



EARLY CHILDHOOD CARIES AND CANDIDA RELATIONSHIP

ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÜRÜĞÜ VE CANDIDA İLİŞKİSİ

Özgöçmen ESRA ¹, TUĞBA Yiğit ²

¹ Dr, Private Practice in Pedodontics, Bursa, Turkey,

ORCID ID: 0000-0002-8136-082X

² Assist Prof, Usak University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Usak, Turkey,

ORCID ID: 0000-0002-8742-9031

...

Corresponding Author:

Dr. Esra ÖZGÖÇMEN,

Address: Zincirlikuyu mah. İkizkavak cad. No:20 Tepebaşı ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

E-mail: esraa.ozgocmen@gmail.com, Phone: +90 545 605 32 05

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: January 11, 2022

Accepted / Kabul: June 21, 2022

Online Published / Yayınlanma: June 30, 2022

DOI:

ESRA Ö., YİĞİT T., KARAGOZ B. Early Childhood Caries and Candida Relationship. Dent & Med J - R. 2022;4(2):116-123.

Abstract

The primary risk factors of early childhood caries, which affect young children, are substrate, host, microorganism and time. In recent studies, increased *Candida* levels in the oral flora of children are associated with development of early childhood caries. *Candida* spp. are pathogenic in relation to oral and systemic predisposing factors such as insufficient oral hygiene habits, tooth decay, malnutrition, high carbohydrate dietary habits, immunosuppression, long-term antibiotic treatment and radiation therapy. The pathogenicity of *Candida* spp. depends on virulence factors such as adhesion, biofilm formation, germ tube formation, dimorphism, toxin production, enzyme synthesis, phenotypic switch and virulence encoding genes. *Candida* spp. play a role in the pathogenesis of caries with carbohydrate fermentation, adhesion to tooth surfaces, biofilm formation, dentinal tubule penetration, enzyme synthesis, aciduricity and acidogenicity properties. In addition, symbiotic relationships between *Candida* spp. and *Streptococcus mutans* cause the development of rapid onset common carious lesions. Studies show that *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* and *Candida dubliniensis* are present in the oral flora of children with early childhood caries. The purpose of this review is to summarize the virulence factors of *Candida* spp. and *Candida* spp. associated with early childhood caries and to raise awareness on the subject.

Keywords: *Candida*, Caries, Oral hygiene.

Özet

Küçük yaşta çocukları etkileyen erken çocukluk çağı çürüğünün öncül risk faktörleri substrat, konak, mikroorganizma ve zamandır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocukların ağız florasındaki artmış *Candida* seviyeleri erken çocukluk çağı çürüğü gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. *Candida*'lar ağız hijyeni alışkanlıkları, diş çürüğü, yetersiz beslenme, yüksek karbonhidrat içerikli diyet, immünosupresyon, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve radyasyon tedavisi gibi oral ve sistemik predispozan faktörlere bağlı olarak patojen özellik göstermektedir. *Candida*'ların patojenitesi adezyon yapma, biyofilm oluşturma, germ tüp oluşturma, dimorfizm, toksin üretimi, enzim sentezleme, fenotip değişimi ve virülans kodlayan genler gibi virülans faktörlere bağlıdır. *Candida*'lar karbonhidrat fermentasyonu, diş yüzeylerine adezyon yapma, biyofilm oluşturma, dentin tübüllerini penetre etme, enzim sentezleme, asidojenik ve asidürük olma özellikleriyle çürük patogeneğinde rol almaktadır. Ayrıca *Candida*'lar ile *Streptococcus mutans* arasındaki simbiyotik etkileşimler hızlı başlangıçlı yaygın çürük lezyonlarının gelişimine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda erken çocukluk çağı çürüğü gözlenen çocukların ağız florasında *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* ve *Candida dubliniensis* türlerinin bulunduğu belirtilmektedir. Bu derlemenin amacı *Candida*'ların virülans faktörlerini ve erken çocukluk çağı çürüğü ile ilişkili *Candida* türlerini özetlemek ve konuyla ilgili farkındalık oluşturmaktır.

