

## Diş Çürüğü ve Genetik

### Dental Caries and Genetics

Ferit ÖZATA Ayşegül DEMİRBAŞ KAYA

Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi AD, İzmir

#### Özet

Diş çürüğünün başlaması ve ilerlemesinin daha iyi anlaşılabilmesi için uzun zamandır devam eden çalışmalar yapılmaktadır. Bazı kişilerin dişlerinin çürüğe daha yatkın oluşunu açıklayabilecek faktörler olmasına rağmen henüz kesin bir fark belirlenememiştir.

Hereditör faktörler çürük gelişimini etkileyebilirler mi? Çürüğe yatkınlık ya da dirençle ilişkili genetik bir katılım var mıdır? Eğer varsa genetik ifadenin yolları nelerdir?

Araştırmacılar çürük ve genetiğin açıklanmasında başlıca üç yol izlemişlerdir: Ailesel çalışmalar, ikiz çalışmaları ve çürüğe yatkın ve dayanıklı bireylerde karşılaştırmalı çalışmalar.

Bu yazıda çürüğe yatkınlık ve dirençle ilgili genetik faktörler konusundaki çalışmalar derlenmiştir. Bu alandaki bilgilerin artması çürük riski olan bireylerin belirlenmesine yol açarak, çürüğün önlenmesi ve tedavisi için kalıcı çözüm yolları bulunmasına yardımcı olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** diş çürüğü, medikal genetik

#### Abstract

*A century of research has provided a comprehensive description of caries initiation and progression. Factors responsible for variation in susceptibility between individuals, however, are not as clearly defined.*

*Are there hereditary factors that modify caries development? Is there a genetic component to caries susceptibility and resistance – and if so, what are the pathways of genetic expression?*

*Researchers have pursued three major approaches in investigation of dental caries and genetics: Familial studies, twin studies and comparative studies of caries-resistant and caries-susceptible people.*

*This report explores genetic components that appear related to caries resistance and susceptibility. Increasing knowledge in this field will lead to identification of individuals at particular risk of dental decay and will help in planning rational strategies for management and prevention.*

**Keywords:** dental caries, medical genetics

Diş çürümesini başlatan ve ilerlemesine sebep olan olayların açıklığa kavuşturulabilmesi için uzun yıllardır devam eden çalışmalar vardır. Çürük bir tek olay değildir. Aksine, birbirini izleyen olaylar dizisidir. Cengiz'e<sup>1</sup> göre çürük, bir dizi olaylar içinde, dişin kimyasal yapısında, dolayısıyla ultrastrüktüründe ortaya çıkan geriye dönüşümü olmayan ilk patolojik değişimdir.

Bireyler arasında çürüğe yatkınlığın farklı oluşu bilinen bir gerçektir. Yatkınlığa yol açabilecek faktörler olmasına rağmen kesin bir fark belirlenememiştir. Asit ataklarına sebep olabilen, kolay fermente olan karbonhidratların alınma sıklığı, şekli ve miktarındaki farklılıklar çürük oluşumunu etkilemesine rağmen karşılaştırma yapıldığında çürük oluşumuna sebep olan başka faktörlerin olduğu akla gelmekte-

dir. Bu aşamada, herediter faktörler çürük gelişimini etkileyebilirler mi? Çürüğe yakınlıkla ilişkili genetik bir komponent var mıdır? Eğer varsa genetik ifadenin yolları nelerdir? gibi sorular genetik ile çürüğe yakınlığın ya da direncin bağlantısını düşündürmektedir.

Bir önceki kuşaktan kendisini izleyecek kuşağa geçirilen nitelik veya özelliğe kalıtsal veya genetik karakterler denir.<sup>2</sup> Canlının kendisine benzer meydana getirme ve bütün bu benzemeler yanında oldukça değişik farklılıkların belirmesidir.<sup>3</sup> Canlının tanınabilen çeşitli karakterleri o organizmanın fenotipini oluşturur. Fenotip, kişiler arasındaki benzerlik ya da aykırılıkların tanınma ve ifade yoludur. Gözle ayırt edilebilen fenotiplerin yanında mikroskop ve laboratuvar incelemeleriyle ortaya konabilen fenotipik nitelikler vardır. Fenotipi yaratan ince yapının farklılığı saptanabilir. Lenz<sup>4</sup> "Döllenmiş yumurtadan itibaren canlının gelişme öyküsünün basamak ve incelikleri fenotip kapsamındadır" diye fenotipin nedeni belirleyici olduğunu vurgulamıştır.

Doğumda var olan nitelikler doğumsal niteliklerdir. Kalıtsal her karakter doğumsaldır ama doğumsal her karakter kalıtsal değildir. Ana-baba, çocuklarına doğrudan doğruya saçlarını değil fakat saçın oluşmasını sağlayan bir şeyi vermektedirler. Yani çocuklar ana babalardan fenotipleri değil, fenotipleri oluşturan cevheri almaktadırlar. İşte bu cevhere genotip adı verilir. Genotip belli bir fenotipten sorumlu cevher diye tanımlanabilir. Kalıtsal bir karakter o karaktere özgü bir gen tarafından yaratılır. Belli bir fenotipi belli bir gen kararlaştırır da denebilir.<sup>2</sup>

