



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Παθολογία Σκληρών Οδοντικών Ιστών

Ενότητα: Ο ρόλος των μικροβίων.

Ραχιώτης Χρήστος

Οδοντιατρική Σχολή

Ο ρόλος των μικροβίων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οδοντική τερηδόνα έχει σαν κύρια εκδήλωση την βαθμιαία καταστροφή των σκληρών οδοντικών ιστών. Κατά την τερηδονική εξεργασία συμβαίνει τοπική αφαλάτωση των σκληρών οδοντικών ιστών από οξέα, τα οποία παράγονται από μικρόβια. Για την πρόκληση της τερηδόνας έχουν επιπλέον ενοχοποιηθεί διαιτητικοί, περιβαλλοντικοί και πιθανά γενετικοί παράγοντες. Η παρουσία μικροβίων αποτελεί αναγκαία συνθήκη για την έναρξη της τερηδονικής εξεργασίας. Η ικανότητα των μικροοργανισμών να οδηγούν σε αποδόμηση των σκληρών οδοντικών ιστών εξαρτάται από τη δυνατότητά τους να οδηγούν σε πτώση του pH μετά από την προσφορά του κατάλληλου υδατανθρακικού υποστρώματος.

Ωστόσο, για να μπορέσουν κάποιοι μικροοργανισμοί να θεωρηθούν τερηδονογόνοι θα πρέπει να πληρούν κάποιες απαραίτητες προϋποθέσεις, όπως 1) ικανότητα να ζυμώνουν υδατάνθρακες και να παράγουν οξέα, 2) να παράγουν εξωκυττάριους ή/και ενδοκυττάριους πολυσακχαρίτες και 3) να συνεχίζουν να μεταβολίζουν τα σάκχαρα κάτω από ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως σε χαμηλό pH. (Loeshe, 1986)

Οι κύριοι μικροβιακοί παράγοντες, οι οποίοι πληρούν τα παραπάνω κριτήρια και ενοχοποιούνται στην παθογένεια της τερηδόνας είναι α) *στρεπτόκοκκοι της οικογένειας mutans* και ιδιαίτερα δύο στελέχη τους οι *S.mutans*, *S.sobrinus* και β) οι *λακτοβάκιλλοι ή γαλακτοβάκιλλοι*. Ωστόσο, και άλλα μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος όπως τα οξεόαντοχα *S. sanguis*, *S. gordonii* και *S. oralis* έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της τερηδόνας. (VanHoute, 1994)

ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟΙ MUTANS

Πρόκειται για Gram θετικούς (+) μικροοργανισμούς. Ανήκουν στις κατηγορίες των α, β και γ αιμολυτικών στρεπτόκοκκων. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η ζύμωση ποικιλίας υδατανθρακών, ευρύτερων από τα συνηθισμένα που ζυμώνουν τα Gram+ μικρόβια. Έχουν ταυτοποιηθεί στους *S.mutans* γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά και ζύμωση της γλυκόζης, της φρουκτόζης, της σακχαρόζης, της λακτόζης, της γαλακτόζης, της μανόζης, κελουλοβιόζης, των β-γλυκοσιδίων, της μαλτόζης, της ραφινόζης και της ριβουλόζης. (Ajdic και συν., 2002) Επιπλέον, ένζυμα για τη ζύμωση της μανιτόλης και της σορβιτόλης και η παραγωγή γλυκανών από την σακχαρόζη, έχουν αναγνωρισθεί. Τέλος, ένζυμα για τη μεταβολική οδό της πεντόζης-φωσφόζης έχουν βρεθεί, υποδηλώνοντας κατά αυτό τον τρόπο την ικανότητα τους να συνθέτουν και να χρησιμοποιούν πεντόζες.

Η μεταβολική οδός στη ζύμωση των υδατανθρακών από αυτή τη κατηγορία στρεπτόκοκκων ποικίλει ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες. Έτσι, το τελικό προϊόν του μεταβολισμού είναι το γαλακτικό οξύ, όταν οι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται σε περιβάλλον μεγάλης συγκέντρωσης σε γλυκόζη, ενώ παράγονται μεγάλες ποσότητες μυρμηκικού, ακετικού οξέος και αιθανόλης, όταν αναπτύσσονται σε περιβάλλον μικρής συγκέντρωσης σε γλυκόζη. (Carlsson και Griffith, 1974; Van der Hoeven, 1976)

Ο στρεπτόκοκκος *mutans* απομονώθηκε για πρώτη φορά από τερηδονικές βλάβες ανθρώπινων δοντιών το 1924 από τον J.K Clarke. Ονομάστηκε, έτσι, γιατί στη χρώση κατά gram, οι στρεπτόκοκκοι αυτοί εμφάνιζαν οβάλ σχήμα, αντί του κλασσικού στρογγυλού και θεωρήθηκαν μεταλλαγμένα (*mutan*) στελέχη των στρεπτόκοκκων (Clarke, 1924). Ο Clarke

συσχέτισε την ύπαρξη αυτών των μικροβίων με τη τερηδόνα, ωστόσο άλλοι ερευνητές της ίδιας εποχής δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν αυτή τη συσχέτιση.

Παρόλα αυτά, ο πρωταρχικός ρόλος αυτών των μικροβίων στην αιτιοπαθογένεια της τερηδόνας επιβεβαιώθηκε ύστερα από σαράντα χρόνια από την ανακάλυψή του Clark (Fitzgelard και Keyes, 1960; Krasse, 1966; Edwardson, 1968; Loesche και συν., 1975). Διαπιστώθηκε ότι σε αξενικά (ελεύθερα μικροβίων) πειραματόζωα δεν αναπτύσσεται τερηδόνα, έστω κι αν τρέφονται με τροφή πλούσια σε σάκχαρα. Αν, όμως, αυτά τα αξενικά πειραματόζωα συμβιώσουν με αντίστοιχα γνωτοβιοτικά (παρουσία μικροβίων) που αναπτύσσουν τερηδονικές βλάβες, τότε αναπτύσσεται τερηδόνα και στα αξενικά πειραματόζωα. Η επιμόλυνση με τερηδονογόνους μικροοργανισμούς μπορεί να συμβεί και ανάμεσα σε είδη που είναι διαφορετικά (λ.χ από ινδικά χοιρίδια σε ποντίκια). Επίσης, αν εμβολιαστούν σε αξενικά πειραματόζωα ενδοστοματικά, στρεπτόκοκκοι που προέρχονται από τερηδονικές αλλοιώσεις, τότε στα τελευταία εμφανίζεται τερηδόνα. Τέλος, σε ιστολογικές τομές αδαμαντίνης και οδοντίνης από τερηδονισμένες περιοχές, αλλά και σε καλλιέργειες από τις ίδιες βλάβες πιστοποιήθηκε η διείδυση των στρεπτοκόκκων.

