

*Debreceni Orvostudományi Egyetem, Stomatológiai Klinika
(igazgató: dr. Keszthelyi Gusztáv egyetemi tanár), Debrecen
*Kénezy Gyula Kórház, Csecsemő- és Gyermekosztály
(osztályvezető főorvos: dr. Lakatos Lajos), Debrecen*

A nyálimmunglobulinok (szekretoros IgA, IgM, IgG) mennyiségének és a cariesprevalencia közötti összefüggés vizsgálata deficienciákban (primer B-sejt)

DR. TAR ILDIKÓ, *DR. NEMES ÉVA, DR. NEMES JUDIT,
DR. ALBERTH MÁRTA és DR. KESZTHELYI GUSZTÁV

Az immunglobulinok a nyál antimikrobiális, immunológiai védekező rendszeréhez tartoznak. Legfontosabb közülük a szekretoros IgA, mely gátolni képes az enzimműködést és a kemény szövetek kolonizációját. Bizonyos vírusok penetrációját is meg tudja akadályozni szemben a monomer IgA-val és IgG-vel, melyek inkább neutralizációra képesek [23]. Az IgM a primer immunválasz legfontosabb antitestje. A szekretoros IgM mennyisége kisgyermekkorban és bizonyos immundeficienciák (szelektív IgA-hiány) esetében emelkedni szokott [21]. Ez utóbbi esetben nem történik meg az immunrendszer érésével együtt járó ún. izotípusváltás [6, 16]. Az IgG nyálba kerülése elsősorban a sulcushámon át történik, és mennyisége bizonyos mértékig függ az ínygyulladás mértékétől. Az IgG elsősorban komplementaktiválásra képes, aminek révén immunkomplexek jönnek létre, aminek hatására a neutrofil granulocyták odavándorolnak, és a baktériumokat bekebelezik. Az IgD valószínűleg szintén a szérumból kerül a sulcushámon át a nyálba, passzív diffúzió segítségével. Funkcionális jelentősége még nem ismert, de a nazális mucosa esetében tudjuk, hogy nagy mennyiségű helyi termelése hátrányos, mivel más immunglobulin-osztályok hatásának kifejeződését gátolja. A nyál IgE jelentőségét nem ismerjük még [22].

A cariest okozó baktériumokkal szemben a nyál különböző immunglobulinjainak szerepe nem teljesen egyértelmű. *Lehner* és *mtsai* [13] végeztek *Streptococcus mutans* elleni vakcinációs kísérleteket Rhesus majmokon. A parentálisan beadott, elpusztított *S. mutans* Freund-adjuvánssal kiegészítve adták be, és azt figyelték meg, hogy a kontrollcsoporthoz viszonyítva a majmok tejfogazatában 70%-os volt a caries redukciója, a nyálból csak a szérumeredetű

Érkezett: 1998. szeptember 26.

Elfogadva: 1998. november 1.

IgG szintjének emelkedését tudták kimutatni, és ennek tulajdonították a hatást. Későbbi tanulmányuk is hasonló eredményt hozott [12]. A rágszálók vakcinálása után a nyál IgA és IgG mennyisége is fokozódott. A hatása a *S. mutans* csökkent kolonizációja és fokozott cariesrezisztencia volt. Nem dönthető el egyértelműen, hogy ezt külön az IgA vagy külön az IgG mennyiségének a növekedése okozta, esetleg a kettő együttesen [17].

Az előzőek alapján tehát elképzelhető, hogy a caries elleni védekezésben a sokszor emlegetett szekretoros IgA-n kívül az IgG-nek is meghatározó jelentősége van [18].

A probléma megoldására végzett epidemiológiai vizsgálatok rendkívül változatosak. Számos szerző vizsgálta már a kérdést általános betegségben szenvedőkön és nem szenvedőkön, gyermekeken és felnőtteken is. Egyes szerzők szerint, a csökkent szekretoros IgA-termelés rizikófaktoraként szerepelhet a caries kialakulásában [3, 14]. Mások ilyen összefüggést nem tudtak kimutatni, sőt egyes esetekben megkérdőjelezzik az összefüggés létét is [2, 5, 11].

