

Diş Çürüğüne Genetik Yaklaşım

Genetic Approach to Dental Caries: Review

Merve BAYRAM,^a
Figen SEYMEN^a

^aPedodonti AD,
İstanbul Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 08.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Merve BAYRAM
İstanbul Medipol Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi,
Pedodonti AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dentistmerve@gmail.com

ÖZET Diş çürüğü büyük ölçüde önlenebilir olmasına karşın, dünyada en yaygın kronik hastalık olmayı sürdürmektedir. Diş çürüğünün etiolojisi konusunda uzun yıllardır çalışılmaktadır. Diş çürüğü, birbiriyle etkileşimli pek çok faktör ile ilişkilidir. Bunlar konak faktörleri ve çevresel faktörler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Konak ile ilgili faktörler, daha çok genetik kontrolün etkisi altındadır, ancak diğer faktörlerden de kolayca etkilenmektedir. Bu yüzden, diş çürüğünün genetik yönü halen üzerinde nadir olarak çalışılmakta olan bir konu olup, bu nedenle henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hastalık hakkında tüm bilinenlere karşın, maruz kaldıkları çevresel risk faktörlerinden bağımsız olarak çürüğe karşı daha hassas ve çok dirençli bireyler bulunmaktadır. Çürüğe daha hassas ve dirençli bireylerin varlığı, araştırmacıları diş çürüğünün genetik sebepleri üzerine çalışmalara yöneltmiştir. Günümüzde dikkatler, çürüğe neden olan mikroorganizmaların moleküler genetik analizi üzerine yoğunlaşmış olmakla birlikte, çürük olayının başlayıp ilerlemesinde konak genlerinin rolü unutulmamalıdır. Bu alanda bilgilerin artması, diş çürüğü riski olan bireylerin belirlenmesine yol açacak, çürüğün önlenmesi ve tedavisi için kalıcı çözüm yolları bulunmasına yardımcı olacaktır. Çürük oluşumundaki genetik yatkınlık şimdiye kadar deneysel, ailesel ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yakın zamanda insanlar üzerinde yapılan moleküler genetik çalışmalar, tükürükteki prolinden zengin peptidler ve mine formasyon genleri üzerine odaklanmıştır. Son dönemlerde ise çürüğe yatkınlığı inceleyen genom boyu taramalar gerçekleştirilmiş ve çürüğe etki eden genetik faktörler araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diş çürükleri; genetik; diş çürüğüne yatkınlık

ABSTRACT Although caries is largely preventable, it remains the most common chronic disease in the world. The etiology of dental caries has been studied for many years. Dental caries is associated with multiple interrelated factors classified as host and environmental factors. The factors related to the host are under strong genetic control, but easily affected from other factors. Therefore, hereditary aspects of caries have been seldom studied and thus are poorly understood. In spite of all that is known about this disease, there are still individuals who appear to be more susceptible to caries and those who are extremely resistant, regardless of the environmental risk factors to which they are exposed. Existence of more susceptible and resistant individuals directed researchers to study genetic causes of dental caries. With the attention now being given to molecular genetic analysis of cariogenic microorganisms, the role of host genes in influencing susceptibility to caries should not be forgotten. 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. Genetic susceptibility to caries has been proposed based on experimental studies, family studies and twin studies so far. The earlier molecular genetic studies in humans focused on proline rich peptides in saliva and enamel formation genes. More recently, a genome-wide scan searching for caries susceptibility has been carried out and genetic factors effecting dental caries have been investigated.

Key Words: Dental caries; genetics; dental caries susceptibility

Diş çürüğü, bugün dünya nüfusunun %80'inden fazlasını etkileyen bir temel halk sağlığı problemidir. Diş çürüğünün, “ağrıya ve fonksiyon kaybına yol açması ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinin düşmesi” gibi bireyler ve dolayısıyla toplumlar üzerindeki etkisinin, dikkate değer ölçüde önemli olduğu bildirilmiştir.¹

Diş çürüğü, tedavisi günümüzde, maliyet açısından 4. sırada yer alan bir hastalık olması bakımından da son derece önemlidir. Düşük gelirli birçok ülkede uygun tedavinin sağlanması zor olmaktadır; bu ülkelerde tedavi hizmeti verilebiliyor olsa da, yalnız çocukların diş çürüğü masraflarının, devlet tarafından “çocuk sağlığı” üzerine ayrılmış olan mevcut bütçeyi geçeceği bildirilmektedir.²

Diş çürüğü, büyük ölçüde önlenabilir olmasına karşın, dünyada en yaygın kronik hastalık olmayı sürdürmektedir. Diş çürüğü, karbonhidratların mikrobiyal fermentasyonu sonucu oluşan organik asitler nedeni ile etkilenen dişin, mineral kaybıyla sonuçlanan enfeksiyöz bir hastalıktır.¹

Diş çürüğünün etiyolojisi konusunda uzun yıllardır çalışılmaktadır. Diş çürüğü, birbiriyle etkileşimli pek çok faktör ile ilişkilidir:³

1. Konak Faktörleri: Tükürük akışı, tükürük tamponlama kapasitesi, dişlerin pozisyonları, diş minesinin yüzey karakterleri, arka dişlerin oklüzal fissür derinlikleri.

