

1. DOĞA İLBEYLİ ÇETİNTAŞ

← Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



UZMANLIK TEZİ

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

İSTANBUL-2018

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(UZMANLIK TEZİ)

**ÇOCUK HASTALARDA DENTAL BİYOFİLM VE
TÜKÜRÜKTE, ÜREAZ VE ARJİNİN DEAMİNAZ
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

DOĞA İLBEYLİ ÇETİNTAŞ

**DANIŞMAN
PROF.DR. ELİF SEPET**

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ UZMANLIĞI PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Doğa İLBEYLİ ÇETİNTAŞ
Baba Adı	HÜDAYİ İLBEYLİ
Doğum Yeri/Tarihi	FATİH / 03.03.1987
Diploma Tarihi / Diploma No	09.09.2011-4791
Mezun Olduğu Fakülte	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PEDODONTİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 3 Ay: -
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PEDODONTİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: “ Çocuk Hastalarda Dental Biyofilm ve Tükürükte, Üreaz ve Arjinin Deaminaz Aktivitesinin İncelenmesi”

JÜRİ KARARI: İstanbul Üniversitesi Dişhekimliğinde Uzmanlık Eğitim Yönetmeliğine göre yukarıda kimliği belirtilen Uzmanlık Öğrencisi Doğa İLBEYLİ ÇETİNTAŞ Uzmanlık Tez Savunma Sınavına alındı ve Tezin “**Kabulüne**” karar verildi.

JÜRİ ÜYELERİ:**BAŞKAN**

Prof.Dr. Gamze AREN
İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak.
19.04.2018.

**ÜYE**

Prof.Dr. Elif SEPET (Danışman)
İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak.

**ÜYE**

Prof.Dr. Işın ULUKAPI
Okan Üniversitesi Diş Hek. Fak.



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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

DOĞA İLBEYLİ ÇETİNTAŞ

İlbeylil

İTHAF

Bu tez çalışmasını canım *kızım Ada Çetintaş'a* ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan, sonsuz bilgi birikimi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgisini, desteğini, hoşgörüsünü her zaman yanımda hissettiğim, pedodonti eğitimim boyunca üzerimde en büyük emeği geçen, öğrencisi olmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim, çok değerli danışman hocam **Sayın Prof.Dr. Elif Sepet'e**,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. Gamze Aren** olmak üzere, Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki diğer sevgili hocalarım, **Prof. Dr. Tevfik Akıncı, Prof. Dr. Zeynep Aytepe, Prof. Dr. Oya Aktören, Prof. Dr. Koray Gençay, Prof. Dr. Figen Seymen, Prof. Dr. Elif Bahar Tuna İnce, Doç. Dr. Arzu Pınar Erdem'e**, öğretim görevlileri **Arş. Gör. Yeliz Güven, Arş. Gör. Mine Koruyucu, Arş. Gör. Yelda Kasımoğlu ve Arş. Gör. Şermin Dicle Aksakal'a**,

Uzmanlık tezimin biyokimya laboratuvar çalışmalarını gerçekleştirmemde bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım **Sayın Prof.Dr. Halime Yegane Güven ve Arş. Gör. Şule Batu'ya**,

Uzmanlık tezimde gerekli cihazları bana kullanma imkanı tanıyan İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi **Sayın Prof. Dr. Fatma Ezel USLU'ya**,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda çok desteğini gördüğüm İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı doktora öğrencilerinden arkadaşlarım sevgili **Elif Şeyda Ürkmez, Sinem Birant, Özgecan Bakış Çaynak, Derya Tabakçılar'a** ve fakültede geçirdiğim yıllar boyunca birlikte çalıştığımız İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı'ndaki **sevgili asistan arkadaşlarıma**,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımları esirgemeyen, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı hemşirelerimiz değerli **Necla Keskin ve Yeliz Karataş Özer'e**, bölüm sekreterimiz sevgili **Hülya Arslan'a**,

Aldığım her nefeste varlıklarını yanımda hissettim, bana benden daha fazla güvenen, üzerimde çok hakları olan canım ailem babam **Hüdayi İlbeyli**, annem **Türkan İlbeyli**'ye,

Hayatımda hep “iyi ki...” dediğim, sevgisini, desteğini ve sabrını her zaman hissettiğim canım eşim **Ersin Çetintaş**' a, annesiyle birlikte ders çalışmaya heves eden miniğim **Ada Çetintaş**' a;

sonsuz teşekkür ederim.

Doğa İLBEYLİ ÇETİNTAŞ

İstanbul, 2018

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:23611

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XVİİ
ABSTRACT.....	XVİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diş Çürüğü.....	3
2.2. Diş Çürüğünün Etyolojisi.....	3
2.2.1. Diş Çürüğünün Oluşmasında Bireye Ait Etkenler.....	5
2.2.1.1. Dişe Ait Faktörler.....	5
2.2.1.2. Tükürüğün Rolü.....	6
2.2.1.3. Çürük Yapıcı Mikrofloranın Rolü.....	7
2.2.1.4. Dental Biyofilmin Rolü.....	8
2.2.1.5. Ağız Ortamının Rolü.....	9
2.2.1.6. Sistemik Hastalıkların Rolü.....	9
2.2.2.Diş Çürüğünün Oluşumunda Dış Etkenler.....	9
2.2.2.1. Beslenme ve Diyetin Rolü.....	9
2.2.2.2. Sosyoekonomik Faktörler ve Davranışın Rolü.....	10
2.2.2.3. Zaman.....	10
2.3. Dental Biyofilm.....	10
2.3.1. Biyofilm Nedir?.....	11
2.3.2. Dental Biyofilm Oluşumu.....	11
2.3.3. Dental Biyofilm-Alkali Ortam İlişkisi.....	15

2.4. Dental Biyofilmde Alkali Üretiminin Birincil Kaynakları.....	16
2.4.1. Üreaz Enzimiyle Ürenin Hidrolizi.....	16
2.4.2. Arjinin Deaminaz Sistem ile Arjininin Metabolize Edilmesi.....	17
2.5. Alkali Üretiminin Genetiği ve Düzenlenmesi.....	19
2.6. Alkali Üretiminin Çürük Koruma Stratejilerindeki Yeri.....	21
2.7. Çürük Riski.....	21
2.7.1. Biyolojik Risk.....	22
2.7.1.1. Çocuk Hatalarda Genel Sağlık Durumunun Ağız İçi Sağlığına Etkisi.....	22
2.7.1.2. Mikrobiyolojik Faktörler.....	23
2.7.1.3. Ağız Hijyeninin Değerlendirilmesi.....	24
2.7.2. Diyet ve Beslenme ile İlgili Faktörler.....	24
2.7.3. Diş Çürüğünün Oluşumunu Etkileyen Sosyodemografik Faktörler.....	25
2.8. Çürük Riski Belirleme Yöntemleri.....	26
2.8.1. Çürük Aktivite Testleri.....	26
2.8.1.1. Geçmişteki Diş Çürüklerinin Değerlendirilmesi.....	26
2.8.1.2. Tükürük Akış Hızının Belirlenmesi.....	27
2.8.1.3. Tükürük Tamponlama Kapasitesinin Belirlenmesi.....	28
2.8.1.4. Streptococcus Mutans, Lactobacillus ve Maya Sayısının Belirlenmesi.....	29
2.8.2. Çürük Risk Modelleri.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Gereç.....	37
3.1.1. Klinik Çalışmalarda Kullanılan Materyaller.....	38
3.1.1.1. Çalışmada Tükürük ve Plak Örneklerinin Alınmasında Kullanılan Materyaller.....	40
3.1.2. Laboratuvar Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasal ve Sarf Malzemeler.....	41
3.1.2.1. Cihaz ve Aletler.....	41
3.1.2.2. Kimyasal Malzemeler.....	42
3.1.2.3. Sarf Malzemeler.....	43
3.2. Yöntem.....	43
3.2.1. Yerel Etik Kurul Onayı.....	43
3.2.2. Hastalardan Anamnez Alınması ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	43
3.2.3. Klinik Değerlendirmeler.....	50

3.2.3.1. Tükürük Akış Hızı ve pH Belirlenmesi.....	50
3.2.3.2. Plak İndeksi.....	51
3.2.3.3. Gingival İndeks.....	51
3.2.4. Hastalardan Tükürük ve Plak Örneklerinin Alınması.....	52
3.2.5. Biyokimyasal Değerlendirmeler.....	53
3.2.5.1. Örneklerin Hazırlanması.....	53
3.2.5.2. Çözeltilerin Hazırlanması.....	55
3.2.5.3. Total Protein Tayini.....	58
3.2.5.4. Arjinin Deaminaz Sistem Aktivitesinin İncelenmesi.....	60
3.2.5.5. Üreaz Enzim Aktivitesinin Hesaplanması.....	65
3.2.6. İstatistiksel Analiz.....	69
4.BULGULAR.....	70
5.TARTIŞMA.....	89
6.SONUÇLAR.....	107
KAYNAKLAR.....	108
FORMLAR.....	127
ETİK KURUL KARARI.....	132
ÖZGEÇMİŞ.....	133

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: AAPD'nin 0-3 yaş için çürük risk değerlendirme formu.....	31
Tablo 2.2: AAPD'nin 0-5 yaş için çürük risk değerlendirme formu.....	32
Tablo 2.3: AAPD'nin >6 yaş için çürük risk değerlendirme formu.....	33
Tablo 2.4: ADA çürük aktivite değerlendirme formu 0-6 yaş.....	35
Tablo 2.5: ADA çürük aktivite değerlendirme formu >6 yaş.....	36
Tablo 3.1: AAPD çürükten korunma protokolü 2014.....	45
Tablo 3.2: Gingival indeks değerlendirme kriterleri.....	52
Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama yaş, dmft değerleri ve cinsiyet dağılımları.....	70
Tablo 4.2: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz ve plak ADS değerleri ile bu değerlerin gruplar arasında ve grup içi istatistiksel karşılaştırmaları.....	72
Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri ile bu değerlerin gruplar arasında ve grup içi istatistiksel karşılaştırmaları.....	74
Tablo 4.4: Çalışma ve kontrol gruplarında tedavi öncesi; tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	77
Tablo 4.5: Çalışma grubunda tedavi sonrası; tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	78
Tablo 4.6: Çalışma grubunda tedavi bitimi; tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	79

Tablo 4.7: Çalışma grubunda cinsiyete göre tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin değerlendirilmesi.....	84
Tablo 4.8: Kontrol grubunda cinsiyete göre tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin değerlendirilmesi.....	85
Tablo 4.9: Çalışma grubunda yaş ve dmft ile tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin değerlendirilmesi.....	87
Tablo 4.10: Kontrol grubunda yaş ile tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin değerlendirilmesi.....	88

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Çürükte rol oynayan ana faktörlerin ilişkisi, Venn Diyagramı.....	4
Şekil 2.2: Faktörlerin modifiye edilmesi ile oluşan kompleks model.....	5
Şekil 2.3: Dental biyofilmde mikroorganizmaların çeşitliliğini gösteren tarama elektron mikroskobu görüntüsü.....	12
Şekil 2.4: Dental biyofilmdeki alkali üretiminin çürükten korunmadaki rolü.....	15
Şekil 2.5: Oral kavitedeki alkali üretim yolları.....	16
Şekil 2.6: S.gordonii'deki ADS düzenlenmesi.....	19
Şekil 2.7: Risk değerlendirilmesiyle çürüğü etkileyen faktörler.....	34
Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan kompomer restorasyon materyali.....	38
Şekil 3.2: Çalışmada kullanılan kompozit rezin restorasyon materyali.....	38
Şekil 3.3: Çalışmada kullanılan bonding ajanı.....	38
Şekil 3.4: Çalışmada kullanılan cam iyonomer kaide materyali.....	39
Şekil 3.5: Çalışmada kullanılan flor jel ve vernik.....	39
Şekil 3.6: Çalışmada kullanılan ferrik sülfat jeli.....	39
Şekil 3.7: Çalışmada kullanılan ışık cihazı.....	40
Şekil 3.8: Çalışmada kullanılan pH strip.....	40
Şekil 3.9: Çalışmada kullanılan konik plastik tüp, santrifüj tüpü, pastör pipeti damlalık.....	41
Şekil 3.10: Laboratuvar çalışmalarında kullanılan kimyasal malzemeler.....	42
Şekil 3.11: Yüksek çürük risk grubundaki çocukların dental tedavisinin yapılması.....	49
Şekil 3.12: Çalışmada kullanılan hasta takip formu.....	50
Şekil 3.13: Hastalardan tükürük ve plak örneklerinin alınması.....	53
Şekil 3.14: -80° de muhafaza edilen tükürük ve plak örnekleri.....	54

Şekil 3.15: Tükürük ve plak örneklerine eksternal sonikasyon uygulanması, buz üzerinde soğutma.....	55
Şekil 3.16: Tris-(hidroksimetil)aminometan.....	56
Şekil 3.17: Tris-maleat tampon çözeltisinin hazırlanması.....	57
Şekil 3.18: Arjinin hidroklorür çözeltisi.....	58
Şekil3.19: Bişinkinoninik asit ve $CuSO_4 \cdot 5SH_2O$	59
Şekil 3.20: Protein standart grafiği.....	59
Şekil 3.21: Standart ve örneklerin spektrofotometre cihazında absorbanlarının okunması.....	60
Şekil 3.22: Örneklerin etüvde bekletilmesi.....	61
Şekil 3.23: Örneklere çözeltilerin otomatik pipetle eklenmesi, vorteksle karıştırılması.....	62
Şekil 3.24: ADS standart grafiği.....	63
Şekil 3.25: Örneklerin santrifüj edilmesi.....	63
Şekil 3.26: Spektrofotometrede 425 nm'de absorbanların ölçülmesi.....	64
Şekil 3.27: Çalışmada kullanılan üreaz aktivitesi ölçüm kiti.....	65
Şekil 3.28: Plakadaki her kuyucuğa 10µl üre eklenmesi.....	67
Şekil 3.29: Üreaz standart grafiği.....	68
Şekil 3.30: Örneklerin spektrofotometrede 670 nm'de absorbanlarının ölçülmesi.....	68

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

°C: Derece, Celcius

µl: Mikrolitre

ml: Mililitre

mM: Milimolar

µl: Mikrolitre

µm: Mikrometre

µM: Mikromolar

L: Litre

g: Gram

mg: Miligram

µg: Mikrogram

nm: Nanometre

t: İnkübasyon süresi

n: Seyreltme faktörü

dk: Dakika

BRP: Biyofilm düzenleyici protein

AgDS: Agmatin deiminaz sistem

ADS: Arjinin deaminaz sistem

MLF: Melolaktik fermentasyon

ATP: Adenozintrifosfat

KKH: Koroner kalp hastalığı

DM: Diyabet

DMFT: Çürüklü, çekilmiş, dolgulu diş sayısı

DMFS: Çürüklü, çekilmiş, dolgulu diş yüzeyi sayısı

dmft: Süt dişlerinde çürüklü, kaybedilmiş, dolgulu diş sayısı

dmfs: Süt dişlerinde çürüklü, kaybedilmiş, dolgulu diş yüzeyi sayısı

deft: Süt dişlerinde çürüklü, çekilmiş, dolgulu diş sayısı

defs: Süt dişlerinde çürüklü, çekilmiş, dolgulu diş yüzeyi sayısı

dyne: 10^{-5} Newton'a eşit kuvvet birimi

Ig: Immunglobulin

SM: *Streptococcus mutans*

LM: *Lactobacillus*

BCA: Bicinchoninic asit

BSA: Bovine serum albümin

rpm: Dakikadaki devir sayısı

ADA: Amerikan Diş Hekimleri Birliği

AAPD: Amerikan Çocuk Diş Hekimleri Akademisi

S. salivarius: *Streptococcus salivarius*

S. mutans: *Streptococcus mutans*

S. gordonii: *Streptococcus gordonii*

Na: Sodyum

K: Potasyum

Cl: Klor

HCO₃: Bikarbonat

CO₂: Karbondioksit

Mg: Magnezyum

H: Hidrojen

PO₄: Fosfat

F: Flor



ÖZET

Çetintaş İlbeyli Doğa. Çocuk Hastalarda Dental Biyofilm ve Tükürükte, Üreaz ve Arjinin Deaminaz Aktivitesinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.B.D. Uzmanlık Tezi. İstanbul.2018

Amaç: Arjinin ve üre kaynaklı alkali üretimi; biyofilm pH'sı üzerinde, ortamın dengelenmesinde ve diş çürüklerinin engellenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, aktif çürüğü bulunan ve çürüksüz çocukların dental biyofilm ve tükürüklerinde arjinin deaminaz (ADS) ve üreaz aktivitelerinin incelenmesi amaç olarak belirlenmiştir. **Gereç ve yöntem:** Çalışma 4-6 yaşlarında toplam 40 çocuk üzerinde gerçekleştirildi. Klinik incelemenin ardından çocukların tükürük akış hızı, pH, plak indeksi ve gingival indeks değerleri saptandı. 20 çürüksüz (dmft=0) ve 20 aktif çürüklü (dmf(t) \geq 4) çocuktan, tedavi öncesi ve tedavi sonrası tükürük ve supra-gingival plak örnekleri toplandı ve çocuklara 12 hafta boyunca düzenli olarak günde 2 kez floridli diş macunu kullanıldı. Çocukların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3 ay sonraki tükürük ve plak örneklerinde üreaz ve ADS aktiviteleri spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Bulgular, IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmaları ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Çürüksüz çocuklarda plak üreaz aktivitesi anlamlı derecede yüksek bulundu, tükürük üreaz aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çürüksüz çocuklarda tükürük ve plak ADS aktivitesi aktif çürüğü bulunan çocuklardan daha yüksek bulundu. **Sonuçlar:** Çürüksüz çocukların plak örneklerinde arjinin ve üre kaynaklı alkali üretiminin aktif çürüğü bulunan çocuklardan daha yüksek olduğu saptandı. Çürüksüz çocuklarda tükürük ADS aktivitesinin yüksek seviyede olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Alkali, Arjinin, Üreaz, Dental plak, Tükürük

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23611

ABSTRACT

Çetintaş İlbeyli Doğa. Investigation of the urease and arginine deiminase activity in dental plaque and saliva of children. Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics. Thesis. Istanbul.2018

Aim: Alkali generation from arginine and urea plays an important role in biofilm pH, homeostasis and in inhibiting dental caries. This study aimed to investigate the urease and arginine deiminase system (ADS) activity in dental plaque and saliva of caries-free and caries-active children. **Material and Methods:** A total of 40 children aged 4-6 years were included in this study. Oral examinations of children were performed and salivary flow rate, pH, plaque index and gingival index scores were determined. Saliva and supra-gingival plaque samples were collected from 20 caries-free (CF) children (dmft=0) and 20 caries-active (CA) children (dmf(t) \geq 4) before and after treatment, which comprised the use of a regular fluoride-containing toothpaste twice daily for 3 months. Urease and ADS activities were measured in saliva and plaque samples by quantification of ammonia produced from arginine and urea at baseline, after treatment, and 3 months post-treatment using a spectrophotometric assay. The results were analyzed using IBM SPSS Statistics 22 computer program. Shapiro-Wilk and Mann-Whitney tests were used to analyze the distribution and to determine the significance of the data. **Results:** The urease activity in plaque was significantly higher in CF children. No statistically significant differences were observed in salivary urease activity. ADS activity in saliva and plaque was also higher in CF than CA children. **Conclusions:** Caries-free children had a higher alkali generation activity by urease and ADS for plaque samples than caries-active subjects. High levels of ADS activity in saliva was related to caries-free subjects.

Keywords: Alkali, Arginine, Urease, Dental plaque, Saliva

The present work was supported by the Scientific Research Projects of Istanbul University. Project No.23611

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde diş çürüğünün multifaktöryel bir hastalık olduğu kanıtlanmıştır. Diş çürüğü, dişin mineral yapısı ve oral mikrobiyal biyofilm arasındaki fizyolojik dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Geçmişten günümüze koruyucu diş hekimliğinde süregelen gelişmelere rağmen diş çürüğü hala en sık rastlanılan oral hastalıktır. Bu durum, tüm ülkelerde epidemiyolojik bir problem oluşturmaktadır (Petersen ve ark. 2005). Bu sebeple diş çürüğünü engellemek ve tedavi etmek için yeni tedavi stratejileri araştırılmaktadır (Nascimento ve ark. 2009).

Dişlerin üzerinde kolonize olan oral bakteriler, oluşturdukları biyofilmde dinamik bir denge içerisinde yaşamaktadırlar (Burne 1998). Bu denge bozulduğunda dental biyofilmde metabolik ve bileşimsel değişiklikler meydana gelmektedir (Morou-Bermudez ve ark. 2011). Biyofilmin bileşimi, aktivitesi ve patojenik potansiyeline daha çok katkısı olduğu düşünülen faktörler ise pH ve karbonhidratlar gibi besinlerin varlığıdır (Burne ve Marquis 2000). Diş çürüğü ile ilgili çalışmalarda daha çok oral çevredeki düşük pH'nın baskın bir rol oynadığı düşünülmektedir. Biyofilmin asidik pH'a kaymasıyla, asit üreten ve aside dirençli mikroflora baskın hale gelerek dişlerin demineralizasyonuna yol açmaktadır (Featherstone 2000).

Diş çürüklerini engellemek için yapılan yeni çalışmalar, arjinin ve üre gibi tükürükte alkali üreten substratlara odaklanmaktadır. Arjinin ve üre, biyofilm pH'sının dengelenmesinde, diş çürüklerinin engellenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Gordan ve ark. 2010, Nauntofte ve ark. 2003). Biyofilmde alkali üretim potansiyelinin azalması çürük riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Çürüksüz bireylerin dental biyofilmlerinin daha alkali yapıda olduğu bildirilmiştir (Gordan ve ark. 2010, Zabokova ve ark. 2012). Dental plak ve tükürükteki başlıca alkali üretim kaynakları üreaz enzimiyle ürenin hidrolizi ve arjinin deaminaz sistem (ADS) ile arjinin metabolizmasıdır (Clancy ve ark. 2000, Morou-Bermudez ve ark. 2011, Nascimento ve ark. 2009).

Biyofilmin daha alkali hale gelmesini destekledikleri için arjinin ve üre çürüğe dirençli ürünler olarak tanımlanmışlardır (Loesche 1986). Biyofilm ve tükürükteki alkali üretimi üzerine yapılan çalışmalarda; çürüğe dirençli hastalardaki alkali üretimle

ürez ve arjinin deaminaz aktivitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Nascimento ve ark. 2009). Gordan ve ark. (2010), Streptococcus salivarius ve ürez aktivitesi arasında pozitif; S.mutans ile ADS aktivitesi arasında negatif bir ilişki gözlemlemişlerdir (Gordan ve ark. 2010). Oral biyofilmin bileşimindeki değişiklikler ortamın asiditesini arttırarak asidojenik ve asitürik mikrobiyomun büyümesi desteklemekte, S.mutans ve Laktobacillus türlerinin sayısının artması ile çürüğe duyarlılık artmaktadır (Bradshaw ve Marsh 1998). Diğer taraftan, S.sanguinis ve S.gordonii gibi amonyak üreten mikroorganizmalar demineralizasyon-remineralizasyon dengesini sağlayarak karyojenik mikrobiyomun oluşumunu engellemektedir (Nascimento ve ark. 2009, Van Wuyckhuysse ve ark. 1995). Bu nedenle, asidojenik mikrobiyoma karşı amonyak üreterek oral mikrobiyotayı stabilize eden ve asitleri nötralize eden ürez ve ADS , çürük önleyici endojen faktörler olarak düşünülmektedir (Burne ve Marquis 2000; Nascimento ve ark. 2009; Corby ve ark. 2005). Oral biyofilm ve tükürüğün bu alkalinojenik potansiyeli; diş çürüğünü önlemede ve çürüğün kontrolünde umut vaat eden bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Diş çürüğü ile biyofilm ve tükürükteki bakterilerden kaynaklanan alkali üretimi arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Bu çalışmanın amaçları;

1. Tükürük ve plaktaki, arjinin deaminaz ve ürez enzim seviyelerinin diş çürüğü ile ilişkilerinin incelenmesi,
2. Yüksek çürük risk grubundaki çocuk hastalarda uygulanan tedavi protokolünün tükürük ve plakta alkali üretimine etkisinin değerlendirilmesi,
3. Arjinin deaminaz ve ürez enzimlerinin çürük risk indikatörleri olarak kullanılabilirliğinin saptanması olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Çürüğü

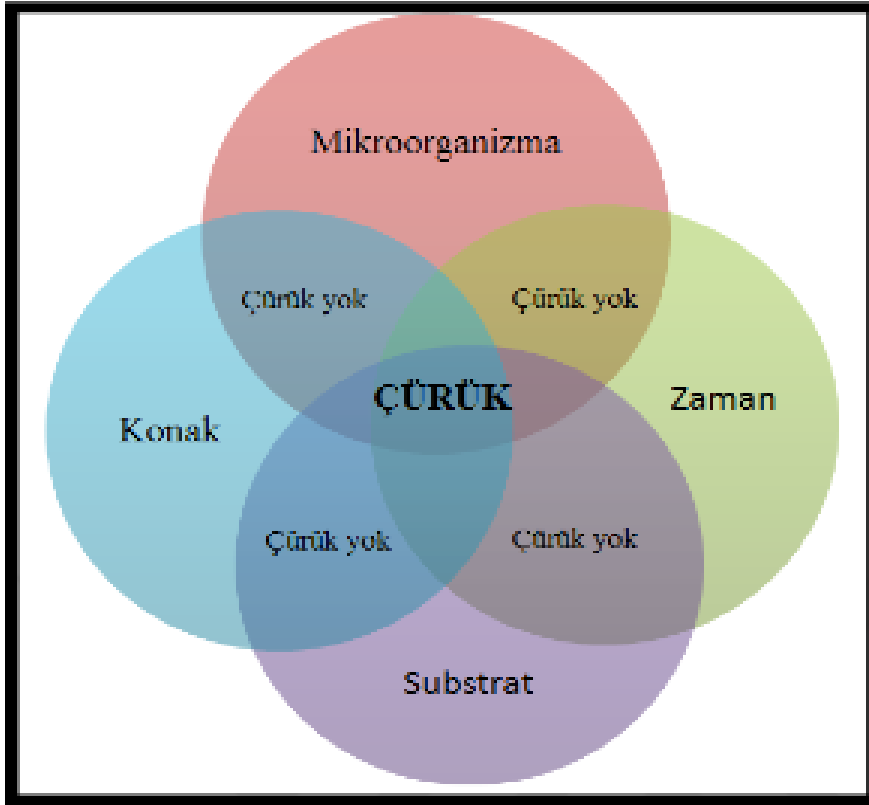
Diş çürüğü; mikroorganizmaların şeker içeren besinlerde bulunan monosakkarit ve disakkaritleri fermante etmesi sonucu oluşan asidik yan ürünlerin neden olduğu, kalsifiye dokuların yıkımı ve lokalize çözünmesi ile sonuçlanan multifaktoriyel, kronik, enfeksiyöz ve bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Roberson ve ark. 2011; Nguyen ve Martin 2008). Birçok gelişmiş ülkede diş çürüğü prevalansı geçmiş yıllara göre azalmış olsa da, günümüzde halen temel sağlık problemlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Goswami ve ark. 2012).

2.2. Diş Çürüğünün Etyolojisi

Dişin inorganik kısmının demineralizasyonu ile başlayıp organik matriksin yıkımıyla devam eden çürüğün başlaması için dört ana faktörün birarada bulunması gerekmektedir (Haris ve Gorcia 2004) :

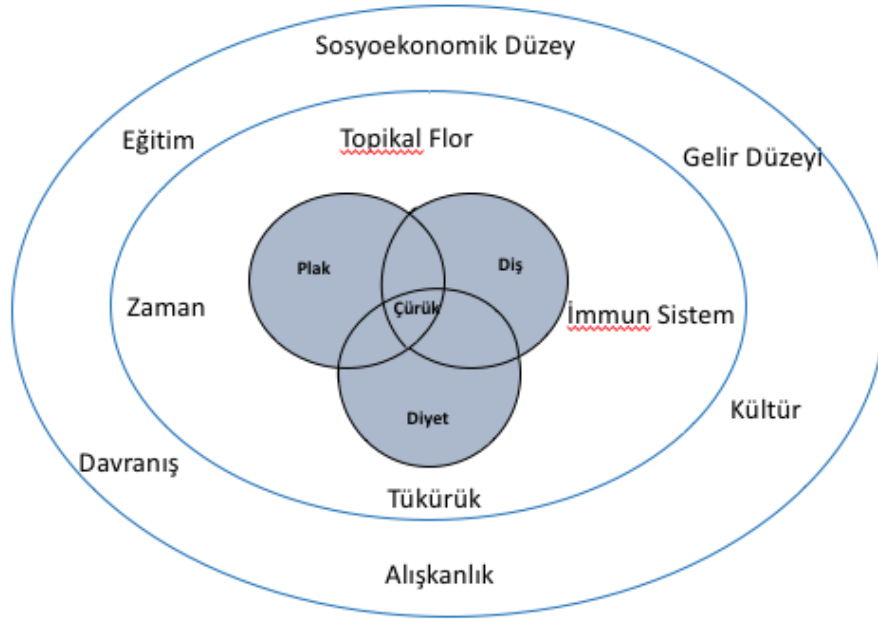
- Çürüğe Yatkın Konak (Ortam ve Dişler)
- Fermente Olabilen Karbonhidrat
- Mikroflora
- Yeterli Zaman

Bu faktörleri birbirlerini kesen 4 daire şeklinde venn diyagramı ile gösterilebilmek mümkündür. İçlerinden birinin eksikliği durumunda diş çürüğü gelişmemektedir (Şekil 2.1) (Haris ve Gorcia 2004).



Şekil 2.1: Çürükte rol oynayan ana faktörlerin ilişkisi Venn diyagramı

Daha sonraki yıllarda diş çürüğünün oluşumunda; tükürük, vücut savunma sistemi, süre, genetik ve kültürel özellikler, immunolojik, davranışsal ve çevresel faktörler, sosyoekonomik durum, eğitim seviyesi ve flor kullanımı gibi birçok faktörün de rol oynadığı bildirilmiştir (Şekil 2.2) (Haris ve Gorcia 2004; Bowden 2000).



Şekil 2.2: Faktörlerin modifiye edilmesi ile oluşan kompleks model

2.2.1. Diş Çürüğünün Oluşmasında Bireye Ait Etkenler

2.2.1.1. Dişe Ait Faktörler

Diş çürüğü oluşumunu etkileyen bileşenlerden birisi dişin kendisidir. Klinik ve laboratuvar çalışmaları diş yüzeyindeki mikrobiyal birikimin çürük nedeni olarak gerekli olduğu ama tek başına yeterli olmadığını göstermiştir. Dişlerin çürüğe karşı dirençlerinin farklı olabileceği, çürüğün oluşmasında bunun önemli bir faktör olabileceği düşüncesi ağırlık kazanmaktadır (Thylstrup ve Fejerskov 1994). Diş çürüklerinin oluşmasını dişin fiziksel özellikleri ile kimyasal özellikleri etkileyebilmektedir (Axelsson 2000). Derin pit ve fissür varlığı, dişlerin anatomik diziliminin düzgün olmaması plak retansiyonuna sebep olarak çürük gelişimine etki etmektedir (Ekstrand ve ark. 2000). Hidroksiapatit kristallerinin tipi, boyutu ve birbirlerine olan yakınlığı mine çözünürlüğünü etkilediği için ; dişin çürüğe olan direnci bu faktörlerden de etkilenmektedir (Zero 1999). Dişler sürdükleri ilk dönemde mineralizasyonlarını tamamlamadıklarından geçirgenlikleri çok fazladır. Çürüğe daha yatkınlardır. Mineralizasyonlarını tamamlamaları için gereken süre; sürekli dişlerde 3-4 yıl, süt dişlerinde ise 6-14 aydır (Mortimer 1970). Bu dönemin sonrasında apatit yapısının çözünürlüğü azalarak çürüğe karşı direnç artmaktadır (Zero 1999).

2.2.1.2. Tükürüğün Rolü

Tükürük parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezleri ile yanak, dudak, sert ve yumuşak damak ile dil mukozasına dağılmış tükürük bezleri tarafından salgılanmaktadır. İçerisinde normal ağız florasında yüksek oranda bulunan bakteriler, epitel hücreleri ve gıda artıkları bulunmaktadır (Edgar 1992). Tükürük bezlerinden salgılanan günlük tükürük miktarı ortalama 500-1000 ml'dir. Tükürüğün normal yoğunluğu ortalama 1003-1009 dyne/cm²'dir. Yüzde 99'unu su, %1'ini enzimler, mukoproteinler, serum proteinleri, glikoproteinler ve lipitler gibi organik moleküller, elektrolitler ve diğer bileşenler oluşturmaktadır. Tükürükte ayrıca az miktarda karbonhidrat, vitamin, üre, amonyak ve aminoasit de bulunmaktadır (Edgar ve O'Mullane 1990; Pearce 1991).

Tükürüğün, diş sert dokularının ve oral mukozanın bütünlüğünü korumak, çiğnemeyi kolaylaştırmak, yutma, konuşma ve sindirime yardımcı olmak gibi birçok görevi bulunmaktadır (Edgar 1992). Tükürüğün bazı özellikleri diş çürüğü oluşumunda engelleyici etkiye sahip iken, bazı özellikleri ise çürük oluşumunu kolaylaştırmaktadır (Edgar ve ark. 1994; Kleinberg 2002).

Tükürük teorik olarak dört yolla diş çürüğü oluşumunu önleyici etki göstermektedir:

- 1-Mekanik olarak temizlik yapar ve plak birikimini azaltır.
- 2-İçerdiği kalsiyum, fosfat ve flor iyonu ile minenin çözünürlüğünü azaltır.
- 3-Beslenme ve karyojenik mikroorganizmalar tarafından oluşan asiti nötralize eder ve tamponlar.
- 4- İçerdiği immunglobulin A, lizozim, laktoferrin ve laktoperoksidaz ile antibakteriyel özelliklere sahiptir (Hicks ve ark. 2003, Fejerskov 2004).

Tükürüğün diş çürüğü oluşumunu kolaylaştıran özellikleri ise; ağız içinde bakteri taşınmasına neden olması ve tükürük proteinleri ile bakterilerin diş yüzeyine yapışmasına yardımcı olmasıdır (Rudney 2000). Normalden düşük tükürük akış hızına sahip bireylerde örneğin kanser tedavisi nedeniyle radyasyon alanlarda veya Sjogren sendromunun ileri durumundaki hastalarda özellikle yaygın formda (rampant) çürükler izlenmektedir (Edgar 1992).

2.2.1.3. Çürük Yapıcı Mikrofloranın Rolü

Ağız mikroflorasında çürükle ilişkili başlıca bakteri grupları *Streptococcus mutans* (SM), *Lactobacillus* (LB) ve *Actinomyces*'lerdir (Mattos- Graner ve ark. 2000). SM; streptokokların mutasyona uğramış formudur. *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus downei*, *Streptococcus macacae*, *Streptococcus ferus mutans* streptokoklar arasında yer alır (Newbrun 1989; Marsh ve Martin 2000). SM hücreleri, yaklaşık 0,5-0,75 µm çapında, kısa ve orta uzunlukta zincirler oluşturabilen, sferik şekilli hücrelerdir. Gram (+), katalaz (-), hareketsiz ve kapsülsüz mikroorganizmalardır. Diş yüzeylerinde koloni oluşturabilirler (Hamada ve Slade 1980). Tükürük ve diş plağından en yaygın izole edilebilen mikroorganizma olan SM, çürüğün başlamasıyla ilişkilendirilmektedir (Marsh 2003b). SM'in ağızda yerleşmesi, dişlerin sürmesi ile sert dokuların ağız ortamında bulunmasıyla oluşmaktadır. Özellikle süt dişlenmenin tamamlanması ve süt molarlar arasındaki kontakların oluşmasıyla SM sayısı yüksek seviyelere ulaşmaktadır (Roeters ve ark. 1995).

SM; diş yüzeyine yüksek tutunma özellikleri, yüksek miktarda asit üretmeleri, düşük pH varlığında dayanıklı olmaları ve metabolik faaliyetlerine devam edebilmeleri özellikleri ile çürük oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar (Jayaraman ve ark. 1997). Çocukların oral florasına genellikle çocuğun annesi veya bakıcısında mevcut olan SM'ler geçiş göstermektedir (Douglass ve ark. 2008). Kötü oral hijyen, yüksek düzeyde SM varlığı, düzensiz ve sık ara öğünler gibi faktörler, çocuğun sık şeker tüketimi SM kolonizasyonda etkili faktörlerdendir (Douglass ve ark. 2008). Ancak yapılan bazı çalışmalarda SM ile enfekte olmamış bireylerde de çürük gözlenirken, bazı çalışmalarda da SM enfeksiyonu görülen bireylerde çürük gözlenmemiştir (Beighton 2005).