Jelen tanulmányunk célja az volt, hogy megfelelően definiált csoportok összehasonlításával megvizsgáljuk, felvethető-e összefüggés a szekretoros IgA, illetve a szérumeredetű IgG esetében ezek mennyisége és a caries kialakulása között.

Anyag és módszer

A vizsgálatokat 1995 és 1996 júniusa között végeztük. A vizsgált személyek akkor 3–17 évesek voltak. A 167 gyermekből 20 szelektív IgA-hiányos, 23 hypogammaglobulinaemiás és 124 általános betegségben nem szenvedő, rendszeresen gyógyszert nem szedő volt. A betegek kiválasztásának szempontjai a következők voltak: a fogászati vizsgálat időpontjában legalább 3 éves kor, legalább két éve diagnosztizált betegség, melyet rendszeresen ellenőriztek, a laboratóriumi kontrollok rendszeresen eleget tettek a betegség követelményeinek. Ez azt jelenti, hogy szelektív IgA-hiány esetén a szérum IgA mennyisége nem haladta meg a 0,05 g/l-t, a hypogammaglobulinaemiásoknál a szérumból mért IgG és IgA mennyisége a korosztálynak megfelelő szintek alatt maradt [16].

A kontrollok kiválasztásánál figyelembe vettük a nemet, a kort és a korábbi vagy jelenlegi szisztémás fluoridálás módját. Sem a betegek, sem a kontrollok között nem volt olyan, akinek a lakhelyén a víz fluortartalma meghaladta volna a 0,3 g/l-t.

Rákérdeztünk a szájhygiénés szokásokra: hányszor mosnak fogat naponta, milyen fogkrémet, szájöblítőt vagy más kiegészítő szájhygiénés eszközt használnak [7, 14].

Az immunglobulinok (szekretoros IgA, IgM, IgG) mennyiségét nem stimulált teljes nyálból, 5 perces minta segítségével határoztuk meg ELISA segítségével 75 egészséges kontroll (átlag életkor: 10,2 év)

nyálát tartalmazó poolhoz viszonyítva. Az eredményeket ennek megfelelően a pool Ig-tartalmának százalékában adtuk meg. Statisztikai analízist külön-külön csoportosítva végeztünk a tejfogakkal, illetve a maradó fogakkal rendelkezők esetében.

A kariológiai (fizikális és FOTI) parodontológiai vizsgálatokat ugyanaz a személy végezte az összes gyermeknél ugyanazon kritériumok szerint [14]. A statusban rögzítettük a kavitációval még nem járó laesiókat is. Az adatokat DMF-T, DMF-S, DMF-S (sima) [a sima felszínre vonatkozó DMF-érték], DMF-S (fiss) [a fissura és caecum cariesek DMF-értéke], DMF-S (approx) [az approximális felszínre vonatkozó DMF-érték] szám formájában adtuk meg. A maradó fogaknál hasonló módon jártunk el. A cariesprevalancia értékeit így külön értékeltük a tejfogak és külön a maradó fogak esetében.

A parodontális állapot leírására a Silness-Löe-féle plakk és a Löe-Silness-féle gingivális indexet használtuk [15, 20]. A statisztikai értékelést SAS 6,12 programcsomag segítségével végeztük [19]. A normalitásvizsgálat után a csoportok összehasonlítását Kruskal-Wallis-próbával végeztük. Az elfogadási szint 95%-os volt.

Eredmények

A vizsgálatban 124 egészséges kontroll, 20 szelektív IgA-hiányos és 23 hypogammaglobulinaemiás 3–17 év közötti gyermek vett részt. Betegség és a fogazat jellege szerinti megoszlásukat az *I. táblázatban* foglaltuk össze.