Genler, bazı fiziksel, kimyasal ve fizyolojik özelliklere sahip spesifik kimyasal maddeler olarak ifade edilir.<sup>3</sup> Genlerin esas yapıları DNA birimleridir. Her genin kromozomda kapladığı bölgeye "locus" adı verilir. Bazılarında her genin yalnız bir karakteri oluşturduğu, bazılarında ise birden fazla karakteri geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bu şekilde birden fazla karakteri oluşturan genin ayrı bir sorumluluğu olan bir parçasına ise haplotip denmektedir. Kalıtımın temel birleşimi olan DNA yanında verilen emirlerin yöneticisi olan RNA'lar da önemlidir.<sup>5</sup>

Genlerin çok önemli özelliklerinden biri hücre metabolizmasında spesifik enzimial etkilerin oluşmasına neden olmalarıdır. Genler etkilerini özel enzimler

yoluyla gerçekleştirirler ve genin bizzat kendisinin enzimial bir karakterde olması mümkün değildir.<sup>3</sup>

Belli bir organizmanın fenotipinden sorumlu genleri oluşturan tüm kalıtsal cevher genetik materyal olarak adlandırılır. Her kişinin belli bir genetik kuruluşu, genetik bir yapısı vardır. Varolan canlı bir organizma ancak sahip olduğu genetik şifrenin eser ya da ürünüdür.<sup>3</sup>

Bireyler arasındaki farkların iki kaynağı kalıtım ve çevredir. Genotip ancak bir çevre içinde kendini bulacaktır. Çevre deyimi içine genetik materyal dışındaki tüm etkenler girer ki; beslenme, iklim, coğrafya, mikroplar, eğitim vb. bunların bir kısmıdır. Kısaca çevre, genotipin karşısındaki dünyadır diye tarif edilmektedir. Çevrenin fenotiplerin oluşmasındaki pay ve katkısına rağmen çevresel koşulların genotipi tümüyle değiştirmesi beklenmemelidir. Çevre genotipin belirlenebildiği ortam olduğuna göre fenotip en sonunda genotiple çevre arasındaki karşılıklı ilişkilerin ürünüdür. Aynı niteliğin ailede birkaç bireyde birden görülmesinin nedeni kalıtsal veya çevresel olabilmektedir.<sup>2</sup>

Günümüzde dikkatler çürüğe neden olan mikroorganizmaların moleküler genetik analizi üzerinde olmakla birlikte çürük olayının başlayıp ilerlemesinde konak genlerinin rolü unutulmamalıdır.<sup>6</sup> Bu alanda bilgilerin artması dental çürük riski olan bireylerin belirlenmesine yol açacak, çürüğün önlenmesi ve tedavisi için kalıcı çözüm yolları bulunmasına yardımcı olacaktır.

Çürük oluşumuna katkıda bulunan genlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar;

- I. Deneysel çalışmalar
- II. Ailesel çalışmalar
- III. İkiz çalışmaları
- IV. Çürüğe yatkın ve dirençli bireylerde karşılaştırmalı çalışmalar (diş yapısı, plak faktörleri, tükürük faktörleri, immünooglobülinler) şeklinde sınıflandırılarak incelenebilir.

## Deneyisel Çalışmalar

Çürük oluşumuna katkıda bulunan genlerin belirlenmesine yönelik ilk çalışmalar deneysel çalışmalardır. Pek çok faktör ile oluşan hastalık üzerindeki bir faktörün etkisinin belirlenebilmesi için deneysel

şartlarda üremesi kolayca kontrol edilebilen hayvan çalışmaları yapılmaktadır. Deneysel olarak çalışılabilecek hayvan modellerinin genetik yapılarının bilinmesinin önemli olduğu bildirilmektedir. Bu konuda henüz yeterli bilginin olmadığı fakat sıçanlardaki genetik bilginin diğer deneysel hayvan modellerinden daha fazla olduğu için çürük çalışmalarında yaygın sıçanların kullanıldığı bildirilmektedir. Eğer çürük lezyonları sıçanlarda deneysel olarak oluşturulabilirse çürük mekanizmasındaki genetik katkının daha anlaşılır olabileceği belirtilmektedir.<sup>6,7</sup>

Suzuki ve arkadaşları<sup>8</sup> tarafından yapılan çalışmada MHC (Major Histocompatibility Complex) haplotipi ile çürüğe hassasiyetin bağlantılı olabileceği belirtilmiş ve bu konuda yaptıkları çalışmada, incelenen bazı soylarda çürüğe hassasiyet gelişirken bazılarında direnç geliştiği gözlemlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkılarak çürüğe dirençli soyların hepsinde H-2 haplotipinin H-2<sup>K</sup> olduğunu belirtmişlerdir. Pek çok enfeksiyöz hastalığın etkisinin konak bağışıklık sistemi ile MHC tarafından kontrol edildiği gibi çürüğün de aynı şekilde kontrol edildiğini düşünmüşlerdir. H-2 konjenik farede çürük skorlarında önemli bir azalma gözlenmiştir. Böylece farelerde çürüğün gelişiminde genetik bir faktörün etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

MHC haplotipi ve çürük arasındaki bağlantı ilk defa 1981'de Lehner tarafından bildirilmiştir. Lehner ve arkadaşları,<sup>9</sup> HLA (Human leucocyte antigen) DR<sup>W,6,1,2,3</sup> gurubu sıçanlar çürüğe dirençli iken HLA DR<sup>4</sup> gurubunun çürüğe eğilimli olduğunu bildirmişlerdir.