2. Çevresel Faktörler: Beslenme, ağız hijyeni, florid alımı, karyojenik bakterilerin kolonizasyon seviyesi.³

Hastalık hakkında tüm bilinenlere karşın, maruz kaldıkları çevresel risk faktörlerinden bağımsız olarak çürüğe karşı daha hassas ve çok dirençli bireyler bulunmaktadır. Çürüğe daha hassas ve dirençli bireylerin varlığı, araştırmacıları diş çürüğünün genetik sebepleri üzerine çalışmalara yöneltmiştir.³

Konak ile ilgili faktörler, daha çok genetik kontrolün etkisi altındadır, ancak diğer faktörlerden de kolayca etkilenmektedir. Bu yüzden diş çürüğünün genetik yönü nadir çalışılan bir konudur ve bu nedenle az anlaşılmaktadır.⁴

Günümüzde dikkatler çürüğe neden olan mikroorganizmaların moleküler genetik analizi üzerine yoğunlaşmış olmakla birlikte, çürük olayının başlayıp ilerlemesinde konak genlerinin rolü de unutulmamalıdır. Bu alandaki mevcut bilgilerin artması, diş çürüğü riski olan ve diş çürüğüne yatkın bireylerin belirlenmesini sağlayacak, çürüğün önlenmesi ve tedavisi için kalıcı çözüm yolları bulunmasına yardımcı olacaktır.⁵

Çürük oluşumundaki genetik yatkınlık, şimdiye kadar hem deneysel, hem de aileler ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.⁶⁻¹⁰ Yakın zamanda insanlar üzerinde yapılan moleküler genetik çalışmalar, tükürükteki prolinden zengin peptidler (proteinler) ve mine formasyon genleri üzerine odaklanmıştır.^{3,11-15} Son dönemlerde ise çürüğe yatkınlığı araştıran genom boyu taramalar gerçekleştirilmiş ve çürüğe etki eden genetik faktörler araştırılmıştır.¹

Bu çalışmanın amacı, diş çürüğünün genetik ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Çürük oluşumuna katkıda bulunan genlerin belirlenmesine yönelik ilk çalışmalar deneyseldir.¹⁶ Pek çok faktörün etkisi ile oluşan bu hastalık üzerinde, belirli bir faktörün etkisinin belirlenebilmesi için, deneysel şartlarda, üremesi kolaylıkla kontrol edilebilen hayvan çalışmaları yapılmaktadır.¹⁶ Hayvan modelleri, lokus (genlerin kromozom üzerindeki pozisyonu) ve çürüğe yatkınlık konusundaki ilk dikkat çekici bağlantıları göstermiştir.¹⁷ Deneysel olarak çalışılabilecek hayvan modellerinin genetik yapılarının bilinmesinin önemli olduğu bildirilmektedir. Sıçanlar hakkındaki mevcut genetik bilgi, diğer deneysel hayvan modellerinden daha fazla olduğu için, günümüzde çürük çalışmalarında yaygın olarak sıçanların kullanıldığı bildirilmektedir.¹⁶

“Major Histocompatibility Complex (MHC)” haplotipi (tek bir kromozom üzerindeki gen seti) ve çürük arasındaki bağlantı ilk kez 1981’de Lehner tarafından bildirilmiştir. MHC molekülü ile bağlantısı olan insan lökosit antijen (HLA)-DR antijeni, diş çürüklerinin kontrolünde yardımcı T-

hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Lehner ve ark., HLA DRW, 6, 1, 2, 3 grubu sıçanların çürüğe dirençli, HLA DR4 grubunun çürüğe yatkın olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷ Ancak bu bulguya ikinci bir bağımsız çalışmada rastlanmamıştır.¹⁸

