



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

**ENDEMİK FLUOROZİS BÖLGESİNDEKİ ÇOCUKLARDA  
MİNE OLUŞUMUNU İLGİLENDİREN AQUAPORİN GENİNİN  
İNCELENMESİ**

Dt. BATIN ILGIT SEZGİN

UZMANLIK TEZİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ALİ R. MENTEŞ

İSTANBUL-2019

## **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 çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Batın Ilgıt SEZGİN

## ÖNSÖZ

Pedodonti Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, çalışma disiplini örnek aldığım, en iyi koşullarda eğitim almamız için çabalayan, ilgisini ve sevgisini esirgemeyen Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Serap Akyüz' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyerek akademik deneyimi ve önerileri ile bana yol gösteren, klinik tecrübeleri, pratik zekası ve hızlı çözüm önerileriyle her zaman örnek aldığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali Menteş' e,

Pedodonti uzmanlık eğitimini en iyi şekilde almamız için çalışan, bilimsel yenilikleri takip etmemizi sağlayan ve vizyonumuzu genişleten Sayın Prof. Dr. İlknur Tanboğa ve Prof. Dr. Betül Kargül' e,

Tez izleme komitemde bulunan Sayın Prof. Dr. Işın Ulukapı' ya,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, önerileri ve yardımları ile bana destek olan benim için hem bir hoca hem de bir abla olan Dr. Öğr. Üyesi Şirin Güner Onur' a,

Berber çalışmaktan onur duyduğum ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgöründen dolayı değerli Prof. Alexandre Rezende Vieira' ya,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli Prof. Pamela Den Besten' e,

Mesleki tecrübelerini paylaşmanın yanı sıra her konuda danışabildiğim, üzerimde emekleri olan Doç. Dr. Sertaç Peker, Doç. Dr. Başak Durmuş, Doç. Dr. Eda Haznedaroğlu, Dr. Öğr. Üyesi Işıl Özgül Kalyoncu, Dr. Öğr. Üyesi Figen Eren Giray ve Dr. Öğr. Üyesi Ahu Durhan' a,

Beni her daim en iyi koşullarda yetiştirmek için çaba gösteren, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Sevinç Sezgin ve canım babam Birol Sezgin' e,

Marmara niversitesi' ne geldiğim ilk günden beri beni arkadaşları olarak kabul eden, bilimsel ve mesleki birlikteliğimizin ötesinde dostuklarımı, desteklerini ve sevgilerini hissettiren, bana güzel hatıralar bırakarak hayatımın daha neşeli olmasını sağlayan, varlıklarından her zaman g aldığım Dt. Gökçe iek İldeş, Dt. Elif Kanberoğlu, Dt. Beril Muratoğlu, Dt. Nil Ceren Mungan, Dt. Selin Yıldırım, Dt. Oğuz Bilgi, Dt. Ece Yılmazkasapoğlu ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürler...

# İÇİNDEKİLER

|   |          |
|---|----------|
| BEYAN   |          |
| ÖNSÖZ.....  | i        |
| İÇİNDEKİLER.....  | iii      |
| KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....  | vi       |
| ŞEKİL LİSTESİ.....  | viii     |
| RESİM LİSTESİ.....  | x        |
| TABLO LİSTESİ.....  | xi       |
| <br>  |          |
| <b>1. ÖZET.....</b>   | <b>1</b> |
| <b>2. SUMMARY.....</b>  | <b>2</b> |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>  | <b>3</b> |
| <b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>   | <b>6</b> |
| 4.1. Diş Çürüğünün Değerlendirilmesinde Kullanılan İndeksler.....                       | 6        |
| 4.1.1. DMF indeksi.....   | 6        |
| 4.1.2. Kavitasyonlu ve kavitasyonsuz lezyonların sınıflandırılması.....                 | 8        |
| 4.1.3. NYVAD sistemi.....   | 8        |
| 4.1.4. ICDAS sistemi.....   | 10       |
| 4.1.5. PUFA indeksi.....  | 12       |
| 4.1.6. Evrensel görsel skorlama sistemi (Universal Visual Scoring System-UNIVISS).....  | 13       |
| 4.1.7. CAST (Caries Assessment Spectrum and Treatment) indeksi.....                     | 14       |
| 4.1.8. SCI indeksi (Specific Caries Index).....   | 14       |
| 4.1.9. SIC indeksi (Significant Caries Index).....                                      | 15       |
| 4.1.10. ADA CCS sistemi (American Dental Association Caries Classification System)..... | 15       |
| 4.2. Fluor.....   | 16       |
| 4.2.1. F elementinin doğada bulunuşu.....   | 16       |
| 4.2.2. Endemik fluorozis bölgeleri.....   | 17       |
| 4.2.2.1. Dünyadaki endemik fluorozis bölgeleri.....                                     | 17       |
| 4.2.2.2. Türkiye’ deki endemik fluorozis bölgeleri.....                                 | 18       |
| 4.2.3. F alım kaynakları.....   | 19       |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.2.3.1. İçme suları.....   | 19        |
| 4.2.3.2. Diğer F alım kaynakları.....                                 | 20        |
| 4.2.4. F metabolizması.....   | 21        |
| 4.2.4.1. Plazmada F.....  | 23        |
| 4.2.4.2. F eliminasyonu.....  | 23        |
| 4.2.5. Sert dokular üzerine F' in etkisi.....                         | 24        |
| 4.2.5.1. Dental fluorozis.....  | 24        |
| 4.2.5.1.1. Dental fluorozisin klinik bulguları.....                   | 26        |
| 4.2.5.1.2. Dental fluorozis sınıflaması.....                          | 26        |
| 4.2.5.1.3. Dental fluorozis patogenezi.....                           | 30        |
| 4.2.5.2. İskeletsel fluorozis.....                                    | 33        |
| 4.2.6. Sistemik F ve çürük ilişkisi.....                              | 34        |
| 4.3. Aquaporinler.....  | 38        |
| 4.3.1. Aquaporinlerin sınıflandırılması.....                          | 39        |
| 4.3.1.1. Klasik aquaporinler.....                                     | 44        |
| 4.3.1.2. Aquagliseroporinler.....                                     | 47        |
| 4.3.1.3. Süperaquaporinler.....                                       | 48        |
| 4.3.2. Aquaporinlerin kristal yapısı.....                             | 49        |
| 4.3.3. Aquaporinlerin salgılanmasının düzenlenmesi.....               | 51        |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>  | <b>53</b> |
| 5.1. Çalışma Bölgelerinin Belirlenmesi.....                           | 53        |
| 5.2. Çocukların Muayenesi.....  | 54        |
| 5.3. Toplanan Su ve Tükürük Örneklerinin Analizi.....                 | 58        |
| 5.4. Dental Fluorozisli Çocuklarda Aquaporin Geninin İncelenmesi..... | 60        |
| 5.4.1. DNA izolasyonu.....  | 61        |
| 5.4.2. İzole edilen DNA' ların SNPs analizi.....                      | 63        |
| 5.5. Serum Örneklerinin Fluor Analizi.....                            | 68        |
| 5.6. İstatistiksel Değerlendirme.....                                 | 70        |
| <b>6. BULGULAR.....</b>   | <b>71</b> |
| 6.1. Su Örneği Alınan Köylerin Fluor Değerine Göre Dağılımı.....      | 71        |
| 6.2. Tarama Yapılan Tüm Çocukların Değerlendirilmesi.....             | 72        |
| 6.2.1. Çalışma grubundaki çocukların cinsiyet ve yaş dağılımı.....    | 74        |

|  |            |
|--|------------|
| 6.2.2. Anket cevaplarına göre dişlenme dönemlerinin dağılımı.....                      | 75         |
| 6.2.3. Anket cevaplarına göre cinsiyet dağılımı.....                                   | 76         |
| 6.2.4. Dişlenme gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı.....                          | 77         |
| 6.2.5. CAST İndeksi skorlarının cinsiyete göre dağılımı.....                           | 81         |
| 6.2.6. Fluor gruplarının anket cevaplarına göre dağılımı.....                          | 83         |
| 6.2.7. Fluor gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı.....                             | 86         |
| 6.2.8. Fluor gruplarının TF İndeksine göre dağılımı.....                               | 91         |
| 6.3. Tükürük Fluor Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....                                 | 95         |
| 6.4. Takibe Alınan Dental Fluorozisli Çocukların Değerlendirilmesi.....                | 96         |
| 6.4.1. Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi.....                                 | 96         |
| 6.4.2. Dental fluorozis ve kontrol gruplarının değerlendirilmesi.....                  | 97         |
| 6.4.2.1. Dental fluorozis ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....   | 98         |
| 6.4.2.2. Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı.....     | 99         |
| 6.4.3. Dental fluorozis grubunun kendi içinde değerlendirilmesi.....                   | 106        |
| 6.5. Serum ve Tükürük Fluor Değerlerinin CAST ve TF İndeksi ile Karşılaştırılması..... | 108        |
| 6.6. Dental Fluorozis Grubunun SNPs Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....         | 113        |
| <b>7. TARTIŞMA.....</b>  | <b>118</b> |
| <b>8. SONUÇLAR.....</b>  | <b>135</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR.....</b>   | <b>138</b> |
| <b>10. EKLER.....</b>  | <b>170</b> |
| <b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>   | <b>178</b> |

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| ADA                            | American Dental Association                               |
| ADA CCS                        | American Dental Association Caries Classification System  |
| AQP                            | Aquaporin   |
| AMBN                           | Ameloblastin  |
| AMELX                          | Amelogenin  |
| AVP                            | Arjinin-vazopressin                                       |
| CaM                            | Ca <sup>2+</sup> /calmodulin                              |
| CAST                           | Caries Assessment Spectrum and Treatment                  |
| CTR                            | Calcitonin Receptor Gene                                  |
| CHIP 28                        | Channel Like Integral Protein at 28 kDa                   |
| DF                             | Dental Fluorozis  |
| DSÖ                            | Dünya Sağlık Örgütü                                       |
| EDTA                           | Etilen Diamin Tetra Asetik Asit                           |
| ENAM                           | Enamelin  |
| ESR                            | Estrogen Receptor Gene                                    |
| F                              | Fluor   |
| FRI                            | Fluorosis Risk Index                                      |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sülfürik Asit   |
| HgCl <sub>2</sub>              | Cıva Klorür   |
| HMDS                           | Heksametildisiloksan                                      |
| ICCMS                          | International Caries Classification and Management System |
| ICDAS                          | International Caries Detection and Assessment System      |
| NaOH                           | Sodyum Hidroksit  |
| MAPKs                          | Mitojen Aktive Protein Kinaz                              |
| MMP                            | Matriks Metalloproteinaz                                  |
| PCR                            | Polymerase Chain Reaction                                 |
| SCI                            | Specific Caries Index                                     |
| SIC                            | Significant Caries Index                                  |
| SNP                            | Single Nucleotide Polymorphism                            |
| TFI                            | Thylstrup-Fejerskov İndex                                 |



|          |  |
|----------|--|
| TFIP11   | Tuftelinle İlişkili Protein 11         |
| TIMP     | Tissue Inhibitor of Metalloproteinase  |
| TISAB II | Total Ionic Strength Adjustment Buffer |
| TSIF     | Tooth Surface Fluorosis Index          |
| TUFT1    | Tuftelin 1                             |
| UNIVISS  | Universal Visual Scoring System        |
| WHO      | World Health Organization              |



## ŞEKİL LİSTESİ

|   |     |
|---|-----|
| Şekil 1: AQP2 topolojisi.....   | 41  |
| Şekil 2: 13 insan aquaporininin filogenetik ağacı.....  | 42  |
| Şekil 3: AQP1' in şematik yapısı.....   | 50  |
| Şekil 4: Aquaporin molekülünün ikincil yapısı ve topolojisi.....  | 52  |
| Şekil 5: Polinomial hesaplama için kullanılan standart eğrisi.....  | 69  |
| Şekil 6: Lineer hesaplama için kullanılan standart eğrisi.....  | 69  |
| Şekil 7: Çalışmanın bölümlerini gösteren akış şeması.....   | 73  |
| Şekil 8: Cinsiyet dağılımı.....   | 74  |
| Şekil 9: Yaş ve cinsiyet dağılımı.....  | 74  |
| Şekil 10: Dişlenme gruplarının CAST İndeksi skorlarının dağılımı.....   | 80  |
| Şekil 11: Fluor gruplarında yer alan çocuk sayısının dağılımı.....  | 83  |
| Şekil 12: Fluor gruplarının dişlenme gruplarına göre dağılımı.....  | 85  |
| Şekil 13: Fluor gruplarının CAST0 skoruna göre dağılımı.....  | 89  |
| Şekil 14: Fluor gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı.....   | 90  |
| Şekil 15: Fluor gruplarının kavitesiz çürük ve DMFT dağılımları.....  | 91  |
| Şekil 16: Fluor gruplarının TF0 skoruna göre dağılımı.....  | 93  |
| Şekil 17: Fluor gruplarının TF skorlarına göre dağılımı.....  | 94  |
| Şekil 18: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST0 İlk Muayene yüzdelerinin dağılımı.....                                | 100 |
| Şekil 19: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST İndeksi İlk Muayene yüzdelerinin dağılımı.....                         | 101 |
| Şekil 20: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının Kavitesiz Çürük ve DMFT İlk Muayene sonuçlarının dağılımı.....              | 102 |
| Şekil 21: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST İndeksi Son Muayene yüzdelerinin dağılımı.....                         | 104 |
| Şekil 22: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının Kavitesiz Çürük ve DMFT Son Muayene sonuçlarının dağılımı.....              | 105 |
| Şekil 23: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk ve son muayene kavitesiz çürük dağılımlarını gösteren kutu grafiği..... | 105 |
| Şekil 24: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk ve son muayene DMFT dağılımlarını gösteren kutu grafiği.....            | 106 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Şekil 25:</b> Dental fluorozis grubunun ilk ve son muayene TF skorlarının yüzde dağılımı.....  | 108 |
| <b>Şekil 26:</b> Dental fluorozis ve kontrol grubunun tükürük fluor değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....                                | 109 |
| <b>Şekil 27:</b> SNPs analizi yapılan dental fluorozis grubundaki çocukların daimi dişlerinin dental fluorozisten etkilenme derecesinin dağılımı..... | 113 |



## RESİM LİSTESİ

|   |     |
|---|-----|
| <b>Resim 1:</b> Fluor analizi yapılırken kullanılan materyaller.....  | 59  |
| <b>Resim 2:</b> Su ve tükürük örneklerinin kalibrasyonu.....  | 60  |
| <b>Resim 3:</b> DNA izolasyonu sırasında kullanılan ‘‘Proteinase K’’, ‘‘RNase A’’ ve ‘‘PureLink®Genomic Lysis/Binding Buffer’’ solüsyonu..... | 62  |
| <b>Resim 4:</b> Santrifüj cihazı.....   | 63  |
| <b>Resim 5:</b> Spektrofotometre (NanoDrop 1000 Spectrophotometer, Thermo Scientific).....  | 64  |
| <b>Resim 6:</b> Çalışmamızda kullanılan SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) örnekleri.....  | 64  |
| <b>Resim 7:</b> Spektrofotometre yardımıyla örneklerin DNA miktarının gösterilmesi....  | 65  |
| <b>Resim 8:</b> Polimeraz Zincir Reaksiyon (DNA Engine Tetrad® 2 Peltier Thermal Cycler) Cihazı.....  | 66  |
| <b>Resim 9:</b> Real Time Machine (ABI Prism QuantStudio 6 Flex, Applied Biosystems, Foster City, CA) Cihazı.....                             | 67  |
| <b>Resim 10:</b> Çocukların yaşadığı ve su örneği toplanan bazı köylerin harita görüntüsü.....  | 72  |
| <b>Resim 11:</b> Çalışmamızda yer alan normal ve hafif dental fluorozise sahip çocukların ağız içi görüntüsü.....                             | 116 |
| <b>Resim 12:</b> Çalışmamızda yer alan orta ve şiddetli dental fluorozise sahip çocukların ağız içi görüntüsü.....                            | 117 |

## TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1:</b> ICDAS-II sisteminde fissür örtücü, restorasyon ya da kayıp durumlarının sınıflandırılması.....  | 11 |
| <b>Tablo 2:</b> Memeli aquaporinleri ve vücutta dağılımları.....  | 44 |
| <b>Tablo 3:</b> Çocukların yaşadığı ve su örneği toplanan ilçe ve köyler.....   | 54 |
| <b>Tablo 4:</b> CAST (Caries Assessment Spectrum and Treatment) İndeksi.....  | 55 |
| <b>Tablo 5:</b> TF (Thylstrup-Fejerskov Index) İndeksi.....   | 56 |
| <b>Tablo 6:</b> İlçe ve köylerin sularının fluor ppm değerlerine göre dağılımı.....   | 71 |
| <b>Tablo 7:</b> Kız ve erkeklerin yaş ortalamaları ve istatistiksel incelenmesi.....  | 75 |
| <b>Tablo 8:</b> Dişlenme gruplarının cinsiyet, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre dağılımları.....                    | 75 |
| <b>Tablo 9:</b> Erkek ve kız gruplarının yaş, dişlenme grubu, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre dağılımları.....     | 76 |
| <b>Tablo 10:</b> Dişlenme gruplarının CAST İndeksine göre dağılımları.....  | 77 |
| <b>Tablo 11:</b> Grupların kendi aralarında CAST İndeksi skorlarının karşılaştırılması...   | 78 |
| <b>Tablo 12:</b> Erkek ve kız gruplarının daimi ve süt dişi sayıları ile CAST İndeksi skorlarına göre dağılımları.....  | 81 |
| <b>Tablo 13:</b> Fluor gruplarının yaş, dişlenme grubu, cinsiyet, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre dağılımları..... | 84 |
| <b>Tablo 14:</b> Fluor gruplarının kendi aralarında yaşa göre karşılaştırılması.....  | 85 |
| <b>Tablo 15:</b> Fluor gruplarının daimi ve süt dişi sayısı ile CAST İndeksine göre dağılımları.....  | 86 |
| <b>Tablo 16:</b> Fluor gruplarının kendi aralarında daimi ve süt dişi sayısı ortalamaları ile CAST İndeksi 0 ve 4 skorlarının yüzdelerine göre karşılaştırılması.....             | 87 |
| <b>Tablo 17:</b> Fluor gruplarının kavitesiz çürük ve DMFT skorlarına göre dağılımları..  | 91 |
| <b>Tablo 18:</b> Fluor gruplarının TF İndeksi skorlarının yüzdesinin dağılımları.....   | 92 |
| <b>Tablo 19:</b> Grupların kendi aralarında TF İndeksi skorlarının yüzdelerine göre karşılaştırılması.....  | 92 |
| <b>Tablo 20:</b> Tükürük fluor değerlerinin cinsiyete göre dağılımı.....  | 95 |
| <b>Tablo 21:</b> Tükürük fluor değerlerinin dişlenme gruplarına göre dağılımı.....  | 95 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tablo 22:</b> Tükürük fluor değerlerinin fluor gruplarına göre dağılımı.....   | 96  |
| <b>Tablo 23:</b> Gözlemciler arası CAST İndeksi ve TF İndeksi korelasyon uyumu.....   | 96  |
| <b>Tablo 24:</b> Dental fluorozis ve kontrol grubunun toplamına ait yaş, cinsiyet, daimi ve süt dişi değişim yüzdelerinin istatistiksel incelemesi..... | 97  |
| <b>Tablo 25:</b> Dental fluorozis ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, daimi ve süt dişi değişim yüzdelerine göre dağılımları.....                        | 98  |
| <b>Tablo 26:</b> Dental fluorozis ve kontrol grubunun ilk muayene CAST İndeksi skorlarının istatistiksel incelemesi.....                                | 99  |
| <b>Tablo 27:</b> Dental fluorozis ve kontrol grubunun ikinci muayene CAST İndeksi skorlarının istatistiksel incelemesi.....                             | 102 |
| <b>Tablo 28:</b> Dental fluorozis grubunun bir yıl arayla yapılan iki muayene sonucunda TF İndeksi skorları ve yüzdelerinin dağılımı.....               | 106 |
| <b>Tablo 29:</b> Dental fluorozis ve kontrol grubuna ait tükürük fluor değerlerinin dağılımı.....   | 108 |
| <b>Tablo 30:</b> Dental fluorozis grubuna ait serum fluor değerlerinin ortalama ve standart sapma sonuçları.....  | 109 |
| <b>Tablo 31:</b> Serum ve tükürük fluor değerlerinin karşılaştırılması.....   | 110 |
| <b>Tablo 32:</b> Serum ve tükürük fluor değerleri ile CAST İndeksinin karşılaştırılması.....  | 110 |
| <b>Tablo 33:</b> Serum ve tükürük fluor değerleri ile TF İndeksi ilk ve son muayene skor ve yüzdelerinin karşılaştırılması.....                         | 111 |
| <b>Tablo 34:</b> Dental fluorozis grubunun 10 adet Aquaporin SNPs' sinin allellere göre istatistiksel analiz sonuçları.....                             | 114 |
| <b>Tablo 35:</b> Dental fluorozis grubunun 10 adet Aquaporin SNPs' sinin genotiplere göre istatistiksel analiz sonuçları.....                           | 115 |



## Endemik Fluorozis Bölgesindeki Çocuklarda Mine Oluşumunu İlgilendiren Aquaporin Geninin İncelenmesi

**Öğrencinin Adı:** Batın Ilgıt SEZGİN

**Danışmanı:** Prof. Dr. Ali R. MENTEŞ

**Anabilim Dalı:** Çocuk Diş Hekimliği

### 1. ÖZET

**Amaç:** Endemik fluorozis olduğu bilinen Edirne' nin iki ilçesinde içme suyundaki florun ve çocuklardaki dental fluorozisin (DF) yaygınlığını araştırmak, bu bölgedeki çocuklardaki çürük ile içme suyundaki flor arasındaki ilişkiyi incelemek, yüksek flor tespit edilen bölgedeki çocukların DF ve çürük sıklığını bir yıl süre ile takip etmek ve yüksek flor bulunmasına rağmen çocuklardaki DF dağılımındaki farklılığın Aquaporin geni ile ilişkisini incelemektir. **Gereç ve Yöntem:** Edirne' nin iki ilçesindeki okullarda yaşları 7-14 arasında olan 498 çocuk çalışmaya dahil edildi. Anket dolduruldu. Ağız içi muayene yapıldı ve çocuklardan tükürük örnekleri alındı. CAST İndeksi ve Thylstrup-Fejerskov İndeksi (TFI) kullanıldı. Çocuklar içme sularındaki flor düzeylerine (1. Flor Grubu=  $\leq 0,3$  ppm, 2. Flor Grubu=0,3-0,5 ppm, 3. Flor Grubu=0,5 ppm-1,19 ppm, 4. Flor Grubu=2,39 ppm) göre 4 gruba ayrıldı. Toplanan su örnekleri ile çocuklardan alınan tükürük örneklerinin flor analizi yapıldı. DF tespit edilen çocuklardan daha önceden alınmış olan kan örneklerinden kalan kanlardan izole edilen DNA' ların Aquaporin gen bölgelerinin SNPs analizi yapıldı. DF tespit edilen çocukların serum flor analizi gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde NCSS programı kullanıldı. **Bulgular:** Flor gruplarının CAST0% (p=0,0001) ve CAST4% ortalamaları arasında (p=0,031) anlamlı farklılık gözlenmiştir. Serum flor değeri düzeyi (r= -0,157 p=0,003) ve tükürük flor değeri düzeyi (r=0,112 p=0,016) ile TF0 arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir. AQP5 rs296763 "G" allelinin ve AQP5 rs296763 "CG ve GG" genotiplerinin daimi dişlerin DF' den etkilenmesinde koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir. **Sonuç:** Çalışmamızda çocukların daimi dişlerinde DF gelişiminde AQP5' in koruyucu yönde rol oynayabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Dental Fluorozis, Aquaporin Geni, TF İndeksi, CAST İndeksi, Çürük



# **Investigation of Enamel Forming Aquaporin Gene Polymorphism in Children Living in an Endemic Fluorosis Area**

**Student's Name:** Batın Ilgıt SEZGİN

**Supervisor:** Prof. Dr. Ali MENTEŞ

**Department:** Pediatric Dentistry

## **2. SUMMARY**

**Aim:** The aim of this study is to investigate the prevalence of fluorosis and to determine the fluoride amount in the drinking water in two districts of Edirne that have reported endemic fluorosis, to find the relationship between caries in children that were residing in that specific region and the fluoride amount in the drinking water, to monitor the frequency of DF and caries for one year in children living in high fluoride regions, and to investigate the difference in DF distribution among children despite all of them being exposed to high fluoride and the relationship of the Aquaporin gene to this difference. **Material and Method:** 498 children aged between 7 and 14 years in two districts of Edirne were included in the study. Surveys were filled out. Oral examinations were performed and saliva samples were collected from the children. In this study the intraoral examination was done using the CAST and Thylstrup-Fejerskov (TFI) Indexes. Children were divided into 4 groups according to the fluoride amount in the drinking water (1st Fluoride Group=  $\leq 0,3$  ppm, 2nd Fluoride Group=0,3-0,5 ppm, 3rd Fluoride Group=0,5 ppm-1,19 ppm, 4th Fluoride Group=2,39 ppm). Fluorine analysis were performed on saliva samples taken from the children and the drinking water. The SNPs analysis of the Aquaporin gene was performed on isolated DNA from blood that was taken previously from fluorotic children. Serum fluorine analysis was performed for children with DF. The NCSS program was used to evaluate the data. **Results:** A significant difference was observed between CAST 0% and CAST4% means of fluorine groups ( $p=0,031$ ). A significant correlation was observed between serum fluorine level ( $r= -0,157$   $p=0,003$ ) and salivary fluorine level ( $r= 0,112$   $p=0,016$ ). The AQP5 rs296763 "G" allele and AQP5 rs296763 "CG and GG" genotypes that were shown to be protective factors for permanent teeth that are affected by DF. **Conclusion:** In our study, it was shown that AQP5 could play a protective role in the development of DF in the permanent teeth of children.

**Key Words:** Dental Fluorosis, Aquaporin Gene, TF Index, Cast Index, Caries

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

İçme suyu canlılar için önemli bir fluor (F) alım kaynağıdır (Doull ve ark., 2006; Fawell ve ark., 2006). Ulusal ve uluslararası standartlara göre içme suyunda bulunması gereken F miktarı 0,5-1,5 mg/l değerleri arasında olmalıdır (WHO, 2006). İçme sularındaki F miktarının 1,5 mg/l' nin üzerine çıktığı durumlarda ise dental/iskeletsel fluorozis meydana gelebilir (WHO, 2006). Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere yapılan çalışmalar Türkiye' de bazı bölgelerin insan ve hayvanlar için endemik fluorozis açısından risk taşıdığını göstermektedir (Atabey, 2005; Oruç, 2005; Oruc, 2008; Varol, 2008).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ülkemizde tespit edilen endemik fluorozis bölgeleri; Isparta, Kırşehir, Samsun-Vezirköprü, Edirne-Habiller Köyü, Elazığ, Van-Muradiye-Aşağıyılanlı ve Gökcekaynak Köyü, Eskişehir-Beylikova-Kızılcaören Köyü, Kayseri-İncesu, Uşak-Eşme-Güllü Köyü, Nevşehir (Ürgüp, Avanos ve Hacıbektaş), Konya-Seydişehir, Aydın-Buharkent, Muğla-Yatağan, Van-Çaldıran, Ağrı-Doğubeyazıt' tır (Oruç, 2005; Oruc, 2008; Varol, 2008).

Dental fluorozis, dişlerin gelişimi sırasında, optimal dozun üzerinde F alımına bağlı olarak, ameloblastlarda mine formasyonunun zarar görmesi sonucu ortaya çıkan bir tür mine hipoplazisidir (Mascarenhas, 2000; Aoba ve Fejerskov, 2002; Vieira ve ark., 2005; Mascarenhas ve Mashabi, 2008; Mandinic ve ark., 2010). Optimal dozun üzerinde F alımına bağlı gelişen, dişlerde tebeşirimsi beyaz veya kahverengi renklenmeler ve dişler üzerinde farklı genişlikte çukur alanlar şeklinde kendini gösteren dental fluorozis, önemli estetik sorunlara neden olmaktadır (DenBesten, 1999; Mandinic ve ark., 2010; DenBesten ve Li, 2011). F' e bağlı mine dokusunda meydana gelen değişiklikler ilk olarak Black ve Mackay tarafından 1916 yılında tanımlanmıştır. Mine yüzeyinde görülen lekelenmelerin bireylerin eser elementlere maruz kalması sonucu oluşabileceğini öne sürmüşlerdir. 1931 yılında yapılan bağımsız birçok çalışmada diş yüzeylerinde lekelenme görülen bireylerin yaşadığı bölgelerdeki içme sularında yer alan eser elementlerin miktarları karşılaştırılmış ve içme sularında yüksek oranda F tespit edilmiştir (Burt ve ark., 1996). Yapılan bu çalışmaları takiben Dean 1934 yılında bir fluorozis indeksi geliştirmiştir.

Dean ve arkadaşları 1941 ve 1942 yıllarında yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarda içme suyundaki önerilen optimal F düzeyi ile dental fluorozis derecesi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Dean ve ark., 1942).

Günümüzde, Thylstrup-Fejerskov İndeksi (TFI), yüksek oranda güvenilirliği ve Dean İndeksine oranla çok daha yüksek olan duyarlılığı sebebiyle çok sık kullanılan bir fluorozis indeksidir (Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Whitford, 2011). Ayrıca Diş Yüzey Fluorozis İndeksi (Tooth Surface Fluorosis Index) ve Fluorozis Riski İndeksi de geliştirilmiştir.

Diş çürüğü, çocukluk çağında en sık görülen hastalık olmakla birlikte tedavi edilmediği takdirde dişlerin kaybına neden olmaktadır (Petersen ve ark., 2005). Gelişiminde bireysel, çevresel, biyolojik ve davranışsal olmak üzere birçok faktörün rol oynadığı diş çürüğü, durağan bir hastalık olmayıp oluşmaya başladığı andan itibaren değişik klinik görüntülerle seyretmektedir. Diş çürüğü ile yapılan çalışmalarda zamanla farklı değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin sayısal değerlere dönüştürülmesinde bazı indeksler kullanılmaktadır. İndekslerin belirli özelliklere sahip olması istenmektedir. İdeal bir indeks; anlaşılabilir, geçerli, objektif, güvenilir, kolay uygulanabilir, ölçülebilir, tekrar edilebilir ve kabul edilebilir olmalıdır (Daly ve ark., 2013).

DSÖ tarafından önerilen ve en sık kullanılan çürük lezyonu değerlendirme sistemi süt dişleri için dft/dfs, daimi dişler için DMFT/DMFS' dir (Frencken ve ark., 2011). Ancak kavitasionsuz lezyonların sınıflandırılması, çürüğün aktivitesi ve lezyon derinliği değerlendirilmesinin yapılabilmesi açısından NYVAD, ICDAS, PUFA, UNIVISS, SCI ve CAST gibi indeksler de geliştirilmiştir.

Dental fluorozis ile diş çürüğü arasındaki ters ilişki 1950' li yıllardan beri bilinmektedir. 1945 yılında Grand Rapids' de ilk defa içme sularına fluor katılmasına başlanmasıyla beraber son yayınlar yaklaşık 40 ülkede 300 milyon insanın optimum florolu içme suyu kullandığını bildirmektedir (Pizzo ve ark., 2007). Birçok çalışma florolu ve fluorsuz bölgeleri, ayrıca fluorlamadan vazgeçilmiş bölgeleri çürük prevalansı açısından kıyaslamıştır. Bunlardan bazıları çürük prevalansında değişim bulmazken diğerleri düşüğünü göstermiştir (Limeback, 1999; Maupomé ve ark., 2001; Hellwig ve Lennon, 2004).

Her ne kadar içme suyunda optimum oranda fluor bulunmasının çürük açısından olumlu etkisi varsa da doğal ortamda daha yüksek oranlarda fluor bulunması en azından dental fluorozis açısından riske dönüşmektedir ve fluor çürük dengesine sistemik alımlarda dikkat edilmelidir. Bu nedenle içme suyunda farklı konsantrasyonlarda fluor bulunan bölgelerin çürük ve dental fluorozis açısından değerlendirilmesi hala önemini sürdürmektedir (Slade ve ark., 2018). Diğer taraftan içme sularında yüksek düzeyde fluor bulunan bölgelerde yaşayan bazı çocuklarda dental fluorozis bulunmadığı tespit edilmiş, bunun sebebinin de genetik faktörler olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışmasındaki amacımız:

1. Endemik fluorozis olduğu bilinen Edirne' nin iki ilçesinde içme suyundaki fluorun ve çocuklardaki dental fluorozisin yaygınlığını araştırmak,
2. Bu bölgedeki çocuklardaki çürük ile içme suyundaki fluor arasındaki ilişkiyi incelemek,
3. Yüksek fluor tespit edilen bölgedeki çocukların dental fluorozis ve çürük sıklığını bir yıl süre ile takip etmek,
4. Yüksek fluor bulunmasına rağmen çocuklardaki dental fluorozis dağılımındaki farklılığın Aquaporin geni ile ilişkisini incelemektir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Diş Çürüğünün Değerlendirilmesinde Kullanılan İndeksler

Diş çürüğü, çocukluk çağında en sık görülen hastalık olmakla birlikte tedavi edilmediği takdirde dişlerin kaybına neden olmaktadır (Petersen ve ark., 2005). Oluşumunda bireysel, biyolojik, davranışsal ve çevresel olmak üzere birçok faktörün rol oynadığı diş çürüğü, durağan bir hastalık olmayıp oluşmaya başladığı andan itibaren değişik klinik görüntülerle seyretmektedir. Diş çürüğü ile yapılan çalışmalarda zaman içinde farklı değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin sayısal değerlere dönüştürülmesinde bazı indeksler kullanılmaktadır.

İndekslerin belirli özelliklere sahip olması istenmektedir. İdeal bir indeks; anlaşılabilir, geçerli, objektif, güvenilir, kolay uygulanabilir, ölçülebilir, tekrar edilebilir ve kabul edilebilir olmalıdır (Daly ve ark., 2013).

Görsel muayene ile birlikte sondla muayene kolay uygulanabilirlik ve maliyetinin düşük olması nedeniyle çürük lezyonlarının tespitinde en sık kullanılan metotlardır (Braga ve ark., 2009). Fakat gözle muayenenin bireyler arasında farklılık göstermesi, düşük tekrarlanabilirlik özelliği subjektif olmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı bireyler arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmak ve muayenenin güvenilirliğini arttırmak amacıyla çeşitli görsel indeksler geliştirilmiş ve geliştirilmektedir (Bader ve ark., 2002).

#### 4.1.1. DMF indeksi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen ve en sık kullanılan çürük lezyonu değerlendirme sistemidir (Frencken ve ark., 2011). İndeks ilk defa 1937 yılına Klein ve Palmer tarafından tanımlanmıştır (Baelum ve ark., 1997). DMFT/DMFS daimi dişler için, dmft/dmfs süt dişleri için kullanılan indekslerdir. Bu sistemin kullanılmasındaki amaç, çürük lezyonlarını farklı toplumlarda anlamlı bir şekilde karşılaştırabilmektir. DMF sisteminde çürük lezyonları değerlendirilirken tüm dünyada değerlendiriciler arasında büyük farklılıklar olabileceği öngörülen mine lezyonları gibi lezyonlar ayrı olarak skorlandırılmaz (Frencken ve ark., 2011).

DMF İndeksinde;

D: Kaviteasyonlu çürüğe sahip daimi dişi,

M: Çürük nedeniyle kaybedilmiş daimi dişi,

F: Dolgu yapılmış daimi dişi,

d: Kaviteasyonlu çürüğe sahip süt dişini,

m: Çürük nedeniyle kaybedilmiş süt dişini,

f: Dolgu yapılmış süt dişini ifade etmektedir (Baelum ve ark., 1997).

Ayrıca,

DMFT: Çürük, kayıp ve dolgulu toplam daimi diş sayısını,

DMFS: Çürük, kayıp ve dolgulu toplam daimi diş yüzey sayısını,

dmft: Çürük, kayıp ve dolgulu toplam süt dişi sayısını,

dmfs: Çürük, kayıp ve dolgulu toplam süt dişi yüzey sayısını ifade etmektedir (Baelum ve ark., 1997).

Bir topluluğun DMF değeri hesaplanmak istenirse, kişilerin DMF İndeks değerleri toplamı toplam kişi sayısına bölünmelidir (Fejerskov ve Kidd, 2009). Süt dişlerinin değerlendirilmesi sırasında diş kaybının çürük nedeni ile mi meydana geldiği ya da kaybın fizyolojik olarak mı meydana geldiğinin tespit edilmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla dmft indeksi ile birlikte def (çürük, çürük nedeniyle çekilmiş ve dolgulu süt dişi sayısı) ve df (çürük ve dolgulu süt dişi sayısı) indekslerini de kullanmışlardır (Whelton ve O'Mullane, 2007). Günümüzde önemli koruyucu uygulamalardan biri olan fissür örtücülerin DMF indeksine dahil edilerek DMFSS olarak modifiye edilmesi bir grup araştırmacı tarafından önerilmektedir (Fejerskov ve Kidd, 2009).

Bu indeks ile sadece belirgin kaviteasyon gösteren dişler skorlanmakta; başlangıç çürük lezyonları, restorasyonlu yüzeylerdeki sekonder çürükler, kök çürükleri, fissür örtücüler, travma sonucu veya estetik sebeplerle yapılmış restorasyonlar, çürük dışında bir sebeple kaybedilmiş dişler, sürmemiş dişler, konjenital olarak eksik dişler

değerlendirilememektedir. Bu indeks ile mevcut lezyonun aktivitesi, çürüğün ilerleme hızı ve tedavi ihtiyacı tam olarak belirlenemez (Fejerskov ve Kidd, 2009).

#### **4.1.2. Kavitasyonlu ve kavitasyonsuz lezyonların sınıflandırılması**

Pitts ve Fyff, 1988 yılında kavitasyon gösteren ve göstermeyen dişlerde çürük durumunun teşhisi amacıyla bir sınıflandırma geliştirmişlerdir (Pitts ve Fyffe, 1988). Bu sınıflamaya göre;

D0: Sağlıklı ve çürüksüz dişleri,

D1: Minenin yüzey devamlılığının bozulmadığı (kavitasyonsuz lezyon) ve klinik olarak tespit edilebilen çürük lezyonunu,

D2: Sadece mine tabakasında görülen, kavitasyon gösteren mine lezyonunu,

D3: Dentin tabakasını da içerisine alan kavitasyon gösteren çürük lezyonunu,

D4: Pulpaya ulaşan derin çürük lezyonlarını ifade etmektedir.

Bu sınıflandırma lezyonların aktivitesi ile ilgili bilgi vermemektedir (Pitts ve Fyffe, 1988).

#### **4.1.3. NYVAD sistemi**

Nyvad ve ark. tarafından 1999 yılında çürük aktivitesini değerlendiren yeni bir indeks olarak tanıtılmıştır (Nyvad ve ark., 1999). Nyvad İndeksinde lezyonun yüzey özelliklerine odaklanılmakta olup ayrıca kavitasyon meydana gelmemiş erken dönem çürük lezyonları da indekste değerlendirilmektedir. Sistem çürük lezyonlarının görsel ve sondla muayene ile değerlendirilmesine dayanmaktadır. Muayene sırasında lezyon inaktif ve aktif olarak sınıflandırılır.

Sağlıklı ve demineralize olmuş mine yapısının ışığı kırma katsayıları kuru ve nemliken farklılık gösterdiği için dişlerin renk ve opaklığının da değerlendirildiği bu sistemde dişleri kurutarak muayene etmek önem taşımaktadır (Nyvad ve ark., 1999; Nyvad ve ark., 2003).

Nyvad sistemi skorları:

Skor 1: Mine dokusu parlaklığını kaybetmiş ve beyazımsı/sarımsı opak bir görünüm almıştır. Klinik olarak sondla muayenede pürüzlülük görülmektedir ancak doku kaybı meydana gelmemiştir. Düz yüzeylerde aktif çürük varlığı dişeti kenarına yakınlık göstermektedir.

Skor 2: Skor 1' e benzerlik göstermektedir ancak bu skorda mine yüzeyinde lokalize doku kaybı (mikrokavite) görülmektedir. Klinik olarak sondla muayenede tabanda yumuşaklık veya mine dokusunun altında çürük lezyonu görülmez.

Skor 3: Dentin dokusunda içerisine alan bir kavite oluşumu görülmektedir. Klinik olarak sondla muayene sırasında lezyon tabanı yumuşaktır ve lezyon pulpaya ulaşmış/ulaşmamış olabilmektedir.

Skor 4: Mine yüzeyi beyazımsı, kahverengi veya siyah (inaktif çürük) görünür ve parlak olabilir. Klinik olarak doku kaybı yoktur. Sondla muayene sırasında yüzeyin sert ve düzgün olduğu görülmektedir.

Skor 5: Klinik görünümü Skor 4' e benzemektedir fakat mine dokusu ile sınırlı mikrokaviteler görülmektedir. Sondla yapılan muayenede lezyon tabanının yumuşak olmadığı ve mine dokusunun altındaki tabakaların lezyondan etkilenmediği görülmektedir.

Skor 6: Dentin dokusuna ulaşmış bir kavite mevcut ancak kavite yüzeyi parlaktır ve sondla muayenede sert hissedilir. Lezyonun pulpaya ulaşmadığı görülmektedir.

Skor 7: Çürük bulunmayan, dolgu yapılmış dişler.

Skor 8: Dolgu yapılan dişte aktif çürük mevcuttur. Çürük kaviteyi oluşturmuş veya oluşturmamış olabilir.

Skor 9: Dolgu yapılan dişte inaktif çürük mevcuttur. Çürük kaviteyi oluşturmuş veya oluşturmamış olabilir.

Nyvad sisteminin, başlangıç çürük lezyonlarını değerlendirdiği için koruyucu programların planlanmasında kullanılabileceği bildirilmiştir (Nyvad ve ark., 1999).



#### 4.1.4. ICDAS sistemi

Bir grup araştırmacı, epidemiyolog ve diş hekimisi, Ekstrand ve arkadaşlarının çalışmalarını esas alarak 2002 yılında çürük tespiti için yeni bir sistem tanımlamışlardır. Bu sistem “Uluslararası ürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi (ICDAS)” olarak adlandırılmaktadır (Topping ve Pitts, 2009). ICDAS ürük değerlendirme sistemi, hangi lezyon tipinin ne şekilde tedavi edileceğini belirtmez ve çürük aktivitesini değerlendirmez (Topping ve Pitts, 2009). Ancak lezyon tipine uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi için aktif çürük-durmuş çürük lezyonu ve kavitasyonlu-kavitasyonsuz çürük lezyonu ayırımının yapılması gerekmektedir. Bundan dolayı, ICDAS sistemi 2005 yılında modifiye edilmiş ve ICDAS-II sistemi tanımlanmıştır (Ismail ve ark., 2007; Diniz ve ark., 2009).

Sistemlerin ikisinde ikili kod sisteminden oluşmaktadır. İlk bölüm restorasyon ve fissür örtücü kodunu, ikinci bölüm ise çürük kodunu ifade etmektedir.

ICDAS-II sisteminde görsel muayene temiz-plaksız dişlerde ve dişler kurutulularak yapılmaktadır (Ismail ve ark., 2007; Diniz ve ark., 2009). Değerlendirme sırasında yuvarlak uçlu sond kullanılır ve ölçümler ışık aydınlatması altında gerçekleştirilir. Sistem ürük lezyonunu; koronal çürükler (pit ve fissür, bukkal-lingual, mesial-distal), restorasyon ve örtücülerle ilişkili çürük ve kök çürükleri olmak üzere 3 gruba ayırır (Ismail ve ark., 2007; Diniz ve ark., 2009). Öncelikle her diş yüzeyi sağlam, örtücü uygulanmış, restore edilmiş, kronlanmış ya da kayıp olarak sınıflandırılır. Eğer yüzeyde birden çok restorasyon veya fissür örtücü varsa en yüksek kod kaydedilir (Ismail ve ark., 2007; Diniz ve ark., 2009). İkinci aşamada her diş yüzeyi çürük durumuna göre sınıflandırılır. Sonuç olarak dişin bütün yüzeyleri iki kod almaktadır (Ismail ve ark., 2007; Diniz ve ark., 2009).

**Tablo 1:** ICDAS-II sisteminde fissür örtücü, restorasyon ya da kayıp durumlarının sınıflandırılması

| Skor | Klinik Görünüm  |
|------|---|
| 0    | Fissür örtücü veya restorasyon yok                                |
| 1    | Pit ve fissürlerin tamamını kaplamayan parsiyel fissür örtücü var |
| 2    | Pit ve fissürlerin tamamını kaplayan fissür örtücü var            |
| 3    | Diş renginde restorasyon (rezin/cam iyonomer) var                 |
| 4    | Amalgam restorasyon var   |
| 5    | Paslanmaz çelik kuron var   |
| 6    | Porselen/altın/kron/veneer var                                    |
| 7    | Kırık veya kayıp restorasyon var                                  |
| 8    | Geçici restorasyon var  |
| 9    | Diş eksikliği varlığı /özel durumlar                              |
| 9-6  | Yüzeye ulaşım güçlüğü nedeniyle değerlendirme yapılamaması        |
| 9-7  | Çürük nedeniyle diş kaybı var                                     |
| 9-8  | Çürük dışındaki nedenlerden dolayı diş kaybı var                  |
| 9-9  | Sürmemiş diş var  |

ICDAS-II sisteminde çürük durumu şu şekilde skorlanmaktadır:

Skor 0: Diş yüzeyinde beş saniye hava ile kurutulduktan sonra herhangi bir çürük gözlenmez. Gelişimsel defektler, diş aşınmaları ve iç ve dış kaynaklı renklemelerin olduğu diş yüzeyleri de sağlam olarak kaydedilir.

Skor 1: Diş yüzeyinde beş saniye hava ile kurutulduğunda gözlenen çürük ile ilişkili opasite veya renklenme mevcuttur. Dişler kurutulmadığında herhangi bir renk değişikliği yoktur.

Skor 2: Diş yüzeyi hava ile kurutulmadığında dahi görülebilen mine tabakası ile sınırlı opak ya da kahverengi görsel değişiklikler mevcuttur.

Skor 3: Mine tabakası ile sınırlı lokalize bir yıkım mevcuttur. Dişler hava ile kurutulmadığı takdirde sadece yüzey yapısındaki opak veya kahverengi değişiklikler fark edilebilirken, kurutulduğunda mine tabakasındaki yıkım görülebilmektedir.

Skor 4: Dentin tabakasının minenin altından koyu bir gölge olarak yansımaları gözlenir. Minede doku kaybı olabilir ya da olmayabilir.

Skor 5: Dentin dokusunu da içeren kavite oluşumu gözlenmektedir. Restorasyonlu dişlerde ise diş yüzeyi ile restorasyon arasındaki mesafe 0,5 mm'den fazladır ve kavitasyonun dentin dokusuna ulaştığı görülür.

Skor 6: Dentin dokusunu içeren kavitasyonun yüzeyin yarısından fazlasını kapladığı görülür. Kavite pulpaya ulaşmış olabilir.

ICDAS ile ilişkili olarak 2012 yılında Uluslararası Çürük Sınıflandırılması ve Tedavi Sistemi (The International Caries Classification and Management System- ICCMS) isimli sistem geliştirilmiştir. Başlangıçta hastanın değerlendirilmesi, çürük lezyonlarının tespiti ile aktivite ve risk değerlendirilmesi, tüm tedaviler ve koruyucu uygulamalar bu sistemde bir araya getirilmektedir (Pitts ve ark., 2013).