Kifer ve ark.<sup>10</sup> 1956'da çürüğe yatkın sıçanlarda alt molar dişlerin okluzal fissürlerinin çürüğe dirençli sıçanlardakinden daha geniş olduğunun belirlemişler ve fissür genişliğinin sıçanlarda çürük etiyojisini içeren faktörlerden biri olabileceğini bildirmişlerdir.

Sıçanlarda bu konuda oldukça önemli çalışmalar yapan guruptan biri olan Hunt-Hoppert<sup>11</sup> 1944 yılında, çürüğe hassas kabul edilen soyda 25 jenerasyonda 35. günde ilk çürük lezyonlarına rastlanırken, dirençli kabul edilen soyda 17 jenerasyonda 505. günde ilk çürük lezyonu gördüklerini bildirmişlerdir. Bu sonuç, yazarlarca seçilmemiş anne baba stokundan elde edilen yavrularda çürük aktivitesine gene-

tik katkının %50 olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.<sup>7</sup>

Aynı gurubun daha sonraki çalışmalarında, yüksek sukroz içeren diyet 2000 ile beslenen sıçanlarda yüzey lezyonlarının çürüğe yatkın gurupta dirençli guruptan daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da beslenmenin çürük oluşumuna katkıda bulunmasına rağmen genetik yapının çürük oluşumuna yatkın olmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, çürüğe yatkınlıkta soy farklılıkları incelenmiş ve kontrollü çevre şartlarında deneysel çürüğe yatkınlıkta konak sıçanlarda genetik katkı belirlenmeye çalışılmıştır. Bu konuda yapılan ön çalışmada çürük skoru üzerine genetik etkinin katkısının kontrol altındaki çevresel etkilerin katkılarında daha fazla olduğu belirlenmiştir. Devam eden çalışmada ise, bir soy çürüğe hassas iken iki soy orta derecede hassas, bir soyun ise çürüğe dirençli olduğu görülmüştür. Bu durum sıçanlarda çürük prevalansında genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>12</sup>

Bir diğer çalışmada germ-free beslenen soy içine *Streptococcus mutans* ile enfekte edilmiş soy karıştırılmış ve elde edilen karışık soyun yarısı gnotobiyotik yarısı bilinen yöntemlerle beslenmişlerdir. Her iki şartta da soyların önceki çürük seviyelerini korudukları gözlenmiştir. Bu çalışmada da çürüğün kalıtsal olduğu ileri sürülmektedir.<sup>13</sup>

Roubertas ve ark.<sup>14</sup> tarafından yapılan bir çalışmada sıçanlarda birden fazla yavru doğumu gerçekleşirken aynı doğumda doğan sıçanlardaki çürük skorlarının aynı anne babadan olmak şartıyla farklı doğumlardaki çürük skorlarından daha benzer olduğu gözlemlenmiştir. Yazarlar, intrauterin etkilerin ve alınan farklı fenotiplerin çürük oluşumunda etkili olduğunu öne sürmektedirler.

Cengiz'e<sup>1</sup> göre ise, hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar plak içinde belirli konsantrasyona ulaşmış asidi, dişi çürüten başlıca faktör olarak ortaya çıkarmıştır. Ayrıca genel bir faktörün çürük oluşumunda rol aldığı saptanamamıştır.

### Ailesel Çalışmalar

Bu alanda yapılan ilk çalışmalar 1930'larda çürük indekslerine bakılmak suretiyle yapılmıştır. Bu çalışmalarda yaklaşık 4500 çocukta tarama yapılmış ve

çürüğe yatkın çocukların kardeşlerindeki çürük görülme sıklığının çürüğe dayanıklı çocukların kardeşlerinininkinden iki kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Aynı zamanda yapılan bir başka çalışmada, içme suyu doğal olarak florür içeren bir bölge seçilmiş, çürüğe yatkın ve dirençli anne babaların 205 çocuğundaki çürük seviyeleri anne babalarındaki çürük seviyelerinin modeli olmuştur. Bu çalışma, sadece çürüklerde genetik komponentin önemini destekleyici olmakla kalmamış florür içeriği zengin suların kaynaklanan mine değişikliklerinin genetik faktörü maskeleyemeye yeterli olmadığını göstermiştir.<sup>7</sup>

Maatouk ve ark.<sup>15</sup> tarafından yapılan bir çalışmada akraba evlilikleri sık ve kapalı toplum modeli oluşturan ulaşılması güç bir bölgede çürük görülme sıklığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada çalışma yapılan bölgedeki çürük görülme sıklığı ile ülkenin diğer bölgelerindeki çürük görülme sıklığının birbirine çok yakın olması nedeniyle çürük oluşumunda kalıtımın değil enfeksiyonun etkili olduğu savunulmaktadır.

Buna karşın Sims<sup>16</sup> tarafından yapılan benzer ailesel çalışmada çürüğe yatkınlıkta ve dirençte herediter faktörlerin varlığı ileri sürülmektedir.

Granath Kinnby ve arkadaşlarının<sup>17</sup> yaptıkları çalışmada ise, 4 yaşında 177 çocuk üzerinde 15 ayrı sosyal faktörün etkileri incelenmiş ve sonuç olarak anne yaşı, genetik faktörler ve çocuğun yaşının istatistiksel olarak önemli olduğu bildirilmiştir.