Suzuki ve ark., tarafından yapılan çalışmada, MHC haplotipi ile çürüğe yatkınlığın bağlantılı olabileceği belirtilmiştir.¹⁹ Araştırmacıların bu konuda yaptıkları çalışmada, incelenen bazı soylarda çürüğe yatkınlık gelişirken, bazılarında ise çürüğe karşı direnç meydana geldiği gözlemlenmiştir. 17. kromozom üzerindeki H-2 bölgesi, farelerde dış çürüğüne yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar, pek çok enfeksiyöz hastalığın etkisinin konak bağışıklık sistemi ile MHC tarafından kontrol edildiği gibi, dış çürüğünün de aynı şekilde kontrol edildiğini düşünmüşlerdir. H-2 konjenik (genetikte, tek lokusu farklı iki organizma) farede çürük skorlarında önemli bir azalma gözlenmiştir. Böylece araştırmacılar, farelerde çürüğün gelişiminde genetik bir faktörün etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Uematsu ve ark.nın yaptıkları çalışmada, 2. kromozomda farelerde dış çürüğüne yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir.²⁰

Nariyama ve ark., *Streptococcus mutans* (serotip c) aşılansız çürüğe dirençli ve çürüğe yatkın fareleri genetik olarak çaprazlayarak gen boyu tarama yöntemini gerçekleştirmişlerdir.²¹ Gerçekleştirilen bu taramada; 1, 2, 7 ve 8. kromozomlar dış çürüğüne yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir.

AİLESEL ÇALIŞMALAR

Bu alanda yapılan ilk çalışmalar çürük indekslerine bakılmak suretiyle yapılmıştır.^{8,9} Bu çalışmalarda, çürüğe yatkın çocukların kardeşlerindeki çürük görülme sıklığının, çürüğe dayanıklı çocukların kardeşlerinininkinden iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

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 sulardan kaynaklanan mine değişikliklerinin genetik faktörü maskeleyemeye yeterli olmadığını göstermiştir.¹⁶

Granath Kinnby ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise 4 yaşında 177 çocuk üzerinde 15 ayrı sosyal faktörün etkileri incelenmiş ve sonuç olarak anne yaşının, genetik faktörlerin ve çocuğun yaşının istatistiksel olarak önemli olduğu bildirilmiştir.²²

Segura ve Jimenez-Rubio tarafından yapılan çalışmada, bir ailenin iki üyesinde çürük oluşumu ve oklüzal düzensizlik gibi klinik sorunlara neden olan talon tüberkülu olgusuna rastlanmıştır.²³ Aynı ailenin iki üyesinde dişsel anomali varlığı genetik miras olarak kabul edilmiş ve ailesel izlem sonucu talon tüberkülinin erken teşhisinin oklüzal düzensizlikleri ve çürük oluşumunu önlemede önemli olduğu belirtilmiştir.

İKİZ ÇALIŞMALARI

Moleküler biyolojideki ve DNA gen dizilimindeki gelişmelerden önce, ikizlerde özellik ve yatkınlık çalışmaları, kalıtımın hastalıklara katkısını analiz etmekte direkt ölçütlerden biri idi.¹⁰

İkizleri değerlendiren ilk çalışmalardan birinde, 130'u tek yumurta ikizi, 171'i ise çift yumurta ikizi olan 301 ikiz çifti incelenmiştir. Değerlendirmede, tek yumurta ikizlerinde çürük görülme sıklığı, aynı cinsiyete sahip çift yumurta ikizleri (93 çift) ve farklı cinsiyete sahip çift yumurta (78 çift) ikizleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlarda, tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre daha benzer dış çürüğü sıklığı ile karşılaştığı ve farklı cinsiyete sahip çift yumurta ikizlerinde en yüksek sapma olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, sonuçlara göre; dış çürüğü görülmesinde kalıtımın rolü bulunduğunu bildirmişlerdir.²⁴

Goldberg, tek yumurta ikizlerinde yaptığı çalışmasında, aynı dişlerde çürük görüldüğünü ortaya koymuştur.²⁵ Goldberg, Bachrach ve ark., kalıtımın, dış çürüğünü ancak dişin şeklini; pit ve fissürlerini ve dental arktaki pozisyonunu etkilediği kadar kontrol edebildiği sonucuna varmışlardır.^{24,25}

İlk ikiz çalışmaları, diş çürüklerinde kalıtımın rolüne ilişkin göstergeler içermektedir, ancak sonuçlar kalıtımın süreçte yalnızca bir katkıya sahip olduğunu göstermektedir.^{24,25}

Tek ve çift yumurta ikizlerinin tanımlanmasına yönelik tekniklerin gelişmesinin ardından ikiz çalışmaları ilerlemiştir.²⁶

İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda, diş çürüğüne yatkınlıkta istatistiksel olarak belirgin genetik bileşen saptanmış ve tek yumurta ikizlerinde çürük görülmesinin, çift yumurta ikizlerine veya kontrol gruplarına göre daha yüksek uyum oranına sahip olduğu ortaya konmuştur.²⁶⁻²⁹

Mansbridge, 224 ikiz üzerinde gerçekleştirdiği çalışmasında, çevresel faktörlerin diş çürüğünün oluşumunda daha yüksek etkiye sahip olduğunu, ancak genetik faktörlerin de diş çürüklerinin oluşmasına etki ettiği sonucuna varmıştır.²⁷

Mansbridge, Finn ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda da pit ve fissürlü yüzeylere karşı düzgün yüzeyli çürükleri karşılaştırabilecek yeterlilikte birey ve diş yüzeyi bulunmaktadır.^{27,29} Bulgular, tek yumurta ve çift yumurta ikizlerin arasında, ön bölge dişlerdeki düz yüzey çürüklerinin DMF farklarının çok daha dramatik olduğu yönündedir.

