

**MERVE YILDIRIM ÜÇÜNCÜ**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2018**



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**( UZMANLIK TEZİ )**

**ASTİM VE KOAH HASTALARINDA UYGULANAN İLAÇ  
TEDAVİLERİNİN DİŞ ÇÜRÜĞÜ AKTİVİTELERİ  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**MERVE YILDIRIM ÜÇÜNCÜ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. YASEMİN BENDERLİ GÖKÇE**

**RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ  
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2018**

**TEZ ONAYI**

Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Merve Yıldırım Üçüncü
Baba Adı	Yılmaz
Doğum Yeri/Tarihi	Fatih / 26.04.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	20/06/2014 – 7779/10469
Mezun Olduğu Fakülte	Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	3 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Astım ve KOAH Hastalarında Uygulanan İlaç Tedavilerinin Diş Çürüğü Aktiviteleri Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması Olarak Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Tezin kabulüne karar verildi.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN  
PROF.DR. YAŞEMİN BENDERLİ GÖKÇE

6.6.2018

ÜYE  
PROF.DR. YAVUZ GÖMEÇ

ÜYE  
DOÇ. DR. ALİ KAĞAN GÖKÇE

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Merve Yıldırım Üçüncü

## İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bana yol gösteren ve her zaman destek olan, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yasemin Benderli Gökçe'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi ve desteklerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sami Büyükgökçesu olmak üzere, tüm Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin klinik çalışma aşamasında bana her türlü desteği veren, başta Prof. Dr. Mustafa Erelel olmak üzere; İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm hekimlerine,

Tezimin her aşamasında bana tecrübeleriyle yol gösteren, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri, Ağız Mikrobiyolojisi Bilim Dalı'nın değerli üyeleri Prof. Dr. Hatice Güven Külekçi ve Doç. Dr. Emine Nursen Topçuoğlu'na; tezimin laboratuvar çalışmalarında özen ve emeğini benden esirgemeyen Lab. Arzu Ceylan ve Lab. Emine Mutlu'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca, değerli dostluklarıyla bana destek olan; İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nın tüm uzmanlık ve doktora öğrencileri ile araştırma görevlilerine,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi; uzmanlık eğitimim sırasında da yardımlarını, fedakârlıklarını ve sevgilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Füsun Yıldırım, babam Yılmaz Yıldırım ve kardeşim Cemre Yıldırım'a,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgisi ve sabrıyla tüm desteğini hissettiğim sevgili eşim Dok. Öğr. Dt. Musa Kazım Üçüncü'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	II
BEYAN.....	III
İTHAF .....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	XII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	XVI
ÖZET .....	XVII
ABSTRACT.....	XVIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Astım.....	5
2.1.1. Astımın Tanımı.....	5
2.1.2. Astım Fenotipleri.....	6
2.1.2.1. Alerjik Astım.....	6
2.1.2.2. Non-alerjik Astım.....	6
2.1.2.3. Geç Başlangıçlı Astım.....	6
2.1.2.4. Fiks Hava Akımı Kısıtlılığı ile Birlikte Olan Astım.....	6
2.1.2.5. Obeziteyle İlgili Astım.....	6
2.1.3. Astım Epidemiyolojisi.....	7
2.1.4. Astım Risk Faktörleri.....	7
2.1.4.1. Kişisel Etkenler.....	8
2.1.4.1.1. Genetik.....	8

2.1.4.1.2. Epigenetik.....	9
2.1.4.1.3. Atopi.....	9
2.1.4.1.4. Obezite.....	9
2.1.4.1.5. Cinsiyet.....	10
2.1.4.2. Çevresel Etkenler.....	10
2.1.4.2.1. Alerjenler.....	11
2.1.4.2.2. Mikrobiyotalar.....	11
2.1.4.2.4. Meslek.....	12
2.1.4.2.3. İnfeksiyonlar.....	12
2.1.4.2.5. Sigara.....	12
2.1.4.2.6. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği.....	13
2.1.4.2.7. Diyet.....	13
2.1.4.2.8. Sosyoekonomik Durum.....	14
2.1.5. Patogenez.....	14
2.1.5.1. Astımda Görülen Enflamatuvar Hücreler.....	14
2.1.5.2. Hava Yolu Yapısal Hücreleri.....	15
2.1.5.3. Mediyatörler.....	15
2.1.6. Astım Fizyopatolojisi .....	16
2.1.7. Sınıflama ve Tanı Yöntemleri.....	16
2.1.7.1. Anamnez .....	16
2.1.7.2. Fizik Muayene.....	17
2.1.7.3. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü.....	17
2.1.7.4. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi.....	18
2.1.7.5. İnflamatuvar Belirteçler.....	19
2.1.7.6. Alerjinin Değerlendirilmesi.....	19
2.1.7.7. Diğer Tetkikler.....	19



2.1.8. Astım İlaçları.....	20
2.1.8.1. Kontrol Edici İlaçlar.....	20
2.1.8.1.1. İn hale Steroidler.....	20
2.1.8.1.2. İn hale Steroid ve Uzun Etkili $\beta$ 2-Agonist Kombinasyonları.....	21
2.1.8.1.3. Lökotrien Antagonistleri.....	21
2.1.8.1.4. Uzun Etkili Antikolinergik (Antimuskarinik) İlaçlar.....	21
2.1.8.1.5. Teofilin.....	22
2.1.8.1.6. Oral $\beta$ 2- Agonistler.....	22
2.1.8.2. Semptom Giderici İlaçlar.....	22
2.1.8.2.1. Hızlı Etkili İn hale $\beta$ 2- Agonistler.....	22
2.1.8.2.2. Kısa Etkili Antikolinergikler.....	22
2.1.9. Astımın Şiddeti .....	23
2.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA H).....	23
2.2.1. Tanım.....	23
2.2.2. Epidemiyoloji.....	23
2.2.2.1. Prevalans.....	23
2.2.2.2. Morbidite.....	24
2.2.2.3. Mortalite.....	24
2.2.2.4. Ekonomik Yük.....	24
2.2.2.5. Sosyal Yük.....	24
2.2.2.6. Hastalık Gelişimi ve İlerlemesini Etkileyen Faktörler.....	25
2.2.2.7. Genetik Faktörler.....	25
2.2.2.8. Yaş ve Cinsiyet.....	25
2.2.2.9. Akciğer Büyümesi ve Gelişmesi.....	25
2.2.2.10. Partiküllere Maruziyet.....	25
2.2.2.11. Sosyoekonomik Durum.....	26

2.2.2.12. Astım ve Hava Yolu Hiperaktivitesi.....	26
2.2.2.13. Kronik Bronşit.....	26
2.2.2.14. Enfeksiyonlar.....	26
2.2.3. Patofizyoloji.....	26
2.2.4. Tanı ve Değerlendirme.....	28
2.2.4.1. Semptomlar.....	28
2.2.4.2. Spirometri .....	28
2.2.4.3. Semptomların Değerlendirilmesi.....	29
2.2.4.4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Evrenmesi.....	30
2.2.5. KOAH Tedavisi.....	30
2.2.6. KOAH Tedavisinde Farmakolojik Ajanlar.....	31
2.2.6.1. $\beta$ 2-agonistler.....	31
2.2.6.2. Antikolinergikler.....	31
2.2.6.3. Metilksantinler.....	32
2.2.6.4. İnhal Steroidler.....	32
2.2.6.5. Kombine Tedaviler.....	33
2.3. Diş Çürüğü.....	33
2.3.1 Diş Çürüğünün Etiyolojisi.....	33
2.3.2 Bireye Ait Faktörler.....	34
2.3.2.1. Çürük Oluşumunda Diş ile İlgili Faktörler.....	34
2.3.2.2. Çürük Oluşumunda Tükürük ile İlgili Faktörler.....	34
2.3.2.3. Çürük Oluşumunda Mikroorganizmalar ile İlgili Faktörler.....	35
2.3.2.4. Çürük Oluşumunda Dental Plak ile İlgili Faktörler.....	36
2.3.3. Dış Etkenler.....	36
2.3.3.1. Çürük Oluşumunda Beslenme ile İlgili Faktörler.....	36
2.3.3.2. Zaman.....	37

2.3.4. Diş Çürüğü Riski ve Çürük Aktivite Testleri.....	37
2.3.5. Çürük Riski ve Çürük Aktivite Testleri (ÇAT).....	37
2.3.6. Diş Çürüğüne Çağdaş Yaklaşım.....	39
2.3.7. Çürük Riski Değerlendirme Yöntemleri.....	40
2.3.8. Karyogram.....	41
2.3.8.1. Karyogramın Kullanımı.....	42
2.4. Astım, KOAH ve Ağız-diş Sağlığı.....	44
2.4.1. Astım ve KOAH Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Ağız İçi Etkileri...44	
2.4.2. Astım ve KOAH Hastalığında Diş Çürüğü.....	45
2.4.2.1. Tükürük Akışında İlaç Kullanımına Bağlı Olarak Görülen Azalma.....	46
2.4.2.2. Ağız Ortamında Laktobasil ve Mutans Streptokoklarının Sayısındaki Artış...46	
2.4.2.3. İnhaler İlaçların Yapılarında Fermente Olabilen Karbonhidratların Varlığı...47	
2.4.2.4. Karyojenik İçeceklerin Sık Tüketimi.....	47
2.4.3. Erozyon.....	48
2.4.4. Periodontal Problemler.....	49
2.4.5. Ağız Mukozasındaki Değişiklikler.....	50
2.4.6. Dentofasiyal Anomaliler.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. Gereç.....	52
3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Aletler.....	52
3.1.2. Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kimyasallar.....	52
3.1.3. Kullanılan Yazılımlar ve Programlar.....	52
3.2. Yöntem.....	52
3.3. Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	53
3.4. Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	54
3.5. Tükürük Örneklerinin Alınması.....	54

3.6. Tükürük Akış Hızının Hesaplanması.....	55
3.7. Tükürük Tamponlama Kapasitesinin Ölçümü.....	55
3.8. Tükürük Örneklerinin Sulandırılması ve Petrilere Ekimi.....	56
3.9. Tükürükte Mutans Streptokoklarının Sayımı ve Değerlendirilmesi.....	56
3.10. Tükürükte Laktobasil Sayımı ve Değerlendirilmesi.....	58
3.11. Tükürükte Maya Sayımı ve Değerlendirilmesi.....	59
3.12. İstatistik İncelemeler.....	60
4.BULGULAR.....	61
5.TARTIŞMA.....	79
SONUÇLAR.....	106
KAYNAKLAR.....	108
FORMLAR.....	132
ETİK KURUL KARARI.....	140
ÖZGEÇMİŞ.....	141

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Anketi.....	29
Tablo 2-2: KOAH Değerlendirme Testi (CAT).....	29
Tablo 2-3: Erişkinlerde Tükürük Akış Hızı (ml/dk).....	38
Tablo 2-4: Tükürük tamponlama kapasitesi değerleri (pH).....	38
Tablo 2-5: Tükürük, MS, LB ve Maya düzeyleri (cfu/ml).....	39
Tablo 2-6: Karyogram Kullanımıyla İlgili Faktörler ve Skorum.....	42
Tablo 3-1: Çalışmada yer alan gruplar.....	53
Tablo 3-2: Erişkinlerde tükürük akış hızı (ml/dk).....	55
Tablo 3-3: Tükürük tamponlama kapasitesi değerleri (pH).....	56
Tablo 3-4: Tükürük Mutans Streptokok düzeyleri.....	58
Tablo 3-5: Tükürük Laktobasil Düzeyleri.....	59
Tablo 3-6: Tükürük Maya Düzeyleri.....	60
Tablo 4-1: Çalışmamıza katılan bireylerin cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı.....	61
Tablo 4-2: Çalışmamıza katılan bireylerin yaşlarının gruplara göre dağılımı .....	61
Tablo 4-3: Çalışmamızda bulunan grupların oral muayene bulguları olan DMFT, DMFS ve oral hijyen indeks değerleri (G&V OHI-S).....	63
Tablo 4-4: Çalışmamızda bulunan bireylerin tükürük akış hızlarının ve tamponlanma kapasitesinin gruplara göre değerlendirilmesi.....	66
Tablo 4-5: Çalışmamızda bulunan grupların tükürüklerinin Mutans Streptokoklarının sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi.....	67
Tablo 4-6: Çalışmamızda bulunan grupların tükürüklerinin Laktobasil sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi.....	69
Tablo 4-7: Çalışmamızda bulunan grupların tükürüklerinin maya sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi.....	71

Tablo 4-8: Çalışmamızdaki grupların karyograma göre çürükten kaçınma şanslarının değerlendirilmesi.....	73
Tablo 4-9: Çalışmamızdaki grupların karyograma göre belirlenen çürük risk düzeylerinin değerlendirilmesi.....	73
Tablo 4-10: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre oral muayene bulguları olan DMFT, DMFS ve oral hijyen indeks değerlerinin değerlendirilmesi.....	75
Tablo 4-11: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre tükürük akış hızlarının ve tamponlama kapasitesinin değerlendirilmesi.....	75
Tablo 4-12: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre mutans streptokokları sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi.....	76
Tablo 4-13: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre laktobasil sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi.....	77
Tablo 4-14: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre maya sayısı ve düzeylerinin değerlendirilmesi.....	77
Tablo 4-15: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre karyogramda çürükten kaçınma şansının değerlendirilmesi.....	78
Tablo 4-16: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre karyogramda çürük riskinin değerlendirilmesi.....	78

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Karyogram’da bireysel risk faktörlerinin ve çürükten korunma şansının grafiksel gösterimi.....	44
Şekil 3-1: Tükürük örneklerinin alınması.....	55
Şekil 3-2: Ekime hazırlanmış besiyerleri ve steril kaba alınmış tükürük örneği.....	56
Şekil 3-3: Mikropipet.....	57
Şekil 3-4 Mikropipet ile besiyerine ekim.....	57
Şekil 3-5: Mikropipet ile besiyerine ekim.....	57
Şekil 3-6: Mitis Salivarius Basitrasin Agarda MS kolonileri.....	57
Şekil 3-7: İnkübasyonda kullanılan etüv.....	58
Şekil 3-8: Mum söndürme kavanozu.....	58
Şekil 3-9: Rogosa SL Agar’da laktobasil kolonileri.....	59
Şekil 3-10: Sabouraud Dekstroz Agar’da maya kolonileri.....	59
Şekil 4-1: Çalışmamızda bulunan grupların yüzdeler dağılımları.....	62
Şekil 4-2: Deney ve kontrol gruplarının DMFT değerlerinin sütun grafiğinde gösterimi.....	64
Şekil 4-3: Deney ve kontrol gruplarının DMFS değerlerinin sütun grafiğinde gösterimi.....	65
Şekil 4-4: Deney ve kontrol gruplarının oral hijyen indeksi değerlerinin sütun grafiğinde gösterimi.....	66
Şekil 4-5: Çalışmamıza katılan bireylerin Mutans streptokokları düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	68
Şekil 4-6: Çalışmamıza katılan bireylerin laktobasil sayılarının gruplara göre dağılımı.....	69
Şekil 4-7: Çalışmamıza katılan bireylerin laktobasil düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	70

Şekil 4-8: Gruplara göre tükürükteki maya sayılarının dağılımı.....	71
Şekil 4-9: Gruplara göre maya düzeyleri dağılımı.....	72
Şekil 4-10: Gruplara göre çürük riski dağılımı.....	74





**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MS: Mutans streptokokları

LB: Laktobasiller

İKS: İnhalasyon kortikosteroid

LABA: Long acting  $\beta$  adrenerjik/ Uzun etkili  $\beta$ -mimetik

NKT: Doğal katık T lenfositleri

PA: Akciğer grafisi

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler

$\mu$ m: mikrometre

pH: Bir çözeltinin asitlik veya alkalinite derecesi (*power of hydrogen*)

p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu vital kapasite

FVC: Zorlu vital kapasite

PEF: Tepe akım hızı

DMFT: Sürekli dişlerde çürük, çürük sebebiyle çekilmiş, çürük sebebiyle doldurulmuş dişlerin sayısı

DMFS: Sürekli dişlerde çürük, çürük sebebiyle çekilmiş, çürük sebebiyle doldurulmuş dişlerin yüzey sayısı

dmft: Süt dişlerinde çürük, çürük sebebiyle çekilmiş, çürük sebebiyle doldurulmuş dişlerin yüzey sayısı

dmfs: Süt dişlerinde çürük, çürük sebebiyle çekilmiş, çürük sebebiyle doldurulmuş dişlerin yüzey sayısı

OHI: Oral hijyen indeksi

PI: Plak indeksi

## ÖZET

Üçüncü M. Y. (2018). Astım ve KOAH hastalarında uygulanan ilaç tedavilerinin, diş çürüğü aktiviteleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Bu çalışmanın amacı; inhale ilaç kullanan astım ve KOAH hastası erişkin bireylerde, ağız-diş sağlığı yönünden etkili bir faktör olan tükürüğün, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerinin diş çürüğü aktivitesi açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda; İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen, inhale kortikosteroid ve  $\beta$ -mimetik ilaç kullanan 42 astım (A), 42 KOAH (B) hastası deney gruplarını ve İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na başvuran herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı 21 birey kontrol grubunu (C) oluşturmuş olup, toplam 105 yetişkin (18-70 yaş) gönüllü birey incelenmiştir. Bu üç ana gruba ek olarak; KOAH'lı bireylerden oluşan deney grubu iki çeşit ilaç (inhale kortikosteroid ve  $\beta$ -mimetik) ve üç çeşit ilaç (inhale kortikosteroid,  $\beta$ -mimetik ve antikolinerjik) kullanan bireyler olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. Gönüllülerin oral muayeneleri yapılmış; DMFT ve DMFS değerleri, dental plak miktarları kaydedilmiş, çürük aktivite testi için uyarımlı tükürük örnekleri alınmıştır. Alınan tükürük örnekleri kullanılarak bireylerin; tükürük akış hızları (ml/dk), tükürük tamponlama kapasiteleri ölçülmüş; tükürüğün mikrobiyolojik göstergeleri olan mutans streptokokları, laktobasiller ve mayaların sayıları hesaplanmıştır. Elde edilen değerler her birey için Karyogram sistemine girilerek kişisel çürük riski ve çürükten kaçınma şansı belirlenmiştir. Verilerin istatistiksel analizlerinde NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır.

Çalışmanın bulgularında; inhale kortikosteroid ve  $\beta$ -mimetik ilaç kullanan astımlı ve KOAH'lı bireylerin, sağlıklı bireylere göre daha yüksek diş çürüğü aktivitesine sahip olduğu; fakat KOAH hastalarının kullandığı ek bir ilaç çeşidi olan antikolinerjiklerin diş çürüğüyle ilgili faktörlerde bir değişikliğe yol açmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Astım, KOAH, inhale ilaçlar, diş çürüğü aktivitesi.

## ABSTRACT

Üçüncü M.Y. (2018). The comparative evaluation of the effects of drug treatments on asthma and COPD patients on tooth caries activities. Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry. Specialty Thesis. Istanbul.

The aim of this study is to evaluate comparatively the physical, chemical and microbiological properties of saliva, an effective factor for oral dental health, in adults with asthma and COPD patients using medication, in terms of tooth caries activity.

In our study; 42 asthma (A), 42 COPD (B) patients using inhaled corticosteroids and  $\beta$ -mimetic drugs and 21 healthy controls (C) without any systemic disease applied to the Department of Restorative Dentistry of Istanbul University Faculty of Dentistry, thus, total 105 adult (18-70 years) were volunteered in the study. In addition; The experimental group consisting of individuals with COPD was divided into two subgroups: patients using 2-drugs (inhaled corticosteroid and  $\beta$ -mimetic) and patients using 3-drugs (inhaled corticosteroid,  $\beta$ -mimetic and anticholinergic). Oral examinations of all individuals were made; DMFT and DMFS values and dental plaque quantities were recorded and samples of stimulated saliva were taken for caries activity tests. Using saline samples, salivary flow rates (ml / min) and saliva buffering capacities were measured; the numbers of mutans streptococci, lactobacilli and yeasts (cfu / ml), which are microbiological markers of saliva, were calculated. The values obtained are entered into Cariogram Program for each individual to determine the risk of caries and avoidance of caries. NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis of the data.

Individuals with asthma and COPD who use inhaled corticosteroids and  $\beta$ -mimetic drugs have higher decaying activity than control group; but anticholinergics with an additional drug class used by COPD patients did not lead to a change in the markers associated with caries.

Keywords: Asthma, COPD, Inhalant medications, caries.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dişler ve ağız dokuları vücudun ayrılmaz bir parçası olup sağlık veya hastalık durumlarında vücudun bütünü üzerinde etkilidir. Ağız boşluğu vücudun diğer organlarına ait boşluklara benzer, onlarla aynı fizikokimyasal ve fizyolojik prensiplere tabiidir. Dolayısıyla sistemik hastalıkların ağız dokularında meydana getirdiği değişiklikler bir hayli fazla ve belirgindir (Tokgöz 2011).

Günümüzde yaşam süresinin uzamasına paralel olarak, dental tedavi için başvuran sistemik hastalıklı bireylerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bireylerin sistemik hastalıklarının bilinmesi ve genel sağlık durumuna yönelik gerekli tedbirlerin alınması, diş hekimliği pratiğinde komplikasyonların ortaya çıkmadan engellenebilmesi açısından büyük önem taşır (Emmingil 2001). Ayrıca sistemik hastalıkların ağız içi bulgularının bilinmesi gerek tıp alanında tanıya yardımcı olunabilmesi, gerekse diş hekimliği alanında yanlış tanılar önüne geçilebilmesi ve uygun tedavi yaklaşımının geliştirilebilmesi bakımından önemlidir (Aydıntuğ ve ark. 2010).

Ağız sağlığı; kraniyofasiyal kompleks olarak bilinen oral, dental ve kraniyal dokularda hastalık ve bozuklukların olmaması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımdan yola çıkılarak, ağız ve diş sağlığının genel sağlığın ayrılmaz bir parçası olduğu vurgulanmaktadır (İçtin 2013). Amerikan Genel Sağlık Birliği'nin 2000 yılında yayınladığı Ağız Sağlığı Raporu'nda; ağız sağlığının sağlıklı dişlerden fazlası olduğu, genel sağlığın bir parçası olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmış ve ağız sağlığı ile genel sağlık arasındaki ilişki kanıtlandığı ifade edilmiştir (Oral Health in America, 2016). Sistemik hastalıklar ağız içinde birçok semptom ortaya koyabildiği gibi, ağız ve diş sağlığının bozulması sonrasında uzun vadede hastanın genel sağlığı da bozulabilmektedir (Soskolne ve Klinger 2001).

Kronik hastalıklar tüm dünyada erişkinlerdeki erken ölümlerin ilk sıralardaki nedenlerini paylaşmaktadır. Kronik solunum sistemi hastalıkları ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre tüm mortalite nedenleri arasında %7'lik bir oranla dördüncü sırada yer almaktadır (Beaglehole 2005). Ülkemizdeki mortalite nedenleri incelendiğinde solunum sistemi hastalıklarının tüm ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturduğu ve bu oranla dolaşım sistemi hastalıkları ve malignitelerin ardından üçüncü sırada yer aldığı izlenmektedir (TÜİK 2010, 2011, 2013, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü, kronik solunum sistemi hastalıklarını hava yolları ve akciğerlerle ilişkili diğer yapıların kronik hastalıkları olarak tanımlamaktadır ve bu kapsam içine astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), solunum yolu allerjileri, mesleki akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyonu almıştır. Kronik solunum sistemi hastalıkları hakkında Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre dünyada hala 235 milyon kişi astım, 64 milyon kişi ise KOAH ile yaşamını sürdürmektedir (WHO 2013, COPD 2013).

Kronik solunum sistemi hastalıkları içinde KOAH ve astım neden oldukları mortaliteye ek olarak, morbidite, sosyoekonomik kayıplar ve yaşam kalitesi bozulmaları ile oldukça geniş boyutlu bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Küresel boyutlu değerlendirmelerde, bu hastalıkların mortalite ve morbiditesini birlikte değerlendiren yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı kayıplarının (disability-adjusted life years, DALY) bulaşıcı hastalıklar, yaralanmalar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerden sonra beşinci sırada yer aldıkları görülmektedir (Murray 1994).

Astım, direkt veya dolaylı etkenlere karşı gelişen, solunum yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili, kronik solunum yolu enflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Astımın dünya genelinde 300 milyon bireyi etkilediği tahmin edilmektedir. Astım prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde çok farklı araştırma sonuçları göstermektedir. Erişkinlerde ve çocuklarda nispeten karşılaştırılabilir ve standardize yöntemlerle yapılan araştırmalarda bu prevalans %1 ile %18 arasında değişmektedir (GINA 2015). Son yıllarda astım hem yetişkin bireylerde hem de çocuklarda sıkça görülmektedir. Astım oranlarındaki artışın ve atopik duyarlılıktaki artış ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca astım prevalansındaki artış ile egzema ve rinit gibi diğer alerjik hastalıklardaki artış korelasyon göstermektedir. Modern yaşam tarzının yaygınlaşması ile birlikte astım oranlarında da artış beklenmektedir. Önümüzdeki 10 yıl içinde 100 milyon yeni astım hastasının var olması beklenmektedir. Günümüzde gerçekleşen her 250 ölümden birinin sebebinin astım olduğu ve dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin astım sebebiyle öldüğü rapor edilmektedir (Massoli ve ark. 2004). 2000 yılında ülkemizde yürütülmüş olan Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması'nda astımın kentsel alanda %1,3 ile on dördüncü sırada, kırsal alanlarda da %1,1 ile dokuzuncu sırada yer aldığı belirtilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2004).

KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı, kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunum semptomlarıyla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (GOLD 2017).

KOAH, tüm dünyada önemli ve giderek artan bir morbidite ve mortalite sebebidir. 2002 yılında dünyadaki ölümlerin 5. nedeni olan KOAH, Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2030 yılında ölümlerin 4. nedeni haline gelecektir. Hastalığın gelişmiş ülkelerden çok, gelişmekte olan ülkelerde artacağı düşünülmektedir (Stephan ve Don 2008). KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yıl içinde artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerle gelen ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı düşünülmektedir (GOLD 2017).

Günümüzde astım ve KOAH ilaçlarının çoğu, inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan inhalerler, hem uzun süre boyunca hem de gün içinde fazla sayıda uygulanmaktadır. Astım ve KOAH hastalığının sıklığındaki artış, tedavide kullanılan ilaçlardan kaynaklanan ağız sağlığı problemlerini tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Thomas ve ark. 2010).

Diş çürüğü, periodontal problemler, erozyon, dentofasiyal anomaliler ve ağız mukozasındaki değişiklikler gibi ağız-diş sağlığı problemleri ile astım arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir (Ryberg ve ark. 1987; Steinbacher ve Glick 2001; Ersin ve ark. 2006; Stensson ve ark. 2008; Thomas ve ark. 2010). Bu çalışmalarda, astım hastası bireylerin ağız sağlığı incelenmiş ancak birbiriyle örtüşmeyen sonuçlar elde edilmiştir (Ryberg ve ark. 1987; Bjerkeborn ve ark. 1987; Eloit ve ark. 2004; Ersin ve ark. 2006; Stensson ve ark. 2008; Thomas ve ark. 2010). Bununla birlikte, astım ve ağız diş sağlığı ilişkisini inceleyen araştırmalar genellikle pediatrik hastalar üzerinde yapılmış; yetişkin bireyler üstünde yapılan çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmüştür (Ryberg ve ark. 1987; Bjerkeborn ve ark. 1987; Eloit ve ark. 2004; Ersin ve ark. 2006; Stensson ve ark. 2008; Anjomshoaa ve ark. 2009; Thomas ve ark. 2010).

KOAH hastalığı ile ağız diş sağlığı arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalara kaynaklarda nadiren rastlanmıştır, KOAH-periodontal hastalık ilişkisi ve KOAH diş çürüğü ilişkisi yalnızca ikişer çalışmada ele alınmıştır (Finegold 1991; Scannapieco ve ark. 2003; Bozejac ve ark. 2017; Raj ve ark. 2018).

Bu çalışmanın amacı inhale ilaç kullanan astım ve KOAH hastası erişkin bireylerin ağız diş sağlığı yönünden etkili bir faktör olan tükürüğün fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerinin diş rğ aktivitesi açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Astım

#### 2.1.1. Astımın Tanımı

Astım uzun yıllardır bilinen ve üzerinde çok sayıda araştırma yapılan hastalıklardan biri olmasına rağmen; herkes tarafından kabul edilmiş kesin bir tanımı yoktur. Astım tam olarak bir hastalık değil; farklı etyolojik, patolojik ve genetik mekanizmaların oluşturduğu ortak semptomlar ve hastalıklar grubudur. Astımın ağırlığı ve gidişatı da hastadan hastaya oldukça çeşitlilik gösterir (GINA 2016).

Astım direkt veya dolaylı etkenlere karşı gelişen solunum yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik solunum yolu enflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Nefes darlığı, hırıltı, öksürük ve/veya göğüste sıkışma gibi belirtiler ve ekspiratuar hava akışı kısıtlılığı ile birlikte tanımlanır. Bu belirtilerle birlikte hava akımının kısıtlılığı ve yoğunluğu zaman içinde farklılık gösterir. Bu farklılıklar genellikle alerji, enfeksiyonlar, egzersiz, iritanlar ve hava değişimi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak tetiklenir. Hava akımı kısıtlılığı ve semptomlar çoğu zaman tedaviyle ya da kendiliğinden iyileşme göstererek haftalarca veya aylarca görülmeyebilir. Diğer taraftan hastalarda dönemsel alevlenmeler görülebilir. Bu alevlenmeler hasta için hayati bir tehdit; toplum içinse ciddi bir yük oluşturabilir. Kronik inflamasyon ise semptomlar görülmediğinde veya solunum fonksiyonları normal olduğunda da devam eder fakat tedaviyle düzelebilir (GINA 2015).

Astımın oluşmasında çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı bilinse de hastalığın etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamıştır. Astım, altında yatan farklı pek çok hastalıkla birlikte görülen heterojen bir hastalık olduğundan tanımı da çoğunlukla bu hastalıkların özelliklerini açıklamaktadır. Hastalık hastaya göre farklı klinik tablolar ve seviyeler gösterebilir. Astımın patofizyolojik, klinik ve demografik özelliklerine göre “astım fenotipleri” tanımlanmıştır (Bel 2004). Ağır astım hastalarında fenotipe göre tedavi yaklaşımları bulunmaktadır (Chung ve ark. 2014). Ancak günümüze kadar astımın patolojik özellikleri klinik semptomları ve tedaviye yanıtları arasında kuvvetli bir ilişki gösterilememiştir (GINA 2015). Tanımlanan astım fenotipleri şunlardır: (Bel 2004; Chung ve ark. 2014).



## **2.1.2. Astım Fenotipleri**

### **2.1.2.1. Alerjik Astım**

Astım fenotiplerinden en kolay tanınanıdır. Genellikle çocuklukta başlar. Hastaların büyük bir kısmında alerjik rinit, egzama, ilaç veya gıda alerjisi geçmişi ve/veya aile öyküsü bulunur. Bu hastalarda yapılan uyarılmış balgam incelemesinde çoğunlukla eozinofilik solunum yolu enflamasyonu görülür. Bu fenotipe sahip hastalar çoğunlukla inhale kortikosteroidlere olumlu cevap verir.

### **2.1.2.2. Non-alerjik Astım**

Yetişkin bireylerin bazılarında alerji ile ilişkisiz astım mevcuttur. Bu bireylerin balgam hücre profili eozinofilik ya da nötrofilik olabilir ya da az miktarda enflamatuar hücre (hafif granülositik) bulundurabilir. Bu fenotipe sahip hastalar inhale kortikosteroidlere daha az olumlu cevap verirler.

### **2.1.2.3. Geç Başlangıçlı Astım**

Bazı yetişkin bireyler erişkin yaşta astım tanısı alırlar. Bu grupta özellikle kadın hastalar daha çok bulunur. Bu hastalar alerjik olmamakla birlikte kortikosteroidlere nispeten dirençlidirler ve genellikle daha yüksek dozda inhale kortikosteroidlere ihtiyaç duyarlar.

### **2.1.2.4. Fiks Hava Akımı Kısıtlılığı İle Birlikte Olan Astım**

Uzun süre astımlı hastaların bazılarında solunum yolunu yeniden yapılandırılmasıyla alakalı olduğu düşünülen sabit bir hava akımı kısıtlılığı vardır. Bu hastalar kendi içlerinde farklı klinik tablolar gösterirler.

### **2.1.2.5. Obeziteyle İlgili Astım**

Obez astımlılarda daha belirgin hava yolu semptomlarına rağmen daha az belirgin eozinofilik solunum yolu enflamasyonu görülür. Obez astımlı hastalarda kortikosteroidlere nispeten daha dirençlidir.

### 2.1.3. Astım Epidemiyolojisi

Astımın 300 milyon bireyi etkilediği düşünülmektedir. Astım prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde çok farklı araştırma sonuçları göstermektedir. Erişkinlerde ve çocuklarda nispeten karşılaştırılabilir ve standardize yöntemlerle yapılan araştırmalarda bu prevalans %1 ve %18 arasında değişmektedir (GINA 2015). Son yıllarda astım hem yetişkin bireylerde hem de çocuklarda sıkça görülmektedir. Astım oranlarındaki artış ve atopik duyarlılıktaki artış ilişkilendirilmektedir. Ayrıca astım prevalansındaki artış ile egzema ve rinit gibi başka alerjik hastalıklardaki artış ile korelasyon göstermektedir. Modern yaşam tarzının yaygınlaşması ile birlikte astım oranlarında da artış beklenmektedir. Önümüzdeki 10 yıl içinde 100 milyon yeni astım hastasının var olması beklenmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre günümüzde gerçekleşen her 250 ölümden birinin sebebinin astım olduğu ve dünyada yılda 250.000 kişinin astım sebebiyle öldüğü düşünülmektedir (Massoli ve ark. 2004). 2000 yılında ülkemizde yürütülmüş olan Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması'nda astımın kentsel alanda %1,3 ile on dördüncü sırada, kırsal alanlarda da %1.1 ile dokuzuncu sırada yer aldığı belirtilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2004).

Ulusal düzeydeki çalışmaların sonuçlarında astım prevalansı %6-15 aralığında saptanmıştır (Ersu ve ark. 2004; Demir ve ark. 2005). Çocukluk çağı astımındaki bu yüksek prevalans değerlerinin yaş ilerledikçe azaldığı düşünülmektedir. Fakat bu yüksek değerler çocukluk döneminde seyreden bazı hastalıkların yanlışlıkla astımla tanılandırılmasına da bağlı olabilir (Türk Toraks Derneği 2016).

Erişkinlerde astım prevalansı yerel araştırmaların sonuçlarına göre %2-17 aralığında belirlenmiştir (Çelik ve ark. 1999; Dinmezel ve ark. 2005). Astım prevalansı ülkemizde bölgeler ve şehirlere göre ciddi değişkenlikler göstermektedir. Bu prevalans genellikle şehirler, büyük metropoller, kıyı kesimleri ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocukluk çağında erkeklerde erişkinlikte ise kadınlarda daha sık görülmektedir. Aile içi atopi öyküsü, biomass maruziyeti, ev içi küf varlığı gibi pek çok etken astım riski ile bağlantılı bulunmuştur (Kurt ve ark. 2007).

### 2.1.4. Astım Risk Faktörleri

Risk faktörleri; kişileri astıma meyilli hale getiren kişisel faktörler ve genetik olarak astıma meyilli olanlarda astım oluşumuna sebep olan çevresel faktörler olmak

üzere iki gruptan oluşur. Astım oluşumuna sebep olan etkenlerin yanında astım semptomlarını tetikleyen etkenler de vardır (GINA 2015).

Genetik faktörler astımın oluşumunda, çevresel faktörler ise astımın alevlenmesinde etkilidir. Ayrıca genler çevresel faktörlerle birleşerek bireyin astıma yakınlığını artırabilirler (Ober 2005; Toskala ve Kennedy 2015).

#### **2.1.4.1. Kişisel Etkenler**

##### **2.1.4.1.1. Genetik**

Elimizdeki veriler astımın genetik bir hastalık olduğunu işaret etmektedir. Ebeveynlerinden birinde astım olduğunda çocukta astım riski %20-30 artmakta, her iki ebeveynin de astımlı olması durumunda ise bu oran %60-70'e ulaşmaktadır. Astım patogeneğinde pek çok gen rol oynamaktadır (Şahiner ve ark. 2014; Saçkesen ve ark. 2015). Bugüne kadar astım ile ilişkili 600'den fazla gen tespit edilmiştir. Buna rağmen bilimsel çalışmalarda astımla ilişkilendirilen genlerin sadece birkaçı çoğaltılabilmektedir. Astımla ilişkisi tespit edilmiş olan genler sitokinler,  $\beta$ 2-adrenerjik reseptör geni, Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon ve sinyal proteinlerini içerir. Bu genlerden bazıları IL-4, IL4RA, IFNG, IFNGR1, STAT6, GATA3, ADAM, TBX21, IL-13, IL-13 reseptör, TLR4, CD14 ve FCER1B genleridir (Holgate 1999; Israel ve ark. 2004; Ober 2005; Şahiner ve ark. 2014; Toskala ve Kennedy 2015; Saçkesen ve ark. 2015). Astımda steroidlere ve lökotrien antagonistlere  $\beta$ 2-agonistler dışında da cevap düzenleyen genlerin varlığı bildirilmiştir (Strachan 1989; Ito ve ark. 2006). Genlerle alakalı genetik farklılıklar dört esas madde altında incelenir; alerjen maddeye spesifik IgE türevinde antikor üretimi (atopi), solunum yolu aşırı cevaplılığında etkili genler, enflamatuvar mediyatörlerin oluşturulmasını etkileyen genler (sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler) ve Th1 ve Th2 immün yanıt arasındaki balansın (hijyen hipoteziyle ilgili) belirlenmesidir.

Bazı kromozomlarda astım ile ilgili bölgeler tespit edilmesine rağmen astım ve atopiye spesifik bir gen henüz tespit edilememiştir (Holgate 1999). Astım ve gen ilişkisi tamamiyle belirlenememiştir. Fakat çeşitli genlerdeki polimorfizmlerin astımın gelişimini, şiddetini ve tedaviye olan yanıtını etkilediği birçok araştırmada ortaya konulmuştur (Toskala ve Kennedy 2015).

#### **2.1.4.1.2. Epigenetik**

Epigenetik değişikliklerin de astım patogenezinde etkisi mevcuttur. Hücre fenotipine kalıcı anlamda etki eden bu değişiklikler gelecek kuşaklara da aktarılabilmektedir. Ancak epigenetik değişiklikler DNA ve kromatin proteinlerini düzenlerken, genomik yapıyı korumaktadır. DNA ve histonlar arasındaki ilişkinin düzenleyen epigenetik mekanizmalar genlerin transkripsiyonel olarak inaktif veya aktif olmalarını sağlar. Bu değişiklikler histon asetilasyonu, fosforilasyonu, DNA metilasyonu ve anormal mikro RNA ekspresyonu gibi birtakım mekanizmalarla düzenlenmektedir. İntrauterin yaşamda maruz kalınan hava kirliliği ve sigara dumanı gibi birtakım çevresel faktörler immün sistemin Th2 yönünde hareket etmesine neden olarak epigenetik değişiklikleri tetikler ve böylece astım riskinde artış meydana gelmektedir. Astımın epigenetik mekanizmalarla düzenlendiğini gösteren pek çok gen tanımlanmıştır. IL4, IFNG, IL13, IL5, IFNG, CXCL10, FOXP3, HLA-G, TGF- $\beta$  ve IL12p35 bu genlerden bazılarıdır (Ho 2010; Duru ve Kurt 2014).

#### **2.1.4.1.3. Atopi**

Astım oluşumundaki en önemli risk faktörü atopidir. Atopi bireyin karşılaştığı çeşitli antijenlere karşı IgE sentezleme becerisidir. Atopik bireylerde astım riski atopik olmayan bireylere göre 10-20 kat daha fazladır. Astım-atopi ilişkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen aralarındaki bağlantı net olarak aydınlatılamamıştır (Biermann ve ark. 1996; Becklake ve Ernst 1997; GINA 2016).

#### **2.1.4.1.4. Obezite**

Obezite astım oluşma riski ve prognozunda tek başına bir etkidir. Astım, vücut kitle indeksi 30kg/m<sup>2</sup>'den büyük olan bireylerde daha sık gözlenmekte ve daha zor kontrol altına alınmaktadır (Toskala ve Kennedy 2015). Obez astımlıların solunum fonksiyonları normal kilolu astımlılara göre daha düşük olup komorbid hastalıkların görülme sıklığı daha fazladır (Strachan 1989; Duru ve Kurt 2014). Obezite çocuklarda da solunum yolu enflamasyonunu artırmaktadır (Beuther ve Sutherland 2007). Obez çocukların astım semptomları normal kilolu çocuklardan daha ağırdır (Saint-Pierre ve ark. 2006). Obezitenin astım oluşumunu nasıl artırdığı tam olarak tespit edilememekle birlikte; hormonal, nörojenik ve genetik etkilerine ilaveten mekanik olarak solunum

fonksiyonlarını etkilediği, pro-enflamatuar sitokin salınımını artırdığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda obez astımlıların ekspiratuar rezerv volümünün azalmış ve hava yolu düz kas plastisitesinin ise artmış olduğu görülmektedir. Bununla birlikte adipoz dokudan tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , IL-6, eotaksin gibi çeşitli pro-inflamatuar mediyatörler salınmaktadır (Rasmussen ve Hancox 2014). Ghrelin, leptin ve adiponektin gibi bazı mediyatörler solunum yolu fonksiyonunu etkileyerek astıma yatkınlığı artırabilir. Ayrıca kötü astım kontrolü ile artmış serum leptin düzeyi arasında ilişki olabilir (Güler ve ark. 2004; Kılıç ve ark. 2011; Yüksel ve ark. 2012; Erkoçoğlu ve ark. 2013; GINA 2015). Türkiye’de astım fenotiplerinin ele alındığı bir çalışmada astımlı bireylerin %36’sında obezite görülürken; obez astımlıların normal kilolu astımlılara göre daha geç başlangıçlı astım fenotipine ve daha düşük FEV1 değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Yıldız ve ark. 2017). Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre astımlı bireylerle birlikte görülen en önemli komorbidelerden biri obezitedir (Erdoğan ve ark. 2015).