Lactobacillus (LB); gram (+), katalaz (-), spor oluşturmayan çubuklardır. Özellikle dil üzerinde kolonize olmaktadır (Thenisch ve ark. 2006). Ağız boşluğunda ve çürük lezyonunda rastlanılan *Lactobacillus* türleri; *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus viridescens*' dir. Bunlardan *L.acidophilus* ve *L.casei* karyojenik özellikleri nedeniyle diş hekimliği açısından önem taşımaktadırlar. LB asidojeniktir ancak diş yüzeyine afiniteleri yoktur. Bu nedenle çürüğün başlangıç aşamalarından çok, ilerlemesinde etkilidirler. Çürüksüz ağızlarda kolonize olamazlar. Glikoz

metabolizmasının son ürünü olan laktik asiti üretirler. Yaygın çürük lezyonları, protez, ortodontik aparey kullanımı ile ağızda retansiyon alanlarının ve karbonhidrat tüketiminin artması ile doğru orantılı olarak sayılarının da arttığı görülmektedir (Erganiş ve Öztürk 2003).

Actinomycesler; gram (+), katalaz (-) spor oluşturmeyen filamentöz bakterilerdir. Oral kaviteden Actinomyces odontolyticus, Actinomyces israelii, Actinomyces viscosus, Actinomyces naeslundii, Actinomyces arbovis gibi türleri izole edilmiştir. Çürük oluşumunda etkili türleri A. viscosus ve A. naeslundii'dir. Glikozu fermente ederek laktik asit üretmektedirler. Özellikle kök çürüğü ve periodontal yıkımdan sorumlu tutulmaktadır (Newbrun 1989).

2.2.1.4. Dental Biyofilmin Rolü

Diş çürüklerine neden olan SM, LB türleri, Actinomyces türleri ve mantarlar gibi endojen ağız mikroorganizmalarının büyük çoğunluğu dental biyofilm içerisinde bulunmaktadır (Zero 1999). Çevresel koşullara bağlı olarak karyojenik bakteriler tarafından oluşturulan dental biyofilmin, diş yüzeyinin bütünlüğünü bozduğu dolayısı ile çürük gelişimini doğrudan etkilediği kabul edilmektedir (Thylstrup ve Fejerskov 1994, Marsh 1999). Dental biyofilmin karyojenik gücünün düşmesinde, tükürüğün olduğu kadar alınan proteinden zengin gıdaların da rolü vardır. Protein, yağ, kalsiyum, fosfat içeren yiyecekler çürük aktivitesini azaltmaktadır. Protein ağırlıklı gıda ile beslenenlerde tükürükteki üre düzeyi yükselmektedir ve buna bağlı olarak tükürüğün tamponlanma kapasitesi artmaktadır. Protein ve yağ içeren diyetle beslenenlerde ise çürük aktivitesinin azaldığı bildirilmesine rağmen, her protein veya yağın çürüğün oluşmasını aynı derecede önleyici özelliğe sahip olmadığı da anlaşılmıştır (Mundorff-Shrestha ve ark. 1994).

2.2.1.5. Ağız Ortamının Rolü

Oral hijyen, diş yüzeyinde oluşan plağın, ağız dokularındaki yiyecek artıklarının ve bakterilerin uzaklaştırılmasını kapsayan bir prosedürdür. Kötü oral hijyen çürük oluşumu için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Grindefjord ve ark. 1995). Karbonhidrat içeriğinden zengin diyet, kötü ağız hijyenine sahip bireylerde çürük oluşumu açısından önemliken, aynı diyet düzenli ağız bakımına sahip bireylerde zayıf etkili bir risk faktörü olabilmektedir (Edgar ve O'Mullane 1990).

2.2.1.6. Sistemik Hastalıkların Rolü

Tükürük bezi fonksiyonlarını etkileyen sistemik hastalıklar, metabolik bozukluklar, ilaçlar, radyoterapi uygulamaları ağız kuruluşuna neden olmaktadır. Tükürük akış hızının azalması da çürük oluşumuna katkıda bulunarak çürük riskini arttırmaktadır (Dawes 2004; Edgar ve O'Mullane 1990).

2.2.2. Diş Çürüğünün Oluşumunda Dış Etkenler

2.2.2.1. Beslenme ve Diyetin Rolü

Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde, rafine edilmiş karbonhidrat kullanımı artmaktadır. Bunun sonucu olarak doğal besinlerin yerini zamanla işlenmiş gıdaların almaya başladığı gözlenmektedir. Bu durum sonucu diş çürüğünden etkilenmiş birey sayısında büyük bir artış olduğu bildirilmektedir (Thylstrup ve Fejerskov 1994; Hicks ve ark. 2003). Fermante olabilen karbonhidratların tüketim sıklığı diş çürüğü ile ilişkilidir. Bu ilişkinin gücü florür gibi etkenlerin varlığıyla değişikliğe uğramasına rağmen çürük oluşum sürecinde diyet önemli bir etkidir (Newbrun 1989; Zero 1999). Bireyin günlük diyetindeki yiyecek ve içecekler, mine yüzeyini etkilediği ve mikroorganizmalar tarafından substrat olarak kullanıldığı için çürük oluşumu açısından lokal etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. SM düzeyi yüksek olmasına rağmen bazı çocuklarda çürük bulunmadığı gözlenmiştir. Bu da bakterilerin tek başına çürük için yeterli olmadığı ve SM'nin ancak sakkaroz varlığında diş yüzeylerinde kolonize olabildikleri, dolayısı ile karyojenik diyetin diş çürüğü oluşumunda önemi rol oynadığı belirtilmiştir (Milgrom ve ark. 2000; Mattos-Graner ve ark. 2000). 1945-1953 yılları arasında İsveç'te 964 mental retarde bireyde yapılan Vipeholm çalışması diyet-çürük ilişkisini inceleyen kapsamlı çalışmalardan birisidir. Bu çalışmanın sonucunda, öğün araları ve öğünde yüksek şeker tüketiminin çürük artışına yol açtığı, yüksek oranda sadece öğünlerde alınan şekerin ise daha az çürük artışına neden olduğu saptanmıştır. Ancak çürük aktivitesindeki artış kişiden kişiye değişmektedir. Şekerli yiyeceklerin kısıtlanması ile çürük aktivitesindeki artışın azaldığı, ancak şeker tüketimi kısıtlanmasına rağmen ağızda çürük lezyonları görülebildiği saptanmıştır (Steckseen ve Blinks 1987)

Diyet analizi; beslenme alışkanlıkları, karbonhidratların tüketilme miktarı, sıklığı, öğün sayısı ve kullanım şekli dikkate alınarak yapılmalıdır. Klinik olarak çürük

riskinin yüksek olduğu düşünölen bireylerde diyet analizi çürük riski belirlenmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Diyet analizi kişinin hangi besinleri ne miktara ve sıklıkla aldığı ile ilgili veriler toplanarak yapılmaktadır. Bu amaçla 24 saatlik veya 3-7 günlük besin alımını ve besin alım sıklığını kaydetme yöntemleri kullanılmaktadır (Axelsson 2000).

2.2.2.2. Sosyoekonomik Faktörler ve Davranışın Rolü

Oral hijyenin sağlanmasında beslenme alışkanlıkları ve düzenli diş fırçalama alışkanlığı önemlidir. Bu alışkanlıkların kazanılmasında kişinin bulunduğu sosyal ortam çok önemlidir ve çocukluk döneminde kazanıldığında daha kalıcı olmaktadır. Çalışmalarda, ailenin sosyoekonomik durumunun, eğitim seviyesinin, oral hijyen ile ilgili bilgi düzeyinin, oral hijyen alışkanlıklarının, çocukların çürük prevalansı ve insidansını etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle, sosyoekonomik durumun çürük prevalansı ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Anderson 2002; Powell 1998b). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan topluluklarda çürük prevalansının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Anderson 2002; Reich ve ark. 1999).

2.2.2.3. Zaman

Uygun ortam, uygun substrat ve bu substratı fermente edebilen mikroorganizmaların varlığında, ortamda oluşan asidin diş sert dokusunun yıkımına neden olan olaylar zincirini başlattığı bilinmektedir. Ancak demineralizasyonun oluşturulabilmesi için belli bir süreye ihtiyaç vardır (Zero 1999). Yapılan çalışmalar plak pH'sının karbonhidrat alınımından 30 dakika süreyle karyojenik seviyede kaldığını nötral pH'ya ulaşması için atıştırmadan sonra en az 30 dk geçmesi gerektiğini göstermiştir. Demineralizasyondan kavite oluşumuna geçmesi için de belirli bir zamanın geçmesi gerekmektedir. İlk çözünmeden kavite oluşumuna kadar geçen süre 18-24 ay arasında değişen bir zaman aralığıdır (Hicks ve ark. 2004).

2.3. Dental Biyofilm

2.3.1. Biyofilm Nedir?

Film sözcüğü yüzeyi kaplayan ince bir tabakayı tanımlamaktadır. Biyofilm ise bu tabakayı oluşturan maddenin biyolojik bir materyal olduğunu belirtir (Aydın 2004). Bir yüzeye yapışarak, belirli bir yapısal bütünlük içerisinde toplu halde yaşayan ve

birbirleriyle haberleşerek varlıklarının devamı için gerekli işlevlerin yerine getirilmesini sağlayan bakterilerin oluşturduğu karmaşık bir organizasyondur. Bakteriler biyofilm oluşturduktan sonra o yüzeyden hafif durulama ile uzaklaştırılmazlar. Biyofilmler, yüzeye yapışmış durumda bulunan ve içerisinde mikroorganizmaların bulunduğu homojen bir tabakadan ibaret değildir. Yapılan çalışmalar, biyofilmlerin içindeki bakterilerin belirli bir yapıya sahip, koordinasyon yeteneği bulunan fonksiyonel toplulukların oluşturduğu biyolojik sistemler olduğunu ortaya koymuştur (Davey ve O'toole 2000).

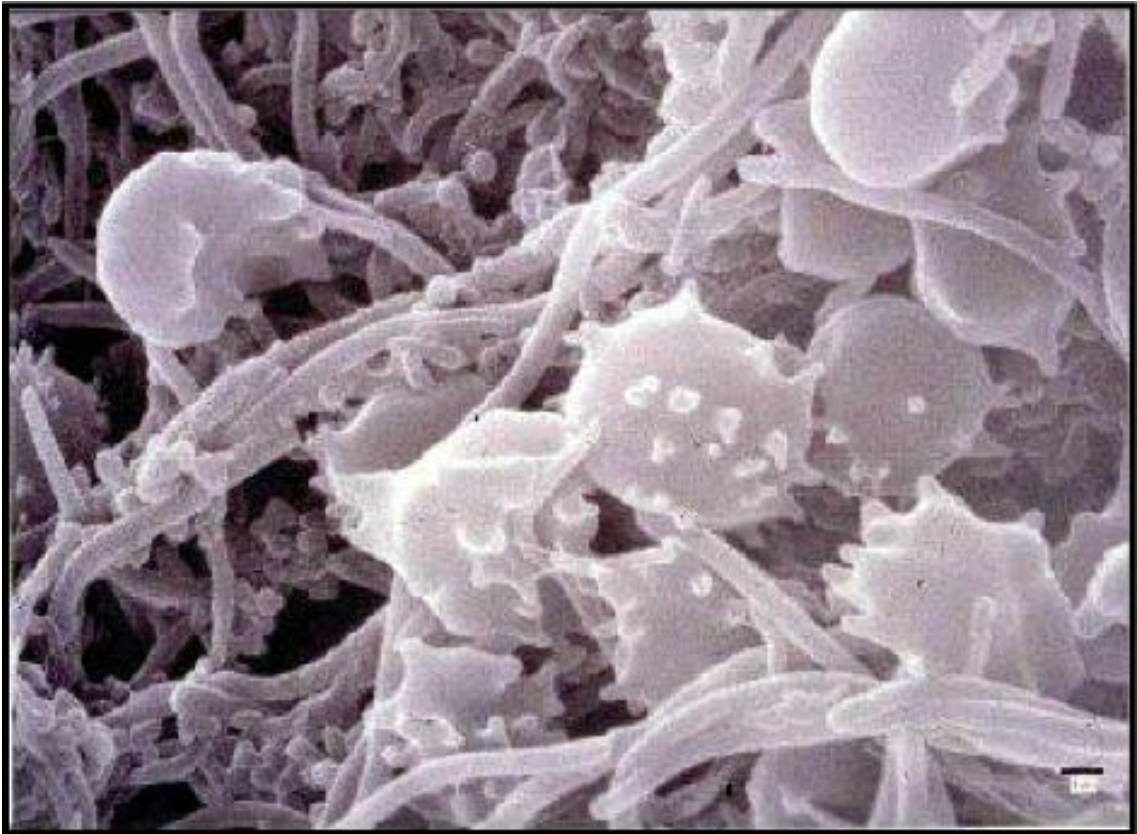
Bakteriler biyofilmde, ekstrasellüler polimerik maddeler olarak da bilinen ve bir dizi polisakkarid, nükleik asit ve proteinden oluşan çamur benzeri bir matriks içerisinde gömülü olarak bulunmaktadır (Post ve ark. 2004).

Biyofilm içerisinde yaşayan mikroorganizmalar tarafından sentezlenen polisakkaridler biyofilmin ana ekstrasellüler komponentini oluşturmaktadır. Biyofilmler ekstrasellüler matriksleri içerisinde yaşayan organizmaya bağlı olarak farklı özellikler taşıyabilmektedir. Örneğin gram negatif bakterilerin nötral veya polianyonik biyofilmler oluşturduğu; gram pozitif bakterilerin ise katyonik matriksler oluşturduğu bilinmektedir (Çiftçi 2005). Biyofilmler, matriksleri içerisinde yaşamlarını sürdüren hücrelere esansiyel besinlerin ve oksijenin taşınmasına imkan tanıyan 'su kanallarına' sahip, çok tabakalı heterojen bir yapıya sahiptirler. Tam hidrate ve canlı biyofilm volümlerinin %15 hücre, %85 matriks materyali tarafından oluşturulduğu ve hücrelerin matrikslerinin çevrelediği farklı yüksekliklerdeki 'kuleler' veya 'mantarlar' içerisinde buldukları bildirilmiştir (Donlan ve Costerton 2002).

2.3.2. Dental Biyofilm Oluşumu

Kompleks ve dinamik mikrobiyal ekosistem olarak tanımlanan dental biyofilm diş çürüklerinin ve periodontal hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. (Bowden 1997). Marsh and Bradshaw dental biyofilm oluşum sürecini; bakterilerin yapışması, gelişimi, uzaklaşması ve tekrar yapışması olaylarının aynı anda yaşandığı dinamik bir süreç olarak tanımlamışlardır (Marsh ve Bradshaw 1995). Ağız, bakterilerinin canlı kalabilmesi ve yapışması için önemli bir ekolojik faktördür. Tükürük ağız ortamı sıcaklığını 35 - 36°C, pH'sını 6.75 - 7.25 olacak şekilde ayarlar ve bu durum da çoğu mikroorganizmanın gelişimi için gereken ortamı sağlar (Marsh

2003a; Scannapieco 1994). İnsanda sadece ağız ortamı, diş gibi yüzeyler içerdiği için biyofilm oluşumuna oldukça yatkındır. Yalnızca, mukoza yüzeylerinde bakteriyel tutunma zayıftır. Diş yüzeyleri ise mikrobiyal gelişim için idealdir ve farklı mikroorganizmaların gelişimi yüzeyin fiziksel ve biyolojik özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Aproksimal ve gingival yüzeyler çiğneme kuvvetlerinden, tükürük akışı ve ağız hijyeni gibi fonksiyonlardan uzak kalmaktadır. Düz yüzeyler ise çevreyle birebir ilişki içindedir ve sınırlı sayıda bakteri bu yüzeylere uyum sağlayabilmektedir. Pit ve fissürler de dış ortamdaki kuvvetlerden uzak kalabilmekte ve besin gömülmesine biyofilmin oluşmasına yatkınlık göstermektedir (Marsh 2003a; Overman 2000).



Şekil 2.3: Dental biyofilmde mikroorganizmalarının çeşitliliğini gösteren tarama elektron mikroskobu (Quirynen ve ark. 2006).

Dental biyofilm yüzlerce bakteri içermesi nedeniyle kısmen karışık bir yapıya sahiptir (Bowden ve Li 1997; Davey 2000; Overman 2000). Her mikroorganizma biyofilm oluşturmayabilir. Bazıları özel koşullar altında biyofilm oluşturmaktadır. Örneğin *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguis*'in biyofilm oluşturması için ortamda 250 mM'dan fazla glukoz bulunması gerekmektedir. *S.salivarius* ve *Actinomyces*'ler biyofilm oluşturmak için en az 500 mM galaktoza gereksinim

duyarlar. Kandidalar blastospor fazındayken sthatherin ile biyofilm başlatırlar (Aydın 2004). Diş yüzeyine yapışabilen bakterinin biyofilm formasyonu için genetik bir bilgi gerekmektedir. Bu genetik bilgi, bakteri DNA'sında bulunmaktadır. Örneğin Streptococcus mutans'ın biyofilm formasyonu brpA geni tarafından kodlanmaktadır. Bu gen, diş sert dokularına yapışan 406 aminoasitlik adezin yapısındaki protein olan BRP (Biofilm Regulatory Protein)'i kodlar (Aydın 2004; Hajishengallis ve Michalek 1999). Deneysel olarak brpA geni inaktive edilmiş S.mutans türleri biyofilm oluşturmamaktadır. Bu genin BRP sentez ettirebilmesi için karmaşık induksiyon mekanizmaları vardır. Ortamdaki sakkaroz varlığı, pH, ısı gibi dış etkiler, bu bakterinin otoindükleyici (AI-2) üretmesine ve bu genin BRP kodlamasına neden olmakta ya da aynı kromozom üzerindeki luxSSm geni tarafından tetiklenmektedir. Başka bakteriler başka mekanizmalar ile biyofilm oluşturmaktadırlar (Aydın 2004).

Dental biyofilm oluşumu belli bir sıra içermektedir. Dişler sürer sürmez ya da temizlendikten hemen sonra tükürük ve bakteriler tarafından salgılanan bazı molekülleri içeren bir film tabaka oluşmaktadır (Marsh 2003a). Bu film tabakaya '**kazanılmış diş pelikılı**' adı verilmektedir. Kazanılmış diş pelikılı, çoğunlukla prolinden zengin protein içeren tükürük bileşenlerinden oluşan organik bir mine örtüsüdür ve mineyi asit ataklarına karşı korumaktadır. Diş yüzeyindeki pelikıl, tükürük proteinleri ve glikoproteinlerden meydana gelir ve aynı zamanda içeriğinde immunglobulinler (IgA, IgG, IgM) ve enzimler (lizozim, amilaz) bulunmaktadır. Pelikıl, farklı bakteri türlerinin yapışması için gereken spesifik reseptörleri içermektedir. Pelikılın içeriğini çoğunlukla tükürükteki moleküller oluşturmaktadır. Pelikıl, ağız içerisinde bulunan fizyolojik sıvılardan da kaynağını alabilmektedir (Vitkov ve ark. 2004). Oral bakteriler sıklıkla Tip I (bazen Tip II) fimbriyalarıyla diş yüzeyine ve/veya adezinleriyle yüzeydeki pelikıla tutunurlar (Sönmez 2004; Marsh 2003a). Actinomyces'ler ve S.mutans en erken tutunanlardır. Biyofilm oluşumu yanak ve mukoza yüzeyinde oluyorsa ilk önce Leptothrischia buccalis ve Streptococcus salivarius tutunmaktadır (10-15 bakteri/epitel hücresi). Daha sonra sayı ve çeşitlikleri artmaktadır. Bu bakteriler yapıştıkları yüzeyde mikrokoloniler oluştururlar. Her bir mikrokoloni genellikle saf bakteri kümeleridir. Bu safhadaki biyofilmler aralıklı olarak yerleşen bakteri kolonileri gibidir. Film tabaka içindeki bakteriler bakteriyel adezin ve reseptörler sayesinde moleküler ilişki kurarak spesifik, güçlü bir bağlantı oluştururlar. Erken kolonize olan bakteriler gelişirler ve

ortam koşullarını diğer bakteriler için (ör. anaerop) uygun hale getirirler. Bu bakteriler yapışmış olan bakterilere adezin-reseptör mekanizmasına benzer şekilde (koagregasyon ya da koadezyon) bağlanırlar. Biyofilmdeki bakterilerin bağlanması koagregasyon adı verilen hücreler arası iletişimle olmaktadır. Koagregasyon, genetik olarak farklı olan bakterilerin birbirini tanıması ve yapışması olarak tanımlanmıştır (Hajishengallis ve Michalek 1999; Marsh 2003a). Adezin tabaka kalınlaşarak bakteri kümelerini içerisine alır ve bir örtü gibi kuşatır. Biyofilm üzerine dışarıdan yeni bakteriler eklendikçe, ölen bakteriler diğerleri tarafından besin maddesi olarak kullanılmaya başlanır. Böylece, biyofilm tabakası giderek kalınlaşmakta, plak adı verilen zirveye ulaşmaktadır (Aydın 2004; Davey 2000). Plak halini alan biyofilm topluluğu, eğer zarara uğramazsa 2-3 hafta içerisinde gelişmektedir ve 50-100 µm kalınlığa ulaşmaktadır (Donlan 2002).

Dental biyofilm gelişimi :

- . Pelikül oluşumu
- . Tek bakteri hücrelerinin yapışması (0-4 saat)
- . Yapışmış bakterilerin çoğalması ile farklı mikrokolonilerin oluşması (4-24 saat)
- . Mikrobiyal agregasyonla artan tür sayısı ve mikrokolonilerin büyümesi(1-14 gün)
- . Olgun plağın oluşması (2 hafta veya daha uzun sürede) olarak

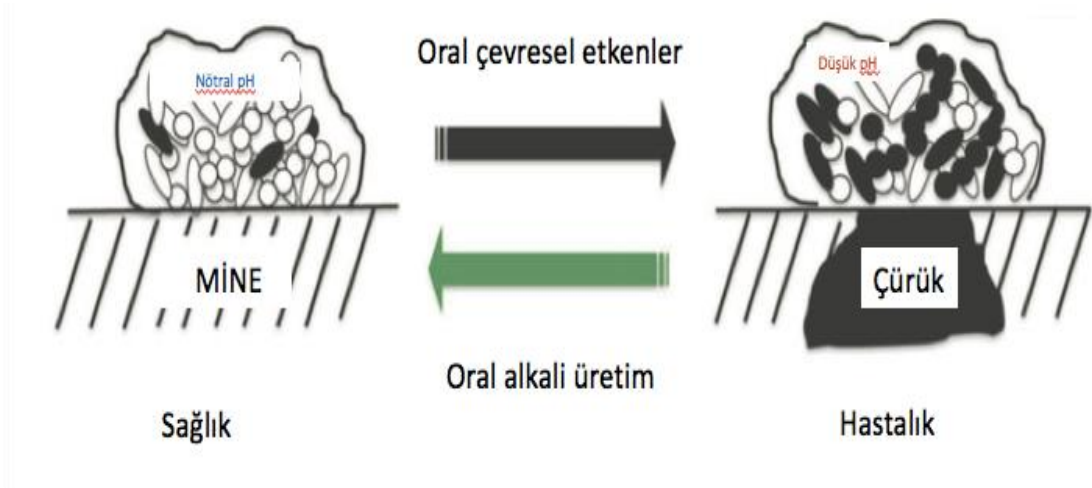
sıralanabilmektedir (Roberson ve ark. 2011).

2.3.3. Dental Biyofilm-Alkali Ortam İlişkisi

Oluşan biyofilmin, oral hastalıkta da ve sağlıkta da önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Örneğin dental biyofilm pH'sının düşük olması, oral biyofilmdeki kompleks mikrobiyal toplulukların metabolik değişimleriyle açıklanabilmektedir (Becker ve ark. 2002; Bretz ve ark. 2005). Asit üretimindeki artışla biyofilm pH'sının düşmesi, dengenin demineralizasyon yönüne kaymasına ve çürük lezyonlarının başlamasına yol açabilmektedir (Ten Cate 1990). Çürük gelişimi için dental biyofilm pH'sının asidik hale gelmesi gereklidir. Diyetle alınan karbonhidratların oral bakteriler

tarafından oluşturulan glikolitik işleyişi sonucu diş çürüğü oluşmaktadır (Stephan 1944). Çürük aktif bireylerin dental biyofilm pH'sı çürük inaktif bireylerinkinden ortalama olarak daha düşük değerdedir. Buna ek olarak, çürüksüz bireylerin dental biyofilmi daha fazla remineralizasyon kapasitesine sahiptir. Bu fark, çürük inaktif bireylerin dental biyofilminin aktif çürüklü bireylere oranla daha yüksek miktarda amonyak konsantrasyonuna sahip olmasıyla ilişkilidir (Margolis ve ark. 1988).

Dental biyofilmdeki bakteriyel metabolik aktivite, karyojeniteye neden olabildiği gibi alkali ortam oluşturulmasında da karşımıza çıkmaktadır. Çürüksüz hastaların dental biyofilminin remineralizasyon yeteneğine sahip olması; amonyak konsantrasyonunun çürük sayısı fazla olanlara göre daha yüksek seviyede bulunmasıyla ilişkilidir. Oral biyofilmde nötral pH'ın çürük gelişimini engelleyebileceği öngörülmektedir. Dental biyofilmdeki amonyak (alkali) üreten bakteri topluluğu asidik koşullara karşı koruma sağlamakta ve diş sağlığıyla güçlü bir ilişki göstermektedir (Burne ve Marquis 2000). İn vitro ve klinik araştırmalar dental biyofilmde alkali üretiminin diş çürüğünün önlenmesinde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (Nascimento ve ark. 2009; Shu ve ark. 2007). Dental biyofilmde alkali üretiminin çürük koruma stratejisi olarak belirlenmesinde iki faktör rol oynamaktadır (şekil2.4).



Şekil 2.4: Dental biyofilmdeki alkali üretiminin çürükten korunmadaki rolü (Liu ve ark. 2012)

Birincisi dental biyofilm pH'sını direkt olarak yükselterek dengenin remineralizasyon yönüne kaymasını sağlamak; ikincisi alkali ortamı seven sağlıklı ilişkili olan bakterilerin varlığını desteklemektir (Liu ve ark. 2012).

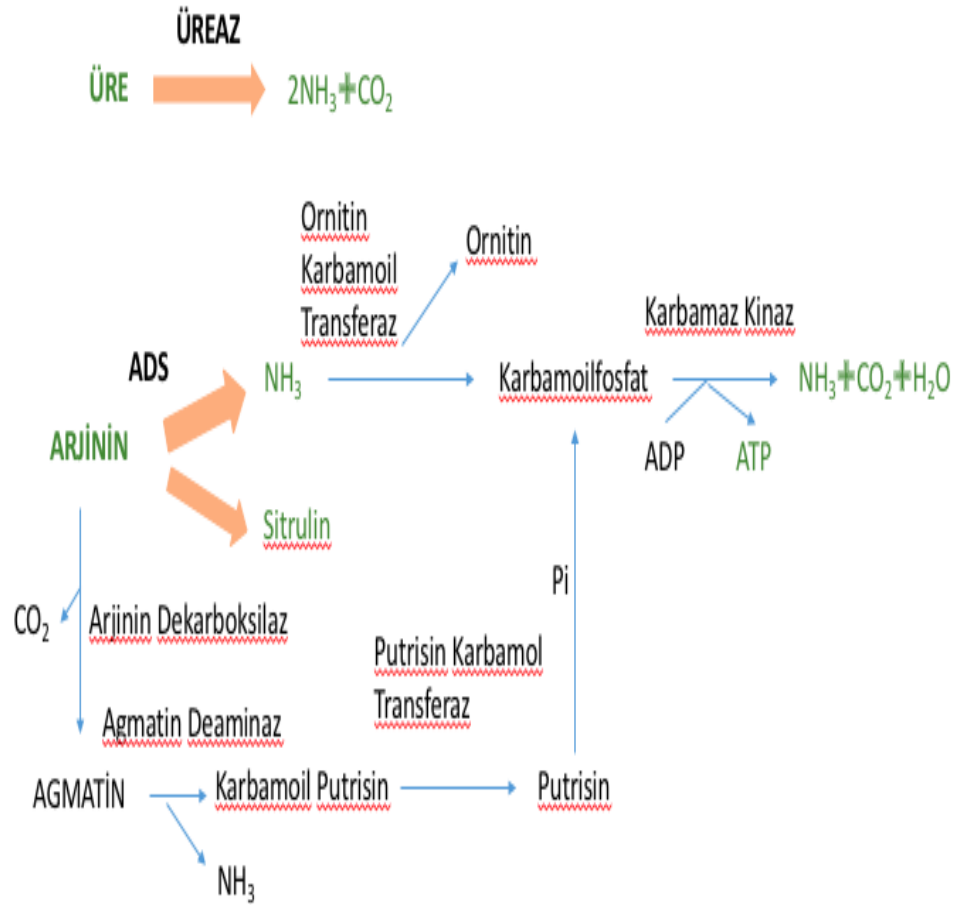
2.4. Dental Biyofilmde Alkali Üretiminin Birincil Kaynakları

Dental biyofilmde alkali üretiminin 2 primer yolu bulunmaktadır:

- Üreaz enzimiyle ürenin hidrolizi
- Arjinin deaminaz sistem (ADS) ile arjininin metabolize edilmesi (Burne ve Marquis 2000; Clancy ve ark. 2000).

2.4.1. Üreaz Enzimiyle Ürenin Hidrolizi

Üre, oral kavitedeki alkali üretimi için temel substratı oluşturmaktadır. (Burne ve Marquis 2000). Tükürükte ve dişeti oluğu sıvısında ($3-10 \text{ mmol L}^{-1}$) serumdaki konsantrasyonuna eşdeğer olarak bulunmaktadır (Golub ve ark. 1971). Üre, bakteriyel üreazlarla amonyak ve CO_2 'e dönüştürülmektedir (Clancy ve ark. 2000) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Oral kavitedeki alkali üretim yolları (Liu, Nascimento ve Burne 2012)

Üreaz ise, üre ve nitrojenin olduğu çevresel faktörler varlığında bakteriler tarafından salınan bir enzimdir (Moblely ve ark. 1995). Oral bakterilerin küçük bir alt kümesi tarafından üreaz oluşturulmaktadır. Bu alt küme *Streptococcus salivarius*, *Actinomyces naeslundii* ve oral *Haemophilus*'den oluşmaktadır (Chen ve ark. 2000 ; Morou-Bermudez ve ark. 2000; Liu ve ark. 2006). *In vitro* çalışmalar, *S. salivarius*'tan üreaz salınımının pH, glikoz gibi çevresel faktörlerden etkilendiğini göstermiştir (Chen ve ark. 1998). Bu organizmalardaki üreaz salınımı nötral pH ve düşük şeker konsantrasyonlarında baskılanmaktadır. Ancak glikoz varlığı ve pH'ın düşmesine yanıt olarak üreazın salgılanmasının arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Burne

ve Marquis 2000).

2.4.2. Arjinin Deaminaz Sistem (ADS) ile Arjininin Metabolize Edilmesi

Arjininden amonyak üretiminin oral mikro çevreyi alkali hale getirdiği bilinmektedir (Burne ve Marquis 2000). Arjinin tükürüğün doğal bir komponentidir. Salgılanan tükürükte serbest arjinin konsantrasyonu yaklaşık olarak $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ kadar bulunmaktadır; proteaz ve peptidazlardan salınmaktadır (Van Wuyckhuysse ve ark. 1995). Arjinin oral kavitede, primer olarak arjinin deaminaz system (ADS) tarafından ornitin, amonyak ve CO_2 ' e yıkılmaktadır (Şekil 2.5). Arjinin deaminaz sistemi "asit tolerans cevabı" olarak da bilinmektedir. Asit tolerans cevabı, bakterilerin tepkisini ifade etmektedir.

Arjinin deaminaz pozitif bakteriler normal ağız florasında bulunabilen, sert ve yumuşak dokulara kolonize olabilen, içlerinde Streptococcus sanguinis, S. gordonii, S. parasanguis ve S. mitis'in olduğu bir gruptur (Huang ve ark. 2015; Burne ve Marquis 2000). Bazı Lactobacillus ve Actinomyces türleri diğer Streptococcuslar ve bazı oral spiroketler de arjinolitik olarak tanımlanmaktadır (Burne ve Marquis 2000; Liu ve ark. 2012). ADS; arjinin deaminaz, ornitin karbamiltransferaz ve karbametkinazdan oluşmaktadır (Clancy ve ark. 2000). Arjininin, ADS ile parçalanması sonucu ortam pH' sı alkalen olmakla birlikte üreazla ürenin yıkımından farklı olarak bakteriler için eş zamanlı ATP üretimi de gerçekleşmektedir (Liu ve ark. 2012; Burne ve Marquis 2000).

ADS, önemli sayıda fizyolojik fonksiyona sahiptir:

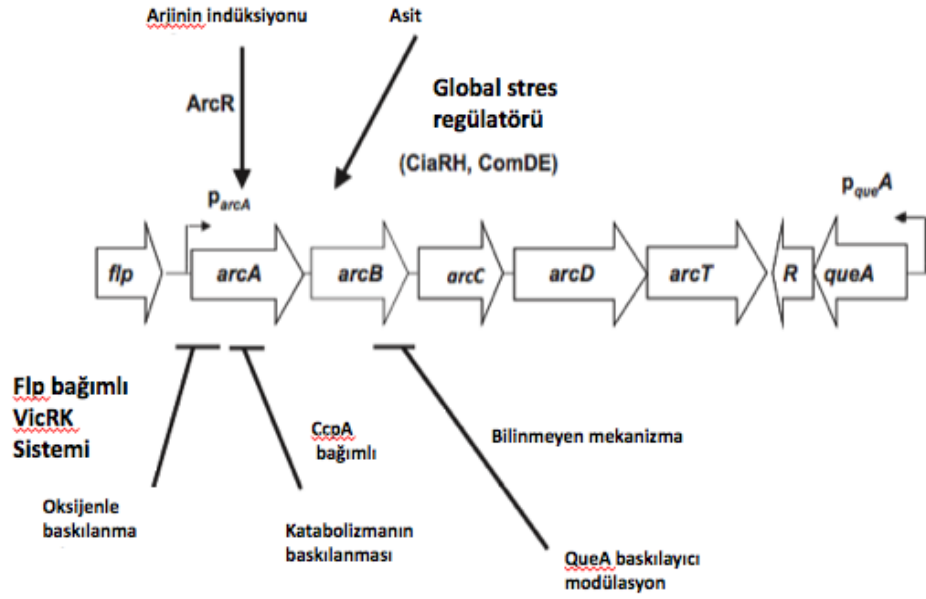
1. pH dengesine katkıda bulunmaktadır. Amonyak üretimiyle pH'ı düzenleyerek oral mikrobiyal ekosistemde önemli bir rol oynamaktadır (Huang ve ark. 2012).
2. Oral biyofilmdeki bakterileri düşük pH'nın zararlı etkisinden koruyarak yaşamlarını sürdürebilmelerini sağlamaktadır (Marquis ve ark. 1987).
3. Bakterilerin büyüme ve gelişimleri için gerekli ATP'yi sağlamaktadır (Liu ve Burne 2009).

Agmatin katabolizmasının da oral biyofilm ekolojisi üzerinde önemli bir etkisi vardır; ancak arjinin ve üre metabolizmasına benzememektedir (Liu ve ark. 2012).