1970'li yıllarda tamamlanan diğer ikiz çalışmaları, önceki araştırmaları daha da ileriye taşımıştır.^{30,31} Bordoni, süt dişlerinde diş çürüğü görülme sıklığına neden olan genetik katkının kuvvetli olduğu sonucuna varmıştır.³⁰ Fairpo, benzer şekilde, çalışmasında hem süt hem de sürekli dişlerde çürük saldırılarına karşı yatkınlıkta genetik etkinin görüldüğünü ifade etmiştir.³¹ Tüm bu çalışmalarda, ikizler birarada yetiştirilmişlerdir; yani benzer çevresel etkiler kalıtımın diş çürüğü görülme sıklığına tam katkısının ayrıştırılmasını sağlayan bir değişken olarak ortaya çıkmaktadır.

Boraas ve ark.nın yaptığı çalışmada, ayrı çevrelerde yetişen tek ve çift yumurta ikizleri iki yönden incelenmiştir.³² Birinde, altı yıllık sürede dişsel veri ve gözlemlerin analizleri yapılmış, ikincisinde seçilen tek ve çift yumurta ikizleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen bireyler 40 yaşın üzerinde olmalarına karşın tek

yumurta ikizlerinde diş sayısı, çürük yüzeyleri ve restore edilen yüzeylerde çok büyük benzerlikler saptanmıştır. Bu sonuç özellikle ikizler ayrı toplumlarda, ayrı ailelerde ve doğal olarak ayrı beslenme alışkanlıklarında ve ayrı hekim kontrolünde oldukları için ilginç bulunmuştur. Yaş ilerledikçe çevresel faktörlerin de etkinliği göz önünde bulundurulursa, diş çürüklerinde belirli bir genetik kalıtımın varlığının kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür.

Boraas ve ark., diş çürüğünün gelişiminde etkili olan ve aynı yumurta ikizlerinde diş çürüklerinde daha yüksek katkı sağlayan genetik olarak değişken faktörleri şu şekilde sıralamışlardır:³² Tükürük faktörleri ve ağız florası, diş sürme zamanı ve sırası, diş morfolojisi, ark şekli, diş aralıkları, beslenme tercihi.

Conry ve ark., aynı çalışmayı, daha fazla sayıda ikiz ile genişletmiş ve aynı sonuçlara ulaşmıştır ve çürük oluşumunda genetik katkının %40 oranında olduğunu değerlendirmiştir; ancak, tek yumurta ikizleri arasında çürük görülme sıklığı benzerliğine katkısı olan belirgin genetik faktörü saptayamamışlardır.³³

Bretz ve ark.nın ayrı yetiştirilen ikizlere ait yaptıkları çalışmada ise; çürükte kalıtımın etkisinin yaş ve cinsiyete göre %45-64 aralığında değiştiği ifade edilmiştir.³⁴

Ayrı olarak yetiştirilmiş ikizlerin analizi, diş çürüğü görülme sıklığına genetik katkının en güçlü kanıtını sunmaktadır. Ayrı yetiştirilmiş tek yumurta ikizleri arasındaki diş çürüğü deneyimi düşük veya yüksek çürük görülme sıklığında olabilmektedir. Tek ve çift yumurta ikizlerinde çürük görülme sıklığının analizi, gözlenen sonuçlara çok sayıda farklı genin katkısı olduğunu göstermektedir.¹⁰

İkiz çalışmaları diş çürüğü riskinin genetik temeli olduğunu gösterse de, bu araştırmalar, etiyolojik faktörlerden olan beslenme, tükürük, diş morfolojisi veya mikrobiyal floradan hangisinin daha önemli olduğunu henüz tespit edememişlerdir. Her ne kadar ikiz çalışmaları diş çürüğü riskine genetik katkı konusunda güçlü kanıtlar sunsa da, henüz belirgin genler ile bağlantıya yönelik kanıt saptanamamıştır.³⁵