#### **2.1.4.1.5. Cinsiyet**

Çocukluk dönemi astımı için önemli risk faktörülerinden biri cinsiyettir. Erkek çocuklarındaki astım prevalansının on dört yaşından önceki dönemde kız çocuklarının prevalansının iki katı olduğu görülmüştür (Selçuk ve ark. 1997; Erdoğan ve ark. 2015; GINA 2015). Bu fark yaşla birlikte kapanarak, yetişkin dönemde kadın bireylerde astım daha sık görülür hale gelir (GINA 2015). Ek olarak cinsiyet, klinik remisyon ve hastalığın rezidüelliğini de etkileyebilmektedir (Şekerel ve ark. 2006).

#### **2.1.4.2. Çevresel Etkenler**

Çevresel faktörler astımın meydana gelmesinde rol oynarken bir yandan da hastalık semptomlarının artmasını da neden olmaktadır. Diğer taraftan, alerjenler ve hava kirliliği astım semptomlarını ortaya çıkarmakla birlikte, astım gelişimindeki etkileri netleştirilememiştir. Bu çevresel faktörler allerjenler, iç ortam, dış ortam, mikroorganizmalar, infeksiyonlar, mesleki duyarlılaştırıcılar, sigara, hava kirliliği ve diyet olarak ifade edilmektedir (GINA 2015).

### 2.1.4.2.1. Alerjenler

Solunum sistemi hava yolu ile alınan alerjenlere açıktır. Bu alerjenler partikül çaplarının büyüklüklerine göre solunum yollarında ilerlerler (Cookson 1999). Bu alerjenlerin astımın alevlenmesine sebep olduğu bilinmesine rağmen astımın oluşumundaki rolleri aydınlatılamamıştır (Kalyoncu ve ark. 1995; Mungan ve ark. 2003; GINA 2015). Alerjen teması ve çocuklardaki duyarlılık arasındaki ilişkinin alerjenin kendisine, alerjenin dozuna, alerjene maruz kalma süresine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. En sık görülen iç ortam alerjenleri evcil hayvanlar, mantarlar, hamamböceği ev tozu akarlarıyken; dış ortam alerjenleri ise mantarlar ve polenlerdir (Cookson 1999; Nolte ve ark. 2001; Çelik 2001). Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, kedi ve köpek tüyü, ev tozu akar alerjenleri ile Aspergilloz'un üç yaşına kadar astım benzeri semptomların risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (Wahn ve ark. 1997). Hamam böceğinin alerjik duyarlanma için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (Rosenstreich ve ark. 1997; Uzel ve ark. 2005). Kedi ve köpeklerin astım üzerindeki rolünü inceleyen bazı araştırmalarda bu alerjenlere erken yaşta maruz kalmanın astıma karşı koruyucu olabileceği gösterilmiş; diğer taraftan bu maruziyetin duyarlılık riskini artırabileceği de ileri sürülmüştür (Platts-Mills ve ark. 2001; Almqvist ve ark. 2003). Ayrıca kırsal kesimde yetişen çocuklarda astım sıklığı daha düşüktür. Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmıştır (Çelik ve ark. 2002; Braun-Fahrlander 2003; Kurt ve ark. 2007). Erişkin astımında önemli risk faktörü ev tozu akarları, hamamböceği alerjenleri, küf ve polen olarak sayılabilir (Jaakkola ve ark. 2006, Busse ve ark. 2013).

### 2.1.4.2.2. Mikrobiyotalar

Son dönemde, karışık mikroorganizma topluluklarındaki türleri belirlememizi ve sınıflandırmamızı sağlayan moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Mikrobiyota belirli bir ekosistemdeki mikroorganizmaları belirlemeyi sağlayan gen temelli bir biyobelirteçtir. Özellikle hava yolu ve bağırsak mukozasında bulunan mikroorganizma topluluklarının genetik çalışmalarla belirlenmesiyle astım ve mikrobiyota arasındaki ilişki de gün yüzüne çıkarılmıştır (Huang ve Boushey 2015; Panzer ve Lynch 2015). Genel olarak üst solunum yollarında daha fazla alt solunum yollarında ise daha az kommensal bakteri olduğu düşünülse de genetik çalışmalar alt solunum yolu mukozalarında da çok çeşitli mikroorganizma varlığını tespit etmiştir. Astım ile alt solunum yolu mikrobiyotasının

ilişkinini inceleyen çalışmalar özellikle Proteobacteria ailesine mensup bakteriler üstünden astım patogenezi etkileyebileceğini belirtmektedir (Huang ve Boushey 2015; Panzer ve Lynch 2015).

#### **2.1.4.2.3. İnfeksiyonlar**

Astım patogenezi bakteriyel ve viral enfeksiyonlar önemlidir. Enfeksiyonlar solunum yolu enflamasyonunu artırarak astım gelişiminde predispozan bir faktör oluşturmaktadır. Aynı zamanda astımlılar bakteriyel ve viral enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Erken çocukluk çağında RSV ve parainfluenza virüsü bronşiolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan hışıltı (wheezing) gibi semptomları taklit edebilmektedir (Sigurs ve ark. 2000; Gern ve Busse 2002). Öteki taraftan bazı çalışmalar ise kızamık ve RSV enfeksiyonlarının astım oluşumuna karşı koruyucu bir faktör olabileceğini savunmuştur (Shaheen ve ark. 1996; Stein ve ark. 1999). Erken çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonların astıma karşı koruyucu bir faktör olması “hijyen hipotezi” ne dayandırılabilir (GINA 2015).

#### **2.1.4.2.4. Meslek**

Mesleksi astımla ilişkili üç yüzden fazla madde tespit edilmiştir. Astım endüstrileşmiş ülkelerde en yaygın mesleki solunum sistemi hastalığıdır. Mesleki antijenlerin erişkin astımının 10’da birinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Blanc ve Toren 1999; Çımrın 2000; Nicholson ve ark. 2005). Mesleksi astımın ortaya çıkması için genellikle maruziyetin başlangıcından itibaren aylar hatta yıllar süren bir zaman gerekir. Ayrıca mesleksi astımın ortaya çıkması için gerekli alerjen dozu kişiden kişiye farklılık gösterir. Kimi zaman çok yüksek dozlarda iritanlara maruziyet non-atopik bireylerde bile mesleki astıma sebep olabilmektedir (Sastre ve ark. 2003).

#### **2.1.4.2.5. Sigara**

Sigara solunum yolu enflamasyonunu indükleyerek astım için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Sigara içen kişilerde içmeyenlere göre hışıltı daha sık olmakta ve sigara bırakıldıktan sonra azaldığı tespit edilmektedir. Sigara dumanına maruz kalınması erişkinlerde ve adolesanlarda astım oluşumunu artırmaktadır. Çocuklarda ise prenatal ve postnatal dönemde sigara dumanına maruziyet astım prevalansını belirgin olarak artırmaktadır. Gebelik döneminde sigara içilmesi bebekte akciğer gelişimini

olumsuz etkiler ve bu bebeklerde hışıltılı solunum diğer bebeklere göre 4 kat daha fazla görülür (Dezateux ve ark. 1999; Toskala ve Kennedy 2015; GINA 2015). Sigara solunum yollarında enflamasyonu artırarak astımlı hastalarda steroidlere direnç gelişimine yol açar ve astım kontrolünü zorlaştırır (Chaudhuri ve ark. 2003). Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre astımlı hastalarda sigara içme oranları genel popülasyona göre daha düşüktür (Yıldız ve ark. 2014).

#### **2.1.4.2.6. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği**

Son 30-40 yılda taşımacılık ve endüstride kullanımı giderek artan petrol ve gazın yanması sonucu ortaya çıkan atmosferik hidrokarbonlar NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> gibi kirleticilerin artışı, astım ve alerjik hastalıkların prevalansındaki artışla ilişkilendirilmektedir (Bayram 2001). İç ve dış ortam hava kirliliği, astım gelişiminde ve astım semptomlarının tetiklenmesinde önemli bir risk faktörüdür (Toskala ve Kennedy 2015). İç ortam havasında dış ortam havasına göre pek çok kirletici bulunmaktadır. İç ortam kirleticilerine tütün, biomassden kaynaklı buhar, pestisid, asbest, formaldehit, küf, ev tozu akarları, hamamböceği, endotoksinler ve çeşitli ev malzemeleri örnek verilebilir (Öztürk ve Bayram 2010).

#### **2.1.4.2.7. Diyet**

Sonuçlar kesin olmamakla birlikte birkaç epidemiyolojik çalışma diyetin astımda potansiyel bir risk faktörü olabileceğini araştırmıştır. Anne sütü erken yaşamda immün sistemin gelişimi ve enfeksiyonların önlenmesi için alınabilecek en iyi gıda olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda inek sütü ve hazır mamalarla beslenen çocuklarda emzirilen çocuklara kıyasla daha yüksek oranda hışıltılı solunum tespit edilmiştir. Hazır gıdalarla beslenmenin artması, düşük antioksidan alımı, artmış doymuş yağ alımının astım artışına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte düzenli E, D vitaminlerinin alımı, meyve tüketimi ve akdeniz tipi beslenme astım oluşumunu azaltıcı bir faktör olarak bildirilmiştir. Ayrıca probiyotik bakterilerin alerjiye karşı koruyucu olabileceği son yıllarda kabul görmektedir (Nolte ve ark. 2001; Demir ve ark. 2004; Devereux ve Seaton 2005; Garcia-Larsen ve ark. 2016).



#### **2.1.4.2.8. Sosyoekonomik Durum**

Gelişmiş ve zengin ülkelerde, fakir ülkelere nazaran çocukluk çağı astımı ve diğer alerjik hastalıkların prevalansı daha fazladır. Sosyoekonomik düzeydeki değişiklikler ailenin beslenme alışkanlıklarını, sağlığa verdikleri önemi, sigara içme düzeyini, alerjenle karşılaşma ihtimalini değiştirebileceği için böyle bir farkın ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (Björkstern ve ark. 2001). Buna zıt olarak atopik hastalıkların düşük sosyoekonomik tabakada daha az görüldüğünü ortaya koyan araştırmalar da vardır. Bu araştırmalarda ebeveynin eğitim düzeyi arttıkça çocuktaki atopi riskinin de arttığı ortaya konulmuştur (Martinez ve ark. 1992; Braun-Fahrlander 1999).

#### **2.1.5. Patogenez**

Astım solunum yollarının inflamatuvar bir hastalığı olduğundan pek çok inflamatuvar hücre ve mediyatörleri içerir. Bu enflamasyon astımın semptomlarıyla doğrudan ilişkilidir (GINA 2015). Astımda semptomlar dönemsel olmakla birlikte hava yolu enflamasyonu sürekli görülmektedir. Enflamasyon yoğunluğu ile astımın şiddeti arasındaki ilişki ise kesin olarak gösterilememiştir. Astımda enflamasyon çoğu hastada burun ve üst solunum yollarını da içeren tüm hava yolunu etkiler. Ancak etkileri en belirgin olarak bronşlarda gözlemlenir. Astımın tüm klinik formlarında solunum yollarında kronik bir enflamasyon vardır (Karaatmaca ve Şekerel 2015)

##### **2.1.5.1. Astımda Görülen Enflamatuvar Hücreler**

**Mast hücreleri:** Astımda bronkokonstrüktör mediyatörlerin salınımından sorumludur (histamin, prostoglandin D2, lökotrienler). Mast hücreleri alerjenler tarafından IgE reseptörleri aracılığıyla aktive olurlar. Bazen de egzersizdeki gibi osmotik uyarımlarla indüklenebilirler. Solunum yollarındaki düz kas hücrelerinde artmış mast hücreleri solunum yollarının aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir.

**Eozinofiller:** Astımda sayıları hava yollarında oldukça fazladır. Astımda karakteristik olarak hem büyük hem de küçük hava yollarında bronşiyal epitel ve submukoza eozinofiller tarafından infiltre edilir. Eozinofiller epitel hücrelerine zarar veren bazı proteinlerin salınımına neden olurken aynı zamanda bazı büyüme faktörlerinin salınımıyla hava yolunun remodelizasyonunda da rol oynar.

T lenfositler: Astımda hava yollarında sayıca artan T lenfositler B hücrelerinin IgE üretimine ve eozinofilik enflamasyona sebep olan spesifik bazı sitokinlerin salınımını sağlarlar. Ayrıca astımda NKT hücrelerinde de bir artış olabilir.

Dendritik hücreler: Hava yolundan aldıkları alerjenleri lenf nodlarına taşırlar.

Makrofajlar: Astımda sayıları artar ve düşük afiniteli IgE reseptörleri sayesinde alerjenler tarafından aktive olur böylece enflamatuar mediyatörlerin salınmasında katkı yapar.

Nötrofiller: Ağır şiddetteki astımlılarda ve sigara kullanan astımlılarda sayıca artmış olarak bulunurlar. Patofizyolojik rolleri belirlenememiştir (GINA 2015; Karaatmaca ve Şekerel 2015)

### **2.1.5.2. Hava Yolu Yapısal Hücreleri**

Bronş ve bronşiyal epitel tek katlı silyalı silindirik epitelidir. Hava yolu epitel hücreleri; kemokinler, sitokinler ve lipid mediyatörler gibi inflamatuvarların salınımını gerçekleştirir. Virüsler ve alerjenler ile etkileşim halindedir. Bronşiyal epitel hasarı kronik astımın spesifik kanıtıdır. Epitel hasarı bazal hücre ve kolumnar hücrelerin birbirinden ayrılmasına yol açar. Bu nedenle astımlı hastaların balgamlarında deskamatif epitel hücreleri bulunur. Bu hücrelere “Creola cisimcikleri” adı verilir (Gemicioğlu 2001). Hava yolu düz kas hücreleri benzer inflamatuvar proteinlerin epitel hücrelerine salınımını sağlarlar. Endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin dolaşımdan çıkıp hava yolunda toplanmalarında rol oynarlar. Fibroblast ve miyofibroblastlar ise hava yolu yeniden yapılanmasında rol oynayan kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üretirken hava yolu sınırları ise kolinerjik sistemle aktive olup bronkokonstrüksiyon ve artmış mukus salgılanmasına neden olurlar (Chung 2000; Groneberg ve ark. 2004).

### **2.1.5.3. Mediyatörler**

Kemokinler: hava yolu epitel hücreleri tarafından salınan kemokinler inflamatuvar hücrelerin dokuya göç etmesini sağlar.

Sisteninil-Lökotrienler: Eozinofil ve mast hücrelerinden salınan pro- inflamatuvar ve potent bronkokonstrüktör mediyatörlerdir.

Sitokinler: İnflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlar ve hastalığın şiddetini ayarlar. IL-1 $\beta$  ve TNF-a; inflamasyonda GM-CSF; eozinofillerin yaşam süresinin uzamasında IL-5; eozinofillerin farklılaşmasında, IL-4; Th2 farklılaşmasında, IL-13; IgE oluşumunda gereken sitokinlerdir.

Histamin: Mast hücrelerinden salınarak inflamasyon ve bronkokonstrüksiyona neden olurlar

Nitrik Oksit(NO): Bir vazodilatördür. Hava yolu epitel hücrelerindeki nitik oksit sentazın aktivasyonu ile üretilir.

Prostoglandin D2: Mast hücrelerinden salınan bir bronkokonstrüktördür. Th2 hücrelerinin hava yoluna göçünde rol oynar (Barnes ve ark 1998).

### **2.1.6. Astım Fizyopatolojisi**

Solunum yollarındaki düz kas hücrelerinin hacim ve/veya kontraktilesindeki artışı düz kasın aşırı kontraksiyonuna sebep olur. Bronkokonstrüktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu mukozasındaki inflamatuvar değişiklikler sonucunda meydana gelen hava yolu kontraksiyonu karşılanamayıp; solunum yollarında aşırı daralmaya neden olur. Ödem ve yapısal değişikliklerle oluşan solunum yolunun daralmasını daha da artırır. İnflamasyon sebebiyle daha duyarlı hale gelmiş nöronlar uyarılara karşı yanıt olarak aşırı bronkokonstrüksiyona yol açar (Vignola ve ark. 2003; Wang ve ark. 2003; Hirst ve ark. 2004; Black 2004).

### **2.1.7. Sınıflama ve Tanı Yöntemleri**

#### **2.1.7.1. Anamnez**

Klinikte astım tanısı ataklarla seyreden hışıltılı solunum, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışıklık hissi gibi semptomlarla konur. Semptomların tesadüf sonucu karşılaşılan bir alerjiden sonra ortaya çıkması mevsimsel değişiklik gözlenmesi, ailede alerji atopi ve astımın bulunması da tanı koymaya yardımcı olur. Buna ek olarak hastalığın seyrindeki değişiklikler, duman, gaz kuvvetli kokulara maruz kalındığında semptomlarda artış, egzersizle tetiklenme, semptomların geceleri artması ve doğru astım tedavisine yanıt verme tanıyı güçlendiren özelliklerdendir. Geceleri artan öksürük astımın spesifik özelliklerindendir (Corrao ve ark. 1979; Levy ve ark. 2006). Fakat bu

hastalarda solunum fonksiyonlarındaki değişikliklerin ve solunum yolu aşırı duyarlılığının belgelenmesi ve balgamda eozinofil aranması gereklidir. Böylece öksürükle seyreden astım eozinofilik bronşitten ayırt edilebilir. Diğer ayırıcı tanılar ise gastroözefagal reflü, kronik sinüzit, postnazal akıntı, vokal kord disfonksiyonu ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü kullanımı nedeniyle meydana gelen öksürüklerdir (Gibson ve ark. 1989; Gibson ve ark 2002; Irwin ve ark. 1998). Pek çok astım hastasında fiziksel aktivite semptom oluşturur. Genellikle egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon egzersizden 5-10 dakika sonra başlar. 30-45 dakika içinde de kendiliğinden geçer. Bazen de şiddetli öksürüğe sebep olur. Koşma çok güçlü tetikleyici bir egzersizdir. Egzersize bağlı bronkokonstrüksiyonlar kuru ve soğuk havada daha fazla, sıcak ve nemli havada ise daha az görülür. Bu semptomların inhale  $\beta$ 2-agonist kullanımıyla hızla düzelmesi ya da egzersiz öncesinde  $\beta$ 2-agonist kullanımıyla engellenebilmesi klinikte astım tanısını destekler. (Tan ve ark. 1985; Randolph 1997)

### **2.1.7.2. Fizik Muayene**

Astım semptomları dönemsel olarak değiştiiğinden solunum sisteminin muayene bulguları normal olabilir. Klinik muayenede en çok oskültasyonda hışıltılı solunum duyulur. Bu da hava akımı limitasyonunu gösterir. Buna karşın bazı hastalarda hava akımı kısıtlandığı halde hışıltı bulunmayabilir veya sadece kuvvetli ekspirasyonda duyulabilir. Bu hastalarda taşikardi, siyanoz, konuşma güçlüğü, uyku hali, hiperinflasyon, interkostal çekilmeler ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı gibi hastalığın şiddetini gösteren fizik muayene bulguları vardır (Sakula 1986; McFadden ve Gilbert 1992; Boushey 1997).

### **2.1.7.3. Solunum Fonksiyonlarının Ölçümü**

Solunum fonksiyonlarının testleri hava yolu obstrüksiyonunun reverzibilitesini, ağırlığını ve değişkenliğini ölçerek astım tanısının destekler. Ancak solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım ihtimalini ortadan kaldırmaz. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon olmayabilir (Kerstjens ve ark. 1994; Brand ve ark. 1999). Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için çeşitli yöntemler olmakla birlikte beş yaş ve üzerindeki hastalarda genel gören yöntemler; spirometre ile ölçülen zorlu ekspiratuar akım birinci saniye (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve

pefmetre ile ölçülen zirve ekspiratuar akım (PEF) ölçümleridir. FEV1, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir.

Reverzibilite ve değişkenlik kavramları: Reverzibilite terimi genellikle FEV1 (veya PEF) değerinde hızlı etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhale kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından belirli zaman sonra ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder. Değişkenlik kavramı ise zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri kastetmektedir (Türk Toraks Derneği 2016).

Spirometrik İnceleme: Hava akımı kısıtlanmasını ve reverzibilitesini ölçmek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem olup efora bağlı bir tetkiktir. Hastaya işlemin nasıl yapılacağı çok iyi anlatılmalı, standartlara uygun en az üç test yapılmalı ve en yüksek değeri veren test sonuçları kullanılmalıdır (GINA 2016). Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV1, FVC, FEV1/FVC ve PEF ölçülebilir. Birçok hastalıkta FEV1 değeri düşük bulunabileceğinden, hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygun test FEV1/FVC oranının kullanılmasıdır. Popülasyon çalışmalarında, bu oran erişkinlerde 0,75-0,80, çocuklarda ise 0,90'ın üzerinde bulunmuştur (GINA 2016).

PEF Ölçümü: PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemli olmakla birlikte spirometre ile FEV1 ölçümü, PEF ölçümünden daha güvenilirdir. PEF metreler ucuz, taşınabilir, hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlar olup, hastanın tedaviye uyumunu artırabilirler. PEF değerleri sabah ilaç kullanılmadan önce (PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda); akşam ise ilaç kullanıldıktan sonra (PEF değeri en yüksek durumdayken) ölçülür. Günlük PEF değişkenliğini göstermek için, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki fark yüzde olarak ifade edilir. Günlük değişkenliğin erişkinlerde >%10, çocuklarda >%13 olması astım lehine kabul edilebilir (GINA 2016).

#### **2.1.7.4. Hava Yolu Aşırı Duyarlılığının Ölçülmesi**

Astım benzeri semptomların görüldüğü ancak solunum fonksiyon testlerinin normal olduğu hastalarda adenozin, mannitol, metakolin, histamin veya egzersizle bronş provokasyonu astım tanısına yardımcı olabilir. Test sonucu genellikle FEV1'de

başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmaya neden olan doz olarak ifade edilir. Bu test astım için duyarlıdır ve inhale kortikosteroid kullanmayan bir hastada astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat, pozitif test de her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez. Çünkü hava yolu aşırı duyarlılığına sebep olabilen allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi veya KOAH gibi hastalıklar da vardır (British Guideline 2005; Expert Panel Report 2007; GINA 2016).

#### **2.1.7.5. İnflamatuvar Belirteçler**

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için spontan veya indüklenmiş balgamda total hücre sayıları, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir (Karakurt ve ark. 2001; Karaağaç ve ark. 2003; GINA 2016)

#### **2.1.7.6. Allerjinin Değerlendirilmesi**

Astım ile allerjik rinit başta olmak üzere diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Allerjik etiyojolojiyi değerlendirmek için öncelikle detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde belirli allerjen maruziyetinde yakınmaların artması allerjik bir etiyojolojiyi destekler. Anamnezdeki verilere göre, polen duyarlılığı, ev tozu akarı duyarlılığı, küf mantarı duyarlılığı, kedi/köpek duyarlılığından şüphelenilebilir (Çelik 2012). Anamnezinde allerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir (Kalyoncu ve ark. 1995). Allerjen ile spesifik bronş provokasyon testi, tüm dünyada çok az merkezde mesleksel astım tanısı ve akademik araştırmalar yönünden uygulanmaktadır. Yaşamı tehdit eden astım atağını tetikleyebileceğinden rutin olarak kullanılmamaktadır (Hoepfner ve ark. 1985). Spesifik IgE ölçümü, atopinin değerlendirilmesi için kullanılabilir fakat pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir (GINA 2016).

#### **2.1.7.7. Diğer Tetkikler**

Hastaların ilk muayenesinde diğer hastalıkları ekarte etmek, amacıyla PA akciğer grafisi çekilebilir. Genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez. Kanda eozinofili astım tanısı için spesifik değildir ve izlem için rutin kullanılması önerilmez. Astım kontrolünde güçlük çekilen, tedaviye yanıt vermeyen veya antibiyotiklere cevap

vermeyen sık pnömoni öyküsü olan olgularda periferik kan eozinofil sayısı bakılması önerilir (Çelik 2012).

### **2.1.8. Astım İlaçları**

Astımda tedavinin amacı, potansiyel riskler göz önünde bulundurularak klinik kontrolün sağlanması ve sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar temel olarak kontrol edici ilaçlar ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olmak üzere iki grupta incelenir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral (subkütan, intravenöz ya da intramusküler enjeksiyon) yolla uygulanabilmektedir. İnhalasyon tedavinin avantajı, ilaçların doğrus-dan solunum yoluna verilmesi, bu bölgede yüksek konsantrasyona ulaşırken, sistemik yan etkilerinin de düşük olmasıdır. Astım tedavisinde kullanılan inhale ilaçlar; kuru toz inhaleri (KTİ), nefesle harekete geçen ölçülü doz inhaler (ÖDİ), basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve nebulizasyon şeklinde bulunmaktadır. İnhalasyon cihazlarının ilaçları alt solunum yollarına iletme etkinlikleri birbirinden farklı olup bu etkinlik cihazın şekline, aerosolün hızına (cihaza bağlı olarak), ilaç formülasyonuna, ilacın partikül büyüklüğüne ve hastalara sağladığı kullanım kolaylığına bağlıdır. Ölçülü doz inhalerlerin kullanımı eğitim ve beceri gerektirmektedir. Hastanın tercihi ve kullanım kolaylığı gibi etkenler hem ilaç uygulamasının başarısını hem de hastanın tedaviye uyumunu ve hastalığın uzun süreli kontrolünü etkiler (Toraks Dergisi 2000; GINA 2016).

#### **2.1.8.1. Kontrol Edici İlaçlar**

##### **2.1.8.1.1. İnhalasyon Steroidler**

Astım tedavisinde inhalasyon yoluyla steroid kullanımı 1950'li yıllara uzanmaktadır. Ancak bu tedavide yeni bir çağ açtığı kabul edilen ilaç olan beklometazon dipropiyonat 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (Spahn ve Szeferler 2000). İnhalasyon steroidler, astım tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Bu ilaçların astım semptomlarının, hava yolu inflamasyonunun, hava yolu aşırı duyarlılığının, atak sıklığının ve atak şiddetinin, astıma bağlı mortalitenin azaltılmasında; akciğer fonksiyonlarının ve yaşam kalitesinin artırılmasında, astımın kontrol altında tutulmasındaki etkinlikleri gösterilmiştir (Juniper ve ark. 1990; Jeffery ve ark. 1992; Pauwels ve ark. 1997; Suissa ve ark. 2000; The Childhood Asthma Management

Program Research Group 2000). İnhale steroidler uzun süreli ve düzenli kullanım gerektirir. İlaç kesilirse hastaların %25'i ilk 6 ay içinde atak geçirebilir (Waalkens ve ark. 1993; Perera 2005; Rank ve ark. 2013). İnhale steroidlerin klinik faydalarının çoğu düşük doz ile görülür. Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini artırmaktadır (Szefer ve ark. 2002; Powell ve Gibson 2003). Kontrol sağlamak için, inhale steroid dozunun artırılması yerine, ilk etapta inhale steroide ikinci bir kontrol edici eklenebilir (Haldar ve ark. 2008).

#### **2.1.8.1.2. İnhale Steroid ve Uzun Etkili $\beta$ 2-Agonist Kombinasyonları**

Tek başına inhale steroid ile astım kontrolü sağlanamıyorsa, tedaviye uzun etkili  $\beta$ 2-agonistin, inhale steroid ile kombinasyonları ile devam edilebilir. Uzun etkili  $\beta$ 2-agonistin inhale steroide eklenmesi ile astımın klinik bulgularında düzelme, astım ataklarında azalma elde edilir (Juniper ve ark. 1999). Ayrıca astımın klinik kontrolü daha hızlı ve tek başına inhale steroid kullanımına kıyasla daha düşük bir inhale steroid dozuyla sağlanır (Bateman ve ark. 2004). Günümüzde astım tedavisinde onaylanmış inhale steroid ve uzun etkili  $\beta$ 2 kombinasyonları: Beklometazon/formoterol, Budenosid/formoterol, Flutikason furoat/vilanterol trifenoat, Flutikazon propionat/formoterol ve Flutikazon propionat/salmeterol'dur.

#### **2.1.8.1.3. Lökotrien Antagonistleri**

Lökotrien antagonistlerinden sadece lökotrien reseptör antagonisti montelukast, Türkiye'de bulunmaktadır. Etkisini, araşidonik asit metabolizmasında yer alan, akciğer dokusu ve kan hücrelerinde bulunan Cys LT1 reseptörünü bloke ederek gerçekleştirir. Klinik çalışmalar lökotrien antagonistlerinin küçük ve değişken bir bronkodilatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil olmak üzere semptomları azalttığını, akciğer fonksiyonunda düzelme sağladığını ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığını göstermiştir (Barnes ve Miller 2000).

#### **2.1.8.1.4. Uzun Etkili Antikolinergik (Antimuskarinik) İlaçlar**

Parasempatik sinir sistemi muskarinik reseptörlerinin blokajı ile etkilerini gerçekleştirirler. Uzun etkili antikolinergik tiotropiumun, kontrol altında olmayan astımlılar için ilave tedavi seçeneği olarak planlandığı çalışmalarda akciğer



fonksiyonlarında düzelme sağladığı, atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (Kerstjens ve ark. 2011).

#### **2.1.8.1.5. Teofilin**

Uzun süreli tedavide teofilin düşük dozlarda hafif anti-inflamatuar etkisi olan diğerlerine kıyasla daha zayıf bir bronkodilatördür. Etkisini fosfodiesteraz enziminin seçici olmayan inhibisyonu üzerinden düz kasları gevşeterek göstermektedir (Barnes 2013).

#### **2.1.8.1.6. Oral $\beta$ 2-Agonistler**

Kısa etkili oral  $\beta$ 2-agonistlerin inhale ilaç kullanamayan az sayıda hastada kullanılması uygun olabilir; ancak istenmeyen etki prevalansı daha yüksektir (Türk Toraks Derneği 2016).

#### **2.1.8.2. Semptom Giderici İlaçlar**

##### **2.1.8.2.1. Hızlı Etkili İnhalasyon $\beta$ 2-Agonistler**

$\beta$ 2-antagonistler, hava yolları düz kasları üzerinde bulunan  $\beta$ 2-adrenerjik reseptörleri uyarmaları sonrasında bronkodilatasyon sağlarlar. Ayrıca; mast hücreleri ve diğer inflammatuar hücrelerin mediyatör salınımında inhibisyon, mukosilyer klerenste artış ve hava yolu ödeminde inhibisyon gibi etkileri de mevcuttur. Astım alevlenmelerinde oluşan bronkospazmı gidermek ve egzersiz sırasında oluşacak bronkospazmı önlemek amacıyla kullanılırlar (GINA 2015).

##### **2.1.8.2.2. Kısa Etkili Antikolinergikler**

İnhale ipratropium bromid ülkemizde salbutamol ile kombine şekilde, ÖDİ ve nebül solüsyonu formunda ya da tek ilaç olarak nebül solüsyonu olarak bulunmaktadır. Bir meta-analizde bu kombinasyonun akut astım atağında akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir ek düzelme ve hastaneye yatışta azalma sağladığı gösterilmiştir (Rodrigo ve ark. 2009).

### 2.1.9. Astımın Şiddeti

Günümüzde astım şiddeti retrospektif olarak semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır. En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü:

- Basamak 1-2 tedavisi ile (düşük doz İKS, LTRA, sadece kurtarıcı ilaç) sağlanabiliyorsa “hafif astım”,
- Basamak 3 tedavisi ile (düşük doz İKS + UEBA) sağlanabiliyorsa “orta astım”,
- Basamak 4-5 tedavisi ile (orta-yüksek doz İKS + UEBA ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa “ağır astım” denilmektedir (GINA 2015).

## 2.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

### 2.2.1. Tanım

KOAİ, tüm dünyada önemli ve giderek artan bir morbidite ve mortalite sebebidir. 2002 yılında dünyadaki ölümlerin 5. nedeni olan KOAİ, Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2030 yılında ölümlerin 4. nedeni haline gelecektir. Hastalığın gelişmiş ülkelerden çok, gelişmekte olan ülkelere artacağı düşünülmektedir (Stephan ve Don. 2008). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunum semptomlarıyla karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (GOLD 2017).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

#### 2.2.2.1. Prevalans

Mevcut KOAİ verileri, yapılan çalışmalarda kullanılan araştırma yöntemlerindeki, tanısal ölçütlerdeki ve analitik yaklaşımlardaki farklılıklardan dolayı farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalar, hastalığın sigara içen bireylerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ülkelere erkeklerde, gelişmiş ülkelere ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda daha fazla arttığını göstermektedir (GOLD 2017). Gelişmekte olan ülkelere sigara kullanımının gün geçtikçe artması ve gelişmiş

ülkelerde nüfusun yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yıl içinde artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve KOAH ile ilişkili nedenlerle gelen ölümlerin yılda 4.5 milyonu aşacağı düşünülmektedir (WHO 2016).

#### **2.2.2.2. Morbidite**

KOAH veri setlerinde morbidite ile ilgili parametreleri bulmak zordur ve mortalite verileri kadar güvenilir değildirler. Mevcut verilere göre, morbidite yaşla artmaktadır (Levy ve ark. 2006). KOAH morbiditesi tütün kullanımı, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili diğer durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet vb.) etkilenebilir ve bu durumlar hastanın sağlık durumunu ciddi anlamda bozabilirler (Chen ve ark. 2015; Mannino ve ark. 2015).

#### **2.2.2.3. Mortalite**

Günümüzde KOAH mortalitesindeki artış temelde sigara kullanımının artması, gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ve hastalığın tedavilerin az olmasından kaynaklanmaktadır (GOLD 2017).

#### **2.2.2.4. Ekonomik Yük**

KOAH ciddi ekonomik yüke sebep olur. Toplam KOAH yükünün büyük kısmı KOAH alevlenmeleridir. Hastalığın şiddeti arttıkça, sağlık hizmetlerin maliyetleri de artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde KOAH'ın iş ve ev üretkenliği üzerine etkileri daha önemlidir. Çünkü, sağlık sektörünün ileri seviyede yeti kaybına sahip bireylere uzun süreli destek sağlamada yetersiz kalması, bu ülkelerde en az iki bireyin (hastaya ek olarak bir aile bireyinin) işini bırakmasına sebep olmaktadır (Sin ve ark. 2002).

#### **2.2.2.5. Sosyal yük**

Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışmasında her sağlık probleminin sebep olduğu yükü değerlendirmek amacıyla, birleşik bir ölçüt geliştirilmiştir. Yeti Kaybına (sakatlığa)Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY) olarak adlandırılan bu ölçüm, yeti kaybının şiddetine göre uyarlanmış, her bir özgül sağlık problemi için erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar (YLL) ve yeti kaybı ile yaşanan yılların (YLD) toplamını göstermektedir. KOAH, 2005 yılında 8. en önemli DALY nedeni iken 2013 yılında 5. DALY nedeni haline gelmiştir (GOLD 2017)

### **2.2.2.6. Hastalık Gelişimi ve İlerlemesini Etkileyen Faktörler**

Sigara kullanımı, en çok araştırılan KOAH risk faktörü olmasına rağmen, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara kullanmayan bireylerde de kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğini göstermiştir (GOLD 2017).

### **2.2.2.7. Genetik Faktörler**

Günümüzde en bilinen genetik faktör şiddetli kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. KOAH'tan sorumlu genler konusunda bugünkü bilgilerimiz yeterli değildir (Stoller ve Aboussouan 2005).

### **2.2.2.8. Yaş ve Cinsiyet**

İleri yaşa ve kadın cinsiyetine sahip olmak literatürde bir risk faktörü olarak ifade edilmiştir (GINA 2007).

### **2.2.2.9. Akciğer Büyümesi ve Gelişmesi**

Gebelik ve doğum süreçleri ile çocukluk ve adolesan dönemde yaşananlar akciğer büyümesini etkiler. Ulaşılan maksimum akciğer fonksiyon düzeyinin (spirometri ile ölçülen) tespiti, KOAH gelişimi açısından riskli bireyleri belirlemede yardımcı olabilir (Türk Toraks Derneği 2014).

### **2.2.2.10. Partiküllere Maruziyet**

Sigara kullanımı en çok karşılaşılan risk faktörüdür. Pasif içicilik de solunumsal semptomlara ve KOAH gelişimine katkıda bulunur. Tozlar, kimyasal maddeler ve buharları içeren mesleki maruziyetler de KOAH için risk faktörleridir. İyi çalışmayan sobalarda yakılan odun, kömür, bitki kökleri ve tezek iç ortamda ciddi seviyede hava kirliliğine yol açabilir. İyi havalanmayan evlerde ısınma veya yemek pişirmede kullanılan biyomas yakıtların sebep olduğu iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir

### **2.2.2.11. Sosyoekonomik Durum**

KOAH gelişiminde risk artışı ile düşük sosyoekonomik durum ilişkilidir. Ancak yoksulluğun KOAH ile hangi yoldan ilişkili olduğu henüz iyi bilinmemektedir (Gershon ve ark. 2011)

### **2.2.2.12. Astım ve Hava Yolu Hiperreaktivitesi**

Yapılan çalışmalara göre, astımlı bireylerde zamanla KOAH gelişme riski, astımı olmayan bireylere göre 12 kat fazladır. Ayrıca astımlı hastaların %20'sinde geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonu geliştiği bildirilmiştir (De Marco ve ark. 2011).

### **2.2.2.13. Kronik Bronşit**

Yapılan çalışmalar mukus hipersekresyonu ve FEV1 azalmasının ilişkili olduğunu, sigara kullanan bireylerde kronik bronşit varlığının KOAH gelişimini arttırdığını bildirmişlerdir (GOLD 2017).

### **2.2.2.14. Enfeksiyonlar**

Çocuklukta geçirilen ağır solunum yolları enfeksiyonu öyküsü, yetişkin dönemde azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir. HIV enfeksiyonu ve tüberkülozun da KOAH gelişiminde risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (GOLD 2017).

## **2.2.3. Patofizyoloji**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, solunum yolları, akciğer parankiması ve damarsal yapılar etkilenmektedir. Akciğerdeki zarar, çeşitli maruziyetlerin (toz, duman, kimyasallar) tetiklediği inflamasyon ve bunun sonucunda meydana gelen proteolitik etki ile gelişir. Akciğerlerin kendini koruma ve onarma mekanizmaları yeterli olmadığında mukus hipersekresyonu, damarsal yapılarda bozulma, hava yollarının daralması, fibrozis ve parankim yıkımı meydana gelir (Samurkaşoğlu 2002). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında solunum yollarındaki tepkinin başlıca görüldüğü yer olan küçük bronşlar ve bronşiyollerde, sekretuar bezlerde ve goblet hücrelerinde büyüme ve artış, inflamasyon, mukusta ve kas kitlesinde artma, fibrozis, fokal skuamöz metaplazi, obliterasyon ve solunum yollarında daralma görülür. Ayrıca solunum yollarında epitel harabiyeti, kronik inflamasyon, solunum yolu duvarında değişiklikler ve alveol kaybı

KOAH'da solunum yolu obstrüksiyonu ve artmış kas kasılmasından sorumlu patolojik mekanizmalardır. Bu morfolojik değişiklikler irreverzibl obstrüksiyona neden olurlar. Akciğerlerin damarsal yapılarındaki temel bozukluk ise damar duvarlarının kalınlaşmasıdır. Arterlerdeki endotel hücrelerindeki fonksiyon kaybı hem sigara kullanımının hem de KOAH'daki inflamatuvar mediyatörlerin salınımının bir sonucu olarak gelişir (Peinado ve ark. 1998). Bu değişiklikler pulmoner basınçta artış, sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile kor pulmonale gelişimini meydana getirebilir. KOAH'daki inflamasyonun temelini çeşitli inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları farklı mediyatörler oluşturur (Erdoğan ve ark. 2000). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında önemli inflamatuvar hücreler; nötrofiller, makrofajlar, T lenfositleridir ve inflamasyon sürecinde bu hücrelerin sayısı ve aktivasyonu artar. Aktif makrofajlardan TNF- $\alpha$ , IL-8 ve lökotrien B<sub>4</sub> ve reaktif oksijen radikalleri serbestlenir. Özellikle nötrofiller akciğer dokularında yoğun şekilde birikip, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak mukus hipersekresyonuna ve parenkim harabiyetine neden olurlar (Erdoğan ve ark. 2000; Samurkaşoğlu 2002).

Antiproteaz sisteminin iyi çalışmaması da KOAH patogenezinin sorumlu bir diğer mekanizmadır. Bunun en önemli sebebi sistemin en önemli enzimi olan  $\alpha 1$  antitripsin eksikliğidir. Akciğerlerde bağ dokusunun temel proteinleri kollajen, elastin ve proteoglikandır. Bu yapılar lökosit ve makrofajlardan salınan proteolitik enzimlerle (elastaz, tripsin, kollajenaz) yıkılır ve yeniden yapılır. Bu enzimlerin alveol duvarını etkilemesi amfizemdeki esas patolojiyi oluşturur. Kanda proteaz inhibitörleri bulunur ve yapım ve yıkım arasındaki dengeyi sağlar. Bu denge bozulduğunda dokuda harabiyet ve amfizem meydana gelir. En önemli proteaz inhibitörü olan  $\alpha 1$ -antitripsin, nötrofil elastazı inhibe ederek alt solunum yollarındaki harabiyeti önler (Hodgkin 1990; American Thoracic Society 1995).