Segura ve Jimenez-Rubio<sup>18</sup> tarafından yapılan çalışmada bir ailenin iki üyesinde çürük oluşumu ve okluzal düzensizlik gibi klinik sorunlara neden olan talon tüberkülü vakasına rastlanmıştır. Aynı ailenin iki üyesinde dişsel anomali varlığı genetik miras olarak değerlendirilmiş ve ailesel izlem sonucu talon tüberkülünün erken teşhisiyle okluzal düzensizliklerin ve çürüğün önlenebileceği ileri sürülmüştür.

## İkiz Çalışmaları

Ailesel çalışmalar genetik katkının doğrudan ilintili olduğu ikiz çalışmaları ile desteklenmiştir. İnsanların davranışsal ve fiziksel gelişiminin belirlenmesinde ikizlerin rolünü ilk kez 1875'te Goltan tarif etmiştir. Tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinin

karşılaştırılmaları pek çok yönden faydalı olmuştur. Çeşitli klinik ve analitik yöntemlerin kullanıldığı pek çok ikiz çalışması bildirilmiştir. Bunlarda tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerinden daha fazla benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.<sup>7,19</sup> Özellikle alt ön diş çürüklerinde ve aproksimal lezyonlarda tek yumurta ikizlerinin daha çok benzeştiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda genetik olarak farklı bireylerde sistematik çevrenin etkisinin de farklı algılandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, aynı çevrelerde yaşayan tek ve çift yumurta ikizleri karşılaştırıldığında tek yumurta ikizlerinin büyük oranda benzerlik göstermesinin ilk bulguları desteklediği belirtilmiştir.<sup>20,21</sup>

Ağızdaki çürük sıklığının daha iyi incelenmesi bakımından 40 yaşın üstündeki tek ve çift yumurta ikizlerinin değerlendirildiği bir çalışmada; çürük sıklığı, diş morfolojisi, okluzyon gibi ağız içi muayenelerinde tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerinden daha çok çiftlerine benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar ağız bulgularında genetik katkının %45-67 olduğunu bildirmişlerdir.<sup>21,22</sup>

Boraas ve arkadaşlarının<sup>20</sup> yaptığı bir çalışmada ayrı çevrelerde yetişen tek ve çift yumurta ikizleri iki yönden incelenmişlerdir. Birinde, altı yıllık sürede dişsel veri ve gözlemlerin analizleri yapılmış, ikincisinde seçilen ayrı yaşayan tek ve çift yumurta ikizleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin 40 yaşın üzerinde olmalarına rağmen tek yumurta çiftlerinde diş sayısı, çürük yüzeyleri ve restore edilen yüzeylerde çok büyük benzerlikler saptanmıştır. Bu sonuç özellikle ikizler ayrı toplumlarda, ayrı ailelerde ve doğal olarak ayrı diyet alışkanlıklarında ve ayrı hekim kontrolünde oldukları için ilginçtir. Yaş ilerledikçe çevresel faktörlerin de etkinliği göz önünde bulundurulursa diş çürüklerinde belirli bir genetik kalıtımın varlığının kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür.

Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir başka çalışmada, çürüğün gelişmesinde yer alan birkaç değişken faktörün tek yumurta ikizlerinde benzerlik gösterdiği gibi çürük faktörleri ve ağız florası, diş sürme zamanı ve sıklığı, benzer diş morfolojisi, diş arku, diş aralıkları ve diyet tercihi gibi faktörlerde de benzerliklerin yüksek olduğu belirlenmiştir.<sup>23,24</sup>

Russell<sup>36</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, çürüğü oluşturan bakterilerin moleküler genetik yapısının açığa çıkmasının çürüğün önlemesine katkısı olacağı ve bakteri popülasyonundaki genetik farklılıkların moleküler temelinin bilinmesi gerektiği vurgulanmış ve insandan insana yayılırken bazı kişilerde hastalık oluşturabilmelerinin sebebinin moleküler biyoloji, bakteriyel fizyoloji, karbonhidrat kimyası gibi pek çok alanda araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bakteriler tarafından çürütülen konağın, genetik yapısı ve çevresel özelliklerinin belirlenmesinin de gerekli olduğu belirtilmiştir.

### Plak faktörleri

Çürüğe dirençli ve hassas yetişkinler arasındaki tutarlı ve etkileyici farkın plak pH'sından kaynaklandığı bildirilmektedir. Çürüğe dirençli bireylerde başlangıç pH'sı yüksek olmakla birlikte normale dönmeyen oldukça hızlı olduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Çürüğe dirençli bireylerde, amonyum iyonu seviyelerinin yüksek olduğu ve bu iyonun tükürükte bulunan habercilerle uyarıldığı bildirilmektedir.<sup>38,39</sup> Bunun yanısıra ortak iyon etkisiyle mine mineralizasyonunun karşı koyma kabiliyetinin plağın bir başka koruma mekanizması olduğu, söz konusu iyonların saturasyon derecesi ve kalsiyum gibi mineral iyonlarının konsantrasyonu, demineralizasyonu ve saturasyonunun çürük insidansının göstergeleri olduğu bildirilmektedir.<sup>38,39</sup>