Anahtar Kelimeler: *Candida*, Diş çürüğü, Oral hijyen.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Erken çocukluk çağı çürüğü (EÇÇ), 6 yaşından küçük bir çocuğun süt dentisyonunda bir veya daha fazla kavite oluşturmuş ya da oluşturmamış çürük diş, çürüğe bağlı olarak kaybedilmiş diş veya dolgulu diş yüzeylerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde 600 milyondan fazla çocuğun EÇÇ'den etkilendiği bilinmektedir (1). Bu nedenle EÇÇ'nin dünya çapında halk sağlığı sorunu olduğu söylenebilir.

EÇÇ'nin öncül risk faktörleri konak, karyojenik mikroorganizmalar, substrat ve zamandır (2,3). Biyofilm bağımlı bir hastalık olan EÇÇ florasında en önemli karyojenik mikroorganizma olan *Streptococcus mutans*'la birlikte *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Actinomyces*, *Veillonella* ve *Candida* türleri yer almaktadır (1,3). Özellikle son yıllarda EÇÇ görülen çocukların ağız florasındaki artmış *Candida* seviyeleri EÇÇ gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (4).

1. Candida

Ağız florasında kommensal olarak bulunan fırsatçı patojen olan *Candida*'ların ağız boşluğuna kolonizasyonunda bebeğin biberonları, doğum sırasındaki enfeksiyonlar, hemşirelerin parmakları, doğumun yapıldığı ortam, anne derisi, hava, su ve çürük dişler gibi birçok faktör rol almaktadır (5). *Candida* türleri ağız hijyeni alışkanlıkları, diş çürüğü, yetersiz beslenme, yüksek karbonhidrat içerikli diyet, immünosupresyon, uzun süreli antibiyotik kullanımı, radyasyon tedavisi ve dental protez kullanımı gibi oral ve sistemik predispozan faktörlerle ilişkili olarak patojen özellik göstermektedir (4,6). *Candida*'ların patojenitesi adezyon yapma, biyofilm oluşturma, germ tüp oluşturma, dimorfizm, toksin üretimi, enzim sentezleme, fenotip değişimi ve virülans kodlayan genlere sahip olma gibi virülans özellikler ile ilişkilendirilmektedir (7,8)

2. Candida'ların Virülans Özellikleri

2.1. Adezyon

Adezyon *Candida* hücre duvarının bileşenleri (karbonhidrat, kitin, β -1,6 ve β -1,3 glukan, mannan) ile konak yüzeyler arasında gerçekleşmekte ve hifa formunun yüzeyinde eksprese edilen adezinler aracılığıyla yönlendirilmektedir (9). *Candida*'ların adezyonuna sıklıkla aglütinin benzeri sekans (Als) ailesi üyelerinden Als1, Als3, ve hifa duvar proteini 1 (Hwp1) gibi adezinler aracılık etmektedir (10,11).

2.2. Germ Tüp Oluşturma

Candida'ların maya hücrelerinden hifa formuna geçişi germ tüp oluşumu olarak adlandırılmaktadır. Bu geçiş dağılan yuvarlak hücreler ve tübüler hücrelerin ayrılma alanlarında daralma göstermemesiyle karakterizedir (12). Hücre yoğunluğu, ortamın pH değeri, oksijen ve karbondioksit konsantrasyonu gibi çevresel uyaranlar hifa gelişiminde öneme sahiptir (13).

2.3. Dimorfizm (Morfolojik Değişim)

Candida albicans, maya formu olarak adlandırılan elipsoid bir tomurcuk olarak, uzamış maya benzeri hücrelerin psödohifası olarak ya da filamentöz yapıdaki gerçek hifa olarak büyüyen dimorfik bir mantardır (12). Çevresel koşullara bağlı olarak üç morfortip gösterebilen *Candida*'ların maya formu ilk bağlanma, hifa formu ise biyofilm oluşturma ve invaziv büyümede görev almaktadır (14,15).

