

**DIŞ ÇÜRÜKLERİNİN İMMÜNOLOJİSİ
IMMUNOLOGY OF DENTAL CARIES**Nilgün AYHAN¹**GİRİŞ**

Diş çürükleri, yiyeceklerdeki şekerden özellikle sukrozdan, dental plaktaki bakterilerin oluşturdukları asitle minenin demineralizasyonu ile başlar. İlerleyen lezyonlarda bakteriler bu değişime uğramış mineye girerler. Bakterilerin dentin tübüllerine nüfuz etmesi lezyonun son devresini oluşturur (1).

Diş plağı diş yüzeyine, dolgu ve protezlere sıkıca yapışan mikrop kümesi olarak tanımlanır. Organize bir yapı olan diş plağında filaman şeklinde mikroorganizmalar çoğunluktadır ve diş plağı tükrük gluko proteinleri ile hücre dışı ürünlerinden meydana gelen bir organik matriksden oluşur. Ağız çalkalama veya su sıkılması ile yerinden ayrılmaz (2).

Bazı araştırmacılara göre diş plağı polimerlerinin oluşumundan sorumlu bakteriler çoğunlukla streptokoklardır. Bu polimerleri fazla olarak glukanlar daha az oranda da fruktanlar oluşturmaktadır. Streptokoklar ancak sukroz varlığında glukan ve fruktanları sentez edebilmektedirler (3-5).

İnsanda oluşturdukları çeşitli infeksiyonlar yanında diş çürüklerine de neden olan streptokoklar oral kavitede 1890 yılında Miller tarafından bulundu (6).

1924'de Clarke diş çürüklerinden *Streptococcus mutans*'ı belirledi. *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis* ve *S. mutans* çürük sürecinde dikkati çeken bakterilerdir (7, 8).

Dişlerin özel yapılarından ve minenin vücudun dışındaki pozisyonundan dolayı klasik reaksiyonlarla çalışma olanaksızlığı çürük immünolojisi ile ilgili çalışmaların yavaş gelişmesine neden olmuştur. Çürük patogenezinin sorumlu üç olası bağışıklık mekanizması vardır.

İnsanlardaki Antikorlar ve Tükrükteki IgA

Aaltonen ve arkadaşları tarafından yapılmış olan "Gebelik sırasında annenin diş tedavisi ile çocuklarda çürük gelişimi ve *S. mutans*" konulu bir araştırmada 3-6 ila 5, 9 yaşlarında elli çocuk incelenmiştir (9). Gebelik sırasında dental tedavi görmeyen annelerin çocuklarında, anneleri tedavi görmüş olanlara nazaran *S. mutans*'a karşı oluşan serum immunglobulinlerinin belirgin derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. Gebelik sırasında dental tedavi görmeyenlerin çocuklarından oluşan grupta *S. mutans*'a daha seyrek rastlanırken çürüksüz ve diş kaybı olmayan dentisyon oranının daha yüksek olduğu ve diğer gruba nazaran çürük insidansının daha düşük olduğu görülmüştür. Bir yılı aşkın izleme süresinde gebelik sırasında dental tedavi gören annelerin çocuklarının oldukça büyük bir bölümünde yeni çürükler oluşmuştur. Gebelik sırasında yapılan dental tedavi, çocukta primer dişlenmede çürük gelişimine yol açmaktadır. Bunun muhtemelen transplasental immün mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir.

Sundh ve arkadaşları Crohn hastalığı olan kişilerde tükrükteki antimikrobiyal proteinlerin düzeyleri konusunda çalışmışlardır (10). Tükrükteki mutans streptokoklar ve laktobasiller ile diş çürükleri araştırılmış, tükrük akış hızı, total protein ve antimikrobiyal proteinlerin olgularda herhangi bir farklılığa neden olmadığı görülmüştür. Bu araştırmada kronik Crohn hastalığı olan kişilerde diş çürüğü geliştirme riski artmaktadır. Ancak bu yüksek risk çeşitli tükrük antimikrobiyal proteinlerle sağlanan korunmadaki yetersizliklere bağlanamaz. Fermente olabilen karbonhidratlara sık sık maruz kalmak ve kariyojenik mikroorganizmaların sayısındaki artış gibi diğer risk faktörleri çürük gelişimini açıklamada daha yeterlidir.