### Tükürük faktörleri

Tükürük plak mikroorganizmaları tarafından oluşturulan asitlerin tamponlanmasında, dişlerin etrafındaki yiyecek kalıntılarının yıkanmasında ve şekerlerin dilüe edilmesinde çok önemlidir.<sup>41,42</sup> Bütün bu nedenlerle bireylerin tükürük yapısı çok önemlidir. Çürük oluşumunda direkt katkıda bulunduğu için tükürüğün yapısının ve akış hızının genetik yapıya bağlı olup olmadığı belirlenmelidir. Bazı sistemik hastalıklarda tükürük miktarının ve akış hızının değiştiği bilinmektedir. Ancak kalımsal olarak da değişikliklerin olabileceği düşünülebilir. Nitekim ikiz çalışmalarında, tek yumurta ikizlerinin tükürük içeriği ve pH benzerliklerinin çift yumurta ikizlerinin tükürük içeriği ve pH benzerliklerinden daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>43</sup>

Tükürük aynı zamanda laktoferrin, lizozim, peroksidaz gibi antibakteriyel ajanlar içerdiği için önemli olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda laktoferrinin ve tavşanlarda lizozimin kalımsal olarak eksik olabileceği tarif edilmiştir. Ayrıca insan tükürüğünde peroksidazın farklı formlarının da bulunduğu bildirilmektedir.<sup>41</sup>

Bu alanda yapılan çalışmalarda tükürük proteinlerinin genetik kimliği belirleyici olabileceği düşünülmüş ve Cowman ve arkadaşlarının<sup>44</sup> bulduğu sonuçlar bazı tükürük proteinlerinin genetik kimliğe ait olduğunu desteklemiştir. Anderson ve ark.<sup>45</sup> tarafından yapılan aynı konudaki başka bir çalışmada ise biyokimyasal ve genetik olarak çürükle ilintili olduğu düşünülen beş tükürük proteini seçilmiş. Çürüğe dirençli ve yatkın bireylerde söz konusu proteinler karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle aynı çalışma da tükürük proteinlerinin genetik kimliği taşımakla birlikte çürük oluşumunda etkilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

### İmmünoglobülinler

Tükürük ve cep sıvısı, immünoglobülinler içermektedirler. Çürük görülme sıklığı düşük olan hastaların serumlarında yüksek IgG antikorları bulunması çürüğe dirençli bireylerin *S. mutans*'a karşı IgG antikorlarını daha kolay oluşturabildiklerini düşündürmektedir.<sup>4</sup>

Tüm bu çalışmalardan tükürüğün kişilere özel yapı içermekle birlikte, içerdiği kimyasal ve biyokimyasal ajanların kalımsal şifreler taşıdığı düşünülebilir.

### Kalımsal Hastalıklar ile Çürük

#### Yatkınlığın azalması

Kalımsal fruktoz tolerans eksikliği olan hastalarda şekerlere karşı tikslenme olduğu için çürük oranı göreceli olarak düşük olmaktadır.<sup>43</sup>

Kronik böbrek yetmezliğinde ve doğumsal diyare gibi kalımsal hastalıklarda çürük oranı düşüktür. Bunun sebebi söz konusu hastaların ağız ortamlarındaki yüksek pH'a bağlanmaktadır.<sup>46,47</sup>

Büyüme hormonu eksikliğinde de çürük görülme sıklığı düşüktür. Bunun nedeni de dişlerin geç sür-

Russell<sup>36</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, çürüğü oluşturan bakterilerin moleküler genetik yapısının açığa çıkmasının çürüğün önlemesine katkısı olacağı ve bakteri popülasyonundaki genetik farklılıkların moleküler temelini bilmesi gerektiği vurgulanmış ve insandan insana yayılırken bazı kişilerde hastalık oluşturabilmelerinin sebebinin moleküler biyoloji, bakteriyel fizyoloji, karbonhidrat kimyası gibi pek çok alanda araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bakteriler tarafından çürütülen konağın, genetik yapısı ve çevresel özelliklerinin belirlenmesinin de gerekli olduğu belirtilmiştir.

### Plak faktörleri

Çürüğe dirençli ve hassas yetişkinler arasındaki tutarlı ve etkileyici farkın plak pH'sından kaynaklandığı bildirilmektedir. Çürüğe dirençli bireylerde başlangıç pH'sı yüksek olmakla birlikte normale dönmeyen oldukça hızlı olduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Çürüğe dirençli bireylerde, amonyum iyonu seviyelerinin yüksek olduğu ve bu iyonun tükürükte bulunan habercilerle uyarıldığı bildirilmektedir.<sup>38,39</sup> Bunun yanısıra ortak iyon etkisiyle mine mineralizasyonun karşı koyma kabiliyetinin plağın bir başka koruma mekanizması olduğu, söz konusu iyonların saturasyon derecesi ve kalsiyum gibi mineral iyonlarının konsantrasyonu, demineralizasyonu ve saturasyonunun çürük insidansının göstergeleri olduğu bildirilmektedir.<sup>38,39</sup>

### Tükürük faktörleri

Tükürük plak mikroorganizmaları tarafından oluşturulan asitlerin tamponlanmasında, dişlerin etrafındaki yiyecek kalıntılarının yıkanmasında ve şekerlerin dilüe edilmesinde çok önemlidir.<sup>41,42</sup> Bütün bu nedenlerle bireylerin tükürük yapısını çok önemlidir. Çürük oluşumunda direkt katkıda bulunduğu için tükürüğün yapısının ve akış hızının genetik yapıya bağlı olup olmadığı belirlenmelidir. Bazı sistemik hastalıklarda tükürük miktarının ve akış hızının değiştiği bilinmektedir. Ancak kalıtsal olarak da değişikliklerin olabileceği düşünülebilir. Nitekim ikiz çalışmalarında, tek yumurta ikizlerinin tükürük içeriği ve pH benzerliklerinin çift yumurta ikizlerinin tükürük içeriği ve pH benzerliklerinden daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>43</sup>