I. táblázat

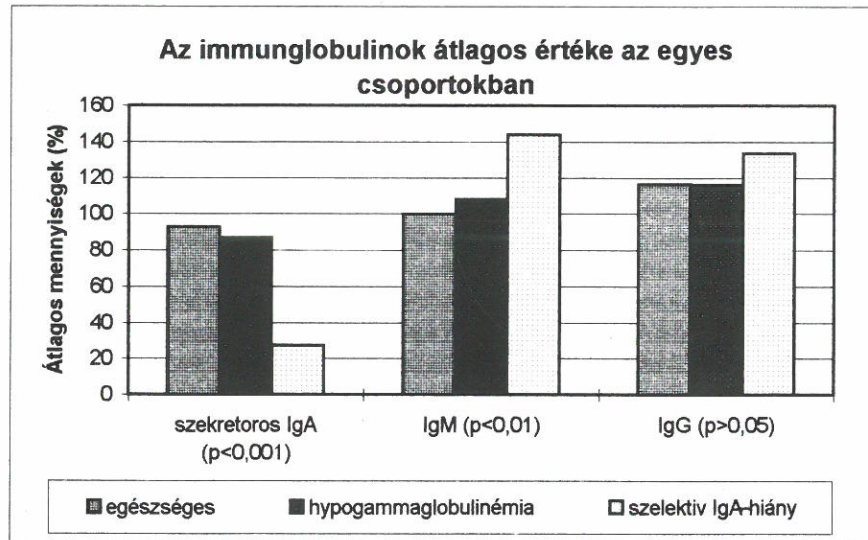
	N	tejfogazat	vegyes-fogazat	maradó-fogazat
egészséges	12415	74	35	
szelektív IgA-hiány	20	2	12	6
hypogammaglobulinaemia	23	7	11	5
összesen	167	24	97	46

Az *1. ábrán* láthatók a tejfogazattal rendelkezők nyálból mért immunglobulin (szekretoros IgA, IgM, IgG) értékeinek átlagai és összehasonlításuk eredménye. Szignifikáns különbség volt a csoportok között a tejfogakkal rendelkezőknél a szekretoros IgA és IgM mennyiségében, de az IgG-ben nem.

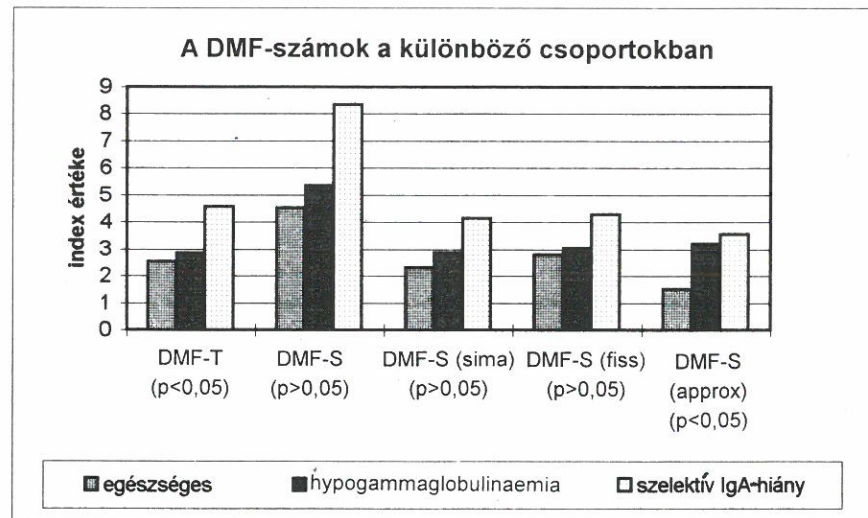
A *2. ábrán* tejfogazatra vonatkozó DMF-T, DMF-S, DMF-S (sima), DMF-S (fiss), DMS-S (approx) számolt átlagai és a *p* értékek láthatók. Különbséget tudtunk kimutatni a vizsgált csoportok között a DMF-T, DMF-S értékekben. A DMF-S, DMF-S (sima) esetében bár van különbség, de nem ennyire kifejezett (*p*=0,05).

A 3. ábrán a maradó fogakkal rendelkezők immunglobulin-értékeinek átlagait foglaltuk össze hasonlóan a tejfogakkal rendelkezőkéhez. Itt szignifikáns különbség volt mind a szekretoros IgA, IgM és az IgG értékében is.