KOAH patogenezinde sorumlu mekanizmalardan bir diğeri de sigara dumanıyla alınan veya nötrofillerden salgılanan oksidanlardır. Başlıcaları süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali olan bu maddeler epitel ve endotel hücrelerinde hasara,  $\alpha 1$ -proteinaz inaktivasyonuna, siklooksijenaz aktivitesine ve mukus hipersekresyonuna neden olarak hastalığın gelişimine katkıda bulunurlar. Akciğerde süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi enzimler ile A, C, E vitamini gibi kofaktörlerin oluşturduğu koruyucu antioksidan sistem bulunur.

Oksidan radikallerin miktarı arttığında ya da antioksidan sistemin direnci azaldığında akciğerde hasar meydana gelmektedir (Hodgkin 1990). Sonuç olarak proteinaz enzimlerin ve oksidatif streslerin artmasıyla ile dokuda ödem, proteoglikan ve kollajen birikimi, müköz bezler ve goblet hücrelerinde artış, bronşiyal vaskülarizasyonda artma ve solunum yolunun düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi gelişir. İnflamasyon sürecinin uzamasıyla kollajen depolanması ve bununla birlikte geri dönüşümsüz elastikiyet kaybı, obstrüksiyon ve kollaps meydana gelir (Asia Pacific COPD Roundtable Group 2005).

## **2.2.4. Tanı ve Değerlendirme**

### **2.2.4.1. Semptomlar**

Dispne, KOAH'ın en önemli belirtisi, hava yolu kısıtlılığının en önemli nedenidir ve genellikle anksiyete buna eşlik eder. Hastalar dispneyi; göğüste ağırlık, hava açlığı, nefes almada güçlük olarak ifade ederler. Dispnenin tanımlanması, kültürel ve bireysel olarak farklılık gösterebilir (Elliott ve ark. 1991).

Öksürük, genellikle KOAH'ın ilk semptomudur. Sigara ve diğer maruziyetlere bağlı olduğu düşünüldüğünden hasta tarafından patolojik bir durum olarak algılanmaz. Başlangıçta, aralıklı olan öksürük sonradan gün boyu süren bir hale gelir (Burrows ve ark. 1965).

Balgam çıkarma, KOAH'lı bireyler genellikle öksürükle az miktarda balgam çıkarırlar. Balgam çıkarma sıklığında ve miktarında bazen artış görülebilir. Pürülan balgam, inflamatuvar bulguların arttığını gösterdiği gibi, bakteriyel bir alevlenmeyi de gösterebilir (Hill ve ark. 1999).

Hırıltı ve göğüste sıkışma, gün içinde ve günden güne değişebilen belirtilerdir. Wheezing veya göğüste sıkışma hissinin olmaması KOAH tanısını dışlamadığı gibi varlığı da astım tanısını doğrulamaz (GOLD 2017).

### **2.2.4.2. Spirometri**

KOAH'ın kesin tanısı spirometriyle konur. Tanı kriteri bronkodilatör ilaç kullanımından sonra FEV1/FVC <70 olmasıdır. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinikte tedavi önerilerinin çoğu, bu kritere göre oluşturulmuştur (GOLD 2017).

### 2.2.4.3. Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH'ın değerlendirilmesinde; mevcut semptomların düzeyi, spirometrik anormalliğin şiddeti, alevlenme riski, mevcut komorbiditeler dikkate alınmalıdır (GOLD 2011). KOAH hastalarında semptomları değerlendirmek için geçerliliği gösterilmiş iki önemli anket kullanılmaktadır. Bunlar Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (Tablo 2-1) ve KOAH Değerlendirme Testi'dir (Tablo 2-2) (Bestall ve ark 1999; Jones ve ark. 2009).

**Tablo 2-1: Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Anketi**

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
2	Nefes darlığım sebebiyle düz yolda yaşitlarım göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Anketi yardımıyla nefes darlığının değerlendirilmesi (Bestall ve ark. 1999)

**Tablo 2-2: KOAH Değerlendirme Testi (CAT)**

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler	Skor
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum.	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu.	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var.	
Yokuş ya da bir kat merdiven çıktığımda nefesim	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor.	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum.	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum.	
Rahat uyuyorum.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum.	
Kendimi güçlü/enerjik hissediyorum.	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum.	

KOAH'ta sağlık durumundaki bozulmayı ölçen, tek boyutlu 8 maddeli bir testtir (Jones ve ark. 2009).



#### 2.2.4.4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Evrenmesi

KOAH'ın güncel evrenmesi, solunum fonksiyon testleri, mMRC ve CAT testleri ve akut alevlenme(atak) sayısı göz önünde bulundurularak birleşik değerlendirmeye göre yapılmaktadır.

Birleşik Değerlendirmeye Göre KOAH Evrelemesi (GOLD 2017)

- A grubu: Düşük risk ve az semptomu sahip hastalar bu gruptadır. GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akımı kısıtlanması) 0-1 alevlenme /yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok CAT <10 veya mMRC 0-1
- B grubu: Düşük risk, fazla semptomu sahip hastalar bu gruptadır. GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması) 0-1 alevlenme/yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok 0-2 CAT $\geq$ 10 veya mMRC $\geq$ 2
- C grubu: Yüksek risk az semptomu sahip hastalar bu gruptadır. GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması)  $\geq$ 2 alevlenme yıl veya  $\geq$ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme CAT <10 veya mMRC 0-1
- D grubu: Yüksek risk, fazla semptomu sahip hastalar bu gruptadır. GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması)  $\geq$ 2 alevlenme yıl veya  $\geq$ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme CAT  $\geq$ 10 veya mMRC $\geq$ 2

#### 2.2.5. KOAH Tedavisi

KOAH tedavisinin amaçları; hastalığın ilerlemesini durdurmak, egzersiz toleransını artırmak, semptomları gidermek, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek, akut atakları önlemek ve tedavi etmek, yaşam süresini ve kalitesini arttırmaktır. Sigara kullanımı KOAH'ın oluşumunu ve seyrini belirleyen en önemli faktör olup, KOAH'ta sigara kullanımının bırakılmasıyla akciğer fonksiyonlarındaki kayıplar azalmakta ve yıllık FEV1 (zorlu ekspiratuar volüm) kaybı sigara kullanmayan bireylerin seviyesine düşmektedir. KOAH'ta akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini sigara kullanımının bırakılması dışında hiçbir tedavi önleyememektedir. Sigara kullanmayı bıraktıktan 5-20 yıl sonra KOAH riski %50 oranında azalmakta, 10 yıl sonra ağız, farinks kanserine yakalanma riski sigara kullanmayan bireylerin seviyesine düşmekte, 15-20 yıl sonra ise akciğer kanserine yakalanma riski %50-90 oranında azalmaktadır (Clinical Practice Guideline 2008; GOLD 2011).

## 2.2.6. KOAH Tedavisinde Farmakolojik Ajanlar

KOAH'ta semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, yaşam kalitesi ve egzersiz toleransını arttırmak için;  $\beta$ 2-agonistler, antikolinergikler, inhale steroidler, fosfodiesteraz inhibitörleri ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu ilaçların inhaler yolla verilmesi tercih edilmektedir. Ayrıca tek tür bir ilacın dozunun artırılması yerine farklı gruptan ilaçların kombine edilmesi farmakolojik etkiyi artırır ve yan etkiyi azaltır (GOLD 2011; Kocabaş ve ark. 2014).

### 2.2.6.1. $\beta$ 2-agonistler

Epitel hücrelerinde, endotel hücre mebranlarında, mast hücrelerinde, hava yolu düz kaslarında bulunan  $\beta$ 2 reseptörlerine bağlanırlar. Bu ilaçlar mast hücrelerinde mediatör salınımının engellenmesini, düz kas hücrelerinde gevşemeyi, akciğer hiperinflamasyonunda azalmayı sağladığından semptomlarda hızla düzelme ve egzersiz toleransında artış görülür. Ayrıca muköz membranların temizlenmesindeki düzelmeye solunum yollarına bakterilerin yapışmasını azaltırlar. Kısa etkili  $\beta$ 2 agonistler (terbutalin, salbutamol) dakikalar içinde etkilerini gösterirler. 15-30 dakika içinde etkinlikleri maximum seviyeye ulaşır ve etkileri 4-6 saate kadar sürer. Uzun etkili  $\beta$ 2 agonist ilaçların (salmoterol, formoterol) etki hızları ise başlangıç zamanları lipofilik ve hidrofilik olmaları ile belirlenmektedir (Özlü ve ark. 2010).

### 2.2.6.2. Antikolinergikler

KOAH'ın ağır olgularında solunum yollarının obstrüksiyonundan artmış kolinerjik aktivite sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle bir diğer tedavi seçeneği antikolinergik ilaçlardır. Antikolinergik ilaçların yapısı atropinin yapısına benzer. Akciğerde 5 tip muskarinik reseptör bulunmaktadır. Hava yollarının düz kaslarında ise M1, M2, M3 reseptörleri bulunur. M2 reseptörlerinin blokajı bronkokonstrüksiyon ve hipersekresyona neden olurken; M1 ve M3 reseptörlerinin blokajı ise bronkodilatasyona neden olur. İnhaler antikolinergiklerin sistemik dolaşıma geçişi az olduğundan yan etkileri daha az görülür. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğudur. Diğer yan etkisi ise prostatik yakınmalardır. Antikolinergiklerin kümülatif dozları ancak yeterli bronkodilatasyonu sağlayabilmektedir. Kısa etkili antikolinergiklerin etki süresi kısa etkili  $\beta$ 2-agonistlere göre daha uzundur (Tashkin ve ark. 2008).

### 2.2.6.3. Metilksantinler

Bitkisel alkaloidlerdir. Kahve ve çay gibi içeceklerin içinde bulunan bir kafein türevidir. Ucuz olması sebebiyle yıllarca sıklıkla tercih edilmiş fakat terapötik aralığının dar, yan etkilerinin ise fazla olması nedeni ile kullanımı günümüzde azalmıştır. Metilksantinler fosfodiesteraz inhibisyonu üzerinden hücre içinde cAMP konsantrasyonunu artırır ve düz kaslarda gevşemeye neden olurlar. Teofilin Günümüzde bilinen 11 fosfodiesteraz izoenziminden tip III ve IV'ü inhibe ederek cAMP'yi, tip V'i inhibe ederek de cGMP'yi arttırarak etkisini gösterir. Maksimum gevşeme için yüksek konsantrasyonlarda ilaç gerekir. Tedavi dozlarında enzimlerin %5-10'u inhibe edilebilir. Ayrıca teofilin katekolamin salınımını artırır, TNF- $\alpha$ , prostaglandin ve hücre içi kalsiyum salınımını inhibe eder, nükleer translokasyonu inhibe eder, histon deasetilaz aktivitesini artırır. Böylece kortikosteroidlerin etkinliğinin artırır. Teofilin kronik hava yolu inflamasyonunu kontrol eden supressör T lenfositleri(CD8+) aktive ederek immunmodülatör ve antiinflamatuvar etki gösterir. Bununla birlikte teofilin histon deasetilasyon enzimini (HDAC) aktive ederek inflamatuvar yanıtı durdurur. Kortikosteroidler de HDAC aktivasyonu yaparak ve teofilin ile sinejistik etki gösterirler (GOLD 2011).

### 2.2.6.4. İn hale Steroidler

KOAH patogenezinde rol oynayan reversibl ve irreversibl olaylar, mukus hipersekresyonu, elastin ve kollogen çatısının yıkımı, havayolu düz kaslarında fibrozis olarak sayılabilir. Glukokortikoidler protein ve sitokin sentezini azaltarak antiinflamatuvar ve immunsüpresif etki gösteren maddelerdir. Bu etkilerini gen transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek gösterirler. Histon deasetilaz enzimi bu olayları hızlandırır (GOLD 2011). İn hale kortikosteroidlerin partikül boyutu etki ve güvenilirlik profilini belirleyen önemli bir faktördür. En küçük havayollarının çapı  $\leq 2\mu\text{m}$ 'dir (Vanden Burgt ve ark. 2000).  $5\mu\text{m}$ ' den büyük partiküller ağızda ve boğazda,  $5\mu\text{m}$ ' den küçük partiküller ise bronş ve bronşiyollerde birikecektir (Pritchard 2001). Orofarengeal kavitede biriken partiküller ses kısıklığı ve oral kandida enfeksiyonları gibi bazı lokal yan etkilere neden olabilirler (Derendof ve ark. 2006).

### 2.2.6.5. Kombine Tedaviler

İnhale steroidler uzun etkili(İKS)  $\beta$  adrenerjikleri(LABA), uzun etkili  $\beta$  adrenerjikler de inhale steroidleri etkice tamamlarlar. Her iki molekülün aynı anda birlikte verilmesi KOAH kontrolünde sinerjistik etki oluşturur (Usmani ve ark. 2005). Bronkodilatörlerin etkisi erken başlar ve hastalar tarafından etkisi hızlı görülür. İKS'ler için bu durum geçerli değildir. Hastalar bronkodilatörleri kullanıp İKS'leri kullanmayabilir. Fiks kombinasyonlarla hastanın her iki ilacı birlikte kullanması da sağlanabilir (Tashkin ve ark. 2008).

### 2.3. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, diş plak biyofilmindeki bakterilerin fermente olabilen karbonhidratları kullanması sonucu üretilen asitler tarafından diş dokularının lokalize yıkımıyla meydana gelen enfeksiyöz, bulaşıcı bir hastalıktır (Scheie ve ark. 1984; Margolis ve Moreno 1994). Dişler ağız ortamında sürekli demineralizasyon ve remineralizasyona maruz kalmaktadır. Belirli bir denge içerisinde birbirini izleyen demineralizasyon-remineralizasyon olaylarında, dengenin demineralizasyon lehinde bozulduğu koşullarda diş mineralinde kayıplar oluşarak geri dönüşümsüz kavite oluşumu yani çürük meydana gelir (Koray 1981; Zero 1999; Kidd ve Fejerskov 2004). Diş çürüğü oluşumuna güncel yaklaşım, demineralizasyonun tek yönlü olarak meydana gelmesi değil; sayısız demineralizasyon ve remineralizasyon olaylarının bir arada gerçekleşmesi sonucudur (Margolis ve Moreno 1994; Lingstrom ve ark. 2000; Kidd ve Fejerskov 2004).

#### 2.3.1. Diş Çürüğünün Etyolojisi

Tükürük ile diş sert dokuları arasındaki iyon alışverişi dengesi diş plak biyofilmi varlığında bozulabilmektedir (Koray 1981; Newbrun 1989). Fakat yalnızca biyofilm varlığı da diş çürüğü gelişimi için yeterli değildir. Yani diş çürüğü pek çok faktörün etkisi ile oluşan bir süreçtir ve bu faktörlerden birinin yokluğunda çürük oluşmamaktadır. Çürük oluşumu için; diş (konakçı), *Streptococcus mutans* (S. mutans) ve laktobasil gibi karyojenik mikrobiyota ile fermente olabilen karbonhidratların belirli bir süre bir arada olması gerekmektedir (Koray 1981; Bayırlı ve Sirin 1982; Newbrun 1989; Harris ve ark. 2004). Diş çürüğü oluşumunu kolaylaştıran veya güçleştiren, bireye

ait ve çevresel bazı faktörler vardır: (Koray 1981; Touger-Decker ve Van Loveren 2003)

### **2.3.2. Bireye Ait Faktörler**

#### **2.3.2.1. Çürük Oluşumunda Diş ile İlgili Faktörler**

Çürük oluşumunda birçok faktör etkili olmakla birlikte, bireyin tükürüğündeki *S. mutans* düzeyi ile dişin yapısal özelliklerini ifade eden konak faktörlerinin daha önemli olduğu ifade edilmiştir (Koray 1981; Bayırlı ve Şirin 1982). Dişlerin morfolojik yapısındaki bozukluklar, çapraşıklıklar, ara yüzeylerdeki retansiyon alanları, derin pit ve fissür yapıları plak tutulumuna neden olmakta ve çürük gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Koray 1981; Bayırlı ve Şirin 1982; Newbrun 1989; McDonald ve ark. 2000).

Kidd ve ark., (Kidd ve ark. 1993) ile Ekstrand ve ark., (Ekstrand ve ark. 2000) yaptıkları çalışmalarda, çürük gelişiminin ilk başladığı alanın genellikle daimi birinci büyük azı dişlerinin okluzal fissürleri olduğunu, Sigurjons ve ark., (Sigurjons ve ark. 1995) ise, ara yüz çürüklerinin toplumlarda görülme sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Diş kristallerinin yapısı, şekli ve dizilimi de çürük oluşumunda etkili inorganik faktörlerdendir. Dişlerin kristal yapısını oluşturan kalsiyum tuzlarının büyük çoğunluğu oktakalsiyum fosfat ve kalsiyum hidroksiapatit şeklinde bulunurlar. Kalsiyum hidroksiapatit kristali kalsiyum fosfatlar içinde “H<sup>+</sup>” iyonları tarafından en zor çözünenidir. Bu yapı içine F iyonları girerse floroapatit kristali oluşur. Floroapatit kristali hidroksiapatite oranla çok daha stabil bir kristal şekline sahip olduğundan daha zor çözünmektedir (Koray 1981; Newbrun 1989; Kidd ve Fejerskov 2004). Dişin çürüğe olan yatkınlığını artıran bir diğer faktör ise mine prizmalarının uzun akslarının diş yüzeyine dik uzanmasıdır (Koray 1981). Dişler sürdükten sonra bir-iki yıl içinde yapılarındaki kalsiyum ve fosfat iyonları arttığından minenin geçirgenliği azalır ve diş, çürüğe daha dirençli hale gelir (McDonald ve ark. 2000).

#### **2.3.2.2. Çürük Oluşumunda Tükürük ile İlgili Faktörler**

Tükürük; büyük tükürük bezleri olan parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezleri ile çok sayıdaki küçük tükürük bezlerinin salgıları ve dişeti oluşu sıvısının birleşiminden meydana gelen kompleks bir sekresyondur (Mandel 1974; Koray

1981; Bayırlı ve Şirin 1982; Newbrun 1989). Tükürük bazı özellikleri ile çürük oluşumu üzerinde engelleyici etkiye sahip iken, bazı özellikleri ile de çürük oluşumunu kolaylaştıran amfifonksiyonel bir sıvıdır. (Koray 1981; Lagerlof ve Oliveby 1994; Thylstrup ve Fejerskov 1994).

Mandel'e göre (Mandel 1974), çürük başlangıcında tükürüğün esas etkisi plak oluşumudur. Tükürük sıvısı, plağın oluşmasında, maturasyonunda ve plak metabolizmasında etkilidir. Tükürüğün çürük oluşumunu önleyici etkileri şunlardır:

- 1-Mekanik temizlikle plak oluşumunun azaltılması.
- 2-İçeriğindeki kalsiyum, fosfat ve flor iyonları ile mine yapısının güçlendirilmesi.
- 3-Oral kavitede oluşan asitleri nötralize eder ve tamponlar.
- 4-Antibakteriyel özelliğe sahiptir (Mandel 1974; Koray 1981; Kidd ve Fejerskov 2004).

### 2.3.2.3. Çürük Oluşumunda Mikroorganizmalar ile İlgili Faktörler

Bakteriler çürük lezyonunun oluşması ve ilerlemesinde temel elemanlardır. Ağız içerisinde farklı ekolojik şartlarda çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır (Ang, 1990; Kidd ve Fejerskov 2004). Ağız mikrobiyotasında çürükle ilgili başlıca mikroorganizmaların oral streptokoklar, laktobasiller ve aktinomiçesler olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Koray 1981; Bayırlı ve Şirin 1982; Newburn 1989; Ang 1990). 1980'li yıllardan itibaren, mutans streptokokları diş çürüğüne neden olan başlıca mikrobiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (Hamada ve Slade 1980; Loesche 1986; Poulsen ve ark. 1991; Spatafora ve ark. 1995).

Mine yüzeyine ve diş plağına olan yapışma özelliği ve asit oluşturma kapasitesi iki önemli virülans faktörüdür. *S. mutans* diyet ile alınan sakkarozu laktik asite fermente ederek mine matriksinin çözünmesine yol açar. Suda çözünmeyen ekstraselüler polisakkaritler (ekstraselüler insolubl polisakkarit=IP) üreterek, diş yüzeyine güçlü adezyon sağlar (Newburn 1989; Ang 1990; Poulsen ve ark. 1991; Spatafora ve ark. 1995; Mattos-Graner ve ark. 2000).

Ağız mikrobiyotasının %1'ini oluşturan laktobasiller (Hamada ve Slade 1980; Bayırlı ve Şirin 1982; Newburn 1989; Ang 1990) çürük başlangıcından çok, dentin dokusunun yıkımında yani çürüğün ilerlemesinde etkilidirler (Newbrun 1989; Fejerskov 1997; Brambilla ve ark. 2000). Laktobasillerin asidojenik ve asidürik özellikleri plak

pH'sının düşük olduğu yerlerde ve aktif çürük lezyonu içinde çoğalmalarını sağlar (Bayırlı ve Sirin, 1982; Newbrun, 1989; Brambilla ve ark. 2000). Tükürükteki laktobasil düzeyi ile diş çürüğü sıklığı arasındaki ilişki, birçok araştırmayla kanıtlanmıştır (Roeters ve ark. 1995; Llana-Puy ve ark. 2000). Çürükle ilişkili bir diğer bakteri gruplarından Aktinomiçesler pek çok karbonhidrat türünü fermente ederek laktik asit, asetik asit, suksinik asit ve formik asit üretirler. Daha çok subgingival mikrobiyota ve kök yüzeyindeki çürük lezyonlarından izole edilirler (Bayırlı ve Sirin 1982; Newburn 1989; Anđ 1990).

#### **2.3.2.4. Çürük Oluşumunda Dental Plak ile İlgili Faktörler**

Tükürüğün yıkayıcı ve tamponlayıcı etkisini engelleyen, asidojenik mikroorganizmaları barındıran ve oluşan organik asitlerin diş yüzeyine daha uzun süre etki etmesine izin veren diş plak biyofilmi, çürük oluşumuna yol açan en önemli faktördür (Thylstrup ve Fejerskov 1994).

#### **2.3.3. Dış Etkenler**

##### **2.3.3.1. Çürük Oluşumunda Beslenme ile İlgili Faktörler**

Şeker içeren besinlerin karyojenik potansiyeli; karbonhidratların tipi ve miktarını, içerdiği koruyucu komponentleri, fiziksel ve kimyasal özelliklerini içeren birçok faktöre bağlıdır (Zero 1999; Zero 2004). Diyetle alınan monosakkarit ve disakkaritler küçük molekül yapıları itibariyle biyofilmin içine girerek asidojen mikroorganizmalar tarafından fermente edilir ve organik asitlere parçalanarak çürük sürecini başlatırlar (Koray 1981; Newburn 1989; Thylstrup ve Fejerskov 1994). Bir polisakkarit olan nişastanın çürük yapabilmesi için önce ağız ortamında çeşitli amilaz enzimi ile disakkarit ve monosakkaritlere kadar parçalanması gerekir (Koray 1981; Bayırlı ve Şirin 1982; Newburn 1989; Thylstrup ve Fejerskov 1994). Protein, yağ, Ca, P ya da F içeren yiyecekler çürük aktivitesini azaltır. Proteinler tükürükte üre düzeyini yükselterek tamponlama kapasitesini artırır. Protein ve yağın birlikte alındığı diyetle çürük aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (Mundorff-Shrestha ve ark. 1994).

### 2.3.3.2. Zaman

Diş çürüğünün oluşması için gerekli tüm faktörlerin, bir arada belli bir süre bulunması gerekmektedir. Bu nedenle çürük oluşumunda etkili olan bir diğer önemli faktörün zaman olduğu ifade edilmiştir (Bayırlı ve Şirin 1982; Newburn 1989; Zero 1995).

### 2.3.4. Diş Çürüğü Riski ve Çürük Aktivite Testleri

Etyolojik olarak kompleks bir hastalık olan diş çürüğünün oluşmasında mikrobiyal, genetik, davranışsal, immunolojik ve çevresel faktörler risk faktörü olarak rol oynarlar (National Institute of Health Consensus Development Panel 2001). Yeni bir çürüğün oluşup oluşmayacağına, ya da var olan bir başlangıç lezyonunun ilerlemeye devam edip etmeyeceğinin tahmin edilmesi çürük riskini değerlendirilmesidir (Petersson ve Bratthall 2000).

Çürük riskinin belirlenmesinde Bratthall ve Tynelius-Bratthall tarafından bireysel yaklaşım önerilmiş, doğru sonuçlara ulaşmak için demografik ve biyokimyasal parametrelerin diş hekiminin klinik görüşü ile kombine edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bireysel yaklaşımda öncelikle kişiye özel faktörler belirlenir, daha sonra bu faktörlerin oluşma nedenleri tespit edilir, son olarak belirlenen faktörler hedef alınarak mevcut durum değiştirilmeye çalışılır (Bratthall ve Tynelius-Bratthall 1994).

### 2.3.5. Çürük Riski ve Çürük Aktivite Testleri (ÇAT)

Çürük riski, yeni çürük lezyonu gelişme olasılığıdır. Çürük riskinin doğru olarak hesaplanması çürük olayına doğrudan etki eden çürük faktörleri ve dolaylı olarak etki eden çürük göstergeleri gibi birçok faktörün birlikte ele alınmasını gerektirir (Krasse 1985). Çürük faktörleri diş yüzeylerini doğrudan etkileyen doz ve süresi önemli olan faktörlerdir. Çürük faktörleri: Diş plak biyofilm miktarı, tükürük mutans streptokokları(MS) laktobasil ve maya (M) sayıları, diyet tipi ve sıklığı, tükürük akış hızı(AH) ve tamponlama kapasitesi (TK)'dir. Çürük faktörlerinden tükürük MS ve LB sayıları, tükürük AH ve TK saptamak için kullanılan testlere toplu olarak Çürük aktivite Testleri= ÇAT denir. Dünya Sağlık Örgütü'nün diş durumu/çürük kayıt formunda yer alan testlerdir (WHO 1979). Çürük göstergeleri ise sosyoekonomik durum yoksulluk, işsizlik, bilgisizlik, anne-babanın düşük eğitim düzeyli olması, diş hekimi kontrolünden



uzak olmak, genel sağlıkla ilgili bozukluklar (tükürük akışını etkileyen hastalıklar ve tedaviler, fiziksel yetmezlikler) epidemiyolojik faktörler (yüksek DMF düzeyli ülkede, bölgede ve ailede yaşamak, eski yüksek çürük aktivitesi, erken lezyon ya da dolguların ağız içi dağılımı), klinik durum (beyaz lezyonlar, yeni çıkan dişlerde çürük, kök yüzeylerinin açığa çıkmış olması, kaplanmış dişler, derin fissürler ya da doğal retansiyon bölgeleri, diş tedavisi sonucu oluşan yeni retansiyon bölgeleri) ile ilgilidir (Krasse 1985).

ÇAT çürük risk değerlendirmesinin bir parçası olarak 1-Her yaş için ağız diş bakımını öğretmek için; 2-Hamilelerde; 3-Ortodonti hastalarında; 4-Yaygın restorasyon çalışmalarında; 5-Dolgu materyalinin seçiminde; 6-Koruyucu ve tedavi edici uygulamaların kontrolünde; 7-Hastanın genel sağlığı ile ilgili sorunlarında; 8-Diyet alışkanlığı ve yaşam koşulları değiştiğinde; 9-Hastanın yeniden çağırılma zamanını saptamak için yapılır (Külekçi 2002). ÇAT sadece o anlık bir sınıflandırma sağlar, bu nedenle değişen durumları değerlendirmek için periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Çürük aktivite testinde tükürüğün akış hızı (Tablo 2-3), tükürüğün tamponlama kapasitesi (Tablo 2-4), tükürüğün mutans streptokokları, laktobasil ve maya düzeyleri (Tablo 2-5) incelenir.

**Tablo 2-3: Erişkinlerde Tükürük Akış Hızı (ml/dk)**

UYARIMLI	UYARIMSIZ	YORUM
>1.0	>0.25	Normal
0.7-1.0	0.1-0.25	Düşük
<0.7	<0.1	Çok Düşük

**Tablo 2-4: Tükürük tamponlama kapasitesi değerleri (pH)**

UYARIMLI	UYARIMSIZ	YORUM
>7	>6	Yüksek
5-7	4-6	Normal
4-5	3-4	Düşük
<4	<3	Çok Düşük

**Tablo 2-5: Tükürük, MS, LB ve Maya düzeyleri (cfu/ml)**

<b>DÜZEY</b>	<b>MS</b>	<b>LB</b>	<b>MAYA</b>
<b>Yüksek</b>	$\geq 10^6$	$\geq 10^5$	$\geq 10^4$
<b>Orta</b>	$>10^5 - <10^6$	$>10^4 - <10^5$	$>10^3 - <10^4$
<b>Düşük</b>	$\leq 10^5$	$\leq 10^4$	$\leq 10^3$

Ağızda eskiden ya da yeni çürük varlığı, ilerisi için çürük öngörüsünde bulunmada tükürük testlerine göre daha güçlü bir gösterge olduğu saptanmış olmasına karşın hastaya kendi etken mikroorganizmaları hakkında bilgi verme olanağı sağlayan çürük aktivite testleri, bireylere çürükleri ya da eski dolguları üzerinden bilgi vermekten çok daha etkilidir. Çürüksüz kişiler ve bebeklerle ilgili çürük risk değerlendirmeleri ve motivasyon için de mikrobiyolojik testlere gereksinim vardır (Külekçi 2005).

### **2.3.6. Diş Çürüğüne Çağdaş Yaklaşım**

Günümüzde diş çürüğünün önlenmesi ve tedavisi, çağdaş bir yaklaşımla “nedene” yönelik olarak çürük risk değerlendirmesiyle yapılmaktadır. Çürük yönetiminde bir tıp modeli olarak kanıta dayalı yaklaşımdır. Etken mikroorganizmalar hakkında bilgi verme olanağı sağlayan testler bireylere çürükleri ya da eski dolguları üzerinden bilgi vermekten çok daha etkilidir. Bireyi kendi ağız sağlığından sorumlu olduğu konusunda yönlendirir. Tek tip tavsiyeden ziyade bireye özel koruyucu stratejiler belirlenir (Schulte ve ark. 2011). Diş çürüğünün salt “dişsel” bir sorun olarak ele alınarak salt dolgu yapılarak tedavi edilmesi “geleneksel” bir yaklaşımdır. Diş hekimi, “dolgu yapan hekim” olarak bilinir. Çürük kavitesi, diş çürüğünün sonucu yani belirtisidir. Dolgu ile diş çürüğünün belirtisi tedavi edilir; ancak asıl neden hala ağızdadır ve diğer dişler için çürük riski sürmektedir. Bu nedenle diş çürüğüne geleneksel yaklaşımın yetersizdir (Clara ve ark. 2012).

Geleneksel yaklaşımda koruyuculuk çürüğün saptanması ve onarılması noktasından başlar; bu nedenle cerrahi yaklaşım olarak da adlandırılır. Son bilgiler ışığında diş çürüğü 3-4 yaşından önce başlayan bir olay olduğundan diş hekimliğinde koruyucu yaklaşım anlayışı da değişikliğe uğramak zorundadır. Geleneksel yaklaşım, erken çocukluk çürüklerini önlemede çok etkili değildir. Çağdaş diş hekimliği “nedene” yönelik olarak yapılır. Diş çürüğüne çağdaş yaklaşım tıbbi yaklaşım olarak da

adlandırılır. Günümüzde muayenehane pratiğinde diş çürüğünün anne-bebekten başlayarak her yaşta hastada gerek ağız diş bakımını öğretmede gerek koruyucu ya da tedavi uygulamalarda ve bu uygulamaların izlenmesinde bireysel çürük risk değerlendirmesiyle yapılmalıdır. Bireysel çürük riski değerlendirmesinin objektif ölçütü de Çürük Aktivite Testleri (ÇAT)'dir (Managing Caries Risk 2013).

### 2.3.7. Çürük Riski Değerlendirme Yöntemleri

İsveç'te geliştirilen anlaşılması ve uygulaması kolay bir bilgisayar tabanlı yazılım programı Karyogram'dan sonra 2002'de Kaliforniya Diş Hekimleri Birliği desteği ile geliştirilen Risk Değerlendirmesi ile Çürük Yönetimi (CAMBRA) çürük risk değerlendirme aracı olarak çocuklar ve erişkinler için olmak üzere iki form ve yıllar içinde temel olarak aynı değişkenleri farklı sorular ve yanıt ağırlıkları ile ölçen yeni formlar ile kullanımdadır (Featherstone ve ark 2003; Stewart ve Hale 2003).

Pediyatrik Diş Hekimliği Amerikan Akademisi tarafından geliştirilen Çürük Risk Değerlendirme Aracı (CAT), CAMBRA tabanlı Çürük Risk Değerlendirme (CRA) ve son olarak Uluslararası Çürük Saptama ve Değerlendirme Sistemi (ICDAS) son on beş yıldır diş hekimliği eğitim kurslarında yer almaktadır. Programları, mezuniyet sonrası kullanılma oranları dahil çok yönlü araştırılmaktadır. Çürük risk yönetimi, 21. Yüzyıl paradigması olarak ifade edilmektedir. Amerikan Diş Hekimleri Birliği de 2014'te bu konuda üç işlem kodu ile sigorta geri ödeme kapılarını açmıştır (Managing Caries Risk 2013).

ADEE (Avrupa Diş Hekimliği Eğitimi Birliği)'nin diş hekimliğinde profil ve yeterlik dökümanı ardından 2010'da Avrupa Çürük Araştırma Organizasyonu (ORCA) ile birlikte diş hekimliği müfredat programı gözden geçirilmiştir. Müfredata bireysel ve toplumsal çürüğü önleme ve yönetebilme için biyolojik, tıbbi temel bilgi ve uygulamaları karyoloji yeterliliği eklenmiştir (Schulte ve ark. 2011). Çürük durumunun değerlendirilmesi son yıllarda değişmiş, çürük sürecini evreleme kriterleri ile yeni çürük tanısı ve yönetim sistemi olarak Uluslararası Çürük Saptama ve Değerlendirme Sistemi -International Caries Detection and Assessment System/ICDAS-II ortaya çıkması, diş hekimini çürüğü yönetebilir kılmıştır (Yorty ve ark. 2011; Clara ve ark. 2012).

### 2.3.8. Karyogram

Karyogram, çürük risk faktörlerinin ağırlıklı değerlendirmesini yaparak bireysel çürük riskini belirleyip, grafiksel olarak gösterir. Malmö Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden Dr. Douglas Bratthall tarafından tasarlanmıştır (Bratthall ve Hansel 2004). Çürük deneyimi, diyet içeriği ve sıklığı, plak miktarı, tükürükteki MS sayısı, tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi, florür kullanımı, çürükle ilgili sistemik hastalıklar ve klinisyenin izleniminin etkileşimini değerlendiren interaktif bir bilgisayar programıdır. Karyogram'ın amaçları çürükle ilişkili faktörlerin etkileşimin incelemek, çürük önleme şansını göstermek, çürük riskini grafiksel ifade etmek, koruyucu uygulamaları programlamak ve hastaya tavsiyede bulunmak, klinikte ve bir eğitim programı olarak kullanılabilir (Bratthall ve Hansel 2005).

Karyogram oluştururken, hasta muayene edilir ve çürükle doğrudan ilgili bazı faktörlerin verileri toplanır. Çürük geçmişi, ilgili hastalıklar diyet içeriği ve sıklığı, plak miktarı, tükürükteki mutans streptokok(MS) sayımı, florid programları, tükürük akış hızı ve tükürük tamponlama kapasitesini içeren bu verilen önceden belirlenmiş bir skalaya göre bilgisayar programına girilir ve Karyogram daire şeklinde beş farklı bölümü olan bir grafik sunar:

- Koyu mavi bölüm” Diyet” ile ilgili bilgileri, diyet içeriği ve alım sıklığının kombinasyonudur.
- Kırmızı bölüm” bakteri”, plak miktarı ve MS düzeyine göre oluşturulur.
- Açık mavi bölüm “Duyarlılık” florid programı, tükürük akış hızı ve tükürük tamponlama kapasitesine bağlı olarak hesaplanır.
- Sarı bölüm “koşullar” mevcut çürük durumu ve çürükle ilişkili sistemik hastalıklar temel alınarak oluşturulur.
- Yeşil bölüm “Çürükten korunma şansını gösterir.

Yeşil bölüm ne kadar geniş olursa kişinin ağız sağlığı o kadar iyi ve çürük riski düşük olacaktır. Yeşil bölümün dar olması ise çürük risk faktörlerinin mevcut olduğunu ve gelecekte yüksek çürük riskinin göstergesidir. Sonuçlar, “çürükten korunma şansının” yüzdesine göre değerlendirilir. Ve beş risk grubuna bölünür: %0-20 çok yüksek risk, %21-40 yüksek risk, %41-60 orta riski, %61-80 düşük riski, %81-100 çok

düşük riski ifade etmektedir. Diğer bölümler ise ne kadar küçükse o kadar iyi bir ağız sağlığını işaret eder (Bratthall ve Hansel 2005).

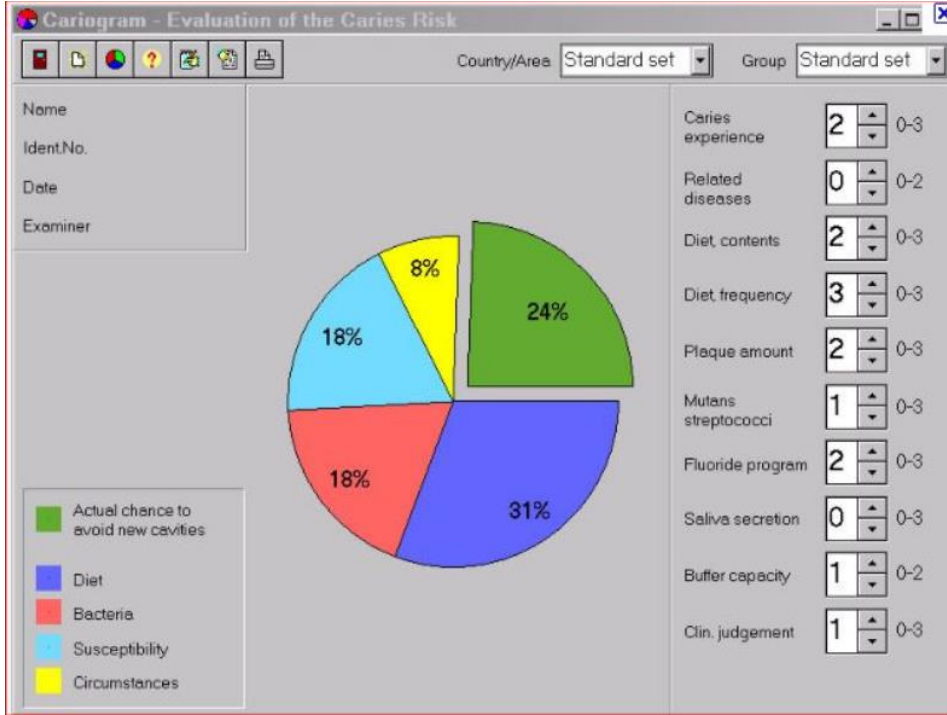
### 2.3.8.1. Karyogramın Kullanımı

Hasta programa tanımlandıktan sonra, ülke ve grup bilgisi olarak standart/düşük/orta risk seçenekleri belirtilir ve çürük ile ilişkili faktörlere göre (Tablo 2-6) skorlanarak programa girilir. Bu skorların en az yedi tanesi programa girilip enter tuşuna basıldığında ekranın ortasında Karyogram verileri belirir. Ancak doldurulmamış her bir kutucuk programın özgüllüğünü azaltır. Program ayrıca hekime yönelik klinik karar bölümünü içermektedir. Programda bu bölüm otomatik olarak 1 skoru ile gösterilir ancak hekim özel durumlardan dolayı bu skoru değiştirmek isterse 0-3 aralığında skorlama yapabilir. Başlangıç verilerinin programa girilmesini takiben her birey için çürükten korunma şansının yüzdeleri dilimi kaydedilir (Şekil 2-1). Çürükten korunma şansının yüzdeleri dilimi %0-100 arasında değişir. Çürükten korunma şansının yüzdeleri dilimi %75' ten fazla çıkarsa ve koşullar değişmezse ileriki yıllarda yeni çürük oluşumu açısından korunma şansı oldukça iyi, %25 veya daha az çıkarsa yeni çürük oluşumu açısından korunma şansının az olduğu kabul edilir (Bratthall ve Hansel 2004).