Agmatin, dental biyofilmdeki arjininden arjinin dekarboksilaz enzimi aracılığıyla üretilmektedir. Ancak pirinç, süt, bira gibi gıdalarda da doğal olarak bulunmaktadır (Sakakibara ve Yanagisawa 2003). Agmatinin kullanımı için birincil yol ADS'ye benzeyen agmatin deiminaz sistemdir (AgDS). Reaksiyonun sonucunda putresin, amonyak, CO₂ ve ATP üretilmektedir (Şekil 2.5). Bakteriye genom çalışmaları üzerine yapılan araştırmalarda AgDS'nin *S.mutans*, *S.sobrinus*, *S.downei*, *S.rattus*, *S.uberis*, *S.mitis* ve *S.cricetus*, *Lactobacillus salivarius* ve *L.brevis* bakterilerinde olduğu görülmektedir. Bu türlerin çoğu diş çürükleri ve AgDS'nin aktivasyonu ile ilişkilidir (Griswold ve ark. 2009). ADS ve üreazın aksine, AgDS'nin oral biyofilm pH'sını etkilemek için yeterli miktarda alkali üretilmediği varsayılmaktadır. Daha ziyade, AgDS'nin ATP ve amonyak üretmediği; yalnızca bakterinin sitoplazmik pH'ını yükselttiği görülmüştür. Bakterilerin düşük pH değerlerinde karbonhidratları katabolize etmelerine devam edebilmeleri için bakterilerin sitoplazmik pH'larını yükselttiği görülmüştür (Griswold ve ark. 2004). Ayrıca, melolaktik fermantasyon (MLF) yoluyla malat metabolizmasının dental biyofilmde oluşan asidin derecesini azaltmak için bir başka yol olduğu belirtilmektedir. MLF vasıtasıyla L-Malat, malolaktik enzim tarafından L-laktat ve CO₂'ye katabolize edilmektedir (Sheng ve ark. 2010) (Şekil 2.5). MLF amonyak üretmese de sentetik modda F1 VE F0 fazlarında ATPaz enzimiyle birlikte ATP üretimini desteklediği için sitoplazmik alkalizasyona katkısı olduğu düşünülmektedir (Sheng ve Marquis 2007).

2.5. Alkali Üretiminin Genetiği ve Düzenlenmesi

Üreaz, nikel içeren oligomerik yapıda bir enzimdir. Biyosentezi için en az yedi gen tarafından kodlanması gerekmektedir. Üreaz apoenzimleri olan alfa beta gama alt ünitleri ureC- A ve B genleriyle kodlanırlar. Alt birimler aktif bölge tarafından koordine edilen altılı nikel iyonlarıyla oligomerik kompleks şeklinde birleştirilirler. Üreazın biyosentezine gerekli olan nikel ve CO₂ nin katılmasını ise adı UreDEFG olan dört ek gen kodlamaktadır (Park ve ark. 1994). Oral bakteriyel üreazın düzenlenmesi ise birçok faktörle gerçekleşmektedir (Liu, Hu ve ark. 2008). Bazı bakterilerde üreaz gen transkripsiyonu nötral pH'da baskılanmaktadır. Ancak asidik ortam ve karbonhidrat varlığında üreaz genleri aktif hale gelmektedir (Liu, Hu ve ark. 2008; Chen ve ark. 1998; Liu ve ark. 2007).



Şekil 2.6: S.gordonii'deki ADS düzenlenmesi (Liu ve ark. 2012)

Operon, birçok genin biraraya toplanmış halidir ve ADS'i kodlayan genler operon şeklindedir (Şekil 2.6) (Barcelona-Andres ve ark. 2002; Dong ve ark. 2002). Arjinini hidrolize ederek sitrulin ve amonyağı oluşturan arjinin deiminaz enzimini *arcA* geni kodlamaktadır. *ArcB* geni se, katabolik ornitin karbamyltransferazı kodlar. O da; sitrulinu ornitin ve karbamoylfosfata çevirir. *ArcC* geni katabolik karbamate kinazı kodlar. O da; fosfat grubunu karbamoylfosfattan ADP'ye transfer eder (ATP, CO₂ ve amonyak üretimi için). Aynı operonda kodlanan *arcD* geni ise arjinin/ornitin antiporter'ında görevlidir. Çoğu organizma bunu barındırmaktadır. Arjinin aminopeptidaz ve transkripsiyonel düzenleyiciler sıklıkla ADS gen kümeleriyle kodlanırlar (Zuniga ve ark. 1998; Dong ve ark. 2002). ADS gen kümesindeki *queA* homologuyla ilişkili tek ADS pozitif bakteri *S.gordonii*'dir. *QueA*, ADS transkripsiyonel regülatörü geni ile birlikte kopyalanır. *QueA* nın ADS ile ilişkisinin translasyonel etkinlik ve arjinin katabolizması arasındaki bir bağın göstergesi olduğu ileri sürülmektedir. ADS genlerinin düzenlenmesi bazı oral streptokok ve çeşitli ağızdışı bakterilerde incelenmiştir (Lu ve ark. 1991). ADS'nin birçok çevresel uyarıcı tarafından düzenlendiği ancak kontrol mekanizmalarının türler arasında çeşitlilik gösterdiği görülmüştür. ADS salınımının arjinin varlığı ile pozitif olarak etkilendiği belirtilmiştir (Dong ve ark. 2004; Liu ve ark. 2008). Türler arasında etkileşimin de ADS

salgılanımında etkili olduğu; *S.gordonii* ve *A.naeslundii*'nin birlikte agregasyonu ile *S.gordonii*'deki ADS aktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir (Jakubovics ve ark. 2008). *S.gordonii*'de arjinin ile ADS genlerinin indüksiyonunda *arcR* geni tanımlanmıştır (Dong ve ark. 2004). Anaerobik koşullar altında *S.gordonii*'de ADS indüksiyonu için bir *fnr* benzeri protein ve iki bileşenli *vicRK* sistemi gereklidir. Bu ikili bileşenler *S.gordonii*'de asidik ortamlarda indüklenirler (Liu ve Burne 2009; 2011). *Que A*, *arc* genlerinin transkripsiyonlarında negatif bir etkisi olduğu bulunmuştur. Muhtemelen ADS genlerinin translasyonunu etkileyerek bu etkiyi yaptıkları düşünülmektedir (Liu ve ark. 2008a; Liu ve ark. 2008b).

2.6. Alkali Üretiminin Çürük Koruma Stratejilerindeki Yeri

Birçok çalışma arjinin metabolizmasıyla diş çürüğü arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (Edgar 1992). Bu çalışmalardan edinilen bilgilerden çürüksüz bireylerin dental plaklarında daha yüksek seviyede ADS aktivitesi görüldüğü bilinmektedir. Dental biyofilmde amonyak üretimi diş çürüğünün önlenmesi adına son derece önem taşımaktadır. Diş çürüğü bulunmayan bir bireyin aktif çürüklü durumuna geçişi plaktaki alkali üretimin düşük potansiyelli olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Diş çürüğünün gelişiminde demineralizasyon fazının baskın olması ile dental biyofilmde asidojen mikrobiyom oluşumu artmaktadır (Featherstone 2004). Bu aşamada; plağı alkali hale getirmek ve pH dengesini sağlamak için üreaz ve arjinin katabolizması son derece önemli sistemler olarak kabul edilmektedir (Burne ve Marquis 2000). Dental biyofilmdeki ADS ve üreaz aktivitesinin biyofilm ekolojisine yararlı bir etki oluşturabileceği ve çürüğe karşı koruma sağlayabileceği yönünde araştırmalar yapılmaktadır. ADS ve üreaz aktivitesinin plak asidifikasyonunu kontrol altına alması; çürük risk faktörlerinin belirlenmesi ve çürüğün önlenmesi için yeni stratejiler oluşturulmasına yardım edebileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar, tükürük ve plak arjinin seviyelerinin bireylerde çürük riskini belirlemede yeni belirteçler (marker) olabileceğini gündeme getirmektedir.

2.7. Çürük Riski

Diş hekimliğinde çürük riskinin belirlenmesi yaklaşımı 1980'li yılların başlarında ortaya çıkmış olup son yirmi yılda oldukça popüler hale gelmiştir (Hausen 1997). Çürük riski, bireydeki çürük lezyonunun belirli bir süre içerisinde oluşma

olasılığına denmektedir. Artmış riskin, çürük oluşumuna sebep olan birçok faktörün bir araya gelmesi veya yetersiz savunma mekanizmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (Reich ve ark. 1999; Petersson ve ark. 2004; Messer 2000). Günümüzde, diş çürüklerinin önlenmesinde bireylere uygun yöntemlerin seçilmesinin diş hekimlerinin çürük risk düzeylerini belirlemesi ile mümkün olabileceği kabul edilmektedir (Featherstone 2004).

Çocuk diş hekimliğinde çürük riskinin değerlendirilmesi; çürüklerin erken teşhisi, önlenmesi ve tedavi planlaması; diş yapısının korunması, zaman kaybı ve maddi kayıpların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüze kadar birçok araştırmacı çürük risk belirleme yöntemleri üzerine çalışmalar yapmıştır (Gerardu ve ark. 2006). Çürük risk gruplarının belirlenmesiyle; düşük risk grubundaki hastalarda periyodik kontrol sürelerinin güvenli bir şekilde uzatılması, yüksek risk grubundaki bireylerde ise çürük oluşumunu kontrol altına almak ve durdurmak amaçlanmaktadır (Messer 2000; Erdem ve ark. 2011).

2.7.1. Biyolojik Risk Faktörleri

“Risk faktörleri” kavramı varlığı ile bir hastalığın meydana gelmesi olasılığını artıran, yok olduğunda ya da ortadan kaldırıldığında ise, bu olasılığı azaltan çevresel, davranışsal veya biyolojik faktörler olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörleri bir hastalığı oluşturan nedenler zincirinin bir bölümünü oluşturur, ya da konağı bu nedenlere açık hale getirir. Hastalık meydana geldikten sonra bir risk faktörünün ortadan kaldırılması ise tedavi için yeterli olmayabilir. Ağız diş sağlığını bozan önemli biyolojik risk faktörleri arasında tükürük akışı, ağız hijyeninin düzeyi, diyet, flor alınımları sayılmaktadır; bu faktörlerin tümü diş çürüğünün oluşmasında belirleyici faktörler olarak bilinmektedir (Beck 1998).

2.7.1.1. Çocuk Hastalarda Genel Sağlık Durumunun Ağız Diş Sağlığına Etkisi

Kişiyeye özel biyolojik risk faktörlerinin belirlenmesinde sistematik bir yaklaşımda bulunmak önemli bulunmaktadır. Hastanın ilk muayenesinde tıbbi geçmişi ile ilgili sorular sorulup, yanıtların dinlenmesi ve buna göre soruların yenilenerek tüm verilen bilgilerin sistematik olarak değerlendirilmesi risk faktörlerinin belirlenmesinde yararlı olmaktadır. Bu yolla o kişi için ne türlü düzenlemeler yapılması gerektiği de belirlenebilmektedir (Beck 1998).

Bireylerin geçirmiş ve/veya geçirmekte olduğu hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar da ağız diş sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. Çocukluk döneminde koroner kalp hastalığı (KKH), diyabet (DM) ve astım gibi birçok sistemik hastalık görülebilmektedir. Hastalıkların ve ilaçların sistemik etkileri nedeniyle çocuklarda diş çürüğü oluşumu riski artabilmektedir. Antihistaminik, antidepresan, antihipertansif gibi birçok ilaçlar tükürük akışında azalmaya neden olabilmektedir. Bazı hastalıklar ve tedavileri de direkt olarak tükürük bezlerini etkilemekte ve ağız kuruluşuna neden olabilmektedir. Hasta ağız kuruluşundan şikâyet etmese de, diş hekiminin bu problemi ağız içi muayene ya da tedavi işlemleri sırasında fark edebileceği; uyarılmış ve uyarılmamış tükürük akış hızını ölçerek de tanıyı kesinleştirebileceği bildirilmektedir (Beck 1998).

2.7.1.2. Mikrobiyolojik Faktörler

Streptococcus Mutans (SM) diş çürükleri ile en çok ilişkilendirilen mikroorganizmalar grubudur ve özellikle okul öncesi çocuklardaki çürüklerin etiyojisinin anlaşılmasında anahtar rol oynadığı bildirilmektedir (Tinanoff ve Palmer 2000). SM'lerin diş yüzeylerine tutunabilmeleri, yüksek miktarda asit üretebilmeleri, düşük pH koşullarında yaşayabilmeleri ve metabolizmalarını sürdürebilmeleri sayesinde diş çürüklerini oluşturdukları düşünülmektedir (Loesche 1969). SM kolonizasyon düzeyi yüksek olan çocuklarda çürük diş sayısı ve yeni çürük oluşma riskinin SM kolonizasyon düzeyi düşük olan çocuklara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. SM'nin erken yaşta kolonizasyonunun çürük oluşumunun da erken yaşta başlamasına neden olan önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (Tinanoff ve Palmer 2000). Çocukta SM kolonizasyon zamanının bilinmesi ile çürük riskinin belirlenmesi ve koruyucu tedavilerin planlanmasının sağlanabildiği bildirilmektedir. SM'nin ağız içinde kolonize olmaya başladığı ve "İnfektivite Penceresi" olarak adlandırılan dönemin yaşamın 19 ile 31. ayları arasında olduğu bildirilmiştir (Li ve Caufield 1995).

Lactobacillus (LB), oral ekosistem içerisinde ağız sağlığı veya diş çürüğü oluşumu açısından önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda gençlerde ve çocuklarda çürük lezyonlarının fazla olduğu durumlarda, tükürükteki LB sayısının da artmış olduğu belirlenmiştir (Köhler ve Andreen 1994). LB çürük lezyonda SM'den daha geç kolonize olabilmektedirler. Diş çürüğü sayısı ile LB sayısı arasında pozitif bir kolerasyon olduğu bildirilmiştir. Yüksek DMFT indeksi olan çocukların LB sayısının da

yüksek olduğu belirlenmiştir (Koll-Klais ve ark. 2004).

2.7.1.3. Ağız Hijyeninin Değerlendirilmesi

Diş çürükleri, mikrobiyal dental plak aracılığı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu nedenle, ağız hijyen düzeylerinin saptanması diş çürüğünü önleyici programlar için son derece önemlidir (Fejerskov ve Kidd 2004). Bireylerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesinde geçmişten günümüze kullanılmakta olan, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış indeks sistemleri bulunmaktadır. Bireylerin ağızındaki plak kontrolünün kontrolünde yaygın olarak kullanılmakta olan indekslerden biri olan Silness ve Loe plak indeksi dental plağın dişeti iltihabı ile olan ilişkisini incelemek için uygun bulunmaktadır. Bu indekste marjinal dişeti ile temasta olan dental plak kalınlığı değerlendirilmektedir. Bu indeks, dişin mesial, distal, fasial ve oral olmak üzere dört yüzünü değerlendirilmektedir. Dental plak ölçümü yapılırken dişlerin hava su spreyi ile kurutulması ve pamuk tamponlar ile izole edilerek göz ve periodontal sond ile dişin dört yüzeyinin de değerlendirilmesi gerekmektedir (Silness ve Loe 1964).

Loe ve Silness tarafından 1963 yılında geliştirilmiş gingival indeks, hastada diş eti kanamasıyla ilgili bilgiyi toplamakta en çok tercih edilen yöntemdir. Bu indeksde diş eti hastalıklarının en önemli bulgusundan biri olan dişeti kanaması değerlendirilmektedir. Dişlerin mesial, distal, vestibül, lingual dişetleri değerlendirilmektedir. Bu değerlerin toplanarak yüzey sayısına bölünmesi ile dişin gingival indeksi hesaplanmakta, hesaplanan gingival indekslerin toplamı diş sayısına bölündüğünde kişiye ait skor elde edilmektedir (Loe ve Silness 1963).

2.7.2. Diyet ve Beslenme İle İlgili Faktörler

Günümüzde bilimsel çalışmalarda üzerinde durulan en önemli konulardan biri olan beslenme, büyüme ve gelişim, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması açısından insan yaşamının her döneminde sağlığın temelini oluşturmaktadır. Çocukların beslenme biçimlerinin ağız-diş ve genel sağlıklarının korunmasında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Alvarez 1995). Diş çürüklerinin etiolojisinde kariyojenik gıdalar çok önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle fermente olabilen karbonhidratların tüketimi ile mikrobiyal dental plağın dişler üzerinde kalma süresinin çürük oluşumu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Sharma ve Hegde 2009). Dental biyofilm içerisinde bulunan çürük yapıcı bakterilerin diyetle alınan fermente olabilen

karbonhidratları metabolize etmeleri sonucu açığa çıkan asitler diş sert dokularında demineralizasyona neden olmaktadır. Demineralizasyon olgusu sadece günlük asit ataklarının sayısına bağlı olmayıp, yiyeceklerin fiziksel özelliklerinden ve içeriklerinden de etkilenmektedir (Marshall 2005). Diyetle alınan fermente olabilen karbonhidratların miktarı, sıklığı ve süresi ile ara öğünlerin sıklığı ve süresi; ayrıca ara öğünlerin yapısı ve içeriği çürük oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Marshall 2009). Bunlarla birlikte; diş çürüğü oluşumu, ağız mikroflorasındaki bakterilerin çeşidi ve miktarına, tükürük akış hızına, diyetle şekerin varlığına ve tüketim süresi ile ağız ortamında flor iyonu varlığı veya yokluğuna bağlı olarak etkilenmektedir. Her atıştırmadan sonra plak pH'sının nötral duruma dönmesi için ayrıca 30 dakika gerektiği bilinmektedir. Bu nedenle, düzensiz beslenen bir çocuğun dişleri daha uzun süreli demineralizasyon etkisi altında kalabilmektedir (Marshall 2004).

2.7.3. Diş Çürüğünün Oluşumunu Etkileyen Sosyodemografik Faktörler

Diş çürüğü riskinin belirlenmesinde, değerlendirilen klinik ve biyolojik parametrelerin yanı sıra, bireylerin sosyo-demografik özellikleri de diş çürüklerinin oluşmasındaki risk düzeyine katkıda bulunabilmektedir. Ağız hijyeni, ağız diş sağlığı bilgisi, kişinin tutum ve alışkanlıkları sosyo-ekonomik faktörlerle yakından ilişkili bulunmaktadır. Farklı sosyoekonomik düzeylerdeki bireylerde çürük ve gingivitis oluşumunun da değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (Vanobbergen ve ark. 2010). Diş çürüklerinin yaygınlığı ve görülme sıklığı, gelir düzeyi düşük ve gelişmekte olan ülkelerde artış gösterirken, endüstrileşmiş, sosyokültürel ve ekonomik düzeyi yüksek ülkelerde azalmaktadır (Wigen ve Wang 2010). Buna karşılık, bazı çalışmalarda ise sosyoekonomik durumu yüksek seviyede olan ailelerin çocuklarında diş çürüğü görülme sıklığı ve yaygınlığının fazla olduğu; bazı ülkelerin endüstrileşmiş bölgelerinde yaşayan çocuklarda, kırsal bölgede yaşayan çocuklara göre diş çürüğü yaygınlığı ve görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (Adekoya-Sofowora ve ark. 2006). Erken çocukluk döneminde geceleri anne yanında uyuma, emzik kullanımı ve anne sütünün alım süresinin uzamasının diş çürüğü oluşum riskini artırdığı ve bu durumun sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Düşük gelirli ailelerin çocuklarına etkili bir koruma programının ulaştırılabilmesi için çocuk hastaların diş çürüklerinin ve tedavi gereksiniminin sosyodemografik duruma göre dağılımının anlaşılmasının önemli bir ön koşul olduğu ileri sürülmektedir (Sayegh

ve ark. 2005).

2.8. Çürük Riski Belirleme Yöntemleri

Çürük riskini belirleme yöntemi olarak; tükürük akış hızı, tükürük pH'ı, tükürük tamponlama kapasitesi, mikrobiyal içerik, kişinin çürük deneyimi, diyet alışkanlıkları ve sosyoekonomik veriler incelenmiştir. Günümüzde ise, çürük riskinin belirlenmesi çürük aktivite testleri ve çürük risk modelleri ile gerçekleştirilmektedir.

2.8.1. Çürük Aktivite Testleri

Çürük aktivite testleri genellikle bireylerde çürükle ilişkili tek bir faktörü değerlendirerek çürük riskini belirleyen yöntemlerdir (Gerardu ve ark. 2006). Çürük oluşumunun birden fazla etkene bağlı olmasının bu testlerin etkinliğini azalttığı bildirilmiştir (Powell 1998a). Tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesinin ölçülmesi, Streptococcus Mutans (MS) , Lactobacillus (LB) ve mantar gibi karyojenik mikroorganizmaların sayımı, asidojenik mikroorganizmaların aktivitesinin ölçülmesi ve tükürüğün diğer özelliklerinin incelenmesi ile çürük aktivite testleri gerçekleştirilmektedir.

2.8.1.1. Geçmişteki Diş Çürüklerinin Değerlendirilmesi

Diş hekimlerinin genellikle çürük risk değerlendirmelerini hastalarının geçmişteki çürük risk düzeylerine dayandırdıkları bilinmektedir. Bireylerin geçmişte sahip oldukları diş çürüklerinin kaydedilmesi gelecekteki çürük riskinin etkili bir şekilde değerlendirilmesinde yararlı bulunmaktadır (Sarmadi ve ark. 2009). Ağızda var olan çürük lezyonları, geçmişte yapılmış olan çok sayıda restorasyonlar ve bu restorasyonların sık aralıklarla değiştirilmiş olması bireyin yüksek çürük risk grubunda olduğunu işaret eden önemli göstergeler olarak kabul edilmektedir (Su ve ark. 2011).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı çürük yaygınlık indeksi, bireyde sürekli dişlerdeki çürüklerin yaygınlığını, çürümüş (decayed-D), çekilmiş (missing-M), dolgu yapılmış (filled-F) diş (tooth-T) ve yüzey (surface-S) (DMFT ve DMFS) miktarını belirlemek için kullanılmaktadır. DMFT ve DMFS sayısal olarak çürük yaygınlığını belirlemek için kullanılmaktadır. Sürekli büyük azı ve küçük azı dişleri beş yüzeyli, ön bölgedeki dişler ise dört yüzeyli kabul edilmektedir. Çürük yüzey sayısı dişin her yüzeyi kontrol edilerek hesaplanmalıdır. Süt dişlerinde ise çürük (decayed-d), çekilmiş

(missing-m/extracted-e), dolgu yapılmış (filled-f) diş (tooth-t) ve yüzey (surface-s) (deft/dmft ve defs/dmfs) skorları bireysel ve/veya bir topluluktaki çürük yaygınlığını hesaplamak için kullanılmaktadır (<http://www.whocollab.od.mah.se/expl/orhdmft.html>)

Regresyon analizleri ile çürüğe neden olan ve çürük oluşumunu önleyen faktörler arasındaki etkileşimi değerlendirerek çürük riskini belirlemek amacıyla Karyogram (Malmö Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Malmö, İsveç) programı geliştirilmiştir. Bu programla çürük oluşumuna neden olan ve çürük oluşumunu engelleyen faktörler farklı oranda ağırlıklandırılarak değerlendirilir. Karyogram, çürük risk profilini kişiye özel grafikler ile gösterirken aynı zamanda çürüğe sebep olan farklı parametrelerin birbirine olan etkisini de göstermektedir (Hansel ve ark. 2002). Yeni çürük oluşum riskleri hastaya grafiksel olarak sunulabilmektedir. Çürük riskini belirleyebilmek için programa daha önceki çürük deneyimi, sistemik hastalıklar, diyet içeriği ve sıklığı, plak miktarı, tükürükteki MS düzeyi, tükürük akış miktarı, tamponlama kapasitesi ve flor kullanımı gibi bilgilerin girilmesi gerekmektedir. Karyogram programı, özel bir program olduğu ve bilgisayar gerektirdiği ve tükürük testleri uygulanması gerektiği için kullanım alanının sınırlı olduğu belirtilmiştir (Cabral ve ark. 2014).

DSÖ araştırmacıları tarafından desteklenen gözle muayeneye dayanan International Caries Detection and Assessment System (Uluslararası Çürük Tespit Değerlendirme Sistemi) 2002 yılında bir grup kariyolog ve epidemiyolog tarafından oluşturulmuştur. Bu sistemin adının kısaltması ICDAS olarak kullanılmaktadır. ICDAS, bireysel ve toplumsal sağlık düzeylerindeki diş çürüklerinin klinik yönetimi hakkındaki kararları aydınlatmada daha kaliteli bilgiyi sağlayan, kanıta dayalı standart bir sistem olarak geliştirilmiştir (Pitts 2004).

2.8.1.2. Tükürük Akış Hızının Belirlenmesi

Tükürüğün diş çürüğü oluşumu üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir. Çürük aktivitesinin belirlenmesinde tükürük akış hızı en sık değerlendirilen göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir (Milano 1999). Bireylerin tükürük salgılamasında gerek akış hızı gerekse kimyasal özellikleri yönünden, büyük farklılıklar olabilmektedir. İstirahat anında, yani herhangi bir uyarı yokken tükürük ancak ağız mukozasının nemliliğine yetecek kadar salgılanmaktadır. İstirahat halinde iken tükürük salgılanma hızı ortalama

0,05-0,30 ml/dk arasında değişmektedir. Stimüle edildiğinde ise bu hız dakikada yaklaşık 0,18-1,7 ml'ye yükselmektedir. Tükürük salgılanmasının 6-14 yaşlar arasında en yüksek düzeyde olduğu bildirilmektedir. 20 yaşından sonra akış azalmaya başlamaktadır ve erkeklerde salgının daha fazla olduğu bilinmektedir. Çiğneme, tükürük salgısının en kuvvetli stimülanıdır. Sakız çiğneme, metal zehirlenmeleri, ağrı ve irritasyonlar, sigara içmek, akut stomatit, barsak parazitleri, mide bulantıları salgılanmayı artıran faktörlerdendir. İlaçlar da tükürük salgısı üzerine değişik etki yapar. Örneğin; pilokarpin, sitrik asit, kolin deriveleri salgıyı artırırken, atropin gibi antikolinerjik ilaçlar salgıyı azaltmaktadır. Yine antihipertansif ilaçlar da tükürük salgısını azaltarak ağız kuruluğu yapmaktadır. Tükürük yokluğu, ağız kuruluğu veya tükürüğün az salgılanması çürük oluşum riskini oldukça yükseltmektedir (Tenovuo 1997). Radyoterapi uygulamasının ve bazı ilaçların yüksek dozda kullanılmasının yan etkisi olarak en sık tükürük akış hızında azalma görülmektedir (Milano 1999).

Tükürük akışında oluşacak azalma sonucunda, diş çürüğünün meydana gelmesi için ağız ortamı hazır hale gelmektedir. Bu nedenle, ağız kuruluğu olan hastalara yoğun bir çürük koruyucu program uygulanması gerekmektedir. Ağız kuruluğu olan hastalara uygulanan koruyucu program tükürük akışındaki azalmanın yaratacağı etkileri azaltmaya yöneliktir (Poole ve Flaxman 1986). Tükürük akış hızının belirlenmesi için uyarılmamış veya uyarılmış tükürük hızı ölçülmektedir. Uyarılmış tükürük hızı ölçümünde, tükürüğün uyarılması parafin tablet çiğnenerek veya dilin arka kısmına %3'lük sitrik asit damlatılarak sağlanmaktadır. Toplanan tükürük miktarı, toplanma süresine bölünerek uyarılmış tükürük hızı belirlenmektedir. Çocukluk döneminde uyarılmış tükürük hızı yaşa ve kooperasyona göre değişmektedir. Genellikle kız çocuklarında erkek çocuklarına göre daha düşük uyarılmış tükürük akış hızı görülmektedir (Tenovuo 1997).

2.8.1.3. Tükürük Tamponlama Kapasitesinin Belirlenmesi

Tükürük, makromoleküller ve su olmak üzere iki ana komponentten oluşmaktadır. Tükürüğün %99'unu su ve % 1'ini inorganik iyonlar, salgısal glikoproteinler, serum elemanları ile enzimler oluşturur. Normal tükürük, renksiz, saydam, visköz ve tatsızdır. Hipotonik bir yapı olan tükürüğün viskozitesi, glikoprotein karışımı olan müsin denilerek ifade edilmektedir. Müsin, submandibuler ve sublingual bezlerin

müköz hücrelerinden salgılanmaktadır. Tükürükte yer alan inorganik iyonlar, Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- olup, Ca^+ , Mg^+ , H^- , PO_4 ve F^- iyonları daha az miktarda bulunmaktadır. Ayrıca sülfat, tiyosiyanat, nitrit ve eriyik halinde amonyak, oksijen, karbondioksit, azot gibi gazlarda yer almaktadır. Bunların oranı, salgı hızı ve uyarının cinsine göre farklılık göstermektedir. Müsin, rodanürler, glikoproteinler, maltaz, mukopolisakkaritler tükürüğün organik maddelerini oluştururlar. Ekstrasellüler sıvıya oranla düşük sodyum ve yüksek potasyum içermektedir. Bikarbonat tükürükte önemli bir tampon görevi yapar. Karbondioksit kaybı ile karbonik asitte önemli derecede azalma olmakta ve tükürük alkalileşmektedir. Salgılanma hızı arttığında, karbondioksit kaybı ve bikarbonat yoğunluğunun artması ile tükürük alkalileşerek pH 7,8'e yükselmektedir. Yani pH, akış hızı arttıkça, paralel olarak artmaktadır. Çoğunlukla sabahları ve aç karnına düşük olan pH, daha sonra giderek yükselir (Rosiak ve ark. 2015).

Diş çürüklerinin oluşmasının önlenmesinde en önemli faktörlerden biri tükürüğün ağız içinde oluşan organik asitleri nötralize edebilme ve tamponlama kapasitesidir. Tükürüğün normal pH'sı 6,5-7 arasında değişmektedir. Fermente edilebilen karbonhidratların besin olarak tüketilmesiyle ağız ortamındaki mikroorganizmalar tarafından asit üretilerek tükürüğün pH'sı 4,5-5 hatta daha da aşağıya düşebilmektedir. Tükürüğün tamponlama kapasitesi, tükürüğün ve plağın normal pH değerine dönmesi için önemlidir (Milano 1999). Tükürük tamponlama fonksiyonu karbonik asit, bikarbonat, fosfat ve proteinden oluşan tamponlama sistemine dayandığı bilinmektedir. Uyarılmış tükürükte en önemli tampon komponenti inorganik fosfatken, uyarılmamış tükürükte ise karbonik asit-karbonat sistemi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte tükürüğün tamponlama kapasitesi bireyler arasında farklılık göstermekte ve bu nedenle çürük aktivitesinin belirlenmesinde önemli bir parametre sayılmaktadır (Akpata ve ark. 2009). Düşük tükürük akış hızı, tükürüğün tamponlama kapasitesinin de düşük olduğunun bir göstergesi olabilmektedir (Milano 1999).

2.8.1.4. Streptococcus Mutans (SM), Lactobacillus (LB) ve Maya Sayısının Belirlenmesi

Mikrobiyolojik testlerin kullanım ilkesi, tükürükteki diş çürüğü oluşumuna neden olan bakterilerin miktarını belirlemek ve klinik olarak çürük lezyonu gelişmeden

diş tedavi etmektir. Tükürükte ve/veya dental biyofilmde SM, LB ve maya sayılarının belirlenmesi, bireylerin diş çürüğü risk düzeylerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Uygulanmasındaki kolaylıklar nedeni ile genellikle uyarılmış tükürük örnekleri kullanılarak mikroorganizma sayısı belirlenmektedir (Sullivan 1989).

Tükürükteki LB miktarının ölçülmesi çürük aktivite testlerinde en çok kullanılan yöntemlerden biridir. LB'nin diş çürüğü oluşumunda direkt bir rolü bulunmamaktadır; ancak tükürükteki LB miktarının fazla olması şeker tüketiminin yüksek ve ağız ortamının asidik olduğunu, tükürük akış hızının da azalmış olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tükürükte LB'nin sayısının yüksek olması yeni çürük oluşum riskinin de yüksek olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Bagg ve ark. 2003). Tükürükteki LB'lerin miktarı çürük oluşumu ile ilişki kurmak amacı ile belirlenmektedir. Ancak bir tarama testi olarak LB miktarının belirlenmesi yeterli görülmemektedir. Birçok araştırma hem çocuklarda hem de yetişkinlerde diş çürüğü ile tükürük veya plaktaki SM düzeyi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tükürükteki SM'nin düzeyine göre küçük çocuklarda gelecekteki diş çürüğü oluşma riskini tahmin etmek konusunda deneysel kanıtlar bulunmaktadır. Süt dişlerinde çürüğe sebep olan SM'nin çocuk ve bebeklere geçişinde birincil kaynak olarak anneler düşünülmektedir (Thibodeau ve O'Sullivan 1999). Tükürüğünde yüksek SM düzeyi olan annelere koruyucu uygulamalar yapılması çocuklarında önemli ölçüde tükürük SM düzeylerinde ve dişlerde çürük oluşumunda azalma olarak sonuçlanmaktadır (Köhler ve ark. 1983).

2.8.2. Çürük Risk Modelleri

Çürük risk modellerinde ise çürük oluşumuna neden olan ve çürük oluşumunu önleyen faktörler incelenmektedir. Bu faktörlerin birbirleriyle ilişkisine göre çürük riski belirlenmektedir. Diş hekimliğinde 1800' lü yıllardan beri yüksek çürük riskindeki bireyleri belirlemek için birçok öngörme ve değerlendirme modeli geliştirilmiştir (Powell 1998b).

AAPD çürük risk formu

Amerikan Çocuk Diş Hekimleri Akademisi (American Academy of Pediatric Dentistry, AAPD) tarafından ilk defa 2002 yılında oluşturulan formdur. AAPD

tarafından hazırlanan bu form fiziksel, çevresel ve genel sağlıkla ilgili faktörleri temel almaktadır. 2006, 2010, 2011, 2013 ve son 2014 yılında revize edilmiştir. 0-3 yaş, 0-5 yaş ve 6 yaş üzeri olmak üzere 3 farklı form bulunmaktadır (Tablo 2.1, 2.2, 2.3). Bu formlara göre çürük riski değerlendirilirken yüksek, orta ve düşük risk grubu bölümlerindeki işaretler sayılarak, hangi grubun altında işaret sayısı fazla ise hastanın çürük risk seviyesi o olarak belirlenmektedir (AAPD 2014).