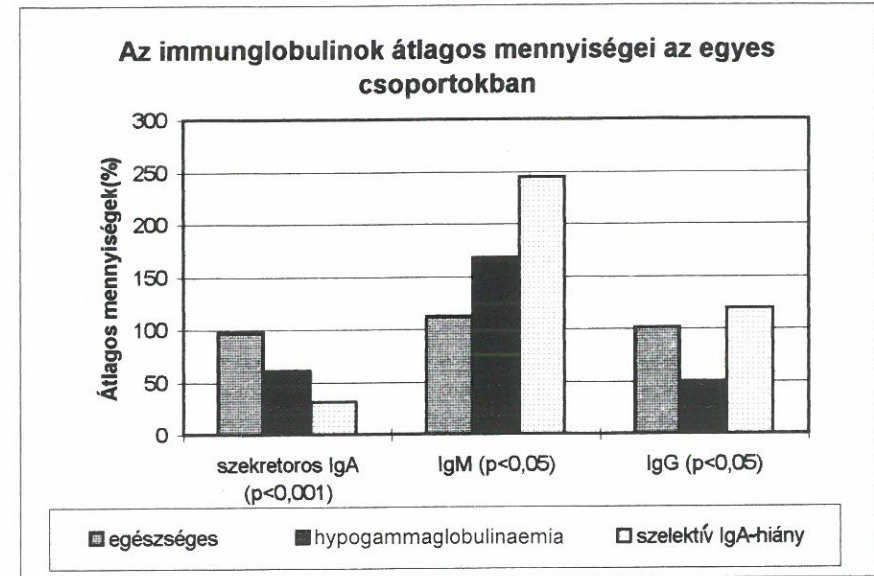
A 4. ábrán a DMF-T, DMF-S, DMF-S (sima), DMF-S (fiss) és DMF-S (approx) átlagait lehet leolvasni. Egyik esetében sem tudunk különbséget kimutatni a csoportok között.



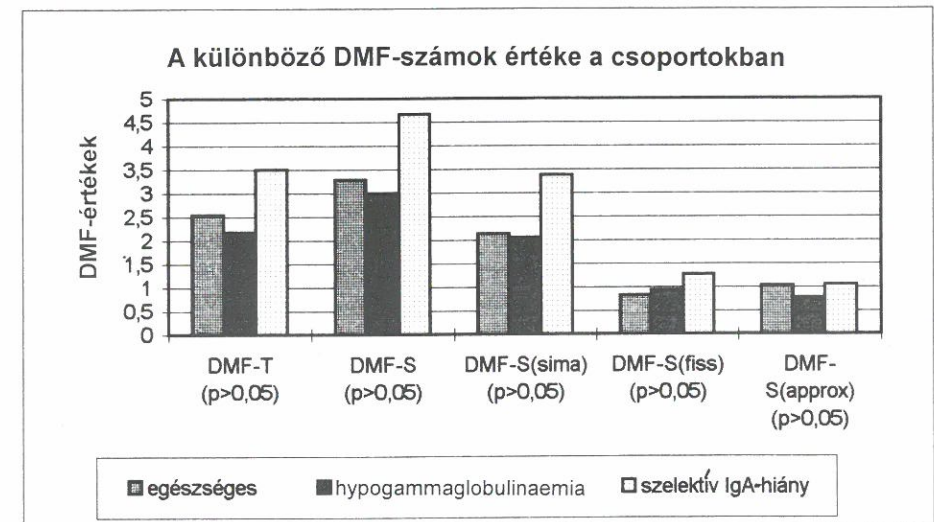
1. ábra.



2. ábra.



3. ábra.



4. ábra.

Megbeszélés

Az immundeficienciák tanulmányozása elősegíti az immunválaszok mibenlétének megértését. Ezek a betegségek tehát modellként szolgálhatnak, hogy bizonyos betegségek kialakulásában az immunrendszer bizonyos részeinek milyen szerepe van. A nyál immunglobulinok

jelentőségét a caries kialakulásában még nem sikerült egyértelműen tisztázni [22]. Az epidemiológiai vizsgálatok elenyésző számban hoztak egyértelmű eredményt [3, 4].