Tükürük aynı zamanda laktoferrin, lizozim, peroksidaz gibi antibakteriyel ajanlar içerdiği için önemli olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda laktoferrinin ve tavşanlarda lizozimin kalıtsal olarak eksik olabileceği tarif edilmiştir. Ayrıca insan tükürüğünde peroksidazın farklı formlarının da bulunduğu bildirilmektedir.<sup>41</sup>

Bu alanda yapılan çalışmalarda tükürük proteinlerinin genetik kimliği belirleyici olabileceği düşünülmüş ve Cowman ve arkadaşlarının<sup>44</sup> bulduğu sonuçlar bazı tükürük proteinlerinin genetik kimliğe ait olduğunu desteklemiştir. Anderson ve ark.<sup>45</sup> tarafından yapılan aynı konudaki başka bir çalışmada ise biyokimyasal ve genetik olarak çürükle ilintili olduğu düşünülen beş tükürük proteini seçilmiş. Çürüğe dirençli ve yatkın bireylerde söz konusu proteinler karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle aynı çalışma da tükürük proteinlerinin genetik kimliği taşımakla birlikte çürük oluşumunda etkilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

### İmmünoglobülinler

Tükürük ve cep sıvısı, immünoglobülinler içermektedirler. Çürük görülme sıklığı düşük olan hastaların serumlarında yüksek IgG antikorları bulunması çürüğe dirençli bireylerin *S. mutans*'a karşı IgG antikorlarını daha kolay oluşturabildiklerini düşündürmektedir.<sup>4</sup>

Tüm bu çalışmalardan tükürüğün kişilere özel yapı içermekle birlikte, içerdiği kimyasal ve biyokimyasal ajanların kalıtsal şifreler taşıdığı düşünülebilir.

### Kalıtsal Hastalıklar ile Çürük

#### Yatkınlığın azalması

Kalıtsal fruktoz tolerans eksikliği olan hastalarda şekerlere karşı tikslenme olduğu için çürük oranı göreceli olarak düşük olmaktadır.<sup>43</sup>

Kronik böbrek yetmezliğinde ve doğumsal diyare gibi kalıtsal hastalıklarda çürük oranı düşüktür. Bunun sebebi söz konusu hastaların ağız ortamlarındaki yüksek pH'a bağlanmaktadır.<sup>46,47</sup>

Büyüme hormonu eksikliğinde de çürük görülme sıklığı düşüktür. Bunun nedeni de dişlerin geç sür-

mesine bağlanmaktadır.<sup>26</sup> Down sendromunda da dişlerin geç sürmesi ve diestemalı olması nedeniyle özellikle arayüz çürükleri ve genel çürük görülme sıklığı düşüktür. Aynı şekilde Turner sendromunda ayrıca mine daha ince olmasına rağmen çürük görülme sıklığının az olduğu bildirilmiştir.<sup>48</sup>

### Yatkınlığın artması

Herediter bir hastalık olan epidermolizis büllözada yaygın çürük görülmektedir. Nedeni, küçük bir travmanın ağızda şiddetli ağrıya yol açmasıyla ağız hijyeninin kötü olmasına bağlanabilir.<sup>49</sup>

Çürüğün oldukça yaygın olduğu diğer kalıtsal hastalıklar ise; bir çeşit bağ dokusu hastalığı olan Cutis laxa, Rapp-Hodgkin ektodermal displazisi ve fokal dermal hipoplazi hastalıkları olduğu bildirilmektedir.<sup>50</sup>

Ayrıca Rubistein Taybi sendromunda ağız açıklığının az olması sebebiyle ağız hijyeninin kötülüğüne bağlı olarak çürüğün yaygın olabildiği görülmüştür. Klinefelter sendromunda da çürüğe hassasiyetin artmış olduğu bulunmuştur.<sup>51</sup>

### Genetik belirleyiciler ile çürük arasındaki bağlantı

Deneyisel çalışmalarda çürüğe yatkınlığın HLA tipi ile ilişkili olduğu ortaya sürülmüştür. Bunun üzerine, insanlarda söz konusu antijenin etkisinin olup olmadığının belirlenmesi için çürük görülme sıklığı yüksek ve düşük olan askerlerde yapılan bir çalışmada klinik olarak bu ilişki onaylanmıştır. Çalışmada, HLA-DR antijeni eksik olan bireylerde çürük görülme sıklığının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle insanlarda da HLA-DR antijeni ile çürük aktivitesi arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup>

### Kan grubu

Bazı çalışmalar ABO sistemde A kan grubunun, MN sistemde N kan grubunun çürüğe yatkın olduğunu ileri sürmekle birlikte diğer çalışmalarda ABO, Rhesus, MN, Cewis yada P, Dufty ve Kidd kan grubu sistemleri ile çürüğe yatkınlığın ya da direncin bağlantısı olmadığı ileri sürülmektedir.<sup>52,53</sup>

### Feniltiyolkarbamit (PTC) testi

Tek bir otozomal gen ile kontrol edilen PTC tat alma testinde, tat alma yeteneğinde olanların tat alama-

yanlara göre çürüğe karşı dirençlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>54</sup>

### Sonuç

Ait olduğu soy özellikleri belli olan ve soylarının tüm özelliklerini taşıyan, deneysel amaçla seçilmiş anne babalardan elde edilen yavru sıçanlarda, çürük oluşumunun konağın genetik varyasyonundan etkilendiği gösterilmiştir. İnsanlarda çürük mekanizmasına genetik katkının varlığı, sağlıklı bireylerden oluşturulan aile çalışmalarından ve çeşitli kalıtsal hastalığı olan bireylerde çürük oluşumuna yatkınlığın değişikliğinden saptanmaya çalışılmaktadır. Genetik faktörlerin insanlarda çürük oluşumunu ve gelişimini direkt olarak etkilemelerinin yanısıra çeşitli anatomik, fizyolojik ve immünolojik katkılardan gelen indirekt yoldan etkileşimlerin olduğu düşünülmektedir.