FAKTÖRLER	YÜKSEK RİSK	DÜŞÜK RİSK
Biyolojik		
Anne/bakıcıda aktif çürük varlığı	Evet	
Düşük sosyoekonomik seviye	Evet	
Günde üç kereden fazla şekerli yiyecek/içecek tüketimi	Evet	
Çocuğun biberonla uyutulması	Evet	
Çocuğun özel sağlık bakımı ihtiyacı	Evet	
Yakın zamanda göçmenlik yaşanması		
Koruyucu Uygulamalar		
Floridli su ve florid destekleri		Evet
Floridli diş macunu ile diş fırçalanması		Evet
Topikal florid uygulanması		Evet
Düzenli diş hekimi kontrolü		Evet
Klinik Bulgular		
Beyaz nokta lezyonu ve mine defektlerinin bulunması	Evet	
Çürük ve/veya dolgulu diş varlığı	Evet	
Plak varlığı	Evet	

Tablo 2.1: AAPD'nin 0-3 yaş için çürük risk değerlendirme formu

FAKTÖRLER	YÜKSEK RİSK	ORTA RİSK	DÜŞÜK RİSK
Biyolojik			
Anne/babada aktif çürük varlığı	Evet		
Düşük sosyoekonomik seviye	Evet		
Günde 3 kereden fazla şekerli yiyecek içecek tüketilmesi	Evet		
Çocuğun biberonla uyutulması		Evet	
Çocuğun özel bakıma ihtiyacı olması		Evet	
Yakın zamanda göçmenlik yaşanması			
Koruyucu Uygulamalar			
Floridli su ve florid destekleri			Evet
Floridli diş macunu kullanımı			Evet
Topikal florid uygulanması(profesyonel)			Evet
Düzenli diş hekimi kontrolü			Evet
Klinik Bulgular			
1'den fazla çürük/kayıp/dolgulu diş yüzeyi varlığı	Evet		
Beyaz nokta lezyonu ve mine defektleri	Evet		
Yüksek mutans streptokok düzeyi	Evet		
Plak varlığı		Evet	

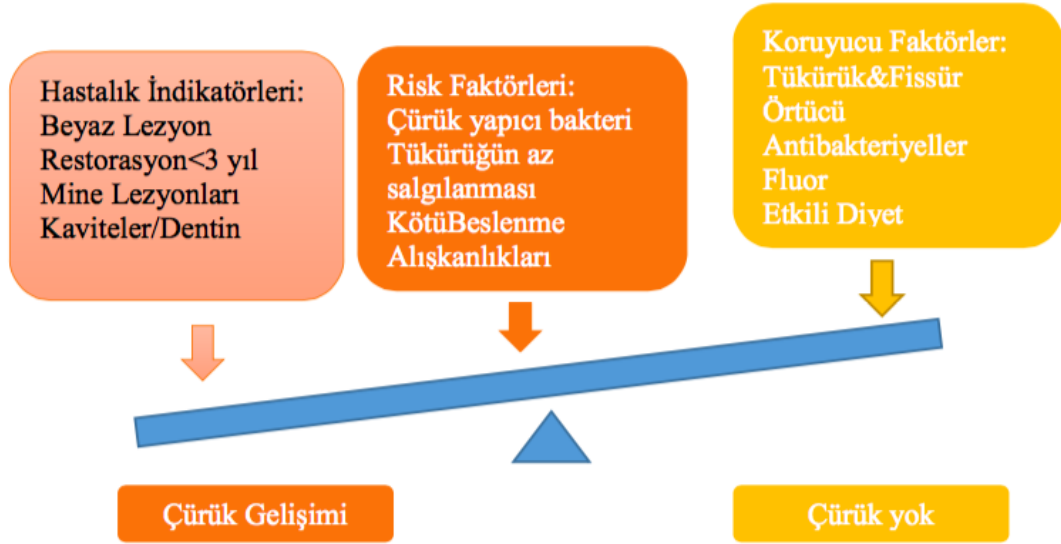
Tablo 2.2: AAPD'nin 0-5 yaş için çürük risk değerlendirme formu

FAKTÖRLER	YÜKSEK RİSK	ORTA RİSK	DÜŞÜK RİSK
Biyolojik			
Düşük sosyoekonomik seviye	Evet		
Günde 3 kereden fazla şekerli yiyecek içecek tüketilmesi	Evet		
Çocuğun özel bakıma ihtiyacı olması		Evet	
Yakın zamanda göçmenlik yaşanması		Evet	
Koruyucu Uygulamalar			
Floridli su ve florid destekleri			Evet
Floridli diş macunu kullanımı			Evet
Topikal florid uygulanması(profesyonel)			Evet
Ek uygulamalar(xylitol,MIpaste,antimikrobiyal)			Evet
Düzenli diş hekimi kontrolü			Evet
Klinik Bulgular			
1'den fazla çürük/kayıp/dolgulu diş yüzeyi varlığı	Evet		
Beyaz nokta lezyonu ve mine defektleri	Evet		
Düşük tükürük akış hızı	Evet		
Defektli restorasyon varlığı		Evet	
Ağız içi aparey kullanımı		Evet	

Tablo 2.3: AAPD'nin >6 yaş için çürük risk değerlendirme formu

Risk değerlendirmesi ile çürüğü önleme (CAMBRA)

Risk Değerlendirmesi ile Çürüğü Önleme (CAMBRA, Caries Management By Risk Assessment) Featherstone ve arkadaşlarının 2007 yılında geliştirdiği modeldir. Bu risk değerlendirme modelinde koruyucu faktörler, hastalık indikatörleri ve risk faktörleri belirlenir ve bu faktörler arasındaki denge hastanın risk grubu belirler (Şekil 2.7) (Featherstone ve ark. 2007, Teich ve ark. 2011).



Şekil 2.7: Risk değerlendirilmesiyle çürüğü etkileyen faktörler

ADA Çürük Aktivite Değerlendirme Formu

Amerikan diş hekimleri birliğinin düzenlediği çürük aktivite değerlendirme formu, 0-6 yaş ve 6 yaş üzeri olmak üzere iki formdan oluşmaktadır (Tablo 2.4, Tablo 2.5). Yüksek risk grubundan tek bir işaretleme olması bile kişinin yüksek risk grubunda olduğunu gösterir (ADA Çürük Aktivite Değerlendirme Formu 2011).

0-6 yaş formu	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Yardımcı Faktörler			
I. Flor uygulamaları	Evet	hayır	
II. Şekerli yiyecek ve içecek	Ana öğünde		Ana öğünde
III. Anne/bakıcının çürük geçmişi	Son 24 ay içinde yeni lezyon yok	Son 7-23 ay içinde çürük oluşumu	Son 6 ay içinde çürük oluşumu
IV. Diş Hekimi Kontrolü	Evet	Hayır	
Genel Sağlık Durumu			
Özel Bakım Gereksinimi	Hayır		Evet
Klinik Durumlar			
I. Göz ve radyografik muayenede tespit edilebilen restorasyon/ <u>kavitelesmiş</u> çürük lezyonu	Son 24 ay içinde yok		Son 24 ay içinde var
II. <u>Kavitelesmemiş</u> çürük lezyonu	Son 24 ay içinde yok		Son 24 ay içinde var
III. Çürüğe bağlı çekim	Hayır		Evet
IV. Gözle görülür plak	Hayır		
V. Yer tutucu/ <u>ortodontik</u> aparey	Hayır	Evet	
Tükürük akışı	Yeterli		Yetersiz

Tablo 2.4 : ADA çürük aktivite değerlendirme formu, 0-6 yaş

➤ 6 yaş formu	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Yardımcı Faktörler			
I.Flor uygulamaları	Evet	Hayır	
II.Şekerli yiyecek içecek	Ana öğünde		Ara öğünde
III.Anne/ bakıcının çürük geçmişi	Son 24 ay içinde yeni lezyon yok	Son 7-23 ay içinde çürük oluşumu	Son 6 ay içinde çürük oluşumu
IV.Diş hekimi kontrolü	Evet	Hayır	
Genel Sağlık Durumu			
I.Özel bakım gereksinimi	Hayır	Evet (14 yaş)	Evet (6-14 yaş)
II.Kemo/radyoterapi	Hayır		Evet
III.Yeme bozuklukları	Hayır	Evet	
IV.Tükürük akışını azaltan ilaç kullanımı	Hayır	Evet	
V.Alkol/uyuşturucu	Hayır	Evet	
Klinik Durumlar			
I.Göz ve radyografik muayenede tespit edilebilen restorasyon/çürük lezyonu	Son 36 ayda yok	Son 36 ayda 1 veya 2 tane	Son 36 ayda >3
II.Kaviteleşmemiş çürük lezyonu	Son 24 ayda yok		Son 24 ayda var
III.Gözle görülür plak	Hayır	Evet	
IV.Anormal diş morfolojisi	Hayır	Evet	
V.Çürüğe bağlı çekim(son 36 ay içinde)	Hayır		Evet
VI.İnterproksimal restorasyon varlığı	Hayır	Evet	
VII.Açığa çıkmış kök yüzeyi	Hayır	Evet	
VIII.Üyumsuz restorasyonlar	Hayır	Evet	
IX.Yer tutucu/ortodontik aparey	Hayır	Evet	
X.Kserostomi	Hayır		Evet

Tablo 2.5: ADA çürük aktivite değerlendirme formu, >6 yaş

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvuran 4-6 yaş aralığındaki diş çürüğü açısından yüksek ve düşük risk grubundaki çocuklar bu çalışma kapsamına alınmıştır. Çocukların dental biyofilm ve tükürüklerinde arjinin deaminaz ve üreaz aktiviteleri incelenmiştir. Deneyler İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı'nda Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereç

3.1.1. Klinik Çalışmalarda Kullanılan Materyaller

- Xylocaine %10'luk 50 ml Pump Sprey (Astra Zeneca)
- Jetokain® 2ml (Adeka İlaç San. ve Tic. A.Ş.)
- Kompomer set (Dyract XP, Dentsply) (Şekil 3.1)
- Kompozit dolgu (Filtek P60, 3M ESPE) (Şekil 3.2)
- %37'lik fosforik asit jel (Scotchbond Universal Etchant-Etching Gel, 3M ESPE)
- Bonding ajanı (Adper Single Bond, 3M ESPE) (Şekil 3.3)
- Cam iyonomer kaide materyali (3M ESPE Ketac Molar) (Şekil 3.4)
- Flor jel ve flor vernik (Polimo flour gel, flüoride varnish, Imiclyl) (Şekil 3.5)
- Ferrik sülfat jeli (Ultradent ViscoStat) (Şekil 3.6)
- CuringLightLED(WoodpeckerLED.D)(Şekil3.17)



Şekil 3.1: Çalışmada Kullanılan Kompomer Restorasyon Materyali



Şekil 3.2: Çalışmada Kullanılan Kompozit Rezin Restorasyon Materyali



Şekil 3.3: Çalışmada Kullanılan Bonding Ajanı



Şekil 3.4: Çalışmada kullanılan cam iyonomer kaide materyali



Şekil 3.5: Çalışmada kullanılan flor jel ve vernik



Şekil 3.6: Çalışmada kullanılan ferrik sülfat jeli



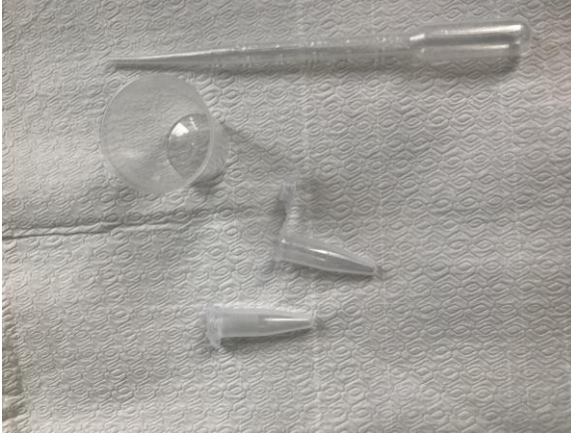
Şekil 3.7: Çalışmada kullanılan ışık cihazı

3.1.1.1. Çalışmada Tükürük ve Plak Örneklerinin Alınmasında Kullanılan Materyaller

- 50 ml ölçekli konik plastik tüp (Isolab, İstanbul, Türkiye) (Şekil 3.9)
- 1,5 ml'lik steril santrifüj tüp (Isolab, İstanbul, Türkiye) (Şekil 3.9)
- pH strip (Merck pH indicator strips pH 4-7) (Merck, Darmstadt, Germany) (Şekil 3.8)
- 3 ml plastik pastör pipeti damlalık (Isolab, İstanbul, Türkiye) (Şekil 3.9)



Şekil 3.8: Çalışmada kullanılan pH strip



Şekil 3.9: Çalışmada kullanılan konik plastik tüp, santrifüj tübü, pastör pipeti damlalık

3.1.2. Laboratuvar Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar, Aletler, Kimyasal ve Sarf Malzemeler

3.1.2.1. Cihaz ve Aletler

- Spektrofotometre (Thermo Scientific Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer, Wilmington, USA)
- Santrifüj Cihazı (Sigma 3-18 K Centrifuges ,Newtown,Wem, UK)
- Etüv (W.C. Heraeus Hanau, Hanau , Germany)
- Derin dondurucu (-80°C) (Sanyo, Etten Leur, The Netherlands)
- Otomatik pipet (Eppendorf Easypet, Hamburg, Germany)
- Mikropipet seti (Gilson, Middleton, USA)
- Ultrasonik Su banyosu (Bandelin Sonorex, Ultrasonic Baths with turning knob, Berlin, Germany)
- Buzdolabı (Arçelik, İstanbul, Türkiye)
- Vortex (Biosan Vortex V-1 Plus, Riga, Latvia)

- Elektronik tartı (Denver Instrument SI-234 Summit Series Analytical Balance 230×0,1Mg,115 V with internal Calibration, Colorado, USA)

3.1.2.2. Kimyasal Malzemeler

- Amonyum sülfat 25 mg (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany) (Şekil 3.10)
- Üreaz aktivitesi ölçüm kiti (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany) (Şekil 3.10)
- L-arjinin monohidroklorid (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany) (Şekil 3.10)
- Maleik asit 25 g (Merck, Darmstadt, Germany) (Şekil 3.10)
- Nessler ayıracağı 500 ml (Merck, Darmstadt, Germany) (Şekil 3.10)
- Trisi(hidroksimetil)aminometan 7-9[®] (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany) (Şekil 3.10)
- Bişinkinoninik Asit 1 L (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany) (Şekil 3.10)



Şekil 3.10: Labaratuvar Çalışmalarında Kullanılan Kimyasal Malzemeler

3.1.2.3. Sarf Malzemeler

- 50 ml'lik steril falkon tüp (Isolab, İstanbul, Türkiye)
- 1,5 ml'lik steril santrifüj tübü (Isolab, İstanbul, Türkiye) (Şekil 3.9)
- 96 kuyulu steril hücre kültürü plağı (LP-Italiana SPA, Milano, Italy)
- Tek kullanımlık, steril plastik Pastör pipeti (Isolab, İstanbul, Türkiye)
- Pipet ucu 200 ul (Isolab, İstanbul, Türkiye)
- Pipet ucu 1000 µl (Isolab, İstanbul, Türkiye)
- Otoklavlanabilir mavi kapaklı cam şişe (Isolab, İstanbul, Türkiye)
- Otoklavlanabilir mavi kapaklı amber (Isolab, İstanbul, Türkiye)

3.2. Yöntem

3.2.1. Yerel Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için; İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16/11/2016 tarihli 134 sayılı yazısı ile çalışmanın etik yönden bir sakınca taşımadığı, uygulamaya konulabileceğini belirten onay raporu alınmıştır.

3.2.2. Hastalardan Anamnez Alınması ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya dahil edilen çocukların seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk aranmıştır:

- Çocukların 4-6 yaş aralığında olması
- Sürekli birinci azı dişlerinin sürmemiş olması
- Sistemik hastalığının bulunmaması
- Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olması
- Arjinin içeren ağız bakım ürünü kullanmaması
- Periodontal hastalığı bulunmaması
- Ağızda sabit ya da hareketli aparey olmaması, kriterlerine dikkat edilmiştir.

Amerikan Çocuk Dişhekimliği Akademisi (AAPD)' nin 0-5 yaş için belirlediği (tablo 2.2, 2.3), 2014 yılında revize edilen çürük risk değerlendirme kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen çocuklar yüksek çürük risk grubu ve düşük çürük risk grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (AAPD Çürük Risk Değerlendirme Rehberliği 2014).

Araştırmaya katılan gönüllü sayısını belirlemek için konu ile ilgili literatürler incelenmiş, daha önce yapılan çalışmalar örnek alınmıştır (Nascimento ve ark. 2009, 2013, Reyes ve ark. 2014). Power and Sample Size programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda tükürükteki enzim düzeyi için $\Delta:0.01$ ve $SD:0.01$ alındığında Power :0.80 ve $\alpha:0.05$ için tespit edilen örneklem sayısı her grup için en az 17 olarak saptanmıştır.

AAPD' nin çürükten korunma protokolüne göre her iki grup için de tedavi protokolleri oluşturulmuştur (AAPD Çürükten Korunma Protokolü 2014)(Tablo 3.1).

1-2 yaş için Çürükten Korunma Protokolü

Risk Kategorisi	Uygulamalar				Tedavi
	Flor	Diyet			
Düşük risk	-6 ila 12 ayda bir kontrol -S.mutans temel seviyede	-günde iki kez fırçalamak		-rehberlik	-gözetim
Orta risk Ebeveynler birlikte	-6 ayda bir kontrol -S.mutans temel seviyede	-florlu macunuyla iki kez fırçalamak -flor desteği -6 ayda bir profesyonel topikal tedavi	diş günde	-rehberlik	-başlangıç lezyonları için aktif gözetim
Orta risk Ebeveynler ayrı	-6 ayda bir kontrol -S.mutans temel seviyede	-florlu macunuyla iki kez fırçalamak -6 ayda bir profesyonel topikal tedavi	diş günde	-sınırlı beklentiyle rehberlik	-başlangıç lezyonları için aktif gözetim
Yüksek risk Ebeveynler birlikte	-3 ayda bir kontrol -S.mutans seviyelerini takip et	-florlu macunuyla iki kez fırçalamak -flor desteği -3 ayda bir profesyonel topikal tedavi	diş günde	-rehberlik	-başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları geçici ya da kalıcı olarak restore etmek
Yüksek risk Ebeveynler ayrı	-3 ayda bir kontrol -S.mutans seviyelerini takip et	-florlu macunuyla iki kez fırçalamak -3 ayda bir profesyonel topikal tedavi	diş günde	-sınırlı beklentiyle rehberlik	-başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları geçici ya da kalıcı olarak restore etmek

3-5 yaş için Çürükten Korunma Protokolü

Risk kategorisi	Uygulamalar			Tedavi
	Flor	Diyet	Fissür örtücü	
Düşük risk	-6 ila 12 ayda bir kontrol -S.mutans temel seviyede -12 ila 24 ay arası radyografi	-florlu diş macunu ile günde iki kez fırçalamak	-hayır	-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet
Orta risk ebeveynler birlikte	-6 ayda bir kontrol -S.mutans temel seviyede -6 ila 12 ay arası radyografi	-florlu diş macunuyla günde iki kez fırçalamak -flor desteği -6 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-rehberlik	-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet -başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları restore et
Orta risk ebeveynler ayrı	-6 ayda bir kontrol -S.mutans temel seviyede -6 ila 12 ay arası radyografi	-florlu diş macunuyla günde iki kez fırçalamak -6 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-sınırlı beklentiyle rehberlik	-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet -başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları restore et
Yüksek risk ebeveynler birlikte	-3 ayda bir kontrol -S.mutans seviyelerini takip et -6 ayda bir radyografi	- %5 flor ile fırçalamak -flor desteği -3 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-rehberlik	-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet -başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları restore et
Yüksek risk ebeveynler ayrı	-3 ayda bir kontrol -S.mutans seviyelerini takip et -6 ayda bir radyografi	- %5 flor ile fırçalamak -3 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-sınırlı beklentiyle rehberlik	-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet -başlangıç lezyonlarını, kaviteleşmiş lezyonları restore et

6 Yaş ve Büyük Çocuklar için Çürükten Korunma Protokolü

Risk kategorisi	Uygulamalar				Tedavi	
	Flor	Diyet	Fissür örtücü			
Düşük risk	-6 ila 12 ayda bir kontrol -12 ila 24 ay arası radyograf	-florlu diş macunu ile günde iki kez fırçalamak	-hayır		-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet	-gözetim
Orta risk ebeveynler birlikte	-6 ayda bir kontrol -6 ila 12 ay arası radyograf	-florlu diş macunuyla günde iki kez fırçalamak -flor desteği -6 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-rehberlik		-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet	-başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları restore et
Orta risk ebeveynler ayrı	-6 ayda bir kontrol -6 ila 12 ay arası radyograf	-florlu diş macunuyla günde iki kez fırçalamak -6 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-sınırlı beklentiyle rehberlik		-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet	-başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları restore et
Yüksek risk ebeveynler birlikte	-3 ayda bir kontrol -6 ayda bir radyograf	- %5 flor ile fırçalamak -flor desteği -3 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-rehberlik -ksilitol		-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet	-başlangıç lezyonları için aktif gözetim -kaviteleşmiş lezyonları restore et
Yüksek risk ebeveynler ayrı	-3 ayda bir kontrol -6 ayda bir radyograf	- %5 flor ile fırçalamak -3 ayda bir profesyonel topikal tedavi	-sınırlı beklentiyle rehberlik -ksilitol		-derin fissür anatomili gelişimsel defektli dişlerde evet	-başlangıç lezyonlarını, kaviteleşmiş lezyonları restore et

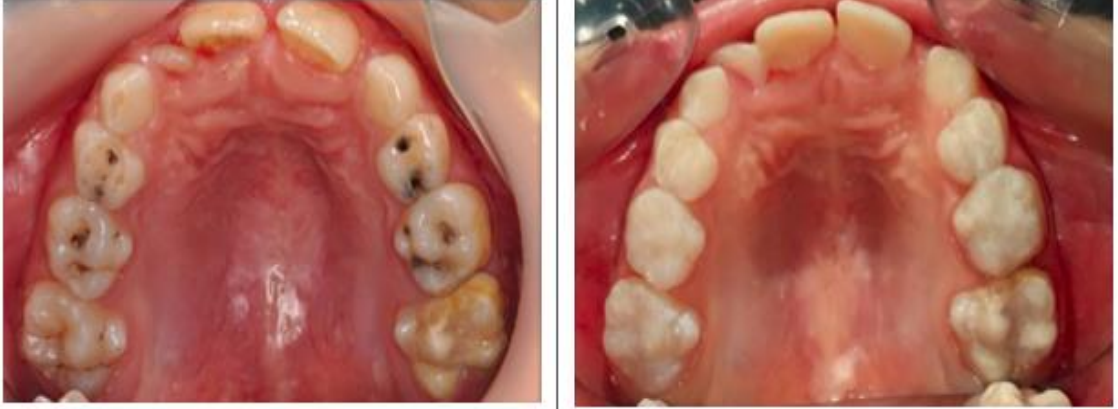
Tablo 3.1: AAPD Çürükten Korunma Protokolü 2014

Düşük çürük risk grubundaki çocukların derin fissür anatomili, gelişimsel defetli dişlerine fissür örtücü uygulanmıştır. Yaşlarına uygun florlu diş macunu ile günde iki kez dişlerini fırçalamaları için ağız hijyen eğitimi verilmiştir. 6-12 ay arası kontollere çağırılıp gözetim altında bulunmaları amaçlanmıştır. Yüksek çürük risk grubundaki çocukların derin fissür anatomili, gelişimsel defetli dişlerine fissür örtücü uygulanmıştır.

Başlangıç lezyonları ve kaviteleşmiş lezyonları restore edilmiştir. Yaşlarına uygun florlu diş macunu ile (Oral-b Stages diş macunu <6 yaş 75 ml, Gross-Gerau, Germany) günde iki kez dişlerini fırçalamaları için ağız hijyen eğitimi verilmiştir. 3 ayda bir kontollere çağırılıp gözetim altında bulunmaları amaçlanmıştır. Kontrollere geldiğinde florlu vernik/ florlu jel profesyonel topikal tedavi uygulanmıştır. 6 ayda bir kontrol amaçlı olarak radyografi alınmıştır. Diyet ve beslenme önerilerinde bulunulmuştur. (Tablo 3.1).

Tükürük ve plaktaki arjinin deaminaz ve üreaz enzim seviyelerinin diş çürüğü ile ilişkilerini incelemek için yüksek çürük risk grubundan ve düşük risk grubundan tükürük ve plak örnekleri alınmıştır. Düşük çürük risk grubunda tek ölçüm yapılmıştır. Dental biyofilm ve tükürük örnekleri alındıktan sonra hastalar için rutin klinik randevuları oluşturulmuştur. Ağız hijyen eğitimleri verilmiştir. Yüksek çürük risk grubunda ise üç ölçüm yapılmıştır. Yüksek çürük risk grubundaki çocuk hastalara uygulanan tedavi protokolünün tükürük ve plaktaki alkali üretimine etkisini değerlendirmek için tedavi bitiminde ikinci olarak tükürük ve plak örnekleri alınmıştır. Yüksek çürük risk grubundaki çocuk hastalara uygulanan tedavi sonrası verilen ağız hijyen eğitiminin devamlılığını değerlendirmek adına, tedavi bitiminden 3 ay sonra üçüncü olarak tükürük ve plak örnekleri tekrar alınmıştır. Hastalar, topikal flor uygulamalarından sonra rutin klinik randevularına devam etmişlerdir.





Şekil 3.11: Yüksek çürük risk grubundaki çocukların dental tedavisinin yapılması

Araştırma için hazırlanan hasta takip formu, çocuk hasta ebeveynlere sorularak doldurulmuştur (Şekil 3.12). Bu formda çocuğun kimlik ve iletişim bilgileri kaydedilmiş, dental ve tıbbi hikayesi sorgulanmıştır.

HASTA TAKİP FORMU

Tarih:

Ölçüm No:

İsim:

Hasta Veli İsim:

Doğum Tarihi:

Telefon:

Sistemik Hastalık:

Allerji varlığı:

Sürekli Kullandığı İlaç:

Tükürük akış hızı:

Tükürük pH:

Çürük risk grubu:

1.Gingival İndeks / Plak İndeksi

	55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
GINGIVAL İNDEKSİ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	85	84	83	82	81	71	72	73	74	75
	55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
PLAK İNDEKSİ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	85	84	83	82	81	71	72	73	74	75

2.dft/DMFT Değerlendirme Tablosu

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Şekil 3.12: Çalışmada kullanılan hasta takip formu

3.2.3. Klinik Değerlendirmeler

Çalışmaya katılan her çocuk için klinik değerlendirmeler hasta takip formuna kaydedilmiştir. Bu forma anamnez bilgileri girildikten sonra, klinik bilgileri de kaydedilmiştir. Hastaların klinik muayenelerinde; dft, dmft, plak indeksi, gingival indeks değerleri ile tükürük akış hızı ve pH'ı belirlenmiştir. Anamnez, klinik inceleme ve yapılan analizler birarada değerlendirilerek hastaların risk grubu belirlenmiş ve çalışma grupları oluşturulmuştur.

3.2.3.1. Tükürük Akış Hızı ve pH Belirlenmesi

Çalışma için hastalardan uyarılmamış tükürük örnekleri alınmıştır. Örnek alınmasından en az 8 saat öncesine kadar yeme-içmenin kesilmesi gerektiği, plak toplanabilmesi için en az 8 saat oral hijyen prosedürlerinin yapılmaması gerektiği hasta velilerine anlatılmıştır. Hastaların aç kalma sürelerinin çok olmaması adına örnek alımları sabah saat 09:00 ile 10:00 arası gerçekleştirilmiştir. Hasta dik oturtularak

plastik 50 ml ölçekli konik steril tüpe 5-10 dakika süreyle tükürülmesi sağlanmıştır. Elde edilen tükürük miktarı ml olarak kaydedilip, geçen süreye bölünerek akış hızı ml/dk olarak belirlenmiştir (Siso ve Hürmüzlü 2005).

Tükürük pH'ın belirlenmesinde, konik steril tüpte toplanan tükürüğün içine pH strip kağıtları (pH indicator strips pH 4-7 Merck, Darmstadt, Germany) konulup 5 dakika beklenmiştir. Süre sonunda oluşan renk değişimi kutuda verilen renk skalasıyla eşleştirilip karşılık gelen pH değeri kaydedilmiştir.

3.2.3.2. Plak İndeksi

Çalışmada, dental plağın diş eti iltihabı ile olan ilişkisini incelemek için Silness ve Loe plak indeksi kullanılmıştır. Bu indekste marjinal dişeti ile temasta olan plak kalınlığı değerlendirilmektedir. Bu indeks; dişin mesial, distal, fasial ve oral olmak üzere dört yüzünü değerlendirilmektedir. Dental plak ölçümü yapılırken dişlerin hava su spreyi ile kurutulması ve pamuk tamponlar ile izole edilerek göz ve periodontal sond ile dişin dört yüzeyinin de değerlendirilmesi gerekmektedir (Silness ve Loe 1964). Çalışmada her diş için olan 4 ölçümün aritmatik ortalaması alınarak hasta takip formundaki dişlerin numaralandırıldığı tabloya ilgili diş üzerine not edilmiştir.

Silness ve Loe İndeksi'nde plak ölçümü için dört derece belirlenmiştir. Göz ile bakıldığında ve sond ile kazındığında dişeti kenarında plak yok ise sıfır (0) olarak değerlendirilir. Dişeti kenarında MDP gözle zor seçilebiliyor, sadece sond ile kazınarak belli edilebiliyor ise bir (1) olarak değerlendirilir. Diş eti kenarında gözle iyi görülebilen yumuşak birikintiler var ise iki (2) olarak değerlendirilir. Dişeti kenarı yanında belirgin kalın birikintiler var ve bunlar kuronale doğru gelmiş ise üç (3) olarak değerlendirilir. (Silness ve Loe 1964).

3.2.3.3. Gingival İndeks

Dişeti iltihabının derecesi Silness-Löe gingival indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm dişlerin dört yüzeyini (midbukkal, midlingual, meziobukkal, distobukkal) dişetinin ödem, renk ve kanama durumuna göre 0-3 değerleri arası skorlanmıştır. Hastanın takip formunda olan dişlerin numaralandırıldığı tabloya ilgili diş üzerlerine, ortalaması alınarak kaydedilmiştir. Bu indeks değerleri Tablo 3.2'deki değerler esas alınarak belirlenmiştir (Loe ve Silness 1964).

Dişeti görünümü	Kanama	İnflamasyon	Skor
Normal	Yok	Yok	0
Hafif renk değişikliği var ve hafif ödemli,hafif derecede yapısal değişiklikler var	Sondalamada kanama yok	Hafif	1
Kırmızı, hipertrofik, ödemli ve parlak	Sonda veya bası ile kanama olur	Orta	2
İleri derecede kırmızı, hipertrofik, ödemli, ülserasyon mevcut	Kendiliğinden kanama olur	Şiddetli	3

Tablo 3.2: Gingival indeks değerlendirme kriterleri

3.2.4. Hastalardan Tükürük ve Plak Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynleri bilgilendirilip onam formlarının imzalatılması sağlanmıştır. Örnek alımları sabah saat 09:00 ile 10:00 arası gerçekleştirilmiştir. Tükürük örnekleri, plastik 50 ml ölçekli konik steril tüpe tükürtülerek en az 2 ml olacak şekilde toplanmıştır. Toplanan tükürük örnekleri iki santrifüj tüpüne paylaştırılmıştır. Supragingival plak toplanması için ise steril periodontal küretler (4/5 Gracey, Densply Sirona, New York, USA) kullanılmıştır. Kesici ve molarların bukkal yüzeylerinden alınan plak örnekleri, içinde 250 µl K₂HPO₄ içeren santrifüj tüplere aktarılmıştır.



Şekil 3.13: Hastalardan tükürük ve plak örneklerinin alınması

Deneyler İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı'ndaki Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.2.5. Biyokimyasal Değerlendirmeler

3.2.5.1. Örneklerin Hazırlanması

Bütün dental plak ve tükürük örnekleri analiz yapılan güne kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de dondurulup saklanmıştır. Analizlere başlanmadan bir gece öncesinde $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye getirilerek örneklerin çözülmesi sağlanmıştır. Deneylerden önce dental plak ve tükürük örneklerine 15 er saniye ve iki kez olmak üzere eksternal sonikasyon uygulanmış, iki sonikasyonun arasında örnekler buz üzerinde bekletilmiştir. Plak örnekleri önce 10 mM

Tris-maleate (pH 7.0) ile yıkanıp, aynı tamponda 500 μ l içinde tekrar süspansiyon edilmiştir.



Şekil 3.14: -80' de muhafaza edilen tükürük ve plak örnekleri



Şekil 3.15: Tükürük ve plak örneklerine eksternal sonikasyon uygulanması, buz üzerinde soğutma

3.2.5.2. Çözeltilerin Hazırlanması

10 mM Tris-maleat tampon çözeltisi (pH 7)

Maleik Asit	1,161 g
Tris-(hidroksimetil) aminometan	1,21 g

Maleik asit 1,161 g, tris-(hidroksimetil) aminometan 1,21 g tartılmıştır. Bu karışım 1000 ml distile suda çözülmüştür. pH ayarı ise, 10 molar KOH (potasyum hidroksit) ile yapılmıştır.

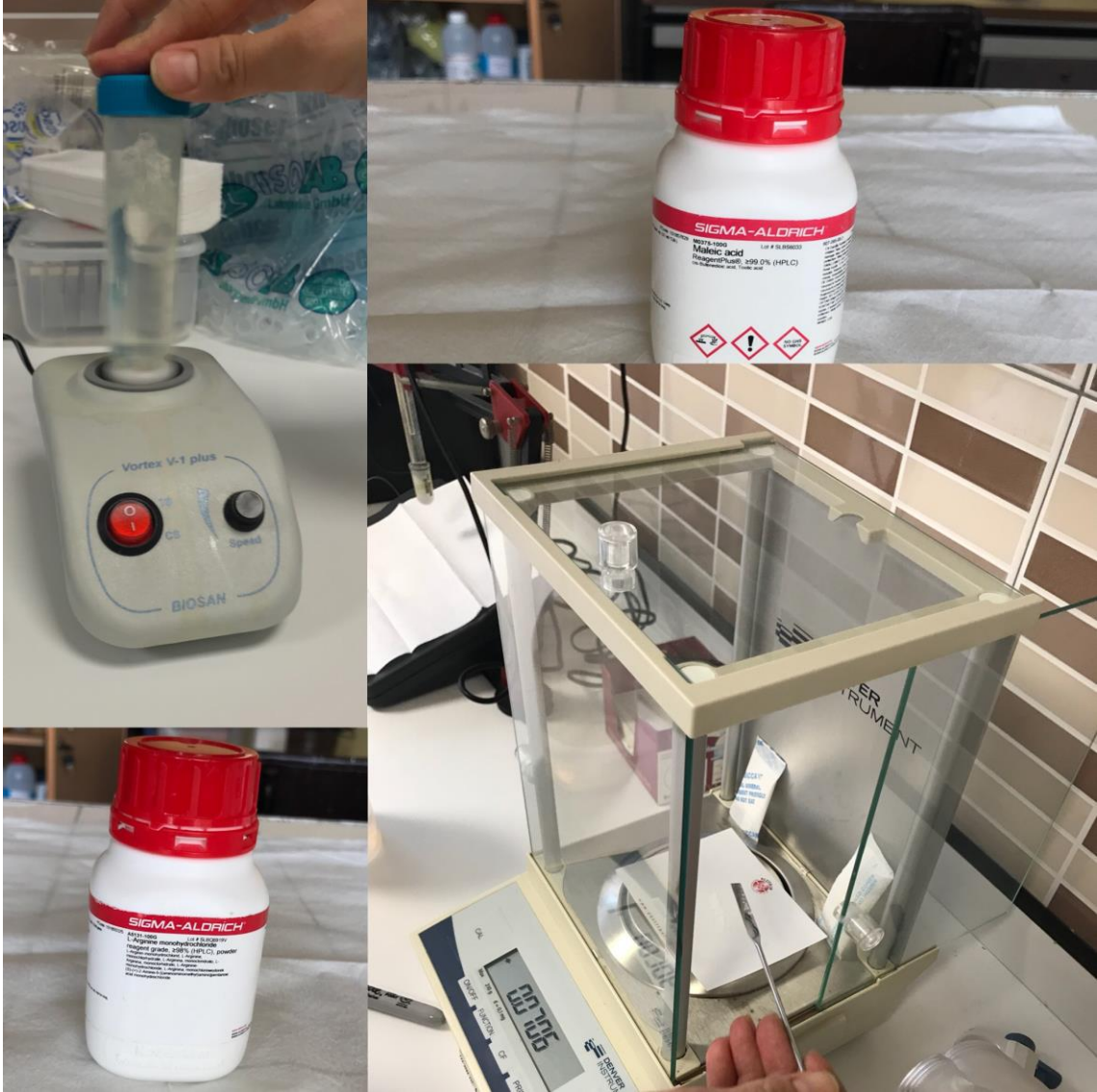


Şekil 3.16: Tris-(hidroksimetil)aminometan (Sigma 7-90)

0,5 mM Tris-maleat tampon çözeltisi (pH 6)

Maleik Asit	58,035 mg
Tris-(hidroksimetil)aminometan	0,55 mg

Maleik asit 58,035mg, tris-(hidroksimetil) aminometan (Sigma 7-90) 0,55mg tartılmıştır. Bu karışım 1000ml distile suda çözülmüştür. pH ayarı ise 10 molar KOH (potasyum hidroksit) ile yapılmıştır.

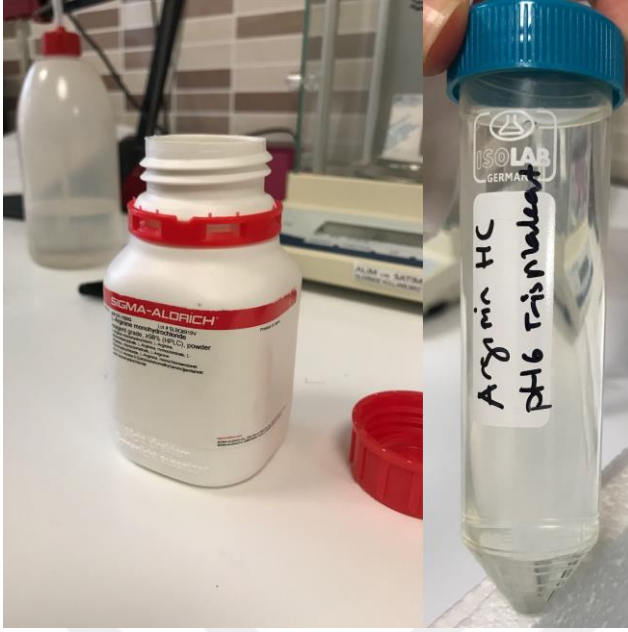


Şekil 3.17: Tris-maleat tampon çözeltisinin hazırlanması

50 mM Arjinin Hidroklorür Çözeltisi

Arjinin Hidroklorür	10,533 g
Tris-maleat Tamponu (pH 6)	0,5 mM

10,533 g arjinin hidroklorür 0,5 mM tris-maleat tamponu (pH 6) içinde çözülmüştür. Bu çözelti aynı tamponla 1000 ml' ye tamamlanmıştır.