Jelen vizsgálatunkban szelektív IgA-hiányos, hypogammaglobulinaemiás és egészséges gyermekek kariológiai állapotát összehasonlítva azt kaptuk, hogy a szelektív IgA-hiányosok esetében a tejfogazatra vonatkozó mindegyik kariológiai index értéke a legmagasabb volt. A nyálból itt is kimutatható volt a csökkent IgA-szinthez társuló emelkedett IgM-szint [8, 9]. Csecsemőkorban a nyálban a primer antitest a szekretoros IgM, a későbbiekben, normális esetben, ennek szerepét átveszi a szekretoros IgA. Bár az alacsony IgA-termelőknél megvolt a kompenzatorikus IgM-szint, de ennek hatékonysága nem bizonyított [23]. A jelen tanulmányban a szekretoros IgA-termelő képesség fordítottan arányos volt a cariesprevalenciával, tehát feltételezhető ilyen összefüggés léte.

Az IgG szintje a szelektív IgA-hiányosoknál – akiknek a legnagyobb volt a DMF-T értéke – a legmagasabb, a másik két csoportnál pedig hasonló volt. Megjegyezzük azonban, hogy a hypogammaglobulinaemiásoknál az IgG-osztályban adott specifikus immunválasz lehet csökkent [16]. Elképzelhető, hogy e miatt hasonló a szintje az egészségesekéhez a magasabb DMF értékek ellenére. Az IgG-nek szerepe lehet a caries elleni védekezésben, de mint ahogy azt már korábban említettük, elsősorban a szekunder immunválaszban játszik szerepet. A több szuvas fog jelenléte miatt megnő a retenciós helyek száma, a felszínnek kolonizációja fokozódik, ami a sulcushámon át történő antigénpenetrációt fokozhatja [1]. Ezek bekerülnek a szövetekbe, és a kiváltott immunválasz eredményeképpen nő a szérumban az IgG szintje. A megnövekedett IgG-mennyiségből több kerül a sulcushámon át a nyálba, és ott, bár limitált mértékben, de kifejti hatását [21]. Ezért magasabb a szintje a magasabb caries-prevalenciájú csoportban, annak ellenére, hogy a gingivalis indexben nem volt különbség a csoportok között. A maradó fogakkal rendelkezők (átlagéletkor: kb. 10 év) esetében a DMF-indexekben eltérést azért nem tudunk kimutatni, mert a fogak áttörése óta eltelt idő valószínűleg még túl rövid volt (kb. 4 év) szignifikáns különbségek kialakulásához.

Mindkét immunglobulin izotípus szerepét hasonlóan ítéljük meg a caries etiológiájában, mint *Kirstila és mtsai* [10], akik azt találták, hogy a vizsgálatuk indulásakor a magasabb cariesprevalenciájú csoportban a szekretoros IgA mennyisége alacsonyabb, míg az IgG mennyisége magasabb volt. A szekretoros IgA tekintetében más szerzők [3, 4] vizsgálatai is hasonló eredményt hoztak.

Összefoglalva: az eleve magasabb szekretoros IgA-szint bizonyos védettséget nyújthat a caries kialakulásával szemben. A magasabb IgG-szint is kedvező lehet, de ennek kialakulása valószínűleg már a korábbi expozíció eredménye.