DIŞ ÇÜRÜĞÜNE YATKIN VE DİRENÇLİ BİREYLERDE YAPILAN KARŞILAŞTIRMALI ÇALIŞMALAR

Ailesel çalışmalar ve ikiz çalışmaları, çürük gelişiminde güçlü bir genetik kalıtımın varlığını ortaya koymalarına karşın, olası mekanizmaların içeriği konusunda herhangi bir görüş bildirmemişlerdir. Bu mekanizmaların belirlenmesi için çürük aktivitesinin yüksek ve düşük olduğu bireylerin karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır.¹²

TÜKÜRÜK PROTEİNLERİ

Tükürüğün ağız boşluğunda birçok fonksiyona sahip olduğu bilinmektedir. Bu fonksiyonların birçoğu, dişleri ve yumuşak dokuları korumaya ilişkindir. Tükürük komponentleri aynı zamanda oral mikrobiyal florayı etkileyebilmektedir.¹²

Bu alanda yapılan çalışmalarda tükürük proteinlerinin genetik kimliği belirleyici olabileceği düşünülmüş ve Cowman ve ark.nın bulduğu sonuçlar, bazı tükürük proteinlerinin genetik kimliğe ait olduğunu desteklemiştir.³⁶

Prolinden zengin protein (PRP)'ler, insan tükürüğünün yaklaşık %70'ini oluşturan 20'den fazla heterojen proteinden oluşmaktadır. PRP'ler, asidik, bazik veya glikozillenmiş olarak sınıflandırılmışlardır.³⁶

Ayad ve ark., parotis tükürük bezindeki peptid kompozisyonu ile dış çürüğü deneyimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır.¹² Araştırmada, dış çürüğü bulunan ve bulunmayan 18 erişkin (9+9) bireyden tükürük örneği alınmıştır ve tükürükteki bazik PRP kompozisyonuna bakılmıştır. Haberci proteinlerden biri olan IB-7, dış çürüğü olmayan bireylerden toplanan tükürükte dış çürüğü olan bireylere oranla daha yüksek miktarda bulunmuştur. PRP'lerin fenotiplerinde farklılıklar olmasına karşın çürüksüz ve çürüğe yatkın bireylerin oluşturduğu gruplarda, prolinden zengin fenotipler ile peptid seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Dış çürüğü olmayan bireylerde bulunan yüksek peptid oranları, konak direncinin dış çürüğündeki etkisine yeni bir bakış sağlamıştır.

Jonasson ve ark., dış çürüklerinde bakteri adezyonunun, enfeksiyonun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir etken olduğunu düşünmüşlerdir.³⁷ Araştırmacılar, çürüğe yol olan *S. mutans*'ların adezyonuna neden olan tükürükteki sisteinden zengin glikoprotein gp-340'ın dış çürüğüne yatkınlıkta etkisi üzerinde çalışmışlardır. Bu amaçla, çok çürüklü ve az çürüklü 12 yaşındaki 19'ar İsviçreli çocukta yaptıkları araştırmada gp-340 I-II-III fenotiplerini incelemişlerdir. gp-340 I fenotipinin dış çürüğü deneyimi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve *S. mutans*'ın tükürükte adezyonunu arttırdığını gözlemlemişlerdir.

Zakhary ve ark. dış çürüğü ile bakteri ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, Kafkasyalılar ve Afrikalı Amerikalılar'dan aldıkları tükürükte, asidik PRP'lere bakmışlardır.¹³ Db alel geni, tükürükteki asidik PRP'ler içerisinde, PRH1 lokusunda yer almaktadır. Kafkasyalılarda, Db gen sıklığı, daha önce yapılan bir çalışmaya benzer şekilde %14 oranında bulunmuştur. Afrikalı Amerikalılar'da ise %37 olarak bulunan bu oran, diğer çalışmadan %18 daha düşüktür. Afrikalı Amerikalılar ile karşılaştırıldığında, Db-negatif Kafkasyalılar çürüğe daha yatkın bulunmuşlardır.

Öztürk ve ark., antimikrobiyal bir peptid olan β defensin 1'in varyasyonları ile dış çürüğü arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir.³⁸ Defensinler, tükürük sıvısında bulunan sisteinden zengin katyonik proteinlerdir. Bakteriler, mantarlar ve kapsüllü virüsler karşısında etkin hale geçmektedirler. Bağışıklık sisteminin hücreleri, örneğin; nötrofiller ve hemen hemen bütün epitelyal hücreler, bakterileri fagozite etmede yardımcı olan bu proteinleri içermektedirler. Defensinlerin işleyişi, elektriksel çekim yoluyla mikrobiyalin hücre zarını delip geçerek, açılan pordan hücre içeriğini dışarıya akıtması şeklinde olmaktadır. Defensin çeşitlerinden olan β defensin 1, insan diş eti cebi oluşu ve tükürük sıvısında bulunmaktadır ve konak bağışıklık sisteminde rol almaktadır.