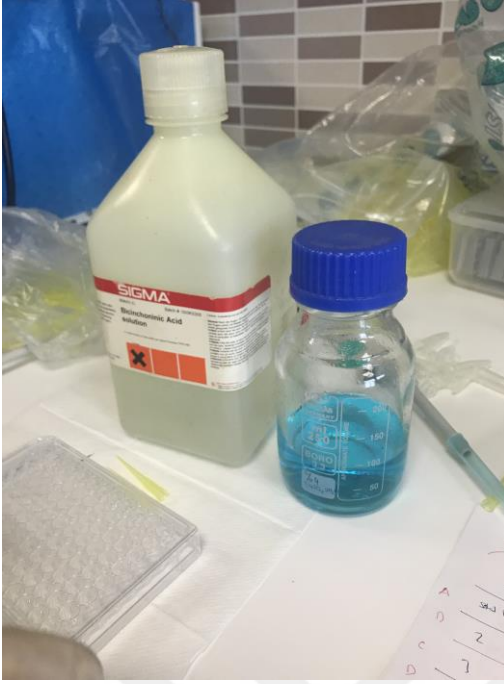
Şekil 3.18: Arjinin hidroklorür çözeltisi

10 mM Amonyum Sülfat Çözeltisi

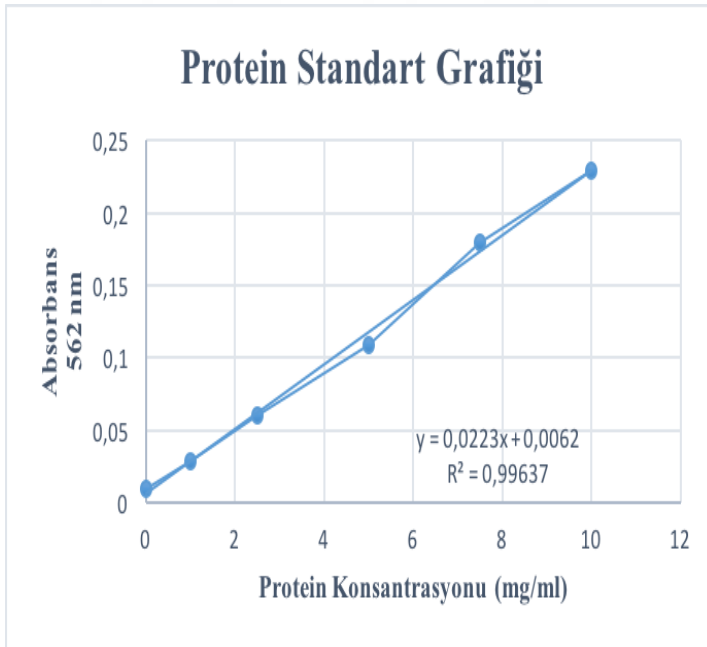
132,14 mg amonyum sülfat, 1000 ml distile suda çözülmüştür.

3.2.5.3. Total Protein Tayini

Tükürük ve plak örneklerindeki protein miktarının belirlenmesi için Bişinkinoninik asit (BCA) yöntemi kullanılmıştır (Huang ve ark. 2015). Bu yöntemde iki değerlikli bakır (Cu^{2+}) iyonları alkali ortamda proteinlerdeki peptid bağlarıyla kompleks oluşturarak bir değerlikli bakıra (Cu^{1+}) indirgenmektedir. Cu^{1+} , iyonları bişinkinoninik asidin sodyum tuzu ile reaksiyon vererek menekşe-mor renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Bu rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile orantılıdır.



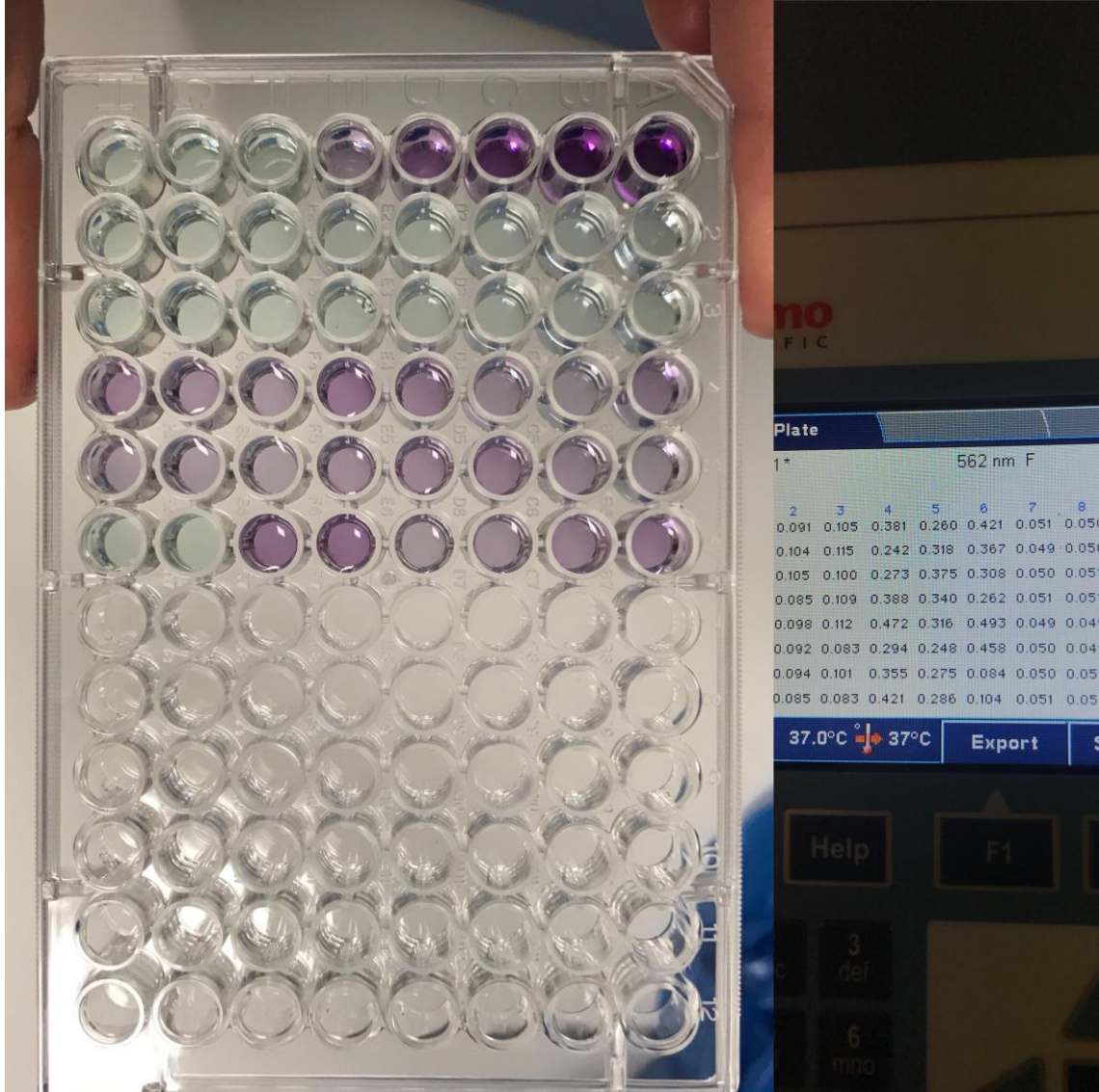
Şekil 3.19: Bişinkinoninik asit ve $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{SH}_2\text{O}$



Şekil 3.20: Protein standart grafiği

%1 Bovine serum albumin (BSA) çözeltisi sulandırılarak 100, 250, 500, 750 ve 1000 μg 'lık çalışma standartları elde edilmiştir. 10 μl standart , tükürük ve plak

örnekleri üzerine BCA ve %4'lük $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 'nin 50:1 oranında karıştırılması ile elde edilen çözeltilerden 200 μl eklenmiştir. Standart ve örnekler 2-3 dakika çalkalayıcıda karıştırmış ve 37°C 'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Standart ve örneklerin köre karşı absorban değerleri spektrofotometre cihazında (Thermo Scientific Multiskan Go, Wilmington, USA) 562 nm'de okunmuştur. Protein miktarları standart grafiğinden hesaplanıp, mg/ml olarak ifade edilmiştir.



Şekil 3.21: Standart ve örneklerin spektrofotometre cihazında absorbanlarının okunması

3.2.5.4. Arjinin Deaminaz Sistem (ADS) Enzim Aktivitesinin İncelenmesi

Otomatik pipet yardımıyla plak örneklerinden 25 μl , tükürük örneklerinden ise 5 μl alınıp 96 kuyucuklu plakalara konulmuştur. Tükürük örneklerinin üzerine 295 μl ,

plak örneklerinin üzerine 275 µl arjinin-HCl eklenip karıştırıldıktan sonra 90 dk 37°C 'de etüvde bekletilmiştir.



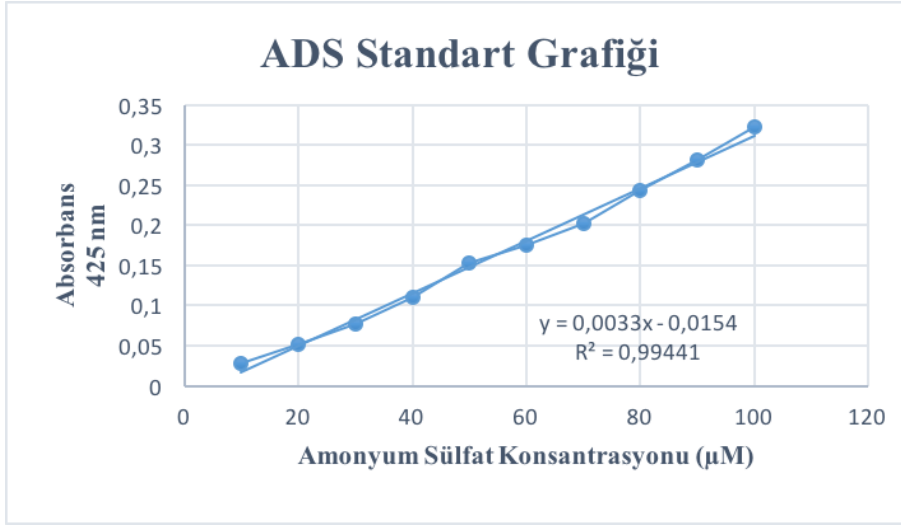
Şekil 3.22: Örneklerin etüvde bekletilmesi

İnkubasyon süresince, substrat olarak eklenen arjinin-HCl' den sitrülün ve amonyak oluşmuştur (Şekil 3.22). Oluşan amonyağı stabilize hale getirmek için her bir ependorfa 3µl derişik HCl eklenerek vorteksle karıştırılmıştır. Sonraki aşamada bulanıklığa sebep olan molekülleri uzaklaştırmak için sırasıyla 0,472 µl NaOH ve 0,028 µl ZnSO₄ eklenerek vortekste karıştırılmıştır.



Şekil 3.23: Örneklerle çözeltilerin otomatik pipetle eklenmesi, vorteksle karıştırılması

Sonrasında karışım 5000 rpm de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Standart olarak hazırlanan 10 mM amonyum sülfat çözeltisi distile su ile seyreltilerek 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 μM çalışma standartları elde edilmiştir. Bu standartlara karşılık gelen absorbans değerleriyle çizilen standart grafik (Şekil 3.24) yardımıyla ADS aktivitesi hesaplanmıştır.



Şekil 3.24: ADS Standart Grafiği



Şekil 3.25: Örneklerin santrifüj edilmesi

Santrifüj sonrası süpernatanttan ve standartlardan 50 µl alınarak plakaya yüklenmiştir. Örneklerin üzerine eşit miktarda Nessler ayracı eklenerek, oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede (Thermo Scientific Multiskan Go, Wilmington, USA) 425 nm’ de okunmuştur.



Şekil 3.26: Spektrofotometrede 425 nm’ de absorbanların okunması

Spektrofotometrik olarak ölçülen bu rengin absorbansı arjinin deaminaz aktivitesi ile doğru orantılıdır. Ölçümler kaydedildikten sonra arjinin deaminaz aktivitesi standart grafiğinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

Arjinin deaminaz aktivitesi örnekteki protein miktarına göre normalize edilerek dakikada açığa çıkan μmol amonyak olarak ifade edilmiştir. $[\text{dakika} \times (\text{mg protein})]^{-1}$

3.2.5.5. Üreaz Enzim Aktivitesinin Hesaplanması

Üre, üreaz enziminin kataliziyle NH_3 ve CO_2 'ye ayrılır. Tükürük ve plak örneklerindeki üreaz enzim aktivasyonunu ölçmek için üreaz aktivitesi ölçüm kiti (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany) kullanılmıştır.



Şekil 3.27: Çalışmada kullanılan üreaz aktivitesi ölçüm kiti (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany)

Üreaz aktivite sonuçlarının hesaplanması için standart bir eğri oluşturulmuştur. Eğri için amonyum klorür standartlarından elde edilen değerler kullanılmıştır. 50 mM amonyum klorürü standart çözeltisi 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300 μM olacak şekilde kitin içerisindeki tampon çözeltiyle seyreltilmiştir. Her örnek için, test her çalışıldığında yeni bir standart eğri oluşturulmuştur.

Üreazın enzimatik aktivite miktarını örneklerde ölçmek için aşağıdaki denklem kullanılmıştır:

$$\text{üreaz aktivitesi}(\text{ünite/L}) = \{(A_{670} \text{ örnek} - A_{670} \text{ blank}) / (\text{eğim} \times t)\} \times n$$

n: seyreltme faktörü

t: inkübasyon zamanı (standart yöntem için 10 dakika)

(A₆₇₀)_{kör}: sadece tampon yöntem için absorbans değeri (üre içermeyen kontrol deneyleri için)

(A₆₇₀)_{örnek}: örneğin absorbans değeri

Örnekler ölçümlerden önce büyük molekül ağırlıklı proteinlerin çökeltilmesi amacıyla 1500 rpm' de 3dk boyunca santrifüj edilmiştir.

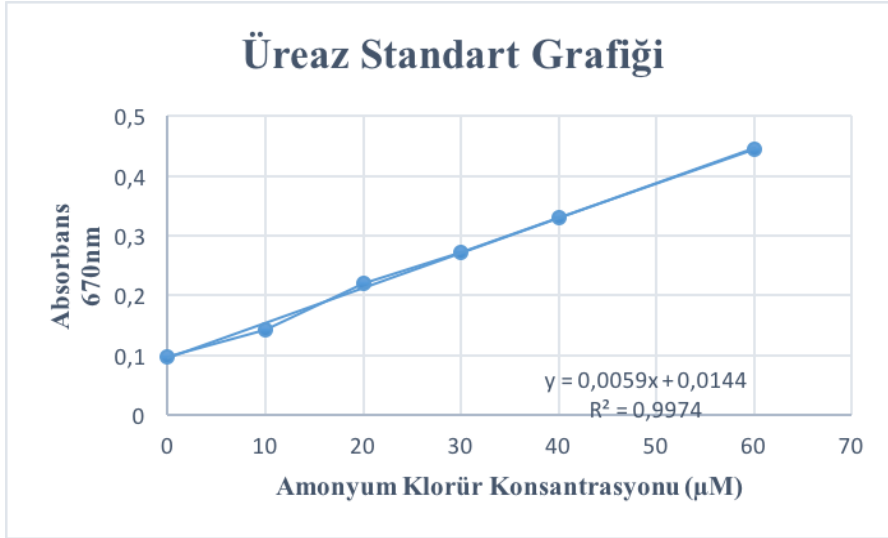
Üreaz Enzim Reaksiyonunun Ölçülmesi:

96 kuyucuklu plakanın her kuyucuğuna 90µl standart ve örnekler (plak ve tükürük) aktarılmıştır. Her kuyucuğa 10µL üre eklendikten sonra oda ısısında (37°C) 120 dk inkübe edilmiştir. Oluşan üreaz reaksiyonunu sonlandırmak için çözelti A'dan her kuyucuğa 100µl eklenip karıştırılmıştır. Sonrasında her kuyucuğa B çözeltisinden 50µl eklenip tekrar karıştırılmıştır. Plaka 30 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildikten sonra Spektrofotometre (Thermo Scientific Multiskan Go, Wilmington, USA) 670 nm'de (A₆₇₀) absorbanları ölçülmüştür.



Şekil 3.28: Plakadaki her kuyucuğa 10µl üre eklenmesi

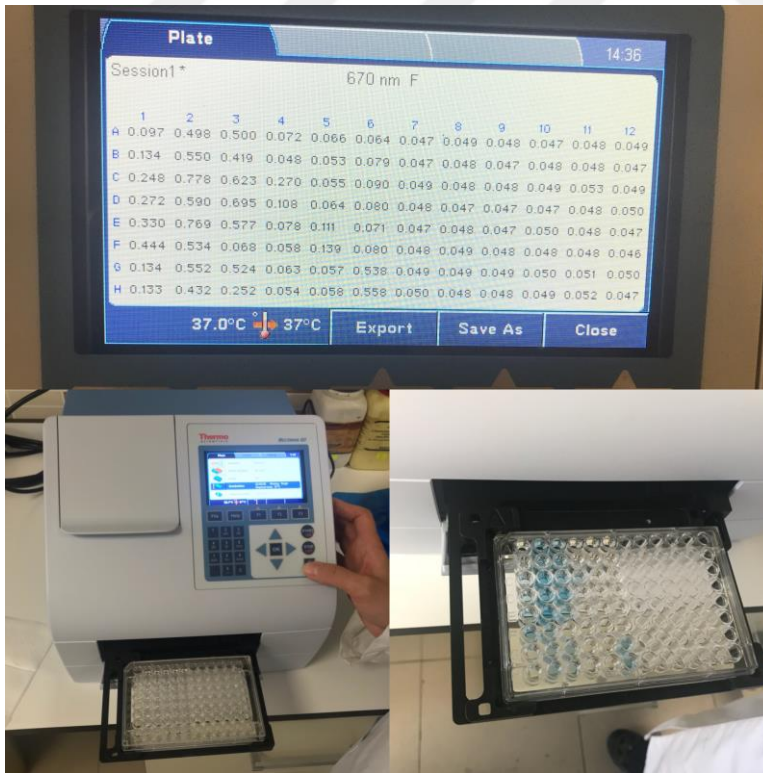
670 nanometrede ölçülen absorbanlar standart grafik ve formül yardımı ile hesaplanmıştır. Üreaz aktivitesi dışında açığa çıkan amonyak miktarını belirlemek için her bir örnek için üre içermeyen kontrol deneyleri gerçekleştirmiştir.



Şekil 3.29: Üreaz Standart Grafiği

Üreaz aktivitesi örnekteki protein miktarına göre normalize edilerek dakikada açığa çıkan µmol amonyak olarak ifade edilmiştir.

$[\text{dakika} \times (\text{mg protein})]^{-1}$



Şekil 3.30: Örneklerin spektrofotometre 670 nm' de absorbanslarının ölçülmesi

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlayan Ölçümlerle varyans analizi ve farklılığa neden olan dönemin tespitinde Bonferroni testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman testi ve farklılığa neden olan dönemin tespitinde Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma, 01.01.2017 ile 01.01.2018 tarihleri arasında yaşları 4-6 arasında değişmekte olan, 13'ü (%32.5) kız ve 27'si (%67.5) erkek olmak üzere toplam 40 çocuk ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama yaş, dmft değerleri ve cinsiyet dağılımları **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 5.35 ± 0.59 , kontrol grubunun yaş ortalaması 5.5 ± 0.76 olup, gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı 8 kız, 12 erkek, kontrol grubunda ise 5 kız, 15 erkek şeklindedir. Çalışma ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Dmft değerleri 0 ile 14 arasında değişmekte olup, ortalaması 5.08 ± 5.51 'dir. Çalışma grubunun ortalama dmft sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0.000$; $p < 0.05$).

Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama yaş, dmft değerleri ve cinsiyet dağılımları

	Çalışma grubu (Yüksek Risk Grubu)	Kontrol grubu (Düşük Risk Grubu)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	5.35±0.59	5.5±0.76	¹ 0.195
Cinsiyet			
Kız	8 (%40)	5 (%25)	² 0.500c
Erkek	12 (%60)	15 (%75)	
dmft (medyan)	10.15±3.23 (10)	0±0 (0)	³ 0.000*

¹Student t Test, ²Continuity (Yates) Düzeltmesi, ³Mann Whitney U Test, * $p < 0.05$

Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz ve plak ADS değerleri ile bu değerlerin gruplar arasında ve grup içi istatistiksel karşılaştırmaları **Tablo 4.2'de** verilmiştir. Bu parametreler çalışma grubunda (Yüksek çürük risk grubu); Tedavi Öncesi (TÖ), Tedavi Sonrası (TS) ve Tedavi Bitimi (TB) olmak üzere 3 kez değerlendirilmiştir.

Çalışma ve kontrol grupları arasında tükürük üreaz enzimi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında tükürük üreaz enzimi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubunun tükürük ADS enzimi değeri ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.05$). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında tükürük ADS enzimi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.020$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ tükürük ADS ortalamaları TB tükürük ADS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.019$; $p<0.05$). TB tükürük ADS ortalamaları TS tükürük ADS ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.021$; $p<0.05$).

Çalışma grubunun plaktaki üreaz enzimi değeri ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.000$; $p<0.05$). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında plaktaki üreaz enzimi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.020$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TB plak üreaz ortalamaları TS plak üreaz ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.021$; $p<0.05$).

Çalışma grubunun plak ADS enzimi değeri ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.000$; $p<0.05$). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında plak ADS enzimi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.2: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz ve plak ADS değerleri ile bu değerlerin gruplar arasında ve grup içi istatistiksel karşılaştırmaları.

		Çalışma grubu	Kontrol grubu	p ¹
		Ort±SS	Ort±SS	
Tükürük Üreaz	TÖ	0.45±0.23	0.35±0.38	0.326
	TS	0.5±0.18	-	-
	TB	0.59±0.27	-	-
	p²	0.123	-	
Tükürük ADS	TÖ	2.97±1.06	4.44±1.65	0.002*
	TS	3.01±0.92	-	-
	TB	3.59±1.15	-	-
	p²	0.020*	-	
	TÖ-TS p³	1.000	-	
	TÖ-TB p³	0.019*	-	
	TS-TB p³	0.021*	-	
Plak Üreaz	TÖ	2.55±0.84	4.05±1.07	0.000*
	TS	2.35±0.77	-	-
	TB	2.11±0.81	-	-
	p²	0.007*	-	
	TÖ-TS p³	0.807	-	
	TÖ-TB p³	0.072	-	
	TS-TB p³	0.013*	-	
Plak ADS	TÖ	4.53±1.41	6.21±1.92	0.003*
	TS	4.37±1.29	-	-
	TB	4.21±1.4	-	-
	p²	0.060	-	

¹Student t Test, ²Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi, ³Bonferroni Test, *p<0.05

Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama **gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH** değerleri ile bu değerlerin gruplar arasında ve grup içi istatistiksel karşılaştırmaları **Tablo 4.3**'de verilmiştir. Bu parametreler çalışma grubunda (Yüksek çürük risk grubu); Tedavi Öncesi (TÖ), Tedavi Sonrası (TS) ve Tedavi Bitimi (TB) olmak üzere 3 kez değerlendirilmiştir.

Çalışma ve kontrol grupları arasında gingival indeks ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında gingival indeks ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0.020; p<0.05). Farklılığın hangi zamandan

kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ gingival indeksi ortalamaları, TS ($p=0.005$) ve TB ($p=0.001$) gingival indeksi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). TB gingival indeks ortalamaları TS gingival indeks ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.021$; $p<0.05$).

Çalışma grubunun plak indeksi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.000$; $p<0.05$). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında plak indeksi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.020$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ plak indeksi ortalamaları, TS ($p=0.005$) ve TB ($p=0.001$) plak indeksi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). TB plak indeksi ortalamaları TS plak indeksi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.021$; $p<0.05$).

Çalışma ve kontrol grupları arasında tükürük akış hızı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında tükürük akış hızı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.020$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ tükürük akış hızı ortalamaları ile TS tükürük akış hızı ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). TÖ tükürük akış hızı değerleri TB tükürük akış hızı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.019$; $p<0.05$). TS ve TB ölçümleri arasında tükürük akış hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubunun tükürük pH değeri ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.005$; $p<0.05$). Çalışma grubunda yapılan üç ölçüm arasında tükürük pH değeri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.001$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ tükürük pH değerlerine göre, TS ($p=0.046$) ve TB ($p:0.003$) tükürük pH değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). TS tükürük pH değerlerine göre,

TB tükürük pH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.025$; $p<0.05$).

Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama gingival indeks, plak indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri

		Çalışma grubu	Kontrol grubu	p^1
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Gingival İndeks	TÖ	1.22±0.24 (1.2)	1.16±0.27 (1.1)	0.275
	TS	1.08±0.15 (1)	-	-
	TB	0.97±0.09 (1)	-	-
	p^2	0.000*	-	
	TÖ-TS p^3	0.005*	-	
	TÖ-TB p^3	0.001*	-	
	TS-TB p^3	0.008*	-	
Plak İndeksi	TÖ	1.35±0.27	1.09±0.43	0.027*
	TS	0.96±0.31	-	-
	TB	0.84±0.27	-	-
	p^4	0.000*	-	
	TÖ-TS p^5	0.000*	-	
	TÖ-TB p^5	0.000*	-	
	TS-TB p^5	0.007*	-	
Tükürük pH	TÖ	6.65±0.24 (6.5)	6.88±0.22 (7)	0.005*
	TS	6.75±0.26 (6.8)	-	-
	TB	6.88±0.22 (7)	-	-
	p^2	0.001*	-	
	TÖ-TS p^3	0.046*	-	
	TÖ-TB p^3	0.003*	-	
	TS-TB p^3	0.025*	-	
Tükürük Akış Hızı	TÖ	0.86±0.25 (0.8)	0.99±0.28 (1)	0.100
	TS	0.91±0.21 (0.8)	-	-
	TB	0.94±0.2 (0.9)	-	-
	p^2	0.007*	-	
	TÖ-TS p^3	0.106	-	
	TÖ-TB p^3	0.019*	-	
	TS-TB p^3	0.109	-	

¹Mann Whitney U Test, ²Friedman Test, ³Wilcoxon Sign Test, ⁴Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi, ⁵Bonferroni Test, * $p<0.05$

Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi **Tablo 4.4**'de verilmiştir. Bu parametreler çalışma grubunun Tedavi Öncesi (TÖ) ölçümünde değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunda (TÖ);

Tükürük üreaz ile plaktaki üreaz değerleri arasında pozitif yönlü, %62.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.003$; $p<0.05$). Tükürük üreaz ile plak indeksi değerleri arasında pozitif yönlü, %49.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.027$; $p<0.05$).

Tükürük ADS ile plak indeksi değerleri arasında ters yönlü, %47.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.033$; $p<0.05$). Tükürük ADS ile plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Gingival indeks ile plak indeksi değerleri arasında pozitif yönlü, %48 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.032$; $p<0.05$). Gingival indeks ile tükürük pH değerleri arasında pozitif yönlü, %47.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.034$; $p<0.05$).

Plak indeks ile tükürük pH değerleri arasında pozitif yönlü, %47.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.034$; $p<0.05$).

Kontrol grubunda;

Tükürük üreaz ile tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tükürük ADS ile plak ADS değerleri arasında pozitif yönlü, %54.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.013$; $p<0.05$). Tükürük ADS ile tükürük pH değerleri arasında ters yönlü, %53.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.014$; $p<0.05$). Tükürük ADS ile plak üreaz, gingival indeks, plak indeksi ve tükürük akış hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Plak üreaz ile plak ADS değerleri arasında pozitif yönlü, %60.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.005$; $p<0.05$). Plak üreaz ile gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Plak ADS ile gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Gingival indeks ile plak indeksi değerleri arasında pozitif yönlü, %466.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.001$; $p<0.05$). Gingival indeks ile tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Plak indeks ile tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tükürük akış hızı ile tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.4: Çalışma ve kontrol gruplarında tedavi öncesi (TÖ); tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Tedavi Öncesi (TÖ)		Tükürük Üreaz	Tükürük ADS	Plak Üreaz	Plak ADS	Gingival İndeks	Plak İndeksi	Tükürük Akış Hızı
Çalışma grubu	Tükürük ADS	r	-0.007	1.000	0.363	0.349	-0.050	-0.477	-0.084
		p	0.977		0.116	0.132	0.833	0.033*	0.726
	Plak Üreaz	r	0.627	0.363	1.000	0.351	0.079	0.232	-0.145
		p	0.003*	0.116		0.129	0.741	0.324	0.541
	Plak ADS	r	-0.122	0.349	0.351	1.000	0.177	-0.028	-0.235
		p	0.609	0.132	0.129		0.455	0.908	0.318
	Gingival İndeks	r	0.234	-0.050	0.079	0.177	1.000	0.480	-0.212
		p	0.322	0.833	0.741	0.455		0.032*	0.371
	Plak İndeksi	r	0.495	-0.477	0.232	-0.028	0.480	1.000	0.040
		p	0.027*	0.033*	0.324	0.908	0.032*		0.865
	Tükürük Akış Hızı	r	0.088	-0.084	-0.145	-0.235	-0.057 ^r	0.040	1.000
		p	0.714	0.726	0.541	0.318	0.810	0.865	
Tükürük pH	r	0.215	-0.067	-0.175	-0.127	0.475^r	0.475	0.173 ^r	
	p	0.362	0.780	0.459	0.595	0.034*	0.034*	0.466	
Kontrol grubu	Tükürük ADS	r	-0.118	1.000	0.184	0.547	0.011	-0.099	0.148
		p	0.621		0.438	0.013*	0.965	0.678	0.533
	Plak Üreaz	r	-0.052	0.184	1.000	0.604	0.335	0.073	0.002
		p	0.828	0.438		0.005*	0.148	0.760	0.995
	Plak ADS	r	0.047	0.547	0.604	1.000	0.277	0.212	0.101
		p	0.844	0.013*	0.005*		0.237	0.370	0.672
	Gingival İndeks	r	-0.283	0.011	0.335	0.277	1.000	0.664	-0.030
		p	0.227	0.965	0.148	0.237		0.001*	0.899
	Plak İndeksi	r	-0.290	-0.099	0.073	0.212	0.664	1.000	-0.145
		p	0.214	0.678	0.760	0.370	0.001*		0.543
	Tükürük Akış Hızı	r	0.236	0.148	0.002	0.101	-0.117 ^r	-0.145	1.000
		p	0.316	0.533	0.995	0.672	0.625	0.543	
Tükürük pH	r	-0.306	-0.538	-0.236	-0.236	0.200 ^r	-0.021	0.196 ^r	
	p	0.189	0.014*	0.316	0.316	0.398	0.931	0.407	

^rSpearman Rho Korelasyon Analizi, Pearson Korelasyon Analizi, *p<0.05

Çalışma grubunda tedavi sonrası (TS); tükürük üreaz, tükürük arjinin, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi **Tablo 4.5**'de gösterilmiştir.

Çalışma grubunda (TS);

Tükürük üreaz ile plak indeksi değerleri arasında pozitif yönlü, %53.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.016$; $p<0.05$).

Tablo 4.5: Çalışma grubunda tedavi sonrası (TS) tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tedavi Sonrası (TS)		Tükürük Üreaz	Tükürük ADS	Plak Üreaz	Plak ADS	Gingival İndeks	Plak İndeksi	Tükürük Akış Hızı
Tükürük ADS	r	0.241	1.000	0.067	0.285	-0.232	-0.054	0.267
	p	0.307		0.780	0.223	0.326	0.820	0.256
Plak Üreaz	r	0.417	0.067	1.000	0.345	-0.016	0.092	0.022
	p	0.067	0.780		0.137	0.948	0.700	0.927
Plak ADS	r	-0.012	0.285	0.345	1.000	0.113	-0.318	-0.069
	p	0.959	0.223	0.137		0.634	0.172	0.773
Gingival İndeks	r	0.315	-0.232	-0.016	0.113	1.000	0.300	-0.408
	p	0.176	0.326	0.948	0.634		0.198	0.074
Plak İndeksi	r	0.532	-0.054	0.092	-0.318	0.300	1.000	-0.054
	p	0.016*	0.820	0.700	0.172	0.198		0.821
Tükürük Akış Hızı	r	0.218	0.267	0.022	-0.069	-0.322 ^r	-0.054	1.000
	p	0.357	0.256	0.927	0.773	0.166	0.821	
Tükürük pH	r	0.301	-0.103	-0.398	-0.124	0.020 ^r	0.301	0.402 ^r
	p	0.198	0.667	0.082	0.603	0.935	0.197	0.079

^rSpearman Rho Korelasyon Analizi

[.]Pearson Korelasyon Analizi, * $p<0.05$

Çalışma grubunda tedavi bitimi (TB); tükürük üreaz, tükürük arjinin, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi **Tablo 4.6**'da gösterilmiştir.

Çalışma grubunda (TB);

Plak üreaz ile gingival indeks değerleri arasında ters yönlü, %44.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.049$; $p<0.05$).

Tablo 4.6: Çalışma grubunda tedavi bitimi (TB) tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Tedavi Bitimi (TB)		Tükürük Üreaz	Tükürük ADS	Plak Üreaz	Plak ADS	Gingival İndeks	Plak İndeksi	Tükürük Akış Hızı
Tükürük ADS	r	0.249	1.000	0.114	0.314	0.421	0.125	0.205
	p	0.290		0.632	0.178	0.064	0.599	0.386
Plak Üreaz	r	0.320	0.114	1.000	0.433	-0.444	-0.061	0.010
	p	0.169	0.632		0.056	0.049*	0.798	0.966
Plak ADS	r	0.038	0.314	0.433	1.000	-0.207	-0.206	0.024
	p	0.874	0.178	0.056		0.380	0.384	0.920
Gingival İndeks	r	-0.304	0.421	-0.444	-0.207	1.000	0.036	0.060
	p	0.192	0.064	0.049*	0.380		0.880	0.801
Plak İndeksi	r	0.393	0.125	-0.061	-0.206	0.036	1.000	-0.304
	p	0.087	0.599	0.798	0.384	0.880		0.193
Tükürük Akış Hızı	r	0.269	0.205	0.010	0.024	0.022 ^r	-0.304	1.000
	p	0.252	0.386	0.966	0.920	0.926	0.193	
Tükürük pH	r	0.386	0.134	0.018	0.098	-0.199 ^r	-0.181	0.197 ^r
	p	0.093	0.574	0.941	0.680	0.401	0.445	0.405

^rSpearman Rho Korelasyon Analizi

Pearson Korelasyon Analizi

*p<0.05

Çalışma grubunda incelenen tüm parametrelerin cinsiyete göre değerlendirilmesi **Tablo 4.7**'de gösterilmiştir.