Çürüğe dirençli ve yatkın bireylerde, konağın genetik haritası ve tümü çevre olarak adlandırılan beslenme alışkanlığı, oral hijyen uygulaması, içinde yaşanan coğrafya önemli kriterler olarak değerlendirilmektedirler.

Genetik çalışmalarında gelineen şu aşamada, belirgin bir şekilde farklı çürük oluşumu gösteren ve belirli genler yoluyla soylarından çürük oluşumuna dair miras aldığı düşünülen bireylerde daha gelişmiş teknikler kullanılarak genetik haritalar çıkarılması gerektiği vurgulanmaktadır. Böylece genetik olarak çürüğe yatkınlığı olan ve olacak olan bireyler belirlenerek koruyucu ve önleyici tedavi olanakları arttırılmak suretiyle toplumdaki çürük görülme sıklığını azaltabileceği öne sürülmektedir.

### Kaynaklar

1. Cengiz T. Diş çürüğü ve karyojenik enerji kuvantumu. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi doktora dersleri, Bölüm 1. İzmir, 1988.
2. Şaylı BS. Genetiğe giriş. Dicle Ü. Tıp Fakültesi Yayın No.15, Ankara, 1979, 25-70.
3. Vardar Y. Genetik'e başlarken. 6. Baskı, Barış Yayınları, İzmir, 1984, 1-45.
4. Lenz W. Medical genetics. The University of Chicago Press, Chicago, 1963, 87-115.
5. Tezok F. Genetikte temel prensipler ve insan genetiğindeki değerlendirmeleri. Uludağ Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, No A-1, Bursa, 1977, 14-96.

6. Sofaer JA. Host genes and dental caries. *Br Dent J* 1993; 175: 403-409.
7. Mandel ID. Nature vs. nurture in dental caries. *JADA* 1994; 125: 1345-1351.
8. Suzuki N, Kurihara Y, Kurihara Y. Dental caries susceptibility in mice is closely linked to the H-2 region on chromosome 17. *Caries Res* 1988; 32: 262-265.
9. Lehner T, Lamb JR, Welsh KL, Batchelor RJ. Association between HLA-DR antigens and helper cell activity in the control of dental caries. *Nature* 1981; 292: 770-772.
10. Kifer PE, Hunt HR, Hoppert CA, Witkop CJ. A comparison between the width of the fissures of the lower molars of caries-resistant and caries-susceptible albino rats (*Rattus norvegicus*). *J Dent Res* 1986; 35: 620-629.
11. Hunt HR, Hoppert CA, Erwin WG. Inheritance of susceptibility to caries in albino rats. *J Dent Res* 1976; 25: 385-401.
12. Kanamoto T, Nonaka K, Nakata M. Genetic variation in experimental dental caries in four inbred strains of rats. *Caries Res* 1994; 28: 156-160.
13. Grenby TH, Owen D. A gnotobiotic study to distinguish between heredity and the oral microflora as transmitters of dental caries activity in laboratory rats. *Caries Res* 1980; 14: 434-440.
14. Raubertas RF, Davis BA, Bowen WH, Pearson SK, Watson GE. Litter effects on caries in rats and implications for experimental design. *Caries Res* 1999; 33: 164-169.
15. Maatouk F, Laamiri D, Argoubi K, Ghedira H. Dental manifestations of inbreeding. *J Clin Pediatr Dent* 1995; 9: 305-306.
16. Sims W. The concept of immunity in dental caries. II. specific immun response. *Oral Surg* 1972; 34: 69-86.
17. Granath Kinnby C, Lanke J, Linden A, Widenheim J, Granath L. Influence of social factors on sugary products behavior in 4-year old children with regard to dental caries experience and information at child health centers. *Acta Odontol Scand* 1995; 53: 105-111.
18. Segura JJ, Jimenez-Rubio A. Talon cusp affecting permanent maxillary lateral incisors in 2 family members. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 90-92.
19. Fairpo CG. Total caries experience in monozygotic and like-sexed dizygotic twins of caucasoid origin aged 5 to 15 years. *Arch Oral Biol* 1979; 24: 491-494.
20. Hauwink B, Backer Dirks O, Kwant GW. A nine year study of topical application with stannous fluoride in identical twins and the caries experience five years after ending the applications. *Caries Res* 1974; 8: 27-38.
21. Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart. *J Dent Res* 1988; 67: 1150-1153.
22. Conroy JP, Messer LB, Boraas JC, Aeppli DP, Bouchard TJ Jr. Dental caries and treatment characteristics in human twins reared apart. *Arch Oral Biol* 1993; 38: 937-943.
23. Kolmakow S, Puranen M. Determining the caries at-risk child: Part III. The relationship between morphology of maxillary dentition and occurrences of focal demineralization lesions and caries. *J Pedod* 1985; 9: 312-321.
24. Corruccini RS, Potter RH. Genetic analysis of occlusal variation in twins. *Am J Orthod* 1980; 78: 140-154.
25. Hujoel PP, Lamont RJ, DeRouen TA, Davis S, Leroux BG. Within-subject coronal caries distribution patterns: An evaluation of randomness with respect to the midline. *J Dent Res* 1994; 3: 1575-1580.
26. Akpata ES, Jackson D. Caries vulnerability of first and second permanent molars in urban Nigerians. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 795-800.
27. Sofaer JA. Genetics and site attack in dental caries. Comments on Jackson's theory. *Br Dent J* 1982; 152: 267-273.
28. Bery AC. Anthropological and family studies on minor variants of the dental crown. In: Butler PM, Joysey KA (eds). Development, function and evolution of teeth. Academic Press, Londra, 1978, 81-98.
29. Jackson D, Fairpo CG, Burch PRJ. Distribution of symmetric and asymmetric patterns of caries attack in human permanent maxillary incisor teeth. Genetic implications. *Arch Oral Biol* 1973; 18: 189-195.
30. Jackson D, Burch PRJ, Fairpo CG. Caries-free sites on teeth: aetiological implications. *Br Dent J* 1979; 147: 63-66.
31. Slavkin H. Gene regulation in the development of the oral tissues. *J Dent Res* 1988; 67: 1142-1149.
32. Garn SM, Rowe NH, Cole PE. Sibling similarities in dental caries. *J Dent Res* 1976; 55: 914-917.
33. Shaw L, Murray JJ. A family history study of caries-resistance and caries-susceptibility. *Br Dent J* 1980; 148: 231-235.
34. Alaluusua S, Nyström M, Grönroos L, Peck L. Caries related microbiological findings in a group of teenagers and their parents. *Caries Res* 1989; 23: 49-54.
35. Caufield PW, Walker TM. Genetic diversity within *Streptococcus mutans* evident from chromosomal DNA restriction fragment polymorphisms. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 274-278.