#### **4.1.5. PUFA indeksi**

PUFA tedavi edilmemiş çürüklerin sonucunda meydana gelen ağız durumunu değerlendirmek için kullanılan bir indekstir. PUFA İndeksi DMF İndeksinden farklı olarak pulpa dokusunun çürük kavitesine dahil olup olmadığını, kök kırığı varlığını, fistül veya apse gelişimini ve ülserasyon varlığını değerlendirir. Değerlendirme gözle yapılmaktadır ve her diş için bir skor yer almaktadır. İndekste büyük harfler daimi dişler için, küçük harfler süt dişleri için kullanılmaktadır.

PUFA/pufa sisteminde kodlar (Monse ve ark., 2010):

P/p: Pulpa odasında gözle görünür biçimde ekspoz mevcuttur veya dişin kuron kısmı sadece kök yüzeyi kalacak şekilde yıkıma uğramıştır.

U/u: Çürük sebebiyle dişin kuron kısmında meydana gelen keskin köşeler veya kök kısmındaki keskin parçalar, ağız içi yumuşak dokularda travmatik ülserler meydana getirmiştir.

F/f: Pulpa dokusu tutulumu nedeniyle dişten kaynaklı fistül yolu varlığı

A/a: Pulpa dokusu tutulumu nedeniyle dişten kaynaklı püy içeren şişlik varlığı

Tedavi edilmemiş çürüklerin PUFA oranı  $(PUFA+pufa)/(D+d) \times 100$  formülü ile hesaplanır. Bu indeks tedavi edilmemiş veya ihmal edilmiş çürüklerin önemini gösterebilmek için kullanılmaktadır.

#### 4.1.6. Evrensel görsel skorlama sistemi (Universal Visual Scoring System-UNIVISS)

Evrensel görsel skorlama sisteminin gelişiminde klinik muayene ve ileri teşhis yöntemlerinin kavitasyon göstermeyen çürük lezyonlarının tespitinde yetersiz kalması temel faktör olmuştur (Angnes ve ark., 2005; Kühnisch ve ark., 2009). Bu sistem eski sistemlerde görülebilen hataları azaltmak ve çürük lezyonlarının tespitinde oluşabilecek yeni ihtiyaçların karşılanabilmesi amacıyla geliştirilmiştir (Pitts, 2004).

Evrensel görsel skorlama sisteminde üç basamakta değerlendirme yapılmaktadır (Kühnisch ve ark., 2009):

**1. Basamak:** Çürük lezyonunun tespit edilebilmesi ve eğer çürük lezyonu gelişmiş ise lezyonun şiddetinin belirlenebilmesi amacıyla 6 skor kullanılmaktadır.

Skor F: Çürük lezyonunun başlangıç görsel bulguları

Skor E: Çürük lezyonu mevcudiyeti

Skor M: Lokalize mine yıkımının görüldüğü mikrokavite varlığı

Skor D: Dentin dokusunun çürük lezyonundan etkilendiği durumlar

Skor L: Büyük kavitasyon varlığı

Skor P: Pulpa dokusunun etkilendiği durumlar

**2. Basamak:** Renklenmeler dört skor altında değerlendirilir.

Skor 1: Beyaz

Skor 2: Beyazımsı kahverengi

Skor 3: Koyu kahverengi

Skor 4: Grimsi translusent görünümü göstermektedir.

**3. Basamak:** Çürük lezyonunun aktivitesinin değerlendirildiği basamaktır. Düz yüzeyler ile pit ve fissürler için ayrı ayrı değerlendirme yapılır. Lezyonun tespit edilme zamanı ve hava ile kurutma sonrası yüzeyde görülen değişimler değerlendirilmektedir.

#### **4.1.7. CAST (Caries Assessment Spectrum and Treatment) indeksi**

DSÖ kriterlerindeki eksiklikler sonucunda çürük lezyonunun değerlendirilmesi ve tedavi kriterlerini içeren bir sistem geliştirilmiştir. CAST adı verilen bu sistem çürüğün tüm sürecini içermektedir. Sistemde; sağlıklı diş, mine çürüğü, kavitasyonlu ve kavitasyonsuz dentin çürüğü, daha ileri düzeyde pulpanın etkilendiği durumlar ve diş nedeniyle çekilmiş dişler yer almaktadır. Ayrıca bu sistemde koruyucu uygulamalar ve restorasyonlar skorlanmaktadır. Diğer çürük değerlendirme sistemlerinden farklı olarak CAST İndeksinde restore edilmiş bir diş sağlıklı olarak kabul edilir ve skorlama tablosunda ilk sıralarda yer alır (Frencken ve ark., 2011).

CAST İndeksinde çürük lezyonlarının değerlendirilmesi ve tedavi edilmeyen dentin çürüğünün neden olduğu klinik tablo bir arada değerlendirilebildiği için, DSÖ kriterlerinin ve ICDAS-II sisteminin PUFA kriterleri ile desteklenmesi ihtiyacı ortadan kalkmaktadır (Frencken ve ark., 2011).

#### **4.1.8. SCI indeksi (Specific Caries Index)**

2006 yılında geliştirilen bu indeks, DMFS İndeksi ile birlikte kullanıldığında bireylerin tedavi edilmemiş çürük durumu ile ilgili bilgi veren bir sistem olarak planlanmıştır (Acharya, 2006). Bu sistem çürük prevalansı değerlendirilirken aynı zamanda çürüğün tipi ve lokalizasyonunun da belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

SCI İndeksinde kullanılan skorlar (Acharya, 2006):

Skor 0: Çürük lezyonu mevcut değil

Skor 1: Posterior dişlerin oklüzal yüzeyleri ile bukkal pit ve fissürlerinde çürük lezyonu var. Anterior dişlerin lingual veya palatinal pitlerinde çürük lezyonu var.

Skor 2: Posterior dişlerin ara yüzlerinde çürük lezyonu var.

Skor 3: Anterior dişlerin kesici kenarlarını içermeyen ara yüz çürük lezyonu var.

Skor 4: Anterior dişlerin kesici kenarlarını içeren ara yüz çürük lezyonu var.

Skor 5: Servikal bölgede çürük lezyonu var.

Skor 6: Posterior dişlerin tüberkül tepeleri ile anterior dişlerin kesici kenarlarında çürük lezyonu var.

Skor 6A: Çekim endikasyonu olan büyük bir çürük lezyonu ya da kalmış bir kök varlığı.

Bireylere ait SCI skoru, her bir diş için belirlenen SCI İndeks skorunun toplanması ile elde edilir ve bu skor 0-192 arasında değişebilmektedir. Kök çürüklerinin bu sistemde değerlendirilmemesi indeksin limitasyonudur (Acharya, 2006).

#### **4.1.9. SIC indeksi (Significant Caries Index)**

DMFT İndeksi ile birlikte kullanılan bu sistemin amacı, düşük DMFT ortalamasına sahip görünen toplumlarda yüksek DMFT değerine sahip bireylerin olduğuna dikkat çekilebilmesinin sağlanmasıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde sadece ortalama DMFT değerine bakılarak çürük durumunun tüm toplumda kontrol altında olduğu yönündeki yanlış sonuçların engellenmesini sağlamaktadır. Bu sistem DMF İndeksi ile birlikte kullanıldığı için, DMF İndeksinin sahip olduğu limitasyonlar bu sistemde de geçerlidir (Bratthall, 2000).

İncelenen toplulukta yer alan bireyler DMFT değerine göre sıralandığında en yüksek değere sahip 1/3' lük grubun ortalama DMFT değeri SIC İndeksi değerini göstermektedir (Bratthall, 2000).

#### **4.1.10. ADA CCS sistemi (American Dental Association Caries Classification System)**

2008 yılında Amerikan Diş Hekimliği Derneği (ADA) klinik pratik uygulamalara uygun, kolay öğrenilebilecek bir sınıflandırma tanımlamıştır (Garvin, 2008). Bu sınıflandırma, kaviteyonlu ve kaviteyonsuz çürük lezyonlarının klinik görünümleri ile lezyonun aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. Ancak sistemde herhangi bir tedavi yaklaşımı önerilmemektedir. Muayene edilen diş yüzeyleri çürük lezyonu açısından değerlendirildiğinde sağlam yüzey, başlangıç çürük lezyonu, orta seviyede çürük lezyonu, ileri düzeyde çürük lezyonu olarak, çürüğün aktivitesi açısından değerlendirildiğinde aktif veya inaktif/durmuş çürük olarak sınıflandırılmaktadır (Young ve ark., 2015).

Diş yüzeyleri bu sistemde çürük lezyonu açısından şu şekilde değerlendirilmektedir (Young ve ark., 2015):

**Sağlam yüzey:** Görülebilen bir çürük lezyonu mevcut değildir. Dişler normal renkte ve translusensidedir ya da dişte çürük lezyonu bulunmayan bir restorasyon/örtücü mevcuttur.

**Başlangıç çürük lezyonu:** Diş ıslakken gözle görülemeyen, kurutulduğunda fark edilebilen çürük lezyonu mevcuttur. Klinik olarak beyaz veya kahverengi renk değişikliği vardır.

**Orta düzeyde çürük lezyonu:** Düz yüzeyler ile pit ve fissürlerde gözle görülebilir mine kaybı veya kök yüzeyinde sement/dentin kaybını içeren çürük lezyonlarıdır. Renkleşmiş pit ve fissürlerde dentinin rengi mine dokusunun altından gri gölge şeklinde yansıyabilir.

**İleri düzeyde çürük lezyonu:** Mine ve dentin dokusunu içeren kavitasyon meydana gelmiş çürük lezyonları bu kategoride sınıflandırılmaktadır. Kavitasyon içeren bu lezyonlar bir restorasyon veya örtücü ile ilişki olabilir.

## **4.2. Fluor**

Fluor (F), halojenler grubundan atom numarası 9 ve atom ağırlığı 19 olan, elektronegativitesi yüksek, oldukça reaktif bir elementtir (Whitford, 1990; Burt ve ark., 1996; Fawell ve ark., 2006).

Joseph Henry Moissan isimli Fransız kimyager tarafından 1886' da bulunan fluor elementi korozif, mat yeşilimsi-sarı renkte bir gazdır. Oldukça reaktif bir gaz olan fluor doğada serbest halde bulunmaz. Bilinen en reaktif elementlerden olup, oksijen ve asal gazlar haricinde diğer tüm elementlerle bileşik oluşturur. Fluor; hava, su, kaya, toprak, bitki ve hayvanlarda bulunur (Fejerskov ve ark., 1994; Burt ve ark., 1996).

### **4.2.1. F elementinin doğada bulunuşu**

Yerkürenin her yerinde mevcut olan F elementi yer kabuğundaki elementlerin % 0,065' ini oluşturur (Burt ve ark., 1996; Fawell ve ark., 2006). Yeryüzü kabuğunun yaklaşık 0,3 g/kg' ını oluşturan F, doğada su, toprak, hava, bitki ve hayvansal dokularda farklı bileşik ve miktarlarda bulunur (Harrison, 2005; Fawell ve ark., 2006;

Maheshwari, 2006). Doğal yollarla sulara karışan F iyonu, yer kabuğunun yapısında genelde fluorapatit ( $\text{Ca}_{10}\text{F}_2(\text{PO}_4)_6$ ), kriyolit ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) ve florspar ( $\text{CaF}_2$ ) bileşikleri olarak bulunur. Yüzeysel sularındaki F miktarı genellikle 0,01-0,3 mg/l düzeyindeyken, yer altı sularındaki F düzeyi, kayaların yapısı ve F bileşiklerine sahip minerallerin ortamda olup olmamasına bağlı olarak 20-53 mg/l' ye kadar çıkabilir. Deniz sularındaki F miktarı 1,2-1,5 mg/l aralığında değişmektedir (Agalakova ve Gusev, 2012).

Yeraltı sularındaki florun doğal kaynakları çeşitli yapıdaki kayalar ve volkanik aktivitedir. Bu nedenle yeraltı sularındaki F miktarı toprak ve kayaların porozite ve asiditesine, sıcaklığa ve kimyasal elementlerin hareketine bağlıdır (Guan ve ark., 1998; Doull ve ark., 2006). Volkanik aktiviteye nedeniyle sıcak suların F miktarı artmaktadır. Volkanik ve endüstriyel bölgelerde yer alan su kaynaklarının F içeriği oldukça yüksektir. Bu bölgelerde F miktarı 30-50 mg/l' ye kadar yükselebilmektedir (D'Alessandro, 2006; Fawell ve ark., 2006). F, atmosferde az miktarda bulunmakla birlikte atmosfere çeşitli kaynaklardan gelir. Bu kaynaklar arasında volkanik gazlar, F içeren minerallerin sanayide işlenmesi ve endüstriyel işlemler sayılabilir (Luo ve ark., 2012). Fabrika çevreleri ile F ile ilişkili endüstri bölgelerinde (alüminyum, fosforlu gübre fabrikaları) havadaki F miktarı çok daha fazladır (Fidancı ve ark., 1998; Fawell ve ark., 2006).

#### **4.2.2. Endemik fluorozis bölgeleri**

##### **4.2.2.1. Dünyadaki endemik fluorozis bölgeleri**

Dünya üzerinde değişik bölgelerde içme sularındaki F miktarı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (Doull ve ark., 2006; Mascarenhas ve Mashabi, 2008; Viswanathan ve ark., 2009). Sulardaki yüksek F oranı, dünyanın çeşitli bölgelerinde dental/iskeletsel fluorozise sebep olarak bir toplum sağlığı sorunu oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1994' de içme sularındaki F düzeyini 0,5-1 mg/l olarak önermiş, sonrasında üst sınırı 1,5 mg/l' ye yükseltmiştir. Bu sınıra göre dünyada yüksek F içeriğine sahip bölgeler Arjantin, Doğu Afrika, Kuzey Tayland, Libya, Hindistan, Cezayir, Sudan, Kenya, Afganistan, Tanzanya, Türkiye, Irak, İran, Suriye, Pakistan, Moğolistan, Meksika, Mısır ve Çin olarak bildirilmiştir (Garg ve Malik, 2004; Tekle-Haimanot ve ark., 2006).



#### 4.2.2.2. Türkiye’ deki endemik fluorozis bölgeleri

Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere yapılan çalışmalar Türkiye’ de bazı bölgelerin insan ve hayvanlar için endemik fluorozis açısından risk taşıdığını göstermektedir (Atabey, 2005; Oruc, 2008; Oruç, 2005; Varol, 2008).

Fluorozis gelişiminde toprak yapısının etkili olduğu bilinmektedir. Ülkemizde endemik fluorozis saptanan bölgeler genelde volkanik veya F rezervleri bulunan yöreler ile sanayi kuruluşlarının çevresinde yer almaktadır (Fidancı ve ark., 1998).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ülkemizde tespit edilen endemik fluorozis bölgeleri; Isparta, Kırşehir, Samsun-Vezirköprü, Edirne-Habiller Köyü, Elazığ, Van-Muradiye-Aşağıyılanlı ve Gökcekaynak Köyü, Eskişehir-Beylikova-Kızılcaören Köyü, Kayseri-İncesu, Uşak-Eşme-Güllü Köyü, Nevşehir (Ürgüp, Avanos ve Hacıbektaş), Konya-Seydişehir, Aydın-Buharkent, Muğla-Yatağan, Van-Çaldıran, Ağrı-Doğubeyazıt’ tır (Oruc, 2008; Oruç, 2005; Varol, 2008).

Ülkemiz sularında Ergun ve ark. Van ve Ağrı’ da 0,2-17 ppm, Şendil ve ark. Ağrı Doğubeyazıt’ da, 10,26-12,54 ppm ve Van-Muradiye’ de 5,70-15,20 ppm, Oruç Ağrı-Doğubeyazıt’ da 6,5-12,5 ppm ve Van-Çaldıran’ da 2,0-7,5 ppm, Fidancı ve ark. Kızılcaören’ deki sular da 4,6-9,2 ppm, yine Fidancı ve ark. Beylikova/ Kızılcaören’ de 4,81±0,14 ppm, Kanam/Bayındır’ da 2,6±0,74 ppm düzeyinde F tespit etmişlerdir (Özdemir, 2002).

Doğubeyazıt ilçe ve köyleri: Bu yörede yapılan araştırmalarda bazı kaynak sularında 5,0-12,5 ppm F bulunduğu belirlenmiştir. F açısından zengin suları, özellikle diş ve kemiklerin oluşum döneminde içen insan ve hayvanlarda kronik F zehirlenmesi olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Tendürek volkanı kuzey ve güneyindeki endemik yörelerden alınan su, toprak, bitki, insan ve koyun idrarlarında normalin üzerinde F bulunduğu tespit edilmiştir (Oruc, 2008; Oruç, 2005).

Van- Çaldıran: Tendürek volkanının doğu ve güneyinde kimi kaynak sularında 2,0-15,2 ppm arasında F bulunduğu ve bu suları tüketen insan ve hayvanlarda diş ve kemiklerde bozukluklar olduğu bildirilmiştir (Oruc, 2008; Oruç, 2005).

Isparta kent merkezi: İçme sularındaki yüksek dozda F' e (2,0-6,2 ppm) bağlı olarak ortaya çıkan fluorozisli diş minesi ilk defa Isparta' da 1950' li yıllarda tespit edilmiş, bu konuda çok sayıda araştırmalar yapılmış ve Andık kaynaklarından kent merkezine getirilen F açısından zengin suların Eğirdir Gölü' nden pompayla kente gönderilen sularla seyreltilerek (0,7 ppm) şebekeye verilmesi önerilmiş ve 1995 yılında kent merkezine su vermeye başlanmıştır. Andık Kaynaklarında ve Gölcük Krater Gölü sularındaki F kökeninin bölgedeki volkanik kayalarla ilişkili olduğu kabul edilmiştir (Oruc, 2008; Oruç, 2005).

Eskişehir-Beylikova-Kızılcaören köyü: Bu köyde yapılan çalışmada içme suyundaki yüksek F düzeyi (3,8-7,5 ppm) nedeniyle köy halkının % 45' inde ileri düzeyde iskeletsel fluorozis, % 74' ünde ise dental fluorozis belirlenmiştir. Ayrıca toprak, bitki ve koyun idrar örneklerinde yüksek düzeyde F saptanmıştır. Dünyanın ikinci zenginlikteki toryum madenine sahip yörede F kökeninin çevredeki kayalar içerisinde bulunan florspar (CaF<sub>2</sub>) minerali ile ilişkili olduğu belirlenmiş ve yaklaşık 10 yıl önce köye sağlıklı su getirilmiştir (Oruc, 2008; Oruç, 2005).

Uşak-Eşme-Güllü köyü: Bu köyde de yapılan incelemede kullanılan içme sularında 0,7-2,2 ppm F bulunduğu ve bu köyde doğup bu suları sürekli olarak içen 10-30 yaş grubundaki insanların % 80' inde dental fluorozis görülmüştür (Oruc, 2008; Oruç, 2005).

### **4.2.3. F alım kaynakları**

#### **4.2.3.1. İçme suları**

İçme suyu canlılar için önemli bir F alım kaynağıdır (Fincham ve ark., 1999; Doull ve ark., 2006; Fawell ve ark., 2006). Ulusal ve uluslararası standartlara göre içme suyunda bulunması gereken F miktarı 0,5-1,5 mg/l değerleri arasında olmalıdır. İçme sularındaki F miktarı 1,5 mg/l' nin üzerine çıktığı durumlarda ise fluorozis meydana gelebilir (WHO, 2006).

F hem yüzey hem de yeraltı sularında mevcuttur. Yeraltı sularındaki F konsantrasyonu suyun kaynaklandığı bölgenin jeolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri, toprağın içeriği, pH' sı gibi faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (Harrison, 2005; Mascarenhas ve Mashabi, 2008; Mandinic ve ark., 2010; Edmunds

ve Smedley, 2013). Su kaynaklarındaki F konsantrasyonu, 0,7 ppm ve daha yüksek olan bölgelerde, içme suyu, başlıca F kaynağı olmaktadır. Sulardaki F iyonunun kaynağı doğal formasyonlardan olabileceği gibi endüstrilerin atık su deşarjlarından da kaynaklanabilmektedir (Fincham ve ark., 1999; Ando ve ark., 2001; Fawell ve ark., 2006; Richter ve ark., 2011).

Toplum bazlı bir uygulama olarak sulara 1 ppm seviyesinde F katılmasının çürük prevalansının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiş, ancak daha sonra DSÖ F' in kümülatif etkisini önlemek için içme suyu F konsantrasyonunun 0,5 ppm de tutulmasını önermiştir (Brambilla, 2001). İçme suyu F konsantrasyonu ile dental fluorozis arasında pozitif bir ilişkinin varlığı kabul edilmektedir (Wang ve ark., 2004; Maheshwari, 2006; Shitumbanuma ve ark., 2007; Mascarenhas ve Mashabi, 2008; Mandinic ve ark., 2010). İçme sularına F eklenen bölgelerde, içme suyu yoluyla F' in besin zincirine katılması nedeniyle de dental fluorozis oluşma olasılığı artmaktadır. Çürük oranının azalmasıyla birlikte dental fluorozis görülme sıklığının artması, içme sularına F katılmasının yeniden gözden geçirilmesini sağlamıştır (Toumba ve ark., 2009).

#### **4.2.3.2. Diğer F alım kaynakları**

Yaşayan bütün canlılar doğal ya da yapay kaynaklar yoluyla F' e maruz kalırlar (Burt ve ark., 1996; Fawell ve ark., 2006). F, organizmaya temel olarak sindirim ve solunum yolu ile alınır. Organizma için diyetle alınan F' in temel kaynağı su ve içeceklerdir (Fawell ve ark., 2006). Yiyeceklerdeki F konsantrasyonları pek çok araştırmada bildirildiği gibi genelde düşük miktardadır. Normal koşullarda beslenme ile 1-4 mg/gün düzeyinde alınmaktadır (Baysal, 1999; Fawell ve ark., 2006). F içme sularında doğal olarak veya sonradan eklenerek, yiyeceklerde ve dental materyallerde çeşitli konsantrasyonlarda bulunur. Meyve sularının ve bazı katı besinlerin tüketimi, F' li diş macunları ve diğer F' li diş bakım ürünlerinin kullanımı bireyin günlük F alımına katkıda bulunmaktadır (Dhar ve Bhatnagar, 2009). F pek çok diş macunu ve diğer diş hekimliğinde kullanılan preparatlar içinde mevcuttur (Martínez-Mier ve ark., 2003; Yadav ve ark., 2007; Levy ve ark., 2010).

Deniz suyu 1,2-1,5 mg/l arası F içermektedir (Agalakova ve Gusev, 2012). Bundan dolayı balık ve diğer deniz ürünleri F açısından zengin kaynaklardır. Gıdalar arasında en fazla F iyonu balıkta bulunur (Fawell ve ark., 2006).

F, bitkilerde organik ve inorganik bileşikler halinde olup, en fazla çay yapraklarındadır (Wong ve ark., 2003; Yi ve Cao, 2008; Agalakova ve Gusev, 2012). Çay ağaçları, toprak ve havadan absorbe ettikleri F' i yapılarında biriktirirler. Yapılan çalışmalara göre siyah çay yapraklarındaki F miktarı 23,6-385 mg/kg (Çin), 322-423 mg/kg (Hong Kong), 340 mg/kg (Polonya), 87,6- 289,2 mg/kg (Türkiye) ve 20 mg/kg (İran)' dır. Yeşil çay yapraklarındaki F miktarı ise 550,0 mg/kg (Çin), 217-336 mg/kg (Hong Kong) ve 71,11- 180,16 mg/kg (Japonya)' dır (Yi ve Cao, 2008).

Diğer F kaynakları olarak, F' li diş macunları, ağız gargaraları, F tabletleri, F damlaları, F' li sularla sulanan sebze, meyveler ve bu sularla hazırlanmış yiyecek, içecek, meyve suları olarak sıralanabilir (Martínez-Mier ve ark., 2003; Warren ve ark., 2009). Ayrıca süte, tuza ve bebek mamalarına katılması gibi yollarla da F alınmaktadır (Fawell ve ark., 2006; Levy ve ark., 2010; Berg ve ark., 2011).

Üretim sırasında, F' li suların kullanılması, meyve, sebze ve çorba türü gıdaların F konsantrasyonunu yükseltmektedir. Mamaların mineral içerikleri de, günlük F alım miktarını etkilemektedir. F konsantrasyonu, protein bazlı mamalarda, süt bazlı mamalara oranla daha yüksektir. Mama ile beslenen bebeklerin F alımı, sadece süt ile beslenen bebeklerden daha fazladır. Bebeklerde doz aşımının önlenmesi için, mamaların F konsantrasyonu düşük sular ile hazırlanması önerilmektedir (Dean ve ark., 1942).

3 yaş altı dönemde yapılan F takviyeleri sonrasında dental fluorozis görülebilmektedir (Do ve ark., 2012). 6 yaş altı çocuklarda günlük F alım kaynakları içme suyu, meşrubatlar, katı gıdalar ve yutulan diş macunlarıdır.

#### **4.2.4. F metabolizması**

F, biyokimyasal döngüde yer alması nedeniyle organizma için önemli bir elementtir (Whitford, 1994; Fawell ve ark., 2006). F' in vücuda girişi genellikle sindirim sistemi yoluyla bağırsaklardan gerçekleşir. F bileşikleri insan ve hayvan gastrointestinal sistemden hızlı ve etkili bir şekilde emilir.

F' in bağırsaklardan emilimi basit difüzyonla gerçekleşir. F alımından kısa bir süre sonra kan F düzeyi hızlı bir şekilde yükselmeye başlar ve 30-60 dakika içinde pik plazma seviyesine ulaşır. F' in doğada bileşikler halinde bulunması nedeni ile serbest radikal formunda sindirimi söz konusu değildir. Yiyeceklerle birlikte sodyum F formunda alınan F' in emilimi gecikir ancak vücuda alınan toplam F miktarını değiştirmez. F' in kanda izlenmesi ile birlikte, F' in emilim hızı ile ilgili fikir yürütülebilir. Çözünebilen oral sodyum F alımını takiben, F' in %90' dan fazlası duodenum ve üst jejunumdan basit difüzyon ile absorbe edilir. İnce barsak çok daha fazla absorpsiyon kapasitesine sahiptir. İntestinal absorpsiyon mekanizması ve absorpsiyon oranı gastrik asiditeye ve kısmen de F' in çözünübilirliğine bağlı olarak artar. Mide lümeninin asidik ortamına giren F çoğunlukla iyonik forma dönüşerek gastrik mukozadan geçer (Whitford, 1994; Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Whitford, 2011).

Magnezyum, kalsiyum ve alüminyum ile birlikte F alımı intestinal absorpsiyon miktarını azaltmaktadır. Oral yoldan alınan F' in biyoyararlanım düzeyi beraber alındığı gıdalar ile yakından alakalıdır. F bileşiği aç karnına alındığında plazma pik konsantrasyonuna 30 dakika içinde, yemekten 15 dakika sonra alındığında 1 saat sonra ulaşır. Gıdalar ile alındığında plazma pik süresi ile birlikte plazma pik konsantrasyonu da azalarak etkilenir (Whitford, 1994; Burt ve ark., 1996; Browne ve ark., 2005).

F metabolizması absorpsiyon, dağılım ve eliminasyon aşamalarını içerir. F bileşikleri, oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla absorbe olarak tüm organizmaya dağılmak üzere plazmaya taşınır. Plazmada bulunan F hem sert hem de yumuşak dokulara dağılırken, bu dokulardan da plazmaya F geçisi de söz konusudur. F' in plazmadan eliminasyonu ise temel olarak böbrekler yolu ile olmaktadır (Burt ve ark., 1996; Browne ve ark., 2005; Dhar ve Bhatnagar, 2009; Buzalaf ve Whitford, 2011).

Zamana göre F eğrisi incelendiğinde ise F farmakokinetiğine ait 3 ayrı faz tanımlanmaktadır:

1. Ani yükseliş
2. Yaklaşık bir saat civarında meydana gelen düşüş
3. Sonrasında F düzeyinde yavaşlayan azalma

Bu 3 faz aynı zamanda F' in oral yol ile alındıktan sonraki absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonunu ifade eder ve farmakokinetik modeli oluşturur. F metabolizmasının absorpsiyon ve dağılım aşaması oldukça hızlıdır fakat eliminasyonu oldukça yavaştır (Whitford, 1994; Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Whitford, 2011).

#### **4.2.4.1. Plazmada F**

F bileşiminin, fiziksel, kimyasal özellikleri ve çözünürlüğüne göre organizmaya alınan F, farklı miktarlarda absorbe edilir ve sistemik dolaşıma katılarak vücuda dağılır. F, plazmada iyonik ve non-iyonik olmak üzere iki temel formda bulunur (Agalakova ve Gusev, 2011). İyonik ve non-iyonik formlardaki F' in tamamına total plazma F denir. Kanda, organik ya da inorganik F iyonu, plazma ve kan hücreleri arasında dağılım göstermektedir. Sağlıklı bireylerde, içme suyu F konsantrasyonları ile plazma konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmaktadır. F plazmada  $\mu\text{M/l}$  olarak bulunurken içme suyunda  $\text{mg/l}$  olarak tespit edilir. Oral yoldan F alımından sonraki birkaç dakika içerisinde, plazma F değerleri artmakta ve 20-60 dakika içerisinde en yüksek değerine ulaşmaktadır. Plazma F düzeyleri çok çeşitli faktörlerden de etkilenmektedir. Bunlar arasında alınan F miktarı, F absorpsiyonu ve plazmada dağılım hacmi, kemik gelişiminin aşaması, kemik çözünürlüğü, iyonun böbrekler ve iskelet sisteminden eliminasyonu sayılabilir. Oral yoldan alınan F, plazmadan dağılarak kemik ve diş gibi kalsifiye dokulara geçer ve hızla birikir. Plazma F konsantrasyonu, kemik havuzundan gelen F miktarı ile de etkilenebilmektedir. Plazmada tespit edilen F değerleri vücuda alınan toplam F' in miktarıyla ilgilidir. F' in dokularda mevcut olan miktarı homeostaz ile belirlenmemektedir. İçme sularında  $<0,1$  ppm gibi düşük değerlerde F içeren bölgelerde ortalama plazma F düzeyinin  $0,4 \mu\text{mol/l}$  ( $7,5 \mu\text{g/l}$ ) olduğu tespit edilmiştir. İçme sularındaki oran  $0,9-1,0$  ppm olduğu zaman plazma düzeyinin yaklaşık  $1 \mu\text{mol/l}$  ( $19 \mu\text{g/l}$ ) olduğu gözlenmiştir. F' in plazmadaki yarılanma ömrü farklı bireylerde farklı süreler göstermesine rağmen bu süre 2-9 saat olarak kabul edilmektedir (Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Whitford, 2011).

#### **4.2.4.2. F eliminasyonu**

Sindirim ve solunum yolu ile vücuda alınan F vücuttan ter, feçes, saç, tükürük, anne sütü ve idrar yolu ile atılır. En önemli atılım yolu idrardır. Alınan günlük F dozunun % 40-60' ı ortalama 5 saat içinde idrarla atılmaktadır.

Renal tübüllere girdikten sonra F değişik konsantrasyonlarda tekrar emilerek sistemik dolaşıma katılır, renal tübüllerden tekrar absorbe edilen F miktarı, pH ve renal akışa bağlı olarak % 10-90 oranları arasında değişiklik göstermektedir. Dolaşım sistemine katılmayan bölümü ise idrar yolu ile atılır. F atılımı diyetin içeriği ile belirlenen üriner pH ile ilişkilidir (Whitford, 1994; Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Whitford, 2011).

#### **4.2.5. Sert dokular üzerine F' in etkisi**

##### **4.2.5.1. Dental fluorozis**

Dental fluorozis, dişlerin gelişimi aşamasında, optimal dozun üzerinde F alımına bağlı olarak, ameloblastlarda mine formasyonunun zarar görmesi sonucu ortaya çıkan bir tür mine hipoplazisidir(Aoba ve Fejerskov, 2002; Mandinic ve ark., 2010), (Richards ve ark., 1989; Mascarenhas, 2000; Vieira ve ark., 2005; Mascarenhas ve Mashabi, 2008).

Aşırı miktarda F alımına bağlı olarak gelişen, dişlerde tebeşirimsi beyaz veya kahverengi renklenmeler ve diş dokusu üzerinde farklı genişlikte çukur alanlar şeklinde kendini gösteren dental fluorozis, önemli estetik sorunlara yol açmaktadır (DenBesten, 1999; Dawson, 2010; Mandinic ve ark., 2010; DenBesten ve Li, 2011).

F' e bağlı minede meydana gelen değişiklikler ilk defa Black ve Mackay tarafından 1916 yılında tanımlanmıştır. Mine yüzeyinde görülen lekelenmelerin bireylerin eser elementlere maruz kalması sonucu meydana gelebileceğini öne sürmüşlerdir. 1931 yılında yapılan bağımsız birçok laboratuvar çalışmasında diş yüzeylerinde lekelenmelerin görüldüğü bireylerin yaşadığı bölgelerdeki içme sularında bulunan eser elementlerin miktarları karşılaştırılmıştır ve içme sularında yüksek oranda F tespit edilmiştir (Burt ve ark., 1996).

Yapılan bu çalışmaları takiben Dean 1934 yılında bir fluorozis indeksi geliştirmiştir. Dean ve arkadaşları 1941 ve 1942 yıllarında yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarda içme suyundaki optimal F miktarı ile ilgili önerilen doz ile sonuçlanan dental fluorozis derecesi ve içme suyundaki F miktarı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Dean ve ark., 1942).

Dental fluorozisin, daha sıcak iklim bölgelerinde yaşayan bireylerde tüketilen su miktarının fazla olmasına bağı yüksek oranda F' e maruz kalınması sonucu meydana geldiği öne sürülmüştür (Burt ve ark., 1996).

1980' li yıllarda içme sularında değişik seviyelerde F varlığında dental fluorozis prevalansını tespit etmek amacıyla pek çok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar ile 1940' lı yıllarda Dean ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar karşılaştırıldığında hafif ve çok hafif dental fluorozis görülme sıklığı artmıştır (Dean ve ark., 1942). Endemik olmayan bölgelerdeki toplumdaki bu artış merak uyandırmıştır. Yapılan araştırmalarda F tüketiminin 1940 yılından bu yana içme suyundaki F' in dışında diğer F alım kaynakları nedeniyle de arttığı bildirilmiştir. Diğer F kaynakları olarak çok erken diş macunu kullanımı, F tabletlerin kullanımı, uzun süreli bebek maması kullanımı tanımlanmıştır (Kaminsky ve ark., 1990; O'mullane, 1990; Burt ve ark., 1996; DenBesten, 1999; Buzalaf ve ark., 2004; Levy ve ark., 2010).

Dental fluorozis, dünyanın çeşitli bölgelerinde endemik olarak rastlanan ve dişlerde estetik problemlere yol açan bir olgudur. Son zamanlarda, F içerikli çeşitli yiyecek ve içeceklerin ve diş hekimliğinde kullanılan F içerikli preparatların kullanımındaki artışın da, pek çok ülkede dental fluorozis olgusunun daha sık görülmesine yol açtığı bildirilmektedir (Fejerskov ve ark., 1994; Burt ve ark., 1996; DenBesten, 1999).

Dental fluorozis, esas olarak mineyi etkilemekte ve dış mine ve iç mine tabakasında hipomineralizasyon şeklinde bir mineralizasyon bozukluğu meydana gelmektedir. Aşırı miktarda F alımı sonucu, mine yüzeyinde normal mineye göre daha fazla porozite ile karakterize mine hipomineralizasyonudur. Hafif fluorozis olgularında minede beyaz opak bantlar söz konusuysen, daha şiddetli olgularda, mine çukurcuklu ve kırılmalı bir yapı gösterir (Fejerskov ve ark.,1994; Burt ve ark., 1996; DenBesten, 1999; Dawson, 2010; DenBesten ve Li, 2011). 2 yaşından küçük çocuklarda F' li diş macunu ile fırçalamanın fluorozis prevalansı ve şiddetinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Mascarenhas, 2000). Levy ve arkadaşları çocuklarda doğumdan 8 yaşına kadar olan zamanın dental fluorozis oluşumu açısından en hassas dönem olduğunu bildirmişlerdir (Levy ve ark., 2010).



Dental fluorozis şiddeti alınan F dozuna ve dişin etkilendiği dönemdeki gelişim evresine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Mascarenhas, 2000; Mascarenhas ve Mashabi, 2008). Fluorozisli dişlerde dış mine tabakasında yüksek miktarda F' in minenin en dışta yer alan 200 µm' lik bölümünde mevcut olduğu belirtilmiştir (Fejerskov ve ark., 1994; Burt ve ark., 1996).

Ekstrand ve arkadaşları F yoğunluğunun dişlerin tüm alanlarında aynı olmadığını ve en fazla F yoğunluğunun minenin dış mine tabakasında yer aldığını, minenin altındaki tabakalarında ve mine-dentin sınırında F yoğunluğunun daha az olduğunu göstermişlerdir (Burt ve ark., 1996).

#### **4.2.5.1.1. Dental fluorozisin klinik bulguları**

Fluorozisin klinik şiddeti, alınan konsantrasyonu ile ilişkili olarak değişir. Fluorozisin en hafif tipinde, diş yüzeyi kurutulduğunda mine yüzeyinde horizontal beyaz çizgiler görülür. Daha fazla etkilenen dişlerde ise, çizgiler daha belirgin ve geniş bir yapıya dönüşür. Bu çizgiler nadiren birleşerek grimsi veya opak beyaz, yamalı ve düzensiz alanlar oluşur. Fluorozis şiddeti arttıkça, düzensiz opak alanlar birleşerek, diş yüzeyi tebeşirimsi beyaz bir görünüm alır. Ağır vakalarda, mine yüzeyi korozyona uğramış gibi görünmektedir (Ermis ve ark., 2007; Buzalaf ve Levy, 2011). Fluorozisli dişlerde morfolojik yapı anomalisinin bulunmamasına karşın, dişlerin abrazyona karşı direnci azaldığından, bazen aşınarak morfolojik yapıları değişebilmektedir. Fluorozisli dişlerde, organik yapı fazla olduğundan, sürme sonrasında, dişler renklenecek değişik şiddette sarı-kahverengi renk değişikliği gözlenir (Burt ve ark., 1996).

#### **4.2.5.1.2. Dental fluorozis sınıflaması**

Günümüzde, Thylstrup-Fejerskov İndeksi (TFI), yüksek oranda güvenilirliği ve Dean İndeksine göre çok daha yüksek olan duyarlılığı sebebiyle çok sık kullanılan fluorozis indeksidir (Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Levy, 2011).

#### **Dean İndeksi**

Dean' in 1934 yılında, bireyleri 0' dan (normal), 4' e (şiddetli) kadar farklı derecelerde farklı kategorilerde sınıflandırdığı fluorozis indeksidir. Bu indeks daha sonraları modifiye edilmiş olup, Dean' in ılımlı dental fluorozis formlarında tüm diş yüzeyinin etkilendiğini gözardı ettiği, 'çok hafif' ve 'orta' fluorozis derecelerini

etkilenen diş yzeylerine dayanarak yaptığı ve Dean' in 'şüpheli' fluorozis derecesinin karışıklığına yol açabileceği şeklinde eleştiriler almıştır. Bu nedenle indeks 'açık ve net değil', 'yeterince hassas değil' şeklinde nitelendirilmiştir.

Dental fluorozisin Dean İndeksine göre sınıflandırılması:

- Normal (0)- Mine translusent tipik yapısındadır. Yzey düz, parlak, soluk kremsi beyaz renkte.
- şüpheli (0.5)- Mine normal translusent görüntüsünden biraz değişmiştir, yer yer birkaç beyaz leke görülebilir. Bu skor mineye normal görüntüsünden şüphe edilirse verilir.
- Çok hafif (1)- Diş boyunca yayılmış küçük opak kar beyazı bölgeler ve dişin %25' inden az alan kaplıyor. Bu genellikle premolarların ve ikinci azıların tüberkül tepelerinde görülen beyaz opasiteler şeklinde dir.
- Hafif (2)- Beyaz mine opasiteleri çok yoğun değildir fakat dişin %50' sine yakın alanını kaplar.
- Orta (3)- Tüm diş yzeyi etkilenmiştir. Aşınma sonucu yzeyde atrizyonlar vardır. Az miktarda kahverengi lekelenmeler görülür.
- şiddetli (4)- Eskiden az şiddetli ve şiddetli diye ayrılırdı. Tüm mine yzeyi etkilenmiştir. En belirgin diagnostik işareti mine yzeyinde çukurcuklar olmasıdır. Kahverengi lekelenme yaygındır ve dişte korozyona uğramış izlenimi vardır (Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Levy, 2011).

Dean İndeksi dental fluorozisin estetik görünümü üzerinde durmaktadır. Dean İndeksinin, sularında yüksek F içeren (3 ppm ve üzeri) bölgelerdeki dental fluorozis şiddetinin farklı görünümlerini ayırmada başarılı olmadığı ve yetersiz kaldığı bildirilmektedir. F konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerde geniş bir aralıkta yer alan fluorozis formları, Dean İndeksinde sadece iki kategoride, orta ve şiddetli olarak değerlendirilmektedir (Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Levy, 2011).

### **Thylstrup Fejerskov İndeksi (TFI)**

Thylstrup ve Fejerskov tarafından, Dean' in dental fluorozis indeksini modifiye etmek ve genişletmek amacıyla 1978 yılında geliştirilmiştir. Yüksek F oranlarına sahip bölgeler için daha hassas bir sınıflama sistemi oluşturmak amaçlanmıştır.

Dental fluorozisin biyolojik etkilerine dayanmaktadır. Bu indekste bireyler fluorozisin gözle inceleme derecesine göre histolojik görünümüyle ilişkili olarak 10 kategoride sınıflandırılmaktadır. Orijinal sınıflamada bukkal, oklüzal ve lingual yüzeyler incelenmektedir. TF İndeksinin Dean İndeksiyle karşılaştırıldığında, çok daha hassas ve tekrar edilebilir olduğu rapor edilmiştir. Dean' in 'şiddetli' kategorisi bu indekste 5 kategoriye ayrılmaktadır (Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Levy, 2011).

Dental fluorozisin Thylstrup-Fejerskov İndeksine göre sınıflandırılması:

- TF0: Kurutulduktan sonra parlak, şeffaf, normal mine görünümü.
- TF1: Diş yüzeyi boyunca devam eden ince beyaz opak çizgiler.
- TF2: Belirgin opak çizgiler, kesici kenarlar ve tüberküllerde karlı tepe görüntüsü.
- TF3: Diş yüzeyinde yaygın opak bulut formunda sahalar
- TF4: Tüm diş yüzeyinde belirgin opasiteler.
- TF5: Tüm yüzeyde opak, minenin lokal kaybına bağlı 2 mm' den küçük çukurcuklar
- TF6: Çukurcukların yüksekliği 2 mm' den az olan bantlar şeklinde birleşmesi.
- TF7: En dıştaki minenin kaybı ve yüzeyin yarıya yakınının etkilenmesi.
- TF8: Yüzeyin yarısından fazlasının mine kaybı. Kalan sağlam mine opaktır.
- TF9: Dıştaki minenin büyük oranda kaybı ve dişin bozuk anatomik şekli.

#### **Diş Yüzey Fluorozis İndeksi (Tooth Surface Fluorosis Index-TSIF)**

1984' de Horowitz tarafından ortaya konulan bu sistemde, restore edilmemiş her diş yüzeyi için bölümlü bir değer verilmektedir. Muayene öncesinde diş yüzeyleri kurutulmamaktadır. Bunun nedeni de dişlerin doğal hallerinin değerlendirilmesidir. Ön dişler için iki değer (labial ve lingual yüzeyler için), arka dişler için de üç değer (bukkal, lingual ve oklüzal yüzeyler için) belirlenmiştir. TSIF, yüzeye özel bir fluorozis belirleme yöntemi olduğu için, toplumsal sağlık etkilerini belirlemede daha uygun olduğu düşünülmektedir. F seviyesinin çok yüksek olduğu bölgelerde, Dean İndeksinin eksikliğini gidermek amacıyla TSIF kullanılmaktadır.

Bu nedenle TSIF' nin, olguyu tanımlamak için estetiğin temel alındığı çalışmalarda ve risk faktörlerinin tanımlandığı durumlar ile dişlerin temizlenemeyip kurutulamadığı durumlarda kullanılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (Fejerskov ve ark., 1994; Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Levy, 2011).

Dental fluorozisin Diş Yüzey Fluorozis İndeksine göre sınıflandırılması:

- TSIF 0: Minede dental fluorozis belirtisi gözlenmez.
- TSIF 1: Mine kesinlikle dental fluorozis bulguları göstermektedir. Görülebilen mine yüzeyinin 1/3' ünden daha azında beyaz renk değişikliği olmuştur. Bu fluorozis kategorisi sadece ön dişlerin kesici kenarları ile arka dişlerin kasp teperi ile sınırlanmıştır ve kar şapkası olarak isimlendirilmiştir.
- TSIF 2: Beyaz fluorozisli alan dişin en az 1/3' ünü ancak 2/3' lük kısımdan daha azını etkilemiştir.
- TSIF 3: Beyaz fluorozisli alan dişin en az 2/3' lük kısmını etkilemiştir.
- TSIF 4: Mine önceki fluorozis seviyeleri ile bağlantılı olarak açıktan koyuya değişen kahverengi renklenme gösterir.
- TSIF 5: Mine yapısında birbirinden ayrı pitler mevcuttur. Pitler sağlam mine yapısı ile çevrelenmişlerdir ve sıklıkla renklenme gösterirler veya piti çevreleyen mine yapısından renk farklılığı ile ayrılırlar.
- TSIF 6: Hem ayrı pitler hem de boyanmış, bozulmamış mine yapısı var.
- TSIF 7: Mine yüzeyinde birleşen pitler mevcuttur. Mine yapısında geniş alanların kaybı ve diş anatomisinde değişiklik meydana gelebilir. Koyu kahverengi renkleşme genellikle mevcuttur.

### **Fluorozis Riski İndeksi (FRI)**

Pendrys tarafından analitik epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir indekstir. Yaş ile ilişkili F kaynaklarından etkilenme ile dental fluorozis gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu indekste daimi dentisyonda mine yüzeyleri iki gelişimle ilişkili yüzey bölgesi grubuna bölünmüştür.

Sınıf I' e yaşamın 1. yılında oluşuma başlama, Sınıflama II' ye ise yaşamın 3-6. yılları arasında oluşuma başlama dahil edilmiştir.

Yaşamın 2. yılında oluşuma başlayan mine yüzeyleri iki sınıflamaya da dahil edilmemiştir. Bu, iki sınıflama grubuna dahil olan mine yüzeylerini birbirinden tamamen ayırabilmek için yapılmıştır. FRI dental fluorozis için risk faktörlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır (Burt ve ark., 1996).

#### **4.2.5.1.3. Dental fluorozis patogenezi**

Uzun zamandan beri F' in mine matriksinin kompozisyonunu değiştirdiği ve bunun sonucunda değişmiş kristal büyümesi olduğu düşünülmektedir. Ultrastrüktürel çalışmalar göstermiştir ki F enjeksiyonlarının arkasından salgılanan matriks daha amorf ve çizgilidir ve normal mine matriksiyle kıyaslandığında dağınık yerleşmiş kristaller ve artmış kristaller arası boşlukları vardır. Daha şiddetli vakalarda prizmatik iç mine dokusunda prizmasız mine bulunmaktadır. Bu bölgelerde F düzeyi yükseldiği için prizmatik mine yoğun olarak kesintiye uğramıştır ve prizmasız mine oluşmuştur. F etkisi geçtikten sonra prizmatik mine oluşmaya devam eder (Browne ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2006; Yan ve ark., 2007; Bronckers ve ark., 2009).