2.4. Toksinler

Candida'ların yüksek molekül ağırlıklı toksinlerine glikoprotein toksini ve kandid toksin, düşük molekül ağırlıklı toksinlerine ise ergot alkaloidleri ve aflatoksin örnek gösterilmektedir (8,16).

2.5. Enzimler

Candida'lar hücre zarında işlev bozukluğuna yol açan enzimlere sahiptir (15). Karboksil proteaz, aspartil proteaz ve kollegenolitik enzimler invazyon ile dentin kollajeninin yıkımında rol almaktadır (17,18,19). Ayrıca aspartik proteaz enziminin aktivitesinin EÇÇ görülen çocuklarda arttığı belirtilmektedir (19).

2.6. Biyofilm Oluşumu

Candida'ların hidroksiapatit yüzeyinde oluşturdukları EÇÇ ile ilişkili biyofilmlerde en çok izole edilen *Candida albicans* tespit edilmektedir (4,20). *Candida albicans* biyofilmlerinde 18-24 saat sonra maya, germ tüp ve genç hifa, 48 saat sonra da matrikse gömülmüş psödohifa ve hifa gözlenmektedir (21).

2.7. Fenotip Değişimi

Candida türleri koloni büyüklüğü, şekli ve rengiyle ayırt edilebilen koloniler oluşturarak iki fenotip arasında geri dönüşümlü geçiş yapabilmektedir. Beyaz fenotipte, hücreler yarım küre şeklinde koloni oluştururken opak fenotipte, daha büyük ve düz koloniler oluşturmaktadır. Deoksiribonükleik asit içeriği aynı olan iki fenotipin hifa oluşturma kapasiteleri ve farklı sıcaklıklara duyarlılıklarındaki değişkenlik patojeniteyi etkilemektedir (22).

2.8. Virülans Kodlayan Genler

Candida türleri HWP1, ALS, salgılanmış aspartik proteaz gen ailesi gibi virülansına katkıda bulunan genlere sahiptir (10,11,19)

3. Çürük Oluşumunda Candida'ların Rolü

Candida albicans ve *Streptococcus mutans* arasında glikozil transferaz (Gtf) ekzoenzimlerin aracılık ettiği simbiyotik etkileşimler bulunmaktadır. *Candida albicans* *Streptococcus mutans*'ın Gtf ekspresyonunu indüklemektedir (23). Gtf de *Candida albicans*'a ait HWP1, Als1 ve Als3 genlerinin ekspresyonunu arttırmakta ve *Candida albicans* yüzeyindeki mannan ve β -1,3 glukanlara bağlanarak glukan üretmektedir (23,24). Glukanlar, *Streptococcus mutans* ve *Candida albicans* için bağlanma bölgesi oluşturarak adeziv etkileşimleri arttırmaktadır (25). EÇÇ görülen çocukların biyofilmlerinde iki mikroorganizmanın beraber bulunması *Streptococcus mutans*'ın kolonizasyonunu, mikrokolonilerin oluşumu için gereken ekstraselüler polisakkarit üretimini, *Candida*'ların hifa gelişimini ve biyofilm virülansını arttırmaktadır (23). Ayrıca *Candida*'ların karbonhidrat fermentasyonu, diş yüzeylerine adezyon yapma, biyofilm oluşturma, dentin tübüllerini penetre

etme, ekstraselüler enzim sentezleme, asidojenik ve asidürük olma özellikleri de çürük patogenezinde öneme sahiptir (7,20,26). Bu etkileşimler hızlı başlangıçlı yaygın çürük lezyonlarının gelişimine neden olmaktadır (27).