36. Russell RRB. The application of molecular genetics to the microbiology of dental caries (invited mini-review). *Caries Res* 1994; 28: 69-82.
37. Vratsanos SM, Mandel ID. Comparative plaque acidogenesis of caries resistant vs. caries susceptible adults. *J Dent Res* 1982; 61: 465-468.
38. Margolis HC, Duckworth JH, Moreno EC. Composition of pooled resting plaque fluid from caries-free and caries susceptible individuals. *J Dent Res* 1988; 67: 1468-1475.
39. Naini A, Mandel ID. Plaque ammonia production in caries resistant and susceptible adults. *J Dent Res* (Special Issue) 1989; 68: 318.
40. Margolis HC, Zhang YP, Van Houte J, Moreno EC. Effect of sucrose concentration on the cariogenic potential of pooled plaque fluid from caries-free and caries positive individuals. *Caries Res* 1993; 27: 467-473.
41. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992; 172: 305-312.
42. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *JADA* 1989; 119: 298-304.
43. Malamud D, Christensen CM, Navazesh M, Davis C. Bacterial agglutinin activity in saliva of human identical and fraternal twins. *Arch Oral Biol* 1988; 33: 801-805.
44. Cowman RA, Schaefer SJ, Fitzgerald RJ, Rosner D, Shklair IL, Walter RG. Differential utilization of proteins in saliva from caries-active and caries-free subjects as growth substrates by plaque forming streptococci. *J Dent Res* 1979; 58: 2019-2027.
45. Anderson LC, Lamberts BL, Bruton WF. Salivary protein polymorphism in caries-free and caries-active adults. *J Dent Res* 1982; 61: 393-396.
46. Emery AEH, Rimoin DL. Principles and practise of medical genetics. 2<sup>nd</sup> Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990, 57.
47. Jaffe EC, Roberts GJ, Chantler C, Carter JE. Dental findings in chronic renal failure. *Br Dent J* 1986; 160: 18-20.
48. Takala I, Alvesalo L, Palin-Palokas T, Paunio K, Suoranta K. Caries prevalence in Turner's syndrome (45,X females). *J Dent Res* 1985; 64: 126-128.
49. Wright JT, Childers NK, Evans KL, Johnson LB, Fine JD. Salivary function of persons with hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surg* 1991; 71: 553-559.
50. Schroeder HW, Sybert VP. Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia. *J Pediatr* 1987; 110: 72-75.
51. Hennekam RCM, Van-Doorne JM. Oral aspect of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1990; (Suppl)6: 42-47.
52. Achimastos A, MavRidis N, Hatjiotis J. Blood groups and dental caries experience in man. *J Dent Res* 1974; 53: 1300.
53. Green GE, Wilson RM, Freeman NC. Human blood group and dental caries experience. *J Dent Res* 1966; 45: 1818.
54. Chung CS, Witkop CJ, Wolf RO, Brown KS. Dental caries relation to PTC taste sensitivity, secretor status and salivary thiocyanate level. *Arch Oral Biol* 1995; 10: 645-653.

---

#### Yazışma Adresi:

Dr. Ayşegül DEMİRBAŞ KAYA  
Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi  
Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı  
35100 Bornova, İZMİR  
Tel. : (232) 388 03 28  
Faks : (232) 388 03 25