Öztürk ve ark. Kafkasyalılar ve Afrikalı Amerikalılar'dan aldıkları tükürük sıvısından elde ettikleri DNA örneklerinde β defensin 1'in 3 tek nükleotid polimorfizmlerini (G-20A, C-44G, G-

52A) incelemiştirler.³⁸ G-20A markerinin DMFT ve DMFS skorlarını beş kat kadar arttırdığını, G-52A markerinin ise DMFT skorlarını düşürdüğünü saptamışlardır. Araştırmacılar, β defensin 1'de yüksek çürük hassasiyet haplotipi olan GCA'nın, DMFT skorlarını iki kat arttırdığını ve düşük çürük hassasiyet haplotipi olan ACG'nin DMFT skorlarını iki kat düşürdüğünü bulmuşlardır.

MİNE FORMASYON GENLERİ

Diş çürüğüne yatkınlıkta, genetik etkene ilişkin kanıtlar mevcuttur ve insan çalışmaları, mine formasyon genlerindeki farklılıkların ve bunların *S. mutans* seviyeleri ile etkileşimlerinin çürüğe katkısı olabileceğini göstermektedir.¹⁵

Mao ve ark., mine gelişimi ve mineralizasyonunda rol oynayan tuftelin geninin, yüksek seviyede *S. mutans* ile birleşmesinin, çürüğe yatkınlığa yol açtığını belirtmişlerdir.³⁹ Tuftelin proteini, mine matriksinin içerisinde yer almaktadır ve dentin-mine sınırında tespit edilebilmektedir. Ekspresyonu (mine mineralizasyonunun başlangıcından hemen önce) ve asidik doğası, mine mineralizasyonunun ilk aşamalarında yer almak için iyi bir aday olmasını sağlamaktadır.

Slayton ve ark., genetik faktörlerin diş çürüğüne yatkınlıktaki ilişkisini araştırmışlardır.³ Çalışmada, 3-5 yaş aralığındaki erken çocukluk çağı çürüklü çocuklarla (4 veya daha fazla etkilenmiş diş yüzeylerine sahip), hiç çürüğü olmayan çocuklar değerlendirilmiştir. Alınan tükürük örneklerinde 6 aday gen [amelogenin (AMELX), ameloblastin (AMBN), tuftelin (TUFT1), enamelin (ENAM), tuftelin etkileşimli protein (TFIP11), kallikrein 4 (KLK4)] incelenmiştir. Diş çürüğü yatkınlığı ile herhangi bir aday gen arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, erken çocukluk çağı çürüklü çocuklarda çürüğü olmayan çocuklara kıyasla, *S. mutans* seviyeleri ile Tuftelin genotipi arasında bir etkileşim olduğu belirtilmiştir.

Vieira ve ark., diş çürüğü ve genetik arasındaki ilişkiyi gen boyu tarama (gen taraması) ile incelemiştirler.¹ Benzer kültürel ve davranışsal alışkanlıkları, 46 aile üzerinde gen boyu genotip verilerini ve çürük skorlarını değerlendirmişlerdir.

Çürüğe yatkınlığın düşük (5q13.3, 14q11.2 ve Xq27.1) ve yüksek olduğu (13q31.1 ve 14q24.3) genler tespit edilmiş ve bu genlerin, tükürük akışı ve beslenme seçimi ile ilişkisinin olabileceği aday genler olduğu ileri sürülmüştür.

İncelenen bu beş bölgeden elde edilen en kayda değer sonuç, yalnız 1 bölgenin Nariyama ve ark.nın, gen boyu tarama yöntemi kullanarak yaptıkları *S. mutans* aşılınmış çürüğe dirençli ve çürüğe yatkın farelerin genetik çaprazlanmasıyla elde edilen sonuçla çakışmasıdır.²¹ İnsandaki 14q11.2 bölgesi, farelerdeki 8. kromozomdaki 45.5cM bölgesinin karşılığına denk gelmektedir. Nariyama ve ark. tarafından gen boyu tarama yöntemi kullanılarak tek olası aday gen olarak gösterilen ve insandaki 14q11.2 ile çakışan bölgenin NFATC4 (T-hücrelerini aktive eden nükleer faktör) olduğu belirtilmiştir.²¹ Araştırmacılar, bu genin, kalsiyum ve potasyum iyonlarının hücre içi ve hücre dışı taşınmasında tükürük akış hızıyla ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.¹

Hu ve ark., amelogeninin, insanlarda çürük yatkınlığı açısından olası bir aday gen olduğunu ve erkekler ile kadınlarda değişken görünüme sahip olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁰ Amelogeninde mutasyon ve silme işlemlerinin, X'e bağlı amelogenesis imperfektanın formlarından birine yol açtığını ifade etmişlerdir.