Fluorozisli salgısal matriksin biyokimyasal analizleri matriks proteinlerinin içeriğinde veya kalitesinde değişiklikler tanımlamamıştır. Bundan başka organ kültürlerindeki işleve yönelik çalışmalar göstermiştir ki fluorozisli matriks de mineral oluşturma kapasitesine sahiptir. Bunu F' in uzaklaştırılmasını takiben iyileşme ile oluşan minede in vivo olarak görmekteyiz. Plazmadan F klerensine benzer şekilde kültür ortamındaki F uzaklaşması ameloblast yapısını restore eder ve fluorozisli matriks içinde kristal oluşumunun başlamasına izin verir.

Çalışmalar göstermiştir ki F amelogenin proteinlerine direkt olarak bağlanmaz fakat muhtemelen protein matriks içinde bulunan kalsiyuma bağlanır. Reversibl olsa dahi bu bağlantı matriksin yönlendirdiği kristal büyümesini değiştirebilir. F düzeyi düşünce F matriksdeki kalsiyuma bağlanmaz ve normal kristal büyümesi oluşur.

Birçok çalışma F' in matriks proteinlerinin çözülmesini engellediğini ve kristal büyümesini inhibe ettiğini ileri sürmektedir ve aşağıdaki mekanizmalar öne sürülmüştür:

- 1- F, matriks proteinlerinin degradasyonunu ameloblastlar tarafından açığa çıkarılan proteaz enzimlerini azaltarak düşürmektedir.

- 2- F direkt olarak ekstraselüler matriks içindeki proteaz aktivitesini etkilemekte ve matriks degradasyonunu önlemektedir. Bazı çalışmalar ise bu etkinin olmadığını göstermiştir.
- 3- F matriks proteinlerine bağlanan mine kristallerinin adsorbsiyon karakteristiklerini, yüzey alanını veya yüzey özelliklerini değiştirmektedir. Bu onların proteolitik degradasyonunu etkileyerek matriks retansiyonuna neden olabilmektedir.
- 4- F proteaz aktivitesi için gerekli olan ve mine sıvısında bulunan kalsiyum miktarını düşürmektedir.
- 5- F ameloblastlar tarafından yönlendirilen matriksin endositozunu ve hücre içi degradasyonunu bozmaktadır.

Bu mekanizmalar, maturasyon safhasındaki ameloblastların sayısını düşürür ve bu nedenle matriksin degrade olması, ortadan kalkması ve mineralizasyonun tamamlanma kapasitesini azaltır. Bu faktörlerin her biri fluorozisin oluşumu için kanıt olarak gösterilmiştir ancak mine gelişiminin bu bozukluğunun altında yatan temel moleküler mekanizmanın hangisi olduğu belirsizliğini korumaktadır (Burt ve ark., 1996; Robinson ve ark., 2004; Lyaruu ve ark., 2006; Lyaruu ve ark., 2008; Bronckers ve ark., 2009; Lyaruu ve ark., 2011).

### **Amelogenezde kalsiyum F' in etkisinin yönlendirilmesi**

Birçok çalışma, F ile kalsiyum arasındaki dinamik ilişkiye işaret eder ve kalsiyum biyovarlığı ile fluorozis arasında bir ilişki olduğunu iddia etmektedir.

Kalsiyumun sekresyon fazındaki ameloblastlar üzerine etkisinin iki türlü olduğu ileri sürülmektedir.

- 1- Ameloblastlar tarafından amelogeninlerin sentezlenmesi ve salgılanmasını yüksek amelogenin sentezinin yüksek kalsiyum miktarı ile bağlantılı olmasıyla düzenlemektedir.
- 2- Kalsiyum varlığı ayrıca depolanan mine tabakasındaki kristal büyüme için mineral iyonlarını sağlamada hücre içi kalsiyum geçişini artırır.

Bu verilerin ışığında amelogeninlerin mineralize olmamış fluorozisli matriks oluşmasına karşı korunduğu ve F varlığında bile matriksin mineralize olmasını sağladığı ileri sürülmüştür.

Bu gözlemler ile denilebilir ki kalsiyum ve onun matriks sekresyonu dahil ameloblastlar üzerine etkisi F' in temel mekanizması olabilir ve ayrıca fluorozisli mine oluşumu kalsiyum, F' e ve amelogenin arasındaki ilişkilere bağlı olabilir (Tanimoto ve ark., 2008).

Kalsiyum ve amelogeninin F üzerine etkileri asıl şu şekilde açıklanabilir. Fluorozisli matriksteki yeni kristaller oluşmamasının bir hipotezi başlangıçtaki mineralizasyonda hızla kalsiyum tüketimine bağlı olarak ortamda kalsiyum eksilmesidir. Sekresyon fazındaki ameloblastların yapısı ortamdaki kalsiyum miktarının düşmesinden nispeten düşük F' li ortama göre daha az etkilenmektedir. Bu bulgu sekresyon safhasında F' in etkisine bağlı lokal hipokalseminin daha etkin olduğunu göstermektedir.

Diğer bir hipotez ise amelogeninlerin koruyucu etkisini dikkate almaktadır. Burada amelogeninler F' e bağlanır ve böylece kristallerdeki F' in etkisini tamponlar. Aslında amelogeninler direkt olarak bağlanmazlar. Bu etki sadece amelogenin tarafından yönlendirilmiş kalsiyum bağlanması ile olabilir.

Üçüncü bir hipotez de F' e bağlı değişikliklerin önlenmesinde amelogeninin koruyucu etkileridir. Burada da amelogeninler F' in mine formasyonunun arttırdığı bölgelerdeki pH' ı düzenler. Bu hipotezdeki temel nokta F' in mineral birikimini direkt etkileyerek ve yüksek kalsiyum fosfat oranı ile hidroksiapatit içindeki oktakalsiyum fosfat hidrolizini çoğaltarak ortamdaki mine kristallerinin büyüme oranını arttırmasıdır. Bu proses sonucunda fazla miktarda proton üretilir ve mine matriksinin tamponlama kapasitesinin üzerine çıkılarak asidik bir matriks ortamı oluşturur ki bu da mine oluşumunda matriks hücre etkileşim dinamiklerini tamamen değiştirebilir (Browne ve ark., 2005).

### **F' in etkilerini düzenlemede amelogenin tamponlama etkisinin rolü**

Apatit kristal oluşumu sırasında yoğun miktarda protonlar oluşur ve bu protonların nötralize edilmesi gerekir.

Eğer amelogenin tamponlama sistemi ( $10 \text{Ca}^{+2} + 6\text{HPO}_4^{-2} + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 8 \text{H}^+$ ) ortamda yoksa veya satüre ise  $\text{F}^-$  e bağlı pH düşmesi amelogeninin üçüncül yapısını değiştireceği ve fonksiyonunu etkileyeceği düşünülmektedir. Nötral pH' da amelogeninler nano büyüklüğünde küreler oluşturur. Bunlar sekresyon fazında özellikle kristal yüzeyleri kaplarlar ve kristaller arasını oluşturan moleküller şeklinde davranırlar. Amelogeninler tarafından kaplanan bu seçilmiş bölgeler kristallerin uzunlamasına büyümesini (C-aksı boyunca) sağlarlar ve lateral olarak kristallerin birleşmesini önlerler. Bu nano kürecikler pH 6 ile 8 arasındaki değişimlere aşırı derece hassastır. Nötral pH' da büyük çökelti oluştururlarken pH 6' ya düşünce küçük parçalara ayrılırlar bu da matriks sıvısını oluşturur. Bu nedenle hipermineralizasyon ve takip eden pH düşmesinden sonra amelogeninin üçüncü yapısı etkilenir ve hipomineralizasyon oluşur. Bu da sekresyon safhasındaki minenin  $\text{F}^-$  e bağlı çift cevaplı yapısının ikinci parçasıdır (Bronckers ve ark., 2009; Sharma ve ark., 2010).

Düşük düzeyde plazma F olduğu durumlarda sekresyon safhasındaki minenin matriks dokusunda bu etkiler küçük olur çünkü mineralizasyon bölgesinde hipo ve hipermineralize çizgileri oluşturan günlük döngü azdır. Bu anlatılan model ameloblastların neden erken ve geç sekresyon döneminde  $\text{F}^-$  e daha hassas olduğunu açıklayabilir. Erken sekresyon döneminde amelogenin sentezi minimaldir. Aprizmatik mine oluşur. Burada birçok olgunlaşmamış küçük boyutta kristal mevcuttur. F varlığında bu nispeten büyük mineralize alan daha fazla mineralize olur ve sonuçta pH daha hızlı düşer. Aynı şekilde geç sekresyon döneminde amelogeninler hidrolize olurken F ve kalsiyum hızla poröz mineye diffüze olur. Kalsiyum ve  $\text{F}^-$  e infüzyonu geç dönem sekresyon safhasındaki kristal oluşumunu aynı şekilde hipermineralize olmasına neden olabilir. Her iki safhada da düşük amelogenin miktarı aşırı protonların tamponlanması için uygun bir ortam değildir.

#### **4.2.5.2. İskeletsel fluorozis**

Kronik olarak uzun bir dönem yüksek dozda  $\text{F}^-$  e maruz kalındığı zaman ortaya çıkan şiddetli kemik deformiteleri ile karakterize bir hastalıktır (Burt ve ark., 1996; Varol ve Varol, 2010).  $\text{F}^-$  in uzun zaman dilimleri boyunca özellikle büyüme gelişim dönemlerinde oral yol ile kronik olarak alımı, iskeletsel dokularda F tutulumuna ve



patolojik kemik formasyonlarına yol açar (Fejerskov ve ark., 1994; Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Levy, 2011).

Gelişmekte olan mineralize dokulardaki F tutulumu intrauterin hayatta başlar. Kemik yapı meydana gelirken doku oldukça vaskülerizedir ve F doku sıvısı ile oldukça kolay taşınır. Fluorozisten en çok etkilenen kemikler, hızlı büyüyen, metabolik olarak daha aktif olan kemiklerdir. Aktif kemik formasyon aşaması sırasında kemik kristalleri gelişmektedir ve toplam F alım oranı oldukça yüksektir (Tamer ve ark., 2007).

İskeletsel fluorozis tablosu, genellikle içme suları ya da nadiren endemik bölgelerde yetişen yiyecekler ile organizmaya alınan büyük miktarlardaki F' in neden olduğu kronik metabolik bir kemik hastalığıdır (Burt ve ark., 1996; Buzalaf ve Levy, 2011).

İskeletsel fluorozis tablosu, osteopeni, osteoporoz, osteoskleroz gibi geniş iskeletsel bulgular ile sakatlayıcı deformiteler, spinal kord kompresyonları ve eklemlerde hipertrofi ve artrite benzer kemik olayları ile karakterizedir (Burt ve ark., 1996).

#### **4.2.6. Sistemik F ve çürük ilişkisi**

Son yıllarda yapılan yayınlar dünya çapında yaklaşık 40 ülkede 300 milyondan fazla insanın fluorlanmış su kaynakları sayesinde fluora maruz kaldığını bildirmektedir (Browne ve ark., 2005; Pizzo ve ark., 2007). Yalnızca Amerika' da tahmini olarak 195 milyon insan (tüm ülkenin %72,4' ü) halen optimal düzeyde fluorlanmış sudan faydalanmaktadır. Amerika' da "Sağlıklı İnsan 2010" olarak bilinen ulusal sağlık teşviki ve hastalıklardan korunma girişimi, optimal düzeyde fluorlanmış sular ile ulusal su sistemlerinin hizmet verdiği Amerikan halkının oranını %75' e çıkarmayı hedeflemektedir. 2020 yılında Amerikan halkının yaklaşık %80' ine fluorlanmış suyun ulaştırılması beklenmektedir (Center for Disease Control and Prevention, 2010). Suların fluorlanması yerel ortalama sıcaklığa bağlı olarak, 0,7-1,2 mg/l arasında değişen konsantrasyonlarda su kaynağına kontrollü bir miktarda fluor eklenmesini içeren oldukça basit bir tekniktir. Sıcak iklim bölgelerinde çok su tüketimi olmasından dolayı fluor konsantrasyonunun az olması tavsiye edilirken (0,7 mg/l) buna karşılık sıcaklığın daha düşük olduğu bölgelerde su tüketimi daha az olduğundan

fluor konsantrasyonu daha fazla olabilmektedir (Murray, 1993; Burt ve ark., 1996; Whitford, 1996). Son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsan Kaynakları Bakanlığı, aşırı fluor alımıyla ilgili riskleri en aza indirmek ve faydalarını en üst seviyeye çıkarmak için ülke genelinde uygun bir seviye olarak 0,7 ppm fluor seviyesini önermiştir.

Tüm dünyada su fluorlama programlarının maliyetleri hakkında bilgi toplayan ve güncelleyen merkezi bir kaynak yoktur. Bununla birlikte, bu yöntemin kişi başına yıllık ortalama maliyetinin 0,1 ABD Doları ile 5,4 ABD Doları arasında olduğu tahmin edilmektedir, bu da suların fluorlanmasını diş çürüğünü azaltmak için çok düşük maliyetli bir önlem haline getirmektedir (Burt ve ark., 1996; Ciketic ve ark., 2010). Suların fluorlanması, özellikle ağız sağlığı bakımı ve fluor içeren diş temizleme maddelerinin bulunmadığı ve/veya uygun olmadığı toplumlarda, fluor alımı için düşük maliyetli bir yöntem olarak kabul edilebilir. Bir fluorlama projesinin kişi başına maliyetini etkileyen değişkenler şunlardır: (1) toplumun büyüklüğü (topluluk ne kadar küçükse, kişi başına maliyet o kadar yüksek), (2) popülasyondaki diş çürüğü sıklığı, (3) su kaynaklarının sayısı, (4) ekipman tipi, (5) fluor bileşiği, (6) teknik desteğin mevcudiyeti.

En yaygın kullanılan fluor bileşikleri, sıvı halde gelen fluorosilik asit olarak da bilinen heksafluorosilik asit ( $H_2SiF_6$ ) ve sodyum fluorosilikat (toz) olarak da bilinen disodyum heksafluorosilikat ( $Na_2SiF_6$ ) 'tır. Bu ürünlerin endüstriyel atıklardan olmadığı vurgulanmalıdır. Fluorosilik asit en sıklıkla kullanılan üründür. Su sistemlerine girdiğinde fluor iyonlarını salmak için ayrışmaktadır. Bu işlem, su kaynaklarında doğal olarak mevcut olduğunda, fluor iyonuna olanlara benzemektedir. Whitford ve arkadaşları insan fluor metabolizmasının temel özelliklerinin fluorlu sularda yaygın olarak kullanılan farklı kimyasal ürünlerden veya fluorun doğal olarak mevcut olup olmadığından ve dışarıdan eklenip eklenmediğinden etkilenmediğini göstermiştir (Whitford ve ark., 2008). Bu nedenle, doğal ve yapay fluorlama arasında kimyasal olarak bir fark yoktur.

Amerikan Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi, sulara fluor katılmasını 20. yüzyılın en önemli halk sağlığı önlemlerinden biri olarak kabul etti.

DSÖ ve Amerikan Diş Hekimliği Derneği (ADA) gibi birçok diğer kuruluş suların fluorlanmasının diş çürüğü prevalansının azalmasındaki etkinliğini kabul etmiştir (Fawell ve ark., 2006). Buna rağmen, suların fluorlanması, sık sık seçme özgürlüğü sorunları veya fluordan insanlara gelebilecek potansiyel tehlikelerden bahseden anti-fluor uzmanları tarafından sıkça sorgulanmaktadır (Cross ve Carton, 2003). Bununla birlikte, dental fluorozis prevalansını arttırma potansiyeli haricinde, suların optimal düzeyde fluorlanması ile ilgili fluorun zararlı etkilerine dair kanıt yoktur (Whitford, 1996; McDonagh ve ark., 2000; Doull ve ark., 2006).

Her ne kadar su fluorlama işleminin etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmış olsa da, ABD ve başka yerlerde fluorlama karşıtı zorluklar devam etmektedir. Bazı Avrupa ülkeleri, politik veya yasal nedenlerden dolayı su fluorlama programlarının kurulmasında veya sürdürülmesinde başarılı olamamıştır (Newbrun, 2010). Su fluorlama ile ilgili bir diğer önemli konu, musluk suyunun güvenli ve mükemmel kalitede olduğu düşünülen ülkelerde bile son yirmi yılda şişe suyu tüketiminin artmasıdır. Bu davranış için olası nedenler musluk suyu organoleptikleri (özellikle tat) ve genel sağlık riski endişelerinden kaynaklanan memnuniyetsizliktir (Doria, 2006). Bununla birlikte, suların fluorlanması, çürüğün kontrol altına alınmasında fluor sağlanması için hala önemli bir yoldur (McDonagh ve ark., 2000; Pizzo ve ark., 2007).

Birden fazla fluor kaynağı ve fluor tedavilerinin çoğalması, toplam fluor alımını değerlendirmek ve su fluorlanması işleminin faydalı etkilerini izole etmek için karmaşık bir senaryo oluşturmuştur. Bu nedenle, dünyanın pek çok yerinde çürüğün yaygın olduğu ve suların fluorlanmasının fluorun ana kaynağı olduğu ilk çalışmalarda olduğu gibi, su fluorizasyonundan faydalanmanın büyüklüğü artık % 50–70 değildir (Levy, 2003; Lennon, 2006; Meyer-Lueckel ve ark., 2010). Bu faydalı etki kesinlikle önceki yıllara göre daha düşüktür ve muhtemelen diğer fluor sağlama yöntemleriyle, özellikle de topikal olanlarla karıştırılmaktadır (Hellwig ve Lennon, 2004). Bireylerin birçok fluor kaynağına maruz kalması, dental fluorozis prevalansını arttırma potansiyeli konusunda endişeleri arttırdı. Suların fluorlanması ile ilgili dental fluorozis vakalarının çoğunun çok hafif veya hafif seviyelerde olduğu ve etkilenen kişiler tarafından genellikle fark edilmediği belirtilmektedir.

Böylece, estetik açıdan kötü görünümüne neden olan dental fluorozis vakalarının su fluorizasyonu nedeniyle oluşma prevalansı düşüktür ve bu durum bir sağlık sorununu temsil etmemektedir (Newbrun, 2010).

Çeşitli çalışmalar su fluorlama programları olan ve olmayan ya da fluorlamanın durdurulması sonrasında şehirlerdeki çürük prevalansını karşılaştırmıştır.

Bazı çalışmalar, çürük prevalansının su fluorlaması durdurulduktan sonra neredeyse aynı kaldığını bildirmiştir (Limeback, 1999; Maupomé ve ark., 2001; Hellwig ve Lennon, 2004). Daha fazla örtücülerin ve diğer fluor ürünlerinin kullanımı dünyanın bazı bölgelerindeki bu sonuçları açıklayabilir. Ancak bu bulgulara dikkat etmek gereklidir, çünkü dünyanın diğer bölümlerinde hala çürük lezyonlarının insidansının azalmasında suların fluorlanmasının gözle görülür bir etkisi vardır (Newbrun, 2010). Brezilya Ulusal Epidemiyolojik Araştırma Merkezi' ne ait son veriler, su fluorizasyonunun 5 yıldan uzun bir süredir uygulandığı fluorlanmış şehirlerdeki 12 yaşındaki çocuklarda DMFT' nin çürük (D) komponentinin %30-40 daha düşük olduğunu gösterdi (Projecto, 2004). Ülkede hem fluorlanmış hem de fluorlanmamış şehirlerde 1990' lardan bu yana yüksek konsantrasyonlu fluorlu diş macunlarının (1,500 ppm) yaygın olarak kullanıldığı ilginç olarak belirtilmiştir. Brezilya' daki birçok topluluğun (çoğu topluluğun eyaletlerinin başkenti olduğu) 2010 verilerinin ön analizlerinde, fluorlanmamış şehirlerle fluorlanmış olanlar karşılaştırıldığında, suların fluorlanmasının %20-30' luk bir koruyucu etkisinin hala mevcut olduğu bildirilmiştir (Brezilya Ulusal Epidemiyolojik Araştırma Merkezi, 2010). Bu sonuçlar ABD' de 1980' lerin ortalarında gözlenen sonuçlara ve yakın zamanda Avustralya'da elde edilen verilere benzerdir (Brunelle ve Carlos, 1990; Spencer ve ark., 2008). Sonraki çalışmada, gençlerde 3 yıllık çürük durumu takibi yapılmıştır. Diğer yöntemlerdeki fluor etkisinin varlığında bile suların fluorlanmasının etkinliği gözlenmiştir.

Bazı çalışmalar, suların fluorlanması işleminin, farklı sosyoekonomik statüye sahip gruplar arasında, çürük prevalansını ve etkilenen diş sayısını ayrıca sosyal eşitsizliği azalttığını göstermiştir (Ellwood ve O'mullane, 1995; Fischer ve ark., 2010). Ancak, her bir ülkedeki topluluğun sosyal özellikleri bu karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır.

Örneğin, Yeni Zelanda ve Finlandiya’ da, suların fluorlanması tüm sosyal sınıflar için benzer yararlı etkiye sahipken, diğer bazı ülkelerde durum böyle değildir (Hausen ve ark., 1982; Spencerve ark., 1996). Brezilya’ da ülkenin en zengin kesiminde yapılan çalışmada, sosyal statüsü daha iyi olan toplulukların muhtemelen diğer alanlardan daha erken fluorlama almanın etkisinden dolayı daha az çürük oranına sahip olduğu gösterilmiştir (Gabardo ve ark.,2008). Genel olarak, diğer sağlık politikalarının daha az mevcut olduğu yerlerde daha yoksul topluluklar için suların fluorlanmasının en avantajlı işlem olabileceği konusunda fikir birliği vardır (Petersen ve ark., 2005). Öte yandan, ayrıcalıklı olmayan topluluklarda, içme suyuna erişimde bile kısıtlamalar olduğu unutulmamalıdır. Bu bölgeler genellikle belirli benzerliklere sahiptir; teknik kapasiteler sınırlıdır ve suların fluorlanması için politik destek genellikle daha azdır.

Özetle, suların fluorlanması çürüklerin toplum düzeyinde önlenmesi ve kontrolü için fluor sağlamanın en uygun maliyetli yolu olmaya devam etmektedir. Suların fluorlanmasına muhalif olan kişiler bilimsel temeli olmayan, estetik açıdan kötü görünüme sahip şiddetli dental fluorozis de dahil olmak üzere olumsuz sağlık etkilerinin üzerinde durmaktadır. Toplumlarda suların fluorlanması, bazı düşük gelir düzeyine sahip gruplar için en önemli ve bazen tek uygulanabilir ağız sağlığı programı olabilir. Halen, birçok alanda su fluorlama etkinliğinin ölçülen yüzde düzeyi, diğer fluor uygulama yöntemlerinin daha yaygın kullanılması nedeniyle önceki dönemlere göre daha düşük olmasına rağmen, genel sağlık önlemi olarak önemi göz ardı edilmemelidir.

### **4.3. Aquaporinler**

Aquaporinler (AQPs), temel fonksiyon olarak hücre içi ve hücreler arası su akışını düzenleyen membran su kanalı ailesinin bir üyesidir. Bugüne kadar, insanlarda çeşitli doku ve organlardaki spesifik hücre tiplerinde geniş ölçüde yayılmış olarak 13 tip aquaporin tanımlanmıştır. Her biri membranda yer alan 6 alfa heliks ve merkezlerinde suyun taşınmasını sağlayan boşlukları içeren 4 aquaporin monomeri tetramer yapıda birleşerek membranlardaki fonksiyonel yapıyı oluşturur. Aquaporinler, plazma membranları arasında osmotik su transportunu kolaylaştırarak hücreler arası sıvı hareketine katkıda bulunurlar.

Aquaporinlerin hücrel fonksiyonları posttranslasyonel modifikasyonlar (fosforilasyon, ubikitinasyon, glikozilasyon, degradasyon, protein etkileşimleri, alt hücrel dağılım) sayesinde düzenlenmektedir. Aquaporin sentezi ve trafiğinin düzenlenmesinden sorumlu moleküler mekanizmanın yeni tedavi edici hedeflerin veya güvenilir tanıs ve prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesi için temel sağladığı görülmektedir.

#### **4.3.1. Aquaporinlerin sınıflandırılması**

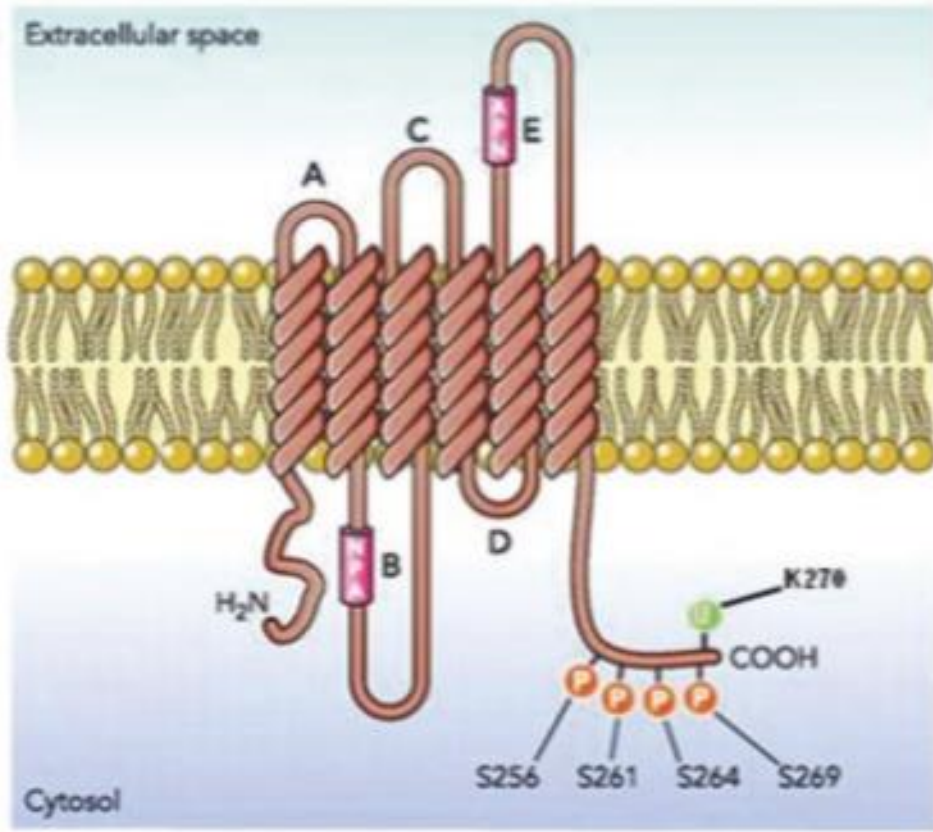
Membran su kanalları, 1980' lerin sonu ve 1990' ların başında AQP1' in Peter Agre ve arkadaşları tarafından keşfedilmesine kadar tanımlanamamıştır. Bu periyotta Agre ve arkadaşları tesadüfen kırmızı kan hücresi membranından bir dizi biyokimyasal özellik içerdiği gösterilen, glikozile (28 kDa) ve non-glikozile (35-60 kDa) komponentleri olan yeni bir protein elde etti (Denker ve ark., 1988). Glikozile komponentin, tetramer yapının fiziksel özelliklerine sahip oligomerik bir protein olduğu bulunmuştur. Aminoasit dizisi daha sonra tanımlanmıştır (Smith ve Agre, 1991) ve cDNA' sı sonradan çoğaltılmıştır (Preston ve Agre, 1991). Bu yeni protein başlangıçta CHIP28 (CHannel-like Integral Protein of 28 kDa) olarak isimlendirilmiştir fakat daha sonra aquaporin-1 veya AQP1 olarak yeniden isimlendirilmiştir (Agre ve ark., 1993).

AQP1, kendi cRNA' sının *Xenopus Laevis* oositlerine enjekte edilmesinden sonra, hücrelerde hipotonik tampon ortamında oldukça yüksek osmotik su geçirgenliği nedeniyle hızlı bir şişme ve patlama meydana gelmesi sonrasında ilk defa tanımlanmıştır (Preston ve Agre, 1991). AQP1' in bir moleküler su kanalı olduğunu test etmek için, insan kırmızı kan hücrelerinden elde edilen son derece saflaştırılmış AQP1 proteini yeniden düzenlenerek, saf fosfolipid ile birlikte proteolipozomların içine konularak, AQP1 olmayan lipozomlar ile karşılaştırılmıştır (Zeidel ve ark., 1992; Zeidel ve ark., 1994). Birim su geçirgenliği, AQP1 ile birlikte olan lipozomlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında son derece yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak, AQP1 proteolipozomlarının çeşitli küçük çözünen moleküllere ve protonlara geçirgen olmaması, AQP1' in su molekülünü seçici olarak geçirdiğini göstermektedir (sonraki çalışmalarda AQP1' in aslında gaz geçirgen olduğu bulunmasına rağmen).

Bu sonuçlar AQP1' in bir moleküler su kanalı olduğunu ve AQP1 su kanallarının, membran boyunca veya bulunduğu dokularda hücreler arası su taşınmasında temel bir rol oynadığını güçlü bir şekilde kanıtlamaktadır. AQP1' in keşfi diğer su kanalı aile üyelerinin tanımlanmasına ve aquaporinlerin dokulardaki su taşınmasında esas rolü oynadığının anlaşılmasına zemin hazırlamıştır.

Çok sayıda kanıt, AQP1' in keşfinden beri, prokaryotik ve ökaryotik organizmalarda beklenmedik çeşitlilikte aquaporin olduğunu göstermiştir (Abascal ve ark., 2014; Finn ve Cerdà, 2015). Bugüne kadar 300' den fazla farklı aquaporin keşfedilmesine rağmen insanlarda 13 izoform (AQP0-AQP12) tanımlanmıştır. Aquaporinler, membranın her iki tarafındaki osmotik basınca bağlı olarak suyun pasif taşınmasını kolaylaştıran integral, hidrofobik, transmembran proteinlerdir. Sonraki çalışmalar, aquaporinlerin sadece su moleküllerini taşımadığını, aynı zamanda gliserol, üre gibi küçük ve yüksüz moleküllerinde taşınmasında rol oynadığını göstermiştir.

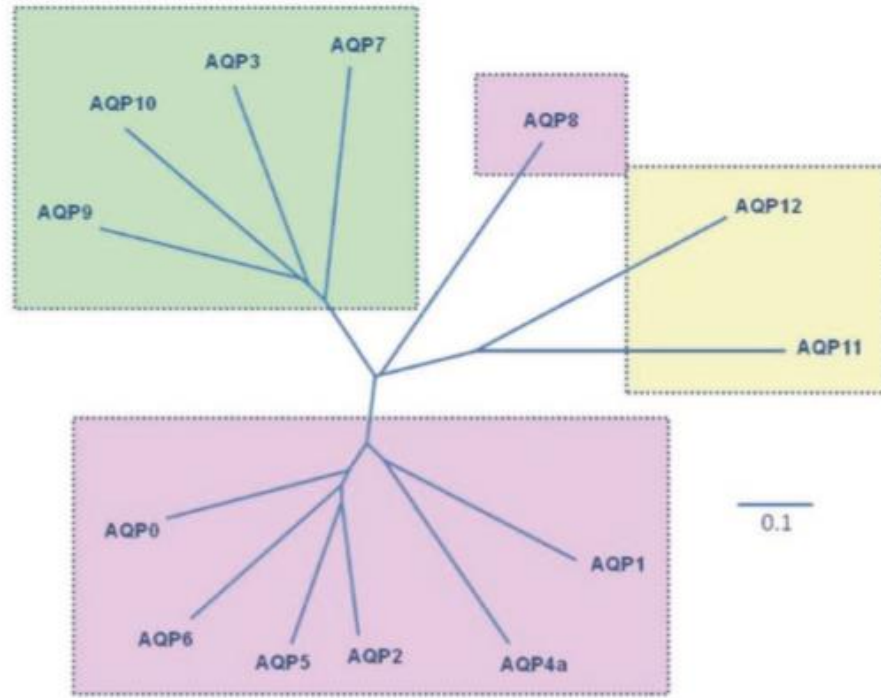
Belirlenmiş olan birkaç aquaporin molekülünün yapısal analizinde, bu protein kanallarının yaygın bir yapısal görünümü olduğu görülmüştür. Homotetramer yapıda bir fonksiyonel aquaporin ünitesi, 6  $\alpha$ -heliks transmembran domaini ile plazma membranının içine gömülmüş 2 adet korunmuş asparajin-prolin-alanin (NPA) motifinden oluşmaktadır. Su kanallarının esas dizisi, 5 adet spiral (A-E) ve hücre içi amino ve karboksil sonlanmalarından oluşmaktadır. Aquaporin proteinindeki komformasyonel değişimler diğer moleküllerin (üre, gliserol, hidrojen peroksit, amonyak, karbondioksit) plazma membranından geçisine izin vermektedir.



Şekil 1: AQP2 topolojisi

Aquaporinler, yapısal ve fonksiyonel benzerliklerine göre başlangıçta klasik aquaporinler (su seçici) ve aquagliseroporinler (gliserol kanalı, Glps) olmak üzere 2 alt gruba bölünmüşlerdir. Ek olarak, son zamanlarda özellikle aquaporinlerin NPA box bölgesinde oldukça farklılık gösteren yeni bir aquaporin grubu keşfedildi (Itoh ve ark., 2005; Ikeda ve ark., 2011; Ishibashi ve ark., 2014). Önceki 2 alt gruptan oldukça farklılık gösteren bu yeni aile süperaquaporinler (aynı zamanda unorthodox aquaporinler) olarak adlandırıldı (Ishibashi ve ark., 2014). Aquaporinler ayrıca filogenetik ağaca göre 4 kategoride düzenlenebilirler; klasik aquaporinler, Aqp8-type aquaammoniaporinler, unorthodoxaquaporinler ve aquagliseroporinler (Şekil 2) (Ishibashi ve ark., 2014; Finn ve Cerdà, 2015).





**Şekil 2:** 13 insan aquaporininin filogenetik ağacı. Ağaç; açık pembe kutuda klasik aquaporinleri (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8, AQP8 ayrıca AQP8-ilişkili aquaporinler olarakta isimlendirildiği için diğer klasik aquaporinlerden filogenik olarak farklı açık pembe kutuda gösterilmiştir), açık yeşil kutuda aquagliseroporinleri (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), açık sarı kutuda süperaquaporinleri (AQP11, AQP12) içermektedir.

Aquaporinlerin ilk alt grubu, su seçici veya spesifik su kanalları aynı zamanda ‘orthodox’, ‘klasik’ aquaporinler olarak isimlendirilirler ve AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 ve AQP8’ i içermektedir. Son literatürlerde, AQP6’ nın düşük su geçirgenliği (Yasui ve ark., 1999; Geyer ve ark., 2013) ve AQP8’ in diğerlerinden benzersiz ve farklı filogenetiği (Koyama ve ark., 1998) nedeniyle unorthodox aquaporinler olarak sınıflandırılması önerilmektedir.

Su ve diğer küçük yüksüz moleküllere (amonyak, üre, özellikle gliserol) geçirgen olan ikinci alt grup aquagliseroporinler olarak temsil edilmektedir. AQP3, AQP7, AQP9 ve AQP10’ u içeren aquagliseroporinler, temel olarak aminoasit dizilerindeki sıralama ile birbirlerinden ayrılabilirler (Borgnia ve ark., 1999). AQP3 ilk çoğaltılmış memeli aquagliseroporinidir ve su ve gliserole geçirgendir (Echevarria ve ark., 1994; Yang ve Verkman, 1997).

AQP7, AQP9 ve AQP10 salgılandığı *Xenopus* oositlerinde su, gliserol ve üre taşımaktadır (Ishibashi ve ark., 1997; Tsukaguchi ve ark., 1999; Ishibashi ve ark., 2002).

AQP9 ayrıca oositlerde geniş ölçüde diğer moleküllerin geçirgenliğini de sağlamaktadır (Tsukaguchi ve ark., 1999). Aquaporinlerin çoğunun gliserol ve üre moleküllerini nasıl taşıdığı henüz yeterince anlaşılabilmiş değildir.

NPA box bölgesinde az korunmuş amino asit dizilerine sahip olan, proteinlerle ilişkili üçüncü alt grup, ilk iki alt grup ile sınıflandırılmamaktadır (Ishibashi ve ark., 2014). Memeli AQP11 ve AQP12 aquaporinleri bu ailenin iki üyesini oluşturmaktadırlar ve "superaquaporinler" veya "unorthodox aquaporinler" olarak isimlendirilmektedirler. Bu iki aquaporinin NPA box bölgeleri diğer klasik aquaporinlerden oldukça farklıdır ve %20' den az benzerlik göstermektedir. Bu da onların aquaporinlerin "süpergen" ailesine ait olduklarını belirtmektedir. AQP11 ve AQP12' nin yapısı ve fonksiyonu halen çok az anlaşılabilmiştir.

Bugüne kadar, insanlarda en az 13 aquaporin izoformu keşfedilmiştir (Tablo 2). Bu proteinlerin biyolojik rolleri ilk aquaporinin keşfinden sonra tam anlamıyla 30 yıldır araştırılmaktadır. Hala cevabı bilinmeyen sorular bulunmasına rağmen, memeli aquaporinlerinin yapısı, hücresel lokalizasyonları, biyolojik fonksiyonları ve potansiyel patofizyolojik etkileri ile önemli bilgiler öğrenmiş bulunmaktayız.

**Tablo 2:** Memeli aquaporinleri ve vücutta dağılımları (Day ve ark., 2014; Ishibashi ve ark., 2014)

|                             | <b>Taşıdığı Molekül</b>    | <b>Vücutta Dağılım Bölgeleri</b>  |
|-----------------------------|----------------------------|---|
| <b>Aquaporinler</b>         |                            |   |
| AQP0                        | Su                         | Göz   |
| AQP1                        | Su                         | Beyin, göz, böbrek, kalp, akciğer, gastrointestinal kanal, tükürük bezleri, karaciğer, over, testis, kas, eritrositler, dalak |
| AQP2                        | Su                         | Böbrek, kulak, duktus deferens  |
| AQP4                        | Su                         | Beyin, böbrek, tükürük bezleri, kalp, gastrointestinal kanal, kas   |
| AQP5                        | Su                         | Tükürük bezleri, akciğer, gastrointestinal kanal, over, göz, böbrek   |
| AQP6                        | Su, üre (+/-), anyon       | Beyin, böbrek   |
| AQP8                        | Su, üre (+/-), amonyak     | Testis, karaciğer, pankreas, over, akciğer, böbrek  |
| <b>Aquagliseroaporinler</b> |                            |   |
| AQP3                        | Su, üre, gliserol, amonyak | Böbrek, kalp, over, göz, tükürük bezleri, gastrointestinal kanal, solunum yolu, beyin, eritrosit, yağ dokusu                  |
| AQP7                        | Su, üre, gliserol, amonyak | Testis, kalp, böbrek, over, yağ dokusu  |
| AQP9                        | Su, üre, gliserol          | Karaciğer, dalak, testis, over, lökosit   |
| AQP10                       | Su, üre, gliserol          | Gastrointestinal kanal  |
| <b>Süperaquaporinler</b>    |                            |   |
| AQP11                       | Su?                        | Testis, kalp, böbrek, over, kas, gastrointestinal kanal, lökositler, karaciğer, beyin   |
| AQP12                       | Bilinmiyor                 | Pankreas  |

#### 4.3.1.1.Klasik aquaporinler

##### AQP0

AQP0, gözün lens yapısındaki fiber hücrelerinde bulunan ve lensin şeffaflığı ve homeostazisi için gerekli olan bir proteindir (Gorin ve ark., 1984; Clemens ve ark., 2013).

AQP0' ın su geçirgenliğinin AQP1' den daha az olduğu ve bu miktarın AQP1' in 1/40' ı düzeyinde olduğu gösterilmiştir (Chandy ve ark., 1997). AQP0 üzerinden su taşınması C-terminal ayrılması, pH ve Ca<sup>2+</sup>/calmodulin (CaM) tarafından düzenlenmektedir (Németh-Cahalan ve ark., 2004).

Hücre içi düşük  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu veya calmodulinin inhibisyonu, AQP0' in su geçirgenliğinin artmasını sağlamaktadır.

## **AQP1**

AQP1 ilk keşfedilen su kanalıdır (Denker ve ark., 1988; Preston ve Agre, 1991; Preston ve ark., 1992) ve bir gaz kanalı olarak işlev gören ilk aquaporindir (Nakhoul ve ark., 1998; Prasad ve ark., 1998). AQP1, vücutta oldukça yaygın dağılım göstermektedir ve salgılandığı dokularda su taşınmasının düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. AQP1 ayrıca anjiogeneze, hücre göçünde ve hücre büyümesinde önemli rol oynamaktadır (Nico ve Ribatti, 2010). AQP1 salgılanmasının azaltıldığı bir çalışmada, anjiogenezin durduğu ve tümör ilerlemesinin yavaşladığı görülmüştür (Bin ve Shi-Peng, 2011). Su hareketini hızlandırmasının yanı sıra, çalışmalar AQP1' in karbondioksit ve amonyak geçişini hızlandığını (Ripoche ve ark., 2006; Geyer ve ark., 2013) ve hücre içi cGMP tarafından aktive olmaya bağlı olarak AQP1' in seçici olmayan tek değerli katyonik kanal olarak fonksiyon görebildiğini ortaya çıkarmıştır (Anthony ve ark., 2000).

## **AQP2**

AQP2, arjinin vazopressin (AVP)-düzenleyici bir aquaporindir ve muhtemelen bugüne kadar üzerinde en çok çalışılan kanal proteindir. AQP2 sadece suya geçirgenlik göstermektedir ancak diğer hiçbir küçük moleküle karşı geçirgen değildir. AQP2, toplayıcı kanalların ana hücrelerinde ve böbrekte apikal plazma membranı ile subapikal veziküllerin (Fushimi ve ark., 1993; Nielsen ve ark., 1993; Marples ve ark., 1995) her ikisinde de bol miktarda salgılanmaktadır. AQP2' nin hücre içi kompartmandan apikal membrana translokasyonu, vazopressinin bazolateral hücre membranında bulunan V2 reseptörüne (Nielsen ve ark., 1993; Marples ve ark., 1995) bağlanmasına bağlıdır ve bunun sonucu olarak vazopressin su geçirgenliğini arttırmaktadır.

## **AQP4**

AQP4, santral sinir sisteminde baskın aquaporin türü olmakla birlikte su (Yang ve ark., 1995; Yang ve ark., 1996) ve karbondioksite (Geyer ve ark., 2013) geçirgendir. Vazopressin (Moeller ve ark., 2009) veya histamin salgılanmasının (Carmosino ve ark., 2007) AQP4 translokasyonunu uyardığı öne sürülmektedir.

## **AQP5**

AQP5, alveolar epitel, bez epiteli ve salgı bezlerinden salgılanan ve buldukları dokularda tükürük, gözyaşı ve pulmoner sekresyon gibi sıvıların üretimine katılan aquaporindir (Lee ve ark., 1996; Song ve Verkman, 2001). AQP5 suya ve karbondioksite geçirgendir (Musa-Aziz ve ark., 2009; Geyer ve ark., 2013).

## **AQP6**

AQP6, böbrek toplayıcı kanallarının tip A interkale hücrelerinin hücre içi veziküllerinde H<sup>+</sup>-ATPase ile birlikte lokalize olmaktadır. Bu da AQP6' nın fonksiyonel olarak H<sup>+</sup>-ATPase ile etkileşime geçerek veziküllerde, vezikül içi pH' sının düzenlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. AQP6' nın suya karşı geçirgen olmadığı (Liu ve ark., 2005; Geyer ve ark., 2013), ancak oositlerde HgCl<sub>2</sub> varlığında veya asidik pH' da (< 5.5) AQP6' nın su ve anyon geçirgenliğinin hızlıca yükseldiği görülmektedir (Yasui ve ark., 1999). Dahası, AQP6, üre, gliserol ve nitrat taşınmasına da olanak sağlamaktadır (Ikeda ve ark., 2002; Holm ve ark., 2004).

## **AQP8**

AQP8, böbrek proksimal tübül ve toplayıcı kanal hücrelerinde ilk bulunan su kanalıdır (Elkjær ve ark., 2001). Birçok çalışma göstermiştir ki AQP8, su (Calamita ve ark., 2005; Geyer ve ark., 2013) ve amonyak (Saparov ve ark., 2007; Geyer ve ark., 2013) taşımaktadır. AQP8' in, yapısal olarak karaciğer hücrelerinin mitokondri iç zarında lokalize olması ve fonksiyonel olarak su taşıdığına gösterilmesine rağmen (Calamita ve ark., 2005), bu durum daha sonra yapılan çalışmalar ile desteklenmemiştir. Yapılan bir çalışmada, karaciğer hücrelerinin mitokondri iç zarında AQP8' i silinmiş olan farelerde su geçirgenliği diğer grupla karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık olmadığı bulunmuştur (Yang ve ark., 2006).

#### **4.3.1.2. Aquagliseroporinler**

##### **AQP3**

AQP3, vücutta geniş bir dağılım göstermektedir. Su, gliserol ve ürenin geçirgenliğini sağlamaktadır. AQP3, en çok bulunan deri aquagliseroporinidir ve memelilerin epidermisinde suyun ve gliserolün taşınmasını hızlandırarak hidrasyonda önemli rol oynamasının yanı sıra keratinositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını da sağlamaktadır (Boury-Jamot ve ark., 2006; Bollag ve ark., 2007; Nakahigashi ve ark., 2011). Uzun dönem vazopressin stimülasyonundan sonra, apikal AQP2 ve bazolateral AQP3 seviyelerinin her ikisinde de artış olmuştur, bunun sonucu olarak böbrek toplayıcı kanallarının ana hücrelerinin transepitelyal su taşıma kapasitesinin yükseldiği görülmüştür.

##### **AQP7**

AQP7, su, gliserol, üre, amonyak ve arsenit taşınmasını hızlandırmaktadır (Ishibashi ve ark., 1997; Liu ve ark., 2002; Geyer ve ark., 2013). AQP7, yağ dokusundan bol miktarda salgılanmaktadır ve bu dokuda, yeni üretilen gliserolün akışına aracılık etmektedir. Gliserolün anormal bir şekilde düzenlenmesi, metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunan önemli bir faktördür. Bu nedenle AQP7 eksikliği, obezite (Hara-Chikuma ve ark., 2005; Hibuse ve ark., 2005) ve insülin direncine (Rodríguez ve ark., 2011) neden olmaktadır. Yapılan son çalışmalar, önceki çalışmalarda AQP7 translokasyonunun aksinin gösterilmesine kıyasla (Kishida ve ark., 2000), lipoliz aktivasyonunun beyaz adipositlerde kortikalden iç membranlara, AQP7 translokasyonunu uyardığını göstermiştir (Miyachi ve ark., 2015).

##### **AQP9**

AQP9, hepatositlerin sinuzoidal plazma membranlarından salgılanmaktadır (Elkjær ve ark., 2000) ve amonyak alımı için bir kanal olarak görev yaparak, yeni sentezlenmiş ürenin akışına aracılık etmektedir. AQP9 ayrıca karaciğerde gliserol alımını hızlandırmak için bir gliserol kanalı olarak fonksiyon görmektedir. AQP9, su, gliserol, üre, karbamitler, karbondioksit ve amonyanın geçişini sağlar, dahası AQP9'un antimonit ve arsenitin taşınmasını sağlayarak metalloid homeostazında kritik bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Rojek ve ark., 2008; Finn ve Cerdà, 2015).

İlginç biçimde AQP9, laktat, pürin, pirimidin (Tsukaguchi ve ark., 1999; Finn ve Cerdà, 2015) gibi büyük boyutlu substratların da taşınmasını sağlar. Bu taşınma muhtemelen 3D yapısal analizlerde ortaya konulan geniş por boyutları sayesinde olmaktadır (Viadiu ve ark., 2007).