Στην πραγματικότητα με το όνομα *S.mutans* αναφέρεται μια ομάδα στρεπτόκοκκων της στοματικής κοιλότητας, η οποία εμφανίζει ορολογική, βιοχημική και γενετική ετερογένεια (Bratthall, 1970; Coycendall, 1970; Dunny και συν., 1973, Perch και συν., 1974). Έχουν αναγνωριστεί, με μελέτες υβριδισμού του DNA, επτά (7) γενετικοί τύποι, οι *S.mutans*, *S.sobrinus*, *S.cricetus*, *S.ferus*, *S.rattus*, *S. downei* και *S.macacae*. Τα ονόματά τους, τα έχουν πάρει από τα θηλαστικά, στα οποία πρώτα απομονώθηκαν. Ο *S.mutans* απομονώθηκε στον άνθρωπο και αντιστοιχεί στο στέλεχος που είχε πρωτοπεριγράψει ο Clarke. Οι *S.rattus* και *S.cricetus* απομονώθηκαν στα εργαστηριακά πειραματόζωα, κουνέλια και χάμστερς, αντίστοιχα. Ωστόσο,

αυτά τα στελέχη περιστασιακά έχουν απομονωθεί σε ανθρώπινες οδοντικές μικροβιακές πλάκες (Hamada και Slade, 1980; Killian και συν., 1979). Οι *S.ferus* απομονώθηκαν από άγρια στελέχη σε πειραματόζωα-κουνέλια οι *S.macacae* και οι *S. downei* απομονώθηκαν σε χιμπατζίδες. Έτσι, έχουν αναγνωριστεί οκτώ (8) ορότυποι με βάση τα επιφανειακά υδατανθρακικά αντιγόνα που περιέχουν, που συμβολίζονται με τα γράμματα του λατινικού αλφαβήτου *a-b-c-d-e-f-g-h*.

Οι *S.mutans*, *S.sobrinus*, *S.rattus*, *S. downei* και *S.cricetus* έχει δειχθεί ότι είναι τερηδογόνοι σε ζωικά μοντέλα (Loesche, 1982) Αυτή η ομοιότητα στην παθογένεια τους έχει οδηγήσει στην επικράτηση του ονόματος *S.mutans* για όλους τους στρεπτόκοκκους. Αυτό, όμως, είναι εσφαλμένο και προκαλεί σύγχυση. Έτσι, για παράδειγμα σε παιδιά από την Τανζανία, τα οποία ήταν ελευθέρως τερηδόνας, απομονώθηκαν στελέχη των *S.mutans* σε μεγάλο αριθμό (Killian και συν., 1979). Αυτό, όμως, έρχεται σε αντίθεση με την άποψη της γενικής παρατήρησης ότι ο αριθμός *S.mutans* σχετίζεται με την εμφάνιση της τερηδόνας. Από την ανάλυση της οδοντικής μικροβιακής πλάκας (ΟΜΠ) διαπιστώθηκε ότι σε ποσοστό 83% τα στελέχη εμφάνιζαν τον ορότυπο *b* και το υπόλοιπο είχαν ορότυπο *d*. Σύμφωνα με τους όροτυπους αυτούς, οι ασθενείς αυτοί είχαν τα στελέχη *S.rattus* και *S.sobrinus* και όχι τους *S.mutans*. Αντίθετα, με τους *S.mutans*, τα στελέχη *S.rattus*, εξαιτίας του γεγονότος ότι υδρολύουν την αργινίνη είναι ελάχιστα οξεοπαραγωγά και δεν μειώνουν το pH κάτω από το κρίσιμο όριο, ώστε να αρχίσει η απασβεστίωση των σκληρών οδοντικών ιστών, με αποτέλεσμα να είναι ελάχιστα τερηδογόνα (Denepitiya και Kleinberg, 1984).

Στον πίνακα (1) περιγράφονται τα διάφορα χαρακτηριστικά των στρεπτοκόκκων *mutans*.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της ομάδας των στρεπτοκόκκων

Χαρακτηριστικά						
SM	Τερεθδογονοί		G-C* DNA (%mol)	ορότυποι	Υδατάνθρακες κυτταρικού τοιχώματος	Κύρια γλυκάνη**
	Ζώα	Άνθρωπο				
<i>S.mutans</i>	+	+	36-38	<i>c, e, f</i>	γλυκόζη, ραμνόζη	Δ>M
<i>S.sobrinus</i>	+	?	44-46	<i>d, g, h</i>	γλυκόζη, γαλακτόζη, ραμνόζη	M>Δ
<i>S.cricetus</i>	+	-	42-44	<i>a</i>	γλυκόζη, γαλακτόζη, ραμνόζη	M>Δ
<i>S.rattus</i>	+	-	41-43	<i>b</i>	γαλακτόζη, ραμνόζη	Δ>M
<i>S.ferus</i>	-	-	43-45	<i>c</i>	?	
<i>S.macacae</i>	?	?	35-36	<i>c</i>	γλυκόζη, ραμνόζη	
<i>S. downei</i>	+	-	40-46	<i>d, g, h</i>	γλυκόζη, γαλακτόζη, ραμνόζη	M>Δ

* G, C: γουανίνη και κυτοσίνη

** Δ: δεξτράνη (υδατοδιαλυτή γυκάνη), M: μουτάνη (μη υδατοδιαλυτή γυκάνη)

Η ταυτοποίηση της βακτηριακής ειδικότητας στην οδοντική τερηδόνα, είναι δύσκολο να δειχθεί λόγω της πολυπλοκότητας και της διαφοροποίησης της μικροβιακής χλωρίδας του στόματος και των οικολογικών αιτιολογικών παραγόντων. Έτσι, οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν μπόρεσαν να δείξουν ποια από τα στελέχη των στρεπτόκοκκων σχετίζονται με την τερηδόνα. Ωστόσο, βασιζόμενοι σε επιδημιολογικές μελέτες, έχει δειχτεί ότι οι *S. mutans* αποτελούν το 74-100% του αριθμού των στρεπτόκοκκων σε δείγματα ΟΠΜ διαφόρων πληθυσμών. Ο *S. mutans* έχει συνδεθεί με την παρουσία και την έναρξη των τερηδονικών αλλοιώσεων των λείων επιφανειών, οπών και σχισμών καθώς και για την τερηδόνα ρίζας.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι κυριότερες επιδημιολογικές μελέτες που περιγράφουν τη συχνότητα κατανομής των στρεπτοκόκκων

Πίνακας 2. Συχνότητα κατανομής των στρεπτοκόκκων ανάμεσα σε διάφορους πληθυσμούς.

