bacteria. *Oral Microbiol and Immunol* 2003; 18(5):285-92.
18. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992;63(4 Suppl):322-31.
19. Pussinen PJ, Paju S, Mäntylä P, Sorsa T. Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Curr Med Chem* 2007;14(22):2402-12.
20. Aberg CH, Sjödin B, Lakio L, Pussinen PJ, Johansson A, Claesson R. Presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in young individuals: a 16-year clinical and microbiological follow-up study. *J Clin Periodontol* 2009;36(10):815-22.
21. Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Mestnik MJ, Mayer MP, Feres M. Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009;36(9):739-49.
22. Balashova NV, Shah C, Patel JK, Megalla S, Kachlany SC. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* LtxC is required for leukotoxin activity and initial interaction between toxin and host cells. *Gene* 2009 15;443(1-2):42-7.
23. Isaza MP, Duncan MS, Kaplan JB, Kachlany SC. Screen for leukotoxin mutants in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: genes of the phosphotransferase system are required for leukotoxin biosynthesis. *Infect Immun* 2008;76(8):3561-8.
24. de Haar SF, Hiemstra PS, van Steenbergen MT, Everts V, Beertsen W. Role of polymorphonuclear leukocyte-derived serine proteinases in defense against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun* 2006;74(9):5284-91.
25. Venketaraman V, Lin AK, Le A, Kachlany SC, Connell ND, Kaplan JB. Both leukotoxin and poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide protect *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cells from macrophage killing. *Microb Pathog* 2008;45(3):173-80.
26. Kelk P, Claesson R, Hånström L, Lerner UH, Kalfas S, Johansson A. Abundant secretion of bioactive interleukin-1beta by human macrophages induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin. *Infect Immun* 2005;73(1):453-8.
27. Antony B, Thomas S, Chandrashekar SC, Kumar MS, Kumar V. Osteomyelitis of the mandible due to *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52(1):115-6.
28. Hamlet SM, Cullinan MP, Westerman B, Lindeman M, Bird PS, Palmer J, Seymour GJ. Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in an Australian population. *J Clin Periodontol* 2001;28(12):1163-71.
29. Forng RY, Champagne C, Simpson W, Genco CA. Environmental cues and gene expression in *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Dis* 2000;6(6):351-65.
30. van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der ReijdenWA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin periodontol* 2002;29: 1023-8.
31. van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der ReijdenWA, van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin periodontol* 2002; 29: 1023-8.
32. Kotev-Penev Lj, Filipović S. Mikroorganizmi usne duplje. Niš: Univerzitet u Nišu, 1989.

THE IMPORTANCE OF AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS IN ETIOLOGY OF PERIODONTAL DISEASE

Ljiljana Kesić, Milica Petrović, Radmila Obradović and Ana Pejčić

Periodontal disease is a chronic, degenerative disease of parodontium which is made of gingiva, periodontal ligament, cementum and alveolar bone. The main etiological factor for development of periodontal disease is dental plaque or oral biofilm in association with anaerobic bacteria. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is one of the most powerful periodontopathogens. This microorganism produces many virulent factors: leukotoxin as the most important, then bacteriocin, chemotaxis inhibiting factor, cytotoxic factors, Fc binding proteins, immunosuppressive factors, lipopolysaccharide collagenase, fibroblast inhibiting factor, antibiotic resistance determinants, adhesives, invasives and function inhibiting factor of polymorphonuclear leukocytes. The ability of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* lipopolysaccharides to stimulate macrophages to release interleukins IL-1, IL-1β, and tumor necrosis factor (TNF) is of main importance. These cytokines are able to stimulate the bone resorption. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* represent exogenous microorganisms, based on its minor presence in healthy individuals. It has been recommended that periodontal diseases associated with periodontal pathogens represent "true infections". *Acta Medica Medianae* 2009;48(3): 35-37.

Key words: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, periodontal disease