

# Prevenција karijesa: NOVIJI PRISTUPI



Martin A. Taubman (lijevo) i Danijel J. Smith sa Forsyth instituta - nosioci novog projekta cjepiva protiv karijesa

## CJEPIVO

Već četvrt stoljeća znanstvenici pokušavaju riješiti konačni stomatološki problem uvjereni u izvedivost i ostvarenje sna o cjepivu tj. dugogodišnjoj zaštiti od karijesa. Godinama se izlazilo sa manje ili više ozbiljnim "revolucionarnim otkrićima", kretalo u klinička istraživanja dok su skeptici upozoravali da sve podsjeća na alkemičarsko tražanje za eliksirom života te da je nemoguće proizvesti djelotvornu imunost na karijes. Bilo je i povika na opravdanost cilja jer bi tobože stomatolozi širom svijeta ostali bez posla. Sa današnjeg stajališta, čini se da su svi, barem djelomično, bili u krivu.

Prvo pitanje koje se i danas postavlja je, nažalost, još uvijek ono osnovno: da li je umjetna imunizacija protiv karijesa uopće izvediva? Bolest, kako bi uopće došla u obzir za istraživanje u tom smjeru, mora biti uzrokovana ograničenim brojem patogenih mikroorganizama koji posjeduju jedan glavni faktor virulencije i prisutni su u krvi. Patologija joj ne smije biti uzrokovana imunim mehanizmima, a dodatni uvjet za bolesti od kojih se ne umire (npr. karijes) je potpuna sigurnost cjepiva koje ne uzrokuje nikakve ili minimalne nuspojave. Uvjeti koji odbijaju znanstvenike od postojećeg problema su: mnoštvo uzročnika i faktora virulencije te lokacija patogena samo na sluznici ili intracelularno. Na osnovu ovih pravila lako je zaključiti da *Streptococcus mutans* i njegovi manje ili više aktivni pomagači ne ispunjavaju sve navedene uvjete. Unatoč tome, cjepivo se, ako je suditi po ulaganjima i dugo-

**Karijes je danas, bez obzira na količinu znanja, sredstava i želje za njegovu učinkovitu prevenciju jedna od najraširenijih bolesti današnjice. Tako u SAD-u, koje u tom području imaju zavidne rezultate, ipak 45.7 % djece u dobi od 5-17 godina imaju kariozne zube. U nerazvijenim i zemljama u razvoju stanje je još teže, tako da pojedini epidemiološki podaci govore o tome da preko 90% pučanstva u dobi od 35 godina boluje od karijesa. Što je karijes, kakva je to zapravo bolest, na koji način nastaje te kako se učinkovito prevenira? Jednu od najboljih definicija karijesa koja istovremeno daje smjernice za njegovu učinkovitu prevenciju dao je prof. Loesch: "Zubni karijes je kronična, kompleksna bakterijska infekcija koja rezultira miligramskim gubicima minerala iz zuba koji je zahvaćen infekcijom. Usprkos multifaktorijskoj prirodi ove infekcije, glavni čimbenici su bakterije i prehrambene navike koje osiguravaju da se bolest razvije i kao takva prepoznata".**

godišnjoj upornosti, može proizvesti. Kako, kada i koliko učinkovito, ostaje nepoznanica.