4. Çürük Oluşumunda Rol Alan Candida Türleri

EÇÇ gözlenen çocukların ağız florasında *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* ve *Candida dubliniensis* türlerinin bulunduğu ifade edilmektedir (4,27,28).

4.1. Candida Albicans

Ağız florasında %60-%70 oranında bulunan *Candida albicans*'ın karyojenik potansiyeli; hidroksiapatit yüzeyine adezyon, kolonizasyon, biyofilm oluşturma, dentin tübüllerine invazyon, dentindeki denatüre kollajene tutunma özellikleriyle ilişkilidir (26,28). *Candida albicans* glikoz ve maltozu fermente edip, pH ve substrata bağlı olarak pirüvik asit veya asetik asit üretmekte ve pH 4 iken bile gelişebilmektedir (26,29). *Candida albicans*'ın yüksek asidojenik potansiyeliyle EÇÇ'nin gelişiminde rol alabileceği ve hastalığın yıkıcı seyrine katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (5).

4.2. Candida Dubliniensis

Candida dubliniensis; immunsupresif çocukların ağız florasından ve mukokutanöz kandidiyazisli çocukların ağız florasından izole edilmektedir (30,31). *Candida dubliniensis*'in çürük görülen çocuklardaki yüksek prevalansı ve çürük patogenezindeki rolünden ilk kez 2015 yılında bahsedilmiştir (32) Non-candida albicans bir tür olarak tanımlanan *Candida dubliniensis* enzim üretme, adezyon yapma ve biyofilm oluşturma gibi özelliklere sahiptir (33,34).

4.3. Candida Glabrata

Candida glabrata protez stomatiti gibi oral kandidiyazis olgularında ve EÇÇ gözlenen çocuklarda tespit edilmektedir (27,35). Bu tür biyofilm oluşturmada ve enzim sentezlemektedir (36,37).

4.4. Candida Krusei

EÇÇ gözlenen çocukların ağız florasında bulunan *Candida krusei* katmanlı altyapısı olan hacimli ekstraselüler matriks ile çevrelenen biyofilm oluşturmaktadır (27,36).

4.5. Candida Tropicalis

Candida tropicalis immün yetmezliği olan kronik mukokutanöz kandidiyazis olgularında ve EÇÇ görülen çocukların ağız florasında görülebilmektedir (4,38). Biyofilm oluşturmada, enzimatik aktivite göstermekte, hifa ve psödohifa oluşturmaktadır (34,39).

SUMMARY / SONUÇ

Oral florada çeşitli enfeksiyonlara neden olan ve birçok virülans faktöre sahip olan Candida türleri son zamanlarda EÇÇ patogeneğinde rol alma potansiyeliyle karşımıza çıkmaktadır. Candida'ların EÇÇ görülen çocuklarda yüksek oranlarda tespit edilmesi endişe verici olsa da bu mikorganizmaların virülans faktörlerini, çürük gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak hangi özellikler sayesinde etkili olduklarını, türlerin birbiriyle olası ilişkilerini anlayabilmek için aydınlatılması gereken birçok nokta bulunmaktadır. Bu nedenle derlemede EÇÇ gelişiminde rol alan Candida türlerini ve Candida'ların virülans özelliklerini özetlemek ve bu konuya dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Acknowledgements / Teşekkür

Declaration of conflicting interests: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References / Referanslar