Çalışma grubunda;

Kızlar ve erkekler arasında TÖ, TS, TB **tükürük üreaz** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kızlarda; TÖ, TS, TB tükürük üreaz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$), erkeklerde; TÖ, TS ve TB'de tükürük üreaz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.000$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ tükürük üreaz değerlerine göre, TS ($p=0.002$) ve TB ($p=0.028$) tükürük üreaz değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). TS tükürük üreaz

değerlerine göre, TB tükürük üreaz değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.028$; $p<0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında TÖ, TS, TB'de **tükürük ADS** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kızlarda ve erkeklerde; TÖ, TS, TB'de tükürük ADS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.021$, $p=0.004$; $p<0.05$). Her iki cinsiyette de farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ tükürük arjinin değerlerine göre, TS tükürük arjinin değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), TÖ tükürük arjinin değerlerine göre TB tükürük arjinin değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.049$, $p=0.034$; $p<0.05$). TS tükürük arjinin değerlerine göre, TB tükürük arjinin değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.049$, $p=0.034$; $p<0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında TÖ, TS, TB'de **plak üreaz** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Her iki cinsiyette de; TÖ, TS, TB'de plak üreaz zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.021$, $p=0.009$, $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ plak üreaz değerlerine göre, TS plak üreaz değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), TÖ plak üreaz değerlerine göre TB plak üreaz değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.017$, $p=0.034$; $p<0.05$). TS plak üreaz değerlerine göre, TB plak üreaz değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.017$, $p=0.010$; $p<0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında TÖ, TS, TB'de **plak ADS** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kızlarda; tedavi öncesinde, tedavi sonrasında, tedavi bitiminde plak ADS zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Erkeklerde; TÖ, TS, TB'de plak ADS zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.028$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ plak ADS değerlerine göre, TS plak ADS değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), TÖ plak ADS değerlerine göre TB plak ADS değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.019$; $p<0.05$). TSplak

ADS değerlerine göre, TB plak ADS değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.041$; $p<0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında TÖ, TS, TB'de **gingival indeks** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Her iki cinsiyette de; TÖ, TS, TB'de gingival indeks zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.001$, $p=0.002$; $p<0.05$). Kızlarda; farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ gingival indeks değerlerine göre, TS ve TB gingival indeks değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.018$; $p<0.05$). TS gingival indeks değerlerine göre, TB gingival indeks değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Erkeklerde; farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ gingival indeks değerlerine göre, TS gingival indeks değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p>0.05$), TÖ gingival indeks değerlerine göre TB gingival indeks değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.012$; $p<0.05$). TS gingival indeks değerlerine göre, TB gingival indeks değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.043$; $p<0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında TÖ **plak indeksi** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kızların TS plak indeksi değerleri, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.012$; $p<0.05$). Kızlar ve erkekler arasında TB plak indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kızlarda; TÖ, TS, TB'de plak indeksi zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.002$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ plak indeksi değerlerine göre, TS ($p=0.027$) ve TB ($p=0.018$) plak indeksi değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). TS plak indeksi değerlerine göre, TB plak indeksi değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.041$; $p<0.05$). Erkeklerde; TÖ, TS, TB'de plak indeksi zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.000$; $p<0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ plak indeksi değerlerine göre TS ve TB plak indeksi değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$;

$p < 0.05$). TS plak indeksi değerlerine göre, TB plak indeksi değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.043$; $p < 0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında TÖ, TS, TB'de **tükürük akış hızı** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Kızlarda; TÖ, TS, TB'de tükürük akış hızı zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Erkeklerde; TÖ, TS, TB'de tükürük akış hızı zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p = 0.040$; $p < 0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ tükürük akış hızı değerlerine göre, TS tükürük akış hızı değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p > 0.05$), TÖ tükürük akış hızı değerlerine göre TB tükürük akış hızı değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.020$; $p < 0.05$). TS tükürük akış hızı değerlerine göre, TB tükürük akış hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında TÖ, TS, TB'de **tükürük pH** değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Kızlarda; TÖ, TS, TB'de tükürük pH zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p = 0.039$; $p < 0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; TÖ tükürük pH değerlerine göre, TS tükürük pH değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p > 0.05$), TÖ tükürük pH değerlerine göre TB tükürük pH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.046$; $p < 0.05$). TS tükürük pH değerlerine göre, TB tükürük pH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$). Erkeklerde; TÖ, TS, TB'de tükürük pH zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p = 0.015$; $p < 0.05$). Farklılığın hangi zamandan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi öncesi tükürük pH değerlerine göre, TS tükürük pH değerlerinde anlamlı değişim görülmezken ($p > 0.05$), TS tükürük pH değerlerine göre TB tükürük pH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.025$; $p < 0.05$). TS tükürük pH değerlerine göre, TB tükürük pH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.046$; $p < 0.05$).

Tablo 4.7: Çalışma grubunda cinsiyete göre tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeksi, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin değerlendirilmesi

Çalışma grubu		Cinsiyet		p ¹
		Kız	Erkek	
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tükürük Üreaz	TÖ	0.57±0.26 (0.5)	0.38±0.18 (0.3)	0.097
	TS	0.53±0.19 (0.5)	0.49±0.17 (0.4)	0.537
	TB	0.68±0.29 (0.6)	0.53±0.25 (0.4)	0.190
	p ²	0.072	0.000*	
	TÖ-TS p ³	-	0.002*	
	TÖ-TB p ³	-	0.028*	
	TS-TB p ³	-	0.028*	
Tükürük ADS	TÖ	2.89±0.88 (2.8)	3.02±1.19 (2.5)	0.758
	TS	2.94±0.71 (2.9)	3.06±1.07 (2.5)	0.700
	TB	3.61±0.85 (3.2)	3.57±1.35 (3.3)	0.537
	p ²	0.021*	0.004*	
	TÖ-TS p ³	0.401	0.209	
	TÖ-TB p ³	0.049*	0.034*	
	TS-TB p ³	0.049*	0.034*	
Plak Üreaz	TÖ	2.66±0.66 (2.5)	2.48±0.97 (2.2)	0.440
	TS	2.27±0.76 (2.4)	2.4±0.79 (2.1)	0.643
	TB	1.86±0.76 (2)	2.29±0.82 (2.1)	0.537
	p ²	0.021*	0.009*	
	TÖ-TS p ³	0.484	0.480	
	TÖ-TB p ³	0.017*	0.034*	
	TS-TB p ³	0.017*	0.010*	
Plak ADS	TÖ	3.82±1.08 (4.3)	5±1.45 (5)	0.055
	TS	3.62±0.9 (4)	4.86±1.29 (5.1)	0.055
	TB	3.74±1.08 (4)	4.52±1.53 (4.6)	0.165
	p ²	0.197	0.028*	
	TÖ-TS p ³	-	0.117	
	TÖ-TB p ³	-	0.019*	

	TS-TB p³	-	0.041*	
Gingival İndeks	TÖ	1.28±0.28 (1.2)	1.18±0.21 (1.2)	0.453
	TS	1.1±0.18 (1)	1.07±0.13 (1)	0.965
	TB	0.96±0.11 (1)	0.97±0.08 (1)	0.919
	p²	0.001*	0.002*	
	TÖ-TS p³	0.018*	0.075	
	TÖ-TB p³	0.018*	0.012*	
	TS-TB p³	0.066	0.043*	
Plak İndeksi	TÖ	1.45±0.34 (1.4)	1.28±0.2 (1.2)	0.228
	TS	1.16±0.22 (1.2)	0.83±0.3 (1)	0.012*
	TB	0.96±0.08 (1)	0.76±0.32 (0.9)	0.263
	p²	0.002*	0.000*	
	TÖ-TS p³	0.027*	0.002*	
	TÖ-TB p³	0.018*	0.002*	
	TS-TB p³	0.041*	0.043*	
Tükürük Akış Hızı	TÖ	0.89±0.3 (0.8)	0.84±0.22 (0.8)	0.814
	TS	0.93±0.25 (0.8)	0.9±0.19 (0.8)	0.807
	TB	0.96±0.24 (0.9)	0.93±0.17 (0.9)	0.810
	p²	0.174	0.040*	
	TÖ-TS p³	-	0.118	
	TÖ-TB p³	-	0.020*	
	TS-TB p³	-	0.180	
Tükürük pH	TÖ	6.69±0.26 (6.5)	6.63±0.23 (6.5)	0.560
	TS	6.88±0.23 (7)	6.67±0.25 (6.5)	0.075
	TB	6.94±0.18 (7)	6.83±0.25 (7)	0.304
	p²	0.039*	0.015*	
	TÖ-TS p³	0.083	0.317	
	TÖ-TB p³	0.046*	0.025*	
	TS-TB p³	0.317	0.046*	

¹Mann Whitney U Test²Friedman Test³Wilcoxon Sign Test *p<0.0

Kontrol grubunda incelenen tüm parametrelerin cinsiyete göre değerlendirilmesi **Tablo 4.8**'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunda;

Kızlar ve erkekler arasında tükürük üreaz ve tükürük ADS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında plak üreaz ve plak ADS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında gingival indeks ve plak indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kızların tükürük akış hızı değerleri, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.031$; $p<0.05$).

Kızlar ve erkekler arasında tükürük pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.8: Kontrol grubunda cinsiyete göre tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeksi, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin değerlendirilmesi

Kontrol grubu Tedavi Öncesi (TÖ)	Cinsiyet		p
	Kız	Erkek	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tükürük Üreaz	0.21±0.18 (0.1)	0.4±0.43 (0.3)	0.089
Tükürük ADS	4.68±1.66 (5.6)	4.36±1.7 (4.2)	0.760
Plak Üreaz	4.82±0.99 (4.6)	3.79±0.99 (4)	0.126
Plak ADS	6.97±1.76 (6.1)	5.96±1.96 (5.8)	0.315
Gingival İndeks	1.32±0.26 (1.4)	1.11±0.26 (1)	0.074
Plak İndeksi	1.2±0.35 (1.3)	1.05±0.46 (1)	0.405
Tükürük Akış Hızı	0.76±0.17 (0.8)	1.07±0.27 (1.3)	0.031*
Tükürük pH	6.8±0.27 (7)	6.9±0.21 (7)	0.383

Mann Whitney U Test

* $p<0.05$

Çalışma grubunda yaş ve dmft ile tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeksi, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi **Tablo 4.9**'da gösterilmiştir.

Çalışma grubunda;

Yaş ile TÖ, TS, TB'de tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Dmft ile TÖ tükürük ADS değerleri arasında ters yönlü, %49.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.026$; $p<0.05$). Dmft ile TS ve TB tükürük ADS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Dmft ile TÖ plak indeksi değerleri arasında pozitif yönlü, %52.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p=0.017$; $p<0.05$). Dmft ile TS ve TB plak indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Dmft ile TÖ, TS, TB'de tükürük üreaz, plak üreaz, plak ADS, gingival indeks, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.9: Çalışma grubunda yaş ve dmft ile tükürük üreaz, tükürük ADS, plak üreaz, plak ADS, gingival indeksi, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi

Çalışma grubu		Yaş		dmft	
		r	p	r	p
Tükürük Üreaz	TÖ	-0.024	0.920	0.348	0.133
	TS	0.345	0.136	0.211	0.373
	TB	0.428	0.059	0.279	0.234
Tükürük ADS	TÖ	-0.090	0.705	-0.497	0.026*
	TS	-0.061	0.799	-0.355	0.124
	TB	0.284	0.226	-0.145	0.541
Plak Üreaz	TÖ	0.244	0.299	0.048	0.841
	TS	0.398	0.082	0.072	0.764
	TB	0.284	0.225	-0.001	0.997
Plak ADS	TÖ	0.250	0.288	-0.028	0.907
	TS	0.242	0.305	-0.050	0.835
	TB	0.261	0.267	-0.077	0.747
Gingival İndeks	TÖ	-0.011	0.962	0.408 ^r	0.074
	TS	-0.035	0.882	0.416 ^r	0.068
	TB	0.046	0.847	-0.125 ^r	0.599
Plak İndeksi	TÖ	0.364	0.114	0.526	0.017*
	TS	0.307	0.188	-0.012	0.959
	TB	0.192	0.418	-0.105	0.661
Tükürük Akış Hızı	TÖ	0.070	0.770	0.412 ^r	0.071
	TS	0.134	0.574	0.250 ^r	0.287
	TB	0.228	0.334	0.163 ^r	0.491
Tükürük pH	TÖ	0.362	0.117	0.048 ^r	0.840
	TS	0.087	0.714	0.186 ^r	0.433
	TB	0.151	0.524	0.225 ^r	0.341

^rSpearman Rho Korelasyon Analizi

Pearson Korelasyon Analizi

*p<0.05

Kontrol grubunda yaş ile tükürük üreaz, tükürük arjinin, plak üreaz, plak arjinin, gingival indeksi, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi **Tablo 4.10**'da gösterilmiştir.

Kontrol grubunda;

Yaş ile tükürük üreaz, tükürük arjinin, plak üreaz, plak arjinin, gingival indeksi, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.10: Kontrol grubunda yaş ile tükürük üreaz, tükürük arjinin, plak üreaz, plak arjinin, gingival indeksi, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi

Kontrol grubu Tedavi Öncesi (TÖ)	Yaş	
	r	p
Tükürük Üreaz	-0.321	0.167
Tükürük ADS	-0.081	0.734
Plak Üreaz	-0.239	0.310
Plak ADS	-0.337	0.146
Gingival İndeks	0.135	0.572
Plak İndeksi	0.194	0.413
Tükürük Akış Hızı	0.131	0.583
Tükürük pH	0.234	0.322

Pearson Korelasyon Analizi

5. TARTIŞMA

Oral mikrobiyom bileşenlerinin sağlık ve hastalıkla ilişkisi üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan son araştırmalarda çocukluk çağı çürüklerinde bakteriyel profilde değişiklikler görüldüğü; ayrıca süt ve sürekli dişlenme döneminde de profilde farklılıklar olduğu bildirilmiştir (Aas ve ark. 2008; Crielaard ve ark. 2011).

Diş çürüğü, dünyadaki en yaygın kronik bulaşıcı hastalıklardan biridir. Diş çürüğünün etyolojisi için üç temel hipotez bulunmaktadır. Bunlar; spesifik plak hipotezi, spesifik olmayan plak hipotezi ve ekolojik plak hipotezidir (Marsh 1994). Spesifik plak hipotezi, *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus* gibi birkaç spesifik türün diş çürüğünde aktif rol oynadığını ileri sürmektedir. Diğer taraftan spesifik olmayan plak hipotezinde, çürüğün oluşmasında birçok bakteri türünün genel aktivitesinin önemli olduğu savunulmaktadır (Thailade 1986). Ekolojik plak hipotezinde ise, çürüğün çevresel faktörlerden etkilendiğini; mikrobiyal dengenin değişimiyle çürüğe yatkınlığın arttığını öne sürmektedir (Marsh 1994). Bu hipotezleri doğrulamak için geçmişten günümüze kadar çürükle ilişkili bakterileri tanımlamak adına birçok araştırma yapılmıştır (Paster ve ark. 2001; Costello ve ark. 2009). Oral kavite, karmaşık mikrobiyal topluluğun yansıtıldığı ekolojik bir sistemdir. İnsan oral mikrobiyomunda yaklaşık 10000 mikrobiyal filotip/tür bulunmaktadır (Keijser ve ark. 2008). Çalışmalar, diş sert yüzeylerinde ve oral kavitenin tüm yüzeylerinde özgün mikrobiyal topluluklar olduğunu ortaya çıkarmıştır (Zaura ve ark. 2009; Aas ve ark. 2005).

Oral mikrobiyomun stabil bir yapıda olduğu, diş sürmesi gibi önemli biyolojik değişikliklerde bile değişmediği bireye özgü olduğunu bildiren araştırmacıların yanısıra (Zuanazzi ve ark. 2009); oral bakterilerin mobil mikrobiyomda önemli rolü olduğunu gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (Lucchese 2017; Nakano ve ark. 2007).

Oral ekolojik sistem fiziksel ve kimyasal değişikliklerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Yiyecek-içecekler ve ağız hijyeninin yerine getirilip getirilmemesi gibi faktörler oral mikrobiyomu etkilemektedir. Yapılan genetik çalışmalarda oral mikrobiyomun vertikal ve yatay geçişlerden de etkilendiği gösterilmiştir. Örneğin kardeşler arasında benzer *P.gingivalis* genotiplerinin bulunduğu, tüm aile bireylerinde

ortak *Streptococcus mutans* ribotipinin oluştuğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Köhler ve ark. 2003).

Oral mikroflora bireyden bireye faklılık gösterdiği gibi, ağız sağlığı ile de değişime uğramaktadır (Costello ve ark. 2009). Mikrobiyolojik olarak ufak bir değişimin bile sağlıklı durumdan hastalığa geçişte önemli olduğu bildirilmiştir (Kononen 2000).

Crielaard ve ark. (2011), 3-18 yaş arasında 74 çocuğun oral mikrobiyal bileşenlerini incelemişlerdir. Çürük durumunun bireydeki oral mikrobiyomu değiştirdiğini, çürüklü ve çürüksüz ağızlardaki tükürük oral mikrobiyomunun farklı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, çocukların tükürük mikrobiyomlarının 3 yaşına kadar karmaşık olduğunu, artan yaşla olgunlaştığını, ergenlik çağında da yetişkin mikrobiyomundan farklı olduğunu ortaya koymuşlardır (Crielaard ve ark. 2011).

Oral mikrobiyomun olgunlaşmasında; dişlerin sürmesinin, dentisyonun değişmesinin, bağışıklık sisteminin ve endokrin sisteminin gelişmesinin etkili olduğu bildirilmektedir (Bimstein ve Matsson 1999).

Becker ve ark. (2002), erken çocukluk çağı çürüğü bulunan bireylerin tükürüklerinde bulunan bakteri türlerini çürüksüz çocuklardaki bakteri türleriyle karşılaştırmışlardır. *Streptococcus sanguinis*'i sağlıklı; *S. mutans* ve diğer *Streptococcus* türleri ile *Veillonella*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerini diş çürüğüyle ilişkilendirmişlerdir (Becker ve ark. 2002).

Corby ve ark. (2005), 204 ikiz üzerinde yaptıkları araştırmalarında; *Actinomyces*, *S. mutans* ve *Lactobacillus* türlerini çürükle ilişkilendirmişler; *S. parasanguinis*, *Abiotrophia defectiva*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* ve *Streptococcus sanguinis* türlerinin sağlıklı ağızların bakteriyel florasında baskın olduğunu belirtmişlerdir (Corby ve ark. 2005).

Çürük patojenlerinin tanımlanmasının biyolojik yaklaşımlar için önemli olduğu, bu sayede diş çürüğünü önleme konusunda terapötik girişimleri belirlemede önemli adımlar atılabileceği görülmektedir. Her ne kadar spesifik bakteriyel türlerinin sağlık veya çürükle ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da, bu konuda yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar da bulunmaktadır. Örneğin, Aas ve ark.'nın (2008), yaptığı çalışmada çürüğü olan bireylerin %10-20'sinde saptanabilir düzeyde *S. mutans* bulunamamıştır. Bunun

yerine başka asit üreten bakterilerin oral mikrobiyomda çoğunluk gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, bazı çürük lezyonlarında *S.mutans* dental plağın küçük bir bileşeni olabilmektedir (Aas ve ark. 2008).

Simon-Soro ve ark. (2013)'nın yaptıkları çalışmada oral kavitedeki çevresel değişkenlerin mikrobiyal türlerin sayısını değiştirdiğini belirtilmiştir (Simon-Soro ve ark. 2013).

Sissons ve ark. (1998), diyetle karbonhidrat alımının alkali ortam üreten üreolitik bakterilerin sayısının azalmasına neden olduğunu; sıklıkla şeker tüketiminin sadece karyojenik bakterilerin artmasına neden olmadığını aynı zamanda amonyak üreten yararlı türlerin sayısının da azalmasına yol açtığını belirtmişlerdir (Sissons ve ark. 1998).

Aas ve ark. (2008), ekolojik plak hipotezini destekleyerek, çürük yapıcı asit üreten bakterilerin çevre koşullarındaki değişikliklerden etkilendiğini ve yerel mikrofloranın dengesinin bozulmasıyla çürüğün oluştuğunu göstermektedir (Aas ve ark. 2008). Araştırmacılar, bakteri profilinin hastalık ve sağlık durumları arasında değiştiğini söylemekle birlikte, bakteriyel profilin süt ve daimi dentisyon arasında da farklılık gösterdiğine dikkat çekmişlerdir (Aas ve ark. 2008). Süt dentisyonunda sağlıklı durumda saptanan 15 bakteri türünün 13'ünün daimi dentisyonla örtüştüğünü, sürekli dentisyonunda ise 30 türün belirlendiğini bildirmişler; bu nedenle dentisyonadaki bakteri profilinin farklı olduğunu öne sürmüşlerdir (Aas ve ark. 2008).

Çürüğe dirençli bireylerin pH'ı çürüğe hassas bireylerden daha yüksektir. pH'ın yükselmesi ortamdaki alkali seviyenin artmasıyla ilişkilidir. Bu bilgilerin ışığında; oral kavitedeki mikrobiyal popülasyonun alkali üretiminin azalmasının çürük riskinin artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Gordan ve ark. 2010). Oral biyofilmler yüzlerce metabolik ve fizyolojik açıdan çeşitlilik gösteren ekosistemlerdir ve aralarında besin maddeleri için önemli sayılabilecek bir rekabet bulunmaktadır. Bakterilerden alkali üretimi ise remineralizasyon-demineralizasyon dengesini etkilemektedir (Dawes ve Dibdin 2001). *S.mutans* ve *Lactobacillus* türlerinin karbonhidratları fermente edip neden oldukları düşük pH ve demineralizasyona karşı bakterilerin alkali üretimi mikroflorayı korumaktadır (Bradshaw ve Marsh 1998; Van Ruyven ve ark. 2000; Burne ve ark. 2009).

Üreaz nikel içerikli oligomerik bir enzimdir ve aktivitesi için genelde operonlarla kodlanan en az 7 gen ürünü gerekmektedir (Park ve ark. 1995). Oral bakterilerden üreazın salınması çoklu faktörlerle düzenlenmektedir. Bakterilerden üreaz salınması nötral pH değerlerinde baskılanır; ancak asidik koşullarda üreaz genleri aktive olabilmektedirler (Liu ve ark. 2008). ADS'yi kodlayan genler bir operonla düzenlenirken, gen sırası türler arasında değişmektedir (Barcelona-Andres ve ark. 2002; Dong ve ark. 2002). ADS ayrıca çevresel uyaranlarla da düzenlenebilmektedir. Türler arasında değişen kontrol mekanizma modelleri vardır. ADS, arjinin varlığı ile indüklenebilmektedir veya ADS'yi kodlayan operon, karbon katabolitlerine hassas olup inhibe olabilmektedir (Liu ve ark. 2008; Jakubovics ve ark. 2008).

Üre ve arjinin metabolizmasıyla üretilen amonyak, nötral pH dengesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır. Arjinin metabolizmasıyla açığa çıkan ATP, bakteriye enerji sağlamaktadır (Burne ve Marquis 2000; Gordan ve ark. 2010). Bu metabolik sistem çürük gelişiminin azaltılmasında etkilidir (Hojo ve ark. 1994; Liu ve ark. 2009; Liu ve ark. 2012).

Üreaz enzimiyle ürenin hidrolizi gerçekleşmektedir. Bu tepkime sonucunda CO₂ ve amonyak açığa çıkmaktadır. Oral kavitedeki amonyak üretiminin temel kaynağını da bu reaksiyon oluşturmaktadır (Peterson ve ark. 1985). İndirekt etki olarak ürenin parçalanmasının çürük direncini arttırdığı belirtilmektedir. Kronik renal hastalığı olan bireylerin zengin karbonhidrat diyetlerine karşılık düşük çürük riskleri olduğu, tükürüklerindeki üre seviyelerinin sağlıklı hastalardan 10-50 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (Peterson ve ark. 1985; Martins ve ark. 2012). Bu bilgilerden yola çıkılarak dental biyofilm ve tükürükteki pH'ı arttırmak için üre içeren ağız bakım ürünlerinin hastalara kullanılması düşünülmüştür (Dawes ve Dibdin 1998; Dawes ve Dibdin 2001; Sjögren ve ark. 2002; Smith ve ark. 2004). Yapılan çalışmalarda üre içeren sakızların tükürük pH'ının korunmasında anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür (Dawes ve Dibdin 2001; Sjögren ve ark. 2002; Smith ve ark. 2004). Ürenin sakızlara katılmasıyla kontrol dışı kullanımının toksik etki yapabileceği; sakızlardaki üre içeriğinin %3'ü geçmemesi gerektiği bildirilmiştir (WHO Food Additives 32, Genova 1993).

Dawes ve Dibdin (2001), 30 mg üre içeren sakızların dental plak pH'ı üzerine etkisini incelemiştir. Sakız çiğnenmesinin pH'da hızlı bir artışa sebep olduğu; ancak

uyarılmamış koşullara döndüğünde pH'nın aynı seviyeye gerilediğini bildirmişlerdir. Üre içeren ve üre içermeyen şekerli sakızların pH üzerindeki etkilerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (Dawes ve Dibdin 2001).

Sjögren ve ark. (2002), şekerli, üre içeren sakızlarla, üre içermeyen sakızları karşılaştırdıkları çalışmalarında oral kavitedeki demineralizasyonu engellemede iki sakız arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (Sjögren ve ark. 2002). Sakız çiğnenmesinden sonra pH'nın yükseltmesini, tükürüğün mekanik uyarımıyla tamponlama kapasitesinin artmasıyla ilişkilendirmişlerdir (Rosenhek ve ark. 1993).

Smith ve ark. (2004), üre içeren ve üre içermeyen sakızların mikrobiyal plağa etkisini inceledikleri çalışmalarında, dental plağın alkalinojenik özelliğinin iki sakızın da kullanımıyla arttığını belirtmişlerdir. Karbonhidrat alımından sonra pH'nın ani olarak düşüş süresinin sakız çiğnenmesiyle azaldığını; bu etkinin üre içerebilir sakızlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ancak iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Smith ve ark. 2004). Bu konuda yapılan diğer araştırmalarda; arjinin ve üreaz metabolizmasıyla diş çürüğü arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Edgar 1992; Gordan ve ark. 2010; Nascimento ve ark. 2009).

Çürüksüz bireylerin dental plaklarında daha yüksek seviyede ADS ve üreaz aktivitesi olduğu bilinmektedir. Dental biyofilmde amonyak üretimi diş çürüğünün önlenmesi adına son derece önem taşımaktadır. Diş çürüğü bulunmayan bir bireyin aktif çürüklü durumuna geçişi plaktaki alkali üretimin düşük potansiyelli olmasıyla ilişkili olabilmektedir. Diş çürüğünün gelişiminde demineralizasyon fazının baskın olmasıyla dental biyofilmdeki asidojen mikrobiyomun oranı artmaktadır (Featherstone 2004). Bu aşamada; plağı alkali hale getirmek ve pH dengesini sağlamak adına üreaz ve ADS karışımına çıkmaktadır (Burne ve Marquis 2000).

Bu çalışmada, süt dişlenme döneminde çürüklü ve çürüksüz çocukların dental plak ve tükürük örneklerinin alkali üretim potansiyeli birbirleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol grupları AAPD 2014 çürük risk değerlendirme formuna göre belirlenmiştir. Daha önceki benzer çalışmalardan örnek alınarak yüksek çürük risk grubundaki çocuklarda en az 4 aktif çürük olması kriteri aranmıştır (Gordan ve ark. 2010, Nascimento ve ark. 2009). Enzimlerin çürük risk gruplarıyla ilişkisi ve uygulanan tedavi protokolünün enzim düzeylerine etkisi incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların yaş,

cinsiyet, gingival indeks, plak indeksi, tükürük akış hızı ve tükürük pH değerlerinin enzim aktivitesiyle olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Tükürük, diş çürüğünün oluşumunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Salgılanması 6-14 yaş arasında en fazladır; 20 yaşından sonra ise tükürüğün salgılanması azalmaya başlamaktadır. Tükürük akış hızı ise tükürüğün kompozisyonunda önemlidir (Battino ve ark. 2002).

Tükürük akış hızı değeri, tükürük salgılanmasının uyarılmış veya uyarılmamış şartlarda ölçülmesiyle elde edilmektedir. Duyusal, mekanik ve elektriksel uyaranlar ile salgılanan tükürüğe uyarılmış tükürük salgısı denilmektedir (Tenovo 1989; Emekli ve ark. 2008). Uyarılmamış tükürük ise, çiğneme ve tat alma gibi herhangi bir dış etken ve farmakolojik bir ajanın uyarısı olmaksızın biriken sekresyondur. Uyarılmamış tükürük akış hızı kişiden kişiye, zamana ve şartlara göre değişmekle beraber dinlenme halinde erişkinlerde 0.25-0.35 ml/dk, 5 yaşından küçük çocuklarda ise 0.22±0.14 ml/dk'dır (Watanabe ve Dawes 1990; Emekli ve ark. 2008). Tükürük akış hızı; yaş, cinsiyet, uyku, diyet, dehidratasyon, emosyonel etkenler, enfeksiyon, kullanılan ilaçlar, sinir sistemi hastalıkları, uyaranların cinsi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir (Tenovuo 1989).

Yapılan çalışmalarda tükürüğün alınma saatinin ve yenilen besinlerin önemli olduğu bildirilmektedir (Ben-Aryeb ve ark. 1990; Wu ve ark. 2008). Mekanik ve kimyasal uyaranlar ile uyarılma şeklinin tükürük içindeki elementlerin miktarını etkilediği bildirilmektedir (Wu ve ark. 2008). **Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada, tükürük örnekleri uyarılmadan toplanmıştır. Gün içi değişiklikleri en aza indirebilmek için uyarılmamış tükürük sabah 09:00-10:00 saatleri arası 8 saatlik açlıktan sonra alınmıştır.**

Dawes (2004), tükürük akış hızının artmasının protein, sodyum, klorid ve bikarbonat seviyelerini arttırdığını; magnezyum ve fosfat değerlerini ise düşürdüğünü belirtmiştir (Dawes 2004).

Tükürük akış hızının diş çürüklerinin önlenmesinde önemli bir faktör olduğunu bildiren araştırmacıların yanısıra tükürük akış hızı ile çürük aktivitesi arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Sreebny ve Vardini 1987; Tenovvo 1997). Birçok araştırmacı, tükürük pH'ı ve tükürük akış hızı ile diş çürüğü arasında

negatif bir ilişki saptamışlardır (Crossner ve Holm 1977; Preethi ve ark. 2010; Hegde ve ark. 2013).

Preethi ve ark. (2010), 7-10 ve 11-14 yaş grubu çocuklarda diş çürüğü olan grupta çürüksüz gruba kıyasla tükürük akış hızı ve pH değerlerinin daha düşük olduğunu saptamışlardır (Preethi ve ark. 2010).

Hyde (1972) ise, 104 sağlıklı çocuk üzerinde yaptığı çalışmada tükürük akış hızıyla çürük arasında bir bağlantı olmadığını belirtmiştir (Hyde 1972).

Farsi ve ark. (2008), genç ve yetişkin 320 hasta üzerinde yaptığı çalışmada diş çürüğü ile tükürük akış hızı arasında bağlantının olmadığını; tükürük akış hızı ve tükürük pH'sının periodontal sağlığın iyi olduğu bireylerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Farsi ve ark. 2008).

Bu çalışmada her iki grupta da; gingival indeks, plak indeksi ile tükürük akış hızı ve tükürük pH'ı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tükürük akış hızı ortalamaları çürüklü ve çürüksüz gruplarda anlamlı bir farklılık göstermemiş, ancak çürüklü grupta tükürük pH değeri ortalamaları çürüksüz gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışmanın bulguları bu açıdan; Hyde (1972), Farsi ve ark. (2008) ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmada, çürüklü grupta tedavi bitiminden 3 ay sonraki tükürük akış hızı ve pH değerleri tedavi öncesi ölçülen değerlerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışmada yutkunma frekansı ve rezidüel tükürük hacmi değerlendirilmemiş; ancak bu parametrelerin de tükürük akış hızındaki artışta rolü olabileceği düşünülmüştür. Tükürük akış hızında ve pH'daki bu artışın; çürük lezyonlarının mekanik olarak uzaklaştırılması, restorasyonların flor içeren restoratif materyaller ile restore edilmesi ve hastaların ağız bakım alışkanlıklarının düzenlenmesi sonucunda olduğu düşünülmektedir.

Tükürüğün dinamiğinde cinsiyet farkının önemli rol oynayabileceği bildirilmektedir (Moreira ve ark. 2018). Erkeklerde tükürüğün salgılanmasının daha fazla olduğu, uyarılmış ve uyarılmamış tükürük akış hızının kadınlarda erkeklerden daha düşük olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (Percival ve ark. 1994; Humphrey ve Williamson 2001). Bu farklılığın vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu, erkeklerin vücut ağırlığının kadınlardan fazla olmasının tükürük akış hızının da bu doğrultuda daha yüksek olmasıyla açıklanmaktadır (Heintze ve ark. 1983; Percival ve

ark. 1994; Axelsson 2000). Ancak; cinsiyet farkının tükürükteki S.mutans yaygınlığı ve tükürükteki bağışıklık elemanı IgA'daki değişikliklerde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir (Eliasson ve ark. 2006; Jaferzadeh ve ark. 2010).

Eliasson ve ark. (2006), kadınlarda erkeklere oranla daha düşük oranda tükürük akış hızı olduğunu bulmuşlar; pH'da ise anlamlı bir fark bildirmemişlerdir (Eliasson ve ark. 2006).

Moreira ve ark. (2018), 18-40 yaş arası 71 hastanın uyarılmamış tükürük örneklerini inceledikleri çalışmalarında; kadınların erkeklere kıyasla tükürük akış hızı ve pH değerlerinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (Moreira ve ark. 2018).

Ding ve Schloss (2014), cinsiyetin dil üzerinde bakteriyel topluluk türlerinin kolonizasyonu ile ilişkisinin olduğunu; ancak biyofilm ve tükürükte etkisinin olmadığını saptamışlardır (Ding ve Schloss 2014).

Bu çalışmanın bulguları, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; kızlar ve erkekler arasında tükürük pH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır; ancak tükürük akış hızı değerleri kızlarda erkeklere göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. Çalışmanın bulguları bu yönüyle Kanya 1997; Humphrey ve Williamson 2001, Heintze ve ark. 1983; Percival ve ark. 1994; Axelsson 2000 'nın bulgularıyla aynı doğrultudadır.

Tükürük akış hızının, yaş ile değişikliğe uğradığını ya da tam aksini belirten araştırmalar bulunmaktadır. (Tulunoğlu ve ark. 2006; Heft ve Baum 1984). Dezan ve ark. (2002), farklı yaş gruplarındaki çocukların tükürük akış hızlarında cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (Dezan ve ark. 2002).

Wu ve ark. (2008), okul öncesi ve ilkököl grubu çocuklarda yaptıkları çalışmada uyarılmamış tükürük akış hızının yaşa bağlı olarak arttığını belirtmişlerdir (Wu ve ark. 2008).

Tulunoğlu ve ark. (2006), 7-10 yaş ve 11-15 yaş arasındaki çürüklü ve çürüksüz sağlıklı çocukların tükürük akış hızının her iki grupta da benzer olduğunu, cinsiyetler arasında anlamlı farklılığın olmadığını bildirmişlerdir (Tulunoğlu ve ark. 2006).

Okul öncesi çocuklarda stimüle olmamış tükürük akış hızının incelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Watanabe ve Dawes (1990), 5 yaşındaki Japon çocuklarda stimüle olmamış tükürük akış hızını 0.22 ± 0.14 ml/dk olarak; Watanabe ve ark. (1995),

süt dişlenme dönemindeki 30 çocukta stimule olmamış tükürük akış hızını 0.26 ± 0.16 ml/dk olarak saptamışlardır. Bu çalışmalarda tükürük örneklerinin saat 14:00 civarında öğle yemeğinden 1 saat sonra toplandığı bildirilmiştir (Watanabe ve Dawes 1990; Watanabe ve ark. 1995).

Bretz ve ark. (2001), 4-7 arası 447 Güney Amerikalı çocukta stimule olmamış tükürük akış hızını saptamışlar ve yaş, cinsiyet, ırk, boy, kilo, dişlenme dönemi, ilaç kullanımı ve sağlık durumu ile ilişkisini incelemişlerdir. Stimule olmamış tükürük akış hızı ortalamalarını demografik olarak 0.19 ± 0.15 ml/dk ile 0.61 ± 0.34 ml/dk aralığında bildirmişlerdir. Sağlıklı ve 3 ay öncesine kadar antibiyotik, antiinflamatuvar, ağız kuruluğuna neden olan ilaçları kullanmayan karışık dişlenme döneminde olan çocukların daha yüksek tükürük akış hızı değerlerine sahip oldukları bildirilmiştir. Karışık dişlenme dönemindeki çocukların süt dişlenme dönemindeki çocuklara göre tükürük bezlerinin ve salgılama kapasitelerinin daha fazla geliştiği stimule olmamış tükürük akış hızındaki farklılığın bu parametrelerden de etkilenebileceği öne sürülmüştür (Bretz ve ark. 2001).