Πληθυσμός (αριθμός ατόμων)	% αναλογία του πληθυσμού ή του δείγματος επιλογής				Πολλαπλή Χλωρίδα
	<i>s. mutans</i> (c/e/f)	<i>s. sobrinus</i> (d/g)	<i>s. rattus</i> (b)	<i>s. cricetus</i> (a)	
ΗΠΑ					
βρέφη (53)	74	22	0	0	7
6-ετών παιδιά (31)	95	0.4	0.4	0	0
	>90	0	0	0	>25
Hawaiian παιδιά (55)					
νεοσύλλεκτοι (273)	90	12	2	0	8
νεοσύλλεκτοι CF (77)	96	10	0	16	12
νεοσύλλεκτοι CA (22)	83	4	0	0	14
Canadian παιδιά (104)	91	5	0	0	18
Ευρώπη	97	3	0	0	
Dutch military CF (20)					
Dutch military CA (20)					
Several countries (115)	80	5	0	0	15
Ασία	100	40	0	0	40
	56	52	8	3	
Japanese βρέφη (22)	82	36	0	0	
Japanese παιδιά (10)	>90	30	0	0	
Japanese 10-25 yr (40)	25	45	5	3	
Chinese προσχολικής ηλικίας (242)	58	41	0.2	0	
Αφρική-Άπω Ανατολή					
Egyptian 11-25 yr (20)	10	45	50	50	
Saudi Arabian ενήλικες (217)	76	53	0	0	49
Mozambique (462)	81	26	83		19
Tanzanian παιδιά CF (15)	0	17	20		
Brazilians 10-21 yr (20)				0	>33

Columbia 8-14 yr (111)	65	35	0	0
Australians 10-25 yr (40)	>65	25	0	0
	30	35	0	0

Από τον παραπάνω πίνακα φαίνεται ότι οι *S.mutans* (ορότυποι c/e/f) και *S.sobrinus* (ορότυποι d/g) απαντώνται συχνότερα στον άνθρωπο. Ο *S.mutans* προτιμά να αναπτύσσεται σε οδοντικές επιφάνειες, παρά στο στοματικό βλεννογόνο. Εγκαθίσταται στα πρώτα 1-4 χρόνια της ζωής του ανθρώπου, με την ανατολή των πρώτων δοντιών και εξαφανίζεται από το στόμα με την εξαγωγή όλων των δοντιών (Carlson et al., 1975; Masuda et al., 1979). Πιστεύεται ότι η μητέρα αποτελεί τη σπουδαιότερη πηγή μόλυνσης και εγκατάστασης του βακτηρίου στα βρέφη (Kohler et al., 1978; Masuda et al., 1985).

ΓΑΛΑΚΤΟΒΑΚΙΛΛΟΙ

Οι λακτοβάκιλλοι ή γαλακτοβάκιλλοι είναι μια ομάδα μικροβίων που εμφανίζει τερηδονικό δυναμικό, μικρότερο όμως εκείνου των στρεπτόκοκκων.

Διαιρούνται σε δύο ομάδες:

1) Ομοζυγωτικά είδη, τα οποία παράγουν κυρίως γαλακτικό οξύ (65%) από την ζύμωση της γλυκόζης (λ.χ. *L.acidophilus*, *L.casei*).

2) Ετεροζυγωτικά είδη, τα οποία εκτός από γαλακτικό οξύ, παράγουν σημαντικές ποσότητες οξεικού οξέος, αιθανόλης και CO₂ (λ.χ. *L.fermentum*).

Σήμερα, πιστεύεται ότι οι γαλακτοβάκιλλοι αποτελούν δευτερεύοντες αιτιολογικούς παράγοντες της τερηδόνας. Και αυτό γιατί δεν έχουν βρεθεί σημαντικές ποσοτικές διαφορές ανάμεσα σε τερηδονισμένες και υγιείς περιοχές.

Επίσης, δεν έχουν απομονωθεί σε περιοχές με αρχική προσβολή τερηδόνας, αλλά σε περιοχές με εξελιγμένη βλάβη. Έτσι, θεωρούνται ότι συνδέονται με την εξέλιξη των βλαβών και την προχωρημένη τερηδόνα. Άλλοι τερηδονοπαθογόνοι μικροοργανισμοί

ΑΛΛΟΙ ΤΕΡΗΔΟΠΑΘΟΓΟΝΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

Η ύπαρξη των βακτηρίων είναι απαραίτητη για την έναρξη και την εξέλιξη της τερηδόνας, ενώ παράλληλα οι *mutans streptococci* και οι γαλακτοβάκιλλοι εμφανίζουν οξεοπαραγωγική δραστηριότητα, αλλά και οξυάντοχη συμπεριφορά. Τα χαρακτηριστικά τους αυτά οδήγησαν στη συσχέτισή τους, όπως προαναφέρθηκε, με την πρόκληση τερηδόνας, με αποτέλεσμα τη διατύπωση της θεωρίας περί ειδικής μικροβιακής πλάκας. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η αντιμετώπιση των συγκεκριμένων μικροβιακών στελεχών που εμπλέκονται στην πρόκληση της τερηδόνας θα οδηγούσε και στην εξάλειψη της νόσου.

Όμως οι προαναφερθέντες μικροοργανισμοί δεν είναι τα μόνα μέλη της οικογενούς στοματικής μικροβιακής χλωρίδας που έχουν την ικανότητα να παράγουν όξινους μεταβολίτες. Ερευνητικά δεδομένα των van Houte και συν. καταδεικνύουν την οξεοπαραγωγική ικανότητα ποικίλων άλλων μικροοργανισμών που απαρτίζουν την μικροχλωρίδα της στοματικής κοιλότητας συμπεριλαμβανομένων των στρεπτόκοκκων που δεν ανήκουν στην οικογένεια των *mutans* όπως οι *S. gordonii*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. milleri* και *S. anginosus*. Αντίστοιχη ικανότητα επιδεικνύουν ορισμένοι ακτινομύκητες και *bifidobacteria*. Μάλιστα φαίνεται ότι η ικανότητα των βακτηρίων που δεν ανήκουν στην οικογένεια των *streptococcus mutans* να παράγουν οξέα είναι μεταβαλλόμενη ανάλογα με την

έκταση της τερηδονικής βλάβης (Van Houte και συν. 1991; van Houte και συν. 1994; van Houte και συν. 1996).

Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η γενετική ανάλυση σε δείγματα οδοντικής μικροβιακής πλάκας έδειξε τη συσχέτιση των *A. gerensceriaea*, *S. mutans*, *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *S. salivarius*, *S. constellatus*, *S. parasanguis* και *L. fermentum* με την ύπαρξη τερηδονικών βλαβών. Παράλληλα ο *A. gerensceriaea* και άλλοι ακτινομόκητες φαίνεται να σχετίζονται με την έναρξη των τερηδονικών βλαβών, καθώς εντοπίζονται στην οδοντική μικροβιακή πλάκα που καλύπτει αρχόμενες τερηδονικές βλάβες (Becker και συν. 2002).

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΤΕΡΗΔΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΩΝ ΚΑΙ ΓΑΛΑΚΤΟΒΑΚΙΛΛΩΝ

Η οδοντική τερηδόνα γίνεται κλινικά αναγνωρίσιμη, με το σχηματισμό κοιλότητας στην οδοντική επιφάνεια. Ωστόσο, ο σχηματισμός της κοιλότητας είναι από τις τελευταίες εκδηλώσεις στην παθογένεια της τερηδόνας, αφού προηγούμενα έχει προηγηθεί η κλινικά ανιχνεύσιμη υποεπιφανειακή βλάβη, η λευκή κηλίδα και ακόμα προγενέστερη η υποεπιφανειακή απασβεστίωση, η οποία και μπορεί να ανιχνευθεί μόνο μικροσκοπικά.

Από διαγνωστική και θεραπευτική σκοπιά, η τερηδονική βλάβη θα μπορούσε να ανιχνευτεί στο στάδιο της λευκής κηλίδας. Αυτό, όμως, δεν μπορεί να επιτευχθεί

με αυστηρά μετρήσιμα-προσδιορίσιμα κριτήρια, αφού ούτε όλες οι λευκές κηλίδες καταλήγουν σε σχηματισμό κοιλότητας, αλλά και δύσκολες ανιχνεύσιμες είναι κατά την οδοντιατρική εξέταση στις οπές και σχισμές του δοντιού και στις όμορες επιφάνειες. Έτσι, σε κάποιες μικροβιολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί, υπάρχει το ενδεχόμενο η μικροβιακή χλωρίδα που συνδέεται με την τερηδόνα, να είναι το αποτέλεσμα και όχι η αιτία του σχηματισμού της κοιλότητας.

Οι κυρίως χρησιμοποιούμενοι τύποι μελετών, μέχρι σήμερα, για τον προσδιορισμό της σχέσης μικροβιακής χλωρίδας και τερηδόνας είναι οι μελέτες κοορτών και οι προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες η μικροβιακή σύνθεση της ΟΜΠ σχετίζεται με την κατάσταση της υποκείμενης οδοντικής επιφάνειας. Στις μελέτες κοορτών, σε εξ αρχής προσδιορισμένες επιφάνειες που εμφάνιζαν τερηδόνα, γινόταν συλλογή ΟΜΠ σε δεδομένη χρονική στιγμή και σχετίζονταν η μικροβιακή σύνθεση της ΟΜΠ με τη τερηδονική κατάσταση της οδοντικής επιφάνειας. Ένας σημαντικός περιορισμός αυτού του τύπου των μελετών είναι ότι δεν μπορεί κανείς να διακρίνει με ασφάλεια αν η δεδομένη παρουσία των συγκεκριμένων μικροβίων είναι η αιτία της τερηδόνας ή το αποτέλεσμα της βλάβης. Για αυτό το λόγο αυτές οι μελέτες είναι κατάλληλες για τη διατύπωση μόνο συσχετίσεων. ΣΧΗΜΑ

Αντίθετα, στις προοπτικές μελέτες γίνεται, για μια προκαθορισμένη χρονική περίοδο, περιοδική συλλογή δειγμάτων ΟΜΠ από οδοντικές επιφάνειες που αρχικά είναι υγιείς,. Στη συνέχεια, η μικροβιακή χλωρίδα συγκρίνεται α) στην ίδια περιοχή, πριν και μετά την εμφάνιση της τερηδονικής βλάβης και β) σε διαφορετικές

επιφάνειες που εμφάνισαν τερηδόνα και σε αυτές που έμειναν ελεύθερες τερηδόνας στην περίοδο της μελέτης. Αυτού του τύπου οι μελέτες είναι οι πλέον κατάλληλες για την διατύπωση αιτιολογικών σχέσεων, αλλά μειονεκτούν στο ότι είναι δύσκολες στο σχεδιασμό και την εκτέλεση.

Ένα κύριο πρόβλημα στις μικροβιολογικές μελέτες της τερηδόνας είναι η έλλειψη του ακριβούς προσδιορισμού της έναρξης του σχηματισμού της βλάβης και της ενεργότητας των βλαβών που εμφανίζουν απασβεσίωση. Εξαιτίας, της δυναμικής φύσης της τερηδονικής εξεργασίας, ο ρυθμός απώλειας μεταλλικών στοιχείων ποικίλει, όχι μόνο ανάμεσα σε διαφορετικές βλάβες, αλλά και στην ίδια τη βλάβη. Αυτός ο ρυθμός εξαρτάται κύρια από τη μεταβολική ενεργότητα της μικροβιακής χλωρίδας.

Μικροβιολογία τερηδόνας της αδαμαντίνης

Οι οπές και οι σχισμές είναι οι πιο ευαίσθητες περιοχές του δοντιού σε τερηδονική προσβολή. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε αυτές τις περιοχές υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των στρεπτοκόκκων *mutans* και της τερηδόνας. Σε μια προοπτική μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των *S.mutans* αυξάνονται σημαντικά, κατά την τερηδονική εξεργασία (Loesche και Straffon, 1979). Επιπρόσθετα, σε αυτές τις περιοχές βρέθηκαν σχετικά υψηλά επίπεδα γαλακτοβάκιλλων. Άλλη, παρόμοιου τύπου μελέτη (Loesche και συν., 1984) επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα, και έδειξε ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ *S.mutans* και έναρξης των τερηδονικών βλαβών. Επιπρόσθετα, φανέρωσε αυξημένα επίπεδα και γαλακτοβάκιλλων και μάλιστα αυτές οι περιοχές είχαν την ανάγκη μελλοντικής αποκατάστασης.