¹ AÜ Diş Hek. Fak. Mikrobiyoloji Bilim Dalı
Geliş tarihi: 20.12.1999 Kabul edilmiş tarihi: 08.02.2000
Yazışma Adresi: Dr.Nilgün AYHAN, AÜ Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Ankara

Rose ve arkadaşları çalışmalarında çürüğe dirençli ve çürüğe duyarlı çocuklarda *S. mutans*'a karşı oluşan IgA antikorlarını incelemişlerdir (11). Bu çalışmada ELISA testi kullanılarak çürüğe duyarlı ve çürüğe dirençli 20 çocuktan alınan parotis salgıları ve tüm tükürük bezi salgılarının IgA antikor seviyeleri karşılaştırılmıştır. Tüm tükürük bezleri *S. mutans* sayıları, çürüğe duyarlı olan grupta, çürüğe dirençli gruba nazaran önemli ölçüde büyük bulunmuştur. Çürüğe dirençli çocuklarda, parotis salgıları hariç tüm tükürük salgısı *S. mutans* IgA antikorları seviyeleri çürüğe duyarlı olanlara nazaran yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar *S. mutans*'a karşı oluşan tükürük IgA antikorlarının çocuklarda dış çürüklerine karşı doğal bir koruma rolü oynadığını düşündürmektedir.

Smith ve Taubman tarafından 1995'te yayınlanan bildiriye virulansa sahip oral streptokok antijenlerine karşı tükürük IgA antikorlarının oluşmasından söz edilmiştir (12). Gastrointestinal, respiratuvar ve genitoüriner yolların mukozal yüzlerindeki mikrobiyal olaylara karşı koymada salgısal immün cevap, çocuktaki çeşitli savunma mekanizmalarından biridir. Normal çocukta salgısal IgA antikorları *E. coli* gibi organizmalara karşı süratle oluşur. Oral enfeksiyonlara karşı salgısal immün cevaplar yaşamın çok erken döneminde meydana gelebilir. IgA₁ ve IgA₂ gibi oral kavitede erken dönemlerden beri yer alan antijenlere karşı oluşan antikorlar birinci yıl boyunca tükürükte saptanmıştır. Dış çürüklerinin primer etyolojik ajanları olarak kabul edilen mutans streptokokları çocukluğun daha sonraki dönemlerinde oral kavitede sürekli olarak yer alırlar. Bu potansiyel patojen mikroorganizmaların kolonizasyonu veya akümülyasyonu ile birlikte olan antijenlere karşı meydana gelen tükürükteki IgA antikorları genellikle iki yaşından sonra çocukların tükürüklerinde saptanmıştır. Bununla birlikte tükürükte bu antikorların düzeylerinin küçük çocuklardaki mutans streptokok enfeksiyonlarının yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermekte güçlük çekilmiştir.

Straetemans ve arkadaşları, beş yaşından büyük çocuklarda çürük oluşumu ve mutans streptokoklarla laktobasillerin koloni teşkil etmeleri konusunda bir çalışma yapmışlardır (13).

Mutans streptokokların gecikmiş yerleşimi ileri yaşlarda primer ve kalıcı dişlenmede çürüğe yakalanmayı azaltmaktadır. Beş yaşında kolonize ve nonkolonize laktobasil sayısı arasında anlamlı bir fark yoktur.