### **AQP10**

AQP10, insanda sadece gastrointestinal kanalda salgılanan bir aquagliseroporindir. AQP10, salgılandığı *Xenopus* oositlerinde su, gliserol ve ürenin taşınmasını sağlayabilmektedir (Ishibashi ve ark., 2002). Son çalışmalar kanıtlamıştır ki AQP10, insan adiposit hücrelerinin plazma membranlarında yer alan diğer bir gliserol kanalıdır (Laforenza ve ark., 2013). Diferansiye adipositlerde yer alan AQP10' un sessizliği, gliserol ve osmotik su geçirgenliğinin %50 oranında azalmasıyla sonuçlanmıştır. Buna bağlı olarak AQP10' un AQP7 ile birlikte adipositlerin içerisindeki gliserol içeriğinin normal veya düşük düzeyde korunmasında özellikle önemli olduğu, bununda insanların obeziteden korunmasına yardımcı olduğu söylenmektedir (Laforenza ve ark., 2013).

### **4.3.1.3. Süperaquaporinler**

#### **AQP11**

AQP11, diğer aquaporinlerde olduğu gibi asparajin-prolin-alanin dizisi olan NPA motifine sahipken ayrıca asparajin-prolin-sistein (NPC) dizisini içeren benzersiz bir aminoasit dizisine de sahiptir. Son çalışmalar güçlü şekilde göstermiştir ki, AQP11' in Cys227 aminoasidi onun dörtlü yapısının oluşmasında ve moleküler fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır (Takahashi ve ark., 2014). Yeni bir çalışma AQP11' in gerçek bir su kanalı olduğunu ve en az AQP1 kadar su taşınmasında etkili olabildiğini açıkça göstermiştir (Yakata ve ark., 2007; Yakata ve ark., 2011). AQP11 eksikliği, endoplazmik retikulum stresi ve böbrek proksimal tübüllerinde apoptozis ile ilişkilendirilmektedir (Morishita ve ark., 2005).

#### **AQP12**

AQP12, AQP11' e diğer aquaporinlerden daha yakındır. AQP12' nin özellikle pankreasın asiner hücrelerinden salgılandığı ve hücre içi yapıda bulunduğu görülmektedir (Itoh ve ark., 2005).

Yapılan bir çalışma, hızlı ve yoğun stimülasyon sonrası AQP12' nin, pankreatik sıvıların uygun bir şekilde salgılanmasını kontrol etme işlevi görebileceğini göstermektedir (Ohta ve ark., 2009).

#### **4.3.2. Aquaporinlerin kristal yapısı**

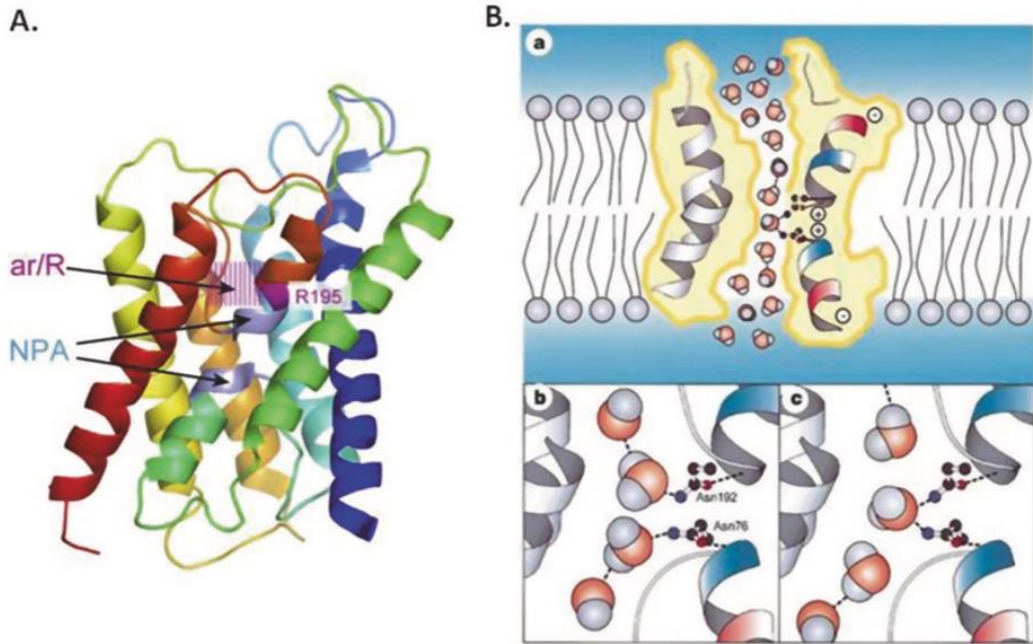
Bütün aquaporin yapısı, dizi benzerliklerindeki önemli farklılıklara rağmen, çeşitli aquaporin türleri ve sınıfları arasında geniş bir şekilde korunmuştur. Yapısal çalışmalar, homotetramer yapının oluşumuna olanak sağlayan, tespit edilmiş gereksinimlerin anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Bu dörtlü yapı aslında hayvan aquaporinlerinde suyun taşınmasına olanak sağlamaktadır (Smith ve Agre, 1991; Mathai ve Agre, 1999).

Aquaporinler, her biri birbirinden bağımsız su kanalları olarak işlev gören, birbirine eş 4 adet 30-kDa monomerinin oluşturduğu tetramerik protein sınıfıdır. Bir monomer 5 adet spiral (A-E) ile birbirlerine bağlanmış 6 adet transmembran domaini (H1-6, normal membran yapısında 30° eğim ile bulunan) ve her zaman hücre içinde sitoplazmada bulunan hidrofilik amino ve karboksil sonlanmalarından oluşmaktadır (Preston ve ark., 1993). Bir aquaporin, yüksek derece korunmuş olan asparajin-prolin- alanin dizisi (Asn-Pro-Ala, NPA) ile birlikte 3 adet hücre dışı spiral (A, C ve E) ve 2 adet hücre içi spiral (B ve D) içermektedir (Preston ve ark., 1993; Jung ve ark., 1994; Verkman ve Mitra, 2000; Agre ve ark., 2002; Nielsen ve ark., 2002) (Şekil 4).

Kanal aslında 6 adet transmembran domaini tarafından çevrelenmiş, membran boyu boyunca yer alan dar, aköz bir yolak olarak yer almaktadır. 6 adet transmembran domaini tek bir dar, aköz poru çevrelemektedir (Sui ve ark., 2001). B ve E spiralleri (NPA motifleri) tarafından oluşturulan yarım transmembran sarmalları, membranın karşı tarafından kanala katlanmaktadır, bu da substratların seçiciliği ile ilişkilendirilir. B ve E spirallerinin pozisyonu, iyon çiftleri ve hidrojen bağları aracılığıyla transmembran sarmalları komşuluğunda stabilize edilmektedir. Bu por yapısı, su molekülünün, hücre dışı ortamda Brownian hareketinde (rastgele hareket) iken, AQP dış konik duvarlarının hidrofobik hale gelmesini sağlayan ve bunun sonucu olarak itmeye neden olunan elektrostatik etkileşimlere sahiptir.



İki kısa sarmal olan B ve E, NPA motifi ile birlikte aquaporinin merkezi yapısını oluşturmaktadır. Hidrofobik aminoasit kalıntıları ile kaplı olan bu yapının çapı 3 Å'dır. Bundan dolayı, sadece tek bir su molekülü bu yapıdan geçebilmektedir. Su molekülünün yapıya girişini sağlayan da asparajin kalıntıları ile birlikte hidrojen bağ formasyonu tarafından yönlendirilen düşük enerji bariyeridir (Tani ve ark., 2009; Benga, 2012). Aquaporinlerin moleküler çalışmaları, su molekülünün kanal boyunca nasıl hareket ettiğini ortaya çıkartmıştır. Su moleküllerine kanaldan iyi bir şekilde geçmeleri için güç uygulanmakta (Sui ve ark., 2001) ve su molekülleri kendilerini kanal atomları tarafından oluşturulan lokal elektriksel alanda yönlendirmektedirler. Hücre dışı ortamdan kanala girdikten sonra su molekülleri oksijen atomları ile birlikte aşağı bakmakta iken, yapının merkez seviyelerinde su molekülleri yönlerini değiştirerek oksijen atomları ile birlikte yukarı bakmaktadır (Murata ve ark., 2000; Benga, 2012).



**Şekil 3:** AQP1'in şematik yapısı. (A) Maviden (C-terminal bölgesi) kırmızıya (N-terminal bölgesi) gökkuşağı renk düzeni kullanılarak AQP1'in şerit modeli gösterilmiştir. Daha önce ar/R olarak adlandırılan, AQP1 porlarının en dar bölgesi, porun hücre dışı girişine yakın olarak yer almaktadır. Arg195 ve NPA motifleri sırasıyla eflatun ve açık mavi ile gösterilmiştir. (B)- a Su moleküllerinin por yapısından nasıl geçtiğini gösteren diyagram. (b ve c) 4 su molekülünün Asn 76 ve/veya Asn 192 ile geçici etkileşimini göstermektedir. İki parsiyel heliks yapısı kanalın ortasında biraraya gelerek pozitif yüklü iki kutup yaratır ve su molekülünün geçişi sırasında yeniden pozisyonlanmasını sağlar.

Aquaporin ailesinin bir başka korunmuş yapısal görünümü de, kanalın hücre dışı tarafında lokalize olmuş ‘aromatic/arginine (ar/R)’ yapısıdır. Seçici bir filtre gibi hareket eden ar/R yapısı yüksek oranda korunmuş aromatik ve arjinin kalıntıları içermektedir. 3 Å’lık çapıyla, 2.8 Å’lık çapa sahip olan su molekülünden hafifçe daha büyük olması nedeniyle bütün sudan daha büyük çaplı moleküllerin por yapısından geçmesini önlemektedir (Murata ve ark., 2000; Benga, 2012). Bundan dolayı ar/R yapısı aynı zamanda seçici filtre olarak adlandırılmaktadır. Aquaporinler karşılaştırıldığında, aquagliseroporinlerin yaklaşık 3.4 Å’ya ulaşabilen çok daha geniş mevcut por çaplarına sahip oldukları gösterilmiştir (Sales ve ark., 2013).

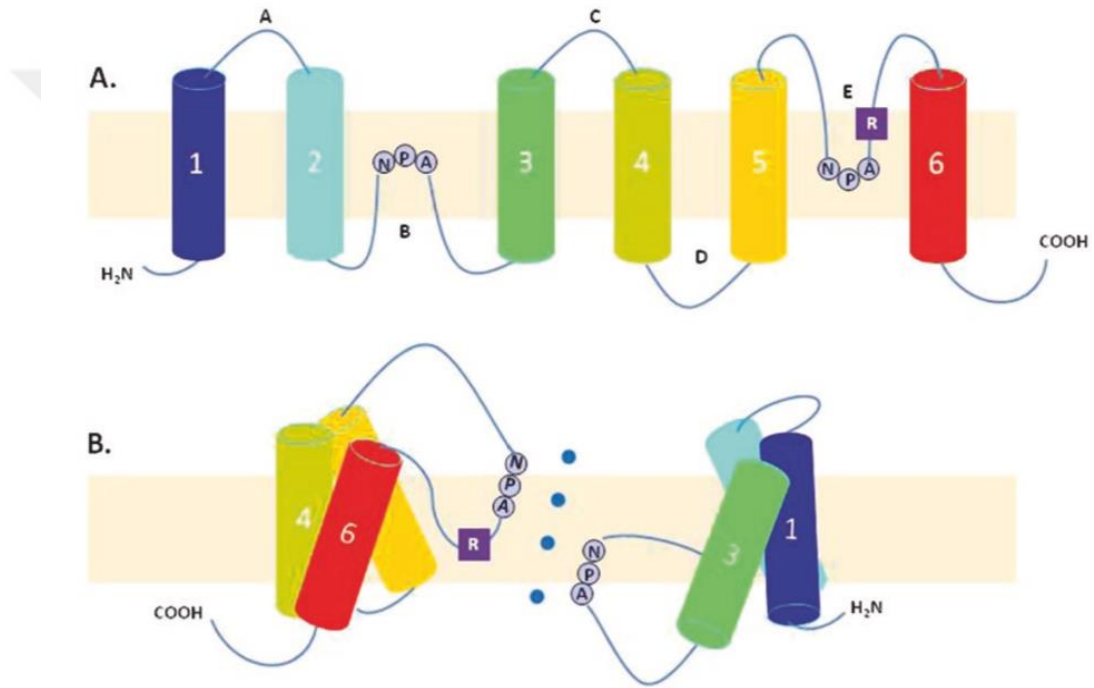
Aquaporinlerin çoğu cıvaya karşı fonksiyonel duyarlılıktan sorumlu olan por yakınında bulunan E spiralinde yerleşmiş sistein kalıntısı içermektedir (Preston ve ark., 1993). AQP1’de, Cys189 kalıntısının cıva bağlanma alanında bulunduğu ve su taşınmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (Preston ve ark., 1992; Jung ve ark., 1994). Bu inhibisyon mekanizması son yapılan moleküler dinamik simülasyon çalışmaları ile açıklanmıştır (Hirano ve ark., 2010). Cıvaya duyarlı sistein kalıntılarının bulunduğu ar/R bölgesinde meydana gelen konformasyonel değişimler nedeniyle por yapısının kollabe olduğu gösterilmiştir. Ancak aquaporinlerin tamamı HgCl<sub>2</sub> tarafından inhibe edilememektedir (AQP4 (Yang ve ark., 1996) ve AQP6). Su geçirgenliğine sahip AQP6’nın bu durumun aksine, cıva içeren bu ajanın varlığında yükseldiği gösterilmiştir (Yasui ve ark., 1999).

#### **4.3.3. Aquaporinlerin salgılanmasının düzenlenmesi**

Aquaporinler, vücutta birçok dokudan salgılanırlar ve genellikle hücrenin belirli bölgelerinde lokalize olurlar. Aquaporinler osmotik gradyan tarafından belirlenen çift taraflı su akışına aracılık etmektedir. Membranlardaki aquaporin yoğunluğundaki değişimler veya yapıda meydana gelen konformasyonel değişimler, aquaporin aracılı meydana gelen su taşınmasının düzenlenmesini sağlamaktadır. Aquaporinlerin trafiği, transkripsiyonel ve/veya translasyonel seviyelerde düzenlenmektedir ve ayrıca hücre içi depo vezikülleri ve hedef membranlar arasında gidip-gelmelerini de içermektedir. Posttranslasyonel modifikasyonlar, özellikle fosforilasyon, aquaporinlerin hücrede yeniden dağılımının düzenlenmesinde en önemli mekanizmalardan biridir.

Aquaporinlerin protein bolluk seviyesini arttıran/azaltan görece olarak uzun dönem düzenlemeler, sistemik hormonlar (vazopressin, insülin, ANP, anjiotensin II), lokal moleküller (pürin (Zhang ve ark., 2015), prostoglandinler (Zelenina ve ark., 2000; Olesen ve ark., 2011), bradikinin (Tamma ve ark., 2005), dopamin (Boone ve ark., 2011) ve diğer mikroçevresel işaretler (pH, iki değerli kation konsantrasyonları (Gunnarson ve ark., 2005) ve osmolalite (Lanaspa ve ark., 2010) ) dir.

Aquaporinlerin bu düzenlemeleri sık sık belirli fizyolojik veya patofizyolojik durumlarla bağdaştırılır.



## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 2017/169 protokol kodu, 16/22 karar numarası (Ek 1) ve Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 229/180 protokol numarası, 2018-220 karar numarası (Ek 2) ile onay almış olup, Edirne ilinin ilçe ve köylerinden elde edilen su örneklerinin analizini ve çocuklardan alınan tükürük ile kan örneklerinin incelenmesini içermektedir.

### Çalışmamızda:

- 1- İlk olarak çocukların okullarında muayenelerinin gerçekleştirilebilmesi için Edirne İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izinler alındı. (Ek 3)
- 2- Çocukların muayeneleri, Hasköy İlk ve Ortaokulu, Süloğlu İlkokulu, Hacıdanışment İlk ve Ortaokulu ile Cumhuriyet Ortaokulu'nda, buldukları okulun müdürlüklerinden izin alınarak sınıflarında;
- 3- Toplanan su örnekleri ile çocuklardan alınan tükürük örneklerinin fluor analizi Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda;
- 4- Dental fluorozis tespit edilen çocuklardan daha önceden alınmış olan kan örneklerinden kalan kanlardan DNA'nın izole edilmesi T.C. Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde;
- 5- İzole edilen DNA'ların ilgili gen bölgelerinin SNPs analizi "University of Pittsburg School of Dental Medicine-Department of Oral Biology" bölümünde;
- 6- Dental fluorozis tespit edilen çocuklardan daha önceden alınmış olan kan örneklerinden ayrılan serumların fluor analizi ise "University of California San Francisco-Orofacial Sciences" bölümü laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

### 5.1. Çalışma Bölgelerinin Belirlenmesi

Edirne'de 1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda, Habiller köyü ve çevresinin endemik fluorozis bölgesi olduğu ve bu bölgede yaşayan insanların dişlerinde değişimler tespit edilmiştir (Gülhan ve ark., 1978). Bu çalışmalardan yola çıkarak bölgenin sularında hala yüksek düzeyde fluor bulunup bulunmadığını tespit etmek ve bu bölgede yaşayan çocuklarda fluor düzeyinden dolayı etkilenme olup olmadığını

görmek amacıyla Habiller Köyü' ne komşu ilçe ve köylerden su örnekleri toplandı (Tablo 3).

**Tablo 3:** Çocukların yaşadığı ve su örneği toplanan ilçe ve köyler

|               |                   |               |
|---------------|-------------------|---------------|
| AKARDERE      | ARPAÇ             | GEÇKİNLİ      |
| HABİLLER      | HASKÖY            | KÜKÜLER       |
| MUSULCA       | SÖĞÜTLÜDERE       | BOSTANLI      |
| BÜYÜKGERDELLİ | DOMURCALI         | KERAMETTİN    |
| SÜLECİK       | SÜLOĞLU           | TAŞLISEKBAN   |
| TATARLAR      | YAĞCILI           | ÖMEROBA       |
| VAYSAL        | HAMZABEYLİ        | KALKANSÖĞÜT   |
| ÇÖMLEKAKPINAR | SÜLEYMANDANIŞMENT | DOĞANKÖY      |
| HACIDANIŞMENT | KÜÇÜNLÜ           | DEMİRKÖY      |
| ÇÖMLEKKÖY     | SİNANKÖY          | KAVAKLI       |
| TUĞLALIK      | UZUNBAYIR         | DOMBAY        |
| BÜYÜNLÜ       | LALAPAŞA          | ORTAKÇI       |
| TAŞLİMÜSELLİM | HACILAR           | HANLIYENİCE   |
| ÇÖLDERE       | HÜSEYİNPINAR      | SARIDANIŞMENT |
| YÜNLÜCE       |                   |               |

## 5.2. Çocukların Muayenesi

Edirne' nin Lalapaşa ve Süloğlu ilçelerinde yaptığımız görüşmelerde bu bölgedeki köylerde yaşayan çocukların taşınmalı eğitim ile bu ilçelerde eğitim gördüğünü öğrendik. Bu nedenle köylerde yaşayan çocukların topluca muayenelerini gerçekleştirebilmek amacıyla Lalapaşa ve Süloğlu ilçelerinde belirlediğimiz 4 okulda 7-14 yaş aralığındaki çocukların muayenesini gerçekleştirdik.

Ailelerinden onam formu (Ek 4) alınan çocukların muayeneleri sırasında öncelikle çocuklara doğum tarihi, doğum yeri, kaç yıldır buldukları yerde yaşadıkları, içme suyu kaynakları, diş fırçalama alışkanlıkları, en son ne zaman yemek yedikleri ve daha önce diş hekimine gidip gitmediklerini sorgulayan sorular soruldu (Ek 5). Formlar doldurulup ağız içi muayenenin tamamlanmasının ardından çocuklardan 1.5 ml' lik kapaklı eppendorf tüplerine (ISOLAB mikrosantrifüj tüp) huni yardımıyla tükürmeleri istendi. Alınan tükürük örnekleri buz kalıpları yardımıyla taşınarak M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Anabilim Dalı' nda -20° C' de muhafaza edildi. Ağız içi muayenede çürük, dolgulu ve kayıp dişlerin tespiti için CAST (Caries Assessment Spectrum and Treatment) İndeksi kullanıldı.

Daha sonra CAST İndeksi ile belirlenen değerler DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından süt ve sürekli dişler için önerilen (dft + DMFT) değerlerine çevrildi (de Souza ve ark., 2014).

**Tablo 4:** CAST (Caries Assessment Spectrum and Treatment) İndeksi

| Görünüm     | Numara | Tanım  |
|-------------|--------|--|
| Sağlam      | 0      | Görülebilir, belirgin bir çürük lezyonu olmayan dişler   |
| Sealant     | 1      | Bir sealant materyali ile en azından parsiyel olarak kaplanmış pitler ve/veya fissürler  |
| Restorasyon | 2      | Direkt veya indirekt bir materyal ile restore edilmiş bir kavite   |
| Mine        | 3      | Sadece mine dokusunda belirgin görsel değişiklikler; çürükle ilişkili renk değişikliği açıkça görülebilir; lokalize mine kaybı olabilir veya olmayabilir |
| Dentin      | 4      | Mine üzerinden görülebilir, dentinin iç yapısında çürük kaynaklı meydana gelen renk değişikliği; lokalize bir kayıp sergileyebilir veya sergilemeyebilir |
|             | 5      | Dentin dokusunda belirgin kavitasyon; pulpa odası etkilenmemiş   |
| Pulpa       | 6      | Pulpa odasına ulaşan belirgin bir kavitasyon veya sadece kök kısmı mevcut  |
| Apse/Fistül | 7      | Pulpa dokusu ile ilişkili bir sinüs yolu veya bir şişlik mevcut  |
| Dişin kaybı | 8      | Çürük nedeniyle çekilmiş dişler  |
| Diğer       | 9      | Diğer tanımlarla açıklanamayan durumlar  |

Fluorozis tespit edilen çocuklarda TF İndeksi (Thylstrup-Fejerskov Index) kullanılmıştır (Tablo 5). TF İndeksinin kullanılmasının temel amacı sularında yüksek oranda F bulunan bölgelerde görülen minedeki değişikliklerin Dean İndeksine oranla çok daha hassas bir sınıflandırma sistemi içinde değerlendirilmesidir. TF İndeksinin tüm skorlarında mine yapısında meydana gelen renklemeler önemsenmemektedir.

Bu nedenle değerlendirme sırasında minede meydana gelen dış kaynaklı renklemelere dikkat edilmemiştir. Değerlendirme yapmadan önce tüm dişler diş fırçaları yardımıyla temizlendi ve minede meydana gelen değişikliklerin daha kolay bir şekilde tespit edilebilmesi sağlandı.

**Tablo 5:** TF (Thylstrup-Fejerskov Index) İndeksi

| Skor | Orijinal Kriterler (Thylstrup-Fejerskov, 1978)  | Modifiye Edilen Kriterler (Fejerskov ve ark. 1988)   |
|------|---|--|
| 0    | Uzun bir süre kurutulduktan sonra normal translusentliğini sürdüren mine  | Yüzeyi silinip kurutulduktan sonra parlak ve kremi beyaz kalan normal translusent mine   |
| 1    | Perikimatalara uyumlu bir şekilde lokalize olmuş dar beyaz çizgiler   | İnce beyaz opak çizgiler perikimataların pozisyonlarına uygun olarak diş yüzeyi boyunca görülürler. Bazı durumlarda dişlerin insizal kenarları veya kaspalarında ince bir kar şapkası görünümü olabilmektedir.   |
| 2    | <b>Düz Yüzeyler:</b><br>Perikimataları takip eden daha belirgin opak çizgiler mevcuttur. Bazen birbirine komşu bu çizgiler birleşebilmektedir.<br><b>Oklüzal Yüzeyler:</b><br>2 mm' den daha az çapa sahip seyrek opak alanlar ve kasp tepelerinde belirgin opak alanlar mevcuttur. | Dişin tüm yüzeyi boyunca yer alan, daha belirgin ve sık olan opak beyaz çizgiler birleşen küçük bulutsu alanlar yaratmaktadır. İnsizal kenarlarda ve kasp tepelerinde kar şapkası görüntüsü daha sık olmaktadır. |
| 3    | <b>Düz Yüzeyler:</b><br>Birleşen ve düzensiz görüntü sergileyen opak bulutumsu alanlar mevcuttur. Opak alanlar arasında perikimatalar belirgin bir şekilde görülebilmektedir.   | Beyaz opak çizgilerde birleşmeler görülmektedir ve opak bulutumsu alanlar genişleyerek yüzeyin büyük bir bölümüne yayılmaktadır. Bulutumsu alanlar arasından beyaz çizgiler görülebilmektedir.                   |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p><b>Oklüzal Yüzeyler:</b><br/>Birleşen opak alanlar neredeyse normal görünürler ancak genellikle opak bir mine çerçevesi ile çevrilidirler.</p>  |   |
| 4 | <p><b>Düz Yüzeyler:</b><br/>Tüm yüzey belirgin bir opasite veya tebeşirimsi beyaz bir görünüm sergilemektedir. Yüzeyin aşınmadan etkilenmiş bölümleri daha az etkilenmiş görünür.</p> <p><b>Oklüzal Yüzeyler:</b><br/>Tüm yüzey belirgin bir opasite gösterir. Dişin sürmesinden kısa bir süre sonra sık sık aşınmalar gözlenir.</p> | Tüm yüzey belirgin bir opasite veya tebeşirimsi beyaz görünüm sergilemektedir.  |
| 5 | <p><b>Düz ve Oklüzal Yüzeyler:</b><br/>Bütün yüzey belirgin bir opasite ile beraber minenin en dış tabakasında çapı 2 mm' den az fokal kayıplar (pitler) görülmektedir.</p>  | Bütün yüzey opaktır ve yuvarlak pitler içermektedir. Pitlerin çapı 2 mm' den azdır.   |
| 6 | <p><b>Düz Yüzeyler:</b><br/>Pitler vertikal genişliği 2 mm' den az olacak şekilde düzenli olarak yatay şekilde sıralanmıştır.</p> <p><b>Oklüzal Yüzeyler:</b><br/>3 mm' den az çapta mine kayıpları görülmektedir. Belirgin aşınmalar mevcuttur.</p>   | Vertikal yüksekliği 2 mm' yi aşmayan küçük pitlerin sık sık opak yapıda bantlar oluşturacak şekilde birleştikleri görülmektedir. Bu skorda ayrıca kaspalarda yüzeyel minede aşınmalar görülmektedir ve hasar sonucu vertikal boyut kaybı 2 mm' den az olmaktadır. |
| 7 | <p><b>Düz Yüzeyler:</b><br/>Tüm yüzeyin yarısından daha azını içeren minenin en dış tabakasının kaybı mevcuttur.</p> <p><b>Oklüzal Yüzeyler:</b><br/>Birleşen pitler ve aşınma nedeniyle diş morfolojisinde değişimler meydana gelmiştir.</p>  | Düzensiz alanlarda minenin en dış tabakasının, yüzeyin yarısından azını içeren kaybı mevcuttur. Kalan mine yapısı opak görünümündedir.  |



|          |   |  |
|----------|---|--|
| <b>8</b> | <p><b>Düz ve Oklüzal Yüzeyler:</b><br/>Yüzeyin yarısından fazlasını içeren minenin dış tabakasının kaybı</p>  | <p>Minenin en dış tabakasının kaybı, yüzeyin yarısından fazlasını içermektedir. Kalan mine yapısı opak görünümündedir.</p>   |
| <b>9</b> | <p><b>Düz ve Oklüzal Yüzeyler:</b><br/>Yüzeyin anatomik görünümünü değiştirecek şekilde minenin büyük bir kaybı söz konusudur.<br/>Servikal bölgede neredeyse hiç etkilenmemiş minenin olduğu sık sık not edilmektedir.</p> | <p>Minenin en dış tabakasında meydana gelen önemli derecede kayıp yüzeyin veya dişin anatomik şeklinin değişmesine neden olmuştur. Servikal bölgede opak yapıda mine sık sık not edilmektedir.</p> |

### 5.3. Toplanan Su ve Tükürük Örneklerinin Analizi

Edirne ilinin ilçe ve köylerinden 1.5 ml' lik kapaklı eppendorf tüplerine (ISALOB mikrosantrifüj tüp) toplanan su örneklerinin fluor değeri M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Anabilim Dalı' nda iyon spesifik F elektrodu (Orion 9609BNWP Fluoride Combination Electrode, Thermo Scientific) kullanılarak tespit edilmiştir.

Fluor değeri ölçümüne geçilmeden önce iyon spesifik F elektrodunun (Orion 9609BNWP Fluoride Combination Electrode, Thermo Scientific) kalibrasyonu gerçekleştirildi. Kalibrasyon için aşağıda yer alan aşamalar takip edildi:

- 0.1 M F içeren solüsyondan ayarlanabilir otomatik pipet (RAININ Classic Pipette) yardımıyla 1 ml solüsyon mezüre alındı.
- 1 ml F solüsyonu üzerine 99 ml saf su eklenerek  $10^{-3}$  M F içeren solüsyon elde edildi.
- $10^{-3}$  M F içeren solüsyondan 1 ml alınarak tekrar mezür yardımıyla 9 ml saf su eklenerek  $10^{-4}$  M F içeren solüsyon elde edildi.
- $10^{-4}$  M F içeren solüsyondan 1 ml alınarak saf su ilavesi ile 1/10 oranında seyreltme yapılarak  $10^{-5}$  ve  $10^{-6}$  M F içeren solüsyonlar elde edildi.
- En düşük derişime sahip olan solüsyon olan  $10^{-6}$  M F (0.019 ppm) içeren solüsyondan 1 ml alınarak üzerine 1 ml TİSAB II (Total Ionic Strength Adjustment Buffer, Orion Ionplus Application Solution) solüsyonu eklendi. Elektrodun ucu karışımın yer aldığı tüpün içine koyularak kalibrasyon işlemine başlandı.

- Sırasıyla  $10^{-5}$  M F (0.19 ppm),  $10^{-4}$  M F (1.9 ppm) ve  $10^{-3}$  M F (19 ppm) içeren solüsyonlardan da birer ml alınarak üzerlerine birer ml TİSAB II solüsyonu eklenip F ppm değerleri girilerek elektrodun 4 noktada kalibrasyonu tamamlandı.
- Kalibrasyon sonucu elde edilen slope değerinin ideal değer olan -54 ile -60 arasında olmasına dikkat edildi. -54 ile -60 arasında olmayan slope değerleri elde edildiğinde kalibrasyon işlemi tekrarlandı.

Ölçüm için vidalı kapaklı santrifüj tüpleri (ISOLAB santrifüj tüp) içerisine ayarlanabilir otomatik pipet (RAININ Classic Pipette) kullanılarak 1 ml su/tükürük örneği ve 1 ml TİSAB II (Total Ionic Strength Adjustment Buffer, Orion Ionplus Application Solution) solüsyonu eklendi ve karışımın birbirine geçmesi için çalkalanarak kalibre edilmiş elektrot yardımıyla ölçümler yapıldı.



**Resim 1:** Fluor analizi yapılırken kullanılan materyaller



**Resim 2:** Su ve tükürük örneklerinin kalibrasyonu

#### **5.4. Dental Fluorozisli Çocuklarda Aquaporin Geninin İncelenmesi**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16/22 karar numarası ile onay verilen “İçme Suyundaki Fluoridin Çocuklarda Çürük Önleyici Etkisi ile Dental Fluorozis Dengesinin Değerlendirilmesi” isimli çalışma için alınan kanlardan kalan kan örnekleri çalışmamızda kullanılmıştır. Daha önceden alınan kanların alınma prosedürü aşağıdaki gibidir:

Kan alma sırasına uygun olarak önce 5 ml' lik sarı kapaklı tüplere (BD Vacutainer® SST™ II Advance), daha sonra etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren 2 ml' lik mor kapaklı tüplere (BD Vacutainer® Plus Plastic K<sub>2</sub>EDTA Tubes) kan alındı.

İlk olarak 5 ml' lik sarı tüpe alınan kan örneğinin tüpte yer alan jel ile karışması sağlandı. Daha sonra 1300-2000 x g devir aralığında 10 dakika boyunca santrifüj edilerek serumun kandan ayrılması sağlandı. Elde edilen serum örneği 2 adet 2 ml' lik mikrosantrifüj tüpüne pipet yardımıyla eşit olarak bölündü. Mor kapaklı tüplere alınan kan örnekleri içerisindeki kan hücrelerine zarar vermeyecek şekilde 8-10 kez yavaşça çevrilerek saklanmak üzere serum örnekleri ile birlikte -80° C' de dondurucuya alındı.

#### **5.4.1. DNA izolasyonu**

- İlk aşamada mor kapaklı tüplerde (BD Vacutainer® Plus Plastic K<sub>2</sub>EDTA Tubes) yer alan kan örnekleri ısı banyosuna (55° C) yerleştirildi.
- 2 ml' lik kan örneklerinden pipet yardımıyla 200 µl alınarak steril mikrosantrifüj tüplerine konuldu.
- Örnekler 20 µl "Proteinase K" eklendi.
- 20 µl "RNase A" eklenerek iyice karışması için örnekler hafifçe sallanarak, oda sıcaklığında 2 dakika inkubasyon cihazına bırakıldı.
- 200 µL "PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer" solüsyonu eklenerek homojen bir solüsyon elde etmek amacıyla iyice sallandı.
- Proteinlerin sindirimini sağlamak amacıyla örnekler 55° C' de 30 dakika boyunca inkubasyon cihazına bırakıldı.
- İnkubasyon cihazından alınan örnekler 200 µL 96-100% etanol eklenerek homojen bir karışım elde edilebilmesi için 5 saniye boyunca iyi bir şekilde karıştırıldı.
- İkinci aşamaya geçmeden önce oda sıcaklığında "PureLink® Genomic Wash Buffer 1 ve PureLink® Genomic Wash Buffer 2" solüsyonlarına etanol eklenerek karışmaları sağlandı ve etanol eklenmiş solüsyonlar işaretlendi.
- "PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer" ve etanol ile hazırlanmış olduğumuz solüsyon "PureLink® Spin Column" a" eklenerek oda sıcaklığında 1 dakika boyunca 10.000 × g devirde santrifüj edildi.

- Santrifüj sonrası örnekler temiz ve yeni bir ‘‘PureLink® Collection Tube’ a’’ yerleştirildi.
- Etanol ile hazırlanmış 500 µl ‘‘Wash Buffer 1’’ solüsyonu tüpe eklenerek 10.000 × g devirde 1 dakika boyunca santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası örnekler temiz ve yeni bir ‘‘PureLink® Collection Tube’ a’’ yerleştirildi.
- Etanol ile hazırlanmış 500 µl ‘‘Wash Buffer 2’’ solüsyonu tüpe eklenerek maksimum devirde 3 dakika boyunca santrifüj edildi.
- Eski tüp değiştirilerek DNA örnekleri yeni tüpe aktarıldı. Bu yıkama işlemleri sonucunda protein ve RNA’ lar uzaklaştırıldı.
- 1.5 ml’ lik mikrosantrifüj tüplerine alınan DNA örnekleri ‘‘PureLink® Genomic Elution Buffer’’ solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 1 dakika inkubasyon cihazına bırakıldı. Ardından 1 dakika boyunca maksimum hızda santrifüj edilerek saf DNA elde edildi.
- 60 µl miktarında elde edilen DNA örnekleri kısa süre içerisinde hemen kullanılmayacağı için +4° C yerine -20° C saklama koşullarında muhafaza edildi.



**Resim 3:** DNA izolasyonu sırasında kullanılan ‘‘Proteinase K’’, ‘‘RNase A’’ ve ‘‘PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer’’ solüsyonu.



**Resim 4:** Santrifuj cihazı

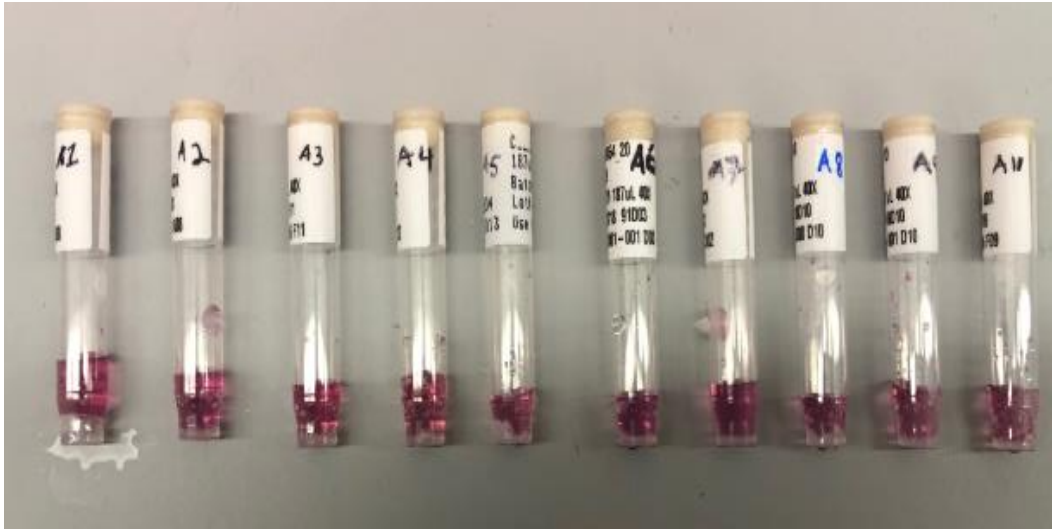
#### **5.4.2. İzole edilen DNA' ların SNPs analizi**

İzole edilen DNA' ların ilgili gen bölgelerinin SNPs analizi "University of Pittsburg School of Dental Medicine-Department of Oral Biology" bölümünde Profesör Alexandre Rezende Vieira gözetiminde gerçekleştirildi.

Reaksiyon basamaklarına geçmeden önce örneklerin DNA miktarını tayin etmek amacıyla absorpsiyon yöntemine dayanan spektrofotometre (NanoDrop 1000 Spectrophotometer, Thermo Scientific) (Resim 5) yardımıyla ölçümler yapıldı.

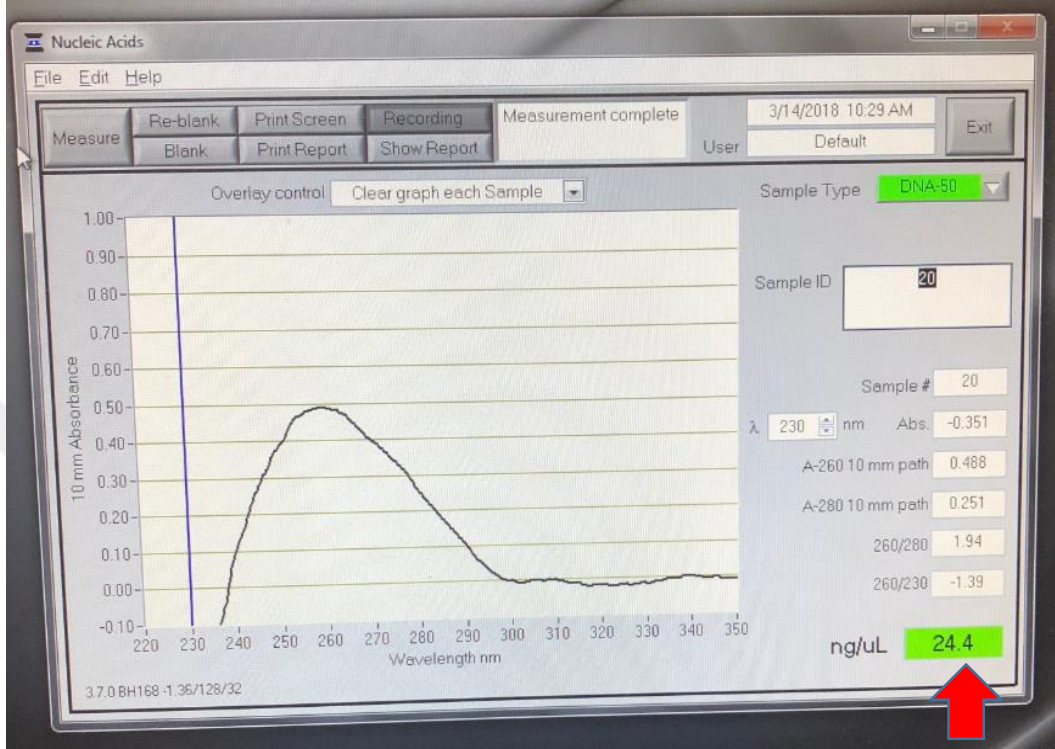


**Resim 5:** Spektrofotometre (NanoDrop 1000 Spectrophotometer, Thermo Scientific)



**Resim 6:** Çalışmamızda kullanılan SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) örnekleri

- Spektrofotometre yardımıyla belirlenen DNA miktarlarına (Resim 7) uygun olarak DNA' lar buffer solüsyonu eklenerek dilüe edildi.



**Resim 7:** Spektrofotometre yardımıyla örneklerin DNA miktarının (Kırmızı ok) gösterilmesi

- Reaksiyonda kullanacağımız "Reaction Mix" karışımı aşağıdaki oranlara uygun olarak hazırlandı:
  - Master Mix- 1.5 µl X 40
  - 40X SNP- 0.037 µl X 40
  - Distile su- 0.462 µl X 40
  - Total= 2 µl (Bir bölme için ayrılan örnek miktarı)
- Araştırma için kullanılan kalıpta her bir bölmeye hazırlanan reaksiyon karışımından 2 µl eklenip üzerine 1 µl DNA örneği konuldu. Negatif kontrol grubu oluşturmak amacıyla 4 adet bölmeye 2 µl reaksiyon karışımından eklenip üzerine DNA yerine 1 µl distile su konuldu.
- Hazırlanan DNA içeren karışımları ve negatif kontrol grubunu içeren kalıbın üzerine şeffaf optik film plastik bir spatula yardımı ile bastırılarak tam olarak



adaptasyonu sağlandı. Açıkta kalan boşluklarda yer alan örneklerin buharlaşma riski olduğundan optik filmin kalıp üzerinde merkezi olarak bütün boşlukları örtecek şekilde yerleştirilmesine dikkat edildi.

- Örnekler sırasıyla; 95° C’ de 10 dakika, 92° C’ de 15 saniyelik 40 devir ve 60° C’ de 1 dakika boyunca PCR (Polymerase Chain Reaction) basamaklarının gerçekleştirileceği cihaza (DNA Engine Tetrad® 2 Peltier Thermal Cycler) (Resim 8) alındı.



**Resim 8:** Polimeraz Zincir Reaksiyon (DNA Engine Tetrad® 2 Peltier Thermal Cycler) Cihazı

- PCR devam ederken Real Time Machine (ABI Prism QuantStudio 6 Flex, Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazına (Resim 9) bağlı bilgisayarda ‘‘SDS 2.2.2’’ programı açıldı.



**Resim 9:** Real Time Machine (ABI Prism QuantStudio 6 Flex, Applied Biosystems, Foster City, CA) Cihazı

- Programda yeni bir dosya açılarak kalıbımızın tipi (384 veya 96) seçildi ve ‘‘Allelic Discrimination’’ ve ‘‘Blank Template’’ seçenekleri işaretlenerek, termal cihazdan çıkan kalıbımızın cihazın tutucu kolu ile eşleşmesi sağlandı.
- Negatif kontrol grubunun işaretlendiğinden emin olunarak kalıbımız üzerinde yer alan her bir boşluktaki örneğin ismi girildi.
- Sayfanın altında yer alan ‘‘Add Marker’’ tıklanarak kullandığımız SNP’ nin ismi seçildi ve ‘‘Copy to Plate’’ bölümü tıklanarak kalıbımızda incelenecek SNP çeşidi seçilmiş oldu.
- ✚ Minör allel sıklığı, gen yapısı ve bağlantı dengesizliği ilişkileri temel alınarak 10 Aquaporin SNP’ si (Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), rs10875989, rs1996315, rs2878771, rs296763, rs461872, rs3759129, rs3741559, rs467323, rs17159702 ve rs3736309) genotiplendirildi.
- ✚ Genotiplendirilen 10 Aquaporin SNP’ si aşağıdaki gibidir:
  - AQP 2 → rs10875989 → C/T
  - AQP 6 → rs1996315 → A/G
  - AQP 2 → rs2878771 → C/G
  - AQP 5 → rs296763 → C/G
  - AQP 2 → rs461872 → A/G
  - AQP 5 → rs3759129 → A/C
  - AQP 2 → rs3741559 → A/G

AQP 2 → rs467323 → C/T

AQP 1 → rs17159702 → C/T

AQP 5 → rs3736309 → A/G

- ✚ Bu SNP' ler Taqman Chemistry otomatik dizi bulma enstrümanları (ABI Prism QuantStudio 6 Flex, Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanılarak genotiplendirildi.
- ✚ Ayarlar ve reaksiyonlar "Applied Biosystems" (Applied Biosystems, Foster City, CA.) tarafından sağlandı.
- ✚ Genotip ve allel dağılımındaki sapmaların test edilebilmesi amacıyla Hardy-Weinberg denge testleri kullanıldı.

### 5.5. Serum Örneklerinin Fluor Analizi

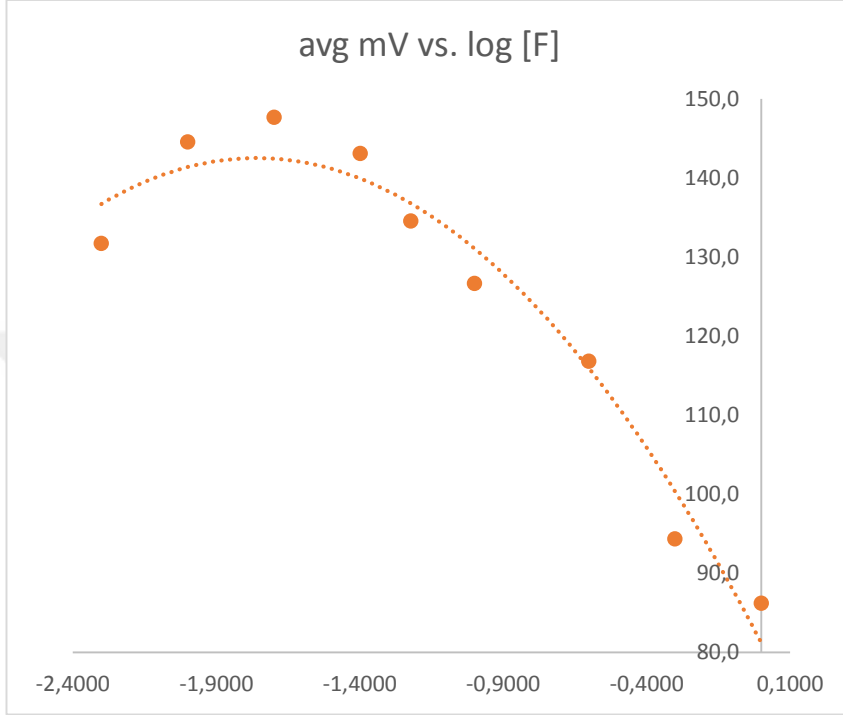
Derin dondurucuda  $-80^{\circ}\text{C}$ ' de bekletilen 2 ml' lik serum örnekleri yurtdışına transfer edildikten sonra örneklerin fluor analizi biyolojik örnekler için kullanılan difüzyon metodu ile "University of California San Francisco-Orofacial Sciences" bölümü laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Analiz için gereken standart solüsyonları kullanılarak fluor elektrodunun kalibrasyonu yapıldı. Difüzyon analizi için plastik petri kabına 1 ml serum örneği, 2 ml distile su ve 0,075N NaOH solüsyonundan 50  $\mu\text{l}$  eklendi. Kapağı ile sıkıca kapatıldı. İnce bir tel yardımıyla petri kabının kapağının üzerinde küçük bir delik açıldı. Bu delikten 3.0N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ile satüre edilmiş 1ml HMDS (Heksametildisiloksan) solüsyonu katılarak anında delik vazelinle kapatıldı. Daha sonra kutu hafifçe sallanarak karıştırıldı. 16-24 saat oda sıcaklığında standart ile örneklerin difüze olması için beklendi.