**Tablo 2-6: Karyogram Kullanımıyla İlgili Faktörler ve Skorlama**

FAKTÖR	Toplanmış Bilgi ve Veriler (Açıklama)	Karyogram Skorları
<b>Çürük geçmişi</b>	Tabanda geçmiş çürük deneyimi, kavileri, dolguları ve çürük nedeniyle kaybedilmiş dişleri içerir. Verilel diş kayıtlarından ve ısırma radyografilerinden elde edilir.	0= Tamamen çürüksüz dolgusuz ve çürük nedeniyle kayıp yok 1=O bölgedeki yaş grubu değerinden daha iyi 2= O bölge yaş grubu değeri 3= O bölge yaş grubu değerinden daha kötü ya da yeni birkaç çürük lezyonu.
<b>İlgili Hastalıklar</b>	Genel hastalıklar veya diş çürükleriyle ilişkili durumlar. Tıbbi öykü, ilaçlar görüşme ve anket sonuçlarının verileridir.	0=Sağlıklı (diş çürüğünü etkileyebilecek genel hastalık yok) 1=Hiposalivasyon yapan ilaç; sistemik nedenler, baş boyun bölgesine radyasyon, ağız kuruluğu şikayeti ya da görme azlığı, hareket edememe gibi durumlar 2=Yatağa bağımlı hasta ya da uzun

		sürelili tükürük miktarını etkileyen ilaç kullanan hasta
<b>Diyet İçeriği</b>	LB sayıları çürük yapıcı diyetin bir ölçüsü olabilir	0=Şeker ya da diğer karbonhidratlardan çok düşük düzeyde tüketme; Tükürük laktobasil düzeyinin düşük olması 1=Şeker ya da diğer karbonhidratlardan düşük düzeyde tüketme 2=Şeker ya da diğer karbonhidratlardan orta düzeyde tüketme 3= Şeker ya da diğer karbonhidratlardan yüksek düzeyde tüketme
<b>Diyet Frekansı</b>	Günlük yemekler ve atıştırmaların sayısının tahmini, normal günler için ortalama veri görüşme sonuçlarından elde edilir.	0=Ara öğün dahil günde en çok 3 öğün 1=Günde en fazla 5 öğün 2=Günde en fazla 7 öğün 3=Günde 7 öğünden çok
<b>Plak miktarı</b>	Veriler ağız hijyeninin klinik muayenesinden elde edilir. Plak indeks değeri(Pİ)	0=Ağız bakımı çok iyi Pİ<0.4 1=Ağız bakımı iyi Pİ= 0.4-1.0 2=Ağız bakımı orta , Pİ=1.1-2.0 3=Ağız bakımı kötü= Pİ> 2.0
<b>Mutans Streptokokları</b>	Mutans streptokoklarının (S. mutans, S. sobrinus) tükürükteki düzeyi	0= Tükürük MS düzeyi çok düşük 1= Tükürük MS düzeyi düşük 2= Tükürük MS düzeyi orta 3= Tükürük MS düzeyi yüksek
<b>Fluoride Programı</b>	Ağız boşluğu içinde mevcut florid derecesinin tahmini, veri görüşme sonuçlarından elde edilir.	0=Fluoridli diş macunu +düzenli olarak floridli gargara/jel + vernik +Fissür örtücü 1= Fluoridli diş macunu +ara sıra floridli gargara /jel +vernik 2=Fluoridli diş macunu tek başına 3=Fluoridsiz diş macunu
<b>Tükürük Akış Hızı</b>	Parafin uyarılmış tükürük akış hızının ölçümü	0= Normal 1 ml/dk 1= Düşük 0.7-1 ml/dk 2= Düşük ≤ 0.7 ml/dk 3= Çok düşük < 0.1 ml/dk
<b>Tükürük Kapasitesi</b>	<b>Tamponlama</b> Tükürüğün asit tamponlama kapasitesinin ölçümü	0= Normal pH 5-7 1= Sınır pH 4-5 2= Düşük pH≤ 4



**Şekil 2-1: Karyogram’da bireysel risk faktörlerinin ve çürükten korunma şansının grafiksel gösterimi**

#### 2.4. Astım, KOAH ve Ağız-diş Sağlığı

Literatürde inhaler ilaçların ağız içi etkileri genellikle astım hastalığının tedavisi üzerinden anlatılmış, çoğunlukla da pediatrik hastalar üzerinde çalışılmıştır. KOAH ve ağız diş sağlığı konusuna yeterince değinilmemiş, az sayıda çalışmada ele alınmıştır. Çalışmamız bu konuda örnek teşkil etmektedir. Hem astım hem KOAH tedavisinde benzer inhaler kortikosteroidler ve bronkodilaterler kullanıldığından astım üzerine yapılmış çalışmalar KOAH ile ilgili de fikir verici olabilmektedir.

##### 2.4.1. Astım ve KOAH Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçların Ağız İçi Etkileri

Astım ilaçlarının çoğu, inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. Astım tedavisinde kullanılan inhalerler, hem uzun süre boyunca hem de gün içinde fazla sayıda uygulanmaktadır. Astım hastalığının sıklığındaki artış, astım ilaçlarından kaynaklanan ağız sağlığı problemlerini tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Thomas ve ark. 2010). Birçok çalışmada, astımlı bireylerin ağız sağlığı incelenmiş ancak tutarlı olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Diş çürüğü, periodontal problemler, erozyon, dentofasiyal anomaliler ve ağız mukozasındaki değişiklikler gibi ağız-diş

sağlığı problemleri ile astım arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir (Steinbacher ve Glick 2001).

#### 2.4.2. Astım ve KOAH Hastalığında Diş Çürüğü

Alavaikko ve ark. nın yaptığı bir meta-analizde, astım hastalığının süt ve sürekli dişlerde çürük riskini 2 kat arttırdığı bildirilmiştir (Alavaikko ve ark. 2011). McDerra ve ark. astım hastası çocukların sürekli dişlerinde süt dişlerine göre daha fazla çürük varlığını bildirmişlerdir (McDerra ve ark. 1998). Reddy ve ark ise çalışmalarında, astımlı çocukların çürük sıklığının daha yüksek, astım şiddetiyle çürük sıklığının doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir (Reddy ve ark. 2003).

Anjomshoaa ve ark., sistemik hastalıkların diş çürüğü üzerinde etkisi olup olmadığının değerlendirilmesi için, astımın da dahil edildiği çeşitli sistemik hastalıklara sahip 318 bireyin oral bulgularını incelemiş, astımlıların diş çürüğüne yatkın olduğu sonucuna varmıştır (Anjomshoaa ve ark. 2009).

Choi ve ark., Güney Kore toplumunun sağlık sistemi veri tabanından edindikleri bulgular aracılığıyla astımlı ve sağlıklı bireylerde beş farklı yaş aralığında çürük sebebiyle diş kaybını belirledikleri çalışmaya göre 29-65 yaş grubundaki bireylerin sağlıklı bireylere göre çürük sebebiyle meydana gelen diş kaybı oranı daha yüksek bulunmuştur (Choi ve ark. 2018).

Samec ve ark., inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan 220 astımlı ve 220 sağlıklı birey ile gerçekleştirdiği çalışmada DMFS değerlerini incelemişlerdir. Astımlı bireylerin DMFS değerleri sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Samec ve ark. 2013).

Raj ve ark., 6 ay ve daha uzun süre boyunca inhale kortikosteroid,  $\beta$ -mimetik ve antikolinerjikler gibi farklı ilaçlar kullanan yaşları 20-45 arasında değişen 170 KOAH'lı, 170 sağlıklı bireyin diş çürüğü, plak miktarı, diştaşı miktarı gibi oral sağlık bulgularını incelemişlerdir (Raj ve ark. 2018).

Bozejac ve ark., inhale kortikosteroid, inhale  $\beta$  mimetik ve antikolinerjik ilaç tedavisi alan 40 astım ve KOAH hastasını deney grubu, 40 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak ele aldıkları çalışmalarında DMFT ve tükürük akış hızını incelemişlerdir (Bozejac ve ark. 2017). Astımlı bireylerde çürük sıklığındaki artış bazı risk faktörlerine bağlanmaktadır:



#### 2.4.2.1 Tükürük Akışında İlaç Kullanımına Bağlı Olarak Görülen Azalma

Tükürüğün miktarındaki azalma, ağız içi dokuların tükürüğün koruyucu etkisinden mahrum kalmasıyla sonuçlanır (De Almeida ve ark. 2008). Kısa etkili  $\beta$ 2-agonistlerinin tükürük akışını azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (Johansson ve Ericson 1987; Ryberg ve ark. 1987; Thomas ve ark. 2010). Ryberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ilaç kullanan astımlı bireylerin, parotisten salınan tükürüklerinde %26-36 azalma bildirilmişti (Ryberg ve ark. 1987).

Ersin ve arkadaşlarının çalışmasında (Ersin ve ark. 2006) 106 astımlı, 100 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada; tükürük akışının azalması, pH değerinin çürük yapıcı özellikte olması gibi bazı risk faktörlerinin astım tedavisinde kullanılan ilaçlardan kaynaklandığını, hastalık ve ilaç kullanım süresiyle diş çürüğü gelişimi arasında da ilişki olduğunu belirtmektedirler.

Shashikiran ve arkadaşlarının çalışmasında (Shashikiran ve ark. 2007), 6-14 yaş arası 105 astım hastası bireyi 1 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında, astım ilaçları ve diş çürüğü arasındaki ilişkiyi incelenmiş ve salbutamol inhaler kullanan hastalarda salbutamol tablet ve beklametazon inhaler kullananlardan daha fazla diş çürüğü görülmüştür.

#### 2.4.2.2. Ağız Ortamında Laktobasil ve Mutans Streptokoklarının Sayısındaki Artış

Tükürük miktarındaki azalma, fermente olabilen karbonhidratların ve bunların fermentasyon ürünlerinin ağız ortamından uzaklaştırılmasını zorlaştırmakta ve ayrıca tamponlama kapasitesini düşürmektedir.  $\beta$ 2-agonist kullanan astımlı çocuklarda izlenen yüksek çürük sıklığı, tükürük akışının azalması ile laktobasiller ve mutans streptokoklarının sayıca artmasına bağlanmaktadır (Thomas ve ark. 2010).

Ersin ve arkadaşlarının çalışmasında (Ersin ve ark. 2006) 6-19 yaş arası 106 astımlı, 100 sağlıklı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; diş çürüğü ile hastalığın süresi ve tükürükteki mutans streptokokları ve laktobasil sayıları arasında pozitif ilişki, ilacın kullanım süresi ve tükürük pH değerinde ise negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Stensson ve ark, ise çürük sıklığı ve laktobasil ile mutans streptokokları sayıları yönünden, astımlı çocuklar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir farklılık bulunmadığını bildirmiş, bu durumun hastaların sosyoekonomik durumlarının yüksek olmasına bağlamışlardır (Stensson ve ark. 2008; Stensson ve ark. 2010).

#### **2.4.2.3. İnhaler ilaçların yapılarında fermente olabilen karbonhidratların varlığı:**

Astımlı bireylerde daha fazla diş çürüğü görülmesinin bir nedeninin ise tedavide kullanılan inhaler ilaçların yapısında fermente olabilen karbonhidratlar olduğu düşünülmektedir. Tadının hasta tarafından tolere edilebilmesi için özellikle kuru toz inhaler ilaçlar şeker içermektedir. Yapısında şeker bulunan bu ilaçların kullanımı ve tükürük akışındaki azalmanın da etkisiyle diş çürüğü riskini arttırmaktadır (Thomas ve ark. 2010). Kenny ve Somaya da şeker içeren ilaçların uzun süreli kullanımının diş çürüğü riskini arttırabileceğini belirtmişlerdir (Kenny ve Somaya 1989). Reddy ve arkadaşları ise şurup formundaki ilaçların diş çürüğü riskini daha fazla arttırdığını belirtmişlerdir. (Reddy ve ark. 2003).

#### **2.4.2.4 Karyojenik içeceklerin sık tüketimi:**

Astım ve KOAH'lı bireyler susuzluk hissi, inhaler ilaçların tadının tolere edilmesi,  $\beta_2$ -agonistlerin ve antikolinerjiklerin kullanımından kaynaklanan ağız kuruluğunun giderilmesi gibi çeşitli nedenlerle karyojenik içecekleri sıklıkla tüketmektedir (Thomas ve ark. 2010). Buna ilaveten özellikle astımlı çocukların yaşam tarzı kısıtlı olduğundan spor, oyun gibi normal çocukluk aktivitelerini yaşitları kadar yoğun yaşayamamaktadırlar. Bu durumun astımlı çocukların ebeveynlerinin beslenme konusunda daha toleranslı davranmalarına sebep olduğu belirtilmiştir (McDerra ve ark. 1998). Ayrıca ailenin astım hastalığına odaklanması, çocuğun oral hijyeninin ihmal edilmesine sebep olabilmektedir (Ramasamy ve ark. 2012).

Stensson ve arkadaşları astımlı çocuklarda, sağlıklı çocuklara oranla daha yüksek oranda diş çürüğü görüldüğünü bildirmiş, sebebini ise astım hastası çocukların daha fazla şekerli içecek tüketimi ve ağız solunumu yapmalarıyla açıklamışlardır (Stensson ve ark. 2008). Astım ile diş çürüğü arasında ilişki olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Bjerkeborn ve arkadaşları astım hastalığının diş çürüğü gelişme sıklığını etkilemediğini (Bjerkeborn ve ark. 1987), Eloit ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada ise astımın şiddeti, astım ilaçlarının kullanım süresi ve diş

çürüğü görülme sıklığı arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (Eloot ve ark. 2004).

### 2.4.3. Erozyon

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar sebebiyle tükürük akışının azalması, erozyon riskinin artması sonucunu doğurmaktadır. Dental erozyonun patogeneğinde nötralize edici faktör tükürüktür. Ağızda oluşan asidin ortadan kaldırılması, tükürüğün akış hızı ve tamponlama kapasitesine bağlıdır. Tükürük akış hızının azalması, oral kavitenin kimyasal dengesini bozabilmektedir. Bronkodilatörlerin kullanımı ve ağızdan solunum sonucu ağız kuruluğu görülebilmekte ve kuruluk hissinin giderilmesi için düşük pH değerine sahip, asit oranı yüksek içeceklerin tüketimi artabilme, bu durum dental erozyon gelişimine sebep olabilmektedir (Al-Dlaigan ve ark. 2002). Pek çok çalışmada astımlı çocuklarda dental erozyon gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (Al-Dlaigan ve ark. 2002; McDerra ve ark. 1998; Thomas ve ark. 2010). Ancak dental erozyon ve astım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Tootla ve arkadaşları ise inhaler ilaçların tükürük ve plak pH'ını düşürmediğini belirtmişlerdir (Tootla ve ark. 2004).

Yapılan bir çalışmada astım tedavisinde kullanılan ilaçlardan özellikle kuru toz inhalerlerin asidik pH değerine sahip olduğu, bu değer hidroksoapatit yapısında çözünmeye sebep olabileceği bildirilmiştir (Thomas ve ark. 2010).

60 astımlı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada,  $\beta_2$ -agonist inhaler ilaçların kullanımından 30 dakika sonra, tükürük ve plak pH'larının 5.5'in altına düştüğü gözlenmiştir (Kargül ve ark. 1998).

Astım hastalarında görülen dental erozyonun bir diğer sebebi ise, gastroözofagal reflünün sıklıkla görülmesidir. Astım hastalarında kontrol grubuna göre yaklaşık %75 daha fazla gastroözofagal reflü semptomlarına rastlanmıştır (Harding 2001). Astım tedavisinde kullanılan  $\beta_2$ -agonistlerin, inhalasyon sırasında bir miktar yutulmasıyla  $\beta_2$ -agonistlerin kas gevşetici özelliğinden dolayı alt özofagus sfinkter tonusunun azaldığı belirtilmektedir (Al-Dlaigan ve ark. 2002; Thomas ve ark. 2010). Shaw ve arkadaşlarının bir çalışmasında,  $\beta_2$ -agonistlerin alt özofagus sfinkteri üzerindeki kas gevşetici özelliğinden kaynaklı görülen reflü, ağız kuruluğunun giderilmesi amacıyla tüketilen asidik içecekler ve kullanılan ilaçların (özellikle kuru toz inhalerlerin) asidik

yapısı nedeniyle astımlı bireylerde erozyon sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Shaw ve ark. 2000).

Stensson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hem astım ve hem kontrol grubu hastalarının büyük kısmında, 1. derecede erozyon (yumuşak mine yapısı, erimiş görüntü ve kısmi ya da total olarak gelişimsel yapıların kaybı) izlediklerini ve oklüzal yüzeylerde izlenen erozyonların ise astımlı bireylerde daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. (Stensson ve ark. 2010).

#### **2.4.4. Periodontal Problemler**

Astım, KOAH ve periodontal problemler arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmış ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Hyppa ve ark., Shashikiran ve ark., Stensson ve ark. ve McDerra ve ark. astımlı bireylerde sağlıklı bireylere oranla periodontal problemlerin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (Hyppa ve ark. 1979; Shashikiran ve ark. 2007; Stensson ve ark. 2008). Ancak Eloit ve ark. ile Bjekeborn ve ark. ise, astımlı bireylerde rastlanan periodontal problem sıklığının sağlıklı bireylere göre farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (Bjekeborn ve ark. 1987; Eloit ve ark. 2004).

Astımın inflamatuvar ve immün süreçleri, astım tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri, ya da her iki olayın etkileşimi astım ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin dayanağını oluşturmaktadır. Astımlı bireylerde görülen gingivitisin, ağız solunumu ve değişen immün yanıtı bağlı olduğu belirtilmiştir (Hyppa ve ark. 1979; Shashikiran ve ark. 2007; Thomas ve ark. 2010). Dişeti dokusunda IgE oranının yüksek olması da periodontal patolojilere sebep olmaktadır. Tükürük akışının azalması ve tükürüğün koruyucu mekanizmasının bozulmasıyla tükürüğün dişetini koruyucu özelliği de olumsuz etkilenmektedir (Thomas ve ark. 2010).

Yapılan bazı çalışmalarda astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda plak ve diş taşı tespit etmişlerdir (Ryberg ve ark. 1991; McDerra ve ark. 1998).

Astım tedavisinde kullanılan inhaler kortikosteroidler, akciğerler aracılığıyla ya da ilaçların yutulmasıyla sistemik dolaşıma katılabilmekte ve kemikte mineral kaybına sebep olabilmektedir (Mortimer ve ark. 2005; Irwin ve Richardson 2006).

Yapılan çalışmalar hem oral hem de inhaler formda kortikosteroid alan hastalarda periodontal kemik kaybının arttığını göstermektedir (Thomas ve ark. 2010). Akciğerlerin yakın anatomik durumu nedeniyle ağız, solunum yolu patojenleri için bir rezervuar olarak görülebilir (Scannapieco ve Papandonatos 1999; Scannapieco 2001). Bazı mikrobiyolojik çalışmalarda akciğer enfeksiyonuna sebep olan mikroorganizmalar ile ağızda yaşayan mikroorganizmaların aynı olduğu tespit edilmiştir (Finegold 1991; Morris ve Sewell 1994). Ağızda patojenlerin kolonize olması sonucunda oro-farangeal enfeksiyonlar ve takiben respiratuar hastalıklar oluşabilir (Kurtulgan ve ark. 2012).

Ağızda doğal dişleri olan bireylerde, pnömoni ve solunum yolu enfeksiyonları gelişme riski dişsiz bireylere göre daha yüksektir. Bir çalışmada bakım evlerinde kalan hastalarda tükürük ve mikrobiyal dental plakta bulunan karyojenik ve periodontal patojenlerin aspirasyon pnömonisi için faktörü olduğu rapor edilmiştir (Scannapieco ve Genco 1999; Scannapieco 1999). Benzer şekilde yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda uygulanan antiseptik gargaraların pnömoni oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Finegold 1991; Scannapieco 2003).

KOAH' lı hastalarda periodontal ataşman kaybının sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Yetişkin erkeklerde alveolar kemik kaybının, KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (Wilson ve ark. 1996; Teng ve ark. 2002). KOAH ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, kötü oral hijyenin ve periodontal hastalıkların KOAH oluşumunda önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (Murphy ve Sethi 1992; Scannapieco ve Ho 1999; Scannapieco 2001). Solunum sistemi hastalıklarının ve bunların tekrarlayan ataklarının önlenmesinde, ağız ortamının bir patojen rezarvarı olmasının önüne geçmenin önemi vurgulanmıştır (Tuncer 2005).

#### **2.4.5. Ağız Mukozasındaki Değişiklikler**

Kandidanın patogeneğinde kortikosteroidlerin immünsüpresan ve antinflamatuar etkileri önemli role sahiptir (Ellepola ve Samaranayake 2001). Özellikle yüksek doz ve uzun süreli nebulize kortikosteroid kullanan astım hastalarında orofarengal kandida sıklıkla görülmektedir. Nebulize kortikosteroidlerin %10-20' sinin akciğerlere ulaşması, büyük çoğunluğunun orofarengs bölgesinde kalması, bu durumu açıklamaktadır (Kurt ve ark. 2008). Diğer bir görüş inhale kortikosteroidlerin, tükürük IgA'sının azalmasına, buna bağlı olarak da oral kandidanın gelişebileceğini bildirmektedir (Thomas ve ark.

2010). Ayrıca bir diğerk çalışmada; kortikosteroid kullanan astımlı bireylerin, tükürük glikoz değerlerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek tespit edilmiştir (Knight ve Fletcher 1971).

Kuru toz inhalerlerin, her dozda 10-25 mg laktoz içerdiği (Tootla ve ark. 2004), yüksek karbonhidrat konsantrasyonunun; kandida hücrelerinin üremesi için uygun ortam sağladığı da bildirilmiştir (Thomas ve ark. 2010). Bir başka çalışmada ise; inhaler kullanımından sonra ağzın çalkalanmasının, kandida kolonizasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Selroos ve ark. 1994). Tükürük akışının azalması da kandidiyazis gelişimi için uygun ortam hazırlamaktadır Tükürük akışını uyarmak amacıyla, şekersiz sakız ve tükürük akışını arttırıcı ilaçlar önerilebilmektedir. Ayrıca topikal antifungal ilaçların uygulanması ile oral kandidoz engellenebilmektedir (Thomas ve ark. 2010).

#### **2.4.6. Dentofasiyal Anomaliler**

Astım hastalığına eşlik eden kronik alerjik rinit ve adenoidlerdeki/tonsillerdeki büyüme ağız solunumunu arttırıcı faktörler olabilmektedirler. Ağız solunumuna bağlı olarak; overjetle artış, derin damak, posterior çapraz kapanış, ön açık kapanış (open bite) görülebilmektedir (Stensson ve ark. 2008; Stensson ve ark. 2010).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Aletler

- ✓ Etüv (Mermert model 600, Schwabach, Almanya)

##### 3.1.2 Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kimyasallar

- ✓ Mitis Salivarius agar (Acumedia Man Inc., Baltimore, Maryland, ABD)
- ✓ Chapman Tellurite Solution (Difco Lab Inc., Detroit)
- ✓ Sakkaroz (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya)
- ✓ Basitrasin (Sigma Diagnostics, St Louis)
- ✓ Rogosa SL Agar (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya)
- ✓ Sabouraud Dextrose Agar (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya)
- ✓ Mannitol Salt Agar (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya)
- ✓ PH indikatör kağıtları (Merck, Darmstadt / Almanya)
- ✓ Steril numune kabı (Fıratmed, Fırat Plastik, Türkiye)
- ✓ Şekersiz çiklet (Falım, Türkiye)

##### 3.1.3. Kullanılan Yazılımlar ve Programlar

- ✓ Cariogram, Malmö University, Denmark

#### 3.2. Yöntem

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran 42 KOAH, 42 astım hastası ve İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na başvuran herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı 21, toplam 105 yetişkin (18-70 yaş) gönüllü birey üzerinde gerçekleştirilmiştir (Tablo 3-1). İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Ek 1. Etik Kurul Karar Formu). Gönüllülere yapılacak çalışma ile ilgili bilgi verilerek, "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" okutulmuş, çalışmaya

katılmayı kabul eden bireylerden imzalı onam alınmıştır (Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu). Kontrol grubu, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve deney grupları ile benzer yaş grubundaki bireylerden seçilmiştir. Deney grupları ise; inhaler formda kortikosteroid ve  $\beta$ -mimetik kullanan astım hastalarından, inhaler formda kortikosteroid ve  $\beta$ -mimetik kullanan KOAH hastalarından, inhaler formda kortikosteroid,  $\beta$ -mimetik ve antikolinerjik kullanan KOAH hastalarından seçilmiştir.

**Tablo 3-1: Çalışmada yer alan gruplar**

<b>Kontrol grubu (C)</b>	<b>Deney grupları</b>		
<b>21 sağlıklı gönüllü birey (n=21)</b>	Astım grubu (A) (42 birey)	KOAH grubu (B) (42 birey)	
	kortikosteroid + $\beta$ -mimetik	kortikosteroid + $\beta$ -mimetik (21 birey)	kortikosteroid + $\beta$ -mimetik + Antikolinerjik (21 birey)

### 3.3. Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-70 yaş aralığında olması
- En az 10 doğal dişe sahip olması
- Hareketli protez kullanmaması
- Kontrol grubunda ise sistemik olarak sağlıklı olma, deney gruplarındaysa astım ve KOAH dışında sistemik bir rahatsızlığa sahip olmaması
- Hamile olmaması
- Deney grubundaki bireylerin en az 6 ay, en fazla 3 yıldır ilaç kullanması.



### 3.4. Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük veya 70 yaşından büyük olması
- Doğal diş sayısının 10'dan az olması
- Hareketli protez kullanımı
- Sistemik bir hastalığa sahip olması
- Hamilelik.

Gönüllülerin genel sağlık ve ağız-diş sağlığı durumlarının değerlendirilebilmesi için anamnez formu oluşturulmuş ve bu forma bireyin yaşı, cinsiyeti, hastalık tipi, kullandığı ilaçların tipi, son 1 yıl içinde atak geçirip geçirmeme durumu, DMFT, DMFS değerleri, oral hijyen indeksi, diş çürüğü açısından yüksek risk göstergeleri ve koruyucu faktörler kayıt edilmiştir (Ek 3. Anamnez Formu, Ek 4. Çürük Aktivite Testi İstek Formu). Gönüllülerin ağız içi muayeneleri, reflektör ışığı altında ayna, sond, presel kullanılarak yapılmış ve anamnez formuna bireylerin cevapları doğrultusunda kaydedilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) değerleri kullanılarak; çürük, çürük nedeniyle çekilmiş ve dolgulu dişler (DMFT) ve diş yüzey sayıları (DMFS) ölçümleri gerçekleştirilmiş; plak birikimi G&V OHI-S Plak İndeksi (PI) ile çok iyi=0, iyi=1, kötü=2, çok kötü=3 olarak kaydedilmiştir. Diş çürüğü risklerinin belirlenmesi için gönüllülerden tükürük örneği alınmış ve çürük aktivite testi yapılmıştır.

### 3.5. Tükürük Örneklerinin Alınması

Çalışmamızda uyarımlı tükürük örneği alınmıştır. Tükürük örneği alınacak hastalar, son bir saat içinde su dışında bir şey tüketmemeleri konusunda bilgilendirilmiştir. Rahat, sakin ve dik pozisyonda oturan gönüllü birey yalnız bırakılmış, çevrede dikkat dağıtacak gazete, dergi olmamasına dikkat edilmiştir. Kronometre ile süre tutularak gönüllü bireye şekersiz sakız verilmiş, 1 dakika boyunca sakızı çiğnemesi ve tükürüğünü yutması söylenmiş; sonrasındaki 5 dakikalık süre boyunca ise, çenesinin iki tarafını da kullanarak sakızı çiğnemeye devam etmesi ve oluşan tükürüğü, üzerinde hastanın kimlik bilgilerinin yazılı olduğu steril tükürük toplama kabına sık aralıklarla tükürmesi söylenmiştir. Alınan tükürük örneğinin, tüm testlerin yapılabilmesi için 2ml'den az olmaması gerektiğinden, bu miktarı toplayamayan bireylerin, işlemi 10 dk boyunca devam ettirmesi sağlanmıştır (Şekil 3-

1). Elde edilen örnekler vakit kaybedilmeden İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Ağız Mikrobiyolojisi laboratuvarına ulaştırılmıştır.



Şekil 3-1: Tükürük örneklerinin alınması

### 3.6. Tükürük Akış Hızının Hesaplanması

Steril kaplarda toplanan tükürük, köpükler hariç, bir enjektör yardımıyla ölçülmüş; ölçülen miktar tükürüğün alındığı süreye bölünerek, tükürüğün 1 dakikadaki mililitresi hesaplanmıştır. Elde edilen değerlere göre kişinin tükürük akış hızının düzeyi belirlenmiştir (Tablo 3-2).

Tablo 3-2: Erişkinlerde tükürük akış hızı (ml/dk)

Uyarımlı	Düzy
>1,0	Normal
0,7-1,0	Düşük
<0,7	Çok düşük
<0,1	Kserostomi

### 3.7. Tükürük Tamponlama Kapasitesinin Ölçümü

Tüp içerisindeki 3 ml 0,005 Normal HCl üzerine 1 ml tükürük eklenerek, tüp iyice çalkalanmış ve CO<sub>2</sub> çıkışının sağlanması için kapağı açık bırakıldıktan 10 dk sonra, Ph kağıdı tüp içerisindeki sıvıya sokulup çıkarılmış, kağıt üzerinde oluşan renkler

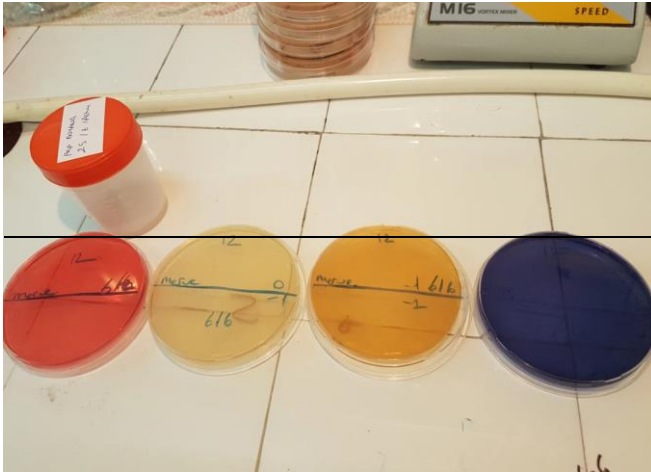
pH skalasına göre değerlendirilmiştir. Elde edilen pH değerlerine göre, bireylerin tükürük tamponlama kapasite düzeyleri saptanmıştır (Tablo 3-3).

**Tablo 3-3: Tükürük tamponlama kapasitesi değerleri (pH)**

Uyarımlı	Düzy
>7	Yüksek
5-7	Normal
4-5	Düşük
<4	Çok Düşük

### 3.8. Tükürük Örneklerinin Sulandırılması ve Petrilere Ekimi

Tükürük örnekleri, 0.5'er ml 4.5 ml steril tuzlu su içerisine alındıktan sonra seri halinde aktararak 10 katlı sulandırmaları elde edilmiştir. ( $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ) Petrilere her sulandırmadan standart miktarda ekim yapılmıştır (Şekil 3-2).



**Şekil 3-2: Ekime hazırlanmış besiyerleri ve steril kaba alınmış tükürük örneği**

### 3.9. Tükürükte Mutans Streptokoklarının Sayımı ve Değerlendirilmesi

Mitis Salivarius Basitrasin Agar (Acumedia Man Inc., Baltimore, Maryland, ABD) petrilere (şekil 3-3)  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  'lük sulandırılmış örneklerden 50' şer  $\mu$ l örnek damlatılıp (Şekil 3-4), yüzeye yayılarak ekim yapılmıştır (Şekil 3-5); mum söndürme kavanozunda %5-7  $CO_2$  'li ortam-oluşturularak  $37^\circ C$  'de 48 saat inkübe edilmiştir (Şekil

3-6) (Gold 1973). İnkübasyonun sonunda Mitis Salivarius Basitrasin Agar yüzeyindeki mavi, mat, pürütlü koloniler bir büyüteç yardımıyla sayılmış, mililitredeki koloni oluşturma ünitesi (cfu/ml) cinsinden hesaplanarak tükürükteki düzeyi belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre kişilerin tükürüklerindeki Mutans streptokok düzeylerine (Tablo 3-4) göre belirlenmiştir (3-1).

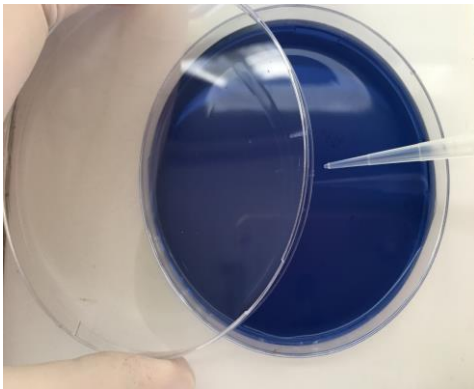
$$\text{cfu/ml} = \frac{\text{koloni sayısı}}{\text{sulandırma oranı} \times \text{ekim yapılan miktar}} \quad (3-1)$$



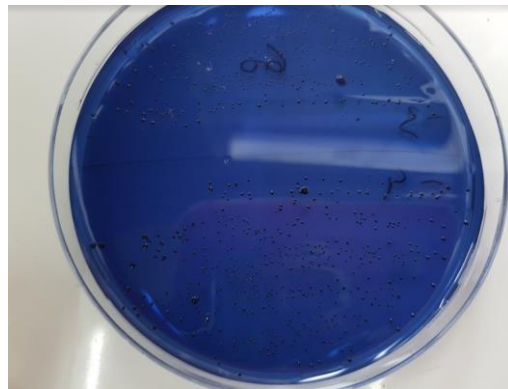
Şekil 3-3: Mikropipet



Şekil 3-4: Mikropipet ile besiyerine ekim



Şekil 3-5: Mikropipet ile besiyerine ekim



Şekil 3-6: Mitis Salivarius Basitrasin Agarda MS kolonileri

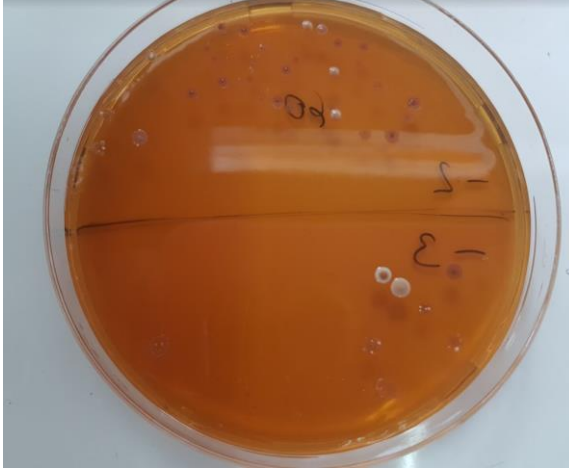
**Tablo 3-4: Tükürük Mutans Streptokok düzeyleri**

<b>Yüksek düzey</b>	$\geq 10^6 - <10^7$ cfu/ml
<b>Orta düzey</b>	$>10^5 - <10^6$ cfu/ml
<b>Düşük düzey</b>	$\leq 10^5$ cfu/ml

**3.10. Tükürükte Laktobasil Sayımı ve Değerlendirilmesi**

Rogosa SL agar (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) petrilere  $10^{-1}$  ve  $10^{-2}$  'lik sulandırılmış örneklerden 50'şer µl damlatılıp yüzeye yayılarak ekim yapılmış; mum söndürme kavanozunda %5-7 CO<sub>2</sub>'li ortam oluşturularak 37°C 'de 48 saat inkübe edilmiştir (Şekil 3-7) (Şekil 3-8) (Rogosa 1951). İnkübasyon süresi sonunda koloniler (Şekil 3-9) sayılarak cfu /ml cinsinden hesaplanarak tükürükteki düzeyi belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre kişilerin tükürüklerindeki Laktobasil düzeyleri belirlenmiştir (Tablo 3-5).

**Şekil 3-7: İnkübasyonda kullanılan etüv****Şekil 3-8: Mum söndürme kavanozu**



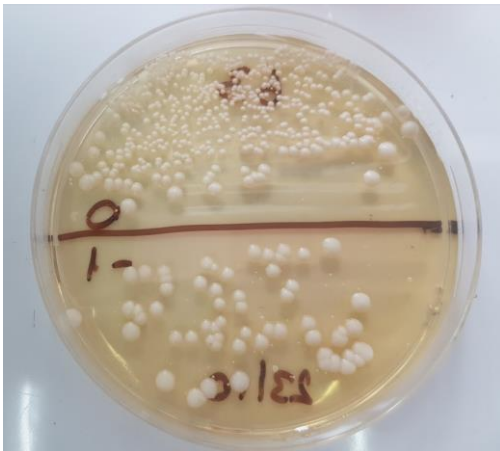
**Şekil 3-9: Rogosa SL Agar'da laktobasil kolonileri**

**Tablo 3-5: Tükürük Laktobasil Düzeyleri**

<b>Yüksek düzey</b>	$\geq 10^5$ cfu/ml
<b>Orta düzey</b>	$>10^4$ - $10^5$ cfu/ml
<b>Düşük düzey</b>	$\leq 10^4$ cfu/ml

### 3.11. Tükürükte Maya Sayımı ve Değerlendirilmesi

Sabouraud dekstrozo agar (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) petrilere direkt olarak ve  $10^{-1}$  sulandırılmış örnekten 50  $\mu$ l damlatılıp yüzeye yayılarak ekim yapılmış; 37°C'de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda agardaki maya kolonileri (Şekil 3-10) sayılarak mililitredeki cfu miktarı hesaplanmış, tükürükteki düzeyi belirlenmiştir (Tablo 3-6).



**Şekil 3-10: Sabouraud Dekstrozo Agar'da maya kolonileri**

**Tablo 3-6: Tükürük Maya Düzeyleri**

<b>Yüksek düzey</b>	$\geq 10^4$ cfu/ml
<b>Orta düzey</b>	$>10^3$ - $<10^4$ cfu/ml
<b>Düşük düzey</b>	$\leq 10^3$ cfu/ml

### 3.12. İstatistik İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher Freeman Halton Test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi. Değişkenlerin gruplardaki yüzdelik dağılımlarının tespiti için frekans analizi uygulandı. Gruplardaki değişkenlerin yüzdelik dilim olarak ifade edilmesinde frekans analizi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız 16 Şubat 2017- 16 Şubat 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda %47,1'i (n=50) kadın, %52,9'u (n=55) erkek olmak üzere toplam 105 birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. (Tablo 4-1)

**Tablo 4-1: Çalışmamıza katılan bireylerin cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı**

		Gruplar		
		Astım	KOAH	Kontrol
		n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet	Kadın	29 (59,2)	9 (18,4)	11 (22,4)
	Erkek	13 (21,8)	33 (60,0)	10 (18,2)

Çalışmamıza katılan gönüllü bireylerin yaşları 20 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $54,73 \pm 12,64$  olarak saptanmıştır. (Tablo 4-2).

**Tablo 4-2: Çalışmamıza katılan bireylerin yaşlarının gruplara göre dağılımı**

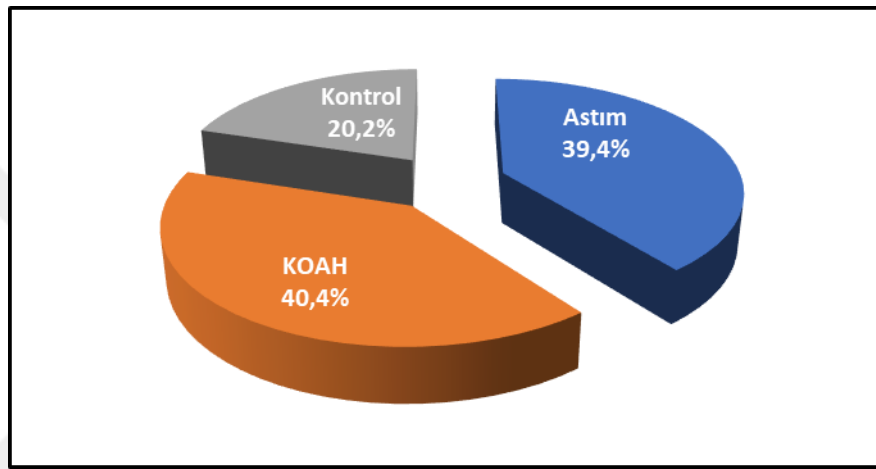
		Gruplar		
		Astım (n=42)	KOAH (n=42)	Kontrol (n=21)
Yaş	<i>Min-Maks</i>	20-69 (55)	27-70 (65,5)	25-65 (48)
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	51,46±12,39	62,10±9,76	46,38±10,59

Çalışmamıza katılan astımlı deney grubundaki bireylerin yaşları 20 ile 69 arasında değişmekte olup, ortalama  $51,46 \pm 12,39$  olarak, KOAH'lı deney grubundaki bireylerin yaşları 27 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama  $62,10 \pm 9,76$  olarak ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin yaşları 25 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama  $46,38 \pm 10,59$  olarak saptanmıştır. (Tablo 4-2).



Çalışmamıza katılan kadın bireylerin %59,2'sinde (n=29) astım gözlenirken, %18,4'ünde (n=9) KOAH gözlenmekte olup, %22,4'ü (n=11) ise kontrol amaçlı sağlıklı bireylerdir. Aynı şekilde erkek olguların %21,8'inde (n=13) astım gözlenirken, %60'ında (n=33) KOAH gözlenmekte, %18,2'si (n=10) ise kontrol amaçlı sağlıklı bireylerdir (Tablo 4-2).

Çalışmamıza katılan bireylerin %39,4'ü astım, %40,4'ü KOAH rahatsızlığına sahip bireyler olup, bu bireyler deney gruplarını oluşturmaktadır. Çalışmamıza katılan bireylerin %20,2'si sağlıklı bireyler olup, kontrol grubunu oluşturmaktadır (Şekil 4-1).



**Şekil 4-1: Çalışmamızda bulunan grupların yüzdeleri dağılımları**

Çalışmamıza katılan bireylerin oral muayenelerinde çürük deneyimini belirleyen DMFT ve DMFS değerleri ile oral hijyen düzeyini belirleyen dental plak miktarları incelenmiştir (Tablo 4-3).