Poznato je da se u slini većinom nalaze leukociti pristigli iz sulkusne tekućine. To su uglavnom stare stanice, s primjetnim degenerativnim promjenama zbog čega im je funkcija upitna. Ipak one imaju (slabu!) sposobnost fagocitoze, ADCC citotoksičnosti, oslobađanja hidrolaza i peroksidaze itd. Sekretorni IgA jedini je humoralni obrambeni čimbenik u slini (zastupljeni su i IgG i IgM iz gingivne tekućine), ali je slab u svom djelovanju kao inhibitor vezanja mikroorganizama i u neutralizaciji njihovih enzima i toksina. On također ne posjeduje niti memorijsku komponentu koja je esencijalna za brzi sekundarni odgovor pa je njegova sposobnost obrane od mikroorganizama prilično skromna. *S. mutans*, *Lactobacillus acidophilus* i *Actinomyces viscosus* najodgovorniji su za nastanak kariogene komponente plaka. Ovi mikroorganizmi naseljavaju usnu šupljinu djeteta s pojavom mliječnih zubi. Zanimljivo je da je u to vrijeme dojenče najosjetljivije jer biva izloženo kolonizaciji kariogenih bakterija prije nego što je uspjelo stvoriti vlastite specifične imunokompetentne stanice i antitijela. Važno je napomenuti da su glavni vektori infekcije najbliži ukućani djeteta, u prvom redu majka, čija količina kariogenih bakterija ima izravan utjecaj na masovnost infekcije kod djeteta. Zadaća cjepiva je induciranje imuniteta u području zuba i gingive. Načela pripreme mijenjala su se tijekom dugogodišnjih istraživanja. Pokušavalo se s uporabom čitavih stanica, pojedinih dijelova bakterija (Agl/II), hibridnih molekula kao i pasivnom imunizacijom. Cjepivo je administrirano oralno, subkutano i gingivalno-salivarnim putem. U potonji način administracije polagale su se velike nade jer bi se takvim iniciranjem dovoljno malog antigena lakše prošlo kroz sulkusni epitel i imunost izazvala "na licu mjesta". Očekivanja su se pokazala neopravdanima te se nastavilo s novim načinima istraživanja i odabirom novih pristupa. Najnovija istraživanja, objavljena krajem kolovoza 2001. godine provedena su na bostonskom Forsyth Institutu. Daniel J. Smith i Martin A. Taubman su na čelu tima koji je objavio pronalazak antigena važnih za adheziju *S. mutans*a. Ekstracelularna glukoziltransferaza-s (GTFs) glavni je enzim sinteze glukana koji uz pomoć glukana-vežućih-proteina (GBP-A/B) omogućavaju adheziju *S. mutans* i *S. sanguis*. GBP-B se pokazao kao dovoljan imunogen te se uspjelo sintetizirati i klonirati njegov gen. Karakteristike ekspresije GTF i GBP komponenti mogu utjecati na sposobnost streptokoka da uzrokuju bolest. Smith i Taubman proučavaju uzorke dobivene od djece koja, uz jednaki utjecaj okoline, posjeduju GTF-inferiorne sojeve bakterija kako bi pokušali objasniti smanjenu učestalost karijesa. Samo cjepivo razvijeno je tako da djeluje na strogo određene epitope te će sadržavati funkcionalne dijelove GTF te iste dijelove GBP-B. Kako bi se pojačalo djelovanje kombiniraju se i vektori *Salmonelle* dobiveni tehnikom rekombinacije DNA. Eksperimentalna cjepiva koja sadrže konjugirane GTF-anti-

Vladimir Basić, mr.sc.dr. Hrvoje Jurić

gene pojačane s GBP A/B i topljivim glukanim izazivaju značajan porast imunosti. Upravo postojanje dvaju peptida izaziva ovu višestruko učinkovitu reakciju koja, čini se, uključuje i T i B limfocite. Imunizacija mora biti provedena prije kolonizacije bakterija, a apliciralo bi se nazalno. Tri su glavna razloga za to: manja toksičnost, veća mogućnost stimulacije okolnih limfatičkih tkiva i jednostavnost primjene u dojenčadi. Drugi cilj istraživanja je pronalaženje načina kako produžiti antibakterijsko djelovanje salivarnih imunoglobulina na patogene u ustima, a radi se i na sintezi multipeptidnih pojedinačnih molekula koje su vjerojatno vrlo jaki induktori imunosti.

Ako se i pokaže opravdana, masovna proizvodnja ovog cjepiva neće započeti do druge dekade ovog stoljeća jer ovi obećavajući rezultati moraju proći mnoga neovisna istraživanja i još brojne kliničke testove, puno masovnije od sadašnjih, preliminarnih. Do tada se, uz prokušanu fluoridaciju i edukaciju o zubnoj higijeni, moramo okrenuti novim metodama redovite eliminacije i kontroliranja kariogenih mikroorganizama.