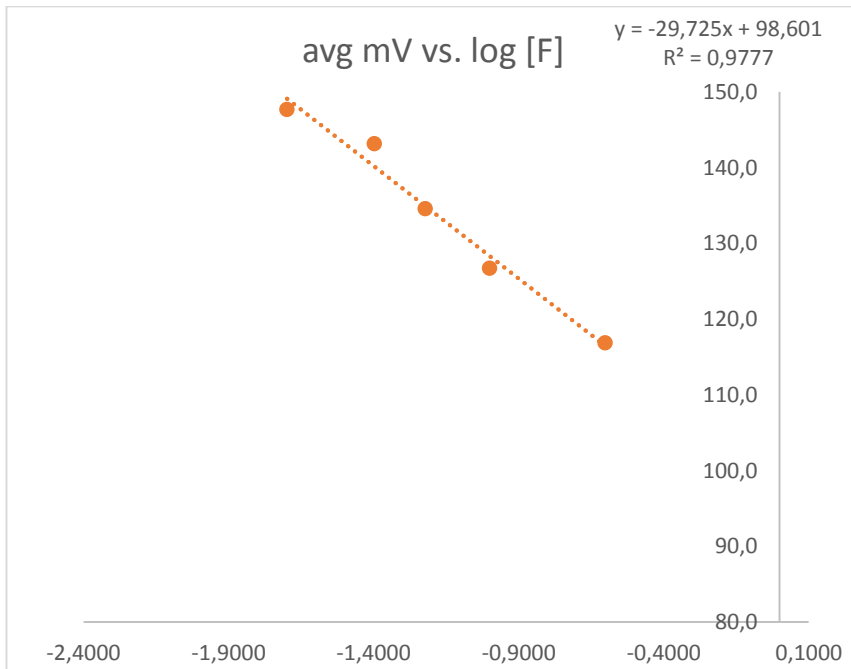
Difüzyon sonrasında petri kabının kapağı açılarak 0.2M asetik asitten 25  $\mu\text{l}$  eklendi. Pipet 100  $\mu\text{l}$ ' ye ayarlanarak hazırlanan solüsyondan (NaOH+Asetik Asit) 100  $\mu\text{l}$  alındı ve üzerine 100  $\mu\text{l}$  TİSAB II (Total Ionic Strength Adjustment Buffer, Orion Ionplus Application Solution) solüsyonu eklendi.

Hazırlanan karışımlar fluor elektroduna götürülerek mV cinsinden karışımların fluor değerleri ölçüldü.

Şekil 5 ve 6 da görülen eğriler üzerinde mV değerlerinin karşılığı olan log değerleri saptandı. Daha sonra bu değerler lineer hesaplama için  $y = -29,725x + 98,601$  formülü ile polinomial hesaplama için  $y = -8,5614x^2 - 52,373x + 84,351$  formülü ile mg/L (ppm) cinsinden bulundu.



Şekil 5: Polinomial hesaplama için kullanılan standart eğrisi



Şekil 6: Lineer hesaplama için kullanılan standart eğrisi

## 5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Ölüm güvenirliğini belirlemede Sınıf içi Korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 6. BULGULAR

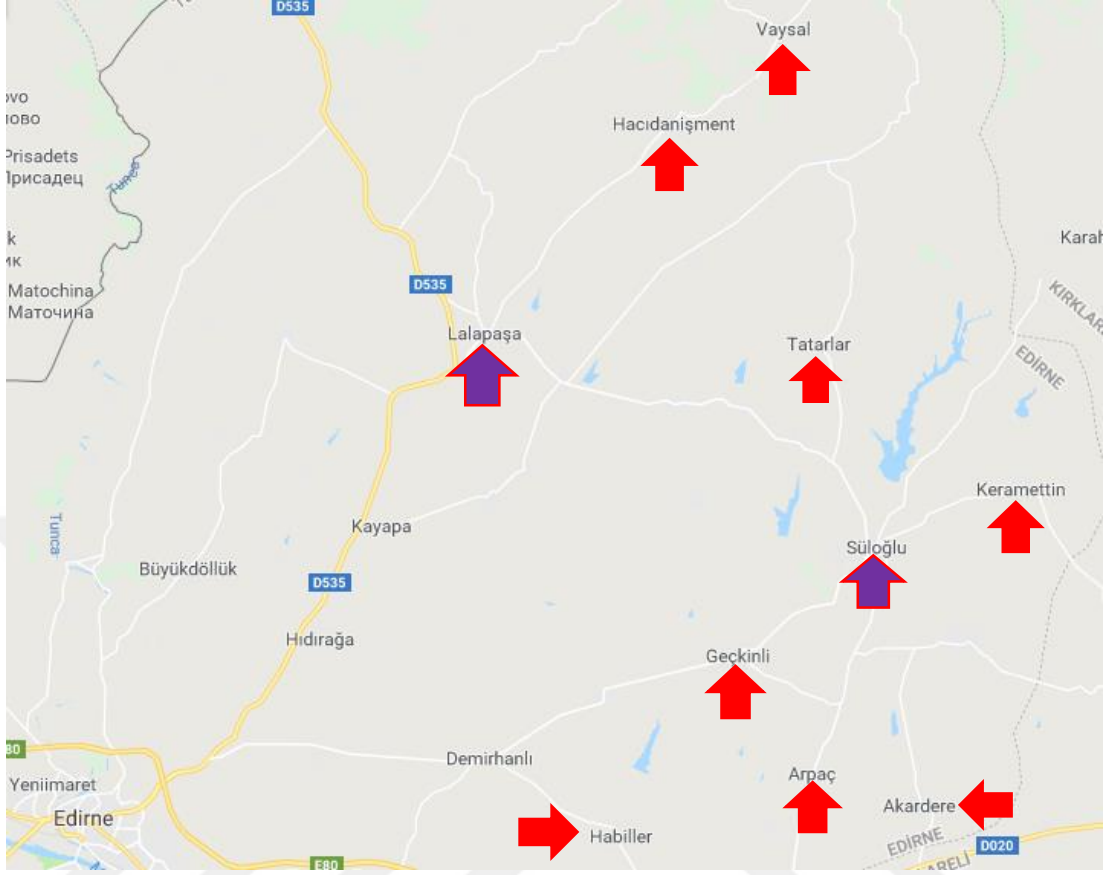
### 6.1. Su Örneği Alınan Köylerin Fluor Değerine Göre Dağılımı

Edirne' nin Lalapaşa ve Süloğlu ilçelerinde toplam 33 köyden içme suları toplanarak, bunlarda bulunan fluor miktarları ölçülmüştür (Tablo 6). Ölçülen miktarlar 0,031 ppm ile 2,39 ppm arasında değişmektedir. Fluor miktarlarına göre bölge 4 farklı gruba ayrılmıştır:

1. Fluor Grubu: Sularında 0,3 ppm ve daha az miktarda fluor bulunan yerler (16 köy)
2. Fluor Grubu: Sularında 0,3-0,5 ppm düzeyinde fluor bulunan yerler (2 ilçe ve 8 köy)
3. Fluor Grubu: Sularında 0,5-1,19 ppm düzeyinde fluor bulunan yerler (8 köy)
4. Fluor Grubu: Sularında 2,39 ppm düzeyinde fluor bulunan Hanlıyenice Köyü

**Tablo 6:** İlçe ve köylerin sularının fluor ppm değerlerine göre dağılımı

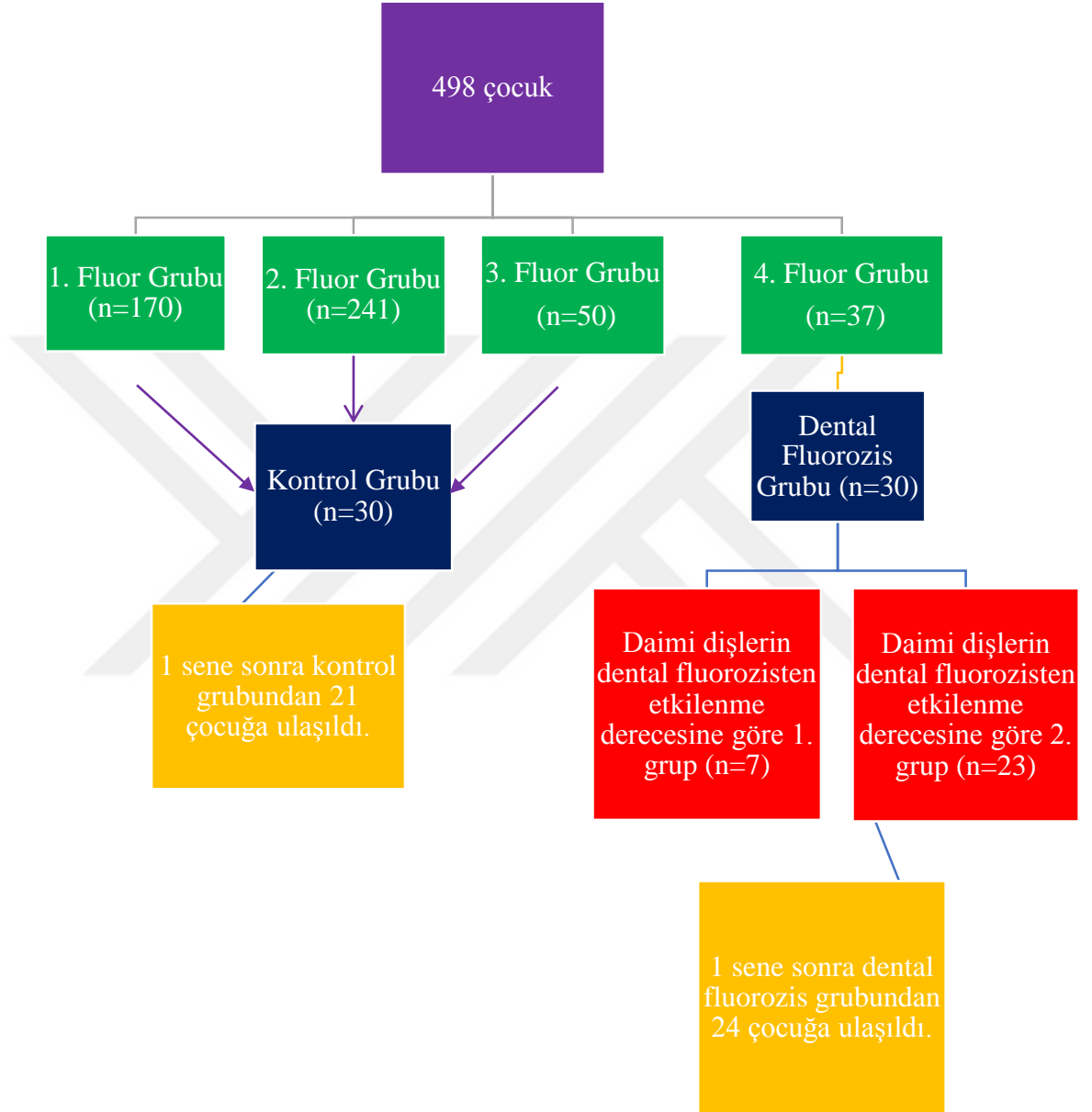
| 1.Fluor Grubu= ≤ 0,3 ppm |                 | 2.Fluor Grubu= 0,3-0,5 ppm |                 | 3.Fluor Grubu= 0,5-1,19 ppm |                     | 4.Fluor Grubu= 2,39 ppm |
|--------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|
| ömeroba                  | 0,031           | bostanlı                   | 0,334           | akardere                    | 0,644               | Hanlıyenice             |
| vaysal                   | 0,041           | domurcalı                  | 0,404           | arpaç                       | 0,644               |                         |
| hamzabeyli               | 0,043           | keramettin                 | 0,437           | geçkinli                    | 1,19                |                         |
| kalkansöğüt              | 0,052           | sülecik                    | 0,314           | habiller                    | 0,578               |                         |
| çömlekkakpınar           | 0,137           | süloğlu                    | 0,318           | hasköy                      | 0,578               |                         |
| s.danişment              | 0,140           | taşlısekban                | 0,314           | küküler                     | 0,644               |                         |
| doğanköy                 | 0,142           | büyünlü                    | 0,317           | musulça                     | 0,644               |                         |
| hacidanışment            | 0,148           | lalapaşa                   | 0,318           | hacılar                     | 0,566               |                         |
| küçünlü                  | 0,191           | ortakçı                    | 0,353           |                             |                     |                         |
| demirköy                 | 0,208           | taşlımüsellim              | 0,364           |                             |                     |                         |
| çömlekköy                | 0,224           |                            |                 |                             |                     |                         |
| sinanköy                 | 0,225           |                            |                 |                             |                     |                         |
| kavaklı                  | 0,271           |                            |                 |                             |                     |                         |
| tuğlalık                 | 0,271           |                            |                 |                             |                     |                         |
| uzunbayır                | 0,285           |                            |                 |                             |                     |                         |
| dombay                   | 0,298           |                            |                 |                             |                     |                         |
| Ortalama±<br>SS          | 0,169±<br>0,089 |                            | 0,347±<br>0,041 |                             | 0,686<br>±<br>0,193 |                         |



**Resim 10:** Çocukların yaşadığı ve su örneği toplanan bazı köylerin harita görüntüsü

## 6.2. Tarama Yapılan Tüm Çocukların Değerlendirilmesi

Çalışmamız iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm Edirne' nin yukarıda bildirilen 2 ilçesinin köylerinden taşınmalı eğitim ile okula taşınan 498 çocuk ile yapılmıştır. İkinci bölüm ise yüksek florur tespit edilen Hanlıyenice Köyü' nde bulunan 37 çocuktan çalışma için ailelerinden onay alınan 30' unun bir yıllık takibinden ve kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyette olup aynı okulda okuyan ancak Hanlıyenice Köyü dışında yaşayan 30 çocuktan oluşmaktadır (Şekil 7).

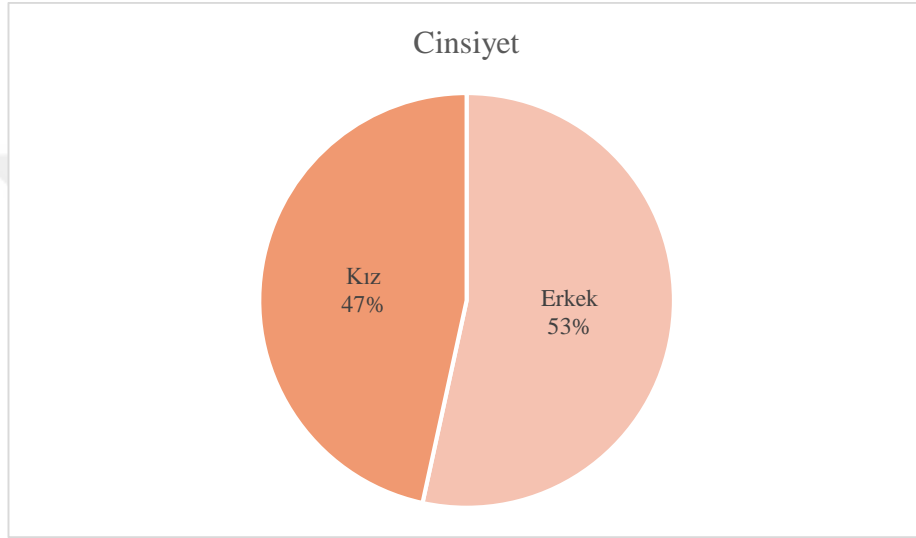


Şekil 7: Çalışmanın bölümlerini gösteren akış şeması

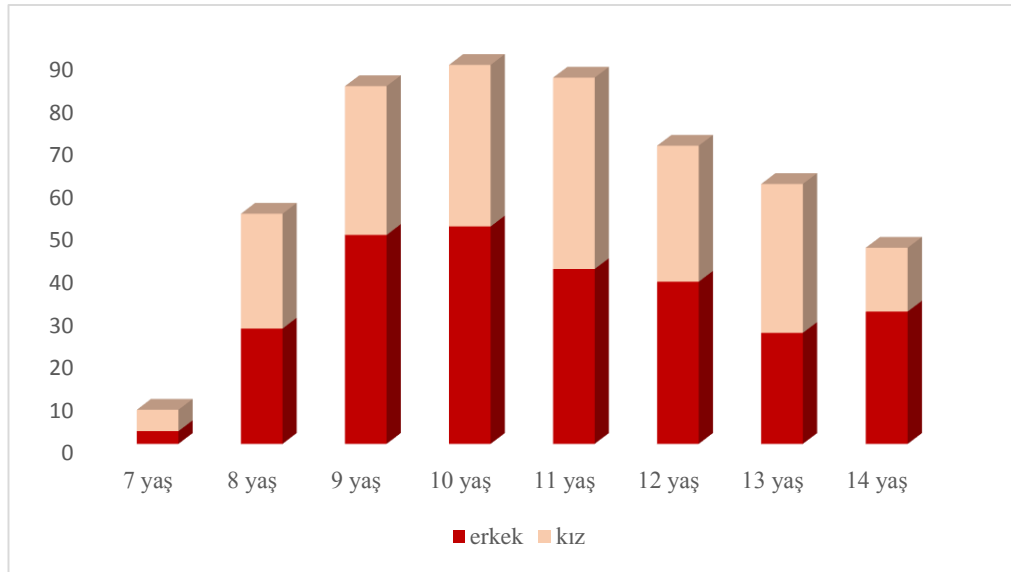


### 6.2.1. Çalışma grubundaki çocukların cinsiyet ve yaş dağılımı

Edirne' nin Lalapaşa ve Süloğlu ilçelerindeki okullara taşınan, yaşları 7-14 arasında olan toplam 498 çocuk çalışma kapsamına alındı. Çocukların 266' sı erkek (% 53,41), 232' si kız (% 46,59) idi (Şekil 8). Erkeklerin ortalama yaşı  $10,77 \pm 1,91$ ; kızların ortalama yaşı  $10,72 \pm 1,9$  olarak tespit edilmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,935$ )(Tablo 7).



Şekil 8: Cinsiyet dağılımı



Şekil 9: Yaş ve cinsiyet dağılımı

**Tablo 7:** Kız ve erkeklerin yaş ortalamaları ve istatistiksel incelenmesi

| Yaş | Ort±SS<br>Median (IQR) | Erkek<br>n:266          | Kız<br>n:232           | p+ |
|-----|------------------------|-------------------------|------------------------|----|
|     |                        | 10,77±1,91<br>11 (9-12) | 10,72±1,9<br>11 (9-12) |    |

†Bağımsız t testi +Ki Kare testi

**6.2.2. Anket cevaplarına göre dişlenme dönemlerinin dağılımı**

Çocuklar dişlenme (dentisyon) durumlarına göre erken karışık dişlenme, geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tablo 8' de dişlenme gruplarına göre ayrılan çocukların cinsiyet, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre sayılarının ve yüzdelerinin dağılımı görülmektedir.

**Tablo 8:** Dişlenme gruplarının cinsiyet, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre dağılımları

|                                   |                    | Erken<br>Karışık<br>Dişlenme<br>n:146 |              | Geç<br>Karışık<br>Dişlenme<br>n:183 |        | Daimi<br>Dişlenme<br>n:169 |        | p+     |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------|----------------------------|--------|--------|
|                                   |                    | <b>Cinsiyet</b>                       | <b>Erkek</b> | 79                                  | 54,11% | 104                        | 56,83% |        |
|                                   | <b>Kız</b>         | 67                                    | 45,89%       | 79                                  | 43,17% | 86                         | 50,89% |        |
| <b>Doğum Yeri</b>                 | <b>Edirne</b>      | 117                                   | 80,14%       | 146                                 | 79,78% | 140                        | 82,84% | 0,735  |
|                                   | <b>Edirne Dışı</b> | 29                                    | 19,86%       | 37                                  | 20,22% | 29                         | 17,16% |        |
| <b>Su Tüketim Kaynağı</b>         | <b>Çeşme Suyu</b>  | 66                                    | 45,21%       | 103                                 | 56,91% | 92                         | 54,44% | 0,031  |
|                                   | <b>Aritma Suyu</b> | 46                                    | 31,51%       | 51                                  | 28,18% | 58                         | 34,32% |        |
|                                   | <b>Şişe Suyu</b>   | 34                                    | 23,29%       | 27                                  | 14,92% | 19                         | 11,24% |        |
| <b>Diş Hekimine Gidip-Gitmeme</b> | <b>Gidenler</b>    | 38                                    | 54,29%       | 65                                  | 60,19% | 85                         | 65,38% | 0,301  |
|                                   | <b>Gitmeyenler</b> | 32                                    | 45,71%       | 43                                  | 39,81% | 45                         | 34,62% |        |
| <b>Diş Fırçalama Alışkanlığı</b>  | <b>Aynı Gün</b>    | 56                                    | 38,62%       | 39                                  | 21,31% | 25                         | 14,79% | 0,0001 |
|                                   | <b>1 Gün Önce</b>  | 66                                    | 45,52%       | 76                                  | 41,53% | 65                         | 38,46% |        |
|                                   | <b>Nadiren</b>     | 23                                    | 15,86%       | 68                                  | 37,16% | 79                         | 46,75% |        |

+Ki Kare testi

Dişlenme gruplarının **Cinsiyet** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,342).

Dişlenme gruplarında Edirne doğumlu olan ve olmayan (**Doğum Yeri**) çocukların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,735).

Dişlenme gruplarının çeşme suyu, arıtma suyu ve şişe suyu kullanımına (**Su Tüketim Kaynağı**) göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,031). Erken karışık dişlenme grubunda **Şişe Suyu** kullanımı geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Dişlenme gruplarının **Diş Hekimine Gidip-Gitmeme** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,301).

Dişlenme gruplarının **Diş Fırçalama Alışkanlığı** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Erken karışık dişlenme grubunda **Aynı Gün** (Tarama yapılan sabah) fırçalama alışkanlığı geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

### 6.2.3. Anket cevaplarına göre cinsiyet dağılımı

**Tablo 9:** Erkek ve kız gruplarının yaş, dişlenme grubu, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre dağılımları

|                                   |                               | <b>Erkek</b> |        | <b>Kız</b>   |        | <b>p+</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------|--------|--------------|--------|-----------|
|                                   |                               | <b>n:266</b> |        | <b>n:232</b> |        |           |
| <b>Yaş</b>                        | <b>Ort±SS</b>                 | 10,77±1,91   |        | 10,72±1,9    |        | 0,935‡    |
|                                   | <b>Median (IQR)</b>           | 11 (9-12)    |        | 11 (9-12)    |        |           |
| <b>Dişlenme Grubu</b>             | <b>Erken Karışık Dişlenme</b> | 79           | 29,70% | 67           | 28,88% | 0,342     |
|                                   | <b>Geç Karışık Dişlenme</b>   | 104          | 39,10% | 79           | 34,05% |           |
|                                   | <b>Daimi Dişlenme</b>         | 83           | 31,20% | 86           | 37,07% |           |
| <b>Doğum Yeri</b>                 | <b>Edirne</b>                 | 217          | 81,58% | 186          | 80,17% | 0,690     |
|                                   | <b>Edirne Dışı</b>            | 49           | 18,42% | 46           | 19,83% |           |
| <b>Su Tüketim Kaynağı</b>         | <b>Çeşme Suyu</b>             | 141          | 53,21% | 120          | 51,95% | 0,557     |
|                                   | <b>Arıtma Suyu</b>            | 78           | 29,43% | 77           | 33,33% |           |
|                                   | <b>Şişe Suyu</b>              | 46           | 17,36% | 34           | 14,72% |           |
| <b>Diş Hekimine Gidip-Gitmeme</b> | <b>Gidenler</b>               | 96           | 60,00% | 92           | 62,16% | 0,697     |
|                                   | <b>Gitmeyenler</b>            | 64           | 40,00% | 56           | 37,84% |           |
| <b>Diş Fırçalama Alışkanlığı</b>  | <b>Aynı Gün</b>               | 58           | 21,89% | 62           | 26,72% | 0,061     |
|                                   | <b>1 Gün Önce</b>             | 104          | 39,25% | 103          | 44,40% |           |
|                                   | <b>Nadiren</b>                | 103          | 38,87% | 67           | 28,88% |           |

‡Bağımsız t testi +Ki Kare testi

Tablo 9’ da erkek ve kız gruplarının yaş, dişlenme grubu, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre sayılarının, standart sapmalarının, yüzdelerinin dağılımı görülmektedir.

Erkek ve kız gruplarının **Yaş Ortalamaları** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,935).

Erkek ve kız gruplarının **Dişlenme Grubu** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,342).

Erkek ve kız gruplarının Edirne doğumlu olan ve olmayanlarının (**Doğum Yeri**) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,690).

Erkek ve kız gruplarının çeşme suyu, arıtma suyu ve şişe suyu kullanımına (**Su Tüketim Kaynağı**) göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,557).

Erkek ve kız gruplarının **Diş Hekimine Gidip-Gitmeme** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,697).

Erkek ve kız gruplarının **Diş Fırçalama Alışkanlığı** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,061).

#### 6.2.4. Dişlenme gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı

Tablo 10’ da erken karışık dişlenme, geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme gruplarının CAST İndeksi skorlarının her birinin toplam diş sayısına (süt+daimi diş) bölünmesi ile elde edilen yüzdelerinin ortalama ve standart sapmalarının dağılımı görülmektedir.

**Tablo 10:** Dişlenme gruplarının CAST İndeksine göre dağılımları

| CAST SKORUNUN DAĞILIMI | Erken Karışık Dişlenme n:146           | Geç Karışık Dişlenme n:183 | Daimi Dişlenme n:169      | p†            |
|------------------------|--|----------------------------|---------------------------|---------------|
|                        | Ort±SS 0,7162±0,1541                   | 0,8089±0,1249              | 0,8744±0,1121             |               |
| CAST0%                 | Median 0,7083<br>(IQR) (0,5833-0,8333) | 0,8261<br>(0,75-0,9167)    | 0,8929<br>(0,8214-0,9623) | <b>0,0001</b> |
|                        | Ort±SS 0,0041±0,0285                   | 0,0026±0,0132              | 0,0057±0,0304             |               |
| CAST1%                 | Median 0<br>(IQR) (0-0)                | 0<br>(0-0)                 | 0<br>(0-0)                | 0,535         |
|                        | Ort±SS 0,0211±0,058                    | 0,0073±0,0236              | 0,0119±0,0315             |               |
| CAST2%                 | Median 0<br>(IQR) (0-0)                | 0<br>(0-0)                 | 0<br>(0-0)                | 0,206         |
| CAST3%                 | Ort±SS 0,0885±0,0876                   | 0,0750±0,0733              | 0,0665±0,0786             | <b>0,018</b>  |

|                        |               |               |               |               |               |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                        | <b>Median</b> | 0,0833        | 0,0741        | 0,0417        |               |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (0-0,1439)    | (0-0,125)     | (0-0,1071)    |               |
|                        | <b>Ort±SS</b> | 0,0590±0,0674 | 0,0439±0,065  | 0,0215±0,0422 |               |
| <b>CAST4%</b>          | <b>Median</b> | 0,0417        | 0             | 0             | <b>0,0001</b> |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (0-0,0842)    | (0-0,0526)    | (0-0,0357)    |               |
|                        | <b>Ort±SS</b> | 0,0570±0,0715 | 0,0405±0,0546 | 0,0123±0,0322 |               |
| <b>CAST5%</b>          | <b>Median</b> | 0,0417        | 0             | 0             | <b>0,0001</b> |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (0-0,087)     | (0-0,0833)    | (0-0)         |               |
|                        | <b>Ort±SS</b> | 0,0409±0,0639 | 0,0164±0,0383 | 0,0043±0,0134 |               |
| <b>CAST6%</b>          | <b>Median</b> | 0             | 0             | 0             | <b>0,0001</b> |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (0-0,0833)    | (0-0)         | (0-0)         |               |
|                        | <b>Ort±SS</b> | 0,012±0,0418  | 0,004±0,0159  | 0,003±0,0132  |               |
| <b>CAST7%</b>          | <b>Median</b> | 0             | 0             | 0             | <b>0,039</b>  |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (0-0)         | (0-0)         | (0-0)         |               |
|                        | <b>Ort±SS</b> | 0,0092±0,0297 | 0,0054±0,0221 | 0,0033±0,0129 |               |
| <b>CAST8%</b>          | <b>Median</b> | 0             | 0             | 0             | 0,332         |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (0-0)         | (0-0)         | (0-0)         |               |
|                        | <b>Ort±SS</b> | 3,45±2,6      | 2,76±2,12     | 2,31±2,38     |               |
| <b>Kavitesiz Çürük</b> | <b>Median</b> | 3             | 2             | 2             | <b>0,0001</b> |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (1-5)         | (1-4)         | (0-4)         |               |
|                        | <b>Ort±SS</b> | 3,23±2,94     | 1,71±1,85     | 0,91±1,41     |               |
| <b>DMFT</b>            | <b>Median</b> | 3             | 1             | 0             | <b>0,0001</b> |
|                        | <b>(IQR)</b>  | (0,75-5)      | (0-3)         | (0-2)         |               |

‡Kruskal Wallis Testi

**Tablo 11:** Grupların kendi aralarında CAST İndeksi skorlarının karşılaştırılması

| <b>Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi</b>              | <b>CAST0 (%)</b> | <b>CAST3 (%)</b> | <b>CAST4 (%)</b> | <b>CAST5 (%)</b> | <b>CAST6 (%)</b> | <b>CAST7 (%)</b> | <b>Kavitesiz Çürük</b> | <b>DMFT</b>   |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|---------------|
| <b>Erken Karışık Dişlenme / Geç Karışık Dişlenme</b> | <b>0,0001</b>    | 0,232            | <b>0,007</b>     | 0,077            | <b>0,0001</b>    | 0,059            | <b>0,028</b>           | <b>0,0001</b> |
| <b>Erken Karışık Dişlenme / Daimi Dişlenme</b>       | <b>0,0001</b>    | <b>0,008</b>     | <b>0,0001</b>    | <b>0,0001</b>    | <b>0,0001</b>    | <b>0,021</b>     | <b>0,0001</b>          | <b>0,0001</b> |
| <b>Geç Karışık Dişlenme / Daimi Dişlenme</b>         | <b>0,0001</b>    | 0,055            | <b>0,0001</b>    | <b>0,0001</b>    | <b>0,0001</b>    | 0,601            | <b>0,01</b>            | <b>0,0001</b> |

CAST% = CAST İndeksi skorlarının (0-9) toplam diş sayısına (süt ve daimi diş) bölünmesi ile oluşan yüzdeyi ifade etmektedir.

Dişlenme gruplarının **CAST0%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Erken karışık dişlenme grubunun **CAST0%** ortalamaları geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001), geç karışık dişlenme grubunun

**CAST0%** ortalamaları daimi dişlenme grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ) (Tablo 11).

Dişlenme gruplarının **CAST1%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,535$ ).

Dişlenme gruplarının **CAST2%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,206$ ).

Dişlenme gruplarının **CAST3%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,018$ ). Erken karışık dişlenme grubunun **CAST3%** ortalamaları daimi dişlenme grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,008$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 11) .

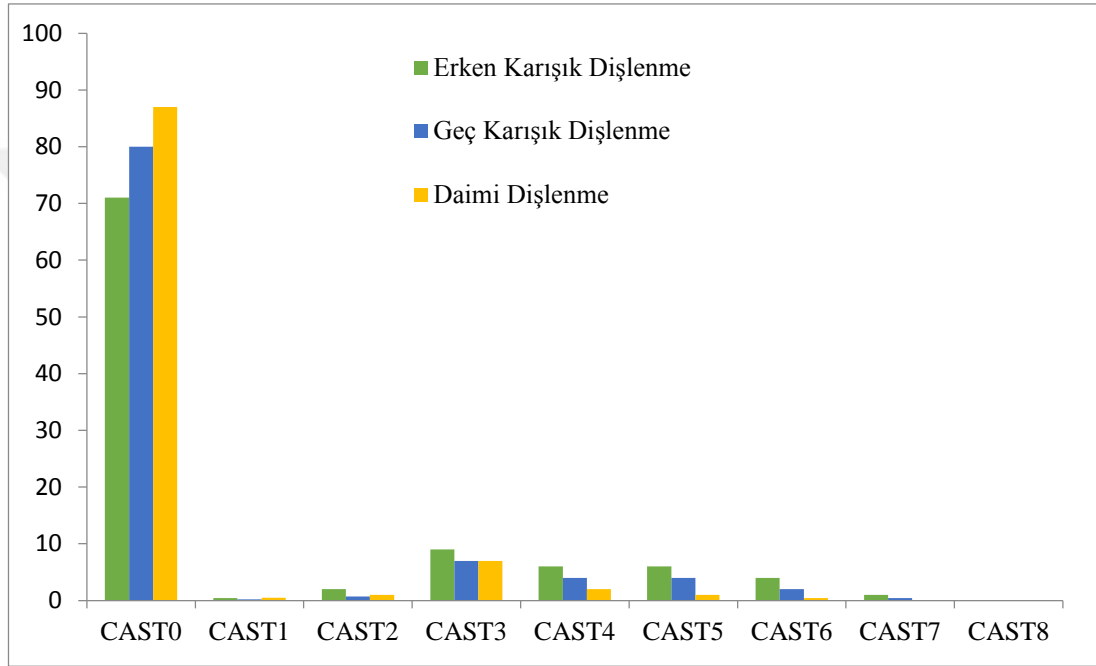
Dişlenme gruplarının **CAST4%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Erken karışık dişlenme grubunun **CAST4%** ortalamaları geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,007$ ,  $p=0,0001$ ), geç karışık dişlenme grubunun **CAST4%** ortalamaları daimi dişlenme grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ )(Tablo 11).

Dişlenme gruplarının **CAST5%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Daimi dişlenme grubunun **CAST5%** ortalamaları erken karışık dişlenme ve geç karışık dişlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,0001$ ), erken karışık dişlenme ve geç karışık dişlenme gruplarının **CAST5%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,077$ ) (Tablo 11).

Dişlenme gruplarının **CAST6%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Erken karışık dişlenme grubunun **CAST6%** ortalamaları geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), geç karışık dişlenme grubunun **CAST6%** ortalamaları daimi dişlenme grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ ) (Tablo 11) .

Dışlenme gruplarının **CAST7%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Daimi dışlenme grubunun **CAST7%** ortalamaları erken karışık dışlenme grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,021$ ), diğer dışlenme gruplarının **CAST7%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

Dışlenme gruplarının **CAST8%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,332$ ).



**Şekil 10:** Dışlenme gruplarının CAST İndeksi skorlarının dağılımı

Tablo 10’ da yer alan kavitesiz mine ve dentin çürüğü CAST3 ve CAST4 skorlarının toplamı olarak hesaplandı.

Dışlenme gruplarının kavitesiz mine ve dentin çürüğü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Erken karışık dışlenme grubunun kavitesiz mine ve dentin çürüğü ortalamaları geç karışık dışlenme ve daimi dışlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,028$ ,  $p=0,0001$ ), geç karışık dışlenme grubunun kavitesiz mine ve dentin çürüğü ortalamaları daimi dışlenme grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,01$ ) (Tablo 11). En fazla kavitesiz mine ve dentin çürüğü erken karışık dışlenme grubunda sonra geç karışık dışlenme grubunda, en düşük daimi dışlenme grubunda görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10’ da yer alan DMFT değeri CAST2, 5, 6, 7 ve 8 skorlarının toplamı olarak hesaplandı.

Dişlenme gruplarının DMFT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Erken karışık dişlenme grubunun DMFT ortalamaları geç karışık dişlenme ve daimi dişlenme gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), geç karışık dişlenme grubunun DMFT ortalamaları daimi dişlenme grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001) (Tablo 11). En yüksek DMFT değeri erken karışık dişlenme grubunda sonra geç karışık dişlenme grubunda, en düşük daimi dişlenme grubunda görülmüştür (Tablo 10).

#### 6.2.5. CAST İndeksi skorlarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 12’ de erkek ve kız gruplarının daimi ve süt dişi sayılarının ortalamaları ve standart sapmaları ile CAST İndeksi skorlarının her birinin toplam diş sayısına (süt+daimi diş) bölünmesi ile elde edilen yüzdelerinin ortalama ve standart sapmalarının dağılımı görülmektedir.

**Tablo 12:** Erkek ve kız gruplarının daimi ve süt dişi sayıları ile CAST İndeksi skorlarına göre dağılımları

|                         |                     | <b>Erkek<br/>n:266</b>    | <b>Kız<br/>n:232</b>      | <b>p†</b> |
|-------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|
| <b>Daimi Diş Sayısı</b> | <b>Ort±SS</b>       | 18,33±6,77                | 18,94±6,62                | 0,305     |
|                         | <b>Median (IQR)</b> | 16<br>(12-25,25)          | 19<br>(12-25)             |           |
| <b>Süt Dişi Sayısı</b>  | <b>Ort±SS</b>       | 6,15±5,33                 | 5,42±5,41                 | 0,145     |
|                         | <b>Median (IQR)</b> | 7<br>(0-11,25)            | 4<br>(0-11)               |           |
| <b>CAST0%</b>           | <b>Ort±SS</b>       | 0,8038±0,147              | 0,8041±0,1417             | 0,875     |
|                         | <b>Median (IQR)</b> | 0,8261<br>(0,7083-0,9167) | 0,8333<br>(0,7083-0,9167) |           |
| <b>CAST1%</b>           | <b>Ort±SS</b>       | 0,0038±0,0239             | 0,0044±0,0258             | 0,909     |
|                         | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(0-0)                | 0<br>(0-0)                |           |
| <b>CAST2%</b>           | <b>Ort±SS</b>       | 0,0136±0,0428             | 0,0121±0,0352             | 0,647     |
|                         | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(0-0)                | 0<br>(0-0)                |           |
| <b>CAST3%</b>           | <b>Ort±SS</b>       | 0,0718±0,0774             | 0,081±0,0825              | 0,228     |
|                         | <b>Median (IQR)</b> | 0,0501<br>(0-0,125)       | 0,0714<br>(0-0,125)       |           |



|                        |                     |                 |                 |       |
|------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-------|
| <b>CAST4%</b>          | <b>Ort±SS</b>       | 0,0379±0,0589   | 0,044±0,063     | 0,376 |
|                        | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(0-0,0455) | 0<br>(0-0,0817) |       |
| <b>CAST5%</b>          | <b>Ort±SS</b>       | 0,0382±0,0573   | 0,0329±0,057    | 0,083 |
|                        | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(0-0,0476) | 0<br>(0-0,0417) |       |
| <b>CAST6%</b>          | <b>Ort±SS</b>       | 0,021±0,0479    | 0,0177±0,041    | 0,541 |
|                        | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(0-0)      | 0<br>(0-0)      |       |
| <b>CAST7%</b>          | <b>Ort±SS</b>       | 0,0078±0,0329   | 0,0039±0,0145   | 0,556 |
|                        | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(0-0)      | 0<br>(0-0)      |       |
| <b>CAST8%</b>          | <b>Ort±SS</b>       | 0,0071±0,0256   | 0,0043±0,0178   | 0,246 |
|                        | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(0-0)      | 0<br>(0-0)      |       |
| <b>Kavitesiz Çürük</b> | <b>Ort±SS</b>       | 2,62±2,32       | 3,02±2,47       | 0,072 |
|                        | <b>Median (IQR)</b> | 2<br>(1-4)      | 2<br>(1-4)      |       |
| <b>DMFT</b>            | <b>Ort±SS</b>       | 2,05±2,44       | 1,69±2,13       | 0,095 |
|                        | <b>Median (IQR)</b> | 1<br>(0-3)      | 1<br>(0-3)      |       |

#### †Mann Whitney U testi

Erkek ve kız gruplarının **Daimi Diş Sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,305).

Erkek ve kız gruplarının **Süt Dişi Sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,145).

Erkek ve kız gruplarının **CAST0%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,875).

Erkek ve kız gruplarının **CAST1%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,909).

Erkek ve kız gruplarının **CAST2%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,647).

Erkek ve kız gruplarının **CAST3%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,228).

Erkek ve kız gruplarının **CAST4%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,376).

Erkek ve kız gruplarının **CAST5%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,083).

Erkek ve kız gruplarının **CAST6%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,541).

Erkek ve kız gruplarının **CAST7%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,556).

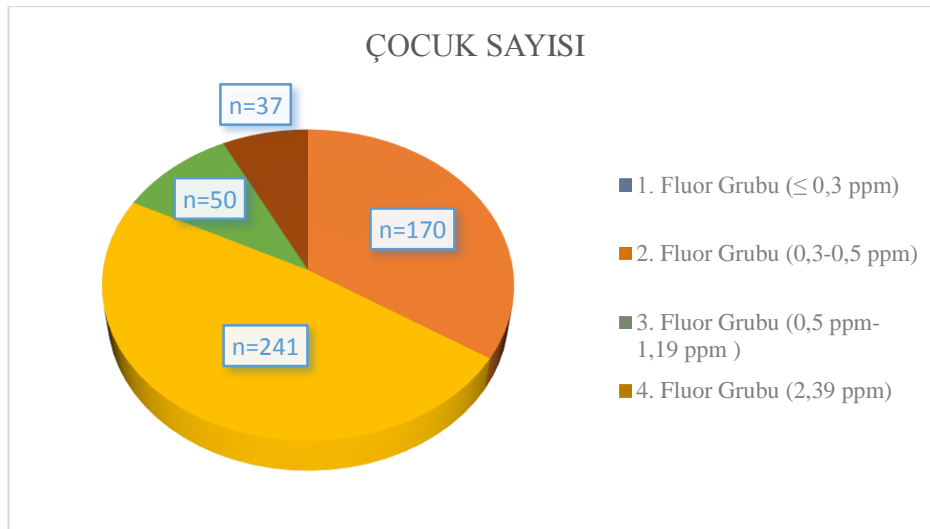
Erkek ve kız gruplarının **CAST8%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,246).

Erkek ve kız gruplarının **Kavitesiz Çürük** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,072).

Erkek ve kız gruplarının **DMFT** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,095).

#### 6.2.6. Fluor gruplarının anket cevaplarına göre dağılımı

Çalışmamızda yer alan çocuklar yaşadıkları yerdeki su fluor düzeyi temel alınarak; 0,3 ppm F' den düşük 1. fluor grubu, 0,3-0,5 ppm arası F değerine sahip 2. fluor grubu, 0,5-1,19 ppm arası F değerine sahip 3. fluor grubu ve 2,39 ppm F değerine sahip 4. fluor grubu (Hanlıyenice köyü) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Şekil 11' de gruplarda yer alan çocuk sayılarının dağılımı görülmektedir. Buna göre 1. grupta 170 çocuk (%34,1), 2. grupta 241 çocuk (%48,4), 3. grupta 50 çocuk (%10,1), 4. grupta 37 çocuk (%7,4) yer almaktadır.



Şekil 11: Fluor gruplarında yer alan çocuk sayısının dağılımı

Tablo 13’ de fluor gruplarının yaş, dişlenme grubu, cinsiyet, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre sayılarının, standart sapmalarının ve yüzdelerinin dağılımı görülmektedir.

**Tablo 13:** Fluor gruplarının yaş, dişlenme grubu, cinsiyet, doğum yeri, su tüketim kaynağı, diş hekimine gidip-gitmeme ve diş fırçalama alışkanlığına göre dağılımları

|                                 |                                      | 1. Fluor<br>Grubu<br>n:170 | 2. Fluor<br>Grubu<br>n:241 | 3. Fluor<br>Grubu<br>n:50 | 4. Fluor<br>Grubu<br>n:37 | p      |
|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| Yaş                             | Ort±                                 | 11,29±                     | 10,47±                     | 10,78±                    | 10±                       | 0,0001 |
|                                 | SS                                   | 1,95                       | 1,7                        | 2,01                      | 2,21                      |        |
|                                 | Median<br>(IQR)                      | 12<br>(10-13)              | 10<br>(9-12)               | 11<br>(9-12,25)           | 10<br>(8-12)              |        |
| Dişlenme<br>Grubu               | Erken                                | 39                         | 75                         | 17                        | 15                        | 0,001  |
|                                 | Karışık<br>Dişlenme                  | 22,94%                     | 31,12%                     | 34,00%                    | 40,54%                    |        |
|                                 | Geç Karışık<br>Dişlenme              | 54                         | 102                        | 12                        | 15                        |        |
|                                 | Daimi<br>Dişlenme                    | 45,29%                     | 26,56%                     | 42,00%                    | 18,92%                    |        |
| Cinsiyet                        | Erkek                                | 88                         | 130                        | 30                        | 18                        | 0,701  |
|                                 | Kız                                  | 51,76%                     | 53,94%                     | 60,00%                    | 48,65%                    |        |
| Doğum Yeri                      | Edirne                               | 82                         | 111                        | 20                        | 19                        | 0,0001 |
|                                 | Edirne Dışı                          | 48,24%                     | 46,06%                     | 40,00%                    | 51,35%                    |        |
|                                 | Çeşme Suyu                           | 102                        | 98                         | 27                        | 34                        |        |
| Su Tüketim<br>Kaynağı           | Aritma<br>Suyu                       | 60,71%                     | 40,66%                     | 54,00%                    | 91,89%                    | 0,0001 |
|                                 | Şişe Suyu                            | 48                         | 87                         | 17                        | 3                         |        |
|                                 | Diş<br>Hekimine<br>Gidip-<br>Gitmeme | 28,57%                     | 36,10%                     | 34,00%                    | 8,11%                     |        |
| Diş<br>Fırçalama<br>Alışkanlığı | Gidenler                             | 18                         | 56                         | 6                         | 0                         | 0,614  |
|                                 | Gitmeyenler                          | 10,71%                     | 23,24%                     | 12,00%                    | 0,00%                     |        |
| Diş<br>Fırçalama<br>Alışkanlığı | Aynı Gün                             | 106                        | 60                         | 0                         | 22                        | 0,097  |
|                                 | 1 Gün Önce                           | 62,35%                     | 59,41%                     | 0,00%                     | 61,11%                    |        |
|                                 | Nadiren                              | 64                         | 41                         | 1                         | 14                        |        |
|                                 | Aynı Gün                             | 32                         | 70                         | 11                        | 7                         |        |
|                                 | 1 Gün Önce                           | 18,82%                     | 29,05%                     | 22,00%                    | 19,44%                    |        |
|                                 | Nadiren                              | 75                         | 101                        | 16                        | 15                        |        |
|                                 |                                      | 44,12%                     | 41,91%                     | 32,00%                    | 41,67%                    |        |
|                                 |                                      | 63                         | 70                         | 23                        | 14                        |        |
|                                 |                                      | 37,06%                     | 29,05%                     | 46,00%                    | 38,89%                    |        |

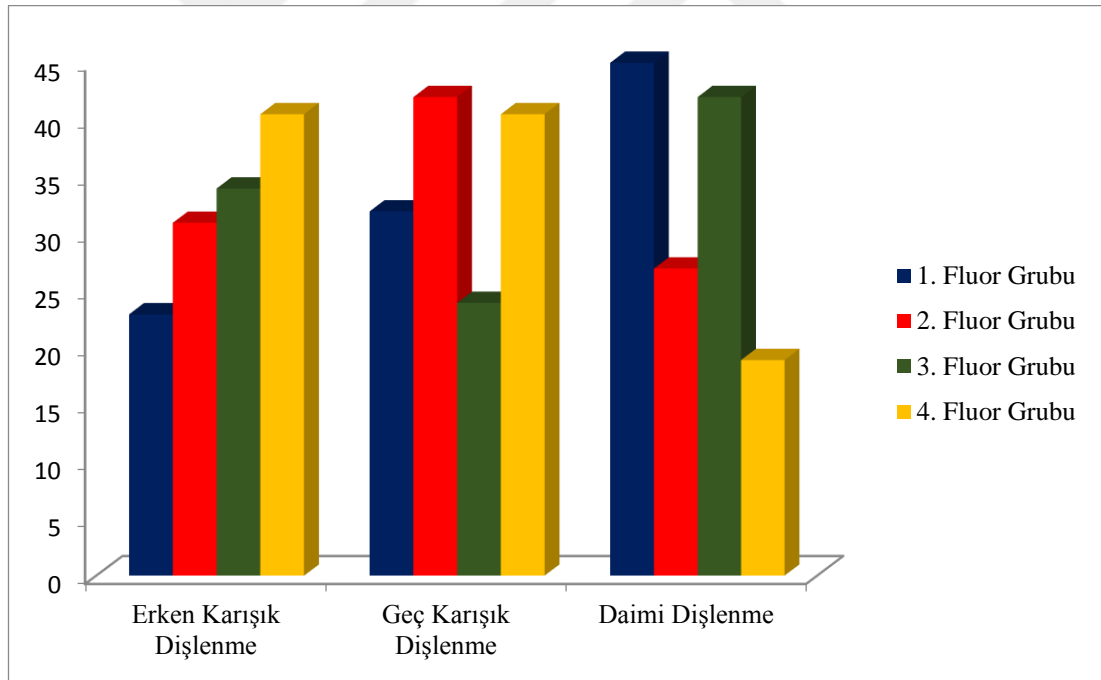
\*Tek Yönlü Varyans Analizi + Ki Kare testi

Fluor gruplarının **Yaş Ortalamaları** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). En yüksek fluor grubunda en düşük yaş ortalaması bulunmaktadır (Tablo 13). 1. fluor grubunun yaş ortalaması, 2. fluor grubu, 3. fluor grubu ve 4. fluor grubunun yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001, p=0,049, p=0,002), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 14).