**Tablo 4-3: Çalışmamızda bulunan grupların oral muayene bulguları olan DMFT, DMFS ve oral hijyen indeks değerleri (G&V OHI-S)**

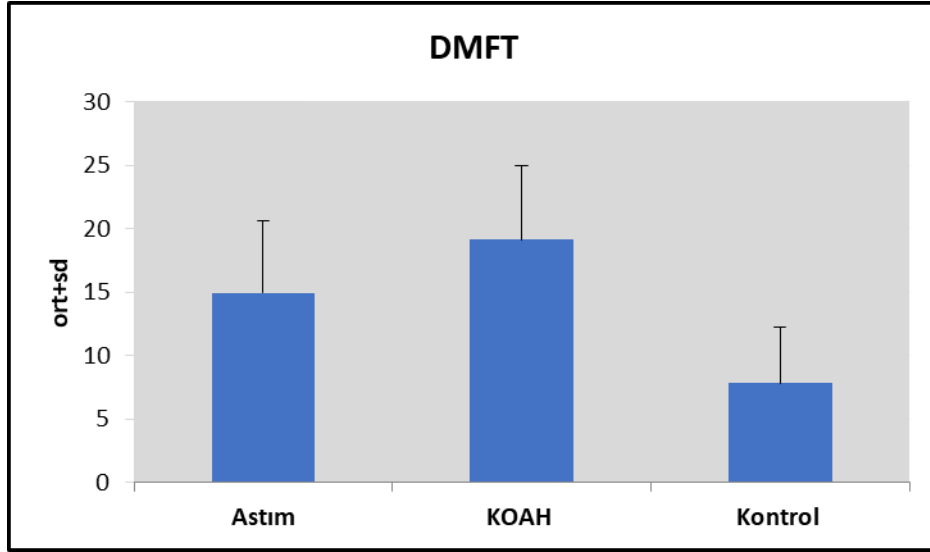
		Gruplar			Test	Post Hoc
		<sup>a</sup> Astım (n=41)	<sup>b</sup> KOAH (n=42)	<sup>c</sup> Kontrol (n=21)	Değeri <i>p</i>	
<b>DMFT</b>	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	4-26 (14)	6-32 (20)	1-19 (7)	F:29,493	<b>C&lt;A&lt;B</b>
	<i>Ort±Ss</i>	14,95±5,68	19,14±5,86	7,81±4,39	<b><sup>b</sup>0,001**</b>	
<b>DMFS</b>	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	4-140 (66)	18-220 (94)	3-60 (22)	$\chi^2$ :40,061	<b>C&lt;A&lt;B</b>
	<i>Ort±Ss</i>	61,61±34,2	87,62±36,82	23,38±17,57	<b><sup>a</sup>0,001**</b>	
<b>G&amp;V OHI-S</b>	<i>Min-Maks</i> ( <i>Medyan</i> )	0,33-2,33 (1)	0,33-2 (1)	0-0,5 (0,33)	$\chi^2$ :44,167	<b>C&lt;A;B</b>
	<i>Ort±Ss</i>	0,95±0,42	0,92±0,43	0,26±0,15	<b><sup>a</sup>0,001**</b>	

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test & post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test

<sup>b</sup>Oneway Anova & post hoc Bonferroni test

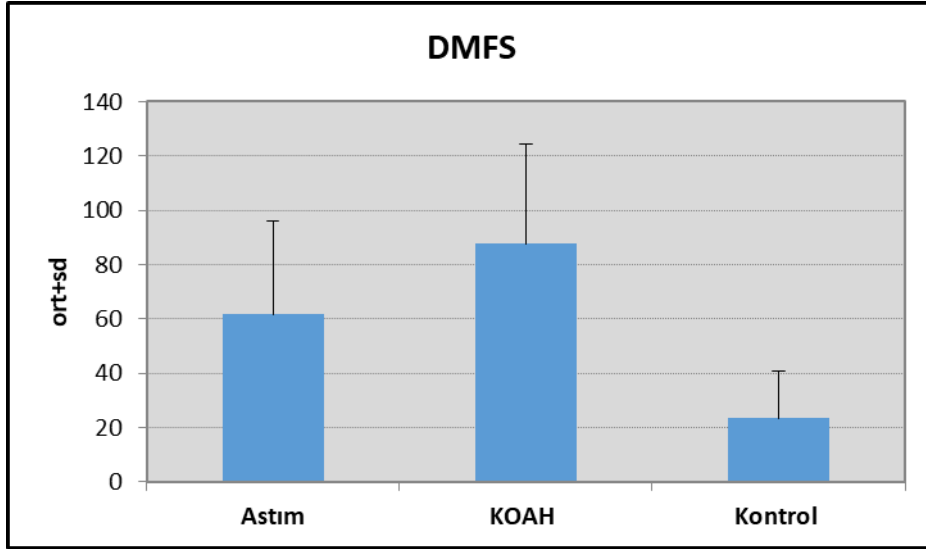
\*\**p*<0,01

Çalışmamıza katılan bireylerin DMFT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4-3). Bu farkı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni Test sonuçlarına göre; Astım ve KOAH grubunda bulunan bireylerin DMFT değerleri, kontrol grubunda bulunan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Aynı şekilde KOAH grubundaki bireylerin DMFT değerleri de, astım grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4-3, Şekil 4-2).



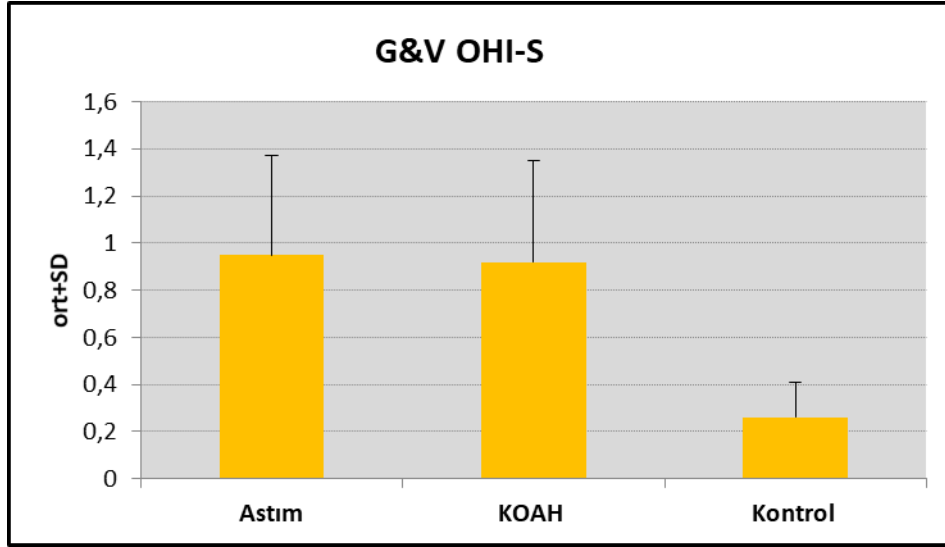
**Şekil 4-2: Deney ve kontrol gruplarının DMFT değerlerinin sütun grafiğinde gösterimi**

Çalışmamıza katılan bireylerin DMFS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4-3, Şekil 4-3). Bu farkı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Test sonuçlarına göre; Astım ve KOAH grubunda bulunan bireylerin DMFS değerleri, kontrol grubunda bulunan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). KOAH grubundaki bireylerin DMFS değerleri de, astım grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,006$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4-3, Şekil 4-3).



**Şekil 4-3: Deney ve kontrol gruplarının DMFS değerlerinin sütun grafiğinde gösterimi**

Çalışmamıza katılan bireylerin oral hijyen indeksi (G&V OHI-S) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4-3). Bu farkı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Test sonuçlarına göre; astım ve KOAH grubundaki bireylerin G&V OHI-S değeri, kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Astım grubu ile KOAH grubu arasında ise oral hijyen indeks değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4-3, Şekil 4-4).



Şekil 4-4: Deney ve kontrol gruplarının oral hijyen indeksi değerlerinin sütun grafiğinde gösterimi

Çalışmamıza katılan bireylerin tükürük akış hızları ve tükürük tamponlama kapasiteleri belirlenmiştir (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Çalışmamızda bulunan bireylerin tükürük akış hızlarının ve tamponlanma kapasitesinin gruplara göre değerlendirilmesi

		Gruplar			Test	Post Hoc
		Astım (n=41)	KOAH (n=42)	Kontrol (n=21)	Değeri <i>p</i>	
<b>Tükürük Akış Hızı ml/dk</b>	<i>Min-Maks</i>	0,1-1,7 (1,2)	0,2-1,6 (1,2)	0,7-2 (1,2)	$\chi^2:3,182$	-
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	0,99±0,43	1,06±0,39	1,23±0,36	<b><i>a0,204</i></b>	
<b>Tamponlama Kapasitesi</b>	<i>Min-Maks</i>	4-6,5 (5,5)	4,5-6,5 (5,75)	4,5-6 (5)	F:0,250	-
	<i>(Medyan)</i>					
	<i>Ort±Ss</i>	5,44±0,58	5,52±0,57	5,45±0,55	<b><i>b0,779</i></b>	

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>b</sup>Oneway Anova

Çalışmamıza katılan bireylerin tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi ölçümleri, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4-4).

Çalışmamıza katılan bireylerin tükürüklerindeki, diş çürüğüne yatkınlığı belirleyen mikrobiyolojik özellikler incelenmiştir.

Çalışmamıza katılan bireylerin tükürüklerindeki Mutans Streptokokları sayıları ölçümleri (MS Log<sub>10</sub>) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4-5).

**Tablo 4-5: Çalışmamızda bulunan grupların tükürüklerinin Mutans Streptokoklarının sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi**

		Gruplar			Test Değeri <i>p</i>	Post Hoc
		<sup>a</sup> Astım (n=41)	<sup>b</sup> KOAH (n=42)	<sup>c</sup> Kontrol (n=21)		
MS Log <sub>10</sub>	Min-Maks (Medyan)	3,95-7,48 (6,51)	3,95-8 (5,9)	3,95-7,04 (5,6)	F:2,355	-
	Ort±Ss	6,2±0,9	6,02±1,09	5,64±0,72	<sup>c</sup> 0,100	
MS Düzeyi; n(%)	Düşük	2 (4,9)	7 (16,7)	2 (9,5)	$\chi^2$ :9,656	-
	Orta	15 (36,6)	15 (35,7)	14 (66,7)	<sup>d</sup> 0,042*	A;B<C
	Yüksek	24 (58,5)	20 (47,6)	5 (23,8)		C<A

<sup>c</sup>Oneway Anova      <sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test & post hoc Student's t test

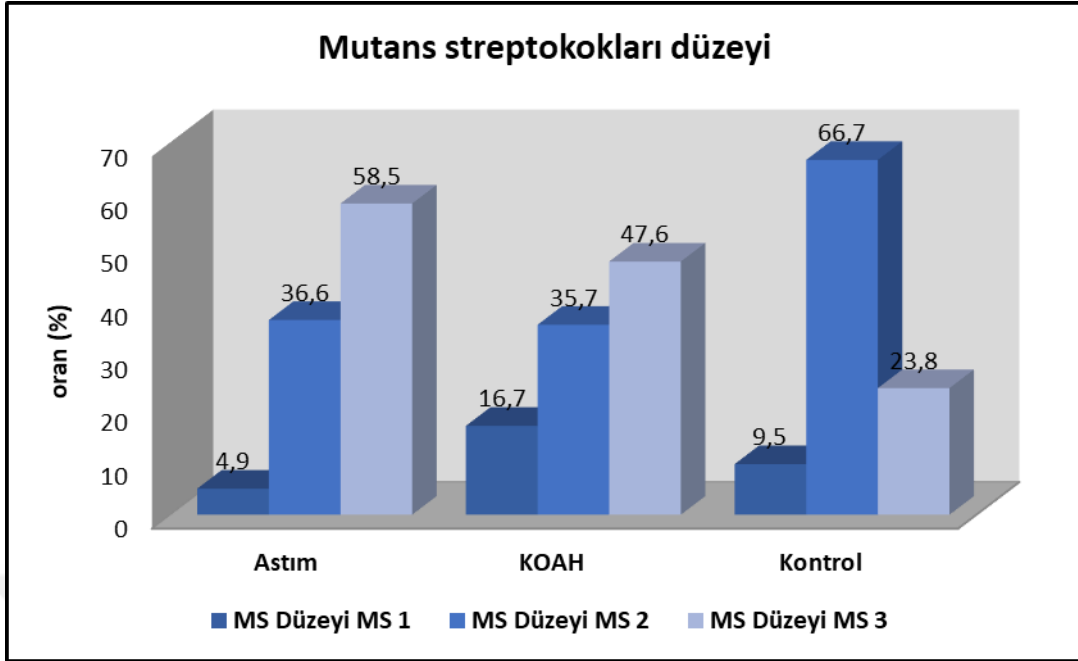
\* $p<0,05$

\*\* $p<0,01$

Çalışmamızın astım grubundaki bireylerin %4,9'u düşük, 36,6'sı orta, 58,5'i yüksek mutans streptokok düzeyi göstermiştir. (Şekil 4-5)

Çalışmamızın KOAH grubundaki bireylerin %16,7'si düşük, 35,7'si orta, 47,6'sı yüksek mutans streptokok düzeyi göstermiştir. (Şekil 4-5)

Çalışmamızın kontrol grubundaki bireylerin %9,5'i düşük, 66,7'si orta, 23,8'i yüksek mutans streptokok düzeyi göstermiştir. (Şekil 4-5)



**Şekil 4-5: Çalışmamıza katılan bireylerin Mutans streptokokları düzeylerinin gruplara göre dağılımı**

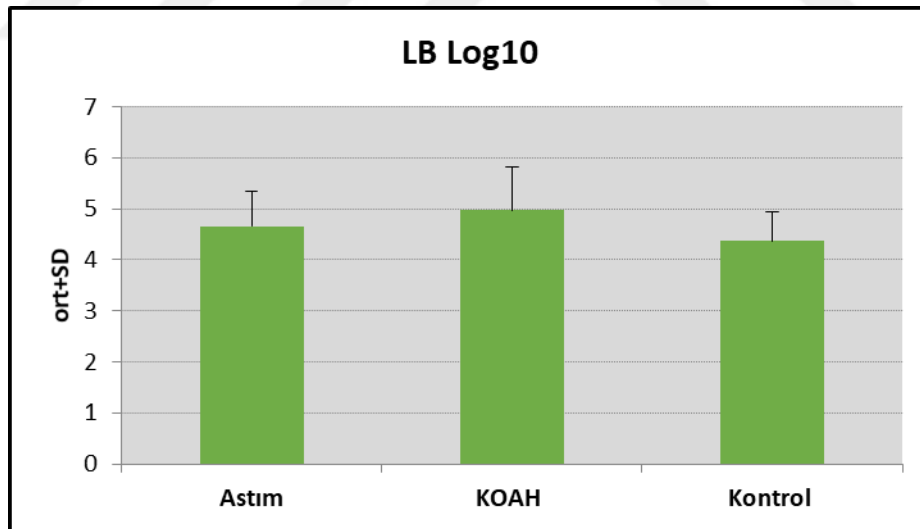
Çalışmamıza katılan bireylerin tükürüklerindeki laktobasil sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Bu farkı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Test sonuçlarına göre; KOAH grubunda bulunan bireylerin tükürüklerindeki laktobasil sayıları ( $LB \text{ Log}_{10}$ ), kontrol grubunda bulunan sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 4-6).

**Tablo 4-6: Çalışmamızda bulunan grupların tükürüklerinin Laktobasil sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi**

		Gruplar			Test Değeri <i>p</i>	Post Hoc	
		<sup>a</sup> Astım (n=41)	<sup>b</sup> KOAH (n=42)	<sup>c</sup> Kontrol (n=21)			
LB Log <sub>10</sub>	Min-Maks (Medyan)	1,95-5,96 (4,78)	1,95-6,6 (5)	2,95-5,45 (4,48)	$\chi^2$ :15,049	C<B	
	Ort±Ss	4,65±0,69	4,97±0,86	4,37±0,58			<sup>a</sup> 0,001**
LB Düzeyi; n(%)	Düşük	4 (9,8)	4 (9,5)	10 (47,6)	$\chi^2$ :20,114	A;B<C	
	Orta	21 (51,2)	16 (38,1)	8 (38,1)			<sup>b</sup> 0,001**
	Yüksek	16 (39,0)	22 (52,4)	3 (14,3)			C<A;B

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test & post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test & post hoc Student's t test \**p*<0,05 \*\**p*<0,01



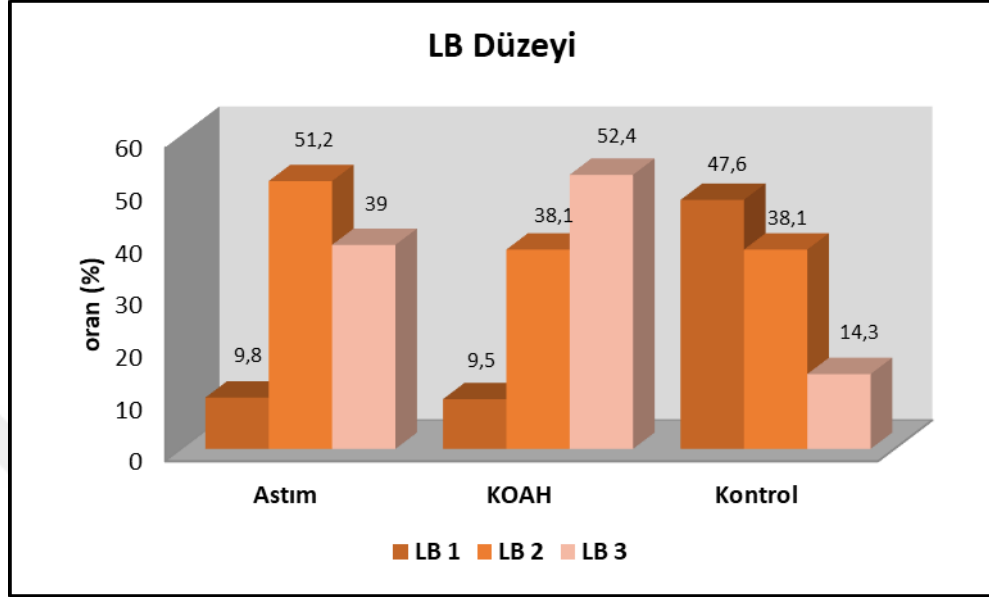
**Şekil 4-6: Çalışmamıza katılan bireylerin laktobasil sayılarının gruplara göre dağılımı (LB Log<sub>10</sub>)**

Çalışmamızın astımlı deney grubunda bulunan bireylerin %9,8'i düşük, %51,2'si orta, %39'u yüksek düzeyde laktobasil değerleri göstermiştir (Şekil 4-7).

Çalışmamızın KOAH'lı deney grubunda bulunan bireylerin %9,5'i düşük, %38,1'i orta, %52,4'ü yüksek düzeyde laktobasil değerleri göstermiştir (Şekil 4-7).



Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunda bulunan bireylerin %47,6 düşük, %38,1'i orta, %14,3'ü yüksek düzeyde laktobasil değerleri göstermiştir (Şekil 4-7).



**Şekil 4-7: Çalışmamıza katılan bireylerin laktobasil düzeylerinin gruplara göre dağılımı**

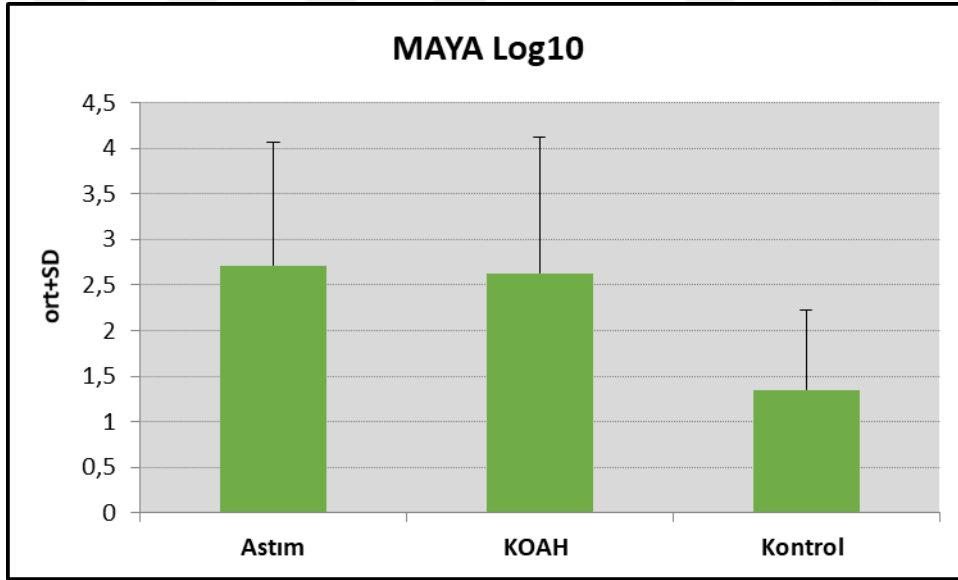
Çalışmamıza katılan bireylerin tükürüklerindeki maya sayıları (maya  $\text{Log}_{10}$ ) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Bu farkı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Test sonuçlarına göre; astım ve KOAH grubundaki bireylerin tükürüklerindeki maya sayıları (MAYA  $\text{Log}_{10}$ ), kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4-7, Şekil 4-8)

**Tablo 4-7: Çalışmamızda bulunan grupların tükürüklerinin maya sayısı ve düzeylerinin değerlendirilmesi**

		Gruplar			Test	Post Hoc
		<sup>a</sup> Astım (n=41)	<sup>b</sup> KOAH (n=42)	<sup>c</sup> Kontrol (n=21)	Değeri <i>p</i>	
<b>Maya Log<sub>10</sub></b>	<i>Min-Maks</i>	0,95-4,9	0,95-4,9	0,95-3,82	$\chi^2$ :14,482	<b>C&lt;A;B</b>
	<i>(Medyan)</i>	(3,2)	(3,24)	(0,95)		
	<i>Ort±Ss</i>	2,71±1,36	2,63±1,49	1,35±0,88		
<b>Maya Düzeyi; n(%)</b>	<b>Düşük</b>	17 (41,5)	20 (47,6)	19 (90,5)	$\chi^2$ :19,893	<b>A;B&lt;C</b>
	<b>Orta</b>	17 (41,5)	9 (21,4)	2 (9,5)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>	<b>B;C&lt;A</b>
	<b>Yüksek</b>	7 (17,0)	13 (31,0)	0 (0,0)		<b>C&lt;B</b>

<sup>a</sup>Kruskal Wallis Test & post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test

<sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test & post hoc Student's t test \**p*<0,05 \*\**p*<0,01



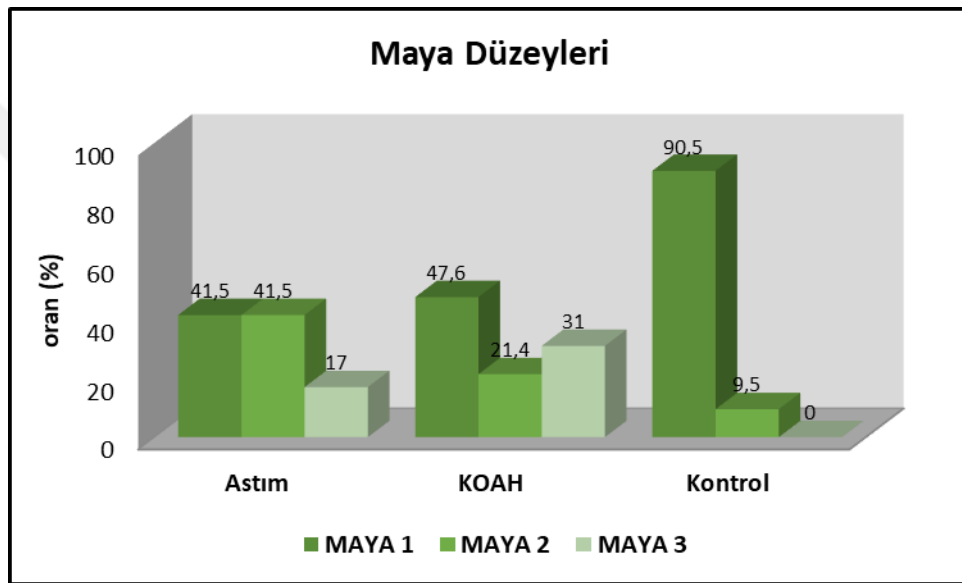
**Şekil 4-8: Gruplara göre tükürükteki maya sayılarının dağılımı**

Çalışmamıza katılan bireylerin tükürüklerindeki maya düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (*p*=0,001; *p*<0,01) (Şekil 4-9)

Çalışmamızın astımlı deney grubunda bulunan bireylerin %41'i düşük, %41'i orta, %17'si yüksek düzeyde maya değerleri göstermiştir (Şekil 4-9).

Çalışmamızın KOAH'lı deney grubunda bulunan bireylerin %47,6'sı düşük, %21,4'ü orta, %31'i yüksek düzeyde maya değerleri göstermiştir (Şekil 4-9).

Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunda bulunan bireylerin %90,5'i düşük, %9,5'i orta düzeyde maya değerleri göstermiş; kontrol grubunda bulunan bireyler yüksek düzeyde maya değerleri göstermemiştir (Şekil 4-9).



**Şekil 4-9: Gruplara göre maya düzeyleri dağılımı**

Çalışmamızda bulunan olguların verileri karyogram programına yerleştirilerek diş çürüğünden kaçınma şansları tespit edilmiş, buna bağlı olarak da bireysel diş çürüğü riskleri sayısal veriler olarak elde edilmiştir. (Tablo 4-8, Tablo 4-9)

**Tablo 4-8: Çalışmamızdaki grupların karyograma göre çürükten kaçınma şanslarının değerlendirilmesi**

		Gruplar			Test	Post
		Astım	KOAH	Kontrol	Değeri	Hoc
		(n=41)	(n=42)	(n=21)	<i>p</i>	
<b>Çürükten kaçınma şansı</b>	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	23-77 (49)	32-77 (51)	54-87 (71)	F:28,680	<b>A;B&lt;C</b>
	<i>Ort±Ss</i>	48,44±11,54	52,19±11,09	70,1±9,13	<b><i>c</i>0,001**</b>	

*c*Oneway Anova & post hoc Bonferroni test \*\**p*<0,01

**Tablo 4-9: Çalışmamızdaki grupların karyograma göre belirlenen çürük risk düzeylerinin değerlendirilmesi**

		Gruplar			Test	Post
		Astım	KOAH	Kontrol	Değeri	Hoc
		(n=41)	(n=42)	(n=21)	<i>p</i>	
<b>Çürük Riski; n(%)</b>	<b>Düşük</b>	4 (9,8)	6 (14,3)	17 (81,0)	$\chi^2$ :41,618	
	<b>Orta</b>	37 (90,2)	36 (85,7)	4 (19,0)	<b><i>b</i>0,001**</b>	<b>C&lt;A;B</b>

*b*Pearson Chi-Square Test \*\**p*<0,01

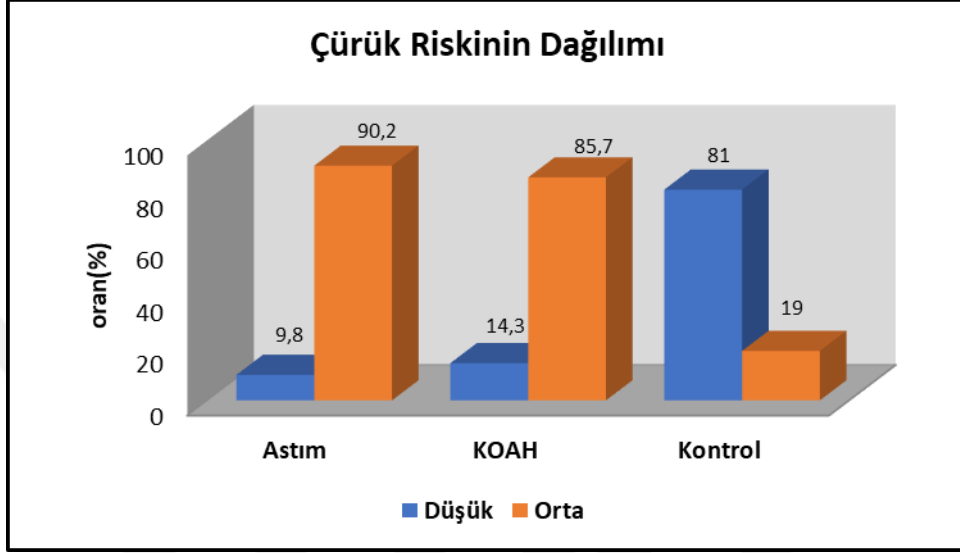
Gruplara göre olguların karyograma göre çürükten kaçınma şansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Bu farkı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni Test sonuçlarına göre; astım ve KOAH grubu olguların çürükten kaçınma şansları, kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 4-8).

Çalışmamıza katılan gönüllülerin karyogram sonuçlarına göre bireysel çürük riskleri belirlendiğinde; astımlı bireylerin %9,8'inin düşük, %90,2'nin orta riske sahip olduğu görülmüştür. (Tablo 4-9, Şekil 4-10)

KOAH'lı bireylerin %14,3'ünün düşük, %85,7'sinin orta riske sahip olduğu görülmüştür. (Tablo 4-9, Şekil 4-10)

Sağlıklı bireylerin %81'inin düşük, %19'unun orta riske sahip olduğu görülmüştür. (Tablo 4-9, Şekil 4-10)

Çalışmamıza katılan bireylerde yüksek çürük riski tespit edilmemiştir. (Tablo 4-9, Şekil 4-10)



**Şekil 4-10: Gruplara göre çürük riski dağılımı**

KOAH'lı bireylerin kullandığı ilaç çeşitlerine göre çeşitli değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmamızın deney gruplarından olan KOAH grubunda bulunan bireyler kullandıkları ilaç kombinasyonlarına göre iki alt gruba ayrılmıştır. Gruplardan birincisi inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$ -mimetik olmak üzere iki çeşit ilaç kullanan bireylerden, ikincisi ise inhale kortikosteroid, inhale  $\beta$ -mimetik ve inhale antikolinergik olmak üzere üç çeşit ilaç kullanan bireylerden oluşmaktadır.

**Tablo 4-10: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre oral muayene bulguları olan DMFT, DMFS ve oral hijyen indeks değerlerinin değerlendirilmesi**

KOAİ Grubu		İlaç Çeşidi		Test Değeri
		İki Çeşit (n=21)	Üç Çeşit (n=22) p	
DMFT	<i>Min-Maks</i>			
	(Medyan)	10-28 (20)	6-32 (21)	t:-0,627
	<i>Ort±Ss</i>	18,57±5,67	19,71±6,13	<sup>e</sup> 0,534
DMFS	<i>Min-Maks</i>			
	(Medyan)	18-130 (96)	26-220 (88)	Z:-0,214
	<i>Ort±Ss</i>	86,1±29,66	89,14±43,53	<sup>f</sup> 0,831
G&V OHI-S	<i>Min-Maks</i>			
	(Medyan)	0,33-2 (0,75)	0,4-2 (1)	Z:-0,655
	<i>Ort±Ss</i>	0,87±0,43	0,96±0,44	<sup>f</sup> 0,513

<sup>e</sup>Student-t Test

<sup>f</sup>Mann Whitney U Test

Çalışmaya katılan KOAİ'li olguların DMFT, DMFS ve oral hijyen indeks değerleri ölçümleri alınan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 4-10).

**Tablo 4-11: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre tükürük akış hızlarının ve tamponlama kapasitesinin değerlendirilmesi**

KOAİ Grubu		İlaç Çeşidi		Test Değeri
		İki Çeşit (n=21)	Üç Çeşit (n=22) p	
Tükürük Akış Hızı ml/dk	<i>Min-Maks</i>			
	(Medyan)	0,4-1,6 (1,2)	0,2-1,6 (1)	Z:-0,215
	<i>Ort±Ss</i>	1,09±0,37	1,04±0,42	<sup>f</sup> 0,830
Tamponlama Kapasitesi	<i>Min-Maks</i>			
	(Medyan)	4,5-6 (5,5)	4,5-6,5 (6)	t:0,266
	<i>Ort±Ss</i>	5,55±0,52	5,5±0,63	<sup>e</sup> 0,792

<sup>e</sup>Student-t Test

<sup>f</sup>Mann Whitney U Test

Çalışmaya katılan olguların tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi ölçümleri alınan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4-11).

Çalışmaya katılan KOAH'lı olguların mutans streptokokları sayısı (MS Log<sub>10</sub>) ve mutans streptokokları düzeyi, alınan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4-12).

**Tablo 4-12: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre mutans streptokokları sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi**

KOAH Grubu		İlaç Çeşidi		Test Değeri
		İki Çeşit (n=21)	Üç Çeşit (n=22)	
Mutans streptokokları sayısı (MS Log <sub>10</sub> )	<i>Min-Maks</i>			t:0,639
	<i>(Medyan)</i>	3,95-8 (5,9)	3,95-7,9 (6)	
Mutans streptokokları Düzeyi; n(%)	<i>Ort±Ss</i>			<sup>e</sup> 0,526
	<i>Düşük</i>	3 (14,3)	4 (19,0)	$\chi^2$ :0,998
Mutans streptokokları Düzeyi; n(%)	<i>Orta</i>	9 (42,9)	6 (28,6)	<sup>d</sup> 0,702
	<i>Yüksek</i>	9 (42,9)	11 (52,4)	

<sup>e</sup>Student-t Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

\* $p<0,05$

Çalışmaya katılan KOAH'lı olguların laktobasil sayısı (LB Log<sub>10</sub>) ve düzeyi, alınan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4-13).

**Tablo 4-13: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre laktobasil sayı ve düzeylerinin değerlendirilmesi**

KOA H Grubu	İlaç Çeşidi		Test Değeri
	İki Çeşit (n=21)	Üç Çeşit (n=22) p	
Laktobasil sayısı (LB Log <sub>10</sub> )	<i>Min-Maks</i>		
	<i>(Medyan)</i>	4,3-6,6 (5)	1,95-6,15 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	5,3±0,62	4,64±0,96
Laktobasil düzeyi; n(%)	<b>Düşük</b>	0 (0,0)	4 (19,0)
	<b>Orta</b>	10 (47,6)	6 (28,6)
	<b>Yüksek</b>	11 (52,4)	11 (52,4)
<i><sup>f</sup>Mann Whitney U Test<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test</i>		<i>*p&lt;0,05</i>	

Çalışmaya katılan KOAH'lı olguların maya sayısı (maya Log<sub>10</sub>) ve maya düzeyleri alınan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 4-14).

**Tablo 4-14: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre maya sayısı ve düzeylerinin değerlendirilmesi**

KOA H Grubu	İlaç Çeşidi		Test Değeri
	İki Çeşit (n=21)	Üç Çeşit (n=22) p	
Maya sayısı (Maya Log <sub>10</sub> )	<i>Min-Maks</i>		
	<i>(Medyan)</i>	0,95-4,6 (2,3)	0,95-4,9 (3,6)
	<i>Ort±Ss</i>	2,45±1,46	2,81±1,53
Maya düzeyi; n(%)	<b>Düşük</b>	12 (57,1)	8 (38,1)
	<b>Orta</b>	4 (19,0)	5 (23,8)
	<b>Yüksek</b>	5 (23,8)	8 (38,1)
<i><sup>f</sup>Mann Whitney U Test<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test</i>		<i>*p&lt;0,05</i>	



Çalışmaya katılan KOAH'lı olguların karyogramda çürükten kaçınma şansı ve çürük risk düzeyleri alınan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4-15, Tablo 4-16).

**Tablo 4-15: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre karyogramda çürükten kaçınma şansının değerlendirilmesi**

KOAH Grubu		İlaç Çeşidi		Test Değeri
		İki Çeşit (n=21)	Üç Çeşit (n=22)	
Çürükten kaçınma şansı	<i>Min-Maks</i>			t:-0,691
	<i>(Medyan)</i>	32-75 (53)	35-77 (49)	
	<i>Ort±Ss</i>	53,38±11,49	51±10,83	<b><i><sup>e</sup>0,493</i></b>
<i><sup>e</sup>Student-t Test</i>		<i>*p&lt;0,05</i>	<i>**p&lt;0,01</i>	

**Tablo 4-16: Kullanılan ilaç çeşitlerine göre karyogramda çürük riskinin değerlendirilmesi**

KOAH Grubu		İlaç Çeşidi		Test Değeri
		İki Çeşit (n=21)	Üç Çeşit (n=22)	
Çürük riski; n(%)	<b>Düşük</b>	3 (14,3)	3 (14,3)	$\chi^2$ :0,000
	<b>Orta</b>	18 (85,7)	18 (85,7)	<b><i><sup>g</sup>1,000</i></b>
<i><sup>g</sup>Fisher's Exact Test</i>		<i>*p&lt;0,05</i>	<i>**p&lt;0,01</i>	

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde yaşam süresinin uzamasına paralel olarak, dental tedavi için başvuran sistemik hastalıklı bireylerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bireylerin sistemik hastalıklarının ortaya çıkmadan engellenebilmesi ve bu konuda gerekli önlemlerin alınabilmesi büyük önem taşır (Emmingil 2001). Birçok sistemik hastalığın ağız içi bulgularının bilinmesi, gerek rahatsızlığın tıp alanındaki tanısına yardımcı olabilmeyi, gerekse diş hekimliği alanında yanlış tanıların önüne geçebilmeyi sağlarken, uygun tedavi yaklaşımının geliştirilmesini de sağlar (Aydıntuğ ve ark. 2010).

Ağız ve diş sağlığı, genel sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır (İçtin 2013). Amerikan Genel Sağlık Birliği'nin 2000 yılında yayınladığı Ağız Sağlığı Raporu'nda; ağız sağlığı ile genel sağlık arasındaki ilişkinin kanıtlandığı ifade edilmektedir. (Oral Health in America Report 2016) Sistemik hastalıklar, ağız içinde birçok semptom ortaya koyabildiği gibi, ağız ve diş sağlığının bozulması sonrasında, uzun vadede hastanın genel sağlığı da bozulabilmektedir (Soskolne ve Klinger 2001).

Bu çalışmada astım ve KOAH hastası olan erişkin bireylerde inhale ilaç kullanımının, tükürüğün fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerine etkisinin belirlenmesi, dolayısıyla bu etkileşimin diş çürüğü aktivitesine etkilerinin incelenmesi ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Kronik hastalıklar, tüm dünyada erişkinlerdeki erken ölümlerin ilk sıralardaki nedenlerini oluşturmaktadır. Kronik solunum sistemi hastalıkları ise, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre, tüm mortalite nedenleri arasında %7'lik bir oranla dördüncü sırada yer almaktadır (Beaglehole 2005). Ülkemizdeki mortalite nedenleri incelendiğinde, solunum sistemi hastalıklarının, tüm ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturduğu ve bu oranla dolaşım sistemi hastalıkları ve malignitelerin ardından üçüncü sırada yer aldığı izlenmektedir (TÜİK verileri, 2010, 2011, 2013, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü, kronik solunum sistemi hastalıklarını hava yolları ve akciğerlerle ilişkili tüm sistemin kronik hastalıkları olarak tanımlamaktadır ve bu kapsam içine astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), solunum yolu allerjileri, mesleki akciğer hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon gibi rahatsızlıkları almıştır. Kronik solunum sistemi hastalıkları hakkında Dünya Sağlık Örgütü'nün

tahminlerine göre dünyada hala 235 milyon kişi astım, 64 milyon kişi ise KOAH ile yaşamını sürdürmektedir (WHO 2013; COPD 2013).

Diş çürüğü, periodontal problemler, erozyon, dentofasiyal anomaliler ve ağız mukozasındaki değişiklikler gibi ağız-diş sağlığı problemleri ile astım arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir (Ryberg ve ark. 1987; Steinbacher ve Glick 2001; Ersin ve ark. 2006; Stensson ve ark. 2008; Thomas ve ark. 2010). Bu çalışmalarda, astım hastası bireylerin ağız sağlığı incelenmiş ancak birbiriyle örtüşmeyen sonuçlar elde edilmiştir (Ryberg ve ark. 1987; Bjerkeborn ve ark. 1987; Eloit ve ark. 2004; Ersin ve ark. 2006; Stensson ve ark. 2008; Thomas ve ark. 2010). Bununla birlikte, astım ve ağız diş sağlığı ilişkisini inceleyen araştırmalar genellikle pediatrik hastalar üzerinde yapılmış; yetişkin bireyler üstünde yapılan çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmüştür (Ryberg ve ark. 1987; Bjerkeborn ve ark. 1987; Eloit ve ark. 2004; Ersin ve ark. 2006; Stensson ve ark. 2008; Anjomhsoaa ve ark. 2009; Thomas ve ark. 2010).

Birçok çalışmayla değerlendirilmiş olan astım hastalarının ağız içi bulguları diş çürüğü açısından çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalar, astım hastası bireylerde çürük riskinin daha yüksek olduğunu belirtirken (Ryberg ve ark. 1987; Ryberg ve ark. 1991; Mcderra ve ark. 1998; Reddy ve ark. 2003; Ersin ve ark. 2006; Shashikiran ve ark. 2007; Stensson ve ark. 2008), bazı çalışmalar ise hastalık ile diş çürüğü arasında korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir (Bjerkeborn ve ark. 1987; Eloit ve ark. 2004).

KOAH hastalığı ile ağız diş sağlığı arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalara kaynaklarda nadiren rastlanmış, KOAH-periodontal hastalık ilişkisi ve KOAH diş çürüğü ilişkisi yalnızca ikişer çalışmada ele alınmıştır (Finegold 1991; Scannapieco ve ark. 2003; Bozejac ve ark. 2017; Raj ve ark. 2018).