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη (Lang και συν., 1987) που έγινε σε παιδιά από την Ελβετία, ηλικίας 7-8 ετών, βρέθηκε ότι τόσο στις οπές και σχισμές, όσο και στις λείες επιφάνειες των πρώτων προγομφίων, στις οποίες διαπιστώθηκε απομεταλλικοποίηση, χωρίς το σχηματισμό κοιλότητας, είχαν σε μεγάλο αριθμό αποικίες *S.mutans* (10^4 - 10^5 cfu/ml) σε χρονικό διάστημα 12-18 μηνών πριν την κλινική διάγνωση της τερηδόνας. Σε αυτή τη μελέτη τα ποσοστά των *S.mutans* αυξάνονται 6-9 μήνες πριν την ανίχνευση των βλαβών και φτάνουν το 11-18% και 10-12% του συνολικού αριθμού των στρεπτόκοκκων της χλωρίδας των οπών και των σχισμών, αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι όταν ορισμένες από τις αρχόμενες βλάβες επαναμεταλλικοποιούνται, σε αυτές τις περιπτώσεις, τα επίπεδα των *S.mutans* μειώνονται δραματικά από 20% της συνολικής μικροβιακής χλωρίδας των στρεπτόκοκκων στο 2-5%.

Σε άλλη μελέτη (Huis in't Veld και συν., 1979) σε Δανούς νεοσύλλεκτους, ηλικίας 18-20 ετών, βρέθηκαν επίπεδα *S.mutans* που κυμαινόταν σε ποσοστά από 40 έως 86% σε περιοχές που ήταν ελεύθερες τερηδόνας και σε περιοχές με τερηδονική αλλοίωση, αντίστοιχα.

Ένα σοβαρό πρόβλημα με τις μελέτες των όμορων επιφανειών, είναι η δυσκολία στην ακριβή διάγνωση των αρχόμενων βλαβών, καθώς και το ότι κατά τη συλλογή της ΟΜΠ αφαιρείται αναπόφευκτα το σύνολο της, συμπεριλαμβανομένων απομεταλλικοποιημένων αλλά και υγιών περιοχών .

Σε μια μελέτη κοορτών στη Μ. Βρετανία σε παιδιά 11-15 ετών, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα *S.mutans* και στην ανάπτυξη των τερηδονικών βλαβών. (Hardie, 1977) Ωστόσο, σε μερικές περιοχές βρέθηκε μεγάλος

αριθμός *S.mutans*, χωρίς να υπάρχει ακτινογραφική τεκμηρίωση της απομεταλλικοποίησης, ενώ σε άλλες περιοχές αναπτύχθηκαν βλάβες, χωρίς την ύπαρξη μεγάλου αριθμού *S.mutans*. Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι *S.mutans* είναι παρόντες σε κάποιες περιοχές, για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε μεγάλο αριθμό, χωρίς, όμως, να αναπτύσσονται τερηδονικές βλάβες, καταδεικνύοντας κατά αυτό το τρόπο την πολυπλοκότητα της αιτιοπαθογένειας της τερηδόνας.

Μικροβιολογία τερηδόνας της ρίζας και της οδοντίνης

Τερηδόνα οδοντίνης

Σε προχωρημένες τερηδονικές βλάβες, σε σημαντικό βαθμό υπερέιχαν οι *S.mutans*, ενώ οι γαλακτοβάκιλλοι ήταν περισσότερο κοινοί σε περιοχές που η οδοντίνη ήταν μαλακή και νεκρωτική (Schupbach και συν., 1996). Άλλες μελέτες αναφέρουν υψηλά επίπεδα γαλακτοβάκιλλων και Gram+ κόκκων στην τερηδονισμένη οδοντίνη, συμπεριλαμβανομένου τον *A.israeli* και τον *A.gerencseriae*. (Beighton και συν., 1993; Brailsford και συν., 1999) Επίσης, ανευρέθηκαν Gram - αναερόβια μικρόβια, σε μικρά ποσοστά. Πιθανά ο ρόλος τους να σχετίζεται με πρωτεολυτικές και κολλαγονολυτικές δραστηριότητες, με συνέπεια την αποδόμηση του οργανικού υποστρώματος της οδοντίνης.

Μια μελέτη *in situ* έδειξε ότι το μεγαλύτερο ρυθμό απομεταλλικοποίησης τον εμφανίζουν περιοχές που αποικίζονται από οξεοπαραγωγά μικρόβια, όπως ακτινομήκυτες σε συνδυασμό με *S.mutans* και γαλακτοβάκιλλους. (Nygard και Kilian, 1990) Αντίθετα, βλάβες με μικρότερο ρυθμό απομεταλλικοποίησης, περιέχουν περισσότερο πολύπλοκη χλωρίδα, η οποία συμπεριλαμβάνει τόσο οξεοπαραγωγά

μικρόβια, όπως ακτινομήκυτες, *S.mutans* και γαλακτοβάκιλλους, όσο και μικρόβια που μεταβολίζουν το γαλακτικό, όπως οι *veillonella*. Αυτές οι διαφορές στη μικροβιακή χλωρίδα, αναφορικά με τον τύπο μεταβολισμού των οξέων και το οξεοπαραγωγό δυναμικό, αντανακλούν και σε διαφορές στην οικολογία των βλαβών. Για αυτό το λόγο, προκειμένου να γίνουν κατανοητές οι οικολογικές συνθήκες της τερηδόνας, είναι απαραίτητη η πλήρης συλλογή της μικροβιακής χλωρίδας σε κάθε περιοχή.

Τερηδόνες ρίζας

Παλαιότερες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούσαν ζωικά μοντέλα και επιδημιολογικά δεδομένα υποστήριζαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τερηδόνας της ρίζας και Gram + νηματοειδών βακτηριδίων των ακτινομηκύτων. Ωστόσο, νεώτερες μελέτες δεν διαπίστωσαν μια τέτοια συσχέτιση.