### CILJANA PREVENCIJA KARIJESA

Znanstvenici i eksperti iz područja preventivne karijesa danas, vjeruju da se višestruku bolest poput karijesa može prevenirati jedino višestrukim međusobnim djelovanjem različitih preventivnih sredstava. Tako bi svako uporabljeno preventivno sredstvo trebalo djelovati točno na ciljani dio procesa obrane od karijesa. S takvim skupom ili "paketom" danas nam poznatih preventivnih metoda dolazi se do željenog cilja, sprječavanja karijesa. Sinergističko djelovanje hrane, sline, fluorida, antimikrobnih sredstava, umjetnih zaslađivača (xylitol) i imunog sustava jako je kompleksan i varijabilan sustav kojeg je važno dobro razumjeti. Tek nakon toga naše preventivno djelovanje može postati učinkovitije. Puno je napora uloženo u razvoj različitih modela za predikciju nastanka karijesa. Kako doći do apsolutno točnog modela još nije riješeno, jer nas vjerojatno ranije spomenuta složenost sustava na koji želimo djelovati u tim nastojanjima onemogućava. Ipak kvalitativna i kvantitativna analiza sline jedan je od široko prihvaćenih kliničkih postupaka koji svakako daje relevantne podatke o karijes aktivnosti ispitanika. Vrlo jednostavnim postupkom analize sline, koji se danas pomoću polugotovih testova tipa Dentocult SM i LB, Dentobuff ili CRT-a, provode rutinski u ordinaciji u svakodnevnoj praksi, dobivaju se izuzetno važni podaci. Količina *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus*, odnosno podaci o njihovom broju u slini snažno sugeriraju na slabe karike u obrambenom lancu svakog pojedinca, te ujedno daju smjernice za učinkovitu ciljanu prevenciju karijesa. Drugi podaci koji se tijekom pregleda pacijenta evidentiraju samo upotpunjuju kliničku sliku, tako da podaci o indeksu oralne higijene, količini stimulirane sline, vrijednosti puferskog kapaciteta te dmf-s ili DMF-s (KEP-indeksa) samo kompletiraju podatke koji nam olakšavaju buduću ciljanu karijes preventivnu terapiju za svakog pojedinca. Vjerujemo da vrijednosti ovakvog terapijskog plana nije potrebno previše objašnjavati. Svako od nas susreće se u svom svakodnevnom kliničkom radu s pacijentima

kojima su pravilna oralna higijena i redovite kontrole dovoljne za očuvanje zdravlja zubi. Za razliku od njih na suprotnom kraju se nalaze oni kojima naša skrb koja se danas rutinski pruža nije dovoljna bez obzira na obostrano uloženi trud, i pacijenta i liječnika. Isto tako jasno je da se preventiva, ako želi biti učinkovita, ne može davati ovim navedenim skupinama, visoko i nisko karijes rizičnim pacijentima, na istoj razini odnosno na isti način, kako se to danas čini. Pogotovo što ciljani intenzivni preventivni postupci najbolji učinak i daju kod visoko karijes rizičnih pacijenata. Upravo zato ovakvi postupci trebaju zauzeti važno mjesto, prvenstveno unutar struke, da bi s vremenom zaživjeli u svakodnevnoj praksi te na takav način iskazali svoju vrijednost i na nacionalnoj osnovi promičući oralno zdravlje na najvišu moguću razinu. Nakon selekcije pacijenata te kvantitativne i kvalitativne analize sline, može se početi s ciljanom intenzivnom karijes terapijom visokorizičnog pacijenta.