Yapılan çalışmalar dikkate alındığında, günümüzde modern şehir hayatının şartlarına bağlı olarak, astım ve KOAH hastası bireylerin sayısında da büyük artış görülmektedir ve bu bireylerin hayat kalitelerinin artmasında ağız diş sağlığının temini ve sürdürülmesinin rolü büyüktür. Toplumdaki ağız diş sağlığı bilincinin artmasıyla ileri yaşlarda da doğal dişlere sahip bireylerin sayısı artmaktadır. Buna bağlı olarak erişkin bireyler de diş çürüğü açısından risk sahibidir. Dolayısıyla astım ve KOAH hastaları da aynı riskleri taşımaktadır. Diğer taraftan astım ve KOAH hastaları kullandıkları inhale ilaçlar sebebiyle diş çürüğüne daha yatkın olabilmektedirler. Bu hastaların ağız diş

sağlığının sağlanabilmesi için çürük riskinin belirlenmesi oldukça önemlidir (Kenny ve Somaya 1989; Thomas ve ark. 2010).

Çalışmamızın grupları astım ve KOAH (A, B) hastalarından oluşan deney grupları, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (C) olarak belirlenmiştir. Astım ve KOAH her geçen gün önemi artan hastalıklar olup, toplumun ciddi bir kısmını etkilemektedir. GINA 2015 raporuna göre astımın dünya genelinde 300 milyon bireyi etkilediği tahmin edilmektedir. Astım prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde çok farklı araştırma sonuçları göstermektedir. Erişkinlerde ve çocuklarda nispeten karşılaştırılabilir ve standardize yöntemlerle yapılan araştırmalarda bu prevalans %1 ve %18 arasında değişmektedir. Son yıllarda astım hem yetişkin bireylerde hem de çocuklarda sıkça görülmektedir. Astım oranlarındaki artış ve atopik duyarlılıktaki artış ilişkilendirilmektedir (GINA 2015).

Astım prevalansındaki artış ile egzama ve rinit gibi başka alerjik hastalıklardaki artış ile korelasyon göstermektedir. Modern yaşam tarzının yaygınlaşması ile birlikte astım oranlarında da artış beklenmektedir. Önümüzdeki 10 yıl içinde 100 milyon yeni astım hastasının var olması beklenmektedir. Günümüzde gerçekleşen her 250 ölümden birinin sebebinin astım olduğu ve dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin astım sebebiyle öldüğü rapor edilmektedir (Massoli ve ark 2004). 2000 yılında ülkemizde yürütülmüş olan Ulusal Hastalık Yükü Çalışması'nda astımın kentsel alanda %1,3 ile on dördüncü sırada, kırsal alanlarda da %1,1 ile dokuzuncu sırada yer aldığı belirtilmiştir (T. C. Sağlık Bakanlığı 2004).

KOAH, tüm dünyada önemli ve giderek artan bir morbidite ve mortalite sebebidir. 2002 yılında dünyadaki ölümlerin 5. nedeni olan KOAH, Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2030 yılında ölümlerin 4. nedeni haline gelecektir. Hastalığın gelişmiş ülkelerden çok, gelişmekte olan ülkelerde artacağı düşünülmektedir (Stephan ve Don. 2008). KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yıl içinde artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve KOAH ile ilişkili nedenlerle gelen ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı düşünülmektedir (WHO 2016).

Astım ve KOAH ilaçlarının çoğu, inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan inhale ilaçlar, hem uzun süre boyunca hem de gün içinde fazla sayıda uygulanmaktadır. Astım ve KOAH hastalığının sıklığındaki artış,

tedavide kullanılan ilaçlardan kaynaklanan ağız sağlığı problemlerini tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir (Thomas ve ark. 2010).

Çalışmamızda yer alan astım ve KOAH grupları İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tedavi gören astım ve KOAH'lı gönüllü bireylerden oluşturulmuştur. Hastaların kesin tanıların bulunması tedavilerinde kullanılan ilaçların ayrıntılı bilinmesi ve hastalığın kontrol altında olduğunun tespit edilebilmesi sebebiyle gönüllüler İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tedavi gören bireyler arasından seçilmiştir. Önceki pek çok çalışmada deney grubunda bulunan astımlı veya KOAH'lı bireyler göğüs hastalıkları, alerji, pediatrik alerji gibi profesyonel sağlık hizmetleri veren kliniklerden seçilmiştir (Ersin ve ark 2006; Mazzoleni ve ark. 2008; Boskabady ve ark. 2012; Kılınç ve ark. 2016; Bahrololoomi ve ark. 2018).

Çalışmamızın kontrol grubu İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na başvuran bireyler arasından seçilmiştir. Çalışmamızın yürütüldüğü Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı yetişkin hastaların tedavisiyle ilgilenen bir bölüm olup, deney gruplarına yakın yaş aralığındaki bireyleri seçmemize ve sistemik bir hastalık bulunup bulunmadığının belirlenmesine uygun ortam sunmaktadır.

Çalışmamız yetişkinler üzerinde gerçekleştirildiğinden, 18 yaşından büyük bireyler ele alınmıştır. Ülkemizde KOAH'lı bireyler ileri yaş grubunda (Abul ve Özlü 2013), astım hastaları ise her yaş grubunda görülebildiğinden (GINA 2015) ve çalışmamızda hem astım hem de KOAH hastalarını inceleyen deney grupları bulunduğundan, yaş aralığı geniş tutulmuş, üst yaş sınırı 70 olarak alınmıştır.

Günümüze kadar yapılmış astım ile ağız-diş sağlığı ilişkisini inceleyen çalışmalar çoğunlukla gelişmiş ülkelerde gerçekleştirildiğinden ve genellikle karışık dişlenme dönemindeki pediatrik veya henüz diş kaybı olmayan genç erişkin bireyler ele alındığından, çürük aktivitesi bakılırken doğal diş sayısı önemsenmemiştir (Mcderra ve ark. 1998; Ersin ve ark. 2006; Kılınç ve ark. 2016; Choi ve ark. 2018). Fakat çalışmamızdaki ileri yaştaki KOAH hastaları göz önüne alındığında ülkemizdeki ileri yaşlı bireylerin diş sayısının oldukça az olması (Sönmez ve ark. 2006) ve bu nedenle sonuçların yanıltıcı olmaması için tüm bireylerde en az 10 doğal dişe sahip olma kriteri konulmuştur.

Çalışmamızda hareketli protez veya ortodontik aparey kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Diş protezleri; ağızda pH değişiklikleri meydana getirmeleri, protez altı dokulara tükürüğün ulaşmasını engelleyerek temizleme kapasitesini azaltmaları dolayısı ile dokulara oksijen akımını engellemeleri gibi sebeplerle ağız içinde mantar enfeksiyonlarına uygun ortam hazırlar (Jeganathan ve ark. 1997). Bu nedenle hareketli protez ve ağız içi aparey kullanan hastalarda Candida sayısının objektif sonuçlar vermeyeceği düşünülerek bu bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmanın kontrol grubu belirlenirken ağız diş sağlığını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığa veya fizyolojik duruma sahip olmayan bireyler ele alınmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde çalışmalarda kontrol grubunun genellikle herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmayan bireyler arasından seçildiği görülmüştür (Ersin ve ark. 2006; Mazzoleni ve ark. 2008; Raj ve ark. 2018).

Astım ve KOAH hastalarının ortak kullandığı inhale ilaçlar, kortikosteroid ve  $\beta$ -mimetikler olduğundan, çalışmamızın her iki deney grubunda da bu ilaçları kullanan bireyler ele alınmış; KOAH grubu iki alt gruba ayrılarak, bir alt grupta bu iki ilacı kullanan ve diğer alt grupta ise bunlara ek olarak inhale antikolinerjik ilaç kullanan bireyler incelenmiştir. Astım ve KOAH hastalarında kullanılan inhale kortikosteroidlerin ağız ortamının çürük yapıcı mikroorganizmalarla savaşmasını zorlaştırarak, inhale  $\beta$ -mimetikler ve antikolinerjiklerin ise ağız kuruluşuna sebep olarak diş çürüğüne yatkınlığı artırdığı pek çok araştırmada ifade edilmekte ve bu nedenle araştırmacılar, astım ve KOAH hastalarının ağız bulguları üzerinde yaptıkları çalışmada inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$ -mimetik ilaç kullanan bireyleri çalışmalarına dahil etmektedir (Ersin ve ark. 2006; Paganini ve ark. 2011; Bozejac ve ark. 2017; Raj ve ark. 2018).

Gönüllülerin anamnez ve muayene bulgularını değerlendirirken, DMFT ve DMFS değerleri kaydedilmiştir. Astım ve KOAH hastalarında diş çürüğü, çürük nedeniyle restore edilmiş diş ve çürük nedeniyle çekilmiş diş sayısının bilinmesinin günümüzdeki ve yakın gelecekteki çürük riskini tayini açısından önemli bir bulgu olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış pek çok çalışmada DMFT ve DMFS değerlerine yer verilmiştir (Ersin ve ark 2006; Stensson ve ark. 2006; Khalilzadeh ve

ark. 2007; Shashikiran ve ark 2007; Botelho ve ark. 2011; Paganini ve ark. 2011; Kılınç ve ark. 2016; Bozejac ve ark. 2017; Choi ve ark 2018; Raj ve ark 2018).

Gönüllülerin anamnez ve muayene bulgularını değerlendirirken, gönüllülerdeki dental plak miktarı, oral hijyen indeksi kullanılarak kaydedilmiştir. Dental plak miktarı diş çürüğü gelişiminde konak ve fermente edilebilir karbonhidratlarla birlikte en önemli halkalardan birini oluşturmaktadır (Keyes 1962). Pek çok araştırmacı da, dental plak miktarının tayin edilmesinde, oral hijyen indeksini kullanarak astımlı ve KOAH'lı bireylerin oral hijyen durumlarına çalışmalarında yer vermişlerdir (Mazzoleni ve ark. 2008; Botelho ve ark. 2011; Raj ve ark. 2018).

Gönüllülerin diş çürüğü aktiviteleri belirlenirken, tükürüğün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri incelenmiştir. Astım ve KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların tükürük yapısını etkileyeceği düşüncesinden yola çıkarak pek çok araştırmacı da astımlı ve KOAH'lı bireylerin diş çürüğü riskinin tayininde tükürük örneklerini kullanmışlardır (Ersin ve ark. 2006; Khalilzadeh ve ark. 2007; Mazzoleni ve ark. 2008; Botelho ve ark. 2011; Kılınç ve ark. 2016; Raj ve ark. 2018).

Çalışmamızda, çürük aktivite testleri yapılırken, uyarımlı tükürük örnekleri alınmıştır. Tükürük örneği alınacak hastalar son bir saat içinde su dışında bir şey tüketmemeleri konusunda bilgilendirilmiştir. Rahat, sakin ve dik pozisyonda oturan gönüllü birey yalnız bırakılmış, çevrede dikkat dağıtacak gazete, dergi olmamasına özen gösterilmiştir. Kronometre ile süre tutularak, gönüllü bireye şekersiz sakız verilmiş, 1 dakika boyunca sakızı çiğnemesi ve tükürüğünü yutması söylenmiş; sonrasındaki 5 dakikalık süre boyunca ise, çenesinin iki tarafını da kullanarak sakızı çiğnemeye devam etmesi ve oluşan tükürüğü, üzerine hastanın kimlik bilgilerinin yazıldığı steril tükürük toplama kabına sık aralıklarla tükürmesi söylenmiştir. Alınan tükürük örneğinin tüm testlerin yapılabilmesi için 2ml'den az olmaması gerektiğinden, bu miktarı toplayamayan bireylerin, işlemi 10 dakika boyunca devam ettirmesi sağlanmıştır. Literatürde hem uyarılmış tükürük örneklerini (Ersin ve ark. 2006; Mazzoleni ve ark. 2008; Paganini ve ark. 2011) kullanan hem de uyarılmamış tükürük örneklerini (Kılınç ve ark. 2016; Bozejac ve ark. 2017) kullanan çalışmalar mevcuttur. Uyarılmamış tükürük kullanarak yapılan çalışmalarda araştırmacılar günlük yaşam koşullarında dişlerin çoğunlukla uyarılmamış tükürükle kaplandığını savunmuşlardır. Çalışmamızda gönüllülere şekersiz sakız çiğnetilerek, dental plakta bulunan mikroorganizmaların da

tükürüğe geçip daha hassas sonuçların elde edilmesini sağlamak amaçlanmış ve bu nedenle uyarılmış tükürük kullanılmıştır.

Çalışmamızda, diş çürüğü riskinin ve astım ve de KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların ağız kuruluğu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için tükürük akış hızı hesaplanmıştır. Bu konuda yapılan önceki çalışmaların pek çoğunda da tükürük akış hızı çürük aktivitesinde belirleyici bir kriter olarak ele alınmıştır (Ersin ve ark. 2006; Mazzoleni ve ark. 2008; Paganini ve ark. 2011; Kılınç ve ark. 2016; Bozejac ve ark. 2017)

Çalışmamızda diş çürüğü riskinin belirlenebilmesi için gönüllülerin tükürüklerinin tamponlama kapasitesi incelenmiştir. Çürük oluşturuca mikroorganizmalar karbonhidratların fermantasyonuna yol açarak asit ve dekstranları ortaya çıkarırlar. Asitler mine tabakasında demineralizasyon yaparak çürüğü oluştururlar. Dekstran, bakteriler için besin kaynağıdır. Ağızda asiditenin görülmesinde diyet, tükürük pH' sı ve tamponlama özelliği amonyak ve üre miktarları rol oynarlar. Tükürükle salgılanan bikarbonat tamponlama görevi ile çürük oluşmasını engeller. Tükürükteki karbonik asit-bikarbonat sistemi ve daha az olarak da fosfat ve proteinler tamponlama görevlerini sağlar. Çürük olmayan kişilerde tamponlama özelliği daha yüksek bulunmuştur (Diaz-Arnold ve Marek 2002). Bu konuda çalışan araştırmacıların çoğu çalışmalarında tükürüğün tamponlama kapasitesinin diş çürüğü aktivitesinde belirleyici bir kriter olarak ele almışlardır (Ryberg ve ark 1987; Ersin ve ark. 2006; Stensson ve ark. 2008; Mazzoleni ve ark. 2008; Paganini ve ark. 2011).

Çalışmamızda diş çürüğü riskinin belirlenebilmesi için çürük yapıcı mikroorganizmaların tükürüğün mililitresindeki sayısı (cfu) hesaplanmıştır. Diş çürüğünün etiyojisinde, deney hayvanları ve insanlarda, MS grubundan özellikle Streptococcus sobrinus'un (S. sobrinus) ve S. mutans'ın etkili olduğu bilinmektedir. (Hoek ve ark. 2002) MS'lerin çürük etiyojisindeki rolü günümüzde belirlenmiştir ve tükürükte MS sayısının belirlenmesi diş çürüğünün diağnoz ve prognozunda önemli bir yer edinmiştir. Tükürük MS seviyesi  $\geq 10^6$  cfu/mL olanlar yeni çürük oluşturma açısından yüksek risk grubunda kabul edilmektedir (Hicks ve ark. 2003). Günümüzde diş çürüğü aktivitesinin belirlenmesiyle ilgili yapılan pek çok çalışmada Streptococcus mutans sayısı hesaplanmaktadır (Ryberg ve ark 1987; Ersin ve ark. 2006; Khalilzadeh ve ark 2007; Mazzoleni ve ark 2008; Stensson ve ark 2008; Botelho ve ark. 2011).



Çalışmamızda incelediğimiz çürük yapıcı mikroorganizmaların bir diğeri ise tükürükteki Laktobasillerdir. Diş çürüğünün patogeneğinde Laktobasillerin önemli rol oynadığı birçok araştırmada gösterilmiştir. Laktobasiller derin dentin lezyonlarında yüksek sayıda saptanmaları nedeniyle çürüğün başlamasından çok çürüğün ilerlemesinde etkili oldukları düşünülmektedir. Tükürükteki Laktobasil seviyesi  $\geq 10^5$  cfu/mL olanlar yeni çürük oluşturma açısından yüksek risk grubunda kabul edilmektedir (Mundorff ve ark. 1990; Hicks ve ark. 2003). Literatürdeki pek çok çalışmada tükürükteki laktobasil sayısının diş çürüğü riskinin belirlenmesinde etkili bir faktör olarak ele alındığı görülmektedir (Ryberg ve ark 1987; Khalilzadeh ve ark. 2007; Stensson ve ark. 2008; Mazzoleni ve ark. 2008; Botelho ve ark. 2011).

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğerk mikroorganizmalar ise mayalardır. Astım ve KOAH hastalarının kullandığı inhale kortikosteroidlerin ve inhale  $\beta$ -mimetiklerin tükürükteki maya sayısını artırabileceği düşünülmektedir Kandidanın patogeneğinde kortikosteroidlerin immünsüpresan ve antinflamatuar etkileri önemli role sahiptir (Ellepola ve Samaranayake 2001). Özellikle yüksek doz ve uzun süreli nebulize kortikosteroid kullanan astım hastalarında orofarengeal kandida sıklıkla görülmektedir. Nebulize kortikosteroidlerin %10-20'sinin akciğerlere ulaşması, büyük çoğunluğunun orofarenks bölgesinde kalması, bu durumu açıklamaktadır (Kurt ve ark. 2008). Diğerk bir görüş inhale kortikosteroidlerin, tükürük IgA'sının azalmasına, buna bağlı olarak da oral kandidanın gelişebileceğini bildirmektedir (Thomas ve ark. 2010). Ayrıca bir diğerk çalışmada; kortikosteroid kullanan astımlı bireylerin, tükürük glikoz değerlerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek tespit edilmiştir (Knight ve Fletcher 1971). Ayrıca kuru toz inhalerlerin, her dozda 10-25 mg laktoz içerdiği (Tootla ve ark. 2004), yüksek karbonhidrat konsantrasyonunun; kandida hücrelerinin üremesi için uygun ortam sağladığı da bildirilmiştir (Thomas ve ark. 2010) Astım ve KOAH hastalarında Maya sayısı literatürde MS ve laktobasillere göre daha az incelenmiş olup erişkin bireylerde önemi artmaktadır. Az da olsa bazı çalışmalarda maya sayısına da yer verilmiştir (Raj ve ark. 2018).

Çalışmamızda çürük riskinin ifade edilebilmesi için karyogram programı kullanılmıştır. Çürük deneyimi diyet içeriği, plak miktarı, tükürükteki MS sayısı, tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi, florür kullanımı, çürük ile ilgili sistemik hastalıklar karyogram sistemine girilerek bireysel çürük riski belirlenmiştir. Çürük

riskini belirleyen faktörlerin pek çoğunun değerlendirilip bunun sonucunda riskin sayısal bir değer olarak ifade edilmesinin çalışmaların objektifliğini artıracakı düşünülmektedir. Karyogram günümüzde aktif olarak çürük riskinin tayininde kullanılmakta olmasına rağmen; astım ve KOAH hastalarının ağız diş sağlığını inceleyen çalışmalarda nadiren kullanılmıştır. Literatürde bu programı kullanan az sayıda çalışma vardır (Stensson ve ark. 2010).

Çalışmamızda hem astımlı hem KOAH'lı bireylerin DMFT değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Paganini ve arkadaşlarının inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 65 pediatrik ve adölesan astımlı birey ve 65 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bireylerin diş çürüğü miktarları ve tükürük özellikleri araştırılmıştır. Bireylerin DMFT indeksi kullanılarak çürük deneyimleri incelendiğinde sağlıklı ve astımlı bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yazarın belirttiği gibi; Paganini ve arkadaşlarının çalışmalarını gerçekleştirdikleri bölgede 1972 yılından beri sulara flor katılımı söz konusu olup; çalışmamızın yapıldığı İstanbul şehrinde ise sulara aktif flor katılımı söz konusu olmadığından bu farklılığın görülmüş olabileceği düşüncesindeyiz (Paganini ve ark. 2011).

Bahrololoomi ve ark, 47 sağlıklı birey ve inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroid ilaç kullanan 46 astımlı pediatrik bireyi dahil ettikleri bir çalışmada ilaç kullanımındaki çeşitli parametrelerin (doz, alım sıklığı, ilaç kullanımından sonra ağız yıkama, inhalasyon tekniği) diş çürüğüyle ilişkisi tespit edilmeye çalışılmıştır. Fakat Bahrololoomi ve arkadaşlarının çalışmasında küçük yaşta pediatrik hastalarda süt dişleri ele alındığından DMFT değil, dmft değerleri incelenmiş; deney ve kontrol grupları arasında dmft açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamız ile sonuçların birbirine desteklememesi çok küçük yaşta pediatrik bireylerin daha kısa süreli astım geçmişine sahip olup astım tedavisinde kullanılan ilaçlara daha kısa süreli maruz kalmasıyla açıklanabilir (Bahrololoomi ve ark. 2018).

Laurikainen ve ark, yaşları 25 ile 50 arasında değişen 33 sağlıklı, inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroid kullanan 33 astımlı erişkin birey üzerinde gerçekleştirdikleri, DMFT değerlerini ve uyarımlı tükürük akış hızını inceledikleri çalışmalarında astımlı bireyler ile sağlıklı bireyler arasında DMFT değerleri açısından anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Laurikainen ve ark. 1998 yılında yaptıkları bu

çalışmada, sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin DMFT değerlerini ortalama 18,9 olarak tespit etmiş olup, bu değer günümüz şartlarında rastlanması zor bir değerdir (Laurikainen ve Kuusisto 2004). Ülkemizde 2004 yılında ağız diş sağlığı profilini inceleyen bir çalışmada 35-44 yaş aralığındaki bireylerin ortalama DMFT değeri 10,8 olarak tespit edilmiştir (Gökalkp ve ark. 2007). Çalışmamızda ise bu değer kontrol grubunda 7,81 olarak belirlenmiştir. Bu farklılığın Laurikainen ve arkadaşlarının çalışmalarının kontrol grubunu oluşturan bireylerin yüksek çürük aktivitesine sahip bireyler arasından seçilmiş olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bozejac ve ark, inhale kortikosteroid, inhale  $\beta$  mimetik ve antikolinergik ilaç tedavisi alan 40 astım ve KOAH hastasını deney grubu, 40 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak ele aldıkları çalışmalarında DMFT ve tükürük akış hızını incelemiştir. Her iki grup arasında DMFT değerleri istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermezken; D(decay), M(missing), F(filled) değerlerini ayrı ayrı değerlendirdiklerinde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ). D ve M değerleri deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken; F değeri ise kontrol grubunda deney grubuna göre yüksek bulunmuştur. D ve M değerleri çalışmamızı desteklerken; F değeri açısından çalışmamızdan farklı bir sonuç ortaya konmuştur. F değerinin kontrol grubunda yüksek çıkmasının, çalışmadaki gruplar oluşturulurken, kontrol grubuna dolgu sayısı yüksek hastaların dahil edilmesi sebebiyle gerçekleştiği düşünülebilir. Çalışmamızda belli bir oral hijyen alışkanlığı olan bireyler ele alındığından; kontrol grubundaki bireylerin çürük deneyiminin daha az olması doğal bir sonuçtur (Bozejac ve ark. 2017).

Raj ve ark. 6 ay ve daha uzun süre boyunca inhale kortikosteroid,  $\beta$ -mimetik ve antikolinergikler gibi farklı ilaçlar kullanan yaşları 20-45 arasında değişen 170 KOAH'lı, 170 sağlıklı bireyin diş çürüğü, plak miktarı, diştaşı miktarı gibi oral sağlık bulgularını incelemiştir. Çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre KOAH'lı bireylerin DMFT değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ( $p \leq 0,05$ ) çalışmamızı destekler niteliktedir (Raj ve ark. 2018).

Anjomshoaa ve ark., sistemik hastalıkların diş çürüğü üzerinde etkisi olup olmadığının değerlendirilmesi için, astımın da dahil edildiği çeşitli sistemik hastalıklara sahip 318 bireyin oral bulgularını incelemiştir. Kontrol grubu olmayan bu çalışmada; astım hastalarının DMFT değerlerinin çalışmadaki diğer bireylere oranla belirgin ölçüde

yüksek olduğu tespit edilmiş ve çalışma sonunda astım hastalığı ile diş çürüğü arasında bir korelasyonun olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuç çalışmamızın bulgularıyla benzerlik göstermektedir (Anjomshoaa ve ark. 2009).

Choi ve arkadaşlarının Güney Kore toplumunun sağlık sistemi veri tabanından edindikleri bulgular aracılığıyla astımlı ve sağlıklı bireylerde beş farklı yaş aralığında çürük sebebiyle diş kaybını belirledikleri çalışmaya göre 29-65 yaş grubundaki bireylerin sağlıklı bireylere göre çürük sebebiyle meydana gelen diş kaybı oranı daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu bulgu çalışmamızdaki astımlı bireylerin DMFT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması ( $p<0,01$ ) ile örtüşmektedir (Choi ve ark. 2018).

Khalilzadeh ve ark, inhale  $\beta$  agonist ve inhale kortikosteroid tedavisi altındaki 45 astımlı, 46 sağlıklı pediatrik ve adölesan bireyler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada diş çürüğü ile ilişkili mikroorganizmaların tükürükteki sayısı ve DMFT indeks değerleri incelenmiştir. Astımlı bireylerin DMFT skorları sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda da bu bulguya paralel olarak astımlı bireylerin DMFT indeksleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ) (Khalilzadeh ve ark. 2007).

Shashikiran ve ark, farklı astım ilaçları kullanan 105 astımlı ve 106 sağlıklı pediatrik birey üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada kullanılan ilaç çeşidine göre DMFT değerlerini incelemişlerdir. Çalışmada özellikle inhale  $\beta$  mimetik kullanan hastaların DMFT değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuş, inhale kortikosteroid kullanan grupta ise kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ise inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroidlerin kombinasyonunu kullanan hastalar ele alınmış ve deney grubu, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek DMFT değerleri göstermiştir. İki ilacın kıyası yapılmamakla birlikte;  $\beta$  mimetik ilaçların diş çürüğüne yatkınlığı artırdığı bulgusu her iki çalışmada paralellik göstermektedir (Shashikiran ve ark. 2007).

Kılınç ve ark, 51 sağlıklı ve inhale kortikosteroid kullanan 51 astımlı pediatrik birey üzerinde yaptıkları çalışmada DMFT değerlerini incelemişlerdir. Astımlı bireylerin DMFT değerleri, sağlıklı bireylere oranla istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş olup ( $p<0,001$ ) çalışmamızı desteklemektedir (Kılınç ve ark. 2016).

Boskabady ve ark, 40 sağlıklı birey ve 40 inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan astımlı birey üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, astım hastalarının çeşitli parametreleri (inhale ilaç kullanım tekniği ve dozu, hastalığın şiddeti, solunum fonksiyon testleri) ile DMFT değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sözü edilen çalışmadaki astım hastalarının DMFT değerlerinin sağlıklı bireylere oranla anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmesi de çalışmamızı desteklemektedir (Boskabady ve ark. 2012).

Mazzoleni ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç tedavisi alan 30 astımlı birey ve 30 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak aldıkları çalışmada DMFT, plak indeksi, tamponlama kapasiteleri, laktobasil ve mutans streptokoklarının sayısı incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre DMFT değerleri astımlı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Elde edilen bu sonuç çalışmamızdaki DMFT bulgularıyla paralellik göstermektedir (Mazzoleni ve ark 2008).

McDerra ve ark, 150 astımlı pediatrik birey ve 150 sağlıklı bireyde gerçekleştirdikleri çalışmada bireyleri iki farklı yaş aralığında değerlendirmiş; gruplar arasında DMFT değerlerini karşılaştırmışlardır. Astımlı bireylerin sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre DMFT değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, çalışmamızın bulgularını desteklemektedir ( $p<0,05$ ) (McDerra ve ark. 1998).

Botelho ve ark, inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan farklı yaş gruplarındaki pediatrik 80 astımlı ve 80 sağlıklı birey ile gerçekleştirdiği çalışmada DMFT, tükürükteki mutans streptokok ve laktobasil sayıları, oral hijyen indeksi değerleri incelenmiştir. Çalışmada daimi dişlenme görüldüğü 11-15 yaş aralığındaki bireylerin grupları dikkate alındığında astımlı bireylerin DMFT değerleri sağlıklı bireylere oranla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu bulgu da çalışmamızla paralellik göstermektedir (Botelho ve ark. 2011).

İnhaler ilaçların içerdikleri karbonhidratlar, ağız kurutucu etkileri ve oral immunitiyi azaltıcı etkileri nedeniyle diş çürüğü oluşumuna yatkınlığı arttırdığı ve bu durumun DMFT değerlerindeki artışla sonuçlandığı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirilen DMFT yanında, aynı bireylerde DMFS değerleri de araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hem

astımlı hem KOAH'lı bireylerin DMFS değerleri, DMFT sonuçlarında olduğu gibi, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Ryberg ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 24 astımlı ve 24 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında; diş kaybı (M) değerini göz ardı ederek, DFS değerlerini, tükürük akış hızını, tamponlama kapasitesini ve tükürükteki mutans streptokokları ve laktobasil sayılarını incelemişlerdir. Bu çalışmada astımlı bireylerin DFS değerleri sağlıklı bireylere göre yüksek tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,7$ ). Çalışmamızda astımlı bireyler ile sağlıklı bireyler arasında DMFS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Çalışmamızda hem inhale  $\beta$  mimetik hem inhale kortikosteroid kullanan astımlı bireyler incelenirken, Ryberg ve arkadaşlarının çalışmasında yalnızca inhale  $\beta$  mimetik kullanan astımlı bireyler ele alınmıştır. Ryberg ve arkadaşlarının çalışmasında incelenen bireylerin inhale kortikosteroidlere maruz kalmamasının sonuçlardaki bu farkı meydana getirdiği düşüncesindeyiz (Ryberg ve ark 1987).

Diğer taraftan; McDerra ve ark, 150 astımlı pediatrik birey ve 150 sağlıklı bireyde gerçekleştirdikleri çalışmada, gruplar arasında DMFS değerlerini karşılaştırmışlardır. Astımlı bireylerin DMFS değerleri, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre, istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, çalışmamızın bulgularını desteklemektedir ( $p<0,05$ ) (McDerra ve ark. 1998).

Samec ve ark, inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan 220 astımlı ve 220 sağlıklı birey ile gerçekleştirdiği çalışmada DMFS değerlerini incelemişlerdir. Astımlı bireylerin DMFS değerleri sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Çalışmamızda da astımlı bireylerin DMFS değerleri sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup; bulgular birbirleriyle uyum içindedir ( $p<0,01$ ) (Samec ve ark. 2013).

Ersin ve ark, yaşları 6-19 arasında değişen inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroid ilaç kullanan 106 astımlı birey ile 100 sağlıklı birey üstünde gerçekleştirdikleri bir çalışmada DMFS, dental plak miktarı, tükürük akış hızları ve tükürükteki mutans streptokoklarının sayılarını incelemişlerdir. Bu çalışmada da astımlı bireylerin DMFS değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ( $p<0,05$ ), çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (Ersin ve ark. 2006).

Stensson ve ark. inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan uzun dönem astımlı adölesanlarda çürük prevalansı ve çürükle ilişkili faktörleri değerlendirdikleri 20 astımlı deney, 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada astımlı grubun çekilmiş dişleri kayıt dışı bırakılarak, DFS skorları değerlendirilmiş, elde edilen DFS değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Stensson ve arkadaşlarının araştırma sonuçları, çalışmamızı desteklemekte olup, çalışmamızda astımlı bireylerin DMFS değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,01$ ) (Stensson ve ark. 2010).

Shashikiran ve ark, farklı astım ilaçları kullanan 105 astımlı ve 106 sağlıklı pediatrik birey üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada kullanılan ilaç çeşidine göre DMFS değerlerini incelemiştir. Çalışmada özellikle inhale  $\beta$  mimetik kullanan astımlıların DMFS değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p<0,05$ ), inhale kortikosteroid kullanan grupta ise kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,7$ ). Çalışmamızda ise inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroidlerin kombinasyonunu kullanan hastalar ele alınmış ve deney grubu, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek DMFS değerleri göstermiştir. İki ilacın kıyası yapılmamakla birlikte;  $\beta$  mimetik ilaçların diş çürüğüne yatkınlığı artırdığı bulgusu her iki çalışmada paralellik göstermektedir (Shashikiran ve ark. 2007).

Anjomshoaa ve ark., sistemik hastalıkların diş çürüğü üzerinde etkisi olup olmadığının değerlendirilmesi için, astımın da dahil edildiği çeşitli sistemik hastalıklara sahip 318 bireyin oral bulgularını inceledikleri, kontrol grubu olmayan bir çalışmada; astım hastalarının DMFS değerlerinin, çalışmadaki diğer bireylere oranla belirgin ölçüde yüksek olduğunu tespit etmiş ve çalışma sonunda astım hastalığı ile diş çürüğü arasında bir korelasyonun olduğu yorumunu yapmışlardır. Bu tespit, çalışma bulgularımızla örtüşmektedir (Anjomshoaa ve ark. 2009).

Bununla birlikte; çalışmamızda bulunan KOAH'lı bireylerin DMFT VE DMFS değerleri astımlı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın KOAH grubundaki bireylerin yaş ortalaması astımlı bireylere göre daha yüksektir. Hacettepe Üniversitesinin yapmış olduğu ağız diş sağlığı profili araştırmasına göre 35-44 yaş aralığında 10,8 olan DMFT, 65-74 yaş aralığında 25,8'e çıkmaktadır. (Gökalp ve

ark. 2007) Bu nedenle KOAH'lı bireylerin astımlılara göre daha yüksek DMFT ve DMFS değerleri göstermesi yaş ile açıklanabilmektedir.

Astım ve KOAH tedavisinde kullanılan inhaler ilaçların; içeriklerinde taşıyıcı madde olarak bulunan laktoz sebebiyle diş çürüğüne yatkınlığı arttırdığı, bununla birlikte inhaler  $\beta$ -mimetik ajanlar ve antikolinerjiklerin ağız kurutucu etkileri, inhale kortikosteroidlerin ise oral immunitiyi azaltıcı etkileri sebebiyle çürük gelişimine uygun ortam hazırladıklarını düşünmekteyiz. Çalışmamızda kontrol gruplarında DMFT ve DMFS değerlerindeki artışın, inhaler ilaçların bahsedilen oral etkilerinin bir sonucu olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda bireylerin dental plak miktarları oral hijyen indeksi değerlerine göre ölçüldüğünde hem astımlı hem KOAH'lı bireyler sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Stensson ve ark inhaler kortikosteroid ve inhaler  $\beta$  mimetik kullanan astımlı adölesanlarda çürükle ilişkili faktörleri inceledikleri, 20 astımlı deney, 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, astımlı grup ile sağlıklı bireyler arasındaki dental plak miktarları değerlendirilmiş; deney ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda ise astımlı bireylerin dental plak miktarları sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ) (Stensson ve ark. 2010). Stensson ve ark çalışmalarındaki bu sonucun çalışmanın gerçekleştirildiği ülke olan İsveç'te, astımlı hastalara uygulanan oral hijyen eğitimi programlarının adölesan popülasyonundaki olumlu etkilerinden kaynaklandığını savunmaktadırlar. Ülkemizde astım hastalarına özel herhangi bir oral hijyen eğitim programı olmadığından, benzer sonuçlar elde edilemediğini düşünmekteyiz.

Raj ve ark. 6 ay ve daha uzun süre boyunca inhaler kortikosteroid,  $\beta$ -mimetik ve anti-kolinerjikler gibi farklı ilaçlar kullanan, yaşları 20-45 değişen, 170 KOAH'lı, 170 sağlıklı bireyin ağız bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında; KOAH'lı bireylerin OHI indeks değerleri sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p<0,001$ ) olup, çalışmamızın OHI bulgularını desteklemektedir (Raj ve ark. 2018).

Botelho ve ark, inhaler kortikosteroid ve inhaler  $\beta$  mimetik kullanan farklı yaş gruplarındaki pediatrik 80 astımlı ve 80 sağlıklı birey ile gerçekleştirdiği çalışmada, bireylerin dental plak miktarı oral hijyen indeksi skorlarına göre ölçülmüş; astımlı



bireylerin dental plak miktarı sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ( $p<0,05$ ), çalışmamızın sonuçlarımızı desteklemektedir (Botelho ve ark. 2011).

İnhale formda ilaç kullanımının, ilaçların ağızda bıraktıkları tatları nedeniyle, hastaların ara öğün, atıştırmalık gıdalar ve şekerli içecekleri daha çok tüketmeleri sebebiyle kontrol gruplarında dental plak miktarlarında bir artış görüldüğü düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda deney grupları ile kontrol grubundaki bireylerin tükürük akış hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Stensson ve ark. inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan uzun dönem astımlı adölesanlarda çürük prevalansı ve çürükle ilişkili faktörleri değerlendirdikleri çalışmada, astımlı bireylerin uyarılmış tükürük akış hızları sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Stensson ve ark. 2010). Çalışmamızda farklı bir bulgu elde edilmiş olup, astımlı bireyler ile sağlıklı bireylerin uyarılmış tükürük akış hızları arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Stensson ve arkadaşlarının çalışmalarında en az 4 yıl süreyle astım tedavisi altında olan bireyler, çalışmamızda ise 6 aydır astım tedavisi altında olan bireyler ele alınmıştır. Sonuçlardaki bu farkın Stensson ve arkadaşlarının çalışmalarındaki astımlı bireylerin astım tedavisinde kullanılan ilaçlara daha uzun süre maruz kalmalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Paganini ve arkadaşlarının inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 65 pediatrik ve adölesan astımlı birey ve 65 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bireylerin uyarılmış tükürük akış hızları incelendiğinde, astımlı grubun tükürük akış hızı sağlıklı gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Paganini ve ark. 2011). Çalışmamızda ise astımlı bireylerin sağlıklı bireylere göre tükürük akış hızları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Paganini ve ark. çalışmalarında en az 4 yıl süreyle astım tedavisi alan bireyleri değerlendirirken, çalışmamızda ise en az 6 aydır astım tedavisi gören bireyler ele alınmıştır. Sonuçlardaki bu farkın yine, Paganini ve arkadaşlarının çalışmalarındaki astımlı bireylerin astım tedavisinde kullanılan ilaçlara daha uzun süre maruz kalmalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kılınç ve ark, 51 sağlıklı ve inhale kortikosteroid kullanan 51 astımlı birey üzerinde yaptıkları çalışmada astımlı bireylerin tükürük akış hızları sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Çalışmamızda ise deney ve kontrol grupları arasında tükürük akış hızı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Kılınç ve ark. çalışmalarında deney grubundaki bazı hastaların inhale kortikosteroide ek olarak montelukast tablet de kullanabildiklerini ifade etmişlerdir. Astım tedavisinde kullanılan montelukastın nadir görülen yan etkileri arasında ağız kuruluğunun bulunması, Kılınç ve ark. çalışmalarındaki astım hastalarının tükürük akış hızındaki azalmanın sebebi olabileceği düşüncesindeyiz (Kılınç ve ark. 2016).

Ersin ve ark, yaşları 6-19 arasında değişen inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroid ilaç kullanan 106 astımlı birey ile 100 sağlıklı birey üstünde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, astımlı bireylerin tükürük akış hızları sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuş ( $p<0,05$ ); çalışmamızda ise her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Çalışmamız ileri yaştaki erişkin bireyleri de kapsadığından, sağlıklı bireylerdeki tükürük akış hızı yüksek tespit edilmemiş, böylece deney grupları ile kontrol grupları arasındaki fark azalmıştır. Bu nedenle çalışmamızda, tükürük akış hızları açısından, deney grupları ile kontrol grupları arasındaki farkın anlamlı bulunmadığını düşünmekteyiz (Ersin ve ark. 2006).

Bozejac ve ark, inhale kortikosteroid, inhale  $\beta$  mimetik ve antikolinergik ilaçları 5 yıldır alan 40 astım ve KOAH hastasını deney grubu, 40 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak ele aldıkları çalışmalarında, deney grubunun tükürük akış hızları kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu farkın deney gruplarına en az 5 yıldır astım veya KOAH tedavisi gören hastaların dahil edilmesi nedeniyle ilaçların etkilerinin artması sonucu oluştuğu düşünülebilir. Çalışmamızda ise en az 6 ay ile 3 yıl arasında bir süreyle astım veya KOAH tedavisi gören hastalar ele alınmıştır. Böylelikle çalışmamızdaki hastaların inhaler ilaçlara daha kısa süre maruz kaldıkları ifade edilebilir (Bozejac ve ark. 2017).

Ryberg ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 24 astımlı birey ve 24 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında, astımlı bireylerin tükürük akış hızı sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Ryberg ve ark. 1987). Çalışmamızda ise astımlı bireyler ile sağlıklı bireylerin tükürük akış hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İn hale  $\beta$  mimetik

ilaçlar kısa etkili ve uzun etkili olmak üzere iki grupta incelenmektedirler. Kısa etkili inhale  $\beta$  mimetikler gün içerisinde sıklıkla kullanılırken, uzun etkili inhale  $\beta$  mimetiklerin günde 1-2 kez kullanılmaları yeterlidir (GINA 2016). Ryberg ve ark. çalışmalarında kısa etkili inhale  $\beta$  mimetik kullanan hastaları ele aldıklarından bu hastalar gün içinde sık sık bu ilaçları kullanmak zorunda kalmaktadır. Çalışmamızda uzun etkili inhale  $\beta$  mimetik ilaçlar kullanıldığından günlük uygulama sayısı Ryberg ve arkadaşlarının çalışmasında ele alınan bireylere göre daha düşüktür. Sonuçlardaki farklılığın çalışmalardaki bireylerin ilaçları gün içinde farklı sayıda uygulamasından kaynaklandığı görüşünderiz.