Σε μελέτες κοορτών ΟΜΠ από τερηδόνες ρίζας, *S.mutans*, καθώς και γαλακτοβάκιλλοι, απομονώθηκαν συχνότερα, αλλά και σε μεγαλύτερες αναλογίες, συγκρινόμενες με δείγματα ΟΜΠ από υγιείς επιφάνειες ρίζας (Billings και συν., 1985; Bowden και συν., 1990; van Houte, 1990). Όπως, προαναφέρθηκε και στη τερηδόνα της αδαμαντίνης, αυτή η συσχέτιση δε είναι απόλυτη. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι υψηλά επίπεδα *S.mutans* απομονώνονται και από υγιείς επιφάνειες ρίζας (Brown και συν., 1986; Keltjens και συν., 1987). Επίσης, σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώνονται διαφορές στην αναλογία των *S.mutans* ανάμεσα σε υγιείς και τερηδονισμένες ριζικές επιφάνειες. (Ellen και συν., 1985; Emilson και συν., 1988)

Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, για λόγους απλούστευσης, χρησιμοποιήθηκαν επιλεκτικά μέσα καλλιέργειας, τα οποία, όμως, είναι ικανά να καλλιεργήσουν περιορισμένο αριθμό βακτηρίων της συνολικής μικροβιακής χλωρίδας. Πρόσφατες μελέτες, με τη χρήση μη επιλεκτικών μέσων καλλιέργειας και αναεροβίων τεχνικών, έδειξαν ότι η χλωρίδα της τερηδόνας της ρίζας είναι πιο πολύπλοκη (Nygad και Kilian, 1990; Schupbach και συν., 1995) Σε αυτές τις μελέτες, εκτός από *S.mutans* και γαλακτοβάκιλλους, απομονώθηκαν και άλλα είδη, τα οποία ανήκουν στους ακτινομήκυτες, στη *candida*, τις *veillonella*, *rothia*, *bifidobacterium*, εντερόκκοκους και Gram-. Ωστόσο, υπάρχει και μελέτη όπου δεν καταδείχτηκε διαφορά στη χλωρίδα ανάμεσα σε υγιείς και τερηδονισμένες επιφάνειες ρίζας (Scheie και συν., 1996).

Νεώτερες απόψεις για το ρόλο των μικροβίων στην ανάπτυξη της τερηδόνας

Μέχρι πρόσφατα επικρατούσαν δύο θεωρίες, όσον αφορά στο ρόλο της μικροβιακής χλωρίδας στην παθογένεια της τερηδόνας. Η υπόθεση της *ειδικής μικροβιακής πλάκας*, όπου συγκεκριμένοι τύποι μικροβίων από το σύνολο της ΟΜΠ είναι ενεργοί και εμπλέκονται στις τερηδονικές διεργασίες. Σύμφωνα, με αυτή την υπόθεση, με στρατηγικές αντιμετώπισης και πρόληψης αυτών των λίγων μικροβιακών παραγόντων, κάλλιστα θα μπορούσε να ελεγχθεί η νόσος. Αντίθετα, η υπόθεση της *μη ειδικής μικροβιακής πλάκας* θεωρεί ότι η νόσος είναι η έκβαση της συνολικής μεταβολικής ενεργότητας της ΟΜΠ. Έτσι, κατά αυτό τον τρόπο ένα ετερογενές μίγμα μικροβίων δυνητικά παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της

νόσου. Η ύπαρξη πολλαπλών βακτηρίων που μπορούν να παράγουν οξέα αιτιολογεί την διατύπωση της θεωρίας περί μη-ειδικής μικροβιακής πλάκας. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή η συνολική μεταβολική ενεργότητα της μικροχλωρίδας καθορίζει την ανάπτυξη τερηδονικών βλαβών. Συνεπώς η μείωση του συνολικού μικροβιακού φορτίου είναι το μέσο για την αποφυγή ανάπτυξης τερηδονικών βλαβών (Loesche 1986).

Η σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας δεν είναι σταθερή και εμφανίζει δυναμικό ανάπτυξης και τροποποίησης εφόσον μεταβληθούν οι περιβαλλοντικές συνθήκες. Η υπερπροσφορά υδατανθράκων επάγει τη διαφοροποίηση της μικροβιακής χλωρίδας και την επικράτηση μικροβιακών στελεχών με μεγαλύτερη οξεοπαραγωγική ικανότητα. Μάλιστα το ποσοστό των μικροβίων με μεγάλη ικανότητα αποθήκευσης πολυ-σακχαριτών αυξάνεται. Συνεπώς στην εξέλιξη των τερηδονικών βλαβών το ίδιο το υπόστρωμα επηρεάζει τη σύνθεση, αλλά και τη μεταβολική δραστηριότητα των οξεοπαραγωγικών μικροβίων (Lingstrom και συν. 2000; van Ruyven και συν. 2000). Τα παραπάνω καταδεικνύουν ότι η σχέση της διατροφής και της μικροβιακής χλωρίδας είναι σύνθετη και πολυεπίπεδη.

Αντίστοιχη μεταβολή στη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας συμβαίνει και σε ό,τι αφορά στην επικράτηση γενοτυπικών μορφών των βακτηρίων με μεγαλύτερη ικανότητα επιβίωσης στο όξινο περιβάλλον. Μάλιστα οι *in vitro* μελέτες επισημαίνουν τη διαφορετική σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας ανάλογα με το pH (Beighton 2005).

Η τερηδόνα αποτελεί όπως προαναφέρθηκε τη συνισταμένη ποικίλλων παραγόντων. Η σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας αποτελεί ένα

δυναμικό σύστημα επηρεαζόμενο από το περιβάλλον και την προσφορά υποστρώματος. Παράλληλα, η ικανότητα των βακτηρίων να επάγουν την πρόκληση τερηδονικών βλαβών μέσω της παραγωγής όξινων μεταβολιτών είναι μεταβαλλόμενη και πολυσύνθετη. Συνεπώς, η συσχέτιση της τερηδόνας με συγκεκριμένα μικροβιακά είδη αποτελεί μια υπεραπλούστευση των σύνθετων διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα στην μικροχλωρίδα της στοματικής κοιλότητας.