1. Early Childhood Caries: IAPD Bangkok Declaration. Int J Paediatr Dent, 2019, 29(3):384-86.
2. Gupta P, Gupta N, Pawar AP, Birajdar SS, Natt AS, Singh HP. Role of sugar and sugar substitutes in dental caries: a review. ISRN Dent. 2013; 2013: 519421.
3. Tanner AC, Mathney JM, Kent RL, Chalmers NI, Hugles CV, Loo CY, et al. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. J Clin Microbiol. 2011; 49(4): 1464-74.
4. De Carvalho FG, Silva DS, Hebling J, Spolidorio LC, Spolidorio DM. Presence of Mutans streptococci and Candida spp. in dental plaque/dentine of carious teeth and early childhood caries. Arch Oral Biol. 2006; 51(11): 1024-28.
5. Thomas A, Mhambrey S, Chokshi K, Chokshi A, Jana S, Thakur S, et al. Association of oral Candida albicans with severe early childhood caries - a pilot study. J Clin Diagn Res. 2016; 10(8): 109-12.
6. Nayak A, Nayak RN, Bhat K. Antifungal activity of a toothpaste containing Ganoderma lucidum against Candida albicans - an in vitro study. J Int Oral Health. 2010; 2(2): 51-7.
7. Abacı Ö, Haliki A. Candida albicans'ın virulans faktörleri. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi. 2004; 2(9): 1-8.
8. Iwata K. Fungal toxins as a parasitic factor responsible for the establishment of fungal infections. Mycopathologia. 1978; 65(1-3):141-54.
9. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by Candida albicans. Crit Rev Oral Biol Med. 1999; 10(3): 359-83.
10. Staab JF, Bahn YS, Tai CH, Cook PF, Sundstrom P. Expression of transglutaminase substrate activity on Candida albicans germ tubes through a coiled, disulfide-bonded N-terminal domain of Hwp1 requires C-terminal glycosylphosphatidylinositol modification. J Biol Chem. 2004; 279(39): 40737-47.

11. Fu Y, Rieg G, Fonzi WA, Belanger PH, Edwards JE Jr, Filler SG. Expression of the *Candida albicans* gene *Als1* in *Saccharomyces cerevisiae* induces adherence to endothelial and epithelial cells. *Infect Immun*. 1998; 66(4): 1783-86.
12. Odds, EC. *Candida and Candidosis: A Review and Bibliography*. 2nd ed. London: Bailliere-Tindall; 1988.
13. Cottier F, Mühlischlegel FA. Sensing the environment: response of *Candida albicans* to the x factor. *FEMS Microbiol Lett*. 2009; 295(1): 1-9.
14. Baillie GS, Douglas LJ. *Candida* biofilms and their susceptibility to antifungal agents. *Methods Enzymol*. 1999; 310: 644-56.
15. Felk A, Kretschmar M, Albrecht A, Schaller M, Beinhauer S, Nichterlein T. et al. *Candida albicans* hyphal formation and the expression of the Efg1-regulated proteinases Sap4 to Sap6 are required for the invasion of parenchymal organs. *Infect Immun*. 2002; 70(7): 3689-3700.
16. Ghannoum MA, Abu-Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses*. 1990; 33(6): 265-82.
17. Rüchel R, Tegeler R, Trost M. A comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia*. 1982; 20(3) :233-44.
18. Hagihara Y, Kaminishi H, Cho T, Tanaka M, Kaita H. Degradation of human dentine collagen by an enzyme produced by the yeast *Candida albicans*. *Arch Oral Biol*. 1988; 33(8): 617-19.
19. Li W, Yu D, Gao S, Lin J, Chen Z, Zhao W. Role of *Candida albicans*-secreted aspartyl proteinases (Saps) in severe early childhood caries. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6): 10766-99.
20. Sen BH, Safavi KE, Spangberg LS. Colonization of *Candida albicans* on cleaned human dental hard tissues. *Arch Oral Biol*. 1997; 42(7): 513-20.
21. Seneviratne CJ, Wang Y, Jin L, Abiko Y, Samaranayake LP. *Candida albicans* biofilm formation is associated with increased anti-oxidative capacities. *Proteomics*. 2008; 8(14): 2936-47.
22. Slutsky B, Staebell M, Anderson J, Risen L, Pfaller M, Soll DR. White-opaque transition: a second high-frequency switching system in *Candida albicans*. *J Bacteriol*. 1987; 169(1): 189-97.
23. Falsetta ML, Klein MI, Colonne PM, Scott-Anne K, Gregoire S, Pai CH, et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infect Immun*. 2014; 82(5): 1968-81.
24. Ellepola K, Liu Y, Cao T, Koo H, Seneviratne CJ. Bacterial GtfB augments *Candida albicans* accumulation in cross-kingdom biofilms. *J Dent Res*. 2017; 96(10): 1129-35.
25. Gregoire S, Xiao J, Silva BB, Gonzalez I, Agidi PS, Klein MI, et al. Role of glucosyltransferase B in interactions of *Candida albicans* with *Streptococcus mutans* and with an experimental pellicle on hydroxyapatite surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2011; 77(18): 6357-67.
26. Qiu R, Li W, Lin Y, Yu D, Zhao W. Genotypic diversity and cariogenicity of *Candida albicans* from children with early childhood caries and caries-free children. *BMC Oral Health*. 2015; 15(1): 144.
27. Klinke T, Urban M, Lück C, Hannig C, Kuhn M, Kramer N. Changes in *Candida* spp., *Mutans Streptococci* and *Lactobacilli* following treatment of early childhood caries: a 1-year follow-up. *Caries Res*. 2014; 48(1): 24-31.