1999 yılında Russell ve arkadaşları kariyojenik mutans streptokoklarına karşı savunmada salgısal immüniteyi incelemişlerdir (14). Kariyojenik mutans streptokoklara karşı özgün immün savunma, ortak mukozal immün sistemin ürettiği tükürükteki salgısal IgA antikorları ile büyük ölçüde sağlanmaktadır. Bu sistem yeni doğanlarda fonksiyonel niteliktedir. Yeni doğanlarda oral mikroorganizmalar kolonize olduğunda tükürükteki IgA antikorları gelişmektedir. Tükürükteki IgA antikorlarının aksiyon mekanizmaları mutans streptokokların dış yüzeylerine sukroza bağlı olmadan ve sukroza bağımlı olarak yerleşmelerine karşı bir interferans gösterirler. Çocukların mutans streptokokların kolonizasyonundan korunması amacı parenteral immünizasyon komplikasyonları olmaksızın tükürükteki IgA antikorları oluşturan mukozal immünizasyonun yeni stratejilerinin tatbiki ile beraberdir. Dış çürüklerinin başlamasından sorumlu tutulan bakterilere karşı özgün immün savunmanın tükürükteki antikorlara bağlı olduğu düşünülmüştür. Burada mutans streptokoklar esas olarak *S. mutans* ve *S. sobri-nus*'u kapsamaktadır. Mutans streptokokların dış yüzeylerine yönelmesi ve yerleşmesi hücre yüzeyi adhezine ve ekstrasellüler enzimlere bağlı olup bunlar tükürükteki salgısal IgA antikorları ile kolayca bloke edilebilmektedir. Oral immün fonksiyonun gelişiminin mutans streptokoklar için 6 ila 18 aylar arasında gerçekleştiği kanısı vardır.

Hücrel Bağışık Yanıtlar

Bu konu üzerinde geniş olarak çalışılmıştır. Normal bireylerde *S. mutans*'a hücrel bağışıklık kaydedilmez. Eğer plağın birikimine izin verilirse plak birikiminin başlamasından 7 ila 14 gün sonra önemli seviyede lenfosit transformasyonu ve makrofaj migrasyon inhibisyonu elde edilebilir. Kayda değer çürükleri olmayan bireylerdeki DMF (Decayed + Missing + Filled / n = Çürük + Kayıp + Dolgulu diş sayısı / Muayene edilen kişi sayısı) indeksleriyle lenfositlerin stimülasyon indekslerinin

karşılaştırılması serum antikorlarında bulunana benzer negatif ilişki gösterir. Antikor oluşmasında B lenfosit yanıtı ölçülebilir (15).

Çürüğe Karşı Aşılama

“Oral immünizasyon yoluyla mukozal immünite oluşturmada hücrel faktörler” adlı araştırmada oral immünizasyondan sonra mukozal cevap indüksiyonunun bazı parametrelerini bulabilmek için bir transfer sistemi kullanılmıştır. Sonuçlar göstermiştir ki oral immünizasyondan sonra başarılı bir mukozal immünite oluşturma yaş ile antijenin dozu ve formuna bağlıdır. 8 ila 12 haftalık fareler intragastrik olarak immünize edildikten sonra serum ve tükürük örnekleri alınmıştır. Tüm *S. mutans* hücrelerinden preparasyonlar yapılmıştır. Streptokok antijeni, *S. mutans*'ın bir protein antijendir. *S. mutans*'ın tüm hücrelerine karşı oluşan serum ve tükürük antikorları solid fazlı radio immüno assay'le araştırılmıştır. Oral yolla immünize edilmiş hayvanların mezenterik lenf nodülleri, Peyer plakları ve dalaklarından, hücre preparasyonu elde edilmiştir (16).