**Tablo 14:** Fluor gruplarının kendi aralarında yaşa göre karşılaştırılması

| Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi | Yaş    |
|---------------------------------|--------|
| 1. Fluor grubu / 2. Fluor grubu | 0,0001 |
| 1. Fluor grubu / 3. Fluor grubu | 0,049  |
| 1. Fluor grubu / 4. Fluor grubu | 0,002  |
| 2. Fluor grubu / 3. Fluor grubu | 0,368  |
| 2. Fluor grubu / 4. Fluor grubu | 0,279  |
| 3. Fluor grubu / 4. Fluor grubu | 0,144  |

Fluor gruplarının **Dişlenme Grubu** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). En yüksek daimi dişlenme en düşük fluor grubunda, en yüksek erken karışık dişlenme en yüksek fluor grubunda görülmüştür (Şekil 12). 1. fluor grubunun **Daimi Dişlenme** varlığı 2. fluor grubu, 3. fluor grubu ve 4. fluor grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 13).



**Şekil 12:** Fluor gruplarının dişlenme gruplarına göre dağılımı

Fluor gruplarının **Cinsiyet** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,701$ ).

Fluor gruplarının Edirne doğumlu olan ve olmayanlarının (**Doğum Yeri**) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ).

2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun **Edirne Doğumlularının** varlığı 1. fluor grubu ve 4. fluor grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 13).

Fluor gruplarının çeşme suyu, arıtma suyu ve şişe suyu kullanımına (**Su Tüketim Kaynağı**) göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). En fazla çeşme suyu tüketimi en yüksek fluor grubunda (%91,89) görülmüştür. 1. fluor grubu ve 4. fluor grubunun **Çeşme Suyu** kullanımı 2. fluor grubu ve 3. fluor grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

Fluor gruplarının **Diş Hekimine Gidip-Gitmeme** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,614$ ).

Fluor gruplarının **Diş Fırçalama Alışkanlığı** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,097$ ).

#### 6.2.7. Fluor gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı

Tablo 15’ de fluor gruplarının daimi ve süt dişi sayılarının ortalamaları ve standart sapmaları ile CAST İndeksi skorlarının her birinin toplam diş sayısına (süt+daimi diş) bölünmesi ile elde edilen yüzdelerinin ortalamaları ve standart sapmalarının dağılımı görülmektedir.

**Tablo 15:** Fluor gruplarının daimi ve süt dişi sayısı ile CAST İndeksine göre dağılımları

|                         |               | 1. Fluor Grubu<br>n:170 | 2. Fluor Grubu<br>n:241 | 3. Fluor Grubu<br>n:50 | 4. Fluor Grubu<br>n:37 | p#            |
|-------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------|
| <b>Daimi Diş Sayısı</b> | <b>Ort±</b>   | 20,71±                  | 17,42±                  | 18,92±                 | 16,32±                 | <b>0,0001</b> |
|                         | <b>SS</b>     | 6,54                    | 6,25                    | 6,52                   | 8,04                   |               |
|                         | <b>Median</b> | 22                      | 14                      | 19                     | 14                     |               |
|                         | <b>(IQR)</b>  | (14-27)                 | (12-24)                 | (12,75-26)             | (11-23)                |               |
| <b>Süt Dişi Sayısı</b>  | <b>Ort±</b>   | 4,12±                   | 6,77±                   | 5,4±                   | 7,89±                  | <b>0,0001</b> |
|                         | <b>SS</b>     | 4,9                     | 5,18                    | 5,48                   | 6,54                   |               |
|                         | <b>Median</b> | 2                       | 9                       | 4                      | 8                      |               |
|                         | <b>(IQR)</b>  | (0-9)                   | (0-12)                  | (0-11)                 | (1-12)                 |               |
| <b>CAST0%</b>           | <b>Ort±</b>   | 0,805±                  | 0,7924±                 | 0,8083±                | 0,8682±                | <b>0,042</b>  |
|                         | <b>SS</b>     | 0,135                   | 0,1475                  | 0,1729                 | 0,1067                 |               |
|                         | <b>Median</b> | 0,8297                  | 0,8095                  | 0,8333                 | 0,8462                 |               |
|                         | <b>(IQR)</b>  | (0,714-0,914)           | (0,667-0,917)           | (0,75-0,918)           | (0,792-0,979)          |               |
| <b>CAST1%</b>           | <b>Ort±</b>   | 0,0058±                 | 0,0029±                 | 0,0072±                | 0±                     | 0,403         |
|                         | <b>SS</b>     | 0,0301                  | 0,0172                  | 0,0402                 | 0                      |               |

|               |               |           |           |           |           |              |
|---------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
|               | <b>Median</b> | 0         | 0         | 0         | 0         |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     |              |
| <b>CAST2%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0131±   | 0,0113±   | 0,0134±   | 0,0215±   | 0,534        |
|               | <b>SS</b>     | 0,0375    | 0,0385    | 0,0419    | 0,0496    |              |
|               | <b>Median</b> | 0         | 0         | 0         | 0         |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     |              |
| <b>CAST3%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0775±   | 0,0773±   | 0,077±    | 0,0598±   | 0,596        |
|               | <b>SS</b>     | 0,0796    | 0,08      | 0,0852    | 0,0736    |              |
|               | <b>Median</b> | 0,0714    | 0,0714    | 0,0801    | 0,0417    |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0,115) | (0-0,125) | (0-0,118) | (0-0,125) |              |
| <b>CAST4%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0359±   | 0,0473±   | 0,0367±   | 0,0255±   | <b>0,031</b> |
|               | <b>SS</b>     | 0,0602    | 0,0637    | 0,055     | 0,0477    |              |
|               | <b>Median</b> | 0         | 0,0357    | 0         | 0         |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0,042) | (0-0,083) | (0-0,073) | (0-0,042) |              |
| <b>CAST5%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0332±   | 0,0404±   | 0,0353±   | 0,0181±   | 0,061        |
|               | <b>SS</b>     | 0,0556    | 0,0588    | 0,0656    | 0,0335    |              |
|               | <b>Median</b> | 0         | 0         | 0         | 0         |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0,045) | (0-0,054) | (0-0,042) | (0-0,042) |              |
| <b>CAST6%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0232±   | 0,0205±   | 0,0127±   | 0,0046±   | 0,096        |
|               | <b>SS</b>     | 0,0501    | 0,0465    | 0,026     | 0,0165    |              |
|               | <b>Median</b> | 0         | 0         | 0         | 0         |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0,037) | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     |              |
| <b>CAST7%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0052±   | 0,007±    | 0,0066±   | 0,0023±   | 0,134        |
|               | <b>SS</b>     | 0,0305    | 0,0223    | 0,0329    | 0,0137    |              |
|               | <b>Median</b> | 0         | 0         | 0         | 0         |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     |              |
| <b>CAST8%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,007±    | 0,006±    | 0,0032±   | 0,0025±   | 0,558        |
|               | <b>SS</b>     | 0,0239    | 0,0238    | 0,0111    | 0,0149    |              |
|               | <b>Median</b> | 0         | 0         | 0         | 0         |              |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     | (0-0)     |              |

‡Kruskal Wallis Testi

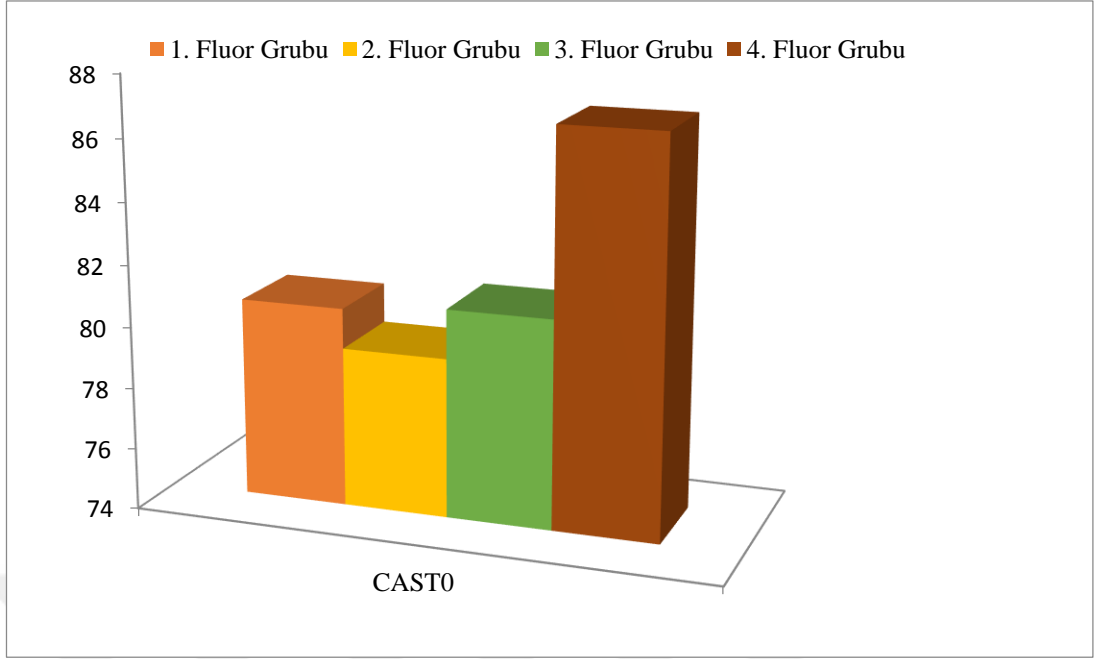
**Tablo 16:** Fluor gruplarının kendi aralarında daimi ve süt dişi sayısı ortalamaları ile CAST İndeksi 0 ve 4 skorlarının yüzdelerine göre karşılaştırılması

| <b>Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi</b> | <b>Daimi Diş Sayısı</b> | <b>Süt Dişi Sayısı</b> | <b>CAST0%</b> | <b>CAST4%</b> |
|---|-------------------------|------------------------|---------------|---------------|
| <b>1. Fluor Grubu / 2. Fluor Grubu</b>  | <b>0,0001</b>           | <b>0,0001</b>          | 0,489         | <b>0,02</b>   |
| <b>1. Fluor Grubu / 3. Fluor Grubu</b>  | <b>0,046</b>            | 0,192                  | 0,461         | 0,762         |
| <b>1. Fluor Grubu / 4. Fluor Grubu</b>  | <b>0,002</b>            | <b>0,0001</b>          | <b>0,016</b>  | 0,337         |
| <b>2. Fluor Grubu / 3. Fluor Grubu</b>  | 0,171                   | 0,067                  | 0,286         | 0,234         |
| <b>2. Fluor Grubu / 4. Fluor Grubu</b>  | 0,289                   | 0,208                  | <b>0,006</b>  | <b>0,024</b>  |
| <b>3. Fluor Grubu / 4. Fluor Grubu</b>  | 0,105                   | <b>0,026</b>           | 0,214         | 0,305         |

Fluor gruplarının **Daimi Diş Sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). 1. fluor grubunun **Daimi Diş Sayısı** ortalamaları 2. fluor grubu, 3. fluor grubu ve 4. fluor grubunun **Daimi Diş Sayısı** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ,  $p=0,046$ ,  $p=0,002$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

Fluor gruplarının **Süt Dişi Sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). 1. fluor grubunun **Süt Dişi Sayısı** ortalamaları 2. fluor grubu ve 4. fluor grubunun **Süt Dişi Sayısı** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,0001$ ), 3. fluor grubunun **Süt Dişi Sayısı** ortalamaları 4. fluor grubunun **Süt Dişi Sayısı** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,026$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

Fluor gruplarının **CAST0%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Grupların **CAST0 %** (Çürüksüz diş yüzdesi) ortalamaları arasında 2. fluor grubu (en düşük) $<$  1. fluor grubu $<$ 3. fluor grubu $<$  4. fluor grubu (en yüksek) sıralaması bulunmaktadır (Şekil 13). Su fluor düzeyi yüksek olan Hanlıyenice Köyü'nde yaşayan çocukların (4. fluor grubu) çürüksüz diş yüzdesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. 4. fluor grubunun **CAST0%** ortalamaları 1. fluor grubu ve 2. fluor grubunun **CAST0%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,016$ ,  $p=0,006$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).



**Şekil 13:** Fluor gruplarının CAST0 skoruna göre dağılımı

Fluor gruplarının **CAST1%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,403$ ).

Fluor gruplarının **CAST2%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,534$ ).

Fluor gruplarının **CAST3%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,596$ ).

Fluor gruplarının **CAST4%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,031$ ). Grupların CAST4 % (Kavitasionsuz dentin çürüğü oranı) ortalamaları arasında 4. fluor grubu (en düşük) < 1. fluor grubu < 3. fluor grubu < 2. fluor grubu (en yüksek) sıralaması bulunmaktadır (Tablo 15). 2. fluor grubunun **CAST4%** ortalamaları 1. fluor grubu ve 4. fluor grubunun **CAST4%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,02$ ,  $p=0,024$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

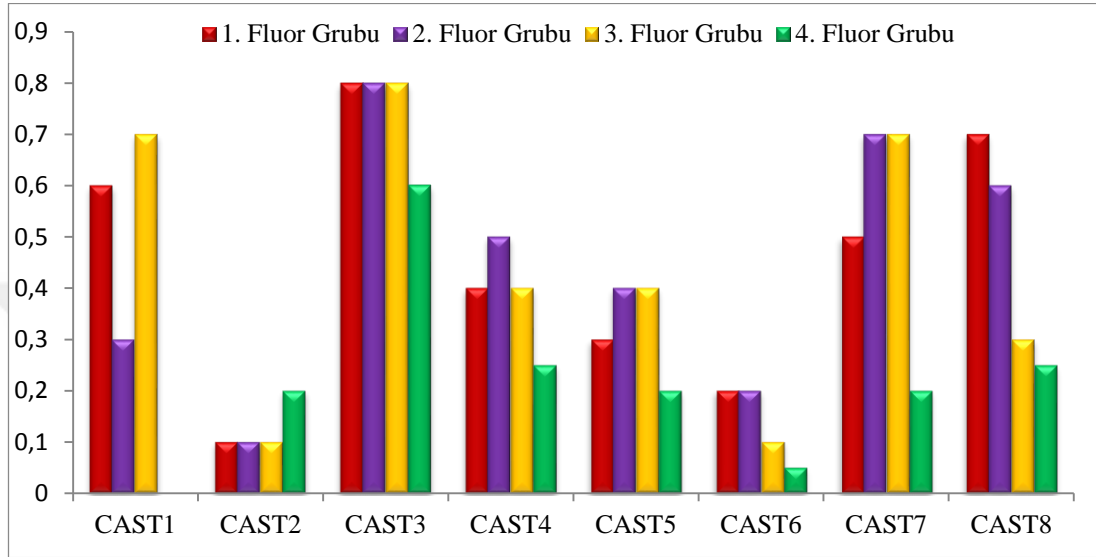
Fluor gruplarının **CAST5%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,061$ ).

Fluor gruplarının **CAST6%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,096$ ).



Fluor gruplarının **CAST7%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,134).

Fluor gruplarının **CAST8%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,558).



**Şekil 14:** Fluor gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı

Fluor gruplarındaki çürüksüz çocuk sayısı yüzdesi 1. fluor grubunda % 37,05 (63 çocuk), 2. fluor grubunda % 38,17 (92 çocuk), 3. fluor grubunda % 54 (27 çocuk), 4. fluor grubunda % 56,76 (21 çocuk) olarak tespit edilmiştir. Kavitesiz mine ve dentin lezyonları da çürük kategorisinde değerlendirildiği zaman fluor gruplarındaki çürüksüz çocuk sayısı yüzdesi 1. fluor grubunda % 8,82 (15 çocuk), 2. fluor grubunda % 11,20 (27 çocuk), 3. fluor grubunda % 18 (9 çocuk), 4. fluor grubunda % 24,3 (9 çocuk) olarak bulunmuştur.

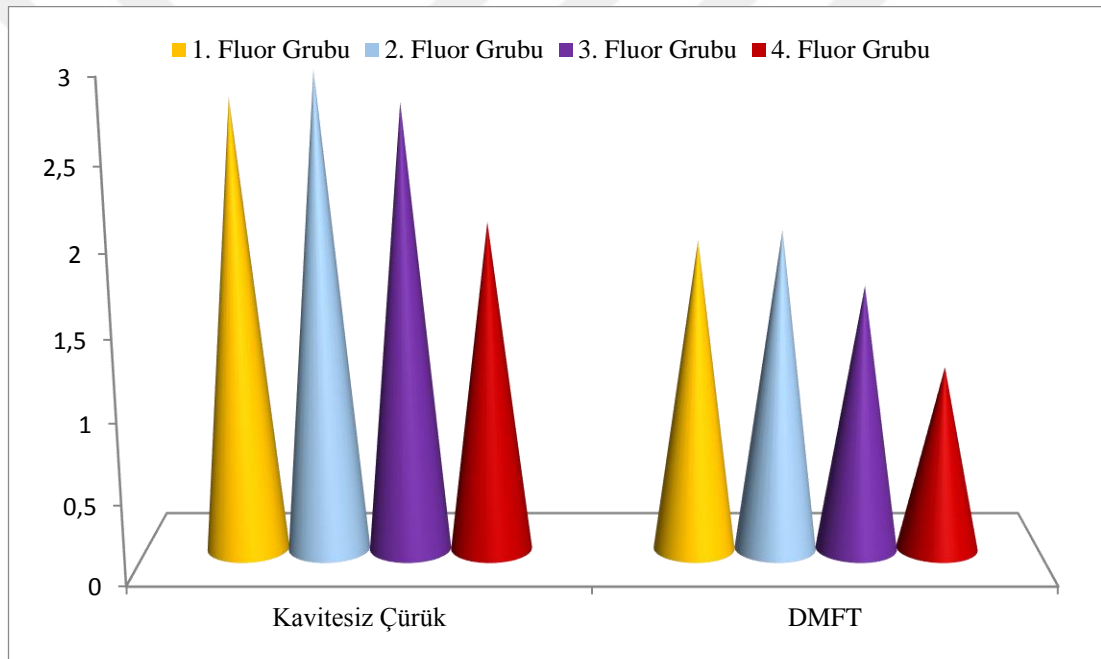
Fluor gruplarının **Kavitesiz Çürük** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,219).

Tablo 17' de fluor gruplarının kavitesiz çürük ve DMFT skorlarına göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 17:** Fluor gruplarının kavitesiz çürük ve DMFT skorlarına göre dağılımları

|                            |               | <b>1. Fluor Grubu<br/>n:170</b> | <b>2. Fluor Grubu<br/>n:241</b> | <b>3. Fluor Grubu<br/>n:50</b> | <b>4. Fluor Grubu<br/>n:37</b> | <b>p‡</b> |
|----------------------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|
| <b>Kavitesiz<br/>Çürük</b> | <b>Ort±</b>   | 2,79±                           | 2,95±                           | 2,76±                          | 2,05±                          | 0,219     |
|                            | <b>SS</b>     | 2,32                            | 2,44                            | 2,66                           | 2,03                           |           |
|                            | <b>Median</b> | 2                               | 2                               | 2                              | 2                              |           |
|                            | <b>(IQR)</b>  | (1-4)                           | (1-4)                           | (0,75-4)                       | (0-4)                          |           |
| <b>DMFT</b>                | <b>Ort±</b>   | 1,94±                           | 2±                              | 1,66±                          | 1,16±                          | 0,118     |
|                            | <b>SS</b>     | 2,29                            | 2,4                             | 2,25                           | 1,68                           |           |
|                            | <b>Median</b> | 1                               | 1                               | 0                              | 0                              |           |
|                            | <b>(IQR)</b>  | (0-3)                           | (0-3)                           | (0-4)                          | (0-2)                          |           |

‡Kruskal Wallis Testi



**Şekil 15:** Fluor gruplarının kavitesiz çürük ve DMFT dağılımları

Fluor gruplarının **DMFT** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,118).

### 6.2.8. Fluor gruplarının TF İndeksine göre dağılımı

Tablo 18' de fluor gruplarının TF İndeksi skorlarına göre dental fluorozis olmayan (**TF0**), hafif dental fluorozis (**TF1-2**), orta dental fluorozis (**TF3-4**) ve şiddetli dental fluorozis (**TF5-6-7-8**) kategorilerine göre ortalamaları ve standart sapmalarının

dağılımı görülmektedir. Her bir TF skoru çocukların daimi dişlerinin sayısına bölünerek yüzde olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 18:** Fluor gruplarının TF İndeksi skorlarının yüzdesinin dağılımları

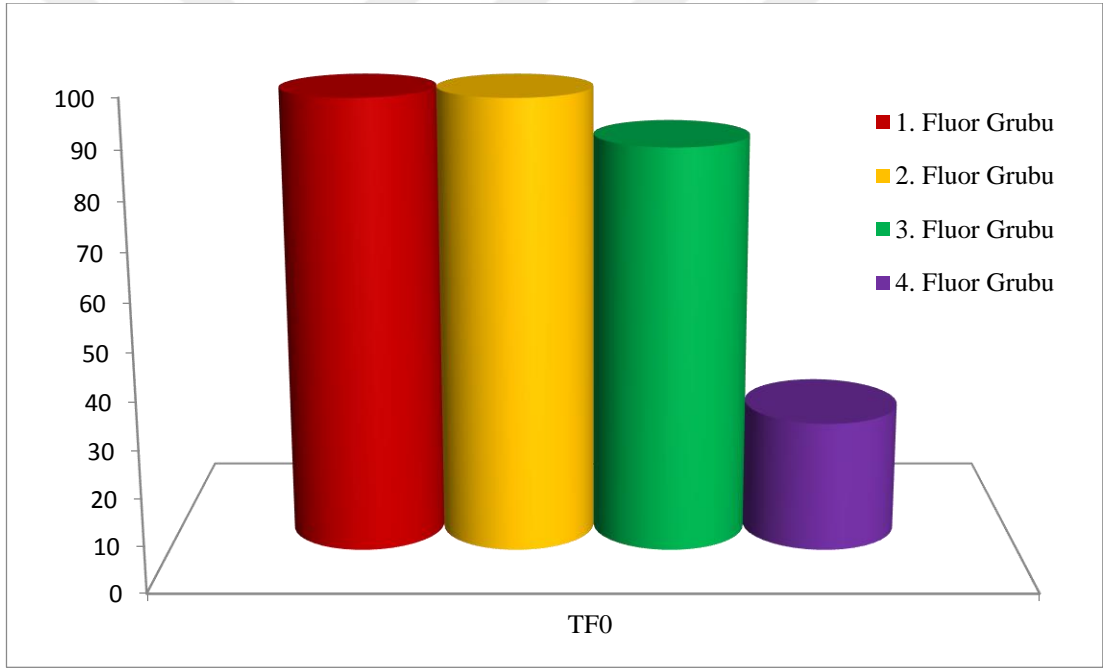
|               |               | <b>1. Fluor<br/>Grubu<br/>n:170</b> | <b>2. Fluor<br/>Grubu<br/>n:241</b> | <b>3. Fluor<br/>Grubu<br/>n:50</b> | <b>4. Fluor<br/>Grubu<br/>n:37</b> | <b>p‡</b>     |
|---------------|---------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| <b>TF0%</b>   | <b>Ort±</b>   | 0,957±                              | 0,9606±                             | 0,8577±                            | 0,2816±                            | <b>0,0001</b> |
|               | <b>SS</b>     | 0,2301                              | 0,1759                              | 0,2972                             | 0,4096                             |               |
|               | <b>Median</b> | 1                                   | 1                                   | 1                                  | 0                                  |               |
|               | <b>(IQR)</b>  | (1-1)                               | (1-1)                               | (1-1)                              | (0-0,54)                           |               |
| <b>TF1-2%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0348±                             | 0,0407±                             | 0,1319±                            | 0,3224±                            | <b>0,0001</b> |
|               | <b>SS</b>     | 0,159                               | 0,15                                | 0,2778                             | 0,4106                             |               |
|               | <b>Median</b> | 0                                   | 0                                   | 0                                  | 0                                  |               |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0)                               | (0-0)                               | (0-0)                              | (0-0,703)                          |               |
| <b>TF3-4%</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0184±                             | 0,0035±                             | 0,0105±                            | 0,1867±                            | <b>0,0001</b> |
|               | <b>SS</b>     | 0,1164                              | 0,0542                              | 0,0558                             | 0,2762                             |               |
|               | <b>Median</b> | 0                                   | 0                                   | 0                                  | 0                                  |               |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0)                               | (0-0)                               | (0-0)                              | (0-0,367)                          |               |
| <b>TF5-8%</b> | <b>Ort±</b>   | 0±                                  | 0±                                  | 0±                                 | 0,2093±                            | <b>0,0001</b> |
|               | <b>SS</b>     | 0                                   | 0                                   | 0                                  | 0,3473                             |               |
|               | <b>Median</b> | 0                                   | 0                                   | 0                                  | 0                                  |               |
|               | <b>(IQR)</b>  | (0-0)                               | (0-0)                               | (0-0)                              | (0-0,329)                          |               |

‡Kruskal Wallis Testi

**Tablo 19 :** Grupların kendi aralarında TF İndeksi skorlarının yüzdelere göre karşılaştırılması

| <b>Dunn's Çoklu<br/>Karşılaştırma Testi</b> | <b>TF0%</b>   | <b>TF1-2%</b> | <b>TF3-4%</b> | <b>TF5-8%</b> |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>1. Fluor Grubu/ 2.<br/>Fluor Grubu</b>   | 0,483         | 0,255         | <b>0,016</b>  | 1             |
| <b>1. Fluor Grubu/ 3.<br/>Fluor Grubu</b>   | <b>0,003</b>  | <b>0,001</b>  | 0,906         | 1             |
| <b>1. Fluor Grubu/ 4.<br/>Fluor Grubu</b>   | <b>0,0001</b> | <b>0,0001</b> | <b>0,0001</b> | <b>0,0001</b> |
| <b>2. Fluor Grubu/ 3.<br/>Fluor Grubu</b>   | <b>0,005</b>  | <b>0,006</b>  | <b>0,024</b>  | 1             |
| <b>2. Fluor Grubu/ 4.<br/>Fluor Grubu</b>   | <b>0,0001</b> | <b>0,0001</b> | <b>0,0001</b> | <b>0,0001</b> |
| <b>3. Fluor Grubu/ 4.<br/>Fluor Grubu</b>   | <b>0,0001</b> | <b>0,007</b>  | <b>0,0001</b> | <b>0,0001</b> |

Fluor gruplarının **TF0%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). TF0 % ortalamaları (dental fluorozis görülmeyen diş yüzdesi) en yüksek 1. fluor grubunda daha sonra 2. ve 3. fluor grubunda, en düşük Hanlıyenice Köyü çocuklarında görülmüştür (Şekil 16). 4. fluor grubunun **TF0%** ortalamaları 1. fluor grubu, 2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun **TF0%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,0001$ ), 3. fluor grubunun **TF0%** ortalamaları 1. fluor grubu ve 2. fluor grubunun **TF0%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,003$ ,  $p=0,005$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 19). Ancak Hanlıyenice Köyü çocuklarında da TF0 % oranının %28 olduğu görülmüştür.



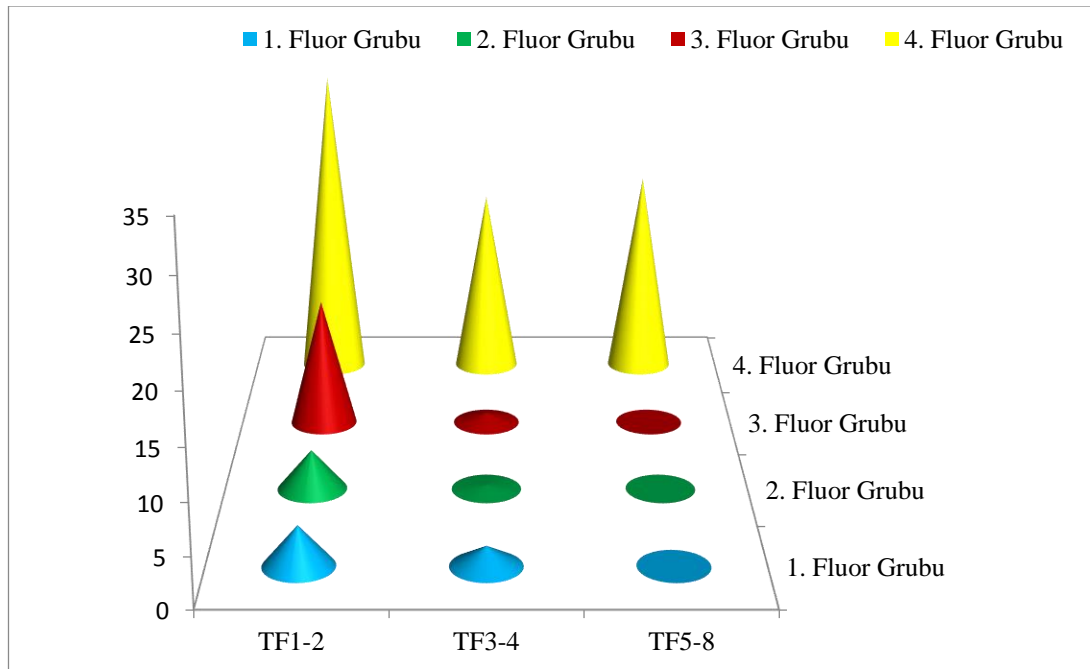
**Şekil 16:** Fluor gruplarının TF0 skoruna göre dağılımı

Fluor gruplarının hafif dental fluorozis (**TF1-2%**) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). TF İndeksinin 1 ve 2 skorları içme suyundaki fluor düzeyi ile beraber anlamlı derece artmaktadır (Şekil 17). 4. fluor grubunun **TF1-2%** ortalamaları 1. fluor grubu, 2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun **TF1-2%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ,  $p=0,007$ ), 3. fluor grubunun **TF1-2%** ortalamaları 1. fluor grubu ve 2. fluor grubunun **TF1-2%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksek bulunmuş ( $p=0,001$ ,  $p=0,006$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 19).

Fluor gruplarının orta dental fluorozis (**TF3-4%**) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). TF İndeksi 3 ve 4 skorları 1., 2. ve 3. fluor grubunda %1 civarı iken Hanlıyenice Köyü çocuklarında %19 olarak tespit edilmiştir (Şekil 17). 4. fluor grubunun **TF3-4%** ortalamaları 1. fluor grubu, 2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun **TF3-4%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), 2. fluor grubunun **TF3-4%** ortalamaları 1. fluor grubu ve 3. fluor grubunun **TF3-4%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ( $p=0,016$ ,  $p=0,024$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 19).

Fluor gruplarının şiddetli dental fluorozis (**TF5-8%**) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). 4. fluor grubunun **TF5-8%** ortalamaları 1. fluor grubu, 2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun **TF5-8%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). TF İndeksi 5 den 8' e kadar olan skorlar sadece Hanlıyenice Köyü çocuklarında tespit edilmiştir (Şekil 17).



Şekil 17: Fluor gruplarının TF skorlarına göre dağılımı

### 6.3. Tükürük Fluor Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Toplam 149 çocuktan tükürük örneği alınıp tükürük fluor düzeyi ölçülmüştür. Tablo 20’ de tükürük fluor değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 20:** Tükürük fluor değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

|                                 |               | <b>Erkek<br/>n:78</b> | <b>Kız<br/>n:71</b> | <b>p†</b> |
|---------------------------------|---------------|-----------------------|---------------------|-----------|
| <b>Tükürük<br/>Fluor Değeri</b> | <b>Ort±SS</b> | 0,0581±0,056          | 0,0556±0,0489       | 0,805     |
|                                 | <b>Median</b> | 0,0317                | 0,0409              |           |
|                                 | <b>(IQR)</b>  | (0,0145-0,1013)       | (0,0155-0,083)      |           |

#### †Mann Whitney U testi

Erkek ve kız gruplarının **Tükürük Fluor Değeri** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,805).

Tablo 21’ de tükürük fluor değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının dişlenme gruplarına göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 21:** Tükürük fluor değerlerinin dişlenme gruplarına göre dağılımı

|                                     |               | <b>Erken<br/>Karışık<br/>Dişlenme<br/>n:40</b> | <b>Geç<br/>Karışık<br/>Dişlenme<br/>n:66</b> | <b>Daimi<br/>Dişlenme<br/>n:43</b> | <b>p‡</b> |
|-------------------------------------|---------------|--|--|------------------------------------|-----------|
| <b>Tükürük<br/>Fluor<br/>Değeri</b> | <b>Ort±SS</b> | 0,0554±0,0592                                  | 0,0551±0,0483                                | 0,0612±0,0532                      | 0,541     |
|                                     | <b>Median</b> | 0,0266   | 0,0384                                       | 0,0502                             |           |
|                                     | <b>(IQR)</b>  | (0,0128-0,085)                                 | (0,0154-0,0894)                              | (0,0166-0,102)                     |           |

#### ‡Kruskal Wallis Testi

Dişlenme gruplarının **Tükürük Fluor Değeri** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,541).

Tablo 22’ de tükürük fluor değerlerinin fluor gruplarına göre ortalama ve standart sapmalarının dağılımı görülmektedir.

**Tablo 22:** Tükürük fluor değerlerinin fluor gruplarına göre dağılımı

|                                 |               | <b>1. Fluor Grubu<br/>n:59</b> | <b>2. Fluor Grubu<br/>n:69</b> | <b>3. Fluor Grubu<br/>n:1</b> | <b>4. Fluor Grubu<br/>n:20</b> | <b>p‡</b> |
|---------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------|
| <b>Tükürük<br/>Fluor Değeri</b> | <b>Ort±</b>   | 0,0533±                        | 0,062±                         |                               | 0,051±                         | 0,937     |
|                                 | <b>SS</b>     | 0,0518                         | 0,056                          | 0,0346±.                      | 0,0436                         |           |
|                                 | <b>Median</b> | 0,0318                         | 0,05                           | 0,0346                        | 0,0453                         |           |
|                                 | <b>(IQR)</b>  | (0,017-0,076)                  | (0,015-0,1)                    | (.-)                          | (0,012-0,084)                  |           |

‡Kruskal Wallis Testi

Fluor gruplarının **Tükürük Fluor Değeri** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,937).

#### 6.4. Takibe Alınan Dental Fluorozisli Çocukların Değerlendirilmesi

##### 6.4.1. Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi

Çalışmamızda CAST İndeksi ve TF İndeksi tanımlamaları ve görseller üzerinden yapılan gözlemci kalibrasyonunu takiben beş araştırmacı tarafından 498 çocuğun muayenesi gerçekleştirildi. İlk yapılan muayeneyi takiben dental fluorozis tespit edilen 30 çocuğun ve bu çocuklara uygun olarak seçilen 30 çocuğu içeren kontrol grubunun bir yıl sonra iki araştırmacı tarafından ikinci muayeneleri gerçekleştirildi. İkinci muayene öncesi iki araştırmacı yeniden indeks tanımlamaları ve görseller üzerinden kalibre oldu. Gözlemciler arasındaki uyumun istatistiksel olarak incelenmesi Tablo 23' de görülmektedir.

**Tablo 23:** Gözlemciler arası CAST İndeksi ve TF İndeksi korelasyon uyumu

|                        | <b>Sınıf İçi Korelasyon<br/>Katsayısı</b> | <b>95% Güvenilirlik<br/>Aralığı</b> |
|------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>CAST0</b>           | 0,963                                     | (0,851-0,991)                       |
| <b>CAST1</b>           | 0,810                                     | (0,672-0,953)                       |
| <b>CAST2</b>           | 0,893                                     | (0,77-0,973)                        |
| <b>CAST3</b>           | 0,751                                     | (0,671-0,938)                       |
| <b>CAST4</b>           | 0,959                                     | (0,835-0,99)                        |
| <b>CAST5</b>           | 1,000                                     | (1-1)                               |
| <b>CAST6</b>           | -   | -                                   |
| <b>CAST7</b>           | -   | -                                   |
| <b>CAST8</b>           | -   | -                                   |
| <b>Kavitesiz Çürük</b> | 0,745                                     | (0,695-0,937)                       |

|              |       |               |
|--------------|-------|---------------|
| <b>DMFT</b>  | 0,932 | (0,726-0,983) |
| <b>TF0</b>   | 0,889 | (0,753-0,972) |
| <b>TF1</b>   | 0,774 | (0,689-0,944) |
| <b>TF2</b>   | 0,992 | (0,966-0,998) |
| <b>TF3</b>   | 0,953 | (0,812-0,988) |
| <b>TF4</b>   | 0,826 | (0,798-0,957) |
| <b>TF5</b>   | 0,893 | (0,769-0,973) |
| <b>TF6</b>   | 1,000 | (1-1)         |
| <b>TF7</b>   | -     | -             |
| <b>TF8</b>   | -     | -             |
| <b>TF1-2</b> | 0,966 | (0,864-0,992) |
| <b>TF3-4</b> | 0,945 | (0,778-0,986) |
| <b>TF5-8</b> | 0,914 | (0,755-0,979) |

CAST0, CAST1, CAST2, CAST3, CAST4 ve CAST5 ölçümlerinin sınıf içi korelasyon katsayısı 0,751 (0,671-0,938) ve 1 (1-1) arasında bulunmuştur.

Kavitesiz çürük ve DMFT ölçümlerinin sınıf içi korelasyon katsayısı 0,745 (0,695-0,937) ve 0,932 (0,726-0,983) arasında bulunmuştur.

TF0, TF1, TF2, TF3, TF4, TF5, TF6, TF1-2, TF3-4 ve TF5-8 ölçümlerinin sınıf içi korelasyon katsayısı 0,745 (0,695-0,937) ve 1 (1-1) arasında bulunmuştur.

Tüm sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri istenilen 0,700 değerinin üzerinde bulunmuştur. Tüm ölçümler güvenilir bulunmuştur.

#### 6.4.2. Dental fluorozis ve kontrol gruplarının değerlendirilmesi

Birinci yıl sonunda Hanlıyenice Köyü' ndeki dental fluorozis grubu olarak 30 çocuktan 24' üne, kontrol grubu olarak seçilen 30 çocuktan 21' ine ulaşılmıştır.

Tablo 24' de dental fluorozis ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, süt ve daimi diş sayılarının ilk ve ikinci muayene sonucundaki değişiminin diş sayısına bölünmesi ile elde edilen değişim yüzdelerinin ortalama ve standart sapmaları görülmektedir.

**Tablo 24:** Dental fluorozis ve kontrol grubunun toplamına ait yaş, cinsiyet, daimi ve süt dişi değişim yüzdelerinin istatistiksel incelemesi

|                 |                     |               |
|-----------------|---------------------|---------------|
|                 | <b>Ort±SS</b>       | 9,67±2        |
| <b>Yaş</b>      | <b>Median (IQR)</b> | 10 (8-11)     |
|                 | <b>Erkek</b>        | 24 (%40)      |
| <b>Cinsiyet</b> | <b>Kız</b>          | 36 (%60)      |
|                 | <b>Ort±SS</b>       | 0,3681±0,5468 |



|                           |                     |                       |
|---------------------------|---------------------|-----------------------|
| <b>Daimi Diş Değişim%</b> | <b>Median (IQR)</b> | 0,2273 (0,07-0,47)    |
| <b>Süt Dişi Değişim%</b>  | <b>Ort±SS</b>       | -0,3902±0,3931        |
|                           | <b>Median (IQR)</b> | -0,2225 (-0,83--0,07) |

#### 6.4.2.1. Dental fluorozis ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Tablo 25’ de dental fluorozis ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, süt ve daimi diş sayılarının ilk ve ikinci muayene sonucunda sayılarındaki değişimin diş sayısına bölünmesi ile elde edilen değişim yüzdelerinin sayılarının, standart sapmalarının ve yüzdelerinin dağılımı görülmektedir.

**Tablo 25:** Dental fluorozis ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, daimi ve süt dişi değişim yüzdelerine göre dağılımları

|                           |                     | <b>Kontrol Grubu<br/>n:30</b> | <b>Dental Fluorozis Grubu<br/>n:30</b> | <b>p</b> |
|---------------------------|---------------------|-------------------------------|--|----------|
| <b>Yaş</b>                | <b>Ort±SS</b>       | 9,7±1,95                      | 9,63±2,08                              | 0,992‡   |
|                           | <b>Median (IQR)</b> | 10<br>(8-11)                  | 10<br>(8-11)                           |          |
|                           | <b>Erkek</b>        | 11 (%36,67)                   | 13 (%43,33)                            |          |
| <b>Cinsiyet</b>           | <b>Kız</b>          | 19 (%63,33)                   | 17 (%56,67)                            | 0,598+   |
|                           | <b>Ort±SS</b>       | 0,2642±0,2544                 | 0,4503±0,6924                          |          |
| <b>Daimi Diş Değişim%</b> | <b>Median (IQR)</b> | 0,2727<br>(0-0,4667)          | 0,197<br>(0,1-0,4821)                  | 0,514†   |
|                           | <b>Ort±SS</b>       | -0,4326±0,4233                | -0,3583±0,3749                         |          |
|                           | <b>Median (IQR)</b> | -0,2404<br>(-1--0,0625)       | -0,2071<br>(-0,6161--0,0567)           |          |
| <b>Süt Dişi Değişim%</b>  | <b>Median (IQR)</b> | 0<br>(-0,25-0)                | 0<br>(-0,4375-0)                       | 0,787†   |
|                           | <b>Ort±SS</b>       | -0,4326±0,4233                | -0,3583±0,3749                         |          |
|                           | <b>Median (IQR)</b> | -0,2404<br>(-1--0,0625)       | -0,2071<br>(-0,6161--0,0567)           |          |

‡Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **Yaş Ortalamaları** ve **Cinsiyet** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **Daimi Diş Değişim %** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,514).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **Süt Dişi Değişim %** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,787).

#### 6.4.2.2. Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST İndeksine göre dağılımı

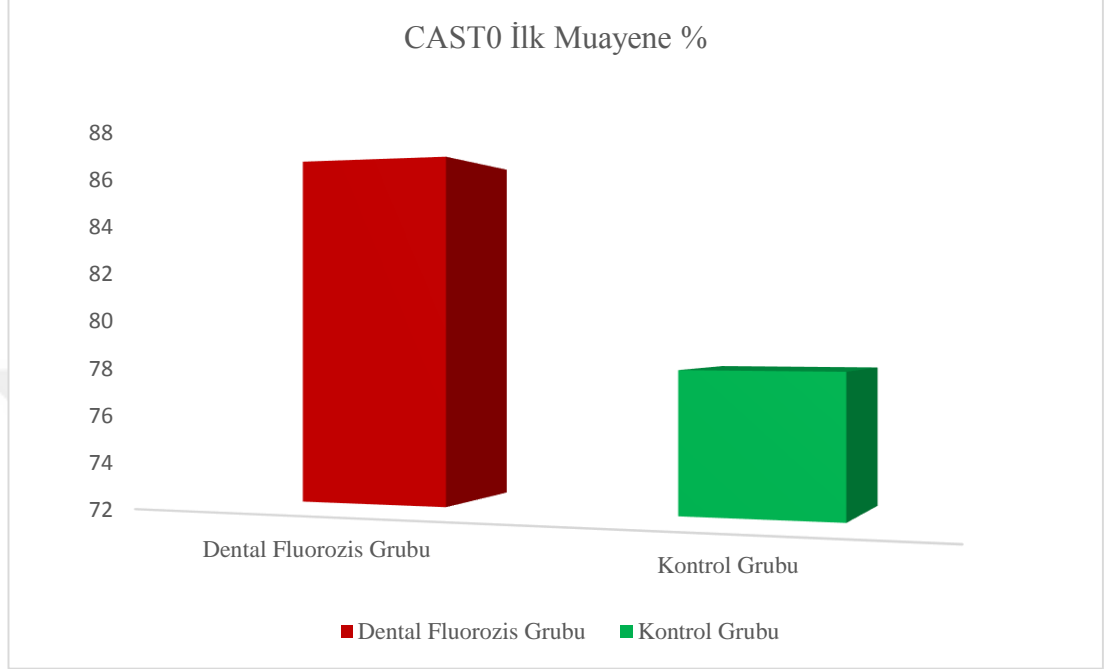
Tablo 26’ da dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk muayene sonucunda belirlenen CAST İndeksi skorlarının toplam diş sayısına (süt+daimi diş) bölünmesi ile elde edilen yüzdelerinin ortalama ve standart sapmalarının dağılımı görülmektedir.

**Tablo 26:** Dental fluorozis ve kontrol grubunun ilk muayene CAST İndeksi skorlarının istatistiksel incelemesi

|                             |        | Kontrol Grubu | Dental Fluorozis | p              |
|-----------------------------|--------|---------------|------------------|----------------|
|                             |        | n: 30         | Grubu<br>n: 30   |                |
| CAST0 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,7878±0,1509 | 0,8703±0,1097    | <b>0,024†</b>  |
|                             | Median | 0,7847        | 0,8750           |                |
|                             | (IQR)  | (0,48-1)      | (0,54-1)         |                |
| CAST1 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,016±0,0086  | 0±0              | 0,317†         |
|                             | Median | 0             | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,05)      | (0-0)            |                |
| CAST2 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,046±0,0187  | 0,0253±0,0542    | 0,063 †        |
|                             | Median | 0             | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,1)       | (0-0,23)         |                |
| CAST3 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,0764±0,0768 | 0,0564±0,0768    | 0,164†         |
|                             | Median | 0,0727        | 0,0192           |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,3)       | (0-0,2917)       |                |
| CAST4 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,0619±0,0796 | 0,0256±0,0507    | <b>0,034†</b>  |
|                             | Median | 0,0393        | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,25)      | (0-0,1818)       |                |
| CAST5 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,0360±0,0511 | 0,0153±0,0337    | 0,059†         |
|                             | Median | 0             | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,1667)    | (0-0,1250)       |                |
| CAST6 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,0272±0,0542 | 0,0042±0,0169    | <b>0,034 †</b> |
|                             | Median | 0             | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,1739)    | (0-0,0833)       |                |
| CAST7 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,0044±0,0135 | 0,0027±0,0152    | 0,330          |
|                             | Median | 0             | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,0476)    | (0-0,0833)       |                |
| CAST8 İlk Muayene%          | Ort±SS | 0,0047±0,0260 | 0,0030±0,0165    | 0,981          |
|                             | Median | 0             | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-0,1429)    | (0-0,0909)       |                |
| Kavitesiz Çürük İlk Muayene | Ort±SS | 3,23±2,285    | 1,97±2,109       | <b>0,024†</b>  |
|                             | Median | 2             | 2                |                |
|                             | (IQR)  | (0-8)         | (0-8)            |                |
| DMFT İlk Muayene            | Ort±SS | 1,80±2,384    | 1,20±1,827       | 0,276†         |
|                             | Median | 1             | 0                |                |
|                             | (IQR)  | (0-9)         | (0-7)            |                |

†Mann Whitney U testi

Dental fluorozis grubunun **CAST0 İlk Muayene%** ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,024$ ) (Tablo 26) (Şekil 18).