Τα παραπάνω οδηγούν στην διατύπωση της θεωρίας μείγματος βακτηρίων ή οικολογικής θεωρίας σύμφωνα με την οποία στόχος πρέπει να είναι η αποκατάσταση των μεταβολών του περιβάλλοντος της στοματικής κοιλότητας που επιτρέπουν την ανάπτυξη της αλληλουχίας των γεγονότων που οδηγούν στην ανάπτυξη των τερηδονικών βλαβών (Kleinberg 2002).

(Εικόνα 4, από Marsh, 1994)

Μεγάλη συγκέντρωση

Ουδέτερο pH

υγεία

Περιβαλλοντικές

Αλλαγή οικολογικής

stress

αλλαγές

κατεύθυνσης

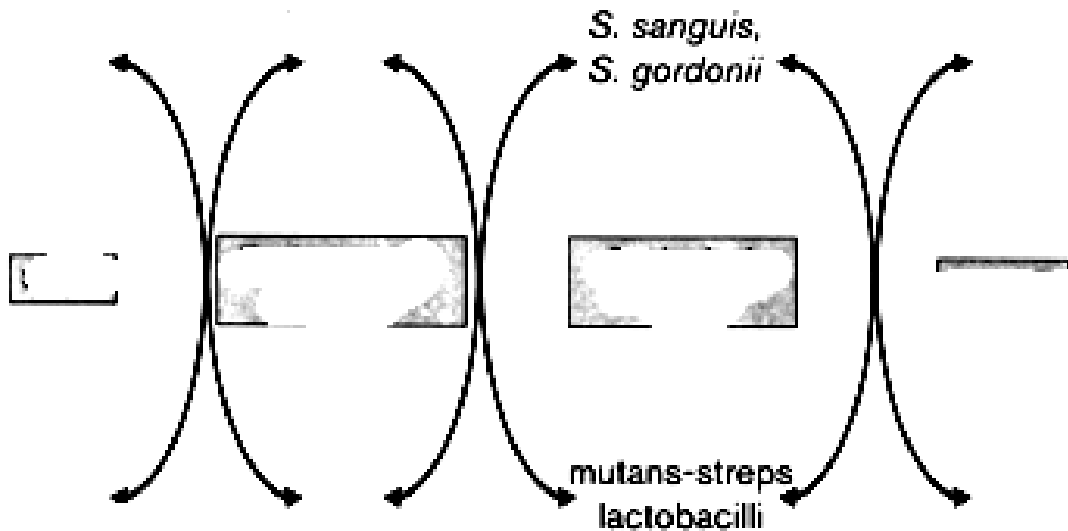
νόσος

Παραγωγή

τερηδόνα

χαμηλό pH

Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση της υπόθεσης της οικολογικής πλάκας



Αυτή η υπόθεση προσπαθεί να συγκεράσει τις δύο προηγούμενες θεωρήσεις. Σύμφωνα με αυτή μικροοργανισμοί που συνδέονται με την τερηδόνα μπορεί να υπάρχουν και σε υγιείς περιοχές σε χαμηλά, όμως, επίπεδα, τα οποία και δεν είναι κλινικά ανιχνεύσιμα. Η νόσος είναι το αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας της μικροβιακής χλωρίδας, εξαιτίας αλλαγών στο τοπικό μικροπεριβάλλον. Με βάση αυτή τη θεωρία θα μπορούσαν να εξηγηθούν τα παράδοξα ευρήματα σε κάποιες από τις προαναφερόμενες μελέτες, όπου ο υψηλός αριθμός στρεπτοκόκκων *S. mutans*, δεν συνοδευόταν και με απασβεσίωση στην υποκείμενη οδοντική ουσία.

Το φαινόμενο θα μπορούσε να οφείλεται είτε στη δομή των βιοϋμενίων, είτε στην παρουσία μικροβίων που καταναλώνουν το γαλακτικό οξύ, είτε στην παραγωγή

αλκαλίων από άλλα μικρόβια. Επίσης, θα μπορούσε να αποδοθεί στην επίδραση της διατροφής και στη χημική σύνθεση των οδοντικών ιστών. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα πιστοποιούν ότι η τερηδόνα είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο και μόνο ένα δυναμικό μοντέλο θα ήταν ικανό να εξηγήσει τις αλλαγές που υπεισέρχονται στην οικολογία της ΟΜΠ και οι οποίες οδηγούν στην ανάπτυξη της τερηδόνας. Επίσης, αυτό το μοντέλο θα εξηγούσε και τη δυναμική σχέση που υπάρχει ανάμεσα στη μικροβιακή χλωρίδα και τον ξενιστή.

Κατά αυτό τον τρόπο ο κλινικός οδοντίατρος δεν θα έπρεπε να θεραπεύει το τελικό αποτέλεσμα της νόσου, που είναι ο σχηματισμός κοιλότητας, αλλά θα έπρεπε να αξιολογεί και να επεμβαίνει σε όλους εκείνους τους παράγοντες, που αν έμεναν ανεπηρέαστοι, θα οδηγούμαστε σε μεγαλύτερη συχνότητα νόσου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ajdic D, McShan WM, McLaughlin RE, Savic G, Chang J, Carson MB, Primeaux C, Tian R, Kenton S, Jia H, Lin S, Qian Y, Li S, Zhu H, Najjar F, Lai H, White J, Roe BA, Ferretti JJ (2002). Genome sequence of *Streptococcus mutans* UA159, a cariogenic dental pathogen. *Proc Natl Acad Sci* 99:14434-9.
2. Beighton D, Hayday H, Russell RRB, Whiley RA.(1984) *Streptococcus macacae* sp. nov. from dental plaque of monkeys (*Macaca fascicularis*). *Int. J. Syst. Bacteriol* 34:332-335.
3. Beighton D, Lynch E, Heath MR (1993). A microbiological study of primary root caries lesions with different treatment needs. *J Dent Res* 72: 623-9.
4. Billings RJ, Brown IR, Raster AG (1985). Contemporary treatment strategies for root surface dental caries. *Gerodontology* 1; 20-7.
5. Bowden GHW, Ekstrand I, McNaughton B, Challacombe S (1990) The association of selected bacteria with the lesions of root surface caries. *Oral Microbiol Immunol* 5: 345-51.
6. Brailsford SR, Tregaskis RB, Leftwich HS, Beighton D (1999). The predominant *Actinomyces* spp. isolated from infected dentin of active root caries lesions. *J Dent Res* 78: 1525-34.
7. Bratthall D (1970). Demonstration of five serological groups of streptococcal strains resembling *Streptococcus mutans*. *Odontol Revy* 21:143-52.
8. Brown RL, Billings RJ, Kasler AG (1986). Quantitative comparisons of potentially cariogenic microorganisms cultured from noncarious and carious root and coronal tooth surfaces. *Infect Immunol* 11: 765-70.