Bu çalışmada 4-6 yaş arasındaki çürük riski yüksek çocuklarda uyarılmamış tükürük akış hızının tedavi öncesi değerleri 0.86 ± 0.25 mL/dk, çürük riski düşük grupta ise 0.99 ± 0.28 ml/dk olarak saptanmıştır. Çalışmada saptanan ortalama değerler diğer araştırmacıların bildirdikleri değerlerden daha yüksek olmakla beraber; çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada saptanan uyarılmamış tükürük akış hızının diğer çalışmalardan daha yüksek saptanmasının nedenlerinin başında, tükürüğün günlük sirkadyen ritimde en yüksek olduğu sabah saatlerinde 8 saatlik açlık sonrası toplanmış olması düşünülmektedir. Tükürük akış hızındaki yüksekliğin diğer bir nedeninin ise literatürde gösterildiği gibi (Dawes ve Chebib 1972; Humphrey ve Williamson 2001; Costa ve ark. 2016) sabah erken saatlerde tükürükteki stres hormonlarının yüksekliğine bağlı olarak artmış olabileceğidir. Ayrıca diş çıkarma döneminde akış hızının arttığını bildiren çalışmaların (Tenovuo 1989; Kaya 1997; Bretz ve ark. 2001) ışığında bu çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşlarının 6 yaş dişinin sürmeye başladığı dönem olmasıyla açıklanabilir.

Yapılan çalışmalarda tükürük parametrelerinin diş tedavileri ve öncesinde farklılık gösterdiğini bildiren araştırmalar olduğu gibi fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Sharma ve ark. (2017), erken çocukluk çağı çürüğü olan 30 çocuğun dental tedavileri öncesinde ve sonrasındaki tükürük parametrelerini karşılaştırmışlardır. Tedavi bitiminden 3 ay sonrasında alınan ölçümlerde Ig A, amilaz, laktoferrin ve lizozim seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmuşlar; oral hijyen alışkanlıklarının kazanılmasının ve dental tedavilerin tükürük parametrelerini değiştirdiğini belirtmişlerdir (Sharma ve ark. 2017).

Greetha Priya ve ark. (2013), 30 çocuğun tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında Ig A seviyelerini karşılaştırmışlardır. İki ölçüm arasında anlamlı bir fark bulamamışlar; dental tedavinin tükürük parametrelerini değiştirmesi için tek başına yeterli olmadığını belirtmişlerdir (Greetha Priya ve ark. 2013).

Twetman ve ark. (1999) çocuk hastalarda çekim ve tedavileri yapılmadan ve yapıldıktan sonra tükürük tamponlama kapasitesinde herhangi bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada; yüksek çürük risk grubunda tükürük pH değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu, tedavi sonrasında 3. ay ölçümlerinde ise kontrol grubuyla benzer değerler gösterdiği saptanmıştır. Düşük risk grubunda pH'nın yüksek olması; tükürük arjinin ve üreaz enzimlerinin yıkımıyla açığa çıkan amonyak konsantrasyonunun yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek çürük risk grubunda ise tedavi sonrasında pH'nın yükselmesinin; uygulanan tedavi protokolüne bağlı olarak hastaların ağız bakım alışkanlıklarının düzenlenmesi sonucunda olduğu düşünülmektedir. Yüksek çürük risk grubundaki çocuklarda, tükürük pH seviyelerinin kontrol grubuna benzer şekilde ve normal sayılan aralıklarda olmasına rağmen diş çürüğünün gelişimi, dental biyofilmin remineralizasyon yeteneğine sahip olmaması ile açıklanabilir.

Yüksek risk grubundaki çocukların tedavi öncesine ait plak indeksi değerleri ile gingival indeks ve tükürük üreaz değerleri arasında pozitif yönde, tükürük ADS değerleri arasında ise negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Tedavi sonrası gingival indeks ve plak indeks değerleri uygulanan oral hijyen protokolüne bağlı olarak azalmıştır. Tedavi sonrası gingival indeksle, plak üreaz değerleri

arasında negatif bir ilişki, plak indeksi ile tükürük üreaz değerleri arasında ise pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Arjininin oral biyofilm üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda plak gelişimini inhibe ettiği ortaya konulmuştur (Kolderman ve ark 2015; Koopman ve ark. 2017). Arjininin S.mutans'ın glukan üreten gen ekspresyonunu etkilediği ve biyofilmin erken kolonizasyonunu azalttığı bildirilmiştir (He ve ark. 2016).

Arjinin, oral biyofilmin sağlığını koruyarak diş çürüğünün önlenmesinde önemli bir görev üstlenmektedir (Huang ve ark. 2017).

%8 arjinin ve kalsiyum karbonat içeren diş macunlarının dentin disklerinde S.mutans'ın biyofilm oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Fu ve ark. 2013). Başka bir araştırma, arjininin S.mutans'ın hücre dışı membran üretimini ve yapışma özelliklerini etkilediğini ortaya çıkarmıştır (Sharma ve ark. 2014).

Huang ve ark. (2017), arjininin çürüklü ve çürüksüz yüzeylerden alınan biyofilmlere etkisini araştırdıkları çalışmalarında, %2.2 arjininin S.mutans'ın biyofilm kütlelerini önemli ölçüde azalttığını ve bakterinin ekstrasellüler polissakkarit oluşumunu olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir (Huang ve ark. 2017).

Sharma ve arkadaşları (2014), L-arjinin'in dental biyofilme etkisini araştırmışlardır (Sharma ve ark. 2014). Arjinin içermeyen biyofilme S.mutans'ın, arjinin içeren biyofilmden anlamlı olarak daha fazla ekstrasellüler matriks oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Arjinin varlığının S.mutans'ın ekstrasellüler glukan oluşturmasını engellediğini; bunun da S.mutans'ın adezyonunu olumsuz yönde etkilediğini belirtmişler, arjininin oral kavitedeki varlığının S.mutans'ın diş yüzeyine adezyonunu etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir (Sharma ve ark. 2014).

Koopman ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada yapay ağız ortamında oluşturdukları biyofilme arjinin eklenmesiyle Candida albicans'ın büyümesinin baskılandığını göstermişlerdir (Koopman ve ark. 2015).

Jakubovics ve ark. (2015), arjinin metabolizmasının S.gordonii'nin kolonize olduğu biyofilmi düzenlediğini; arjininin biyofilm formasyonunda önemli olduğunu, eksojen arjininin oral biyofilm kontrolünde etkili bir yaklaşım olabileceğini öne sürmüşlerdir (Jakubovics ve ark. 2015).

ADS ve üreaz enzim seviyeleri ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda, enzim seviyelerinin hangi aralıklarda olduğu tanımlanmamıştır (Gordan ve ark. 2010; Nascimento ve ark. 2009; Nascimento ve ark. 2013). ADS ve üreazın zaman içerisinde stabil olup olmadığı; çürük durumuna göre değişip değişmediği; cinsiyet ve yaş faktörlerinden etkilenip etkilenmediği konusunda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır (Gordan ve ark. 2010). Tükürük ve dental plakta bakteriyel üreaz ve ADS'nin salgılanmasının genetik olarak kontrol edildiği; alkali üreten bu enzimlerin indüksiyonu veya inhibisyonunun diyet ve tükürük gibi konağa bağlı ve çevresel faktörlerden etkilendiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Curran ve ark. 1998; Nascimento ve ark. 2009).

Morou-Bermudez ve ark. (2011), 80 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada üreaz enzim seviyelerini 3 yıl boyunca değerlendirmişlerdir. Dental plaktaki üreaz seviyelerinin stabil kaldığını; tükürükteki üreaz seviyelerinin ise yaşla birlikte arttığını belirtmişlerdir. Tükürük üreaz seviyelerinin S.mutans aktivitesi ve ebeveynlerin eğitim durumu ile pozitif ilişkisi olduğunu; çocuklardaki tükürük üreaz aktivitesindeki artışın S.mutans enfeksiyon indikatörü olabileceğini bildirmişlerdir (Morou-Bermudez ve ark. 2011).

Nascimento ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada çürüksüz bireylerin dental plak ve tükürüklerinde çürüklü bireylere oranla daha yüksek seviyede arjinin deaminaz enzim aktivitesinin olduğunu göstermişlerdir (Nascimento ve ark. 2009).

Gordan ve ark. (2010), dental biyofilm ve tükürükteki ADS ve üreaz aktivitelerini çürüklü ve çürüksüz bireylerde karşılaştırmış, çürüksüz bireylerde ADS ve üreaz enzim seviyelerinin daha yüksek düzeyde bulunduğunu bildirmişlerdir (Gordan ve ark. 2010).

Gordan ve ark. (2014), 18 yaş altı çocukların dental plak ve uyarılmamış tükürüklerinde ADS ve üreaz enzim seviyelerinin çevresel faktörlerle ilişkisini incelemişlerdir. Şekerli içecek tüketen çocuklarda bununla bağlantılı olarak enzim seviyelerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu; yaş ve cinsiyetle alkali üretiminin ise ilişkilendirilemediği bildirilmiştir. Oral hijyen ve diyet alışkanlıklarının dental plak ve tükürükteki ADS ve üreaz enzim aktivitesini etkilediği belirtilmiştir (Gordan ve ark. 2014).

Nascimento ve ark. (2013), yetişkinlerde ve 2-14 yaş arası çocuklarda yaptıkları benzer araştırma sonuçlarını birbiriyle karşılaştırmışlardır. Çürüksüz bireylerde, süt dentisyondan daimi dentisyona geçerken plaktaki ADS aktivitesinde artış gördüklerini bildirmişlerdir. Erişkinlerin dental plak ADS seviyelerinin çocuklardaki dental plak ADS seviyelerinden yüksek olduğunu göstermişlerdir (Nascimento ve ark. 2013).

Nascimento ve ark. (2014), çürük ile oral arjinin metabolizması arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için, 100 çocukta ADS aktivitesini ölçmüşler, enzim seviyesinin çürük durumu ve dentisyon tipiyle ilişkisini karşılaştırmışlardır. ADS'nin dentisyon tipinden etkilenmediği; çürüksüz çocukların dental plaklarında anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir. Tükürükteki ADS aktivitelerinin ise çürük durumuna göre bir farklılık göstermediği belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda, sağlıklı plağın daha yüksek ADS aktivitesi gösterdiği, bakterilerden ADS üretilmesinin çürükten korunmada önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (Nascimento ve ark. 2014).

Moncada ve ark. (2015), 8 yaşında 65 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada tükürükteki ADS ve üreaz enzimlerinin dmft/DMFT değerleriyle ilişkisini incelemişlerdir. Düşük dmft/DMFT değerlerinin tükürükteki yüksek ADS ve üreaz aktivitesiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Düşük çürük risk grubundaki amonyak üretimine bakıldığında; ADS'nin ürettiği amonyak miktarı, üreazın ürettiği amonyak miktarından istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. ADS aktivitesi düşük çürük risk grubunda yüksek çürük risk grubuna göre %22; üreaz aktivitesi ise %177 daha yüksek bulunmuştur.

Reyes ve ark. (2014), yaptıkları benzer çalışmada düşük çürük risk grubunun dental plak ve tükürükteki ADS enzim aktivitesini yüksek çürük risk grubundan %448 oranında daha yüksek olarak bulmuşlardır. Diğer çalışmalara göre çürüklü ve çürüksüz gruplardaki bu yüksek farkın çalışma grubundaki bireylerin 18 yaş üstünde olması ile ilişkilendirmişlerdir (Reyes ve ark. 2014).

Shu ve ark. (2007), çürük risk gruplarına göre tükürük ve dental plaktaki üreaz enzim seviyelerini incelemişlerdir. 18 yaş üstü 33 yetişkinin tükürüklerindeki enzim seviyesinde çürük risk grupları arasında fark bulamamışlardır. Dental plakta ise çürüksüz grupta anlamlı olarak daha yüksek düzeyde üreaz aktivitesinin olduğu belirtilmiştir (Shu ve ark. 2007).

Bu çalışmada, tükürük ve dental plak örneklerinde ADS ve üreaz enzim seviyeleri ölçülmüş, enzim seviyelerinin etkilenmemesi için örneklerin alınmasından 8 saate öncesine kadar hastaların oral hijyen prosedürlerinden kaçınmaları önemle vurgulanmıştır. Çalışmada, düşük risk grubundaki çocuklarda, dental plak üreaz, ADS ve tükürük ADS enzim seviyeleri çalışma grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olarak saptanmış, tükürük üreaz seviyeleri ise benzer bulunmuştur. Çalışmanın bulguları, Nascimento ve ark. (2009), Gordan ve ark. (2010)'nın bulgularıyla uyumludur. Düşük risk grubundaki çocuklarda, dental plak ADS seviyeleri ile tükürük ADS ve plak üreaz seviyeleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yüksek risk grubunda tedavi sonrası tükürük ADS ve üreaz seviyelerinin yükseldiği, plak üreaz ve ADS seviyelerinde ise azalma olduğu saptandı. Bu bulgunun tedavi sonrası plak indeksi değerlerinde görülen anlamlı azalma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Uzun yıllardan beri flor ajanlarının uygulanmasının remineralizasyonu desteklediği bilinmektedir. Pelikül ve plak formasyonunun önlenmesi, plak mikroorganizmalarının asit üretiminin inhibisyonu, doğal minedeki hidroksiapatit yapısından çürüğe karşı daha dirençli bir yapı olan florohidroksiapatit oluşumunun sağlanması, kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yüzeyine çökmesinin hızlandırılması ve bakterisit özellikleri florun çürük önleyici ve remineralize edici etkisini açıklamaktadır (Moi ve ark. 2008).

Flor, çürük remineralizasyon stratejilerinde diğer sistemlerle kıyaslandığında altın standart olarak kabul edilmektedir. Başlangıç çürük lezyonlarının noninvaziv tedavisi olarak görülen remineralizasyonda yeni stratejilerin oluşturulmasındaki beklenti; florun yerine geçecek ya da florun etkisini artıracak yeni ürünlerin bulunması yönündedir (Amaechi 2015). Günümüzde flora alternatif veya yardımcı olabilecek başka ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir (Fontana ve Gonzales-Cebzas 2016). Flor uygulanması gibi remineralizasyonda birçok tedavi, öncelikli olarak diş yüzeyinin korunması ve onarılmasına odaklanmaktadır (Acevedo ve ark. 2005). Ancak mikrobiyotadaki mikroorganizmaların çürüğün önlenmesinde farklı fonksiyonları olabilmektedir. Çürükten korunmak için yeni geliştirilen stratejilerde, bu bilgilerden faydalanılmaya başlanmıştır. Çoğalmaları ve büyümeleriyle insan sağlığını pozitif yönde etkileyen mikroorganizmalara probiyotik denilmektedir. Probiyotiklerin

gastrointestinal sistem ve cilt ekosistemlerindeki yararlı etkileri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Oral kavitede probiyotik kullanımı konusu ise çok sınırlıdır. Probiyotik stratejilerinde arjininin florla birlikte kullanılmasının florun etkisini destekleyici yönde olduğu, flor ve arjininin tamamlayıcı sinerjik etki gösterdikleri ileri sürülmektedir (Moncada ve ark. 2015; Fontana ve ark. 2016).

Arjinin, yeni oluşturulan remineralizasyon stratejilerinde biyomimetik yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (Acevedo ve ark. 2005; Acevedo ve ark. 2008). Arjininin remineralizasyon stratejisinde kullanılmasında, dental biyofilmde alkali üreten bakterilerin sayısını arttırmak amaçlanmaktadır. Arjininin oral bakteriler tarafından yıkımıyla dental biyofilmin alkali yapıda olması sağlanmaktadır (Wolff ve ark. 2013). Bu nedenle arjininin potansiyel çürük önleyici ve remineralizasyon ajanı olabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Araştırmalar, tükürükte ve plakta yüksek arjinin seviyesinin remineralizasyona ve çürüğü önlemeye katkısı olabileceği yönündedir (Ten Cate ve Cummins 2013).

Yapılan çalışmalarda ADS ve üreaz enzim seviyelerinin dental sağlıkla pozitif yönde ilişkilendirilmesi, dışardan arjinin desteğinin ADS enzim düzeyine etkili olup olmayacağı sorusunu akıllara getirmiştir. Son çalışmalar, arjininin oral mikrobiyomu yeniden şekillendirmesi yoluyla pH dengesini geliştirdiğini yönündedir (Agnello ve ark. 2017). Arjininin dışardan verilmesinin biyofilmde değişikliklere sebep olabileceği, arjininden arjinolitik bakteriler yoluyla alkali üretilmesinin karyojenik biyofilmlerin düzenlenmesinde etkili olabileceği gösterilmektedir (He ve ark. 2016).

Arjininin, oral biyofilme katkısı, pH dengesini koruma gibi olumlu özelliklerinin yanısıra; *S.mutans*'ın ekstrasellüler polisakkarit oluşumunu azalttığını ve büyümesini engellediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Tada ve ark. 2016; Huang ve ark. 2017).

Arjinin, pH yükseltici etkisi ve çürüğü önleyici potansiyeli sebebiyle ağız bakım ürünlerine eklenmektedir. Arjininin oral ekosistemi nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte, biyofilmin dengesini remineralizasyon yönünde değiştirebileceği, biyofilmdeki alkali üreten bakterileri zenginleştirerek florun ekolojik yararlarını arttırılabileceği öne sürülmektedir. Flor içeren oral hijyen ürünlerinin arjinin de içermesinin diş çürüğünü kontrol altına almak için önemli olduğu bildirilmiştir (Zheng ve ark. 2015).

Oral ekosistem üzerindeki bu potansiyel prebiyotiğin işlevsel olarak aktif olup olmadığı tartışmaya açık bir konudur (Koopman ve ark. 2017). Diş macununa arjinin katılmasının sağladığı remineralizasyonla birlikte çürük önleyici etkisinin üç yolla gerçekleşebileceği bildirilmektedir (Wolff ve ark. 2013, Ten Cate ve Cummins 2013, Kleinberg 1999):

- ✓ Arjinolitik plak bakterileriyle arjinin metabolize olabilir; böylece plaktaki asit nötralize edilebilir.
- ✓ Karyojenik plağın patojenitesini düşürüp plağı düzenleyerek remineralizasyon için ideal ortamı sağlayabilir.
- ✓ Karyojen biofilm oluşumunu engellediği için arjinolitik bakterilerin varlığına pozitif etkisi bulunabilir.

Erken çürük lezyonlarının remineralizasyonu ve yeni çürük gelişimini engellemek için; arjinin %1.5 konsantrasyonunda çözünmeyen kalsiyum karbonat ve 1450 ppm sodyummonoflorofosfat ile birlikte diş macunlarına katılmıştır (Ten Cate ve Cummins 2013). Diş macunu kullanıldığında aminoasitler tükürükteki ADS ile girdikleri tepkime sonucu amonyak açığa çıkmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda karyojenik plağın patojenitesini azaltarak ve modifiye ederek remineralizasyon için ideal ortamı sağlanmaktadır (Ten Cate ve Cummins 2013). Diş macununda arjininle birlikte bulunan sodyummonoflorofosfat ve kalsiyum karbonat ise kalsiyum ve flor kaynağı sağlayarak remineralizasyonu geliştirmektedir (Kleinberg 1999; Wolff ve ark. 2013).

Yu ve ark. (2017), başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda üre ve arjininin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında arjinin ve ürenin florla kıyaslandığında remineralizasyon etkilerinin sınırlı olduğunu belirtmişlerdir (Yu ve ark. 2017).

Souza ve ark. (2013), %1.5 arjinin ve 1450 ppm flor içeren diş macunlarının 6 ay kullanımı sonrasında başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda sadece flor içeren diş macunlarına göre daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir (Souza ve ark. 2013).

Arjinin ve flor içerikli diş macunlarının sadece flor içerikli diş macunlarından başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda daha başarılı olduğunu bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (Acevedo ve ark. 2005; Srisilapanan ve ark. 2013; Yin ve ark. 2013; Karaivaphan ve ark. 2013; Zheng ve ark. 2015;).

Koopman ve ark. (2017), 8 hafta süreyle kullandırılan %8 arjinin ve 1450 ppm

flor içeren diş macununun tükürükteki mikrobiyoma etkisini incelemişlerdir. Diş macunlarına arjinin eklenmesinin arjinolitik kapasiteyi arttırdığı, sakkaroz metabolizmasını ise düşürdüğünü belirtmişler, tükürükteki mikrobiyomun sağlıklı duruma kaydığını; arjininin prebiyotik olarak diş macunlarında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Koopman ve ark. 2017).

Ledder ve ark. (2017), %1.5 arjinin içeren diş macununun sakkaroz içeren plağa etkisini laboratuvar koşullarında incelemişlerdir. Dental plak pH'ının arttığını, diş çürüğü ile ilişkili bakteri sayısının önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir (Ledder ve ark. 2017).

Zheng ve ark. (2017), %8 arjinin 1450 ppm flor içerikli diş macunlarının çürük aktif bireylerin biyofilmlerine etkisini araştırmışlardır. 2 hafta sonrasında dental plak ve tükürükte S.mutans sayısının azaldığını, S.sanguinis'in arttığını; mikrobiyomun sağlıklı duruma kaydığını belirtmişlerdir (Zheng ve ark. 2017).

Nascimento ve ark. (2014), yüksek çürük ve düşük çürük risk gruplarında ADS seviyelerini karşılaştırmışlardır. Düşük çürük sayısını plak ve tükürükteki yüksek ADS ile ilişkilendirmişlerdir. Yüksek çürük risk grubuna %1.5 arjinin ve 1450 ppm flor içeren diş macununun 4 hafta süreyle kullandırılmasının plaktaki ADS seviyesini anlamlı düzeyde arttırdığını; tükürükte ise anlamlı bir fark görülmediğini belirtmişlerdir. Arjinin ve flor içerikli ağız bakım ürünlerinin hastalara kullandırılmasıyla mikrobiyomun sağlıklı duruma geçebileceğine dikkat çekmişlerdir (Nascimento ve ark. 2014).

Arjininin herpex simplex ve influenza virüsleri gibi zarflı virüslere karşı antiviral etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, arjininin oral ekolojideki etkisinin; sadece pH dengesi ile sınırlı olmadığını; aynı zamanda biyofilmin dengesini sürdürme ve ağız sağlığını geliştirme yönünden de etkili bir ajan olduğunu göstermektedir (Ikeda ve ark. 2010, Naito ve ark. 2009).

Bu çalışmada üreaz ve ADS kaynaklı amonyak miktarı ölçülerek enzim aktiviteleri değerlendirilmiştir. ADS ve üreaz enzim reaksiyonlarında açığa çıkan amonyak düzeyleri yöntem farklılıkları ve açığa çıkan yan ürünlerdeki farklılıklardan dolayı karşılaştırılamamıştır. Üreaz ve ADS enzim aktiviteleriyle

açığa çıkan amonyak miktarı arasındaki ilişki incelenerek iki enzim aktivitesinin karşılaştırılması için bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada yüksek risk grubundaki çocuklara uygulanan tedavi protokolü; çürük lezyonlarının flor salan restoratif materyaller ile restorasyonu, diyet kontrolü, hastaların 500 ppm flor içeren diş macunu ile günde 2 kez dişlerini düzenli fırçalamaları ve 3 ay aralıklarla hastalara flor uygulanması ile hastaların düzenli takiplerini içermektedir.

Yüksek risk grubundaki hastaların tedavi bitimini takiben saptanan tükürük ADS, plak ADS ve üreaz seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük bulunması, yalnızca flor salan materyaller ve florlu diş macunu kullanımının bu enzim seviyelerini yükseltmede yetersiz olduğu şeklinde açıklanabilir.

Bu çalışmada; ADS ve üreaz enzim seviyelerinin dental sağlıkla pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek çürük risk grubunda dışardan arjinin desteğiyle alkali üretiminin artırılarak karyojenik biyofilmlerin düzenlenmesi ve oral mikrobiyomun yönetiminin diş çürüğün önlenmesinde yeni stratejiler oluşturulmasına yardım edebileceği düşünülmektedir.

Tükürük ve plakta alkali üretimini indükleyen ADS ve üreaz enzimlerinin çürük riskini belirlemede yeni belirteçler (marker) olabileceği ön görülmüştür.

6. SONUÇLAR

Süt dişlenme döneminde yüksek ve düşük çürük risk gruplarındaki çocukların dental plak ve tükürüklerinde alkali üretim potansiyelinin incelendiği bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Tükürük ve plaktaki, arjinin deaminaz ve üreaz enzim seviyelerinin dental sağlıkla pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır.

2. Yüksek çürük risk grubundaki çocuk hastalarda uygulanan tedavi protokolünün tükürük ve plakta alkali üretimine etkisinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.

3. Tükürük ve plakta alkali üretimini indükleyen ADS ve üreaz enzimlerinin çürük riskini belirlemede yeni belirteçler (marker) olabileceği ön görülmüştür.

Çalışmadan elde edilen bulgular ışığında, yüksek çürük risk grubundaki çocuk hastalarda; dışardan arjinin desteğiyle alkali üretiminin artırılarak karyojenik biyofilmlerin düzenlenmesinin, diş çürüğünün önlenmesinde etkili olabilecek yeni stratejiler oluşturabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada diş çürüğünün önlenmesinde yeni yaklaşımlara gereksinim olduğu gösterilmiş, “oral mikrobiyomun yönetiminde” enzim kaynaklı protokollerin yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology* , 43(11):5721-5732.
- Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE (2008). Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(4):1407-17.
- AAPD (2014). Caries-risk Assessment and Management for Infants, Children, and Adolescents.http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_CariesRiskAssessment.pdf.
- Acevedo AM, Machado C, Rivera LE, Wolff MIK (2005). The inhibitory effect of an arginine bicarbonate/calcium carbonate CaviStat-containing dentifrice on the development of dental caries in Venezuelan school children. *Journal of Clinical dentistry*, 16(3): 63-70.
- Acevedo AM, Rojas-Sánchez F, Machado F, Rivera LE, Wolff M, Kleinberg L. (2008). Clinical evaluation of the ability of CaviStat in a mint confection to inhibit the development of dental caries in children. *Journal of Clinical Dentistry*, 19(1):1-8.
- ADA (2011). ADA Caries Risk Assessment Form Completion Instructions.
- Adekoya-Sofowora CA, Nasir WO, Oginni AO, Taiwo M (2006). Dental caries in 12-year-old suburban Nigerian school children. *African Health Sciences*, 6(3):145-50.
- Agnello M, Cen L, Tran NC, Shi W, McLean JS, He X (2017). Arginine Improves pH Homeostasis via Metabolism and Microbiome Modulation . *Journal of Dental Research*, 96(8) :924–930.
- Akpata ES, Al-Attar A, Sharma PN (2009). Factors associated with severe caries among adults in Kuwait. *Medical Principles and Practice*, 18(2): 93-9.
- Alvarez JO (1995). Nutrition, tooth development, and dental caries. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(2): 410-416.
- Amaechi BT, Van Loveren C (2013). Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Monographs in Oral Science Home*, 23:15-26.
- Amaechi E, Mathews SM, Ramalingam K, Mensinkal PK (2015). Evaluation of nanohydroxyapatite containing toothpaste for occluding dentin tubules. *American Journal of Dentistry*, 28(1):33-9.

- Anderson M (2002). Risk assessment and epidemiology of dental caries: review of the literature. *Pediatric dentistry*, 24(5):377–85.
- Aydın M (2004). Mikrobiyal Biyofilmler ve Aerosoller. *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Ankara Güneş kitapevi Ltd. Şti: 176-179.
- Axelsson P (2000). Diagnosis and Risk Prediction of Dental Caries Volume 2, Quintessence Pub Co: 94-95
- Barcelona-Andres B, Marina A, Rubio V. (2002). Gene structure, organization, expression, and potential regulatory mechanisms of arginine catabolism in *Enterococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology*, 184(4): 6289–6300.
- Battino BS, DeFoor W, Coe F, Tackett L, Erhard M, Wacksman J, Sheldon CA, Minevich E (2002). Metabolic evolution of children with urolithiasis: are adult references for supersaturation appropriate? *Journal of Urology*, 168(6):2568-71.
- Beck JD (1998). Risk revisited. *Community Dent Oral Epidemiol*, 26: 220-225.
- Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Maeschberger ML, Kenyon SG, Galvinred, JL., Boches, SK., Dewhirst, FE., Griffen, AL. (2002). Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(3):1001-9.
- Beighton D (2005). The complex oral microflora of high-risk individuals and groups and its role in the caries process. *Community dentistry and oral epidemiology*, 33(4):248– 55.
- Ben-aryeb H, Fisher M, Szargel R, Laufer D (1990). Composition of whole unstimulated saliva of healthy children: changes with age. *Archives of Biology*, 35(11):929-31.
- Bimstein E, Matsson L (1999). Growth and development considerations in the diagnosis of gingivitis and periodontitis in children. *Journal of Pediatric Dentistry*, 21(3):186-91.
- Bowden GHW, Li YH (1997). Nutritional influences on biofilm development. *Advances in Dental Research*, 11:81-99.
- Bowden GH (1997). Does assessment of microbial composition of plaque/saliva allow for diagnosis of disease activity of individuals? *Community dentistry and oral epidemiology* , 25(1):76-81.
- Bowden GHW (2000). The microbial ecology of dental caries. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 12(3):138-148.

- Bradshaw DJ, Marsh PD (1998). Analysis of pH-driven disruption of oral microbial communities in vitro. *Caries Research*, 32(6):456-62.
- Bretz WA, Corby PM, Schork NJ, Robinson MT, Coelho M, Costa S, Melo Filho MR, Weyant RJ, Hart TC (2005). Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits. *Journal of Dental Research*, 84(11):1047-51.
- Bretz WA, do Valle EV, Jacobson JJ, Marchi F, Mendes S, Nor JE, Cançodo MF, Schneider LG (2001). Unstimulated salivary flow rates of young children. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 91(5):541-5.
- Burne (1998). Oral streptococci... products of their environment. *Journal of Dental Research*, 77(3):445-52.
- Burne RA, Marquis RE (2000). Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiology Letters*, 193(1):1-6.
- Burne RA, Ahn SJ, Wen ZT, Zeng L, Lemos JA, Abranches J, Nascimento M (2009). Opportunities for disrupting cariogenic biofilms. *Advances in Dental Research*, 21(1):17-20.
- Cabral RN, Hilgert LA, Faber J, Leal SC (2014). Caries risk assessment in schoolchildren-a form based on Cariogram software. *Journal of Applied Oral Science*, 22(5): 397-402.
- Chen YY, Weaver CA, Mendelsohn DR, Burne RA (1998). Transcriptional regulation of the *Streptococcus salivarius* 57.I urease operon. *Journal of Bacteriology*, 180(21): 5769-5775.
- Chen YY, Weaver CA, Burne RA (2000). Dual functions of *Streptococcus salivarius* urease. *Journal of Bacteriology*, 182(16):4667-4669.
- Çiftci Z (2005). Kronik Tonsillitite Biofilmin Rolü. İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, *Uzmanlık Tezi*, 26-30.
- Clancy KA, Pearso S, Bowen WH, Burne RA (2000). Characterization of recombinant, ureolytic *Streptococcus mutans* demonstrates an inverse relationship between dental plaque ureolytic capacity and cariogenicity. *Journal of Infection and Immunity*, 68(5):2621-2629.
- Corby PM, Lyons-Weiler J, Bretz WA, Hart TC, Aas JA, Boumenna T, et al (2005). Microbial risk indicators of early childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11):5753-9.

- Costa S, Schutz S, Cornec D, Ugues A, Quiotin-Rove J, Lesound A, Bethwlot JM, Hatron PY, Goes V, Vittecoa O, Pers JO, Marco P, Saroux A, Devauchelle V (2016). B-cell and T-cell quantification in minor salivary glands in primary Sjögren's syndrome: development and validation of a pixel-based digital procedure. *Arthritis Research Therapy*, 20:18-21.
- Costello EK, Lauber CL, Homody M, Fierer N, Gordan JI, Knight R (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, 18(326):1694-7.
- Crielaard W, Zaura E, Schuler AA, Huse SM, Montijn RC, Keijser BJ (2011). Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Medical Genomics*, 4:4-22.
- Crossner CG, Holm AK (1977). Saliva tests in the prognosis of caries in children. *Acta Odontologica Scandinavica*, 35(3):135-9.
- Davey ME, O'toole GA (2000). Microbiol biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(4):847-67.
- Dawes C, Chebib FS (1972). The influence of previous stimulation and the day of the week on the concentrations of protein and the main electrolytes in human parotid saliva. *Archives of Oral Biology*, 17(9):1289-301.
- Dawes C, Dibdin GH (1998). A mathematical model of the influence of salivary urea on the pH of fasted dental plaque and on the changes occurring during a cariogenic challenge. *Caries Research*, 32(1):70-4.
- Dawes C, Dibdin GH (2001). Salivary concentrations of urea released from a chewing gum containing urea and how these affect the urea content of gel-stabilized plaques and their pH after exposure to sucrose. *Caries Research*, 35(5): 344-53.
- Dawes C (2004). The unstimulated salivary flow rate after prolonged gum chewing. *Archives of Oral Biology*, 50(6):561-3.
- Dezan CC, Nicalau J, Sauza DM, Watter LR (2002). Flow rate, amylase activity, and protein and sialic acid concentrations of saliva from children aged 18, 30 and 42 months attending a baby clinic. *Archives of Oral Biology*, 47(6):423-7.
- Ding T, Schloss PD (2014). Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*, 15(509):357-60.

- Dong Y, Chen YY, Snyder JA, Burne RA (2002). Isolation and molecular analysis of the gene cluster for the arginine deiminase system from *Streptococcus gordonii* DL1. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(11): 5549-53.
- Dong Y, Chen YY, Burne RA (2004). Control of expression of the arginine deiminase operon of *Streptococcus gordonii* by CcpA and Flp. *Journal of Bacteriology*, 186(8):2511–2514.
- Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces (2002). *Emerging Infectious Diseases*, 8: 881-90.
- Donlan RM, Costerton JW (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15: 167-93.
- Douglass JM, Li Y, Tinanoff N (2008). Association of Mutans Streptococci Between Caregivers and Their Children. *Pediatric Dentistry*, 30(5):375–387.
- Edgar WM, O’Mullane DM (1990). Saliva and Dental Health First Edit. *British Dental Journal*.
- Edgar WM (1992). Saliva: its secretion, composition and functions. *British Dental Journal*. 172(8):305-312.
- Edgar WM, Higham SM, Manning RH (1994). Saliva Stimulation and Caries Prevention. *Advances in Dental Research*, 8(2):239–245.
- Ekstrand, K.R. vd., 2000. Two and a half-year outcome of caries-preventive programs offered to groups of children in the Solntsevsky district of Moscow. *Caries research*, 34(1), ss.8–19.
- Eliasson L, Birkhad D, Osterbey T, Carlen A (2006). Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *European Journal of Oral Sciences*, 114(6):494-9.
- Emekli E, Demir G, Kasıkcı E, Tunalı T, Pisiriciler R, Caliskan E, Yarat A (2008). Altered Biochemical Parameters in the Saliva of Patients with Breast Cancer. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 214(2):89-96.
- Erdem AP, Sepet E, Sabuncu H, Özcan İ, Erdem T (2011). Farklı çürük risk gruplarında yeni çürük gelişiminin incelenmesi / Determining the future caries development in different caries risk groups. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 45(2):19-27.
- Erganiş O, Öztürk A (2003). Oral Mikrobiyoloji & İmmünoloji, Nobel Tıp Kitapevleri.

- Farsi N, Al Amoudi N, Bokhary S, Sonbul H (2008). Periodontal health and its relationship with salivary factors among different age groups in a Saudi population. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 6(2):147-54.
- Featherstone JD (2000). The science and practice of caries prevention. *The Journal of the American Dental Association*, 131(7):887-99.
- Fejerskov O (2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries research*, 38(3):182–91.
- Fejerskov EA (2004). Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management. Blackwell Munksgaard, 29–48.
- Fontana M, González-Cabezas C (2016). Noninvasive Caries Risk-based Management in Private Practice Settings May Lead to Reduced Caries Experience Over Time. *Journal of Evidence Based Medicine*, 16(4):239-242.
- Fu D, Pei D, Huang C, Liu Y, Du X, Sun H (2013). Effect of desensitising paste containing 8% arginine and calcium carbonate on biofilm formation of *Streptococcus mutans* in vitro. *Journal of Dentistry*, 41:619-627.
- Gerardu V (2006). Comparison of Clinpro Cario L-Pop estimates with CIA lactic acid estimates of the oral microflora. *European Journal of Oral Sciences*, 114(2):128–32.
- Golub LM, Borden SM, Kleinberg I (1971). Urea content of gingival crevicular fluid and its relation to periodontal diseases in humans. *Journal of Periodontal Research*, 6(4):243-51.
- Grindefjond M, Dahllof G, Modeer T (1995). Caries development in children from 2.5 to 3.5 years of age: a longitudinal study. *Caries Research*, 29(6):449-54.
- Goswami M, Saha S, Chaitra TR (2012). Latest developments in non-fluoridated remineralizing Technologies. *Journal of Indian Society Pedodontics and Preventive Dentistry*, 30(1):2-6.
- Gordan VV, Garvan CW, Ottenga ME, Schulte R, Harris PA, McEdward D, Magnusson I (2010). Could alkali production be considered an approach for caries control? *Caries Research*, 44(6):547-54.
- Gordan VV, McEdward DL, Ottenga ME, Garvan CW, Harris PA (2014). Alkali production in the mouth and its relationship with certain patient's characteristics. *Journal of Applied Oral Science*, 22(6):560-8.