Diş çürüğü ve genetik ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada, mine formasyon genleri ile bu genlerin *S. mutans* seviyeleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.¹⁵ Çalışmada, İstanbul'da yaşayan ve birbiriyle bağlantısı olmayan 173 çocuk değerlendirilmiştir (4 veya daha fazla etkilenmiş diş yüzeyine sahip 91 çocuk ve hiç çürüğü olmayan 82 çocuk). Mine formasyonunu etkileyen seçilen 6 aday gen (ameloblastin, amelogenin, enamelin, tuftelin 1, tuftelin etkileşimli protein 11) incelenmiştir. Ameloblastinin çürük yatkınlığına katkısı olduğu ilk kez bu çalışmada öne sürülmüştür. Ameloblastin, iç mine epitelinin ameloblastlara farklılaşması sırasında, salgısal ameloblastların Tomes uzantıları içerisinde yoğun lokalizasyonu ile görülmektedir. Patir ve ark., bu çalışmalarında amelogenin, ameloblastin ve tuftelin içerisindeki

varyasyonların çürük yatkınlığına katkısı olduğunu belirtmişlerdir.¹⁵ Bununla birlikte, enamelin içerisindeki varyasyonların *S. mutans* enfeksiyonunun varlığı ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir.

Son çalışmadan ve diğer çalışmalardan elde edilen kanıtlar, insanlarda çürük yatkınlığında mine formasyonunda yer alan genlerin rolleri olduğunu göstermektedir. Bu genlerdeki genetik varyasyonların, minenin asidik şartlar altında yüksek seviyelerde mineral kaybına neden olabilecek yapısal değişimine katkısı olduğu ve/veya bakteriyel yapışma ve biyofilm depozisyonunu kolaylaştırabileceği varsayımında bulunabildiği görülmektedir.¹⁵

SONUÇ

Diş çürüğü, dünya çapında temel halk sağlığı problemi oluşturan yaygın, kronik bir enfeksiyöz hastalıktır. Sistemik ve topikal florür uygulamaları, fissür örtücüler ve beslenme kontrolü gibi profilaktik pek çok yöntem diş çürüğünün önlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Diş çürüğünün multifaktöriyel doğası, araştırmacıları uzun yıllardır süren çalışmalara sevk etmiştir.

Diş çürüğünün genetiği üzerine yapılan ilk çalışmalar, hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalardır. 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 ailesel çalışmalarla ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Son dönemlerde, diş çürüğüne yatkın ve dirençli bireyler üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, diş çürüğünün genetik kalıtım mekanizmasının içeriği konusunda daha umut verici bilgiler ortaya koymaktadır.

Moleküler genetikteki gelişmeler sayesinde genom boyu taramalar gerçekleştirilebilmektedir. Bu yöntemlerin, ileride yapılacak çalışmalarla daha da zenginleştirilip diş çürüğü riski olan bireylerin genetik haritalarının çıkartılabileceği ifade edilmektedir. Bu sayede genetik olarak çürüğe hassas olan ve olacak olan bireyler belirlenerek, koruyucu ve önleyici tedavi olanakları arttırılmak suretiyle toplumdaki çürük görülme sıklığının azaltılabileceği öne sürülmektedir.

KAYNAKLAR

- Vieira AR, Marazita ML, Goldstein-McHenry T. Genome-wide scan finds suggestive caries loci. *J Dent Res* 2008;87(5):435-9.
- Yee R, Sheiham A. The burden of restorative dental treatment for children in Third World countries. *Int Dent J* 2002;52(1):1-9.
- Slayton RL, Cooper ME, Marazita ML. Tuftelin, mutans streptococci, and dental caries susceptibility. *J Dent Res* 2005;84(8):711-4.
- Potter RH. Twin half-sibs: a research design for genetic epidemiology of common dental disorders. *J Dent Res* 1990;69(8):1527-30.
- Sofaer JA. Host genes and dental caries. *Br Dent J* 1993;175(11-12):403-9.
- Hunt HR, Hoppert CA, Erwin WG. Inheritance of susceptibility to caries in albino rats (*Mus norvegicus*). *J Dent Res* 1944;23(5):385-401.
- Rosen S, Hunt HR, Hoppert CA. Hereditary limitations of the infectious and transmissible nature of experimental dental caries. *Arch Oral Biol* 1961;5:92-7.
- Klein H, Palmer CE. Dental caries in brothers and sisters of immune and susceptible children. *Milbank Mem Fund Q* 1940;18(1):67-82.
- Klein H. The family and dental disease. IV. Dental disease (DMF) experiences in parents and offspring. *J Am Dent Assoc* 1946;33:735-43.
- Shuler CF. Inherited risks for susceptibility to dental caries. *J Dent Educ* 2001;65(10):1038-45.
- Yu PL, Bixler D, Goodman PA, Azen EA, Karn RC. Human parotid proline-rich proteins: correlation of genetic polymorphisms to dental caries. *Genet Epidemiol* 1986;3(3):147-52.
- Ayad M, Van Wuyckhuysse BC, Minaguchi K, Raubertas RF, Bedi GS, Billings RJ, et al. The association of basic proline-rich peptides from human parotid gland secretions with caries experience. *J Dent Res* 2000;79(4):976-82.
- Zakhary GM, Clark RM, Bidichandani SI, Owen WL, Slayton RL, Levine M. Acidic proline-rich protein Db and caries in young children. *J Dent Res* 2007;86(12):1176-80.
- Deeley K, Letra A, Rose EK, Brandon CA, Resick JM, Marazita ML, et al. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Res* 2008;42(1):8-13.
- Patir A, Seymen F, Yildirim M, Deeley K, Cooper ME, Marazita ML, et al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. *Caries Res* 2008;42(5):394-400.
- Mandel ID. Nature vs. nurture in dental caries. *J Am Dent Assoc* 1994;125(10):1345-51.
- 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(5825):770-2.
- de Vries RR, Zeylemaker P, van Palenstein Helder WH, Huis in 't Veld JH. Lack of association between HLA-DR antigens and dental caries. *Tissue Antigens* 1985;25(3):173-4.