**Şekil 18:** Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST0 İlk Muayene yüzdelerinin dağılımı

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST1 İlk Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,317$ ).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST2 İlk Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,063$ ).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST3 İlk Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,164$ ).

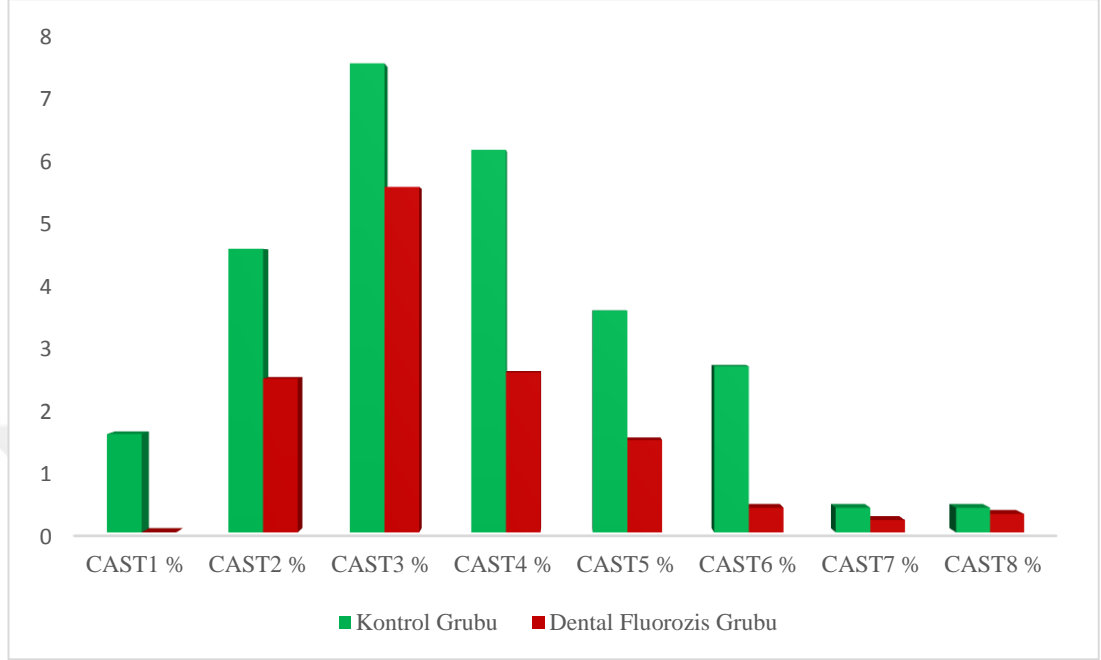
Kontrol grubunun **CAST4 İlk Muayene%** ortalamaları dental fluorozis grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,034$ ).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST5 İlk Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,059$ ).

Kontrol grubunun **CAST6 İlk Muayene%** ortalamaları dental fluorozis grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,034$ ).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST7 İlk Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,330$ ).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST8 İlk Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,981).



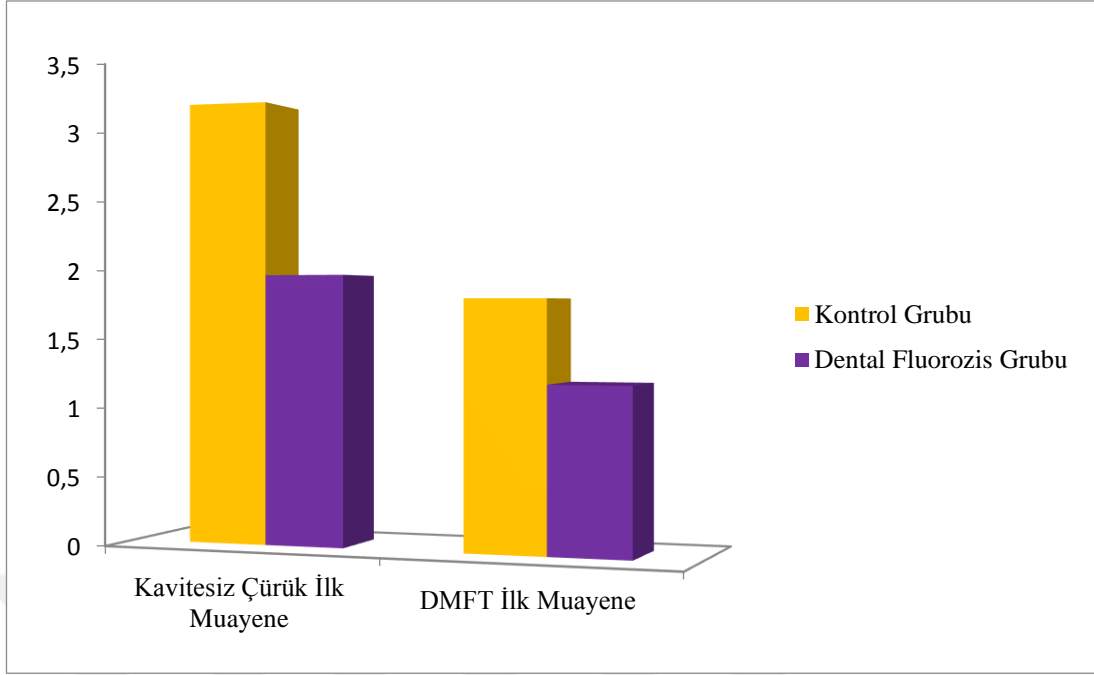
**Şekil 19:** Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST İndeksi İlk Muayene yüzdelerinin dağılımı

İlk muayenede çürüksüz çocuk sayısı dental fluorozis grubunda 19 (%63,3), kontrol grubunda 14 (%46,7), son muayenede ise dental fluorozis grubunda 12 (%50), kontrol grubunda 10 (%47,6) olarak tespit edilmiştir.

Kavitesiz mine ve dentin lezyonları da çürük kategorisinde değerlendirildiği zaman ilk muayenede çürüksüz çocuk sayısı dental fluorozis grubunda 7 (%23,3), kontrol grubunda 3 (%10), son muayenede ise dental fluorozis grubunda 1 (%4,1), kontrol grubunda 3 (%14,3) olarak tespit edilmiştir.

Kontrol grubunun **Kavitesiz Çürük İlk Muayene** ortalamaları dental fluorozis grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,024) (Tablo 26) (Şekil 20).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **DMFT İlk Muayene** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,276) (Tablo 26) (Şekil 20).



**Şekil 20:** Dental fluorozis ve kontrol gruplarının Kavitesiz Çürük ve DMFT İlk Muayene sonuçlarının dağılımı

Tablo 27’ de dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk muayeneden bir yıl sonra dental fluorozis grubundan 30 çocuktan ulaşılabilen 24 çocuğun ve kontrol grubundan 30 çocuktan ulaşılabilen 21 çocuğun ikinci muayeneleri sonucunda belirlenen CAST İndeksi skorlarının toplam diş sayısına (süt+daimi diş) bölünmesi ile elde edilen yüzdelerin ortalama ve standart sapmalarının dağılımı görülmektedir.

**Tablo 27:** Dental fluorozis ve kontrol grubunun ikinci muayene CAST İndeksi skorlarının istatistiksel incelemesi

|                           |               | Kontrol Grubu          | Dental Fluorozis                | p       |
|---------------------------|---------------|------------------------|---------------------------------|---------|
|                           |               | (Son Muayene)<br>n: 21 | Grubu<br>(Son Muayene)<br>n: 24 |         |
| <b>CAST0 Son Muayene%</b> | <b>Ort±SS</b> | 0,8082±0,1406          | 0,8094±0,1068                   | 0,955†  |
|                           | <b>Median</b> | 0,8333                 | 0,8333                          |         |
|                           | <b>(IQR)</b>  | (0,55-1)               | (0,58-1)                        |         |
| <b>CAST1 Son Muayene%</b> | <b>Ort±SS</b> | 0,0069±0,0244          | 0,0083±0,0237                   | 0,786†  |
|                           | <b>Median</b> | 0                      | 0                               |         |
|                           | <b>(IQR)</b>  | (0-0,11)               | (0-0,09)                        |         |
| <b>CAST2 Son Muayene%</b> | <b>Ort±SS</b> | 0,0093±0,0248          | 0,0212±0,0360                   | 0,200 † |
|                           | <b>Median</b> | 0                      | 0                               |         |
|                           | <b>(IQR)</b>  | (0-0,0833)             | (0-0,0952)                      |         |

|                                    |               |               |               |         |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| <b>CAST3 Son Muayene%</b>          | <b>Ort±SS</b> | 0,0392±0,0695 | 0,0760±0,0815 |         |
|                                    | <b>Median</b> | 0             | 0,0454        | 0,065†  |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-0,2273)    | (0-0,25)      |         |
| <b>CAST4 Son Muayene%</b>          | <b>Ort±SS</b> | 0,1033±0,1024 | 0,0644±0,0744 |         |
|                                    | <b>Median</b> | 0,0909        | 0,0416        | 0,171†  |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-0,4091)    | (0-0,25)      |         |
| <b>CAST5 Son Muayene%</b>          | <b>Ort±SS</b> | 0,0329±0,0506 | 0,0191±0,0329 |         |
|                                    | <b>Median</b> | 0             | 0             | 0,385†  |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-0,1739)    | (0-0,0909)    |         |
| <b>CAST6 Son Muayene%</b>          | <b>Ort±SS</b> | 0±0           | 0,0015±0,0075 |         |
|                                    | <b>Median</b> | 0             | 0             | 0,350 † |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-0)         | (0-0,0370)    |         |
| <b>CAST7 Son Muayene%</b>          | <b>Ort±SS</b> | 0 ±0          | 0±0           |         |
|                                    | <b>Median</b> | 0             | 0             | 1       |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-0)         | (0-0)         |         |
| <b>CAST8 Son Muayene%</b>          | <b>Ort±SS</b> | 0±0           | 0±0           |         |
|                                    | <b>Median</b> | 0             | 0             | 1       |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-0)         | (0-0)         |         |
| <b>Kavitesiz Çürük Son Muayene</b> | <b>Ort±SS</b> | 3,38±2,783    | 3,46±2,553    |         |
|                                    | <b>Median</b> | 3             | 4             | 0,801†  |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-9)         | (0-10)        |         |
| <b>DMFT Son Muayene</b>            | <b>Ort±SS</b> | 1,00±1,183    | 1,00±1,142    |         |
|                                    | <b>Median</b> | 1             | 0,5           | 0,980†  |
|                                    | <b>(IQR)</b>  | (0-4)         | (0-4)         |         |

†Mann Whitney U testi

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST0 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,955).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST1 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,786).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST2 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,200).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST3 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,065).

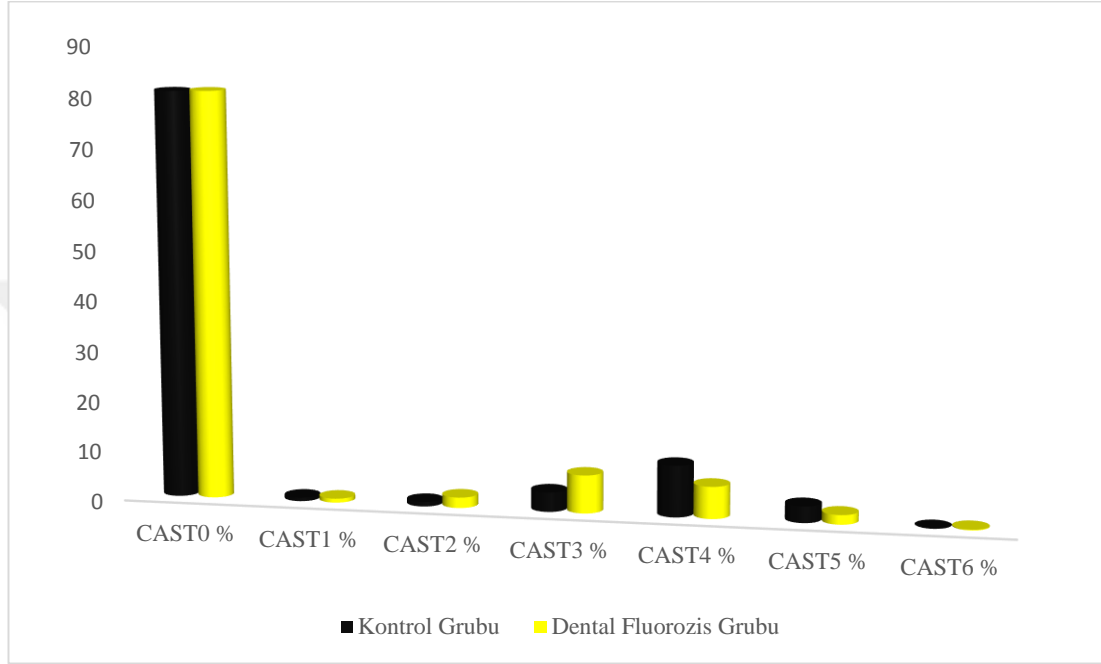
Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST4 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,171).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST5 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,385).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST6 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,350).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST7 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=1$ ).

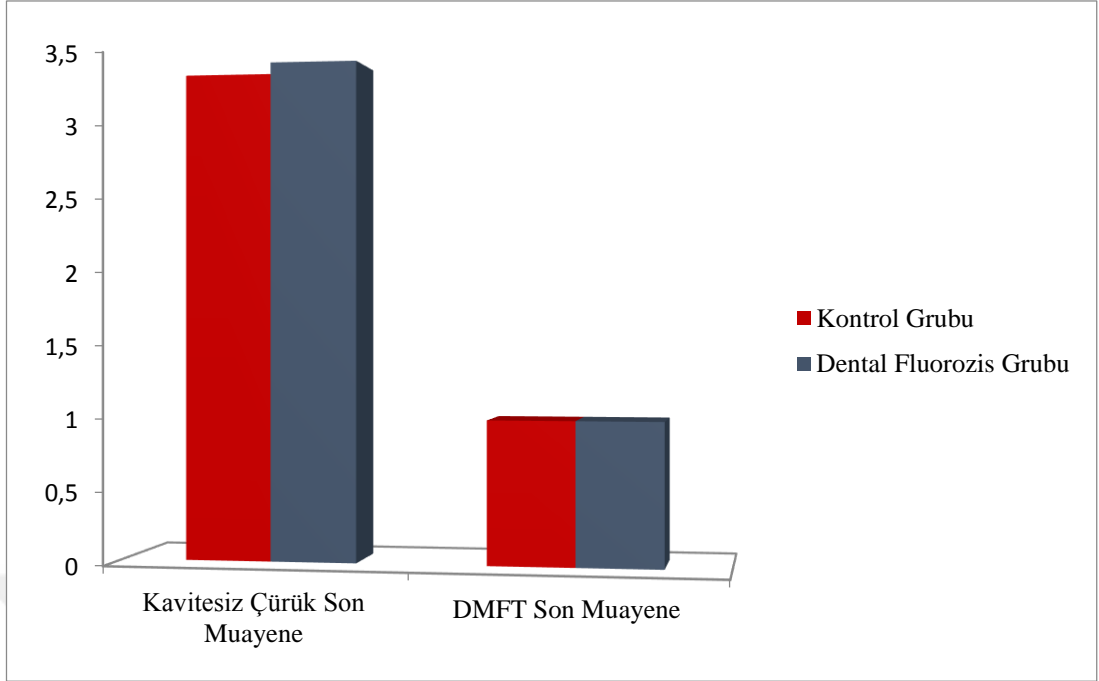
Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **CAST8 Son Muayene%** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=1$ ).



**Şekil 21:** Dental fluorozis ve kontrol gruplarının CAST İndeksi Son Muayene yüzdelerinin dağılımı

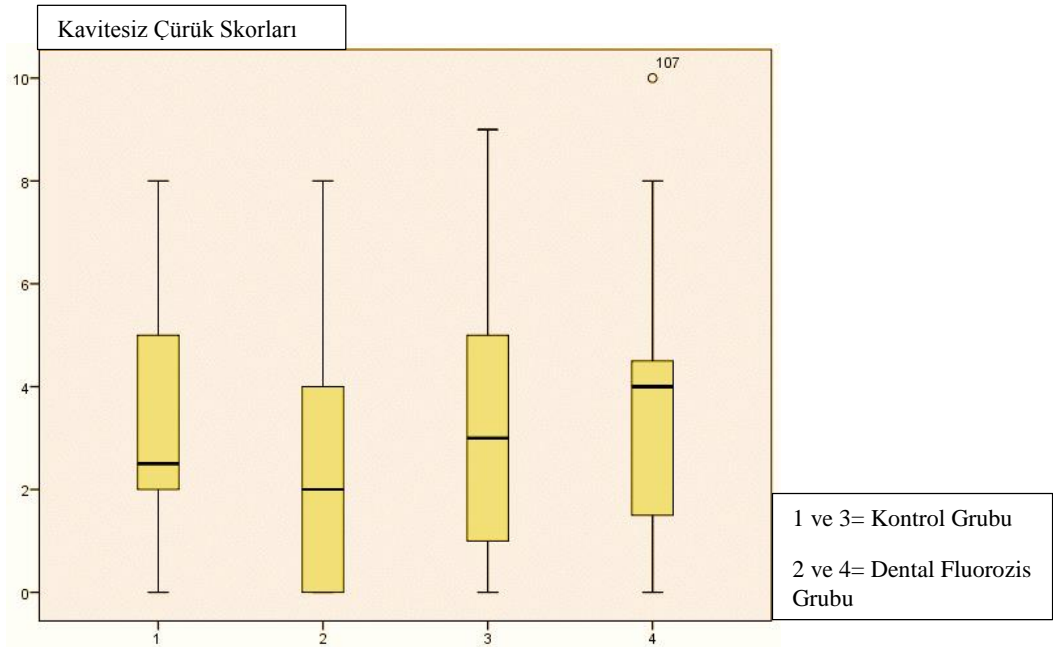
Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **Kavitesiz Çürük Son Muayene** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,801$ ).

Kontrol grubu ve dental fluorozis grubunun **DMFT Son Muayene** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,980$ ).



**Şekil 22:** Dental fluorozis ve kontrol gruplarının Kavitesiz Çürük ve DMFT Son Muayene sonuçlarının dağılımı

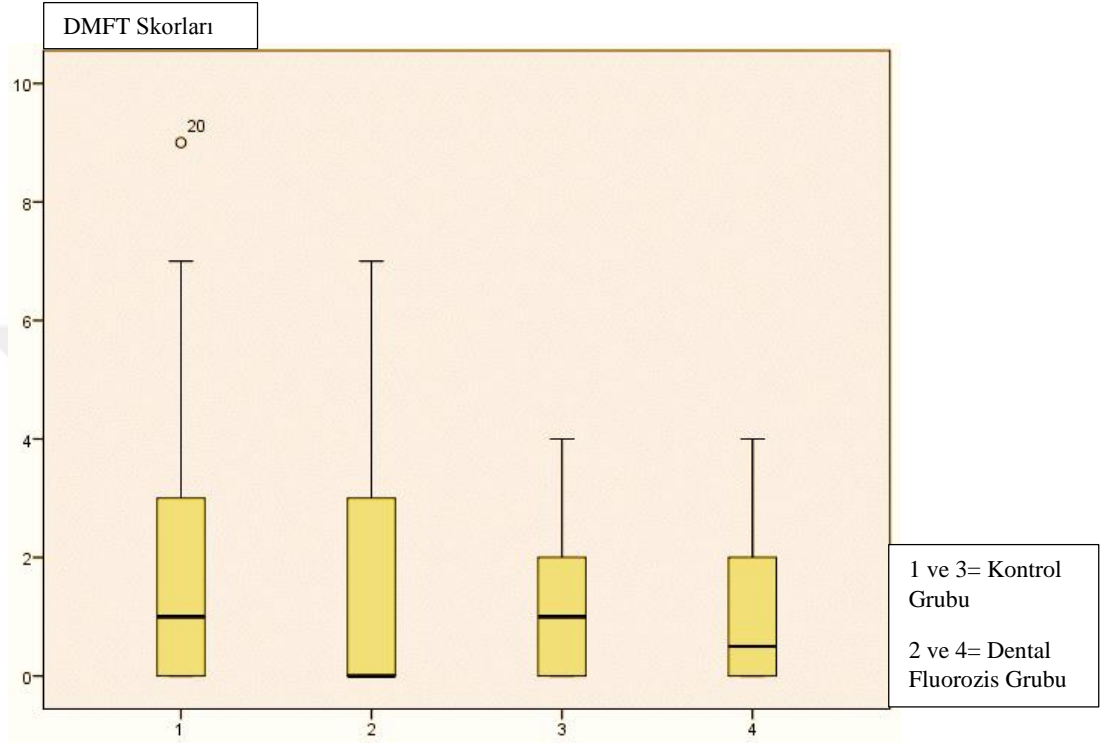
Şekil 23’ de dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk ve son muayene kavitesiz çürük dağılımları görülmektedir. Kutu grafiğinde kontrol grubunun ilk ve son muayenesini 1 ve 3. bölüm, dental fluorozis grubunun ilk ve son muayenesini 2 ve 4. bölümler göstermektedir.



**Şekil 23:** Dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk ve son muayene kavitesiz çürük dağılımlarını gösteren kutu grafiği



Şekil 24’ de dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk ve son muayene DMFT dağılımları görülmektedir. Kutu grafiğinde kontrol grubunun ilk ve son muayenesini 1 ve 3. bölüm, dental fluorozis grubunun ilk ve son muayenesini 2 ve 4. bölümler göstermektedir.



Şekil 24: Dental fluorozis ve kontrol gruplarının ilk ve son muayene DMFT dağılımlarını gösteren kutu grafiği

#### 6.4.3. Dental fluorozis grubunun kendi içinde değerlendirilmesi

Tablo 28’ de dental fluorozis grubunun bir yıl arayla yapılan iki muayene sonucunda TF İndeksi skorlarının ve bu skorların daimi diş sayısına bölünmesi ile elde edilen yüzdelerinin ortalamaları ve standart sapmalarının dağılımı görülmektedir.

**Tablo 28:** Dental fluorozis grubunun bir yıl arayla yapılan iki muayene sonucunda TF İndeksi skorları ve yüzdelerinin dağılımı

|              |              | İlk Muayene | Son Muayene | p†           |
|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>TF0</b>   | Ort±SS       | 5,208±8,874 | 2,167±6,446 | <b>0,006</b> |
|              | Median (IQR) | 0 (0-28)    | 0 (0-28)    |              |
| <b>TF0 %</b> | Ort±SS       | 0,257±0,392 | 0,098±0,248 | <b>0,010</b> |
|              | Median (IQR) | 0 (0-1)     | 0 (0-1)     |              |

|                |              |                 |                     |               |
|----------------|--------------|-----------------|---------------------|---------------|
| <b>TF1-2</b>   | Ort±SS       | 4,833±7,173     | 5,125±4,73          | 0,959         |
|                | Median (IQR) | 1,5 (0-6)       | 4 (1,25-8)          |               |
| <b>TF1-2 %</b> | Ort±SS       | 0,374±0,428     | 0,309±0,238         | 0,191         |
|                | Median (IQR) | 0,191 (0-0,906) | 0,298 (0,063-0,489) |               |
| <b>TF3-4</b>   | Ort±SS       | 2,433±3,51      | 8,167±6,26          | <b>0,0001</b> |
|                | Median (IQR) | 0 (0-4,5)       | 7,5 (2,5-12,5)      |               |
| <b>TF3-4 %</b> | Ort±SS       | 0,184±0,28      | 0,459±0,263         | <b>0,001</b>  |
|                | Median (IQR) | 0 (0-0,386)     | 0,525 (0,28-0,667)  |               |
| <b>TF5-8</b>   | Ort±SS       | 3,4±7,152       | 2,333±3,279         | 0,284         |
|                | Median (IQR) | 0 (0-4)         | 0,5 (0-4)           |               |
| <b>TF5-8 %</b> | Ort±SS       | 0,195±0,341     | 0,134±0,207         | 0,814         |
|                | Median (IQR) | 0 (0-0,318)     | 0,019 (0-0,163)     |               |

†Mann Whitney U testi

Dental fluorozis grubunun ilk muayene **TF0** ortalamaları son muayene **TF0** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,006).

Dental fluorozis grubunun ilk muayene **TF0%** ortalamaları son muayene **TF0%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,010).

Dental fluorozis grubunun ilk muayenedeki hafif dental fluorozis (**TF1-2**) ortalamaları son muayene ortalamasından bir miktar düşük olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,959).

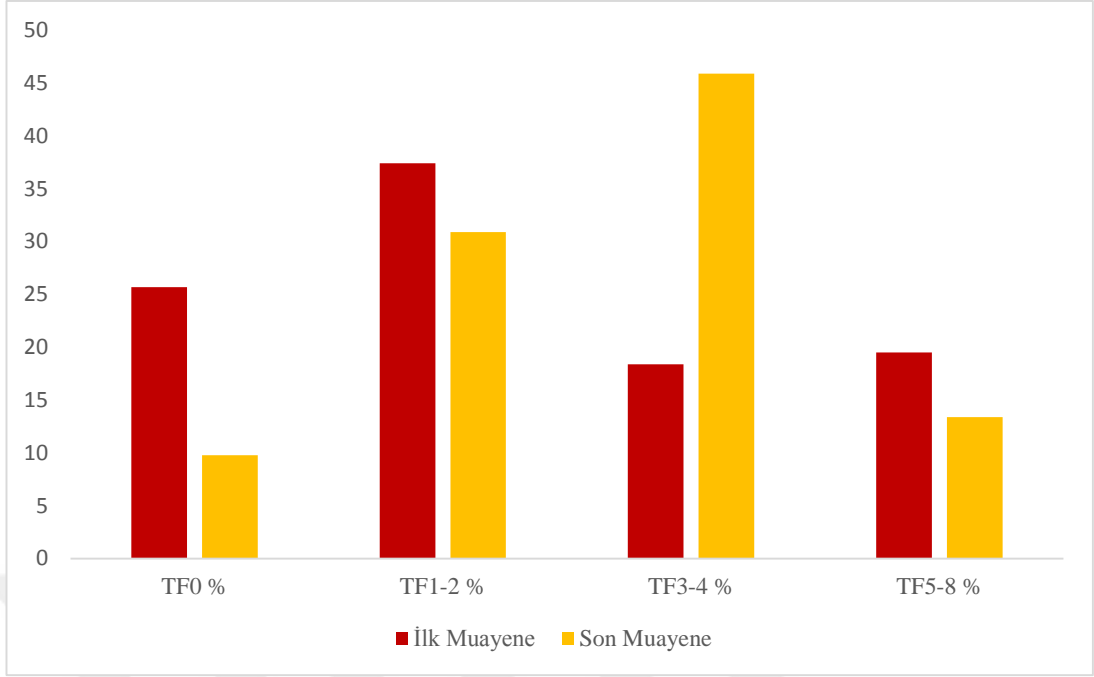
Dental fluorozis grubunun ilk muayenedeki hafif dental fluorozis yüzde (**TF1-2%**) ortalamaları son muayene ortalamasından bir miktar yüksek olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,191).

Dental fluorozis grubunun son muayene orta dental fluorozis (**TF3-4**) ortalamaları ilk muayene **TF3-4** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Dental fluorozis grubunun son muayene orta dental fluorozis yüzde (**TF3-4%**) ortalamaları ilk muayene **TF3-4%** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Dental fluorozis grubunun ilk muayenedeki şiddetli dental fluorozis (**TF5-8**) ortalamaları son muayene ortalamasından bir miktar yüksek olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,284).

Dental fluorozis grubunun ilk muayenedeki şiddetli dental fluorozis yüzde (**TF5-8%**) ortalamaları son muayene ortalamasından bir miktar yüksek olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,814).



Şekil 25: Dental fluorozis grubunun ilk ve son muayene TF skorlarının yüzde dağılımı

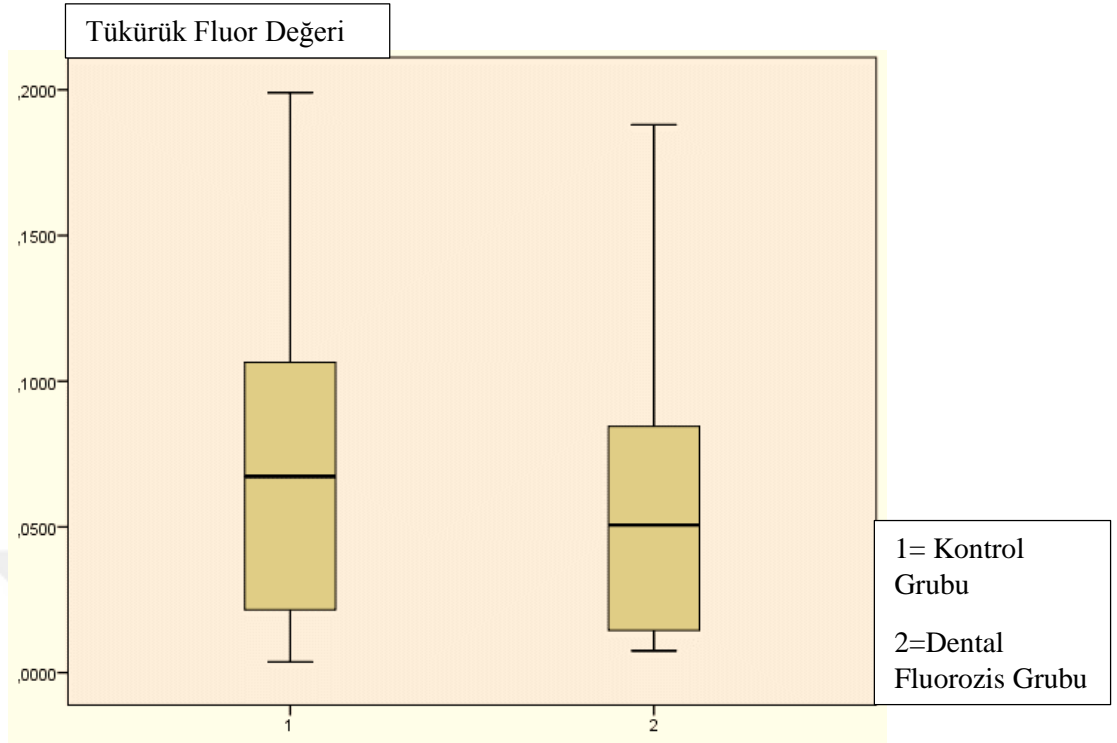
#### 6.5. Serum ve Tükürük Fluor Değerlerinin CAST ve TF İndeksi ile Karşılaştırılması

Tablo 29’ da tükürük fluor değeri ölçülebilen dental fluorozis grubundan 18 çocuğun ve kontrol grubundan 20 çocuğun tükürük fluor değeri ortalama ve standart sapmalarının sonuçları görülmektedir. İki grubun tükürük fluor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,269$ ).

Tablo 29: Dental fluorozis ve kontrol grubuna ait tükürük fluor değerlerinin dağılımı

|                        |        | Tükürük Fluor Değeri | p <sup>‡</sup> |
|------------------------|--------|----------------------|----------------|
| Kontrol Grubu          | Ort±SS | 0,0733±0,0546        | 0,269          |
|                        | Median | 0,0673               |                |
|                        | (IQR)  | (0,0037-0,199)       |                |
| Dental Fluorozis Grubu | Ort±SS | 0,0546±0,0433        |                |
|                        | Median | 0,0506               |                |
|                        | (IQR)  | (0,0075-0,188)       |                |

‡Bağımsız t testi



**Şekil 26:** Dental fluorozis ve kontrol grubunun tükürük fluor değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği

Tablo 30’ da dental fluorozis grubunda yer alan 30 çocuktan serum fluor değeri ölçülebilen 26 çocuğun ortalama ve standart sapma sonuçları görülmektedir.

**Tablo 30:** Dental fluorozis grubuna ait serum fluor değerlerinin ortalama ve standart sapma sonuçları

|                           | <b>(Dental Fluorozis Grubu)</b> |                     |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------|
| <b>Serum Fluor Değeri</b> | <b>Ort±SS</b>                   | 0,0351±0,0114       |
|                           | <b>Median (IQR)</b>             | 0,0345 (0,027-0,04) |

Tablo 31’ de dental fluorozis grubunda hem serum örneği hem de tükürük örneği bulunan 14 çocuğun fluor değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir.

**Tablo 31:** Serum ve tükürük fluor değerlerinin karşılaştırılması

|                      | Serum Fluor Değeri |        | Tükürük Fluor Değeri |  |
|----------------------|--------------------|--------|----------------------|--|
| Serum Fluor Değeri   | r                  | 1      | -0,390               |  |
|                      | p                  |        | 0,168                |  |
| Tükürük Fluor Değeri | r                  | -0,390 | 1                    |  |
|                      | p                  | 0,168  |                      |  |

**Pearson korelasyon testi**

Serum Fluor Değeri düzeyi ile Tükürük Fluor Değeri düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $r=-0,390$   $p=0,168$ ).

Tablo 32’ de serum örneği bulunan dental fluorozis grubundaki 26 çocuğun ve tükürük örneği bulunan dental fluorozis grubundan 18, kontrol grubundan 20 olmak üzere toplam 38 çocuğun fluor değerleri ile ilk ve son muayene CAST İndeksi skorlarının toplam diş sayısına bölünmesi ile elde edilen yüzde değerlerinin ve kavitesiz çürük ile DMFT skorlarındaki değişimin karşılaştırılması görülmektedir.

**Tablo 32:** Serum ve tükürük fluor değerleri ile CAST İndeksinin karşılaştırılması

|                          | Serum Fluor Değeri |        | Tükürük Fluor Değeri |  |
|--------------------------|--------------------|--------|----------------------|--|
| CAST0%                   | r                  | -0,373 | 0,182                |  |
|                          | p                  | 0,105  | 0,5                  |  |
| CAST1%                   | r                  | -0,1   | 0,008                |  |
|                          | p                  | 0,674  | 0,977                |  |
| CAST2%                   | r                  | 0,134  | 0,005                |  |
|                          | p                  | 0,572  | 0,986                |  |
| CAST3%                   | r                  | 0,32   | -0,166               |  |
|                          | p                  | 0,169  | 0,538                |  |
| CAST4%                   | r                  | -0,079 | 0,039                |  |
|                          | p                  | 0,739  | 0,887                |  |
| CAST5%                   | r                  | -0,016 | <b>-0,556</b>        |  |
|                          | p                  | 0,946  | <b>0,025</b>         |  |
| CAST6%                   | r                  | -0,226 | .                    |  |
|                          | p                  | 0,338  | 0                    |  |
| Kavitesiz Çürük Değişimi | r                  | 0,02   | -0,181               |  |
|                          | p                  | 0,934  | 0,502                |  |
| DMFT Değişimi            | r                  | 0,037  | -0,488               |  |
|                          | p                  | 0,876  | 0,055                |  |

**Pearson korelasyon testi**

**Serum Fluor Değeri** düzeyi ile **CAST0%, CAST1%, CAST2%, CAST3%, CAST4%, CAST5%, CAST6%, Kavitesiz Çürük Değişimi** ve **DMFT Değişimi** arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tükürük Fluor Değeri** düzeyi ile **CAST0%, CAST1%, CAST2%, CAST3%, CAST4%, Kavitesiz Çürük Değişimi** ve **DMFT Değişimi** arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tükürük Fluor Değeri** düzeyi ile **CAST5%** arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=-0,556$   $p=0,025$ ) (Tablo 32).

Tablo 33' de serum fluor değeri ölçülebilen 26 çocuktan ilk muayenede 26, son muayenede 20 çocuğun fluor değerleri ile TF İndeksi skorlarının ve bu skorların daimi diş sayısına bölünmesi ile elde edilen yüzdelerinin, tükürük fluor değeri ölçülebilen 18 çocuktan ilk muayenede 18, son muayenede 16 çocuğun fluor değerleri ile TF İndeksi skorlarının ve bu skorların daimi diş sayısına bölünmesi ile elde edilen yüzdelerinin korelasyonları görülmektedir.

**Tablo 33:** Serum ve tükürük fluor değerleri ile TF İndeksi ilk ve son muayene skor ve yüzdelerinin karşılaştırılması

|           |   | Serum Fluor Değeri | Tükürük Fluor Değeri |
|-----------|---|--------------------|----------------------|
| TF0 İlk   | r | -0,157             | 0,112                |
| Muayene   | p | <b>0,003</b>       | <b>0,016</b>         |
| TF0 İlk   | r | -0,127             | 0,153                |
| Muayene%  | p | <b>0,005</b>       | <b>0,028</b>         |
| TF0 Son   | r | -0,162             | -0,135               |
| Muayene   | p | 0,085              | 0,115                |
| TF0 Son   | r | -0,202             | -0,224               |
| Muayene%  | p | 0,168              | 0,395                |
| TF1-2 İlk | r | -0,226             | 0,118                |
| Muayene   | p | 0,267              | 0,642                |
| TF1-2 İlk | r | <b>-0,484</b>      | 0,253                |
| Muayene%  | p | <b>0,012</b>       | 0,312                |
| TF1-2 Son | r | -0,02              | 0,191                |
| Muayene   | p | 0,933              | 0,479                |
| TF1-2 Son | r | -0,288             | 0,254                |
| Muayene%  | p | 0,218              | 0,343                |
| TF3-4 İlk | r | 0,288              | -0,42                |
| Muayene   | p | 0,154              | 0,082                |
| TF3-4 İlk | r | 0,384              | -0,378               |
| Muayene%  | p | 0,053              | 0,122                |
| TF3-4 Son | r | 0,016              | 0,135                |
| Muayene   | p | 0,946              | 0,619                |

|                  |          |              |        |
|------------------|----------|--------------|--------|
| <b>TF3-4 Son</b> | <b>r</b> | 0,076        | 0,161  |
| <b>Muayene%</b>  | <b>p</b> | 0,751        | 0,551  |
| <b>TF5-8 İlk</b> | <b>r</b> | 0,372        | -0,152 |
| <b>Muayene</b>   | <b>p</b> | 0,061        | 0,548  |
| <b>TF5-8 İlk</b> | <b>r</b> | <b>0,401</b> | -0,191 |
| <b>Muayene%</b>  | <b>p</b> | <b>0,042</b> | 0,447  |
| <b>TF5-8 Son</b> | <b>r</b> | 0,307        | -0,224 |
| <b>Muayene</b>   | <b>p</b> | 0,188        | 0,404  |
| <b>TF5-8 Son</b> | <b>r</b> | <b>0,468</b> | -0,262 |
| <b>Muayene%</b>  | <b>p</b> | <b>0,038</b> | 0,326  |

#### **Pearson korelasyon testi**

**Serum Fluor Değeri** düzeyi ile TF1 %, TF2 %, TF3 %, TF4 %, TF5 %, TF6 %, TF7 %, TF8 %, TF1-2 İlk Muayene, TF1-2 Son Muayene, TF1-2 Son Muayene%, TF3-4 İlk Muayene, TF3-4 İlk Muayene%, TF3-4 Son Muayene, TF3-4 Son Muayene%, TF5-8 İlk Muayene ve TF5-8 Son Muayene arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Serum Fluor Değeri** düzeyi ile **TF0 İlk Muayene** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=-0,157$   $p=0,003$ ).

**Serum Fluor Değeri** düzeyi ile **TF0 İlk Muayene%** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=-0,127$   $p=0,005$ ).

**Serum Fluor Değeri** düzeyi ile **TF1-2 İlk Muayene%** değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=-0,484$   $p=0,012$ ).

**Serum Fluor Değeri** düzeyi ile **TF5-8 İlk Muayene%** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=0,402$   $p=0,02$ ).

**Serum Fluor Değeri** düzeyi ile **TF5-8 Son Muayene%** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=0,468$   $p=0,038$ ).

**Tükürük Fluor Değeri** düzeyi ile **TF0 İlk Muayene** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=0,112$   $p=0,016$ ).

**Tükürük Fluor Değeri** düzeyi ile **TF0 İlk Muayene%** değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=0,153$   $p=0,028$ ).

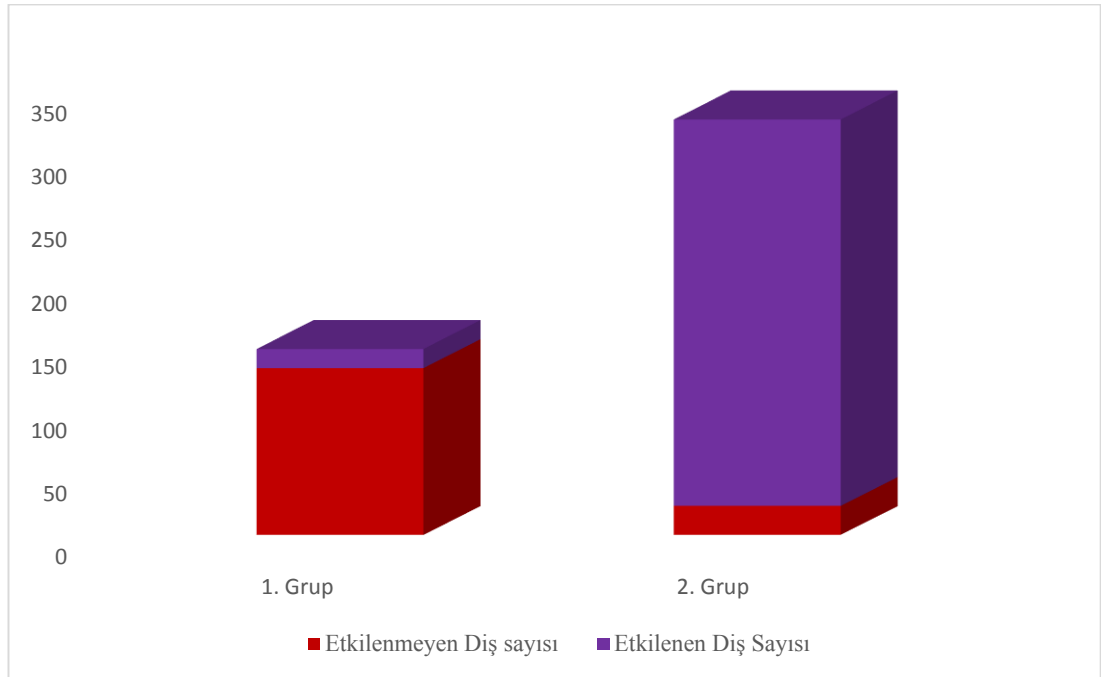
**Tükürük Fluor Değeri** düzeyi ile TF1 %, TF2 %, TF3 %, TF4 %, TF5 %, TF6 %, TF7 %, TF8 %, TF1-2 İlk Muayene, TF1-2 İlk Muayene%, TF1-2 Son Muayene,

TF1-2 Son Muayene%, TF3-4 İlk Muayene, TF3-4 İlk Muayene%, TF3-4 Son Muayene, TF3-4 Son Muayene%, TF5-8 İlk Muayene, TF5-8 İlk Muayene%, TF5-8 Son Muayene ve TF5-8 Son Muayene% arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

#### 6.6. Dental Fluorozis Grubunun SNPs Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 34 ve 35’ de dental fluorozis grubundaki çocuklardan izole edilen DNA’ ların genetik incelemesinin yapıldığı 10 adet Aquaporin geninin kromozom lokalizasyonu ve incelenen genin SNP’ sinin ID numaraları ile çocukların allel ve genotip görünümünün istatistiksel analiz sonuçları görülmektedir. Şekil 27’ de yer alan gruplar dental fluorozis grubu içerisindeki çocukların daimi dişlerinin dental fluorozisten etkilenme derecesine göre oluşturulmuştur.

1. Grup: Dental fluorozis grubu içerisinde daimi diş sayısının yarısı ve daha azının etkilenmiş olduğu çocuklar (7 çocuk)
2. Grup: Dental fluorozis grubu içerisinde daimi diş sayısının yarısından fazlasının etkilenmiş olduğu çocuklar (23 çocuk)



Şekil 27: SNPs analizi yapılan dental fluorozis grubundaki çocukların daimi dişlerinin dental fluorozisten etkilenme derecesinin dağılımı



**Tablo 34:** Dental fluorozis grubunun 10 adet Aquaporin SNPs' sinin allellere göre istatistiksel analiz sonuçları

| Genler | Kromozom<br>Lokalizasyonu | ID<br>Numarası | Gruplar            | Alleller (%)         |                     | P değeri        |
|--------|---------------------------|----------------|--------------------|----------------------|---------------------|-----------------|
|        |                           |                |                    | C                    | T                   |                 |
| AQP2   | 12q13.12                  | rs10875989     |                    | C                    | T                   | 0,90            |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 10(71,4)<br>25(65,8) | 4(28,6)<br>13(34,2) |                 |
|        |                           | rs2878771      |                    | C                    | G                   | 0,33            |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 1(16,7)<br>9(37,5)   | 5(83,3)<br>15(62,5) |                 |
|        |                           | rs461872       |                    | A                    | G                   | 0,80            |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 5(35,8)<br>15(39,5)  | 9(64,2)<br>23(60,5) |                 |
|        |                           | rs3741559      |                    | A                    | G                   | <b>0,02</b>     |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 3(30)<br>29(69,1)    | 7(70)<br>13(30,9)   |                 |
|        |                           | rs467323       |                    | C                    | T                   | 0,23            |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 2(16,7)<br>14(35)    | 10(83,3)<br>26(65)  |                 |
| AQP5   | 12q13.12                  | rs296763       |                    | C                    | G                   | <b>0,000003</b> |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 3(37,5)<br>39(97,5)  | 5(62,5)<br>1(2,5)   |                 |
|        |                           | rs3759129      |                    | A                    | C                   | 1               |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 8(57,1)<br>22(57,9)  | 6(42,9)<br>16(42,1) |                 |
|        |                           | rs3736309      |                    | A                    | G                   | 0,13            |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 11(91,7)<br>28(70)   | 1(8,3)<br>12(30)    |                 |
| AQP6   | 12q13.12                  | rs1996315      |                    | A                    | G                   | 0,36            |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 3(25)<br>15(39,5)    | 9(75)<br>23(60,5)   |                 |
| AQP1   | 7p14.3                    | rs17159702     |                    | C                    | T                   | 0,49            |
|        |                           |                | 1. grup<br>2. grup | 4(50)<br>14(36,9)    | 4(50)<br>24(63,1)   |                 |

**Tablo 35:** Dental fluorozis grubunun 10 adet Aquaporin SNPs' sinin genotiplere göre istatistiksel analiz sonuçları

| Genler | Kromozom<br>Lokalizasyonu | ID<br>Numarası | Genotipler(%)      |                     |                    | P değeri      |               |                |
|--------|---------------------------|----------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------|---------------|----------------|
|        |                           |                | CC                 | CT                  | TT                 |               |               |                |
| AQP2   | 12q13.12                  | rs10875989     | CC                 | CT                  | TT                 | 0,70          |               |                |
|        |                           |                | 4(57,1)<br>9(47,4) | 2(28,6)<br>7(36,9)  | 1(14,3)<br>3(15,8) |               |               |                |
|        |                           | rs2878771      | CC                 | CG                  | GG                 | 0,50          |               |                |
|        |                           |                | 0(0)<br>1(8,3)     | 1(33,3)<br>7(58,3)  | 2(66,7)<br>4(33,3) |               |               |                |
|        |                           | rs461872       | AA                 | AG                  | GG                 | 0,46          |               |                |
|        |                           |                | 1(14,2)<br>1(5,3)  | 3(42,9)<br>13(68,4) | 3(42,9)<br>5(26,3) |               |               |                |
|        |                           | rs3741559      | AA                 | AG                  | GG                 | 0,16          |               |                |
|        |                           |                | 1(20)<br>12(57,1)  | 1(20)<br>5(23,8)    | 3(60)<br>4(19,1)   |               |               |                |
|        |                           | rs467323       | CC                 | CT                  | TT                 | 0,45          |               |                |
|        |                           |                | 0(0)<br>2(10)      | 2(33,3)<br>10(50)   | 4(66,7)<br>8(40)   |               |               |                |
|        |                           | AQP5           | 12q13.12           | rs296763            | CC                 | CG            | GG            | <b>0,00009</b> |
|        |                           |                |                    |                     | 0(0)<br>19(95)     | 3(75)<br>1(5) | 1(25)<br>0(0) |                |
|        |                           | rs3759129      | AA                 | AC                  | CC                 | 0,11          |               |                |
|        |                           |                | 2(28,6)<br>3(15,8) | 4(57,1)<br>16(84,2) | 1(14,3)<br>0(0)    |               |               |                |
|        |                           | rs3736309      | AA                 | AG                  | GG                 | 0,22          |               |                |
|        |                           |                | 5(83,3)<br>9(45)   | 1(16,7)<br>10(50)   | 0(0)<br>1(5)       |               |               |                |
| AQP6   | 12q13.12                  | rs1996315      | AA                 | AG                  | GG                 | 0,57          |               |                |
|        |                           |                | 0(0)<br>2(10,5)    | 3(50)<br>11(57,9)   | 3(50)<br>6(31,6)   |               |               |                |
| AQP1   | 7p14.3                    | rs17159702     | CC                 | CT                  | TT                 | <b>0,03</b>   |               |                |
|        |                           |                | 2(50)<br>2(10,5)   | 0(0)<br>10(52,7)    | 2(50)<br>7(36,8)   |               |               |                |

Dental fluorozis grubunda yer alan çocuklarda yapılan SNP analizi sonucunda AQP2 rs3741559 polimorfizminde ‘‘G’’ allelinin (p=0,02) ve AQP5 rs296763 polimorfizminde ‘‘G’’ allelinin (p=0,000003) daimi dişlerin dental fluorozisten etkilenmesinde koruyucu faktör olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir.