- Greetha Priya PR, Asokan KK, Reddy NU, Prasad VA (2013). Effect of dental treatments on salivary immunoglobulin A of children with and without dental caries: A comparative study. *Indian Journal of Dental Research*, 24(3):394.
- Griswold AR, Nascimento MM, Burne RA (2009). Distribution, regulation and role of the agmatine deiminase system in mutans streptococci. *Oral Microbiology and Immunology*, 24(1): 79–82.
- Hajishengallis G, Michalek SM (1999). Current status of a mucosal vaccine against dental caries. *Oral Microbiology and Immunology*, 14:1-20.
- Hamada S, Slade HD (1980). Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiological reviews*, 44(2):331–84.
- Hansel PG, Twetman S, Bratthall D (2002). Evaluation of a computer program for caries risk assessment in schoolchildren. *Caries Research*, 36(5):327-40.
- Haris NO, Gorka GF (2004). Introduction to primary preventive dentistry. In: primary preventive dent (6th ed). New Jersey: Prentice Hall: 46-72.
- Hausen H (1997). Caries prediction--state of the art. *Community dentistry and oral epidemiology*, 25(1):87–96.
- He J, Hwang G, Liu Y, Gao L, Kilpatrick-Liverman LT, Santarpia P, Zhou X, Koo H (2016). L-Arginine Modifies the Exopolysaccharide Matrix and Thwarts *Streptococcus mutans* Outgrowth within Mixed-Species Oral Biofilms. *Journal of Bacteriology*, 198:2651-2661.
- Hegde MN, Hegde ND, Ashok A, Shetty S (2013). Evaluation of total antioxidant capacity of saliva and serum in caries-free and caries-active adults: An *in-vivo* study. *Indian Journal of Dental Research*, 24(2):164-167.
- Heintze U, Birkhed D, Björn H (1983). Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swedish Dental Journal*, 7(6):227-38.
- Hicks J, Garcia-Godoy F, Donly K, Flaitz C (2003). Fluoride-releasing restorative materials and secondary caries. *Journal of the California Dental Association*.
- Hicks J, Garcia GF, Flaitz C (2004). Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(3): 203-14.

- Hojo S, Komatsu M, Okuda R, Takahashi N, Yamada T (1994). Acid profiles and pH of carious dentin in active and arrested lesions. *Journal of Dental Research*, 73(12): 1853-7.
- Huang X, Exterkate RAM, ten Cate JM (2012). Factors associated with alkali production from arginine in dental biofilms. *Journal of Dental Research*, 91(12):1130–1134.
- Huang X, Schulte RM, Burne RA, Nascimento MM (2015). Characterization of the Arginolytic Microflora Provides Insights into pH Homeostasis in Human Oral Biofilms . *Caries Research*, 49:165–176.
- Huang X, Zhang K, Deng M, Exterkate RAM, Liu C, Zhou X, Cheng L, ten Cate JM (2017). Effect of arginine on the growth and biofilm formation of oral bacteria . *Archives of Oral Biology*, 82:256–262.
- Humphrey SP, Williamson RT (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2):162-9.
- Hyde EJ (1972). Salivary flow rate of children and its relationship to dental caries. *Journal Canadian Dental Association*, 38(5):186-9.
- Ikeda F, Dansako H, Nishimura G, Mari K, Kawai Y, et al (2010). Amino acid substitutions of hepatitis C virus core protein are not associated with intracellular antiviral response to interferon- α in vitro. *Liver International*, 30(9):1324-31.
- Jaferzadeh A, Sadeghi M, Karam GA, Vazirinejad R (2010). Salivary IgA and IgE levels in healthy subjects: relation to age and gender. *Brazilian Oral Research*, 24(1):21-7.
- Jakubovics, NS., Gill, SR., Iobst, SE., Vickerman, MM., Kolenbrander, PE. (2008). Regulation of gene expression in a mixed-genus community: stabilized arginine biosynthesis in *Streptococcus gordonii* by coaggregation with *Actinomyces naeslundii*. *Journal of Bacteriology*, 190(10): 3646-57.
- Jakubovics NS, Robinson JC, Samarian DS, Kolderman E, Yassin SA, Bettampadi D, Bashton M, Rickard AH (2015). Critical roles of arginine in growth and biofilm development by *Streptococcus gordonii*. *Molecular Microbiology*, 97(2): 281-300.
- Jayaraman GC, Penders JE, Burne RA (1997). Transcriptional analysis of the *Streptococcus mutans* hrcA, grpE and dnaK genes and regulation of expression in response to heat shock and environmental acidification. *Molecular Microbiology*, 25(02):329–341.

- Keijser BJ, Zoura E, Huse SM, van der Vossen JM, Schven FH, et al (2008). Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *Journal of Dental Research*, 87(11):1016-20.
- Kleinberg I (1999). A new saliva-based anticaries composition. *Dentistry Today*, 18(2): 98-103.
- Kleinberg I (2002). SensiStat: A new saliva-based composition for simple and effective treatment of dentinal sensitivity pain. *Dentistry Today*, 21:42– 47.
- Kolderman E, Bettampadi D, Samarian D, Dowd SE, Foxman B, Jakubovics NS, Rickard AH. (2015). L-arginine destabilizes oral multi-species biofilm communities developed in human saliva. *Plos One*, 6:10(5).
- Koll-Klais P, Mändar R, Leibur E, Kjaeldgaard M (2004). High levels of salivary lactobacilli in Estonian schoolchildren. *Eur J Paediatr Dent*, 5(2):107-9.
- Kononen E (2000). Development of oral bacterial flora in young children. *Ann Med*, 32(2):107-12.
- Koopman J, Röling WM, Buijs M, Sissons CH, ten Cate JM, Keijser BJ, Crielaard W., Zaura, E (2015). Stability and resilience of oral microcosms toward acidification and *Candida* outgrowth by arginine supplementation. *Microbial Ecology*, 69:422– 433.
- Koopman JE, Hoogenkamp MA, Buijs MJ, Brandt BW, Keijser BJB, Crielaard W, ten Cate JM, Zaura E (2017). Changes in the oral ecosystem induced by the use of 8% arginine toothpaste. *Archives of Oral Biology*, 73:79–87
- Köhler B, Bratthall D, Krasse B (1983). Preventive measures in mothers influence the establishment of the bacterium *Streptococcus mutans* in their infants. *Archives Oral Biology*, 28(3):225-3.
- Köhler B, Andréen I (1994). Influence of caries-preventive measures in mothers on cariogenic bacteria and caries experience in their children. *Arch Oral Biol*, 39(10):907-11.
- Köhler B, Lundberg AB, Birkhed D, Panos PN (2003). Longitudinal study of intrafamilial *mutans* streptococci ribotypes . *European Journal of Oral Sciences*, 111(5):383-389.
- Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T, Mateo LR, Ellwood R, Cummins D, DeVizio W, Zhang YP (2013). Two-year caries clinical study of the efficacy of novel dentifrices containing 1.5% arginine, an insoluble calcium compound and 1,450 ppm fluoride. *Caries Research*, 47(6):582–590.

- Ledder RG, Mistry H, Sreenivasan PK, Humphreys G, McBain AJ (2017). Arginine Exposure Decreases Acidogenesis in Long-Term Oral Biofilm Microcosms. *mSphere*, 23;2(4).
- Li Y, Caufield PW (1995). The fidelity of initial acquisition of Mutans Streptococci by infants from their mothers. *Journal of Dental Research*, 74(2): 681-5.
- Liu Y, Hu T, Zhang J, Xuedong Z (2006). Characterization of the *Actinomyces naeslundii* ureolysis and its role in bacterial aciduricity and capacity to modulate pH homeostasis. *Microbiological Research*, 161(4): 304–310.
- Liu Y, Hu T, Zhang JY, Zhou XD (2007). The primary research on relevant factors influencing urease activity of *Actinomyces naeslundii*. *Journal of Sichuan University*, 38(4): 675–677.
- Liu Y, Dong Y, Chen YY, Burne RA (2008a). Environmental and growth phase regulation of the *Streptococcus gordonii* arginine deiminase genes. *Applied and Environmental Microbiology*, 74:5023–5030.
- Liu Y, Dong Y, Chen YY, Burne RA (2008b). Arginine deiminase gene regulation in *Streptococcus gordonii*. *Journal of Dental Research*, 87(B):714.
- Liu Y, Hu T, Jiang D, Zhang J, Zhou X (2008). Regulation of urease gene of *Actinomyces naeslundii* in biofilms in response to environmental factors. *FEMS Microbiology Letters*, 278(2):157-63.
- Liu Y, Zeng L, Burne RA (2009). *AguR* is required for induction of the *Streptococcus mutans* agmatine deiminase system by low pH and agmatine. *Applied Environmental Microbiology*, 75(9): 2629-37.
- Liu Y, Burne RA (2009). Multiple two-component systems modulate alkali generation in *Streptococcus gordonii* in response to environmental stresses. *Journal of Bacteriology*, 191(23): 7353–7362.
- Liu LY, Nascimento M, Burne R (2012). Progress toward understanding the contribution of alkali generation in dental biofilms to inhibition of dental caries. *International Journal of Oral Science*, 135-140.
- Loe H, Silness J (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, (21):533-551.
- Loesche WJ (1969). Effect of bacterial contamination on cecal size and cecal contents of gnotobiotic rodents. *Journal of Bacteriology*, 99(2): 520-6.

- Loesche WJ (1986). Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiology Reviews*, 50(4):353-80.
- Lu CD, Winteler H, Abdelal A et al. The ArgR regulatory protein, a helper to the anaerobic regulator ANR during transcriptional activation of the *arcD* promoter in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 1991; 181(8): 2459–2464.
- Lucchese A (2017). *Streptococcus mutans* antigen I/II and autoimmunity in cardiovascular diseases. *Autoimmunity Reviews*, 16(5):456-460.
- Margolis HC, Duckworth JH, Moreno EC (1988). Composition of pooled resting plaque fluid from caries-free and caries-susceptible individuals. *Journal of Dental Research*, 67: 1468-1475.
- Marshall TA. (2004). Caries prevention in pediatrics: dietary guidelines. *Quintessence International*, 35(4): 332-5.
- Marshall T (2005). Pediatric Oral Health and Nutrition. *Topics in Clinical Nutrition*, 3:189- 199.
- Marshall TA (2009). Chairside diet assessment of caries risk. *Journal of American Dental Association*, 140(6): 670-4.
- Marsh PD (1994). Microbial Ecology of Dental Plaque and its Significance in Health and Disease. *Advances in Dental Research*, 8(2).
- Marsh PD, Bradshaw DJ (1995). Dental plaque as a biofilm. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 15(3):69- 75.
- Marsh PD (1999). Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. *Dental Clinics of North America*, 53(4):599-614.
- Marsh P, Martin MV (2000). *Oral Microbiology* Fourth edit., Great Britain.: MPG Boks Ltd.
- Marsh PD (2003a). Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*, 149: 279-294.
- Marsh PD (2003b). The oral microflora and biofilms on teeth. *Dental Caries*, 45(3):412-418.
- Martins C, Siqueira WL, Oliveira E, Nicolau J, Primo LG (2012). Dental calculus formation in children and adolescents undergoing hemodialysis. *Pediatric Nephrology*, 27(10): 1961-6.
- Marquis RE, Bender GR, Murray DR, Wong A (1987). Arginine deiminase system and bacterial adaptation to acid environments. *Applied Environmental Microbiology*, 53(1): 198– 200.

- Mattos-Graner RO (2000). Water-insoluble Glucan Synthesis by Mutans Streptococcal Strains Correlates with Caries Incidence in 12- to 30-month-old Children. *Journal of Dental Research*, 79(6):1371–1377.
- Messer LB (2000). Assessing caries risk in children. *Australian dental journal*, 45(1):10-16.
- Milgrom P, Riedy CA, Weinstein P, Tanner ACR, Manibusan L, Bruss J (2000). Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6- to 36-month-old children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 28(4):295-306.
- Moreira LVG, Andrede CM, Fernandes JF et al (2018). Sex Differences in Salivary Parameters of Caries Susceptibility in Healthy Individuals. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 16(1):71.
- Morou-Bermudez E, Burne RA (2000). Analysis of urease expression in *Actinomyces naeslundii* WVU45. *Infection Immunity*, 68(12): 6670–6676.
- Morou-Bermudez E, Elias-Boneta A, Billings RJ, Burne RA, Garcia-Rivas V, Brignoni-Nazario V, Suarez-Perez E (2011). Urease activity in dental plaque and saliva of children during a three-year study period and its relationship with other caries risk factors. *Archives Oral Biology*, 56(11): 1282-9.
- Mortimer KV (1970). The relationship of deciduous enamel structure of dental disease. *Caries Research*, 4(3):206-223.
- Mobley HL, Island MD, Hausinger RP (1995). Molecular biology of microbial ureases. *Microbiological Reviews*, 59(3):451-80.
- Mundorff-Shrestha SA (1994). Cariogenic Potential of Foods. *Caries Research*, 28(2):106–115.
- Moi GP, Tenuta LM, Cury JA (2008). Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. *Brazilian Dental Journal*, 19(2):91-6.
- Milano M (1999). Increased risk for dental caries in asthmatic children. *Texas Dental Journal*, 116(9): 35-42.
- Moncada G, Maureira J, Neira M, Reyes E, Oliveira Junior OB, Faleiros S, Palma P, Corsini G, Ugalde C, Gordan VV, Yevenes I. Salivary Urease and ADS Enzymatic Activity as Endogenous Protection against Dental Caries in Children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 39(4):358-63.
- Naito T, Kawaguchi A, Nagata K (2009). Function of influenza virus RNA polymerase based on structure. *Virus*, 59(1):1-11.

- Nakano K, Nomura R, Nemoto H, Mukai T, Yoshioka H, Shudo Y et al (2007). Detection of novel serotype k *Streptococcus mutans* in infective endocarditis patients. *Journal of Medical Microbiology*, 56: 1413-1455.
- Nascimento MM, Gordan VV, Garvan CW, Browngardt CM, Burne RA (2009). Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. *Molecular Oral Microbiology*, 24(2):89–95.
- Nascimento MM, Liu Y, Kalra R, Perry S, Adewumi A, Xu X, Primosch RE, Burne RA (2013). Oral arginine metabolism may decrease the risk for dental caries in children. *Journal of Dental Research*, 92(7): 604-8.
- Nascimento MM, Browngardt C, Xiaohui X, Klepac-Ceraj V, Paster BJ, Burne RA (2014). The effect of arginine on oral biofilm communities. *Molecular Oral Microbiology*, 29, 45–54.
- Nauntofte B, Tenovou J, Lagerlöf F (2003). Secretion and composition of saliva. In: Fejerskov O, Kidd eA (eds.). *Dental caries: the disease and its clinical management*. Oxford: *Wiley-Blackwell*, 7-27.
- Newbrun E (1989). *Cariology*. Quintessence Publishing, 248–258.
- Nguyen DH, Martin JT (2008). Common dental infections in the primary care setting. *American Family Physician journal*, 77(6): 797-802.
- Overman PR (2000). Biofilm: A new view of plaque. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 1:1-7.
- Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE (2001). Bacterial diversity in human subgingival plaque. *Journal of Bacteriology*, 183(12):3770-83.
- Park IS, Carr MB, Hausinger RP (1994). In vitro activation of urease apoprotein and role of UreD as a chaperone required for nickel metallocenter assembly. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 91(8): 3233–3237.
- Park IS, Hausinger RP (1995). Evidence for the presence of urease apoprotein complexes containing UreD, UreF, and UreG in cells that are competent for in vivo enzyme activation. *Journal of Bacteriology*, 177(8): 1947-51.
- Pearce E (1991). Salivary Inorganic and Physical Factors in the Aetiology of Dental Caries, and Their Role in Prediction. Risk Markers for Oral Diseases: Volume 1, Dental Caries: Markers of High and Low Risk Groups and Individuals. Cambridge University Pres.

- Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD(1994). Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *Journal of Dental Research*, 73(8):1416-20.
- Peterson S, Woodhead J, Crall J (1985). Caries resistance in children with chronic renal failure: plaque pH, salivary pH, and salivary composition. *Pediatric Research*, 19(8):796–799.
- Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, estupinan-Day S, Ndiaye C (2005). The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*, 83:661–669.
- Pitts NB (2004). “ICDAS”: an international system for caries detection and assessment being developed to facilitate caries epidemiology, research and appropriate clinical management (editorial). *Community Dent Health*, 21:193–8.
- Poole TS, Flaxman NA (1986). Use of protective prostheses during radiation therapy. *Journal of American Denalt Association*, 112 (4): 485-8.
- Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD (2004). The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Current Opinion Otolaryngoly Head and Neck Surgery*, 12:185-90.
- Powell LV (1998a). Caries prediction: a review of the literature. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 26(6):361–71.
- Powell LV (1998b). Caries risk assessment: relevance to the practitioner. *Journal of the American Dental Association*, 129(3):349–53.
- Preethi BP, Reshma D, Anand P (2010). Evaluation of Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Calcium, Total Proteins and Total Antioxidant Capacity Levels of Saliva in Caries Free and Caries Active Children: An In Vivo Study. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 25(4):425-8.
- Reich E, Lussi A, Newbrun E (1999). Caries-risk assessment. *International Dental Journal*, 49(1):15–26.
- Roberson TM, Heyman HO, Swift EJ (2011). *Introduction to art and science of operative dentistry*. Mosby Co, St Louis, 5:67-134.
- Roeters FJ (1995). Lactobacilli, mutants streptococci and dental caries: a longitudinal study in 2-year-old children up to the age of 5 years. *Caries research*, 29(4):272–9.
- Rosenhek M, Macpherson LM, Dawes C (1993). The effects of chewing-gum stick size and duration of chewing on salivary flow rate and sucrose and bicarbonate concentrations. *Archieves of Oral Biology*, 38(10):885-91.

- Rosiak J, Kubić-Filiks B, Szymańska J (2015). The oral cavity condition in patients with high blood pressure. *Polski Mercuriusz Lekarski Journals*, 39(232): 254-7.
- Reyes E, Martin J, Moncada G, Neira M, Palma P, Gordan V, Oyarzo JF, Yevenes I (2014). Caries-free subjects have high levels of urease and arginine deiminase activity. *Journal of Applied Oral Science*, 22(3):235-40.
- Rudney JD (2000). Saliva and dental plaque. *Advances in Dental Research*, 14: 29-39.
- Sarmadi R, Gabre P, Gahnberg L (2009). Strategies for caries risk assessment in children and adolescents at public dental clinics in a Swedish county. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 19(2):135-140.
- Sakakibara Y, Yanagisawa H (2003). Arginine deiminase from cucumber seedlings is a mono-specific enzyme: purification and characteristics. *Protein Expression Purification*, 30(1): 88-93.
- Sayegh A, Dini EL, Holt RD, Bedi R. Oral health, sociodemographic factors, dietary and oral hygiene practices in Jordanian children. *Journal of Dentistry*, 33(5):379-88.
- Scannapieco FA (1994). Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 5: 203-248.
- Sharma A, Hegde AM (2009). Relationship between body mass index, caries experience and dietary preferences in children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 34(1):49-52.
- Sharma S, Lavender S, Woo J, Guo L, Shi W, Kilpatrick-Liverman L, Gimzewski JK (2014). Nanoscale characterization of effect of L-arginine on *S. mutans* biofilm adhesion by atomic force microscopy. *Microbiology*, 160:1466-1473.
- Sharma A, Subramaniam P, Moiden S (2017). Analysis of Salivary IgA, Amylase, Lactoferrin, and Lysozyme Before and After Comprehensive Dental Treatment in Children: A Prospective Study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(4):526-530.
- Sheng J, Baldeck JD, Nguyen PT, Quivey RG, Marquis RE (2010). Alkali production associated with malolactic fermentation by oral streptococci and protection against acid, oxidative, or starvation damage. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(7): 539-547.
- Sheng J, Marquis RE (2007). Malolactic fermentation by *Streptococcus mutans*. *FEMS Microbiology Letters*, 272(2):196-201.
- Shu M, Morou-Bermudez E, Suárez-Pérez E, Rivera-Miranda C, Browngardt CM, Chen YY, Magnusson I, Burne RA (2007). The relationship between dental caries status and dental plaque urease activity. *Oral Microbiology and Immunology*, 22(1):61-6.

- Silness J, Loe H (1964). Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, (22):121-135.
- Simón-Soro, A., Belda-Ferre, P., Cabrera-Rubio, R., Alcaraz, L. D., Mira, A. (2013). A tissue-dependent hypothesis of dental caries. *Caries Research*, 47(6):591-600.
- Sissons CH, Wong L, Shu M (1998). Factors affecting the resting pH of in vitro human microcosm dental plaque and *Streptococcus mutans* biofilms. *Archives of Oral Biology*, 43(2): 93-102.
- Siso Ş, Hürmüzlü F (2005). Çürük aktivite testleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 8(2):113-118.
- Sjögren K, Ruben J, Lingström P, Lundberg AB, Birkhed D (2002). Fluoride and Urea Chewing Gums in an Intra-Oral Experimental Caries Model. *Caries Research*, 36(1).
- Smith CA, Higham SM, Smith PW, Verran J (2004). The effect of chewing urea-containing gum on plaque acidogenic and alkaligenic parameters. *Caries Research*, 38(2):124-9.
- Souza ML, Cury JA, Tenuta LM, Zhang YP, Mateo LR, Cummins D, Ellwood RP (2013). Comparing the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of primary root caries. *Journal of Dentistry*, 41(2): 35-41.
- Sönmez Ş (2004). Mikrobiyal dental plak. İçinde Cengiz AT. *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş kitapevi Ltd. Şti;182-199.
- Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo LR, Zhang YP, Cummins D, Ellwood RP (2013). Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of early coronal caries as assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence. *Journal of Dentistry*, 41(2):29-34.
- Steckseen-Blicks C (1987). Lactobacilli and *Streptococcus mutans* in saliva, diet and caries increment in 8- and 13-year-old children. *European Journal of Oral Sciences*, 95(1):18-26.
- Stephan RM (1944). Intra-oral hydrogen ion concentrations associated with dental caries activity. *Journal of Dental Research*, 23:257-266.
- Su N, Marek CL, Ching V, Grushka M (2011). Caries prevention for patients with dry mouth. *Journal of Canadian Dental Association*, 77: 85.

- Sullivan A, Granath L, Widenheim J (1989). Correlation between child caries incidence and *S. mutans*/lactobacilli in saliva after correction for confounding factors. *Community of Dental Oral Epidemiology*, 17(5): 240-4.
- Tada A, Nakayama-Imahiji H, Yamasaki H, Hasibul K, Yoneda S, Uchida K, Nariya H, Suzuki M, Miyake M, Kuwahara T (2016). Cleansing effect of acidic L-arginine on human oral biofilm. *BMC Oral Health*, 16:40.
- Teich ST, Aizenbud D, Gutmacher Z (2011). Guiding the practitioner through the caries management by risk assessment (CAMBRA) protocol. *The Alpha omegan*, 104(3-4):68–72.
- Ten Cate JM (1990). In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization. *Journal of Dental Research*, 614-9.
- Ten Cate JM, Cummins D (2013). Fluoride toothpaste containing 1.5% arginine and insoluble calcium as a new standard of care in caries prevention. *Journal of Clinical Dentistry*, 24:79–87.
- Tenovo J (1989). Human Saliva. *Clinical chemistry and microbiology*, 2.
- Tenovuo J (1997). Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and population. *Community Dental Oral Epidemiology*, 25:82-86.
- Theilade E (1986). The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(10):905-11.
- Thenisch NL (2006). Are mutans streptococci detected in preschool children a reliable predictive factor for dental caries risk? A systematic review. *Caries research*, 40(5):366–74.
- Thibodeau EA, O'Sullivan DM (1999). Salivary Mutans Streptococci and caries development in the primary and mixed dentitions of children. *Community Dental Oral Epidemiology*, 27(6): 406-12.
- Thylstrup A, Fejerskov O (1994). Textbook of clinical cariology Second Edi. F. O. Thylstrup A., ed., Copenhagen, Munksgaard.
- Tinanoff N, Palmer CA (2000). Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *Journal of Public Health Dentistry*, 60(3):197-206.
- Tulunoglu O, Demirtas S, Tulunoglu I (2006). Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age, and gender. *International of Journal Pediatric Dentistry*, 16(3):186-91.

- Twetman S, Sköld-Larsson K, Modéer T (1999). Fluoride concentration in whole saliva and separate gland secretions after topical treatment with three different fluoride varnishes. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57(5):263-6.
- Quirynen, M., Teughels, W., Haake, SK., Newman, MG. (2006). Microbiology of periodontal diseases, *Carranza's Clinical Periodontology (10th ed)*. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, 134-169.
- Watanabe S, Dawes C. (1990). Salivary flow rates and salivary film thickness in five-year-old children. *Journal of Dental Research*, 69(5):1150-3.
- Watanabe S, Ohnishi M, Imai K, Kawano E, Igarashi S. (1995). Estimation of the total saliva volume produced per day in five-year-old children. *Archives of Oral Biology*, 40(8):781-2.
- Wigen TI, Wang NJ (2010). Caries and background factors in Norwegian and immigrant 5-year-old children. *Community Dent Oral Epidemiol*, 38:19-28.
- Wolff M, Corby P, Klaczany G, Santarpia P, Lavender S, Gittins E, Vandeven M, Cummins D, Sullivan R (2013). In vivo effects of a new dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride on plaque metabolism. *Journal of Clinical Dentistry*, 24(A):45-54.
- Wu KP, Ke JY, Chung CY, Chen CL, Hwang TL, Chou MY, Wong AM, Hu CF, Lee YC. (2008). Relationship between unstimulated salivary flow rate and saliva composition of healthy children in Taiwan. *Chang Gung Medical Journal*, 31(3):281-6.
- Van Wuyckhuysse BC, Perinpanayagam HE, Bevacqua D, Raubertas RF, Billings RJ, Bowen WH, Tabak LA (1995). Association of free arginine and lysine concentrations in human parotid saliva with caries experience. *Journal of Dental Research*, 74:686-690.
- Van Ruyven FO, Lingström P, van Houte J, Kent R (2000). Relationship among mutans streptococci, "low-pH" bacteria, and iodophilic polysaccharide-producing bacteria in dental plaque and early enamel caries in humans. *Journal of Dental Research*, 79(2): 778-84.
- Vanobbergen J, De Visschere L, Daems M, Ceuppens A, Van Emelen J (2010). Sociodemographic determinants for oral health risk profiles. *International Journal of Dentistry*, 938-936.

- Vitkov L, Hannig M, Nekrashevych Y, Krautgartner WD (2004). Supramolecular pellicle precursors. *European Journal of Oral Sciences*, 112:320-325.
- Yin W, Hu DY, Fan X, Feng Y, Zhang YP, Cummins D, Mateo LR, Pretty IA, Ellwood RP (2013). A clinical investigation using quantitative light-induced fluorescence (QLF) of the anticaries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluoro-phosphate. *Journal of Clinical Dentistry*, 24(A):15-22.
- Yu Y, Wang X, Ge C, Wang B, Cheng C, Gan YH (2017). Effects of rinsing with arginine bicarbonate and urea solutions on initial enamel lesions in situ. *Oral Diseases*, 23(3):353-359.
- Zabokova BE, Sotirovska IA, Ambarkova V (2012). Correlation between salivary urea level and dental caries. *Prilozi*, 33(1):289-302.
- Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W (2009). Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiology*, 15:9.
- Zero DT (1999). Dental caries process. *Dental Clinics of North America*, 43: 635-664.
- Zheng X, Jinzhi H, Lin W, Shuangshuang Z, Xian P, Shi H, Liwei Z, Lei C, Yuqing H, Ji Yao L, Jian X, Xin X, Xuedong Z .Ecological Effect of Arginine on Oral Microbiota. (2017). *Scientific Reports*, 7: 7206 .
- Zheng X, Cheng X, Wang L, Qiu W, Wang S, Zhou Y, Li M, Li Y, Cheng L, Li J, Zhou X, Xu X (2015). Combinatorial Effects of Arginine and Fluoride on Oral Bacteria. *Journal of Dental Research*, 94(2): 344–353.
- Zuniga M, Champomier-Verges M, Zagorec M et al (1998). Structural and functional analysis of the gene cluster encoding the enzymes of the arginine deiminase pathway of *Lactobacillus sake*. *Journal of Bacteriology*, 180(16): 4154–4159.

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU METNİNDE BULUNMASI GEREKENLER

"Bu gereklilikleri yerine getirirken, araştırmanın amacı ve yöntemine göre gönüllü olur formunun gerektiğinde hastaların yanı sıra çocuklar, kısıtlılar ve bilinci kapalı bireyler gibi onam yeteneği olmayan ya da kısıtlı olanlar, hasta yakınları, ve sağlıklı kişiler için ayrı ayrı ve dili tıbbi kelimelerden arındırılarak, katılımcıların anlayabileceği şekilde hazırlanmasına özen gösterilmelidir"

I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi ;(bu bölüm hastanın anlayabileceği bir dille tıbbi terimlerden kaçınarak yazılmalıdır)

Araştırma yürütücüsü: Uzm.Öğr.Dr.Doğa İlbeyli Çetintaş

Araştırma Adı: Çocuk hastalarda dental biyofilm ve tükürükte, üreaz ve arjinin deaminaz aktivitesinin incelenmesi.

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı tarafından yürütülen bu çalışmaya katılmanızı arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler sizin çalışmaya katılmanızın kolaylaştırılması ve öneminin anlaşılabilmesi için hazırlanmıştır.

Araştırmanın Amacı:

Diş çürükleri çocukları etkileyen sağlık sorunlarından birisidir.Diş çürüklerinin varlığında ağız florasını incelemek, çürüğe karşı savaşmada yeni yöntemler bulmamıza yardımcı olacaktır.

Biz çalışmamızda, ağızda bulunan arjinin deaminaz ve üreaz enzimlerinin çürüklü-çürüksüz ağızlardaki düzeylerini karşılaştıracacağız.Dental tedavileriniz tamamlandıktan sonra tekrar bu enzimlerin ağız ortamındaki seviyelerini ölçeceğiz.Böylece, bu enzimlerin ağız ortamındaki düzeyleri hakkında karşılaştırmalı olarak bilgi edinmiş olacağız.

Neler Uygulanacak?

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvuran 4-6 yaş aralığındaki çocukların dental muayeneleri yapılacak tedavi gereksinimi olan dişleri kaydedilecektir.Dişlerinde çürük bulunmayan çocuklardan bir kez; çürük bulunanlardan tedavi öncesi, sonrası ve üç ay sonrası olmak üzere üç kez tükürük ve dental plak örnekleri alınacaktır. Dental tedaviler dolgu ve koruyucu işlemleri içerecektir.Bütün çocuklara ağız hijyen eğitimi verilecektir.

Nasıl Uygulanacak?

Muayeneniz sırasında bir kaba tükürtülerek çocuğunuzun tükürüğünden 2 ml toplanacaktır.Sonrasında çocuğunuzun dişlerinin üzerinden steril el aletleriyle dental plakları alınacaktır.Alınan bu örnekler uygun koşullarda İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıbbilimleri Anabilim Dalı içerisinde bulunan Biyokimya laboratuvarına götürülecek ve çalışmalar burada devam edecektir. Bu çalışmaya katılıp katılmamanız tamamen sizin kendi iradeniz ile vereceğiniz karara bağlıdır.

Tarih/ Versiyon: 10/11/2016

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No:	Sayfa
Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	13.06.2016/001-1A	1/A

Potansiyel Risk ve Sorunlar

Çalışmamızda diş hekimi tarafından muayene sonucu karar verilen rutin dental tedaviler yapılacaktır. Hasta velilerinin izni alınarak çalışma sürdürülecektir. Bu nedenle çalışmada herhangi bir risk söz konusu değildir.

Katılım Süresi

Diş hekimi muayenesini takiben alınacak tükürük ve dental plak örnekleri hastanın velisinin izni takiben alınacaktır. Herhangi bir katılım süresi söz konusu değildir.

Hastaların olası yararları

Hastaların rutin dental işlemleri, planlandığı gibi çalışmamızla birlikte tamamlanacaktır.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi**1. Red etme hakkı**

Bu araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Katılmak mecburiyetinde değildir. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır.

2. Çalışmadan Çıkmak

İstedığınız takdirde başlangıçta çalışmaya katılmayı red edebilirsiniz. İstedığınız takdirde önceden araştırmacıya haber vererek çalışma kapsamı dışında kalabileceğiniz gibi araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabiliyorsunuz. Çalışma kapsamı dışında kalmanız Diş Hekimliği Fakültesinin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir.

3. Çalışmadan çekilmek

Gönüllünün istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebileceği ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabileceğinin bildirilmesi

4. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda

Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır.

5. Mali Sorumluluk

Katılımcı, araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecektir. Ayrıca katılımcıya da bir ödeme yapılmayacaktır

6. Gönüllüden alınacak numunelerin (serum vs.) yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacağı belirtilmesi

Çocuklarınızdan alınacak tükürük ve dental plak örnekleri yalnızca adı geçen bu çalışmada kullanılacaktır.

7. Gizlilik

Bu konadaki tüm kayıtlar gizli tutulacaktır. Herhangi bir yavında isminiz geçmeyecektir

Katılımcının/Hastanın Beyanı

(Bu bölüm hazırlanan gönüllü olur formunun sonuna eklenmelidir)

Sayın Dt. Doğa İlbeyle Çetintaş tarafından İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu

Tarih/ Versiyon: 10/11/2014

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirme Gönüllü Olur Formu	Bölüm Kodu	Revizyon / No/ Sayı	Sayfa
	Form 4	1.136.2013/1479-03 1304	1/1

araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla 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 olacağı 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. Doğa İlbeyli Çetintaş'ı 05466965577 numaralı telefondan ve Pedodonti Ana Bilim Dalı Çapa/Istanbul'dan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

[Çocuk hastalarda dental biyofilm ve tükürükte, Greaz ve arjinin deiminaz aktivitesinin incelenmesi] araştırması kapsamında çocuğumdan alınacak biyolojik örneklerin (dental plak ve tükürük):

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

Tarih/ Versiyon: 10/13/2016

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirme Gözde Olur Formu	Bölge Kodu	Birey Tarih / Bölge	Sıra No
	Form 4	11.06.2016/11.06.2016	1/4

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar 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.,...)

Gönüllünün velisinin 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.,...)

Tarih/ Versiyon: 10/11/2016

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirme Gönüllü Olur Formu	Form Kodu:	Revizyon / Revizyon No:	Sayfa
	Form-4	1.1.08.2015/1.020813A E004	4/4

ETİK KURUL KARARI

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



Sayı :134
Konu :Elif Sepet

16.11.2016

Sayın Prof. Dr. Elif SEPET
Pedodonti Anabilim Dalı

İlgi: Pedodonti Anabilim Dalının 10/11/2016 gün ve 406996 sayılı yazısı.

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz 2016/55 dosya nolu "Çocuk hastalarda dental biyofilm ve tükürükte, üreaz ve arjinin deaminaz aktivitesinin incelenmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 16/11/2016 tarih ve 41 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk Haznedarođlu
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakóltesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

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

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	DOĞA	Soyadı	İLBEYLİ ÇETİNTAŞ
Doğ.Yeri	FATİH	Doğ.Tar.	03.03.1987
Uyruğu	TC	TC Kim No	25475047992
Email	dogailbeyli@hotmail.com	Tel	05466965577

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Lisans		
Lise	Bahçelievler Anadolu Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Diş Hekimi (Uzm. Öğrencisi)	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı	2014-halen
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İYİ	ORTA	İYİ	ÜDS	66

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
WORD	İYİ
EXCEL	İYİ
POWER POINT	İYİ

Katıldığı Kongreler ve Seminerler:

TDB 22. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi 19-21 Mayıs 2016, İzmir

23. Türk Pedodonti Derneği Kongresi 24-28 Eylül 2016, Kuşadası (Yunan Adaları)

AIC 19th International Congress Conseuro 11-13 May 2017, Bologna

TDB 23. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi 21-24 Eylül 2017, İstanbul

1.Uluslararası Koruyucu Diş Hekimliği Kongresi 5-8 Mart 2018, Erzurum

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Voleybol, yüzme ve seyahat