Laurikainen ve ark, yaşları 25 ile 50 arasında değişen 33 sağlıklı, inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroid kullanan 33 astımlı erişkin birey üzerinde gerçekleştirdikleri, DMFT değerlerini ve uyarımlı tükürük akış hızını inceledikleri çalışmalarında, astımlı bireylerin tükürük akış hızlarının sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğunu saptamışlardır ( $p < 0,05$ ) (Laurikainen ve Kuusisto 1998). Araştırmacılar, çalışmalarında astımlı bireylerin tükürük akış hızını 1ml/dk, sağlıklı bireylerin tükürük akış hızını ise 1,3ml/dk olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızın bulgularında ise astımlı bireylerin tükürük akış hızı 0,99ml/dk, sağlıklı bireylerin tükürük akış hızı 1,23ml/dk olarak tespit edilmiştir. Sözü edilen araştırma ile çalışmamızın sonuçları arasında sayısal açıdan görülen bu uyum, istatistiksel analizlerin sonuçlarına yansımamıştır. Oluşan farklılığın istatistiki değerlendirilmeden kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın tükürük akış hızı ile ilgili sonuçlarının, daha önceki araştırmalarda elde edilen genel kanıyla örtüşmeyen bir noktada olduğu belirlenmiştir. Bu durumun, önceki çalışmaların yaş, ilacın gün içinde kullanım sıklığı, ilacın kullanım süresi, ilave ilaç kullanım durumu gibi farklı parametrelere sahip olmalarına bağlanabileceği görüşünderiz.

Çalışmamızda deney grupları ile kontrol grubundaki bireylerin tükürüklerinin tamponlama kapasiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Mazzoleni ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç tedavisi alan 30 astımlı birey ve 30 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak aldıkları çalışmada, astımlı deney grubunda tamponlama kapasitesi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük

bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Mazzoleni ve ark. 2008). Bu sonuç çalışmamızdaki tamponlama kapasitesi değerleriyle örtüşmemektedir. Çalışmamızda tamponlama kapasiteleri bakımından, deney grupları ile kontrol grubundaki bireylerin kıyaslanması durumunda elde edilen fark anlamlı bulunmamıştır. Sözü edilen çalışmada kısa etkili, inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan astımlı bireyler ele alınmıştır. Bu bireyler bahsedilen ilaçları gün içinde sık sık uygulamak zorunda kalmaktadırlar. Bu nedenle ağız ortamının inhale ilaçlarla karşılaşma sayısı artmaktadır. Sonuçlardaki farkın çalışmamızdaki bireylerin uzun etkili inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanmasından ötürü gün içerisinde daha az sayıda ilaç uygulamasına maruz kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Diğer taraftan; Stensson ve ark. inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan uzun dönem astımlı adölesanlarda çürük prevalansı ve tamponlama kapasitesi, tükürük akış hızı, plak pH'sı gibi çürükle ilişkili faktörleri değerlendirdikleri bir çalışmada astımlı bireyler ve sağlıklı bireylerin tükürük tamponlama kapasiteleri arasında fark bulunmamış olup, çalışmamızı destekler niteliktedir (Stensson ve ark. 2010).

Paganini ve ark, inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 65 pediatrik ve adölesan astımlı birey ve 65 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada tamponlama kapasitesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,09$ ) (Paganini ve ark. 2011). Çalışmamızda elde edilen bulgu bu çalışma ile paralellik göstermektedir.

Ersin ve ark, yaşları 6-19 arasında değişen inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroid ilaç kullanan 106 astımlı birey ile 100 sağlıklı birey üstünde gerçekleştirdikleri bir çalışmada tamponlama kapasitesi açısından astımlı ve sağlıklı bireylerde istatistiksel açıdan farklılık gözlenmeyip; elde edilen bu bulgu çalışmamızla benzer nitelik taşımaktadır (Ersin ve ark. 2006).

Ryberg ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 24 astımlı birey ve 24 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında astımlı ve sağlıklı bireylerin tamponlama kapasiteleri arasında fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızdaki bulgular da bu çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir (Ryberg ve ark. 1987).

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; araştırmacılar, inhale ilaç kullanan bireylerin tükürük tamponlama kapasiteleri açısından farklı sonuçlar tespit etmiş olsalar da; çoğunlukla inhaler ilaç kullanan bireylerin tükürük tamponlama kapasiteleri, sağlıklı

bireylere göre daha düşük bulunmuştur. İnhaler ilaçların ağız kurutucu etkileri ve fermente edilebilir karbonhidrat içerikleri; ağız ortamının asiditesini arttırmaktadır. Bu durum tükürüğün asitlerle mücadelesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle inhale ilaç kullanan bireylerde tamponlama kapasitesinin daha düşük tespit edildiği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda tükürükteki mutans streptokoklarının sayıları açısından deney grupları ile kontrol grubundaki bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Mazzoleni ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç tedavisi alan 30 astımlı pediatrik birey ve 30 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak aldıkları, çürükle ilgili pek çok faktörü ele aldıkları bir çalışmada laktobasil ve mutans streptokoklarının sayısını da incelemiştir. Sözü edilen çalışmada astımlı bireylerin mutans streptokoklarının sayısı, sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Mazzoleni ve ark. 2008). Araştırmacılar çalışmalarında kısa etkili  $\beta$  mimetik ilaç kullanan bireyleri ele alırken, çalışmamızda ise uzun etkili  $\beta$  mimetik ilaç kullanan bireyler değerlendirilmiştir. Bu farkın kısa etkili inhale ilaçların gün içinde kullanım sıklığı sebebiyle, ağız ortamının ilaca maruz kalma süresinin artmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

Ryberg ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 24 astımlı ve 24 sağlıklı pediatrik birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında DFS değerleri, tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi ve tükürükteki mutans streptokokları ve laktobasil sayıları incelenmiştir. Sözü geçen çalışmada astımlı bireylerin mutans streptokoklarının sayısı sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Ryberg ve ark 1987). Araştırmacılar, bir önceki çalışmada olduğu gibi; kısa etkili  $\beta$  mimetik ilaç kullanan bireyleri çalışmalarına dahil etmişlerdir. Çalışmamızda ise uzun etkili  $\beta$  mimetik ilaç kullanan bireyler incelenmiştir. Bu farkın yine, kısa etkili inhale ilaçların gün içinde sıklıkla kullanımı sebebiyle, ağız ortamının ilaçtan etkilenme süresinin artmasından kaynaklandığı görüşündeyiz.

Botelho ve ark, inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan farklı yaş gruplarındaki pediatrik 80 astımlı ve 80 sağlıklı birey ile gerçekleştirdikleri çalışmada çürükle ilgili birçok kriterlerin yanında tükürükteki mutans streptokokları ve laktobasil sayılarını da incelemiştir; çalışmada, astımlı bireylerin mutans streptokokları sayısı

sağlıklı bireylere oranla istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Botelho ve ark 2011). Araştırmacıların çalışmasında ilaç kullanım süresinin artmasıyla mutans streptokokları sayısının da arttığı ifade edilmiştir. Sözü edilen çalışmada 4 yıldan daha uzun süredir astım tedavisi gören birey sayısı oldukça fazla olup; çalışmamızın kriterlerinde bireylerin 6 aydır astım tedavisi görüyor olması kriteri yeterli görülmüştür. Dolayısıyla, çalışmamızın deney grubundaki bireylerin ilaçtan etkilenme süresi daha kısa olduğundan, S. mutans sayısının sözü edilen çalışmanın bulgularıyla benzer düzeyde bir artış göstermediği düşüncesindeyiz.

Öte yandan; Stensson ve ark. inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan uzun dönem astımlı adölesanlarda çürük prevalansı ve çürükle ilişkili faktörleri değerlendirdikleri 20 astımlı deney, 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, deney grupları ile kontrol grubu arasında mutans streptokokları sayısı açısından anlamlı fark tespit etmemişlerdir (Stensson ve ark 2010). Bu sonuç çalışmamızın bulgusunu desteklemektedir.

Ersin ve ark, yaşları 6-19 arasında değişen inhale  $\beta$  mimetik ve inhale kortikosteroid ilaç kullanan 106 astımlı birey ile 100 sağlıklı birey üstünde gerçekleştirdikleri bir çalışmada DMFS, dental plak miktarı, tükürük akış hızları ve tükürükteki mutans streptokoklarının sayıları incelenmiştir. Çalışmada tükürükteki mutans streptokoklarının sayısı astımlı bireylerle kontrol grubundaki bireyler arasında anlamlı fark göstermemektedir. Elde edilen bu bulgunun çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür (Ersin ve ark. 2006).

İnhale ilaç kullanan bireylerde tükürükteki mutans streptokoklarının sayısını değerlendiren çalışmalar incelendiğinde; farklı sonuçların elde edildiği görülmüştür. Bu farkın, yapılan çalışmalardaki bireylerin inhaler ilaçları uygulama süresi ve sıklığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın astım grubundaki bireylerin %4,9'u düşük, 36,6'sı orta, 58,5'i yüksek mutans streptokok düzeyi göstermiştir. Bu bulgudan yola çıkıldığında astımlıların büyük çoğunluğunun orta ve yüksek mutans streptokok düzeyleri gösterdiği, bu bireylerin çok küçük bir kısmının düşük mutans streptokok düzeyleri ortaya koyduğu görülmüştür. Astımlı bireylerin kullandığı inhale kortikosteroidlerin oral immunitiyi azaltıcı ve  $\beta$  mimetiklerin sempatik sistem aktivasyonu nedeniyle ağız

kuruluğu yapıcı etkilerinin yanı sıra fermente edilebilir karbonhidrat içerikleri (laktöz monohidrat) nedeniyle mutans streptokok düzeylerinin yükseldiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın KOAH grubundaki bireylerin %16,7'si düşük, 35,7'si orta, 47,6'sı yüksek mutans streptokok düzeyi göstermiştir. Bu bulgudan yola çıkıldığında KOAH'luların büyük çoğunluğunun orta ve yüksek mutans streptokok düzeyleri gösterdiği, bu bireylerin çok küçük bir kısmının düşük mutans streptokok düzeyleri ortaya koyduğu görülmüştür. KOAH'lı bireylerin de kullandığı aynı tip inhale kortikosteroid, inhale  $\beta$  mimetik ve inhale antikolinergik ilaçların ağız kuruluğu yapıcı, oral immuniteyi azaltıcı etkileri söz konusudur. Bunun yanı sıra, fermente edilebilir karbonhidrat içerikleri nedeniyle; aynı sonucun ortaya çıktığını yani, mutans streptokok düzeylerinin yükseldiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kontrol grubundaki bireylerin %9,5'i düşük, 66,7'si orta, 23,8'i yüksek mutans streptokok düzeyi göstermiştir. Bu bulgudan yola çıkıldığında sağlıklı bireylerin en büyük yüzdeyle orta mutans streptokok düzeyi gösterdiği görülmüştür. Kontrol grubundaki bireyler; deney grubundaki bireylerin kullandığı, mutans streptokok düzeylerini artırıcı etkileri olabileceği düşünölen inhale ilaçlara maruz kalmadığından, sağlıklı bireylerin mutans streptokok düzeylerinin deney gruplarındaki bireylerden daha düşük belirlendiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda yer alan astımlı bireyler ile kontrol grubundaki sağlıklı bireyler arasında tükürüklerindeki laktobasil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Mazzoleni ve ark, inhale  $\beta$  mimetik ilaç tedavisi alan 30 astımlı pediatrik birey ve 30 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak aldıkları çalışmada DMFT, plak indeksi, tamponlama kapasiteleri, laktobasil ve mutans streptokoklarının sayısı incelenmiştir. Bu çalışmada astımlı bireylerin tükürüklerindeki laktobasil sayısı, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Mazzoleni ve ark. çalışmalarında kısa etkili  $\beta$  mimetik ilaç kullanan bireyleri ele almışlardır. Çalışmamızda ise uzun etkili  $\beta$  mimetik ilaç kullanan bireyler ele alınmıştır. Bu farklılığın kısa etkili inhale ilaçların gün içinde sık sık kullanımı sebebiyle, ağız ortamının ilaca maruz kalma süresinin artmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz (Mazzoleni ve ark. 2008).

Bununla birlikte; Stensson ve arkadaşlarının inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan uzun dönem astımlı adölesanlarda çürük prevalansı ve çürükle ilişkili faktörleri değerlendirdikleri 20 astımlı deney, 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada tükürükteki laktobasil sayıları açısından sağlıklı ve astımlı bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Bu bulgu çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir (Stensson ve ark. 2010).

Khalilzadeh ve ark, inhale  $\beta$  agonist ve inhale kortikosteroid tedavisi altındaki 45 astımlı, 46 sağlıklı pediatrik ve adölesan bireyler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada diş çürüğü ile ilişkili mikroorganizmaların tükürükteki sayısını incelenmiş, tükürükteki laktobasil sayısı açısından deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu bulgu çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir (Khalilzadeh ve ark. 2007).

Ryberg ve arkadaşlarının inhale  $\beta$  mimetik ilaç kullanan 24 astımlı ve 24 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları; DFS değerleri, tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi ve tükürükteki mutans streptokokları ve laktobasil sayılarını inceledikleri çalışmalarında, tükürükteki laktobasil sayıları açısından sağlıklı ve astımlı bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç çalışmamızın bulgularının destekler niteliktedir (Ryberg ve ark. 1987).

Botelho ve ark, inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan farklı yaş gruplarındaki pediatrik 80 astımlı ve 80 sağlıklı birey ile gerçekleştirdiği çalışmada DMFT, tükürükteki mutans streptokok ve laktobasil sayıları, oral hijyen indeksi değerleri incelenmiştir. Bu çalışmada astımlı bireyler ile sağlıklı bireyler arasında tükürükteki laktobasil sayıları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p=0.262$ ) Bu sonuç çalışmamızın bulgularının destekler niteliktedir (Botelho ve ark. 2011).

Çalışmamızda yer alan KOAH'lı bireylerin tükürüklerindeki laktobasil sayısı, astımlı deney grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). KOAH tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroid, inhale  $\beta$  mimetik ve inhale antikolinergiklerin; oral immunitiyi azaltıcı, ağız kuruluğu yapıcı, tükürük viskozitesini artırıcı etkilerinin yanısıra özellikle kuru toz inhale ilaçlarda taşıyıcı ajan olarak kullanılan laktoz içeriği sebebiyle tükürükteki laktobasil sayısını artırdığından bu bireylerin kontrol grubuna göre yüksek laktobasil



sayıları gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte; çalışmamızın astım grubundaki bireyler iki çeşit inhaler ilaç kullanırken, KOAH grubundaki bireylerin bir kısmı iki, bir kısmı üç çeşit ilaç kullanmaktadır. İlaç sayısının ve ilaçların günlük uygulama dozunun artmasıyla ağız içi etkilerin daha yoğun bir şekilde görülebileceğini, bu nedenle KOAH'lı bireylerin astımlı bireylere kıyasla daha yüksek laktobasil değerleri gösterdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın astımlı deney grubunda bulunan bireylerin %9,8'i düşük, %51,2'si orta, %39'u yüksek düzeyde laktobasil değerleri göstermiştir. Bu bireylerin büyük çoğunluğunun orta ve yüksek laktobasil düzeyleri göstermesi, astımlıların kullandığı inhale ilaçlar olan kortikosteroidler ve  $\beta$  mimetiklerin oral immunitiyi azaltıcı, ağız kurutucu etkilerinin yanı sıra; inhaler ilaçların laktoz içeriğinin, laktobasil üremesini arttırmışından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın KOAH'lı deney grubunda bulunan bireylerin %9,5'i düşük, %38,1'i orta, %52,4'ü yüksek düzeyde laktobasil değerleri göstermiştir. Bu bireylerin büyük çoğunluğunun orta ve yüksek laktobasil düzeyleri göstermesi, KOAH'lıların kullandığı inhale ilaçlar olan kortikosteroidler,  $\beta$  mimetikler ve antikolinergiklerin oral immunitiyi azaltıcı, ağız kurutucu etkilerinin yanı sıra; inhaler ilaçların laktoz içeriğinin, laktobasil üremesini arttırmışından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca astımlı ve KOAH'lı bireyler karşılaştırıldığında KOAH'lı bireylerin daha yüksek laktobasil düzeyleri gösterdiği görülmektedir. Bu durumun KOAH'lı bireylerin astımlılara göre daha fazla sayıda inhaler ilaç kullanmalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunda bulunan bireylerin %47,6 düşük, %38,1'i orta, %14,3'ü yüksek düzeyde laktobasil değerleri göstermiştir. Sağlıklı bireyler; astımlı ve KOAH'lı bireyler gibi inhale ilaçların oral etkilerine maruz kalmadığından, bu bireylerin çoğunluğunun düşük düzeyde laktobasil değerleri göstermesi doğaldır.

Çalışmamızın deney gruplarında bulunan astımlı ve KOAH'lı bireylerin tükürüklerindeki maya sayısı kontrol grubunda bulunan sağlıklı bireylere kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Raj ve ark. 6 ay ve daha uzun süre boyunca inhale kortikosteroid,  $\beta$ -mimetik ve anti-kolinergikler gibi farklı ilaçlar kullanan, yaşları 20-45 değişen, 170 KOAH'lı, 170

sağlıklı bireyin diş çürüğü, plak miktarı, tartar miktarı gibi oral sağlık bulguları inceledikleri çalışmalarında; KOAH'lı bireylerin tükürüklerinin mililitresindeki maya sayısı sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş olup ( $p<0,01$ ) çalışmamızın bulgularını desteklemektedir (Raj ve ark. 2018).

Çalışmamızın astımlı deney grubunda bulunan bireylerin %41'i düşük, %41'i orta, %17'si yüksek; KOAH'lı deney grubunda bulunan bireylerin %47,6'sı düşük, %21,4'ü orta, %31'i yüksek düzeyde maya değerleri göstermiştir. Bu değerler kontrol grubuyla kıyaslandığında belirgin bir fark ortaya çıkmaktadır. Astım ve KOAH'lı bireylerin kullandığı inhaler ilaçlar oral immunitiyi azaltıcı, ağız kurutucu etkileri ve yoğun laktoz içeriği sebebiyle mayaların üremesine uygun ortam sağladığından bu sonucun görüldüğü düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunda bulunan bireylerin %90,5'i düşük, %9,5'i orta düzeyde maya değerleri göstermiş; kontrol grubunda bulunan bireyler yüksek düzeyde maya değerleri göstermemiştir. Sağlıklı bireyler maya sayısını artırıcı herhangi bir faktörle karşılaşmadığından, bu bireylerin maya düzeyleri genellikle düşük görülmekte olup, çalışmamızın bulguları da bu yöndedir.

Çalışmamıza katılan gönüllü bireylerin karyogram sonuçları incelendiğinde, astımlı ve KOAH'lı bireylerin diş çürüğünden kaçınma şansı sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Stensson ve ark. inhale kortikosteroid ve inhale  $\beta$  mimetik kullanan, uzun dönem astımlı adölesanlarda çürük prevalansı ve çürükle ilişkili faktörleri inceledikleri 20 astımlı deney, 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada; karyogram sonuçları değerlendirildiğinde astımlı bireylerin çürükten kaçınma şansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş olup ( $p<0,01$ ), çalışmamızın karyogram sonuçlarını destekler niteliktedir (Stensson ve ark. 2010).

Çalışmamıza katılan gönüllülerin karyogram sonuçlarına göre bireysel çürük riskleri belirlendiğinde; astımlı bireylerin %9,8'inin düşük, %90,2'nin orta; KOAH'lı bireylerin %14,3'ünün düşük, %85,7'sinin orta riske sahip olduğu görülmüştür. Karyograma bağlı çürük riski, bu bölüme kadar tartışılan çürükle ilişki faktörlerin bir sonucu olduğundan, astımlı ve KOAH'lı bireylerin büyük bir kısmının orta, çok küçük bir kısmının düşük riske sahip olması öngörülebilir.

Sağlıklı bireylerin %81'inin düşük, %19'unun orta riske sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda çürükle ilişkili faktörler sağlıklı bireylerde genellikle düşük sonuçlar gösterdiğinden, bu bireylerin çürük risklerinin düşük olması beklenebilir.

Çalışmamızda KOAH'lı bireyler kullanılan ilaç çeşidine göre iki alt gruba ayrılmış ve çürükle ilişkili faktörler karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; KOAH'lı bireylerin DMFT ve DMFS değerleri, dental plak miktarları (OHI), tükürük akış hızı ve tamponlama kapasiteleri, tükürüklerindeki mutans streptokokları, laktobasil, maya sayı ve düzeyleri, karyograma göre çürükten kaçınma şansları ve çürük riskleri, kullanılan ilaç çeşidine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir. İnhalasyon kortikosteroidlerin oral immunitiyi azaltıcı etkileri ve  $\beta$  mimetiklerin ağız kurutucu etkileri astım ve KOAH'lı bireylerin diş çürüğüne yatkınlık sebeplerini oluşturmaktadır. Ağız kuruluğuna sebep olan ikinci bir ilaç olan inhale antikolinergiklerin, çürükle ilişkili faktörler bakımından belirgin bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Uzun etkili antikolinergik ilaçlar 24 saat etkili olduklarından günde bir kez kullanılmaktadırlar. Diğer ilaçlar daha sık kullanıldığından ek olarak günde bir doz inhaler almanın ağız ortamında ciddi bir değişikliğe neden olmaması sebebiyle çürükle ilişkili faktörler bakımından belirgin bir fark oluşmadığı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; astım ve KOAH tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olan kortikosteroidlerin ve  $\beta$  mimetiklerin, ağız yoluyla inhale edildikleri için; ağız ortamının ekolojik yapısını değiştirebildikleri belirlenmiştir. Bu ilaçların uygulandıkları anda lokal olarak oral pH'ı, ağızın şeker içeriğini ve bunlara bağlı olarak mikrobiyotayı etkileyebilmesi yanında; az miktarda ilacın sistemik dolaşıma karışması sonucunda tükürük bezlerine ulaşarak; üretilen tükürüğün kalite ve kantitesini farklılaştırdıkları ortaya konmuştur. Bu durum, inhale ilaç kullanan astım ve KOAH'lı bireylerin diş çürüğü ve diğer ağız sağlığı problemlerine yatkınlığını arttırmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları ve yapılan önceki çalışmalar değerlendirildiğinde; inhale ilaç kullanımının, diş çürüğü açısından bir risk faktörü olduğu ve bu ilaçları kullanan bireylerin diş çürüğü aktivitelerinin sağlıklı popülasyona göre oldukça yüksek bulunduğu görülmektedir. Astım ve KOAH hastalarında ağız sağlığı problemlerinin önüne geçebilmek için; bu bireyler diş çürüğü açısından yüksek risk grubuna dahil edilmeli, diş hekimi tarafından kişiye özel koruyucu tedaviler uygulanmalıdır. Ayrıca inhale ilaç kullanmaya başlayacak olan, yeni tanı konan hastalar; göğüs hastalıkları

uzmanı tarafından diş hekimine konsülte edilmelidir. Gerekli önlemler alındığı takdirde; astım ve KOAH hastaları, inhale ilaçların oral yan etkilerinden korunabilecek, böylece bu bireylerin yaşam kalitesini etkileyebilecek ağız diş sağlığı problemleri önlenebilecektir.



## SONUÇLAR

1- Çalışmamızdaki tüm deney gruplarının (hem astımlı hem KOAH'lı bireylerin) DMFT ve DMFS değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

2- Deney grupları ile kontrol grubundaki bireyler tükürük akış hızları ve tamponlama kapasiteleri açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

3- Araştırmamızda yer alan astımlı ve KOAH'lı bireylere ait dental plak miktarlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

4- Tükürükteki mutans streptokoklarının sayıları değerlendirildiğinde, deney grupları ile kontrol grubundaki bireyler arasında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5- Astım ve KOAH grubundaki bireyler, yüksek mutans streptokok düzeyini en üst yüzdelik oranla gösterirken; kontrol grubundaki bireyler, orta mutans streptokok düzeyini en üst yüzdelik oranla ortaya koymuştur.

6- Tükürükteki laktobasil sayıları açısından, astımlı bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, aradaki farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

7- Tükürükteki laktobasil sayısı yönünden KOAH'lı bireyler, astımlı deney grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırıldığında ise, fark istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

8- Çalışmamızda astımlı bireyler orta laktobasil düzeyini, KOAH'lı bireyler yüksek laktobasil düzeyini, sağlıklı bireyler ise düşük laktobasil düzeyini en üst yüzdeyle göstermişlerdir.

9- Çalışmamızın deney gruplarında bulunan astımlı ve KOAH'lı bireylerin tükürüklerindeki maya sayısı, kontrol grubunda bulunan sağlıklı bireylere kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

10- Yüksek düzeyde maya değerleri en fazla KOAH'lı grupta, orta düzeyde maya değerleri ise en fazla astımlı grupta görülmüştür.

11- Sağlıklı bireylerin tamamına yakını düşük düzeyde maya değerleri göstermiştir.

12- Karyogram sonuçları incelendiğinde, astımlı ve KOAH'lı bireylerin diş çürüğünden kaçınma şansı, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

13- Yine karyogram sonuçlarına göre, bireysel çürük riskleri belirlendiğinde; astımlı ve KOAH'lı bireylerin en büyük yüzdeyle orta riske, sağlıklı bireylerin ise düşük riske sahip olduğu görülmüştür.

14- Çalışmamızdaki KOAH'lı bireyler, kullanılan ilaç çeşidine göre iki alt gruba (iki veya üç çeşit ilaç kullanan) ayrılmış ve çürükle ilişkili faktörler açısından değerlendirilmiş; elde edilen sonuçlara göre, üçlü ilaç kombinasyonu içerisinde yer alan inhale antikolinerjiklerin, çürükle ilişkili faktörler bakımından bir fark oluşturmadığı, tüm KOAH hastalarının benzer risklere sahip olduğu belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

- Abul, Y., Özlü, T. (2013). Türkiye’de KOAH Epidemiyolojisi. *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, **1 (1)**, 7-12.
- Alavaikko, S., Jaakkola, M. S., Tjaderhane, L., Jaakkola, J. J. (2011). Asthma and caries: a systemic review and meta-analysis. *Am J Epidermol*, **174**, 631-641.
- Al-Dlaigan, Y. H., Shaw, L., Smith, A. J. (2002). Is there a relationship between asthma and dental erosion? A case control study. *Int J Paediatr Dent*, **12**, 189-200.
- Almqvist, C., Egmar, A. C., Van Hage-Hamsten M., Berglind, N., Pershagen, G., Nordvall, S. L. ve ark. (2003). Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*, **111(4)**, 800-6.
- American Thoracic Society (1995). Standarts of the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J espir Crit Care Med*, **152**, 77-120.
- Anğ, Ö. (1990). Ağız Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Anjomshoa, I., Cooper, M. E., Vieira, A. R. (2009). Caries is associated with asthma and epilepsy. *Eur J Dent*, **3(4)**, 297-303.
- Asia Pacific COPD Roundtable Group (2005). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. *Respirology*, **10**, 917.
- Aydıntuğ, Y. S., Şençimen, M., Bayar, G. R., Mutlu, İ., Bayar, A. (2010). Ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi polikliniğine başvuran erişkin hastalarda çeşitli sistemik hastalıkların görülme sıklıkları. *Gülhane Tıp Derg*, **52**, 7-10.
- Bahrololoomi, Z., Bemanian, M. H., Ghaffourifard, R., Ahmadi, B. (2018). Effect of inhaled medication on dental caries index in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)*, **Mar-Apr;46(2)**, 196-200.
- Barnes, N. C., Miller, C. J. (2000). Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*, **55**, 478-8.

- Barnes, P. J., Chung, K. F., Page, C. P. (1998). Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev*, **50**, 515-96.
- Barnes, P. J. (2013). Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*, **188**, 9016.
- Bateman, E. D., Boushey, H. A., Bousquet, J., Busse, W. W., Clark, T. J., Pauwels, R. A. ve ark. (2004). Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal A-asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*, **170**, 836-44.
- Bayırlı, G., Şirin, S. (1982). Konservatif Dis Tedavisi. İstanbul: *Dünya Tıp Kitabevi Ltd. Sti*, s.:269-337.
- Bayram, H. (2001). Hava kirliliği ve astma. Kalyoncu AF Bronş astması 1. Baskı, Ankara *Atlas Kitapçılık*, 51-68.
- Beaglehole, R. (2005). Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization: Geneva.
- Becklake, M. R., Ernst, P. (1997). Environmental factors. *Lancet*, **350**, 10-13.
- Bel, E. H. (2004). Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*, **10**, 44-50.
- Bestall, J. C., Paul, E. A., Garrod, R., Garnham, R., Jones, P. W., Wedzicha, J. A. (1999). Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **54(7)**, 581-6.
- Beuther, D. A., Sutherland, E. R. (2007). Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*, **175**, 661-6.
- Biermann, C. W., Pearlman, D. S., Shapiro, G. G., Busie, W. W. (1996). Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood: Risk factors and prevention of allergy. 3. rd ed. Friedman NJ, Zeiger RS (eds). W.B saunders company, Philedelphia, 282-96.
- Bjerkeborn, K., Dahllof, G., Hedlin, G., Lindell, M., Modeer, T. (1987). Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. *Scand J Dent Res*, **95**, 159- 164.



- Björkstén, B., Kjellman, B., Zeiger, R. S. (2001). Development and prevention of Asthma. *N Engl J Med*, **344**, 350-62.
- Black, J. L. (2004). Asthma--more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med*, **169**, 980-1.
- Blanc, P. D., Toren, K. (1999). How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med*, **107**, 580-7.
- Boskabady, M., Nematollahi, H., Boskabady, M. H. (2012). Effect of Inhaled Medication and Inhalation Technique on Dental Caries in Asthmatic Patients. *Iran Red Cres Med J*, **14(12)**, 816-21.
- Botelho, M. P. J., Maciel, S. M., Neto, A. C., Dezan, C. C., Fernandes, K. B. P., Andrade, F. B. (2011). Cariogenic Microorganisms and Oral Conditions in Asthmatic Children. *Caries Res*, **45**, 386–392.
- Boushey, H. A. (1997). Clinical diagnosis in adults. Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ(eds). Asthma. Lippincot-Raven, Philadelphia, 1391-1403.
- Bousquet, J., Jeffery, P. K., Busse, W. W., Johnson, M., Vignola, A. M. (2000). Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, **161**, 1720-45.
- Bozejac, B. V., Stojsin, I., Duric, M., Zvezdin, B., Brkanic, T., Budisin, E., Vukoje, K., Secen, N. (2017). Impact of inhalation therapy on the incidence of carious lesions in patients with asthma and COPD. *J Appl Oral Sci*, **25(5)**, 506-514.
- Brambilla, E., Garcia-Godoy, F., Strohmenger, L. (2000). Principles of diagnosis and treatment of high-caries-risk subjects. *Dent Clin North Am*, **44**, 507-540.
- Brand, P. L., Duiverman, E. J., Waalkens, H. J., van Essen-Zandvliet, E. E., Kerrebijn, K. F. (1999). Peak flowvariation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*, **54**, 103-7.
- Bratthall, D., Hansel P. G. (2005). Cariogram – a multifactorial risk assesment model for a multifactoriel disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, **33**, 256-264.
- Bratthall, D., Hansel P. G., Stjernsward J.R. (2004). Cariogram, Internet Version 2.01. April 2, 2004 Special conditions for use of the Internet Version, see:

<https://www.mah.se/upload/FAKULTELER/OD/cariogram%20program%20caries/cariogrammanuel201net.pdf>

Bratthall, D., Tynelius-Bratthall, G. (1994). Diagnosis on basis of causal treatment: Tools and tests for evaluation of caries and periodontal diseases. In: Anderson MH, Bratthall D, Einwag J, et al. contributors. Professional prevention in dentistry. Baltimore: Williams and Wilkins, 29-68.

Braun-Fahrlander, C. (2003). Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **3**, 325-9.

Braun-Fahrlander, C., Gassner, M. (1999). Prevalance of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the samerural community. SCARPOL team. *Clin Exp Allergy*, **29**, 28-34.

British Guideline on the Management of Asthma (2005). A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition.

Burrows, B., Niden, A. H., Barclay, W. R., Kasik, J. E. (1965). Chronic obstructive lung disease. II. Relationship of clinical and physiologic findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis*, **91**, 665-78.

Busse, P. J., Cohn, R. D., Salo, P. M., Zeldin, D. C. (2013). Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005e2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **110**, 247e252

Chaudhuri, R., Livingston, E., McMahon, A. D., Thomson, L., Borland, W. ve ark. (2003). Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **168**, 1308-11.

Chen, W., Thomas, J., Sadatsafavi, M., FitzGerald, J. M. (2015). Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, **3(8)**, 631-9.

Choi, H., Bae, K. H., Lee, J. W. (2018) Association between age at asthma diagnosis and tooth loss. *Acta Odontol Scand.* **6**, 1-7. doi: 10.1080/00016357.2018.1436723. [Epub ahead of print].

- Chung, K. F. (2000). Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J*, **15**, 961-8.
- Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J. ve ark. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, **43**, 343-73.
- Clara, J., Bourgeois, D., Muller- Bolla, M. (2012). DMF from WHO basic methods to ICDAS II advanced methods asystematic review of literature. *Odontostomal Trop*, **35(139)**, 5-11.
- Clinical Practice Guideline (2008). Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update.
- Cookson, W. (1999). The alliance of genes and environment in asthma and allergy, *Nature* **402(6760Suppl)**, B5-11.
- COPD (2013). Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (2013), Fact Sheet No: 315, World Health Organization.
- Corrao, W. M., Braman, S. S., Irwin, R. S. (1979). Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*, **300**, 633-7.
- Çelik, G. (2012). Astımda tanı. In: Çelik G. Astım. Ankara: *Grafitürk Medya*, 37-56.
- Çelik, G., (2001). Astma ve Allerji. 1. Baskı, *Ankara Atlas Kitapçılık*, 21-51
- Çelik, G., Mungan, D., Bavbek, S., Sin, B., Ediger, D., Demirel, Y. ve ark. (1999). The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma*, **36**, 281-90.
- Çelik, G., Sin, B., Keskin, S., Ediger, D., Bavbek, S., Mungan, D. ve ark. (2002). Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* **39**, 383-90.
- Çımrın, A. H. (2000). Meslek astımı-Türkiye gerçeği. *Toraks Dergisi*, **1**, 87-89.
- De Almeida P. V., Gregio, A. M., Machado, M. A., De Lima, A. A., Avedo, L. R. (2008). Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*, **9**, 72-80.

- De Marco R., Accordini, S., Marcon, A., Cerveri I., Anto, J. M., Gislason, T., ve ark. (2011). Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*, **183**, 891-7.
- Demir, A. U., Karakaya, G., Bozkurt, B. Şekerel, B. E., Kalyoncu, A. F. (2004). Asthma and allergic diseases in school children: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*, **15**, 531-8.
- Demir, E., Tanaç, R., Can, D., Gülen, F., Yenigün, A., Aksakal, K. (2005). Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc*, **26**, 410-4.
- Derendof, H., Nave, R., Drollmann, A., Cerasoli, F., Wurst, W. (2006). İnhal kortikosteroidlerin farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile astım arasındaki bağıntı. *Eur Respir J*, **28**, 1042–1050.
- Devereux, G., Seaton, A. (2005). Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **115**, 1109-17.
- Dezateux, C., Stocks, J., Dundas, I., Fletcher, M. E. (1999). Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **159**, 403-10.
- Diaz-Arnold, A. M., Marek, C. A. (2002). The impact of saliva on patient care: A literatüre review. *J Prosthet Dent*, **88(3)**, 337-43.
- Dinmezel, S., Ögüş, C., Erengin, H., Çilli, A. Ö., Özdemir T. (2005). The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc*, **26**, 403-9.
- Duru, S., Kurt, E. B. (2014). Astım, çevre ve epigenetik. *Tuberk Toraks*, **62**, 165-9.
- Ekstrand, K. R., Kuzmina, I. N., Kuzmina, E., Christiansen, M. E. (2000). Two and a half-year outcome of caries-preventive programs offered to groups of children in the Solntsevsky district of Moscow. *Caries Res*, **34**, 8-19.
- Ellepola, A. N., Samaranayake, L. P. (2001). Inhalational and topical steroids and oral candidiasis: a mini review. *Oral Dis*, **7**, 211-216.
- Elliott, M. W., Mulvey, D. A., Moxham, J., Green, M., Branthwaite, M. A. (1991). Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD:

mechanisms underlying changes in arteriel blood gas tensions. *Eur Respir J*, **4(9)**, 1044-52.

Eloot, A. K., Vanobbergen, J. N., De Baets, F., Martens, L. C. (2004). Oral health and habits in children with asthma related to severity and duration of condition. *Eur J Paediatr Dent*, **5**, 210-215.

Emmingil, G. (2001). Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda sistemik hastalıkların görülme sıklıkları. *EÜ Dişhek Fak Derg*, **22**, 59-62.

Erdinç, E., Erk, M., Kocabaş, A., Mirici, A., Süerdem, M., Tatlıcıoğlu, T. ve ark. (2000). *Toraks Dergisi*, **1(ek 2)**, 1-25

Erdoğan, T., Karakaya, G., Kalyoncu, A.F. (2015). Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*, **43**, 442-8.

Erkoçoğlu, M., Kaya, A., Özcan, C., Akan, A., Vezir, E., Azkur, D. ve ark. (2013). The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, **162**, 156-62.

Ersin, N. K., Gülen, F., Eronat, N., Cogulu, D., Demir, E., Tanaç, R. ve ark. (2006). Oral and dental manifestations of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. *Pediatr Int*, **48**, 549-554.

Ersu, R., Arman, A. R., Save, D., Karadağ, B., Karakoç, F., Berkem, M. ve ark. (2004). Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest*, **126**, 19-24.

Expert Panel Report 3 (2007). Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*, **120**, 94-138.

Featherstone, J. D., Adair, S. M., Anderson, M. H., Berkowitz, R. J., Bird, W. F., Crall, J. J. ve ark. (2003). Caries management by risk assesment: consensus statement April 2002. *J Calif Dent Assoc*, **31(3)**, 257-269.

Finegold, S. M. (1991). Aspiration pnuemonia. *Rev Infect Dis*, **13**, 737-742.

Garcia-Larsen, V., Del Giacco, S. R., Moreira, A., Bonini, M., Charles, D. ve ark. (2016). Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews EAACI Diet, Lifestyle and Asthma Task Force. *Allergy*, **71(4)**, 433-42.

Gemicioğlu, B. (2001). Bronş astımı. In: Erk Med Göğüs Hastalıkları. 1st.ed. İstanbul. *İ.Ü. Yayınları*, No **4297**, 621-658.

Gern, J. E., Busse, W. W. (2002). Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol*, **2**, 132-8.

Gershon, A. S., Warner, L., Cascagnette, P., Victor, J. C., To, T. (2011). Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet*, **378(9795)**, 991-6.

GINA (2006). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2006, (www.goldcopd.org.).

GINA (2007). Global strategy for asthma management and prevention 2007 (update). www.ginasthma.org.

GINA (2015). Global Strategy for asthma management and prevention. [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf)

GINA (2016). Global Strategy for asthma management and prevention, 2016 update. [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf)

Gibson, P. G., Dolovich, J., Denburg, J., Ramsdale, E. H., Hargreave, F. E. (1989). Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*, **1**, 1346-8.

Gibson, P. G., Fujimura, M., Niimi, A. (2002). Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax*, **57**, 178-82.

GOLD (2011). Kronik obstruktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim, kronik obstruktif akciğer hastalığının tanısı, tedavisi ve önlenmesi için küresel strateji. 2011 güncelleme, [http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/Turkish\\_GOLDReport\\_2011.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/Turkish_GOLDReport_2011.pdf)

GOLD (2017). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

Gold, O. G., Jordan, H. V., Van Houte, J. (1973). A selective medium for streptococcus mutans. *Arch Oral Biol*, **18(11)**, 1357-64.

- Gökalp, S., Doğan, B. G., Tekçiçek, M., Berberoğlu, A., Ünlüer, Ş. (2007). Erişkin ve yaşlılarda ağız-diş sağlığı profili Türkiye-2004. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, **31(4)**, 11-18.
- Groneberg, D. A., Quarcoo, D., Frossard, N., Fischer, A. (2004). Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*, **59**, 1139-52.
- Güler, N., Kırerleri, E., Öneş, Ü., Tamay, Z., Salmayenli, N., Darendeliler, F. (2004). Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*, **114**, 254-9.
- Haldar, P., Pavord, I. D., Shaw, D. E., Berry, M. A., Thomas, M., Brightling, C.E. ve ark. (2008). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, **178**, 218-24.
- Hamada, S., Slade, D. H. (1980). Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev*, **44**, 331-384.
- Harding, S. M. (2001). The potential role of gastroesophageal reflux in asthma. *Minerva Gastroenterol Dietol*, **47(2)**, 75-83.
- Harris, R., Nicoll, A. D., Adair, P. M., Pine, C. M. (2004). Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dent. Health*, **21**, 71-85.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F., Flaitz, C. (2003). Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent*, **28(1)**, 47-52.
- Hill, A. T., Bayley, D., Stockley, R. A. (1999). The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*, **160(3)**, 893-8.
- Hirst, S. J., Martin, J. G., Bonacci, J. V., Chan, V., Fixman, E. D., Hamid, Q. A. ve ark. (2004). Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol*, **114(2 Suppl)**, S2-17.
- Ho, S. M. (2010). Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol*, **126**, 453-65.
- Hodgkin, J. E. (1990). Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, **11**, 555-9.