9. Carlson J, Grahnen H, Jonsson G (1975). Lactobacilli and streptococci in the mouth of children. *Caries Res* 9: 333-339
10. Carlsson J and Griffith CJ (1974). Fermentation products and bacterial yields in glucoselimited and nitrogen-limited cultures of streptococci. *Arch. Oral Biol* 19:1105-1109.
11. Clarke JK. On the bacterial factor in the etiology of dental caries. *Br J Exp Pathol* 1924;5:141-46
12. Coykendall A (1970). Base composition of DNA isolated from cariogenic streptococci. *Arch Oral Biol* 15:365-68
13. Coykendall A (1977). Proposal to elevate the subspecies of *s.mutans* to species status ased on their molecular composition. *Int J Syst Bacteriol* 27:26-30
14. Coykendall A, Bratthall LD, O'Connor K, Dvarskas RA. (1976) Serological and genetic examination of some nontypical *Streptococcus mutans* strains. *Infect. Immun* 14:667-670
15. Denepitiya L and Kleinberg I. (1984). A comparison of the acid-base and aciduric properties of various serotypes of the bacterium *Streptococcus mutans* associated with dental plaque. *Arch. Oral Biol.* 29:385-394.
16. Dunny GM, Birch N, Hascall G, Clewell DB (1973). Isolation and characterization of plasmid DNA from *s.mutans*. *J Bacteriol* 114:1362-64
17. Edwardson S (1968). Characteristics of caries-inducing human streptococci resembling *s.mutans*. *Arch Oral Biol* 13: 637-646
18. Ellen RP, Banting DW, Fillery HD (1985). *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* detection in the assessment of dental root surface caries risk. *J Dent Res* 64: 1245-9.

19. Emilson CG, Klock B, Sanford CB (1988). Microbial flora associated with presence of root surface caries in periodontally treated patients. *Scand J Dent Res* 96:40-9.
20. Fitzgelard RJ, Keyes PH (1960). Demonstration of the etiologic role of streptococci in experimental caries in hamsters. *JADA* 61: 9-19
21. Hamada S, Slade HD (1980). Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev* 44:331-84.
22. Hardie JM, Thomson PI, South R (1977). A longitudinal epidemiological study on dental plaque and the development of dental caries — interim results after two years. *J Dent Res* 56 (Special Issue C): C90-8.
23. Houte J van, Jordan HV, Laraway R, Kent R, Soparkar PM, DePaola PR (1990). Association of the microbial flora of dental plaque and saliva with human root surface caries. *J Dent Res*; 69: 1463-8.
24. Houte J Van. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res* 1994;73:672-81
25. Huis in't Veld HI, Palenstein Heldeman WH van, Backer Dirks O (1979). *Streptococcus mutans* and dental caries in humans: a bacteriological and immunological study. *Anionic van Leeuwenhoek* 45: 25-33.
26. Keltjens HMAM, Schaeken MJM, Hoeven JS van der, Hendriks JCM (1987). Microflora of plaque from sound and carious root surfaces *Caries Res* 21: 193-9.
27. Kilian M, Thylstrup A, Fejerskov O (1979). Predominant plaque flora of Tanzanian children exposed to high and low water fluoride concentrations. *Caries Res*13:330-43.

28. Kohler B, Bratthall D (1978). Intrafamilial levels of *s.mutans* and some aspects of the bacterial transmission. *Scand J Dent Res* 86: 35-42
29. Krasse B (1966). Human streptococci and experimental caries in hamsters. *Arch Oral Biol* 11: 429-436
30. Lang NP, Hotz PR, Gusberti FA, Loss A (1987). Longitudinal clinical and microbiological study on the relationship between infection with *Streptococcus mutans* and the development of caries in humans. *Oral Microbiol Immunol* 2: 39-47.
31. Loesche WJ (1982) *Dental caries: a treatable infection*. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Ill.
32. Loesche WJ (1986). Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 50: 353-80.
33. Loesche WJ, Eklund S, Earnest R, Burt B (1984). Longitudinal investigation of bacteriology of human fissure decay: epidemiological studies in molars shortly after eruption. *Infect Immun* 46: 765-72.
34. Loesche WJ, Rowan J, Straffon LH, Loos PJ (1975). Association of *s.mutans* with human dental decay. *Infect Immun* 11: 1252-1260
35. Loesche WJ, Straffon LH (1979). Longitudinal investigation of the role of *Streptococcus mutans* in human fissure decay. *Infect Immun* 26: 498-507.
36. Marsh PD (1994). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*; 8: 263-71.
37. Masuda N, Shihamoto T, Kitamura K (1985). Transmission of *s.mutans* in some selected families. *Microbios* 44: 223-232

38. Masuda N, Tsutsumi N, Sobue S (1979). Longitudinal survey of the distribution of various serotypes of *S. mutans* in infants. *J Clin Microb* 10: 497-502
39. Nyvad B, Kilian M (1990). Microflora associated with experimental root surface caries in humans. *Infect Immun* 58: 1628-33.
40. Perch B, Kjems E, Ravn T (1974). Biochemical and serological properties of *S. mutans* from various human and animal sources. *Acta Pathol Microbiol Scand* 82:357-370
41. Scheie AA, Luan W-M, Dahlen G, Fejerskov O (1996). Plaque pH and microflora of dental plaque on sound and carious root surfaces. *J Dent Res* 75: 1901-8.
42. Schupbach P, Ostervalder V, Guggenheim B (1995). Human root caries: microbiota in plaque covering sound, carious and arrested carious root surfaces. *Caries Res* 29: 382-95.
43. Schupbach P, Ostervalder V, Guggenheim B (1996). Human root caries: microbiota of a limited number of root caries lesions. *Caries Res* 30: 52-64.
44. Van der Hoeven JS (1976). Carbohydrate metabolism of *Streptococcus mutans* in dental plaque in gnotobiotic rats. *Arch. Oral Biol.* 21:431-433.

Σημειώματα

Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.

Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών, Χρήστος Ραχιώτης, 2015. Χρήστος Ραχιώτης. «Παθολογία Σκληρών Οδοντικών Ιστών. Ο ρόλος των μικροβίων.». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: opencourses.uoa.gr/courses/DENT3.

Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

- Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:
- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.