19. Suzuki N, Kurihara Y, Kurihara Y. Dental caries susceptibility in mice is closely linked to the H-2 region on chromosome 17. *Caries Res* 1998;32(4):262-5.
20. Uematsu T, Nariyama M, Shimizu K, Maeda T. Mapping of affected gene(s) to dental caries susceptibility on mouse chromosome 2. *Pediatr Dent J* 2003;13(1):75-81.
21. Nariyama M, Shimizu K, Uematsu T, Maeda T. Identification of chromosomes associated with dental caries susceptibility using quantitative trait locus analysis in mice. *Caries Res* 2004;38(2):79-84.
22. Kinnby CG, Lanke J, Lindén AL, 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(2):105-11.
23. Segura JJ, Jiménez-Rubio A. Talon cusp affecting permanent maxillary lateral incisors in 2 family members. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88(1):90-2.
24. Bachrach FH, Young M. A comparison of the degree of resemblance in dental characters shown in pairs of twins of identical and fraternal types. *Br Dent J* 1927;48(4):1293-304.
25. Goldberg S. The dental arches of identical twins. *Dental Cosmos* 1930;72(8):869-81.
26. Horowitz SL, Osborne RH, DeGeorge FV. Caries experience in twins. *Science* 1958; 128(3319):300-1.
27. Mansbridge JN. Heredity and dental caries. *J Dent Res* 1959;38(2):337-47.
28. Goodman HO, Luke JE, Rosen S, Hackel E. Heritability in dental caries, certain oral microflora and salivary components. *Amer J Hum Genet* 1959;11:263-73.
29. Finn SB, Caldwell RC. Dental caries in twins I. A comparison of caries experience of monozygotic twins, dizygotic twins and unrelated children. *Arch Oral Biol* 1963;8:571-85.
30. Bordoni N, Doño R, Manfredi C, Allegrotti I. Prevalence of dental caries in twins. *ASDC J Dent Child* 1973;40(6):440-3.
31. 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(7):491-4.
32. 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(9):1150-5.
33. Conry JP, Messer LB, Boraas JC, Aepli DP, Bouchard TJ Jr. Dental caries and treatment characteristics in human twins reared apart. *Arch Oral Biol* 1993;38(11):937-43.
34. Bretz WA, Corby PM, Schork NJ, Robinson MT, Coelho M, Costa S, et al. Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits. *J Dent Res* 2005;84(11):1047-51.
35. Townsend GC, Richards L, Hughes T, Pinkerton S, Schwerdt W. The value of twins in dental research. *Aust Dent J* 2003;48(2):82-8.
36. 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(10):2019-27.
37. Jonasson A, Eriksson C, Jenkinson HF, Källestål C, Johansson I, Strömberg N. Innate immunity glycoprotein gp-340 variants may modulate human susceptibility to dental caries. *BMC Infect Dis* 2007;7:57.
38. Ozturk A, Famil P, Vieira AR. The antimicrobial peptide DEFB1 is associated with caries. *J Dent Res* 2010;89(6):631-6.
39. Mao Z, Shay B, Hekmati M, Fermon E, Taylor A, Dafni L, et al. The human tuftelin gene: cloning and characterization. *Gene* 2001;279(2):181-96.
40. Hu JC, Chun YH, Al Hazzazi T, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs* 2007;186(1):78-85.