- Hoek, G. H., Brand, H. S., Veerman, E. C., Amerongen, A. V. (2002). Toothbrushing affects the protein composition of whole saliva. *Eur J Oral Sci*, **110**(6), 480-1.
- Hoepfner, V. H., Murdock, K. Y., Kooner, S., Cockcroft, D. W. (1985). Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy*, **55**, 36-7.
- Holgate, S. T. (1999). Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **104**, 1139-46
- Huang, Y. J., Boushey, H. A. (2015). The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **135**, 25-30.
- Hyppa, T., Koivikko, A., Paunio, K. U. (1979). Studies on periodontal conditions in asthmatic children. *Acta Odontol Scand*, **37**, 15-20.
- Irwin, R. S., Boulet, L. P., Cloutier, M. M., Fuller, R., Gold, P. M. Hoffstein, V. ve ark. (1998). Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. Consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*, **114**, 133-81.
- Irwin, R. S., Richardson, N. D. (2006). Side effects with inhaled corticosteroids: the physician's perception. *Chest*, **130**, 41-53.
- Israel, E., Chinchilli, V. M., Ford, J. G., Boushey, H. A., Cherniack, R., Craig, T. J. ve ark. (2004). Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*, **364**, 1505-12.
- Ito, K., Chung, K.F., Adcock I.M. (2006). Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*, **117**, 522-43.
- İçtin, E. G. (2013). Dünya Sağlık Örgütü 2003 Dünya Ağız Diş Sağlığı Raporunun Değerlendirilmesi, Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, İzmir, Bitirme Tezi.
- Jaakkola, M. S., Ieromnimon, A., Jaakkola, J. J. (2006). Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J Allergy Clin Immunol*, **117**, 642e648.
- Jeffery, P. K., Godfrey, R. W., Adelroth, E., Nelson, F., Rogers, A., Johansson, S. A. (1992). Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. The American review of respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **145**, 890-9.



- Jeganathan, S., Payne, J. A., Thean, H. P. (1997). Denture stomatitis in an elderly edentulous Asian population. *J Oral Rehabil*, **24(6)**, 468-72.
- Johansson, I., Ericson, T. (1987). Saliva composition and caries development during protein deficiency and beta receptor stimulation or inhibition. *J Oral Pathol*, **16**, 145-149.
- Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., Kline Leidy N. (2009). Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, **34(3)**, 648-54.
- Juniper, E. F., Kline, P. A., Vanzielegem, M. A., Ramsdale, E. H., O'Byrne, P. M., Hargreave, F. E. (1990). Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. The American review of respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **142**, 832-6.
- Juniper, E. F., Svensson, K., O'Byrne, P. M., Barnes, P. J., Bauer, C. A., Lofdahl, C. G., ve ark. (1999). Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J*, **14**, 1038-43.
- Kalyoncu, A.F., Çöplü, L., Selçuk, Z. T., Emri, A. S., Kolaçan, B. Kocabaş, A. ve ark. (1995). Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* **5**, 451-5.
- Karaağaç, G., Çelik, N., Başlılar, S., Yılmaz, T. (2003). Astımda direkt ve indirekt uyarılara yanıt farklılıkları. *Toraks Dergisi*, **4**, 161-7.
- Karaatmaca, B., Şekerel, B. E. (2015). Astım. In: Şekerel BE (ed). Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji. İstanbul: *Ada Basın Yayın*, 411-439.
- Karakurt, Z., Ceyhan, B., Karakurt, S., Türker, H. (2001). Induced sputum cell profile in mild to severe stable asthmatics and healthy adults. *Turkish Respir J*, **2**, 22-7.
- Kargül, B., Tanboga, I., Ergeneli, S., Karakoc, F., Dağlı, E. (1998). Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr*, **22**, 137-140.
- Kenny, D. J., Somaya, P. (1989). Sugar load of oral liquid medications on chronically ill children. *J Can Dent Assoc*, **55**, 43-46.

- Kerstjens, H. A., Brand, P. L., de Jong, P. M., Koeter, G. H., Postma, D. S. (1994). Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*, **49**, 1109-15.
- Kerstjens, H. A., Disse, B., Schroder-Babo, W., Bantje, T. A., Gahlemann, M., Sigmund, R. ve ark. (2011). Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, **128**, 308-14.
- Keyes, P. H. (1962). Bacteriological findings and biologic implications. *Int Dent J* **12**, 443-464.
- Khalilzadeh, S., Salamzadeh, J., Salem, F., Salem, K., Vala, M. H. (2007). Dental Caries-Associated Microorganisms in Asthmatic Children. *Tanaffoz*, **6(4)**, 42-46.
- Kılıç, H., Oğuzulgen, I. K., Bakır, F., Turktas, H. (2011). Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol*, **21**, 290-6.
- Kılınç, G., Uzuner, N., Karaman, O. (2016). Effect of dental care programme and fluoridation in the prevention of dental caries in asthmatic children. *J Park Med Assoc*, **66(11)**, 1378-1384.
- Kidd, E. A., Fejerskov, O. (2004). What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to action of cariogenic biofilms. *J Dent Res*, **83**, 35-38.
- Kidd, E. A., Ricketts, D. N., Pitts, N. B. (1993). Occlusal caries diagnosis: a changing challenge for clinicians and epidemiologists. *J Dent*, **21**, 323-331.
- Knight, L., Fletcher, J. (1971). Growth of *Candida albicans* in saliva: stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids and diabetes mellitus. *J Infect Dis*, **123**, 371-377.
- Kocabaş, A., Atış, S., Çöplü, L., Erdinç, E., Ergan, B., Gürgün, A. ve ark. (2014). KOAH Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, **15**, 1 – 76.
- Koray, F. (1981). Dis Çürükleri. *Altın matbaacılık*, İstanbul.
- Krass B. (1985). Caries Risk: A practical guide for assesment and control, *Quintessence Publ. Co. Inc.* Chicago.

- Kurt, E., Metintaş, S., Başyiğit, İ., Bulut, I., Coskun, E., Dabak, S. ve ark. (2007). Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol*, **18(7)**, 566-74.
- Kurt, E., Yıldırım, H., Kiraz, N. (2008). Oropharyngeal candidiasis with dry-powdered fluticasone propionate: 500 micro\day versus 200 micro\day. *Allergol Immunopathol*, **36**, 17-20.
- Kurtulgan, O., Mete, A., Uyar, M. (2012). Kronik obstruktif akciğer hastalığında ekspiratuar yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları ile trakeal indeks ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki. *Dicle Tıp Dergisi*, **39(1)**, 42-48.
- Küleççi G. (2002). Çürük Riski- Çürük Aktivite Testleri “Ağız biyolojisi ve Bireysel profilaksi Uygulamalı Eğitim Programı Kitabı, s.1-15.
- Küleççi G. (2005). Çürük Aktivite Testleri (ÇAT) ile bebekler çocuklar ve erişkinler için çürük risk değerlendirmesi, *Diş Hekimliği Dergisi*, **61**, 31-37.
- Lagerlof, F., Oliveby, A. (1994). Caries-protective factors in saliva. *Adv Dent Res*, **8**, 229-238.
- Laurikainen, K., Kuusisto, P. (1998). Comparison of the oral health status and salivary flow rate of asthmatic patients with those of nonasthmatic adults--results of a pilot study. *Allergy*, **53(3)**, 316-9.
- Levy, M. L., Fletcher, M., Price, D. B., Hausen, T., Halbert, R. J., Yawn, B. P. (2006). International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*, **15**, 20-34.
- Lingstrom, P., Van Houte, J., Kashket, S. (2000). Food starches and dental caries. *Crit Rev Oral Biol Med*, **11**, 366-380.
- Llena-Puy, M. C., Montanana-Llorens, C., Forner-Navarro, L. (2000). Cariogenic oral flora and its relation to dental caries. *J Dent Child*, **67**, 42-46.
- Loesche, W. J. (1986). Role of Streptococcus mutans in human dental decay. *Microbiol Rev*, **50**, 353-380.
- Managing caries risk: (2013) a paradigm fort he 21st century. <https://adeachartingprogress.wordpress.com/Nov> , 15.

- Mandel, I. D. (1974). Relation of saliva and plaque to caries. *J Dent Res*, **53**, 246-266.
- Mannino, D. M., Higuchi, K., Yu, T. C., Zhou, H., Li, Y., Tian, H., et al. (2015). Economic burden of COPD in presence of comorbidities. *Chest*, **148(1)**, 138-50.
- Margolis, H. C., Moreno, E. C. (1994). Composition and cariogenic potential of dental plaque fluid. *Crit. Rev. Oral Biol. Med*, **5**, 1-25.
- Martinez, F. D., Wright, A. L., Holberg, C. J., Morgan, W. J., Taussig, L. M. (1992). Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*, **136(10)**, 1258-68.
- Massoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R. (2004). Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, **59**, 469-78.
- Mattos-Graner, R. O., Smith, D. J., King, W. F., Mayer, M. P. (2000). Water insoluble glucan synthesis by mutans streptococcal strains correlates with caries incidence in 12- to 30-month-old children. *J Dent Res*, **79**, 1371-1377.
- Mazzoleni, S., Stellini, E., Cavaleri, E., Angelova, V. A., Ferro, R., Fochesato, C. S. (2008). Dental caries in children with asthma undergoing treatment with short-acting  $\beta_2$ -agonists. *Eur J Paediatr Dent*, **9(3)**, 132-8.
- McDerra, E. J., Pollard, M. A., Curzon, M. E. (1998). The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr Dent*, **20**, 281-287.
- McDonald, R. E., Avery, D. R., Stookey, G. K. (2000). Dental caries in the child and adolescent. In: *Dentistry for the Child and Adolescent*, Ed.: R.E. McDonald, D.R. Avery. St. Louis: Mosby Inc., p.:209-246.
- McFadden, E. R., Gilbert, I. A. (1992). Asthma. *N England J Med*, **327**, 1928-1937.
- Morris, J. F., Sewell, D. L. (1994). Necrotizing pneumonia caused by mixed infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Actinomyces israeli*: Case report and review. *Clin Infect Dis*, **18**, 450-452.
- Mortimer, K. J., Harrison, T. W., Tattersfield, A. E. (2005). Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **94**, 15-21.

Mundorff, S. A., Eisenberg, A. D., Leverett, D. H., Espeland, M. A., Proskin, H. M. (1990). Correlations between numbers of microflora in plaque and saliva. *Caries Res*, **24(5)**, 312-7.

Mundorff-Shrestha, S. A., Featherstone, J. D., Eisenberg, A. D., Cowles, E., Curzon, M. E., Espeland, M. A., Shields C. P. (1994). Cariogenic potential of foods. II. Relationship of food composition, plaque microbial counts, and salivary parameters to caries in the rat model. *Caries Res*, **28**, 106-115.

Mungan, D., Çelik, G., Bavbek, S., Mısırlıgil, Z. (2003). Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc*, **24**, 137-42.

Murphy, T. F., Sethi, S. (1992). Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, **146**, 1067-83

Murray, C. (1994). Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization*, **72**, 429-45.

National Institute of Health Consensus Development Panel (2001). *J Am Dent Assoc*, **132**, 1153-1161.

Newburn, E. (1989). *Cariology*. 3rd. Ed., Chicago, London: *Quintessence Pub. Co. Inc.*

Nicholson, P. J., Cullinan, P., Taylor, A. J., Burge, P. S., Boyle, C. (2005). Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*, **62(5)**, 290-9.

Nolte, H., Backer, V., Porsbjerg, X. (2001) Environmental factors as a causa fort he increase in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **87(Supp)**, 7-11.

Ober, C. (2005). Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol*, **116**, 274-8.

Oral Health in America (2016). A Report of the Surgeon General (Executive Summary), <http://nidcr.nih.gov/DataStatistics/SurgeonGeneral/Report/ExecutiveSummary.html>.

Özlu, T., Metintaş, M., Karadağ, M., Kaya, A. (2010). KOAH Patogenezi Solunum Sistemi ve Hastalıkları. *İstanbul Tıp Kitapevi*, 704 – 715.

Öztürk A. B., Bayram, H. (2010). Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ed: Özlu, T., Metintaş, M., Karadağ, M., Kaya, A., İstanbul: *İstanbul Medikal Yayıncılık*, **2**, 1635

- Paganini, M., Dezan, C. C., Bichaco, T. R., Andrade, F. B., Neto, A. C., Fernandes, K. B. (2011). Dental caries status and salivary properties of asthmatic children and adolescents. *Int J Paediatr Dent*, **21**(3), 185-91.
- Panzer, A. R., Lynch, S. V. (2015). Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* **27**, 373-80.
- Pauwels, R. A., Lofdahl, C. G., Postma, D. S., Tattersfield, A. E., O'Byrne, P., Barnes, P. J. ve ark. (1997). Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*, **337**, 1405-11.
- Peinado, V. I., Barbera, J. A., Raminéz, J. (1998). Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol*, **274**, 1908-13.
- Perera, B. J. (2005). Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology*, **10**, 385-8.
- Petersson G. H., Bratthall, D. (2000). Caries risk assessment: a comparison between the computer program 'Cariogram', dental hygienists and dentists. *Swed Dent J*, **24**, 129-137.
- Platts-Mills, T., Vaughan, J., Squillace, S., Woodfolk, J., Sporik, R. (2001). Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*, **357**, 752-6.
- Poulsen, S., Holm, A. K., Rolla, G. (1991). Dental caries: etiology, clinical characteristics and epidemiology. In: Pedodontics: A Clinical Approach, Ed.: G. Koch, M. Thomas, S. Paulsen, P. Rasmussen. Copenhagen: Munksgaard, p.:107-114.
- Powell, H., Gibson, P. G. (2003). Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Australia*, **178**, 223-5.
- Pritchard, J. N. (2001). The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med*, **14**(Suppl.1), S19-S26.
- Raj, R., Manu, M. K., Prakash, P. Y., Singhal, D. K., Acharya, S. (2018). The effect of 6 months or longer duration of chronic obstructive respiratory disease medication on the oral health parameters of adults. *Spec Care*, 1-6, DOI: 10.1111/scd.12282.

- Ramasamy, A., Kuokkanen, M., Vedantam, S., Gajdos, Z. K., Alves, A. C., Lyon, H. N. ve ark. (2012). Genome-wide association studies of asthma in populationbased cohorts confirm known and suggested loci and identify an additional association near HLA. *PLoS ONE*, **7**, e44008.
- Randolph, C. (1997). Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr*, **27**, 53-77.
- Rank, M.A., Hagan, J. B., Park, M. A., Podjasek, J. C., Samant, S. A., Volcheck, G. W. ve ark. (2013). The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*, **131**, 724-9.
- Rasmussen, F., Hancox, R. J. (2014). Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, **14**, 35-43.
- Reddy, D. K., Hegde, A. M., Munshi, A. K. (2003). Dental caries status of children with bronchial asthma. *J Clin Pediatr Dent*, **27**, 293-295.
- Rodrigo, G. J., Castro-Rodriguez, J. A., Nannini, L. J., Plaza Moral, V., Schiavi, E. A. (2009). Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med*, **103**, 1421-9.
- Roeters, F. J., Van der Hoeven, J. S., Burgersdijk, R. C., Schaeken, M. J. (1995). Lactobacilli, mutants streptococci and dental caries: a longitudinal study in 2-year-old children up to the age of 5 years. *Caries Res*, **29**, 272-279.
- Rogosa, M., Mitchell, J. A., Wiseman, R. F. (1951). A selective medium for the isolation and enumeration of oral lactobacilli. *J Dent Res*, **30**(5), 682-9.
- Rosenreich, D. L., Eggleston, P., Kattan, M., Baker, D., Slavin, R. G., Gergen, P. ve ark. (1997). The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med*, **336**(19), 1356-63.
- Ryberg, M., Möller, C., Ericson, T. (1987). Effect of beta 2 adrenoreceptor agonist on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. *J Dent Res*, **66**(8), 1404-1406.

Ryberg, M., Möller, C., Ericson, T. (1991). Saliva composition and caries development in asthmatic patients treated with  $\beta$ 2-adrenoreceptor agonists: a 4-year follow up study. *Scand J Dent Res*, **99**, 212-218.

Saçkesen, C., Karaaslan, C., Keskin, O., Tokol, N., Tahan, F., Civelek, E. ve ark. (2005). The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy*, **60(12)**, 1485-92.

Saint-Pierre, P., Bourdin, A., Chanez, P., Daures, J. P., Godard, P. (2006). Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*, **61**, 79-84.

Sakula, A. (1986). Charcot- Leviden crystals and curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax*, **41**, 503-507.

Samec, T., Amaechi, B. T., Battelino, T., Krivec, U., Jan, J. (2013). Influence of anti-asthmatic medications on dental caries in children in Slovenia. *Int J Paediatr Dent*, **23(3)**, 188-96.

Samurkaşoğlu, B. (2002). Risk faktörleri ve patogenez. Çöplü L (Editor). Kronik obstruktif akciğer hastalığı. Ankara: *Güneş Kitapevi*, s.11-23.

Sastre, J., Vandenplas, O., Park, H. S. (2003). Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J*, **22**, 364-73.

Scannapieco, F. A. (1999). Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol*, **70**, 793-802.

Scannapieco, F. A. (2001). Potential association between chronic respiratory disease: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol*, **72**, 50-56.

Scannapieco, F. A., Bush, R. B., Paju, S. (2003). Associations between periodontal disease and risk for nasocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systemic review. *Ann Periodontol* **8**, 54-69.

Scannapieco, F. A., Genco, R. J. (1999). Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *J Periodontol Res*, **34**, 340-345.

Scannapieco, F. A., Ho, A. W. (1999). Association of periodontal disease and chronic lung disease Analysis of NHANES III. *J Dent Res*, **78**, 1777-1782.



- Scannapieco, F. A., Papandonatos, G. D., Dunford, R. G. (1999). Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol*, **3**, 251-256.
- Scheie, A. A., Arneberg, P., Orstavik, D., Afseth, J. (1984). Microbial composition, pH-depressing capacity and acidogenicity of 3-week smooth surface plaque developed on sucrose-regulated diets in man. *Caries Res*, **18**, 74-86.
- Schulte, A. G., Pitts, N. B., Huysmans, M. C., Splieth, C., Buchalla, W. (2011). European core curriculum in cariology for undergraduate dental students. *Eur J Dent Educ*, **45(4)**, 336-45.
- Selçuk, Z. T., Çağlar, T., Enünlü, T., Topal, T. (1997). The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy*, **27**, 262-9.
- Selroos, O., Backman, R., Forsen, K. (1994). Local side effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids: a comparison between pressurized metered-dose inhalers and turbuhaler. *Allergy*, **49**, 888-890.
- Shaheen, S. O., Aaby, P., Hall, A. J., Barker, D. J., Heyes, C. B., Shiell, A. W. ve ark. (1996). Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*, **347(9018)**, 1792-6.
- Shashikiran, N. D., Reddy, V. V., Raju, P. K. (2007). Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, **25**, 65-68.
- Shaw, L., Al-Dlaigan, Y. H., Smith, A. (2000). Childhood asthma and dental erosion. *J Dent Child*, **67(2)**, 102-106.
- Sigurjons, H., Magnusdottir, M. O., Holbrook, W. P. (1995). Cariogenic bacteria in a longitudinal study of approximal caries. *Caries Res*, **29**, 42-45.
- Sigurs, N., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F., Kjellman, B. (2000). Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*, **161**, 1501-7.
- Sin, D. D., Stafinski, T., Hg, Y. C., Bell, N. R., Jacobs, P. (2002). The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in United States. *Am J Respir Crit Care Med*, **165(5)**, 704-7.

- Soskolne, W. A., Klinger, A. (2001). The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*, **6**, 91-98.
- Sönmez N. Ş., Gül E. B., Nalbant D. (2006). Yaşlı hastaların protetik yönden değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* S: 45-52.
- Spahn, J. D., Szeffler, S. J. (2000). Inhaled glucocorticoids. Martin, R. J., Kraft, M. (eds). Combination therapy for asthma and COPD. *Newyork, Marcel Dekker*, 1-52.
- Spatafora, G., Rohrer, K., Barnard, D., Mivhalek, S. (1995). A Streptococcus mutans mutant that synthesizes elevated levels of intracellular polysaccharide is hypercariogenic in vivo. *Infect Immun*, **63**, 2556-2563.
- Stein, R. T., Sherrill, D., Morgan, W. J., Holberg, C. J., Halonen, M., Taussig, L. M. ve ark. (1999). Respiratory syncytial virüs in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, **354(9178)**, 541-5.
- Steinbacher, D. M., Glick, M. (2001). The dental patient with asthma. An update and oral health considerations. *J Am Dent Assoc*, **132**, 1229-1239.
- Stensson, M., Wendt, L. K., Koch, G., Oldaeus, G., Birkhed, D. (2008). Oral health in preschool children with asthma. *Int J Paediatr Dent*, **18**, 43-250.
- Stensson, M., Wendt, L. K., Koch, G., Oldaeus, G., Lingström, P., Birkhed, D. (2010). Caries Prevalence, Caries-Related Factors and Plaque pH in Adolescents with Long-Term Asthma. *Caries Res*, **44(6)**, 540-6.
- Stephan, F. E., Don, D. S. (2008). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Chronic Systemic İnflammatory Disease. *Respiration*, **75**, 224-238.
- Stewart, R. E., Hale, K. J. (2003). The paradigm shift in the etiology, prevention and management of dental caries: its effect on the practice of clinical dentistry. *J Calif Dent Assoc*, **31(3)**, 247-251.
- Stoller, J. K., Aboussouan, L. S. (2005). Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, **365(9478)**, 2225-36.
- Strachan, D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, **299**, 1259-60.
- Suissa, S., Ernst, P., Benayoun, S., Baltzan, M., Cai, B. (2000). Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, **343**, 332-6.

Szeffler, S. J., Martin, R. J., King, T. S., Boushey, H. A., Cherniack, R. M., Chinchilli, V. M. ve ark. (2002). Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **109**, 410-8.

Şahiner, Ü. M., Semic-Jusufagic A., Curtin J.A., Birben, E., Belgrave, D., Sackesen, C. ve ark. (2014). Polymorphisms of endotoxin pathway and endotoxin exposure: in vitro IgE synthesis and replication in a birth cohort. *Allergy*, **69**, 1648-58.

Şekerel, B. E., Civelek, E., Karabulut, E., Yıldırım, S., Tuncer, A. ve ark. (2006). Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy*, **61**, 869-77.

T.C. Sağlık Bakanlığı (2004). RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması Ankara: Aydoğdu Ofset; 2006. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701.

Tan, W. C., Tan, C. H., Teoh, P. C. (1985). The role of climatic conditions and histamine release in exercise- induced bronchoconstriction. *Ann Acad Med Singapore*, **14**, 465-9.

Tashkin D. P., Celli, B., Senn, S., Burkhart, D., Kesten, S., Menjoge, S. ve ark. (2008). For the UPLIFT study investigators. A 4- year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, **359(15)**, 1543–54.

Teng, Y. T., Taylor, G. W., Scannapieco, F., Kinane, D. F., Curtis, M., Beck, J. D. ve ark. (2002). Periodontal health and systemic disorder. *J Can Dent Assoc*, **68**, 188-192.

The Childhood Asthma Management Program Research Group (2000). Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*, **343**, 1054-63.

Thomas, M. S., Parolia, A., Kundabala, M., Vikram, M. (2010). Asthma and Oral Health: a review. *Australian Dental Journal*, **55**, 128-133.

Thylstrup, A., Fejerskov, O. (1994). Textbook of Clinical Cariology. 2nd Ed., Copenhagen: Munksgaard.

Tokgöz, M. (2011). Diş hekimliği ve sistemik hastalıklar 5.baskı. *Quintessence*, s.13.

Tootla, R., Toumba, K. J., Duggal, M. S. (2004). An evaluation of the acidogenic potential of asthma inhalers. *Arch Oral Biol*, **49**, 275,283.

- Toskala, E., Kennedy, D. W. (2015). Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*, **5(Suppl 1)**, S11-6.
- Touger-Decker, R., Van Loveren, C. (2003). Sugars and dental caries. *Am J Clin Nutr*, **78**, 881-892.
- Tuncer, B. (2005). Medikal sorunlu bireylerde ortodontik yaklaşımlar. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*, **15**, 40-51.
- TÜİK (2010, 2011, 2012, 2013). Türkiye istatistik kurumu. Ölüm nedeni istatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr>
- Türk Toraks Derneği (2000). Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi 1(Ek 1)*, 4-31.
- Türk Toraks Derneği (2014). Türk Toraks Derneği KOAH çalışma grubu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) koruma, tanı ve tedavi raporu, [http://www.chiesi.com.tr/img/download/documenti/363\\_ttd-koah-tani-ve-tedav-C4-B0-raporu-2014.pdf](http://www.chiesi.com.tr/img/download/documenti/363_ttd-koah-tani-ve-tedav-C4-B0-raporu-2014.pdf)
- Türk Toraks Derneği (2016). Astım tanı ve tanı tedavi rehberi, 2016 güncellemesi. <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1082017TTD-Astim-Tani-ve-Tedavi-Rehberi-2016.pdf>
- Usmani, O. S., Ito, K., Maneechotesuwan, K., Ito, M., Johnson, M., Barnes, P. J. ve ark. (2005). Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, **172**, 704-12.
- Uzel, A., Capan, N., Canbakan, S., Yurdakul, A. S., Dursun, B. (2005). Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med*, **99**, 1032-7.
- Vanden Burgt, J. A., Busse, W. W., Martin, R. J., Szeffler, S. J., Donnell, D. (2000). Efficacy and safety overview of a new inhaledcorticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkanebeclomethasoneextrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **106**, 1209–1226.
- Vignola, A. M., Mirabella, F., Costanzo, G., Di Giorgi, R., Gjomarkaj, M., Bellia, V. ve ark. (2003). Airway remodeling in asthma. *Chest*, **123(Suppl 3)**, S417-S22.

Waalkens, H. J., Van Essen-Zandvliet, E. E., Hughes, M. D., Gerritsen, J., Duiverman, E. J., Knol, K. ve ark. (1993). Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. The American review of respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **148**, 1252-7.

Wahn, U., Lau, S., Bergmann, R., Kulig, M., Bergmann, K., Bauer, C. P. ve ark. (1997). Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* **99**, 763-9.

Wang, L., McParland, B. E., Pare, P. D. (2003). The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, **123(Suppl 3)**, S356-S62.

WHO (1979). World Health Organization, A guide to oral health epidemiological investigations. Geneva: Oral Healthm Unit, WHO.

WHO (2013). Asthma, Fact Sheet No: 307, World Health Organization. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/#](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/#) (Stand: 22.05.14)

WHO (2016). World Health Organization (2016). Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. (11.09.2016). [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)

Wilson, M., Reddi, K., Henderson, B. (1996). Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontal Res*, **31**, 393-407.

Yıldız, F., Dursun, A. B., Disçi, R., PASTE Study Group. (2014). Prevalence of asthmatic smokers: Turkish experience (PASTE Study). *Clin Respir J*, **8**, 350-6.

Yıldız, F., Mungan, D., Gemicioğlu, B., Yorgancioglu, A., Dursun, B., Oner Erkerol, F. ve ark. (2017). Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. *Clin Respir J*, **11(2)**, 210-223.

Yorty, J. S., Walls, A. T., Wearden, S. (2011). Caries risk assesment/ treatment programs in U.S. dental schools: an eleven-year follow up. *J Dent Educ*, **75**, 62-67.

Yuksel, H., Sogut, A., Yilmaz O., Onur, E., Dinç, G. (2012). Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*, **4(2)**, 98-103.

Zero, D. T. (1995). In situ caries models. *Adv Dent Res*, **9**, 214-230.

Zero, D. T. (1999). Dental caries process. *Dent. Clin. North Am.* **43**, 635-664.

Zero, D. T. (2004). Sugars- the arch criminal? *Caries Res*, **38**, 277-285.



## FORMLAR

### İ.Ü. DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DİŞ HASTALIKLARI ve TEDAVİSİ ANABİLİM DALI ÇAPA 34093 İSTANBUL Hasta Takip ve Anamnez Formu

SOYADI:	ADI:	TEDAVİ EDEN DR:	
DOĞUM YILI:	CİNSİYET:	MESLEK:	TARİH:
ÖĞRENİM DURUMU:	<input type="checkbox"/> İLKÖĞRETİM	<input type="checkbox"/> LİSE	<input type="checkbox"/> YÜKSEKOKUL
TLF İŞ:	TLF EV:	ADRES:	
GSM NO:			
ALINAN ÜCRET:			
MAKBUZ NO:			

Aşağıdaki soruları yanıtlarken cevabınız evet ise **E** yi hayır ise **H** yi işaretleyiniz.

#### SİSTEMİK ANAMNEZ:

- |  | <b>E</b>                 | <b>H</b>                 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Son 5 yıl içinde herhangi bir hastalık ya da operasyon geçirdiniz mi? .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Evet ise;.....   |                          |                          |
| 2. Herhangi bir tıbbi tedavi altında mısınız?.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Evet ise;.....   |                          |                          |
| 3. Düzenli olarak ilaç kullanıyor musunuz?.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Evet ise;.....   |                          |                          |
| 4. Aşağıdaki rahatsızlıklardan birine sahip misiniz?   |                          |                          |
| a) Kardiyovasküler hastalık.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (Yüksek tansiyon, kalp krizi, kalp kapağı rahatsızlığı, konjenital kalp yetmezliği, Koroner yetmezlik, arterioskleroz, aritmi, diğer.....) |                          |                          |
| b) Kalp pili (Pace-Maker kullanıyor musunuz?.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Ateşli romatizma.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Sinüs problemi (sinüzit).....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e) Diabet.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (Tip 1, Tip 2)   |                          |                          |
| Tedavi şekli.....  |                          |                          |

- f) Karaciğer rahatsızlığı.....    
 (Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, Siroz, Diğer.....)
- g) AIDS.....
- h) Troid problemleri.....    
 (Guatr, diğer.....)
- İ) Paratroid probleminiz var mı?.....
- i) D vitamini eksikliği var mı?.....
- j) Tüberküloz.....
- k) Nörolojik hastalıklar.....    
 (Epilepsi, diğer.....)
- l) Mental sağlıkla ilgili problemler.....
- m) İmmün sistemle ilgili problemler.....
- n) Kan hastalıkları.....    
 (Lösemi, anemi, hemofili, ITP, diğer.....)
5. Herhangi bir allerjiniz var mı?.....    
 (Lokal anestezipler, penisilin veya diğer antibiyotikler.....)
6. Herhangi bir dental tedavi ile ilgili ciddi bir problem yaşadınız mı?.....    
 Evet ise;.....
7. Sigara içiyor musunuz?.....    
 Günde kaç adet içiyorsunuz?.....  
 Kaç yıldır içiyorsunuz.....  
 Bırakmak istiyor musunuz?.....

**8 – 12 arasındaki sorular bayanlar tarafından cevaplanacaktır.**

8. Gebe misiniz?.....
9. Emziriyor musunuz?.....
10. Menstrual dönemle ilgili herhangi bir probleminiz var mı?.....
11. Doğum kontrol hapı kullanıyor musunuz?.....
12. Osteoporoz.....    
 Evet ise kullanılan ilaç nedir.....
13. Geçirdiğiniz herhangi bir diğer hastalık, operasyon veya belirtmek istediğiniz bir başka sağlık durumu var mı?



### ORAL ANAMNEZ

1. Dişlerinizde ağrınız var mı?.....
2. Dişlerinizde sıcak-soğuk hassasiyeti var mı?.....
3. Dişlerinizde renkleşme var mı?.....
4. Dişetleriniz kanıyor mu?.....
5. Dişetlerinizde çekilmeler var mı?.....
6. Dişleriniz sallanıyor mu?.....
7. Sallanmadan dolayı diş kaybı oldu mu?.....
8. Belli yiyecekleri çiğnerken zorluk yaşıyor musunuz?.....
9. Çene veya yüz bölgesinden kaza geçirdiniz mi?.....
10. İlk dolgunuzu ne zaman yaptırdınız?.....
11. Nefesinizde kötü koku var mı?.....
12. Diş sıkıyor veya gıcırdatıyor musunuz?.....
13. Ağızınızda abse ya da herhangi bir enfeksiyon oluştu mu?.....
14. Ailenizde erken diş kaybeden bireyler var mı?.....
15. Düzenli diş hekimine gidiyor musunuz?.....
- Yılda kaç kez?.....
16. Daha önce diş taşı temizliği yaptırdınız mı?.....
- Evet ise ne zaman?.....
17. Tatlı yiyecek-içecek sever misiniz?.....
18. Karbonhidrat alım sıklığınız nedir?.....
19. Çok sık susuyor musunuz?.....
20. Dişlerinizi hangi sıklıkta, kaç dakika fırçalıyorsunuz?.....
21. Ağız ve diş temizliği için neler kullanıyorsunuz?
  - Diş fırçası (nylon, tabi kıl).....
  - Diş ipi, sürekli mi?.....
  - Ara yüz fırçası, sürekli mi?.....
  - Kürdan, sürekli mi?.....
  - Elektrikli diş fırçası.....
  - Ağız duşu.....
  - Diş macunu, hangi tip?.....
  - Gargara, hangi tür?.....
  - Diğerleri.....

## ÇÜRÜK AKTİVİTE TESTİ (ÇAT) İSTEK FORMU

6 yaş ve üstü çocuk / erişkin Çürük Risk Değerlendirme

İ Ü Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji BD, 34093, Çapa, İstanbul. Tel:0212414259

Tarih:.....

*Adı Soyadı:*..... *Numarası:*.....

*Doğum tarihi:*..... *Cinsiyeti:* Erkek  Kadın

### ÇAT Paketi Çürük Kayıt Formu

			55	54	53	52	51		61	62	63	64	65				
	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
<b>o</b>																	
<b>m</b>																	
<b>b</b>																	
<b>d</b>																	
<b>l</b>																	
<b>o</b>																	
<b>m</b>																	
<b>b</b>																	
<b>d</b>																	
<b>l</b>																	
	48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38
				85	84	83	82	81		71	72	73	74	75			

Kalıcı		Süt
0	sağlam	A
1/1*	Çürük/beyaz lezyon	B/B*
2	dolgu & çürük	C
3	dolgu, çürüksüz	D
4	çürüğe bağlı çekim	E
5	diğer sebeplerle çekim	-
6	fissür örtücü	-
7	Kuron, köprü ayağı	G
8	sürmemiş	-
9	diğer	-

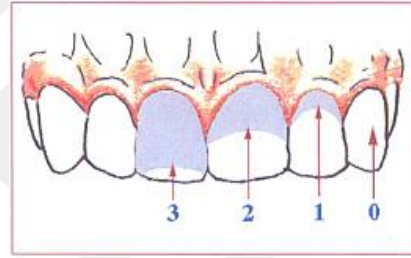
**DMFT:** Çürük \_\_\_\_\_ Çekilmiş \_\_\_\_\_ Dolgu \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_

**DMFS:** Çürük \_\_\_\_\_ Çekilmiş \_\_\_\_\_ Dolgu \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_

**AĞIZ HİJYENİ (PLAK MİKTARI)**

G & V OHI-S Plak İndeksi								
16	11	26	36	31	46	Toplam	Sayı	İndeks
buk	lab	buk	ling	lab	ling			

Derece	Ağız Hijyeni Kriterleri
0	Plak veya boya yok
1	Diş yüzeyinin üçte birinden fazla olmayan plak, veya boyanmış alan varlığı
2	Diş yüzeyinin üçte birinden fazla, üçte ikisinden az plak varlığı
3	Diş yüzeyinin üçte ikisinden fazla plak varlığı



Form-191/Rev-1 MB-PR-027/Ek-5

Aşağıdaki soruları Evet/Hayır olarak işaretleyiniz.

<b>Yüksek risk göstergeleri*:</b>			<b>Koruyucu faktörler :</b>		
Beyaz lezyon	E	H	Dişlerini floridli diş macunu ile		
Çürük kavitesi / röntgende dentin çürüğü	E	H	günde iki kez fırçalıyor	E	H
Son 3 yılda yapılmış dolgu	E	H	Floridli gargara/jel kullanıyor	E	H
Dişler üzerinde gözle görülebilir yoğun plak	E	H	Florid verniği /jeli uygulanmış	E	H
Karbonhidrattan zengin içerikli öğünler	E	H	Fissür örtücü var	E	H
Günde >3 şekerli/pişmiş nişastalı ara öğün	E	H	Görünürde tükürük miktarı yeterli	E	H
Tükürük akışını azaltan faktörler :			Günde 4 kez ksilitollü çiklet çiğniyor	E	H
Hiposalivasyon yapan ilaç	E	H	Her gün çiklet çiğneme alışkanlığı var	E	H
Hiposalivasyon yapan sistemik nedenler	E	H	Anne/bakıcıda çürük yok	E	H
Baş boyun bölgesine radyasyon	E	H	Son bir ayda antibiyotik tedavisi görmüş	E	H
Ağız kuruluğu şikayeti var	E	H			
Sabit /hareketli protezler	E	H			
Ortodontik tedavi	E	H			

<b>Orta risk göstergeleri** :</b>			*işaretli bölümdeki sorulardan birisinin yanıtı <b>evet</b> ise
Açığa çıkmış kök yüzeyleri	<b>E</b>	<b>H</b>	<b>YÜKSEK RİSKLİ- ÇAT yapılır.</b>
Derin çukurcuk-fissürler	<b>E</b>	<b>H</b>	**Klinik muayenede çürük ya da yakın zamanda yapılmış dolgu varsa <b>YÜKSEK RİSKLİ</b>

**ÇAT SONUCU**

• Tükürük, akış hızı: .....	ml / 5 dak	ölçülecek
• Tükürük akış hızı : .....	ml / dak	hesaplanacak
• Tamponlama kapasitesi: pH .....		10 dakika sonra bakılacak
• Mutans streptokokları sayısı : .....	cfu/ml	Yüksek / Orta / Düşük
• Laktobasil sayısı : .....	cfu/ml	Yüksek / Orta / Düşük
• Maya sayısı : .....	cfu/ml	Yüksek / Orta / Düşük

**Çürük riski** **Yüksek** **Orta** **Düşük**

ÇAT sonucuna göre MS ve LB sayısı düşük bile olsa diğer risk faktörlerinden birkaçı varsa ORTA RİSKLİ

**Dişhekiminin hastaya önerisi :.....**

(Bakınız ÇAT Çürük Kontrolü Öneri Formu)

**Randevu tarihi** **1 ay sonra** **3 ay sonra** **6 ay sonra** **12 ay sonra** **2 yıl sonra****Dişhekiminin imzası**

## GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

### I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi

**Araştırmanın adı: Astım ve KOAH Hastalarında Uygulanan İlaç Tedavilerinin Diş Çürüğü Aktiviteleri Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesidir.**

Çalışmada 105 astım ve KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların diş çürüğü gelişimi üzerine bir etkisi olup olmadığı araştırılacaktır. Astım ve KOAH tedavisi altındaki gönüllü bireyler İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Kliniği'nde muayene edilecek ağız diş sağlığı durumları kaydedilecek ve tükürük örnekleri alınacaktır. Örnekler klinik ortamında 5 dakika sekersiz ciklet çiğnetildikten sonra temiz bir kaba tükürmek suretiyle alınacaktır. Alınan tükürük örnekleri İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Bilimler Bölümü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bazı testlere tabi tutulacak ve bu testler sonucunda kişilerin diş çürüğüne bireysel yatkınlığı ortaya konulacaktır. Çalışmanın sonucunda gönüllü bireylerin diş çürüğü riski değerlendirilerek kişiye özel ağız bakım tavsiyelerinde bulunulacağı gibi; astım ve KOAH hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların diş çürüğü gelişimi üzerinde bir etkisinin olup olmadığı da belirlenerek tıbbi ve bilime katkı sağlanacaktır. Çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır. Çalışmanın toplam süresi 6 ay olarak planlanmıştır.

### II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

Gönüllü araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da gerekli görüldüğü zaman araştırmacı tarafından çalışmadan muaf tutulabilir. Gönüllüler çalışma dışında bırakıldığında zaman mevcut tedavilerinde herhangi bir aksama olması söz konusu değildir. Gönüllü herhangi bir parasal zorunluluk altına girmeyecektir. Gönüllüden alınan tükürük örnekleri başka bir çalışmada kullanılmayacak; sadece "Astım ve KOAH Hastalarında uygulanan İlaç Tedavilerinin Diş Çürüğü Aktiviteleri Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi" adlı çalışmada kullanılacaktır. Kimlik bilgileri kesinlikle gizli tutulacaktır. Astım ve KOAH Hastalarında uygulanan İlaç Tedavilerinin Diş Çürüğü Aktiviteleri Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

### Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dt. Merve Yıldırım Üçüncü tarafından İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma

herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Merve Yıldırım Üçüncü'yü İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda 0212 414 20 20 (dahili:30383) 'ten arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm ağıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağdının bir kopyası bana verilecektir.

#### GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü ağıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

## ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı :156

01.02.2017

Konu :Prof. Dr. Yasemin Benderli Gökçe

Sayın Prof. Dr. Yasemin BENDERLİ GÖKÇE  
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

İlgi: Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalının 26/01/2017 gün ve 35262 sayılı yazısı.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2017/5 dosya nolu "Astım ve Koah Hastalarında Uygulanan İlaç Tedavilerinin Diş Çürüğü Aktiviteleri Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 01/02/2017 tarih ve 46 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk Haznedaroğlu  
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik  
Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Eki: İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Merve Yıldırım	<b>Soyadı</b>	Üçüncü
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	26/04/1991
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kim No</b>	55359342352
<b>Email</b>	merveyildirim2604@gmail.com	<b>Tel</b>	+90 553 456 61 14

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2014
<b>Lisans</b>	İÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2014
<b>Lise</b>	Samih Ayverdi Anadolu Lisesi	2009

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Özel İlgi Alanları (Hobileri):