28. Kneist S, Borutta A, Sigusch BW, Nietzsche S, Küpper H, Kostrzewa M et al. First-time isolation of *Candida dubliniensis* from plaque and carious dentine of primary teeth. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015; 16(4): 365-70.
29. Klinker T, Kneist S, de Soet JJ, Kuhlisch E, Mauersberger S, Forster A, et al. Acid production by oral strains of *Candida albicans* and lactobacilli. *Caries Res*. 2009; 43(2): 83-91.
30. Melo NR, Taguchi H, Culhari VP, Kamei K., Mikami Y., Simith SN., et al. Oral candidiasis of HIV-infected children undergoing sequential HIV therapies. *Med Mycol*. 2009; 47(2): 149-56.
31. Bhai N, Tendolkar U, Baradkar V, Mathur M, Kulkarni M. Paediatric oropharyngeal and cutaneous candidiasis with special reference to *Candida dubliniensis*. *J Med Microbiol*. 2014; 63(4): 518-21.
32. Al-Ahmad A, Auschill TM, Dakhel R, Wittmer A, Pelz K, Heumann C, et al. Prevalence of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* in caries-free and caries-active children in relation to the oral microbiota-a clinical study. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(8): 1963-71.
33. Kumar K, Prakash A, Tasleem M, Islam A, Ahmad F, Hassan MI. Functional annotation of putative hypothetical proteins from *Candida dubliniensis*. *Gene*. 2014; 543(1): 93-100.
34. Portela MB, Lima de Amorim E, Santos AM, Alexandre da Rocha Curvelo J, de Oliveira Martins K, Capillé CL, et al. *Candida* species from oral cavity of HIV-infected children exhibit reduced virulence factors in the HAART era. *Microb Pathog*. 2017; 102: 74-81.
35. Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008; 23(5): 377-83.
36. Parahitayawa NB, Samaranayake YH, Samaranayake LP, Ye J, Tsang PW, Cheung BP, et al. Interspecies variation in *Candida* biofilms formation studied using the Calgary biofilms device. *APMIS*. 2006; 114(4): 298-306.
37. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Trends Microbiol*. 2011; 19(5): 241-47.
38. Dixon TC, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Williams LW, Myers LA. Disseminated *Candida tropicalis* in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *South Med J*. 2004; 97(8): 788-90.
39. Sapaar B, Nur A, Hirota K, Yumoto H, Murakami K, Amoh T, et al. Effects of extracellular DNA from *Candida albicans* and pneumonia-related pathogens on *Candida* biofilm formation and hyphal transformation. *J Appl Microbiol*. 2014; 116(6): 1531-42.