IRODALOM: 1. *Brandtzaeg, P., Tolo, K.*: Mucosal penetrability enhanced by serum-derived antibodies. *Nature* 266, 262, 1977. – 2. *Brown, L. R., O'Neill, P. A., Dreizen, S. Handler, S. F., Riggan, L. J., Perkins, D. H.*: Relationship between saliva and serum agglutination titers and post-irradiation caries activity in cancer patients. *J. Dent. Res.* 60, 10, 1981. – 3. *Challacombe, S. J.*: Immunglobulins in parotid saliva and serum in relation to dental caries in man. *Caries. Res.* 10, 165, 1976. – 4. *Everhart, D. L., Grisgby, W. R., Carter, W. H.*: Evaluation of dental caries experience and salivary immunglobulins in whole saliva. *J. Dent. Res.* 51, 1487, 1972. – 5. *Everhart, D. L., Klapper, B., Carter, W. H., Moss, S.*: Evaluation of dental caries experience and salivary IgA in children aged 3–7. *Caries. Res.* 11, 211, 1977. 6. *Falus A.*: Az immunológia élettani és molekuláris alapjai. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1996. 86. – 7. *Fejerskov, O., Thylstrup, A., Larses, M. J.*: Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. *Acta Odontol. Scand.* 39, 241, 1981. – 8. *Gregory, R. L., Michalek, S. M., Filler, S. J., Mesteczky, J., McGhee, J. R.*: Prevention of *Streptococcus mutans* colonization by salivary IgA antibodies. *J. Clin. Immunol.* 5, 55, 1985. – 9. *Gregory, R. I., Michalek, S. M., Shechmeister, I. L., McGhee, J. R.*: Function of anti-*Streptococcus mutans* antibodies: anti-ribosomal antibodies inhibit acid production, growth, and glucose phosphotransferase activity. *Infect. Immun.* 45, 286, 1984. – 10. *Kirstila, V., Hakkinen, P., Jentsch, H., Vilja, P., Teneuvo, J.*: Longitudinal analysis of the association of human salivary antimicrobial agents with caries increment and cariogenic microorganisms: a two-year cohort study. *J. Dent. Res.* 77, 73, 1998. – 11. *Lehner, T., Caldwell, J. E., Clarry, E. D.*: Immunglobulins in saliva and serum in dental caries. *Lancet.* 1, 2928, 1978. – 12. *Lehner, T., Caldwell, J. E., Giasuddin, A. S. M.*: Comparative immunogenicity and protective effect against dental caries of a low (3800) and a high (185,000) molecular weight protein in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Arch. Oral. Biol.* 30, 207, 1985. – 13. *Lehner, T., Russel, M. W., Caldwell, J.*: Immunization with a purified protein from *Streptococcus mutans* against dental caries in Rhesus monkeys. *Lancet.* 3, 995, 1980. – 14. *Leverett, D. H., Featherstone, J. D. B., Proskin, H. M., Adair, S. M., Eisenberg, A. D., Mundorff-Shresta, S. A., Shields, C. P., Schaffer, C. L., Billings, R. J.*: Caries risk assesment by a cross-sectional discrimination modell. *J. Dent. Res.* 72, 529, 1993. – 15. *Löe, H., Silness, J.*: Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol. Scand.* 21, 533, 1968. – 16. *Maródi L.*: Immundeficienciák. Medicina, Budapest, 1988. 69–73. – 17. *Michalek, S. M., McGhee, J. R.*: Effective immunity to dental caries: passive transfer to rats of antibodies to *Streptococcus mutans* elicits protection. *Infect. Immun.* 17, 644, 1977. – 18. *Newman, H. N., Seymour, G. J., Challacombe, S. J.*: Immunglobulins in human dental plaque. *J. Periodont. Res.* 14, 1, 1979. – 19. *SAS/STAT User's Guide GLM-VARCOMP Version 6*, Fourth Edition, SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC 27513. – 20. *Silness, J., Löe, H.*: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand.* 22, 121, 1964. – 21. *Slots, J., Taubman, M. A.*: Contemporary oral immunology and microbiology. Mosby Year Book, Inc., St. Louis, Washington. D. C., Toronto, 1991. 86. – 22. *Teneuvo, J.*: Human saliva: Clinical chemistry and microbiology. II. CRC Press, Inc., Boca Raton, FL., 1989. 20. – 23. *Teneuvo, J.*: Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Comm. Dent. Oral. Epidemiol.* 25, 82, 1997.

Dr. Tar, I., dr. Nemes, É., dr. Nemes, J., dr. Alberth, M. and dr. Keszthelyi, G.: *The role of salivary immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) in caries in primary B-cell defects*

The role of salivary immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) in caries etiology is not yet clearly known. Our aim was to study whether there might be a connection between the amount of immunoglobulins in the saliva and caries prevalence. It was found that there was a significant difference ($p < 0,05$ or less) in secretory IgA, IgM, IgG levels, as well as DMF-T, DMF-S(approx) indices between selective IgA deficient, hypogammaglobulinemic, and healthy children, who had primary teeth.