Diş çürüklerinin etyolojisinde *S. mutans* birinci ajan olarak görülmektedir. Çürük önlenmesinde aşı geliştirmenin önemli bir ilgi çektiği söylenebilir. 1980'lerden itibaren *S. mutans* ile oluşturulan immünizasyonla diş çürüklerinin önlenilebileceği, farelerde, irus ve rhesus maymunlarında gösterilmiştir. Ancak streptokok aşılı insanlarda kalp dokusunda çapraz reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu sorunu aşmak için araştırmacılar çeşitli teknikler ileri sürmüşlerdir. Örneğin genetik mühendisliğindeki son ilerlemeler, patojen bakterinin DNA'sının zararsız bir bakteri ile klonlandığı yeni bir aşı jenerasyonunun gelebileceği izlenimini vermektedir. Diğer bazı laboratuvarlar kaviteri önlemek için *S. mutans*'a karşı monoklonal antikorlarla (McAb) lokal pasif immünizasyonu kullanmaktadır (17).

Otake ve arkadaşları yayınladıkları bildiride farelerin diş çürüklerine karşı yumurta sarısı antikor (IgY) ile pasif immunizasyon yoluyla korunabildiğini ileri sürmüşlerdir (18). Yumurta sarısı antikor (IgY) *S. mutans* MT 8148 serotip C'ye

karşı sukroz içeren vasatta hazırlanmaktadır. Özgün patojensiz fareler *S. mutans*'la enfekte edilmişler, %2'den fazla immün yumurta sarısı tozu içeren bir kariyojenik diyetle beslenmişler ve bunlarda çürük skorlarının; aynı suşla enfekte edilmiş, sadece nonimmünize tavuklardan elde edilmiş kontrol yumurta sarısı tozu içeren bir diyetle beslenmiş olanlara nazaran daha düşük olduğu saptanmıştır. *S. mutans* JCz(c) suşu ile enfekte edilmiş farelerde yapılan bir deneyde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. *S. mutans* özgün IgY içeren %0.5'lik immün, suda çözülür protein fraksiyonu eklenen bir diyet uygulanan ve *S. mutans* MT 8148'le enfekte edilen farelerde, normal diyet verilen kontrol farelerine göre anlamlı ölçüde daha az çürük lezyonu ortaya çıkmıştır.

Katz ve arkadaşları intranasal immünizasyondan sonra *S. mutans* antijen I / II'ye karşı tükürükteki IgA cevaplarının oluşumu konusunda bir bildiri sunmuşlardır (19). Lenfoid dokunun oral veya intranasal immünizasyonu için yapılan stimülasyon, mukozal doku ve salgılarda antikor cevapları sağlamaktadır. Bu çalışmada ortaya çıkan sonuca göre AgI / II-CTB (kolera toksininin non-toksik B subüniti) ile intranasal immünizasyon yapılan farelerde tükürükteki IgA anti AgI / II antikor cevabı ortaya çıkmaktadır. Bu cevap *S. mutans* kolonizasyonunun azalması ve diş çürüklerinin oluşumunun önlenmesi anlamındadır.

Bowen, 1996 yılında “diş çürüklerine karşı aşı” konusundaki kişisel görüşünde çürüklere karşı aşılamanın öneminin giderek azaldığını çünkü bazı gruplar arasında çürük prevalansının giderek düşüş gösterdiğini bildirmiştir (20). Her bir aşı belirli bir potansiyel risk getirmektedir. Aşı geliştirmenin ilk zamanlarında bazı immünojenlerin hayvanlarda kalbi reaktif eden antikorlar oluşturduğunun saptandığını açıklamıştır. Bununla birlikte daha belirli ve pürüfuye antijenlerin geliştirilmesiyle bu risk büyük ölçüde azaltılmıştır. Regüle edici ajanlarla ters etkilere olan tolerans geliştirilirken çürükler nadiren yaşamı tehdit edici olmaktadır.

Diş çürükleri önemli olmakla birlikte fatal bir sonuç meydana getirmezler. Ancak yine de mukozal immünoloji diş yüzeylerinde meydana

gelen interaksiyonlarda önemini korumaya devam etmektedir (20).