Svako od poznatih preventivnih sredstava naći će svoju primjenu s obzirom na ranije dobiveni nalaz sline. Svi preparati fluora bit će indicirani kod niske koncentracije fluora u slini ili loših remineralizacijskih učinaka sline. Odabir idealnog preparata odnosno vehikuluma u kojem se primjenjuje također je određen nalazom sline i dobi pacijenta. Kod velikog broja bakterija treba svakako prvo pokušati s antimikrobnom terapijom, uglavnom klorhexidinom (lak, gel ili tekucina), a tek nakon toga intenzivnim remineralizacijskim postupcima spriječiti daljnje karijesne procese. Kod male količine stimulirane sline preporučilo bi se redovito žvakanje žvakaćih guma s umjetnim zaslađivačem, po mogućnosti s xylitolom te stimulacija salivacije specifičnom prehranom. Loš indeks oralne higijene zahtijevat će prvenstveno dobru edukaciju pacijenta, no isto tako treba poduzeti druge specifične mjere za učinkovitu mehaničku i kemijsku kontrolu plaka. Svi ovi postupci trebaju biti pod kontrolom terapeuta sve dok se ne postigne određeni ekvilibrij unutar usne šupljine. Zatim se nastavlja s redovitim tromjesečnim kontrolama i standardnim postupcima remineralizacije tvrdnih zubnih tkiva uglavnom topikalnom fluoridacijom kao najprihvatljivijim oblikom fluoridacije.

Kada se uspije pacijentu osigurati ovakva preventivna skrb, gotovo je nemoguće ne postići dobar rezultat. Posebno se to odnosi na djecu koja tijekom razvoja od mliječne do trajne denticije prolaze više kritičnih, karijes rizičnih razdoblja. Ako se tada provedu ovakve intenzivne karijes preventivne mjere uz pravilnu selekciju pacijenata i točan izbor karijes preventivnih mjera, svakako ćemo osigurati zdravije okruženje dolazećim generacijama, uz veliko veselje roditelja i stomatologa.



Sustav za kvalitativnu analizu sline



Evaluacija rezultata

#### LITERATURA:

1. Winston AE, Bhaskar SN. Caries prevention in 21st century. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 1579-1587.
2. Holm AK. Caries in the preschool children: international trends. *J Dent* 1990; 18: 291-295.
3. Al-Mohammadi SM, Rugg-Gunn AJ, Butler TJ. Caries prevalence in boys aged 2,4 and 6 years according to socio-economic status in Riyadh, Saudi Arabia: *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 184-186.
4. Loesche WJ. The rationale for caries prevention through the use of sugar substitutes. *Int Dent J* 1995; 35: 1-8.
5. Kashket S et al. Accumulation of fermentable sugars and metabolic acids in food particles that become entrapped in the dentition. *J Dent Res* 1996; 75: 1885-1891.
6. Ferguson DB. Physiological, pathological and pharmacological variations in salivary composition. *Frontiers of oral physiology. The environment of the teeth* 1981; 3: 138-153.
7. Isokangas P, Soderling E, Pienihakkinen, Alanen P. Occurrence of dental decay in children after mater-

nal constant xylitol chewing gum, a follow-up from 0 to 5 years of age. *J Dent Res* 2000; 79: 1885-1889.

8. Splieth C, Steffen H, Rosin M, Welk A. Caries prevention with chlorhexidine-thymol varnish in lit schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 419-423.
9. Lukač J. Zbirka predavanja iz Kliničke imunologije. 1998; 65.
10. Witzemann TM, Adamau JE, Langermann S. Adhesins as targets for vaccine development. *Emerging Infectious Diseases J* 2000; 5: 3.
11. Jespergaard C, Hajishengallis G, Huang Y, Russel MW, Smith DJ, Michalek SM. Protective immunity against *Streptococcus mutans* infection in mice after intranasal immunization with the glucan-binding region of *S. mutans* glucosyltransferase. *Infect Immun* 1998; 67: 6543-6549.
12. Mattos-Graner RO, Smith DJ, King WF, Mayer MPA. Water-insoluble glucan synthesis by *mutans streptococcal* strains correlates with caries incidence in 12- to 30-month-old children. *J Dent Res* 2000; 79: 1371-1377.
13. Smith DJ, King WF, Akita H, Taubman MA. Association of salivary Ig A antibody and initial *mutans streptococcal* infection. *Oral Microbiol Immunol* 1998; 13: 278-285.