Modern koruyucu diş hekimliğinin şüphe götürmeyen başarılarına rağmen diş çürüğü

önemli bir hastalık olarak yerini korumaktadır. Güvenilir, etkili bir çürüğü önleyici aşı insanoğlunun en yaygın hastalıklarından birisinin ortadan kaldırılmasında yardımcı olabilecektir (17).

KAYNAKLAR

- 1-Güven O . Ağız Hastalıkları ve Çene Cerrahisinde İmmünoloji. AÜ Diş Hek Fakültesi Yayınları Yayın No: 14, 1995; 113.
- 2-Genco R J, Evans R T , Ellison S A : Dental research in microbiology with emphasis on periodontal disease, J Amer Dent Assoc 1969; 78: 1016.
- 3-Gibbons R J , Banghart S B. Synthesis of extracellular dextran by cariogenic bacteria and presence in human dental plaque. Archs Oral Biol 1967; 12: 11.
- 4-Guggenheim B, Schroeder H E. Biochemical and morphological aspects of extracellular polysaccharides produced by cariogenic streptococci. Helv Odont Acta 1967; 11: 131.
- 5-Wood J M , Critchley P. The extracellüler polysaccharide produced from sucrose by a cariogenic streptococcus. Archs Oral Biol 1966;11: 1039.
- 6-Guggenheim B. Streptococci of dental plaques. Caries Res 1962; 2: 147 - 163.
- 7-Carlsson J. A medium for isolation of *Streptococcus mutans* . Archs Oral Biol, 1967; 12: 1657-58.
- 8-Burnett W G , Scherp W H, Schustur S G. Oral Microbiology and Infectious Disease. Baltimore: The William and Wilkins Co, 1976; 259 - 305.
- 9-Aaltogen S A, Tenovuo J and Lehtonen P O. Antibodies to the oral bacterium *Streptococcus mutans* and development of caries in children in relation to maternal dental treatment during pregnancy. Archs Oral Biol 1988; 33(1) : 33-39.
- 10-Sund B, Johansson I et al. Salivary antimicrobial proteins in patients with Crohn's disease. Oral Surgery Oral Medicine, Oral Pathology 1993 ; 76(5): 564 - 569.
- 11-Rose T P , Gregory L R, et al. IgA antibodies to *Streptococcus mutans* in caries resistant and susceptible children. Pediatric Dentistry 1994; 16 (4): 272 - 275.
- 12-Smith J D , Taubman A M. Development of salivary IgA antibody to oral streptococcal antigens associated with virulence Adv Exp - Md Biol 1995; 371 B, 1141 - 3.
- 13-Straetemans E M M , van Loveren C, et al. Colonization with mutans streptococci and lactobacilli and the caries experience of children after the age of five. J Dent Res 1998; 77 (10): 1851 - 1855.
- 14-Russell W M , Hajishengallis G, et al. Secretory immunity in defense against cariogenic mutans streptococci. Caries Res 1999; 33: 4 - 15.
- 15-Lehner T, Challacombe S J and Caldwell J. An immunological investigation into the prevention of caries in deciduous teeth of rhesus monkeys. Archs Oral Biol 1975; 20: 305 - 310.
- 16-Challacombe J S. Cellular factors in the induction of mucosal immunity by oral immunization. Adv Exp Med Biol 1987; 216 B: 887 - 99.
- 17-Smith E G. Immunity and dental caries: Can vaccines prevent cavities? Sci Prog Oxf 1987; 71: 239 - 48.
- 18-Otake S, Nishihara Y, Makmura M, et al. Protection of rats against dental caries by passive immunization with Hen-egg-yolk Antibody (IgY), J Dent Res 1991; 70 (3): 162 - 166.
- 19-Katz J , Russell W M , Cecil C et al. Induction of salivary IgA responses to *Streptococcus mutans* antigen I / II after intranasal immunization, Advances in Mucosal Immunology 1995; 317 B: 1153 - 6.
- 20-Bowen H W. Vaccine against dental caries - A personal View. J Dent Res 1996; 75 (8) : 1531 - 1532.