AQP5 rs296763 polimorfizminde ‘‘CG ve GG’’ genotiplerinin ( $p=0,00009$ ) daimi dişlerin dental fluorozisten etkilenmesinde koruyucu faktör olduğu ve AQP1 rs17159702 polimorfizminde heterozigot ‘‘CT’’ genotipinin ( $p=0,03$ ) daimi dişlerin dental fluorozisten etkilenme derecesini arttıran faktör olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir.



**Resim 11:** Çalışmamızda yer alan normal ve hafif dental fluorozise sahip çocukların ağız içi görüntüsü



**Resim 12:** Çalışmamızda yer alan orta ve şiddetli dental fluorozise sahip çocukların ağız içi görüntüsü

## 7. TARTIŞMA

Çürük bütün dünyada görülen bir oral hastalık olmasına rağmen, Baelum ve Fejeskov' a göre (Baelum ve Fejeskov, 2015), çürüğün tespitinde dünya çapında kullanılacak kriter ve metotlarda birliğe varılamamıştır. Son yıllarda toplumlarda çürüğün tespit edilebilmesi amacıyla çok sayıda yeni metot geliştirilmiştir (Mount ve Hume, 1997; Monse ve ark., 2010). 1940' lı yıllardan beri en yaygın kullanılan yöntem olan DMF İndeksi genel olarak dentin lezyonlarının tespitinde kullanılır (Klein ve ark., 1938). DMF İndeksinin limitasyonlarının literatürlerde gösterilmesinden dolayı aralarında birçok ülkede kullanılmış ve DMF İndeksi ile karşılaştırmaya uygun olmasından ötürü ICDAS ve CAST İndekslerinin de olduğu yeni yöntemler geliştirilmiştir (Braga ve ark., 2009; Fejeskov ve Kidd, 2009; de Souza ve ark., 2014; Castro ve ark., 2018). ICDAS sistemi sadece diş yüzeyi kurutulduğunda gözlenebilen erken dönem kavitesiz mine lezyonlarını tespit edebilmektedir (Ismail ve ark., 2007). CAST İndeksi ise diş yüzeyinin kurutulmasına ihtiyaç duyulmadan erken dönem kavitesiz mine lezyonlarını tespit edebilmektedir (Frencken ve ark., 2011).

DMF İndeksi ile hesaplanmış prevalans değerleri diğer çürük lezyonu tespit etme sistemlerinden daha az çıkmaktadır. Bunun nedeni DMF İndeksinin mine lezyonlarını içermemesi ve çürük lezyonlarının arasında şiddetine göre ayırım yapmamasıdır. Çürük lezyonlarının şiddetine göre ayrılması ağız sağlığı planlamaları açısından önem arz etmektedir. Ancak DMF İndeksi basit, hızlı ve kolay uygulanabilir bir indeks olduğu için mine lezyonlarının tespitinin önem arz etmediği çalışmalarda kullanılabilir. DMF İndeksi ile hesaplanmış prevalans değerleri diğer çürük lezyonu tespit etme sistemlerinden daha az çıkmaktadır. Bunun nedeni DMF İndeksinin mine lezyonlarını içermemesi ve çürük lezyonlarının arasında şiddetine göre ayırım yapmamasıdır. Çürük lezyonlarının şiddetine göre ayrılması ağız sağlığı planlamaları açısından önem arz etmektedir. Ancak DMF İndeksi basit, hızlı ve kolay uygulanabilir bir indeks olduğu için mine lezyonlarının tespitinin önem arz etmediği çalışmalarda kullanılabilir.

ICDAS İndeksi kullanılarak çürük lezyonlarının sınıflandırılmasına dair en detaylı veriler elde edilebilmektedir ancak diğer metotlardan daha fazla zaman alması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda bu indeksin kullanılması zordur. Ancak mine lezyonlarını 3 skorda sınıflandıran tek metot olması nedeniyle çürük aktivitesini değerlendirmede diğer metotlarla bağlantı olarak kullanılabilir. Bu nedenle ICDAS İndeksi klinik çalışmaları ve çürük lezyonlarının bireysel değerlendirilmesi için uygun bir metottur.

CAST İndeksi, çürük lezyonlarının şiddetini sınıflandırması ve dişlerin kurutulmaya ihtiyaç duymadan DMF İndeksine benzer uygulama zamanı ile koruyucu ve tedavi edici ihtiyaçları belirleyebildiği için bir topluluktaki çürük lezyonlarının tespit edilebilmesi için uygun olan indekstir.

Yapılan çalışmalarda (de Souza ve ark., 2014; Anchala ve ark., 2016; Castro ve ark., 2018) CAST İndeksinin basit bir uygulama ve analiz yöntemine sahip olduğu açıklanmıştır. Bu metot hiyerarşik düzende devam eden 10 adet kod içermektedir ve dişlerin kurutulmasına ihtiyaç duyulmadığı için uygulama sırasında zaman kazancı sağlamaktadır. Ortalama olarak DMF İndeksine oranla 1 dakika daha fazla zaman almaktadır.

Braga ve ark., tarafından 252 çocuktan oluşan çalışma grubunda DMF ve ICDAS İndeksleri kullanılarak yapılan çalışmada süt dişlerinde ICDAS İndeksinin 2 kat daha fazla zaman aldığı gösterilmiştir (Braga ve ark., 2009).

De Amorim ve ark., ile Iranzo-Cortes ve ark., da yaptıkları çalışmada ICDAS sisteminin dezavantajlarını bildirmişlerdir. İkili kod sisteminin kullanılması ve çok sayıda kod içermesi verilerin analizini zorlaştırmakta ve yüzeylerin hava ile kurutulması oldukça zaman almaktadır (de Amorim ve ark., 2012; Iranzo-Cortés ve Almerich-Silla, 2013).

De Souza ve ark., tarafından yapılan çalışmada CAST ve DMF İndeksleri kullanılırken bu iki metodun benzer zaman aldığı ve iki metot arasında sırasıyla % 1,6 ve % 2,5 luk farklılık olduğu gösterilmiştir. CAST İndeksinde mine ve dentin dokusundaki lezyonlar üç ayrı skorda değerlendirilmesine rağmen bu zaman farkının küçük bir farklılık oluşturduğu belirtilmiştir (de Souza ve ark., 2014). Aynı araştırmacılar CAST İndeksini DMFT İndeksine çevirirken CAST 4-7 skorlarını dentinden başlayan çürükler için kullanmış, mine çürüğü görüldüğünde CAST 3 skorunu da dahil etmişlerdir (Leal ve ark., 2017).

Literatürlerde ICDAS iki adet kod sistemine sahip olduğu için kullanılan en kompleks metot olarak gösterilmektedir (de Amorim ve ark., 2012; Almerich-Silla ve ark., 2014; Baginska ve ark., 2016). Ek olarak bu sistemde mine lezyonları 3 farklı skorlamada değerlendirilmektedir.

Muayene sırasında bu ikili kod sistemine göre her bir dişin bütün yüzeyleyi kurutulmadan önce ve sonra ayrı ayrı gözlenmelidir. Bu ikinci kurutma basamağı sistemin daha fazla zaman almasına neden olmaktadır.

Leal ve ark., CAST İndeksi verilerini sunarken skorlardaki değerlerin yüzde birim olarak verilmesi gerektiğini bildirmiştir. De Souza' nın çalışmasından (de Souza ve ark., 2014) farklı olarak DMFT İndeksindeki "D" komponenti için CAST 4 skorunu dahil etmeden, CAST 5-7 arası skorlarının dahil edilmesi gerektiğini bildirmiştir (Leal ve ark., 2017).

Castro ve ark., CAST, DMF ve ICDAS İndekslerini kullanarak yaptıkları çalışmada 260 bireyi 3 hafta boyunca 3 kere muayene etmişler ve CAST İndeksini kullandıklarında muayenenin DMF İndeksinden 4 saat fazla sürdüğünü, ICDAS İndeksini kullandıklarında muayenenin DMF İndeksinden 22 saat fazla sürdüğünü göstermişlerdir (Castro ve ark., 2018).

**Bizde çalışmamızda DMFT İndeksine göre daha kapsamlı olan ve klinik dışı ortamda kurutma yapmadan dişlerin değerlendirilebilmesini sağlayan CAST İndeksini kullandık. Grupların kıyaslanabilmesi için CAST İndeksindeki değerler DMFT İndeksinden farklı olarak yüzde birim olarak gösterilmektedir. Ancak diğer çalışmalarla kıyaslanabilmesi için Leal ve arkadaşlarının çalışması gibi CAST 5-7 arasını çürük kabul ederek DMFT İndeksine çevirdik. Ayrıca CAST 3-4 skorlarını ise kavitesiz çürük olarak değerlendirdik (Leal ve ark., 2017).**

Shyam ve ark., yaşları 11-14 arasında değişen 428 erkek ve 158 kız çocuğundan oluşan çalışmalarında çocukların toplam çürük prevalansını % 28,6 olarak bulmuşlardır. Farklı yaş gruplarında çürük prevalansı arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. CAST İndeksi skorlarından DMFT skorlarını hesapladıklarında bütün popülasyonun DMFT ortalamasını  $0.60 \pm 1.13$  olarak bulmuşlardır ve DMFT ortalamalarına cinsiyet açısından bakıldığında erkek ve kızlar arasında bütün yaş gruplarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Shyam ve ark., 2017).

**Yaptığımız çalışmada CAST İndeksi skorları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemedik. Ancak taramaya katılan çocukları erken, geç ve daimi dişlenme dönemlerine göre ayırdığımızda CAST 0 skorunun (p=0,0001) en fazla daimi, CAST 3 (p=0,018), CAST 4 (p=0,0001), CAST 5 (p=0,0001), CAST 6 (p=0,0001) ve CAST 7 (p=0,039) skorlarının ise artan oranda erken karışık dişlenme döneminde olan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Bunun nedeninin erken karışık dişlenme döneminde süt dişi sayısının fazla olması olduğu anlaşılmaktadır. Nitekim dft+DMFT değerleri ve kavitesiz çürük ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemedik (p=0,0001).**

Fluor, insan sağlığı için önemli bir elementtir ve esas olarak su tüketimi yolu ile vücuda alınmaktadır. Aşırı fluor alımı dental ve iskeletsel fluorozise neden olabilmektedir. DSÖ, 2006 yılında 28 ülkeyi listeleterek bu ülkelerde endemik olarak dental fluorozis görüldüğünü ve dünya çapında yaklaşık 70 milyon insanın bu durumdan etkilendiğini rapor etmiştir (Fawell ve ark., 2006). Dental fluorozis prevalansının bazı ülkelerde yükseldiği görülmektedir (Buzalaf ve Levy, 2011). Dental fluorozis diş gelişimi sırasında aşırı fluor alımının neden olduğu, diş yapısında geri dönüşümsüz bir durumdur. Fluorozisin mekanizması mine dokusunda hipomineralizasyonla sonuçlanan organik mine matriksinin inorganik materyalle yer değişimindeki yetersizliği kapsamaktadır (Wei ve ark., 2013).

Dental fluorozis meydana gelmesine neden olabilecek fluor alım seviyeleri tam olarak belirlenememiştir. Su güvenliği ile ilgili olarak DSÖ 2006 yılında yayınladığı rehberinde dental-iskeletsel fluorozis gibi zararlı etkilerin minimum olması için gereken hedefi 0,8-1,2 mg/l olarak göstermiştir (WHO, 2006). 1,5 mg/l' nin üzerindeki seviyeler mine dokusunda kayıplar ve kemiklerde fluor birikimi ile ilişkilendirilmektedir. Coğrafik bölgesel özellikler, bireysel metabolizma (akut ve kronik asit-baz bozuklukları), genetik yatkınlık ve diyet gibi birçok faktör dental fluorozis derecesini etkileyebilmektedir. Ek olarak beslenme tarzının fluor metabolizması ve dental fluorozis üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Buzalaf ve Whitford, 2011).



İçme suyundaki fluor ile diş çürüğü arasındaki ilişki diş hekimliğinde en çok çalışılan konulardan biridir. Oh ve ark., son yaptıkları meta-analizde 1950 ile 2016 yılları arasında PubMed’ de yayınlanmış içme suyundaki fluor ile diş çürüğü arasındaki ilişkiyi inceleyen 3.381 çalışma tespit etmiştir. Bu çalışmaların % 36,6’ sı Avrupa’ da, % 23,3’ ü Kuzey Amerika’ da, % 13,1’ i Okyanusya’ da, % 11,8’ i Güney Amerika’ da, % 11,3’ ü Asya’ da ve sadece % 1,8’ i Afrika’ da yapılmıştır (Oh ve ark., 2018).

Cochrane kütüphanesinin 2015 yılında yaptığı meta-analize 107 çalışma dahil edilmiştir. Ancak sadece 9 çalışmanın analize uygun olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada süt dişlerinde içme suyunda fluor bulunan ve bulunmayan bölgelerdeki kıyaslamada dft değerinde % 35 azalma-(1.81) düzeyinde çürükten koruma sağlandığı, sürekli dişlerde ise DMFT değerinde % 26 azalma-(1.16) düzeyinde çürükten koruma sağlandığı bulunmuştur. Bu değerlerin 1950’ li yıllardaki değerlerden oldukça düşük olduğu ifade edilmiştir (Iheozor-Ejiofor ve ark., 2015).

Rugg-Gunn ve ark., 2016 yılında Cochrane derlemesine yaptığı eleştiride içme sularının fluorlanması ile ilgili çalışmaların neredeyse % 97’ sini derlemeye almadığını bildirmiştir. Bu yüzden daha önceki çalışmaların aksine daha düşük çürükten korunma değerlerinin bulunduğu bildirilmiştir (Rugg-Gunn ve ark., 2016).

Garcia-Perez ve ark., yaşları 8-12 arasında değişen 524 okul çocuğunda ICDAS II ve TF İndeksi skorlarını değerlendirerek, ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi (OHRQoL) testini uygulamışlardır. Çalışma grubunda yer alan çocuklar yaş olarak 8-10 (252 çocuk) ve 11-12 (272 çocuk) olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Tüm toplulukta çürük prevalansı % 88,5 olarak tespit edilmiştir. ICDAS 4 ve üzeri skorlarının 8-10 yaş grubundaki prevalansı % 48, 11-12 yaş grubundaki prevalansı ise % 19,9 olarak bulunmuştur. 8-10 yaş grubunda çürük prevalansındaki yükselmenin bu yaş grubunda süt ve daimi dişlerin değerlendirilmesi ve 11-12 yaş grubunda sadece daimi dişlerin değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. 8-10 yaş grubunda süt dişi yüzeylerinin % 64,8’ inin, daimi diş yüzeylerinin % 85’ inin sağlıklı olduğu, 11-12 yaş grubunda ise bu oranın % 74,5 olduğu gösterilmiştir (García-Pérez ve ark., 2017).

Plaka ve ark., 2017 yılında Hindistan’ da fluor içeren ve içermeyen bölgelerde yaptıkları çalışmada 0,8-2,23 ppm F içeren bölgede dental fluorozis oranını % 14,9, diş çürüğü oranını % 41,6 olarak bulmuşlardır. Fluorsuz bölgelerde ise dental fluorozis yok iken çürük oranını % 24,7 ile % 45,9 arasında bulmuşlardır. 8-15 yaş aralığında 400 çocukta yapılan bu çalışmada içme suyunda yüksek oranda fluor bulunmasının diş çürüğüne özellikle de süt dişi çürüklerine etkisinin olmadığını bildirmişler ve çevresel faktörlerin daha önemli olduğunu göstermişlerdir (Plaka ve ark., 2017).

Rojas ve ark., Kolombiya’ da fluor içeren ve içermeyen bölgelerde 5-14 yaş aralığındaki 482 çocukta yaptıkları çalışmada ICDAS İndeksi ile çürük prevalansını, Dean İndeksi ile dental fluorozisi değerlendirmişler. 5-9 yaş arasında fluorlu bölgede % 30, fluorsuz bölgede % 38, 10-14 yaş grubunda ise fluorlu bölgede % 20, fluorsuz bölgede % 12 oranında diş çürüğü tespit etmişlerdir. Dental fluorozis varlığında çürük oluşma ihtimalinin 2.78 kez arttığını bildirmişler (Rojas ve ark., 2018).

Slade ve ark., 2011-2014 yılları arasında Amerika’ da yaşayan 2-17 yaş aralığındaki çocuklarda çürük ile içme suyu fluor düzeyi arasındaki bağlantıyı incelemiştir. İçme suyundaki fluor düzeyi % 75’ den fazla olan bölgede yaşayanlarda dfs ortalaması 3.3, DMFS ortalaması ise 1.9, daha düşük fluor düzeyine sahip bölgedeki çocuklarda ise dfs ortalaması 4.6, DMFS ortalaması ise 2.2 olarak bulunmuş, her ikisinde de sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Slade ve ark., 2018).

**İçme suyundaki fluor düzeyini dört gruba ayırarak yaptığımız çalışmamızda CAST 0 (p=0,042) ve CAST 4 (p=0,031) skorlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik.**

**CAST 0 çürüksüz diş yüzdesi olduğuna göre içme suyundaki fluorun artmasıyla CAST 0 ortalamalarının arttığı dolayısıyla içme suyundaki fluor miktarının artmasının çürüksüz diş sayısına olumlu etkisinin olduğunu göstermiş olduk.**

**CAST 4 skoru kavitesiz dentin çürüğünü ifade ettiğine göre en düşük CAST 4 yüzdesinin en yüksek fluor grubunda olması çürük şiddetinin de içme suyundaki fluor miktarının artması ile azaldığını ortaya koymaktadır.**

**Ancak DMFT olarak baktığımız zaman gruplar arasında anlamlılık yoktur (p=0,118). Dolayısıyla saha çalışmalarında CAST İndeksinin DMFT İndeksine göre daha ayrıntılı sonuçlar verdiği görülmektedir.**

Cochrane kütüphanesinin 2015 yılında yaptığı meta-analize 107 çalışma dahil edilmiştir. Ancak sadece 9 çalışmanın analize uygun olduğunu bildirilmiştir. Dental fluorozisin değerlendirildiği çalışmalarda 0,2 ppm F düzeyinde % 30, 0,7 ppm F düzeyinde % 40, 1 ppm F düzeyinde % 47, 2 ppm F düzeyinde % 68 ve 4 ppm F düzeyinde % 83 artış olduğu bildirilmiştir. Estetik açıdan dental fluorozisin değerlendirilmesinde ise 0,2 ppm F düzeyinde % 9, 0,7 ppm F düzeyinde % 12, 1 ppm F düzeyinde % 15, 2 ppm F düzeyinde % 31 ve 4 ppm F düzeyinde % 59 artış olduğu bildirilmiştir (Iheozor-Ejiofor ve ark., 2015).

Irigoyen-Camacho ve ark., 3 farklı içme suyu fluor konsantrasyonuna sahip bölgede dental fluorozis ve beslenme tarzı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmaya 734 çocuğu dahil etmişlerdir. Yaşları 8-12 arasında olan 374 kız ve 360 erkek çocuğundan oluşan çalışma grubunda çocukların yaş ortalamasını  $9.5 \pm 1.5$  olarak bulmuşlardır. Gruplara cinsiyet açısından bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,728). İçme suyu fluor konsantrasyonuna göre gruplar; 1. grup 0,56 mg/l, 2. grup 0,70 mg/l, 3. grup 1,56 mg/l olarak belirlenmiştir. Çocukların % 73,4' ü şişe suyu, % 26,6' sı çeşme suyu tüketmektedir. 3. grubun şişe suyu kullanma oranı, 2. grubun şişe suyu kullanma oranından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,011). Günlük fluorlu diş macunu kullanma oranı % 90,7 dir. 3. grubun günlük diş fırçalama sıklığı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,001). Dental fluorozis değerlendirilmesi TF İndeksi kullanılarak yapılmıştır. Tüm çalışma grubunda dental fluorozis prevalansı % 72,3 olarak tespit edilmiş olup, dental fluorozis saptanan çocuklarda TF 3 ve daha düşük skorların (TF1-2) prevalansı % 84,1, TF 4 ve daha üzeri (TF5-6-7-8-9) skorların prevalansı % 15,9 olarak gösterilmiştir. 3. grubun TF 4 ve daha üzeri skorlara sahip çocuk yüzdesi 1. ve 2. grubun TF 4 ve üzeri skorlara sahip çocukların yüzdesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Irigoyen-Camacho ve ark., 2016).

**Çalışmamızda Irigoyen-Camacho ve arkadaşlarının çalışmasının aksine en yüksek fluor grubunda şişe suyu kullanımı en düşük bulunmuştur. Ayrıca yine Irigoyen-Camacho ve arkadaşlarının çalışmasının aksine diş fırçalama alışkanlığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.**

Pretty ve ark., İngiltere' de ikisinin içme suyunun fluorlandığı dört şehirde dental fluorozis prevalansını incelemiştir. 11-14 yaş aralığında 1904 çocuğu çalışmaya dahil etmişlerdir. TF 2 skoru fluor içeren şehirlerde % 10, fluorsuz şehirlerde % 2, TF 0 skoru fluor içeren şehirlerde % 39, fluorsuz şehirlerde % 63 olarak bulunmuştur (Pretty ve ark., 2016).

Garcia-Perez ve ark., yaptıkları çalışmada çocukları yaşadıkları bölgenin su fluor düzeyine göre 0,7 ppm ve 1,61 ppm olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. 1,61 ppm fluor değerine sahip bölgede yaşayan çocuklarda TF İndeksi 4 ve üzerindeki skorlarının yüzdesi, 0,7 ppm fluor değerine sahip bölgede yaşayan çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). (García-Pérez ve ark., 2017).

Wiener ve ark., 2001-2002 ile 2011-2012 arasındaki dönemde Amerika' da içme suyunda fluor bulunan bölgelerde yaşayan 16-17 yaşındaki çocuklarda dental fluorozisi Dean İndeksi ile değerlendirmişler. Çok hafif ve üstü dental fluorozisin % 29,7' den % 61,3' e çıktığını bildirmişlerdir (Wiener ve ark., 2018).

Macey ve ark., 18-52 yaş aralığında 580 erişkinde yaptıkları çalışmada fluorlu bölgelerdeki TF 0 skorunun % 39, fluorsuz bölgelerde ise % 21,3 olarak anlamlı, TF 3 ve üstü skorların ise fluorlu bölgede % 4,1, fluorsuz bölgede ise % 2,2 olarak anlamsız olduğunu bildirmişlerdir (Macey ve ark., 2018).

**Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla paralel olarak içme suyundaki fluor miktarındaki artış ile 1 ile 8 arası tüm TF skorlarında anlamlı bir artış tespit ettik. TF 0 skoru ise fluorsuz gruptaki % 95' den en yüksek fluorlu grupta % 28' e düşmektedir. Bu çalışma içme suyu fluoru ile dental fluorozis arasındaki ilişkiyi açık bir şekilde ortaya koymaktadır.**

Literatürde dental fluorozisin görüntüsündeki değişimleri inceleyen tek bir çalışmaya rastladık.

Do ve ark., 2003 ve 2004 yıllarında başlangıç muayenesini gerçekleştirdikleri çocuklardan dental fluorozise sahip olanları 2010-2012 yılları arasında ikinci kez muayene ettikleri bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Başlangıç muayenesinde yer alan 677 çocuğun yaşları 8-13 aralığındadır. Muayene edilen 677 çocuktan 264' ü tekrar takip edilebilmiştir. Dental fluorozis değerlendirilmesi TF İndeksi kullanılarak yapılmıştır. Bu 264 çocuktan başlangıçta 207' si TF 0, 35' i TF 1 ve 22' si TF 2 ve TF 3 skorlarına sahiptir. İkinci muayenede başlangıçta 207 adet TF 0 skoruna sahip çocuktan 181'i yine TF 0 olarak tespit edilirken, 24'ünün TF 1 ve 2' sinin TF 2 ve 3 skorlarına sahip olduğu gözlenmiştir. Başlangıçta 35 TF 1 skoruna sahip çocuktan 19' unun hala TF 1 skoruna sahip olduğu ancak bunlardan 16' sının TF 0 skoruna dönüştüğü tespit edilmiştir. Başlangıçta 22 TF 2 ve 3 skoruna sahip çocuktan 10' u yine TF 2 ve 3 skoruna sahipken, bunlardan 5' inin TF 0, 7' sinin TF 1 skoruna dönüştüğü görülmüştür (Do ve ark., 2016). Mine dokusu statik bir doku olmamakla beraber görünümü diş sürmesi sonrası meydana gelen değişikliklerle birlikte değişebilmektedir. Çiğneme sırasında meydana gelen kuvvetler ve diş fırçalama poröz, fluordan etkilenmiş yüzeylerin aşınmasına neden olabilir ve bu aşınmış mine dental fluorozis görünümünde olmayabilir. Mine maturasyonu diş sürdükten sonra devam ettiği için çok hafif ve hafif dental fluorozis görünümünün adölesan dönemde mikroporozitelerin kapanması ile birlikte azaldığı görülebilmektedir. Diş görünümündeki bu değişiklik beklentileri özellikle dental fluorozisin hafif formları için geçerlidir. Bu çalışmanın özellikle adölesan ve genç erişkinlik çağı arasında çok hafif ve hafif dental fluorozis formlarının zamanla azaldığını kanıtlanması bakımından önem taşıdığı bildirilmektedir (Do ve ark., 2016).

Gevera ve ark., Kenya' da yaptıkları çalışmada sulardaki fluor değerinin 72 ppm' e kadar çıktığını bildirmişler. Bu bölgede yaşayan 6-64 yaş aralığındaki 173 kişide dental fluorozisi TF İndeksi ile skorlamışlardır. Karışık dişlenme dönemindeki 88 çocuğun TF İndeksi ortalaması 2,18 olarak, erişkin TF ortalaması ise 3,77 olarak bulunmuştur. Ayrıca yaş ile birlikte TF skorunun arttığını bildirmişlerdir (Gevera ve ark., 2018).

**Hanlıyenice Köyü' nde yaşayan çocuklarda yaptığımız bir senelik takip sonucunda TF 0 yüzde ortalamasının % 25,7' den % 9,8' e, dental fluorozisten etkilenmeyen diş sayısı ortalaması 5,2' den 2,1' e düşmüştür.**

**Bu düşüş Do ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermektedir. Ancak TF 3-4 skorlarında ise diş sayısı ortalaması 2,4' den 8,1' e, yüzde ortalaması ise %18,4' den %45,4' e çıkmıştır. Bu yükseliş ise Do ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bir yıl içinde dental fluorozis görünümünün şiddetinin arttığını göstermektedir.**

**Çalışmamız Gevera ve arkadaşlarının (Gevera ve ark., 2018) çalışmalarına benzer şekilde yaş ile beraber dental fluorozis şiddetinin arttığını göstermektedir.**

Tükürük fluor değerini inceleyen çalışmalar temel olarak fluor içeren preparatların kullanımı veya dolgu malzemelerinin uygulanmasından sonraki değerlere bakmıştır. İçme suyundaki fluorla bağlantılı çalışmalar ise nadirdir.

Whitford ve ark., 5-10 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı çalışmada tüm tükürük ile plazma fluor düzeyi arasında bir ilişki saptayamamıştır. Ancak parotis kanalından alınan tükürük ile plazma fluor düzeyi arasında ilişki saptamışlardır (Whitford ve ark., 1999).

**Bizde çalışmamızda Whitford ve arkadaşlarının (Whitford ve ark., 1999) çalışmasına benzer olarak serum ve tükürük fluor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemedik.**

Toumba ve Curzon, ortalama yaşı 8.8 olan 172 çocuğu dmfs kriterlerine göre üç gruba ayırarak tükürük fluor değeri ile ilişkisine bakmışlar. Çürüksüz çocukların tükürük fluor değerleri çürüklü çocuklardan daha yüksek bulunmuştur (Toumba ve Curzon, 2001).

Fukushima ve ark., yaşları 3 ile 60 arasında değişen 300 kişide yaptıkları çalışmada içme suyundaki fluor düzeyi ile tükürük arasındaki ilişkiyi incelemek için tüm tükürüğün kullanılması yerine parotis bezinin kanalından toplanan tükürüğün daha doğru bir biyomarkır olduğunu bildirmişlerdir (Fukushima ve ark., 2011).

**Fukushima ve arkadaşlarının (Fukushima ve ark., 2011) yaptığı çalışmaya paralel olarak bizde çalışmamızda içme suyundaki fluor düzeyi ile tükürük fluor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptamadık.**

Kırzioğlu ve ark., Isparta’ da yaptıkları çalışmada içme suyundaki fluor seviyesine göre çocukları üç gruba ayırıp tükürük fluoru ile ilişkisine bakmışlar ve bu çalışma sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır (Kırzioğlu ve ark., 2011).

**Çalışmamızda Kırzioğlu ve arkadaşlarının (Kırzioğlu ve ark., 2011) yaptığı çalışmada olduğu gibi grupların tükürük fluor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık.**

Genellikle kan alımlarında kontrol grubu olmadığı için kıyaslama yapılamamaktadır. Rafique ve ark., ortalama olarak 7 ppm fluor içeren bölgedeki 121 kişide serum ve plazma fluor değerlerine bakmışlar, serumda ortalama 0,75 mg/l gibi çok yüksek bir oran bildirmişlerdir (Rafique ve ark., 2015).

2013-2014 Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Taraması sonuçlarına göre Jain, 6-19 yaş aralığındaki çocuklarda diffüzyon yöntemi ile plazma fluor değerini ölçmüş ve içme suyundaki fluor ile plazma fluoru arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulmuştur. Ayrıca kızların fluor düzeyi erkeklerden daha düşük bulunmuştur (Jain, 2017).

Sekhri ve ark., 3-15 yaş aralığındaki 30 çocuğu çürük olup olmamasına göre iki gruba ayırıp topladıkları stimüle olmamış tükürük örneklerini kullanarak çürük ile tükürük fluor değeri arasındaki ilişkiye bakmışlar. Bakır ve fluor değerlerinin çürüksüz çocuklarda çürüklü çocuklara oranla daha yüksek olduğunu bildirmişler (Sekhri ve ark., 2018).

**Çalışmamızda Toumba ve Curzon (Toumba ve Curzon, 2001) ile Sekhri ve arkadaşlarının (Sekhri ve ark., 2018) çalışmalarında yer alan tükürük fluor değerinin yükselmesinin çocuklarda daha az çürük görülmesine neden olduğu sonucuna benzer şekilde tükürük fluor değeri ile CAST 5 (kavitasyon gösteren dentin çürüğü) yüzde değeri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemledik ( $r=-0,556$   $p=0,025$ ).**

**Çalışmamızda ayrıca tükürük fluor değeri ile TF 0 İlk Muayene ortalamaları ve serum fluor değeri ile TF 0 İlk Muayene, TF 1-2 İlk Muayene, TF 5-8 İlk ve Son Muayene ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemledik.**

Dental fluorozis patogenezinin sorumlu mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak florun diş ve kemik gibi mineralize dokulara çok yüksek afinitesinin olduğu ve konsantrasyonunun yükselmesinin kemik ve dişlerdeki mineralizasyon prosesini bozabileceği kabul edilmektedir (Everett ve ark., 2002). Fluor etkisini Mitojen Aktive Protein Kinaz (MAPKs) sinyal yolu üzerinden gen ekspresyonu, hücresel stres ve hücre ölümü gibi değişiklere yol açarak gösterebilmektedir (Everett, 2011). Bu konuda Aoba ve ark., fluorun etkisini iki kategoriye ayırmıştır:

1) Hücre içi gen ekspresyonu, protein sentezi, sekresyonu ve salgılanacak ürünlerin rezorbsiyonu ve degradasyonu üzerinden,

2) Hücre dışı matriks proteinleri, proteazlar, kristaller ve doku sıvısı bileşenlerinin etkileşimi aracılığıyla etkisini gösterebilmektedir (Aoba ve Fejerskov, 2002).

Aşırı fluor alımının dental ve iskeletsel fluorozise neden olabileceği bilinmesine rağmen bireyler arası varyasyonların fluorozis açısından predispozan bir faktör olduğu giderek netlik kazanmaktadır. Fluorozis şiddeti her zaman tüketilen fluor miktarına bağlı değildir. Bireyler arası varyasyonlar fluorozis hassasiyeti veya direncini genetik olarak etkileyebilmektedir. Russell ve ark., aynı toplulukta yaşıyan Afro-Amerikan çocuklarda dental fluorozis prevalansının beyaz çocuklardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Russell, 1962).

Birçok çalışmada genetik faktörlerin dental fluorozisi desteklediği gösterilmiştir. Fluor toksitesinin moleküler mekanizması çalışmaları sırasında çok sayıda araştırmacı sinyal yolları (G protein, JNK, ERK, MEK1, MEK2)(Xu ve ark., 1997; Misra ve ark., 2002), immünite (IL6, IL8)(Akashi ve ark., 1990; Hilger ve ark., 1996), apoptozis (c-fos, c-jun, bax, p53, bcl2), kanser ve transkripsiyon faktörleri (CREB, NF-kappaβ) ile ilişkili genlerin fluorozis meydana gelmesi ve gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Hou ve ark., HG-U133A Affymetrix gene chip microarray yöntemi kullanarak Çin' in Henan bölgesinde yaşıyan çocuklarda 18.000 insan geninde dental fluorozisle ilişkili genleri tespit etmek amacıyla çalışma yapmıştır. Çalışma insan lökosit örnekleri kullanılarak yapılmıştır.



Çocuklar kontrol, dental fluorozis ve yüksek fluor yüklenmiş olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek fluor yüklenmiş grupta 1057, dental fluorozis grubunda 964 genin ekspresyonunda farklılık saptamışlardır (Hou ve ark., 2005).

Tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism-SNP) insan genomundaki mevcut bütün varyasyonların % 90' dan fazlasını oluşturan en yaygın görülen dizi varyasyonudur. SNP' ler kompleks hastalıklarla ilişkili genleri tanımlamak için kullanılan son derece yararlı genetik markırlardır. Genetikle ilgili çalışmalar genetik bir varyantın bir hastalıkla mı veya kişisel bir özellikle mi ilgili olduğunun tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Aday genlerdeki polimorfizm ile fluorozis riski arasında bir bağlantı olup olmadığını tespit etmek amacıyla farklı araştırmacılar tarafından birçok çalışma yapılmıştır. Genetik polimorfizmlerin fluor ile birlikte etkilenmiş popülasyondaki fluorozis riskini nasıl düzenlediğini anlayabilmek amacıyla aday genlerdeki polimorfizmler genotiplendirilmiştir. Birkaç literatür polimorfizmin dental fluorozis hassasiyeti veya direnci ile ilişkili olup olmadığını ve eğer bağlantı varsa da homozigot veya heterozigot genotiplerin dental fluoroziste koruyucu veya risk faktörü olarak rol oynayıp oynamadığını ortaya çıkarmıştır.

Huang ve ark., 2008 yılında Çin' in Henan bölgesinde yaşayan, yaşları 8-12 arasındaki çocuklarda COL1A2 genindeki genetik polimorfizm ile serum kalsiyotropik hormon seviyelerinin dental fluorozis ile ilişkisini incelemek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. COL1A1 ve COL1A2 genleri Tip 1 kollajen yapımının sağlanabilmesi için gerekli genlerdir. Endemik fluorozis bölgesinde homozigot "PP" genotipine sahip çocuklardaki COL1A2 PvuII polimorfizminin homozigot "pp" genotipine sahip çocuklarla karşılaştırıldığında dental fluorozis riskini anlamlı olarak arttırdığını ancak bu polimorfizmin kontrol grubu endemik fluorozis bölgesi olmayan bir yerden alındığında dental fluorozis riskini arttırmadığı bildirilmiştir. COL1A2 RsaI polimorfizmi ile dental fluorozis arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (Huang ve ark., 2008).

Östrojen ve reseptörleri kemiklerde kalsiyum ve fosfat depozisyonuna yardımcı olan osteoblast aktivitesinin başlamasında büyük rol oynamaktadır. Ba ve ark., Çin' in Henan bölgesinde yüksek fluor düzeyinde yaşayan 8-12 yaş aralığındaki çocuklarda gerçekleştirdikleri çalışmada östrojen reseptör gen (ESR) polimorfizmi ile dental fluorozis arasında genetik bir bağlantı olduğunu bulmuşlardır. Çalışma Henan bölgesinde yer alan endemik fluor köyleri ve yüksek düzey fluor içermeyen köylerde yapılmıştır. ESR $\beta$  genindeki RsaI polimorfizmi ile ESR $\alpha$  genindeki PvuII ve XbaI polimorfizmleri çalışma grubunda genotiplendirilmiş olup, endemik fluorozis köylerinde yaşayan kontrol grubu çocuklarla karşılaştırıldığında ESR RsaI polimorfizminde "R" allelini taşıyan çocuklarda dental fluorozis riskinin, "r" allelini taşıyan çocuklara oranla anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca endemik fluorozis bölgesinde ESR XbaI polimorfizminde "X" allelini taşıyan çocuklarda dental fluorozis riskinin, "x" allelini taşıyan çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (Ba ve ark., 2011).

Jiang ve ark., Çin' in Chongqing bölgesinde kalsitonin reseptör genindeki (CTR) AluI polimorfizmi (C/T) ile dental fluorozis arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla bir çalışma düzenlemişlerdir. Çalışmaya katılan 8-12 yaş aralığındaki çocuklar yüksek fluor bölgesinde dental fluorozise sahip olanlar, yüksek fluor bölgesinde dental fluorozis görülmeyenler ve kontrol grubu olarak yüksek fluor içermeyen bölgeden alınan çocuklar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. CTR AluI polimorfizminde "TT" genotipinin yüksek fluor bölgesinde yaşayıp dental fluorozis görülen grupta, yüksek fluor bölgesinde yaşayıp dental fluorozis görülmeyen gruba oranla sıklığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Jiang ve ark., elde ettikleri verilerden yola çıkarak CTR AluI polimorfizminde "T" allelinin dental fluorozis riskindeki artışla bağlantılı olduğu sonucuna varmışlardır (Jiang ve ark., 2015).

Küchler ve ark., Brezilya' nın Rio de Janerio şehrinde yaşayan 6-18 yaş aralığındaki çocuklarda dental fluorozis fenotipi ile DLX1, DLX2, MMP13, TIMP1 ve TIMP2 genlerindeki polimorfizm arasında bir bağlantı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmiştir. Dental fluorozis modifiye Dean İndeksi kullanılarak tespit edilmiştir. 108 çocuk dental fluorozise sahipken, 373 çocukta dental fluorozis saptanmamıştır. Dental fluorozis tespit edilen 108 çocuktan 85' i hafif, 18' i orta derece, 5' i şiddetli derecede dental fluorozise sahiptir.

DLX1 rs788173 genindeki ‘‘GG’’ genotipi dental fluorozis grubunda kontrol grubuna oranla daha az sıklıkla görülmüş olup, DLX2 rs743605 geninde genotip ( $p=0,022$ ) ve allel ( $p=0,013$ ) dağılımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (Küchler ve ark., 2017).

Jarquín-Yñezá ve ark., Meksika’ nın San Luis Potosí bölgesinde, su fluor düzeyi sırasıyla ortalama 2,36 mg/l ve 4,56 mg/l olan iki şehirde yaşayan, yaşları 6-12 arasındaki çocuklarda COL1A2 genindeki rs 412777 (A/C) polimorfizminin dental fluorozis ile ilişkisini incelemişlerdir. Çocuklardan üre örnekleri toplanmış olup, dental fluorozis muayenesi TF İndeksi kullanılarak yapılmıştır. Ortalama 2,36 mg/l su fluor düzeyine sahip şehirde yaşayan çocukların üre fluor değerleri ortalama 2,05 mg/l, ortalama 4,56 mg/l su fluor düzeyine sahip şehirde yaşayan çocuklarda üre fluor değeri ortalama 2,99 mg/l olarak bulunmuştur. Çocukların tamamında dental fluorozis tespit edilmiş olup, ortalama 2,36 mg/l su fluor düzeyine sahip şehirde yaşayan çocukların TF İndeksi ortalaması 5.32, ortalama 4,56 mg/l su fluor düzeyine sahip şehirde yaşayan çocuklarda TF İndeksi ortalamasının 5.88 olduğu görülmüştür. TF 6,7,8,9 skorlarına sahip çocuklarda COL1A2 genindeki rs412777 (A/C) polimorfizminde ‘‘C’’ allelinin TF 2,3,4,5 skorlarına sahip çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir ( $p<0,001$ ) (Jarquín-Yñezá ve ark., 2018).

Dalledone ve ark., Brezilya’ nın Curitiba bölgesinde (0,72-0,77 ppm F) yaşayan 538 çocukla (tamamı 12 yaşında) yaptıkları çalışmada dental fluorozis ile östrojen reseptör genlerindeki ( $ESR\alpha$ ,  $ESR\beta$  ve  $ESRRB$ ) polimorfizm arasındaki bağlantıyı incelemişlerdir. Dental fluorozis modifiye Dean İndeksi kullanılarak tespit edilmiştir. 147 çocuk dental fluorozise sahipken, 391 çocukta dental fluorozis saptanmamıştır.  $ESR\alpha$  rs12154178 genindeki polimorfizmin genotip dağılımında dental fluorozis ile ilişkili olduğu bildirilmiş, diğer gen polimorfizmlerinin istatistiksel olarak dental fluorozisle ilişkili olmadığı görülmüştür (Dalledone ve ark., 2018).

Küchler ve ark., Brezilya’ nın iki değişik bölgesinde yaşayan 1,017 çocuktan oluşan grupta mine matriks genleri olan amelogenin (AMELX), ameloblastin (AMBN), enamelin (ENAM), tuftelin (TUFT1) ve tuftelinle ilişkili protein 11 (TFIP 11) genlerindeki polimorfizm ile dental fluorozis arasında bağlantı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla çalışma gerçekleştirmiştir.

Dental fluorozis modifiye Dean İndeksi kullanılarak tespit edilmiştir. Curitiba şehrinde yaşayan çocuklarda TFIP 11 genindeki polimorfizmin dental fluorozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ( $p<0,0001$ ). TUFT1 allel dağılım analizinde ‘‘A’’ allelinin dental fluorozis riskini arttığı gösterilmiştir ( $p=0,049$ ). Rio de Janerio şehrinde yaşayan çocuklarda AMBN genindeki polimorfizmin dental fluorozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ( $p<0,0001$ ). Ayrıca AMBN allel dağılım analizinde ‘‘T’’ allelinin dental fluorozis riskini arttığı gösterilmiştir ( $p<0,0001$ ) (Küchler ve ark., 2018).

Bu çalışmalar göstermektedir ki, mine oluşumunda etkili olan genlerin büyük bir çoğunluğunun mutasyonu dental fluorozis oluşumuna farklı şekillerde etki etmektedir. Diğer taraftan bu konuda AQP geni ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

AQP geninin mine üzerinde etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Anjomshoaa ve ark., yaptıkları çalışmada altı grup olarak 1383 kişiden elde ettikleri DNA örneklerini kullanarak, mine oluşumu da dahil genlerle olan bağlantıyı test etmişlerdir. Çalışma insanlardan toplanan tükürük örnekleri, meme ve salgı bezi adenokarsinom hücrelerinden oluşturulan kültür ve ratlar kullanılarak yapılmıştır. Beş adet hücre kültürü oluşturarak ayrı ayrı 1, 2, 4 ve 5 ppm flor değerine sahip sodyum florürde 20 saat bekletmişler. Ratlar içme suyundaki fluora bağlı olarak deiyonize, 5 ppm flor içeren ve 50 ppm flor içeren su olmak üzere üç gruba ayrılmış. Flor bölgesinde yaşayan bireylerin AQP5 ekspresyonunun düştüğünü bildirmişler. AQP5 eksprese ettiği bilinen memeli meme veya salgı bezi adenokarsinom hücrelerinin yüksek konsantrasyonda fluora maruz kaldığında AQP5 ekspresyonunda yüzde 40-80 arası azalma olduğunu göstermişler. Optimal seviyede flor içeren su alan ratların submandibular bezinde AQP5 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş. 12 yaşından büyük gençlerde düşük çürük düzeyine sahip grupta AQP5 ekspresyonu en yüksek bulunmuş. Optimal seviyede fluora (1 ppm) maruz kalan ratlarda AQP5 ekspresyonunun yüksek olduğu ancak optimal seviyeyi aşan yüksek dozlarda ekspresyonda azalma olması, flor bölgesinde yaşayan bireylerde AQP5 ekspresyonunun azalması ve yüksek düzeyde flor yüklenen adenokarsinom hücrelerinde AQP5 ekspresyonunun azaldığının gösterilmesinden dolayı AQP5’ in ekspresyonunda artışın sağlanabileceği optimal flor değerlerinde çürüğe karşı korunma olabileceği bildirilmiştir (Anjomshoaa ve ark., 2015).

Türkiye endemik fluorozis bölgeleri olan ülkelerden biridir. Çalışmamız bu bölgelerden biri olan Edirne’ de farklı içme suyu fluor miktarları olan köylerin kıyaslanması ile bu bölgede yaşayan çocuklardaki dental fluorozis riskini belirlemeye yöneliktir. Her ne kadar sistemik fluor alımının çürükten korunmada olumlu etkisi bilinse de yaptığımız çalışma özellikle süt dişlerinde bu etkinin önemsiz olduğunu göstermiştir. Çalışmadan içme suyunda fluor olmasının çürükten tam olarak korunma sağlamadığını ancak çürüğün şiddetini azalttığını CAST 4 değerlerinden dolayı yorumlayabiliriz. Diğer taraftan optimal düzeyin üzerinde olan 2,39 ppm fluor düzeyinin estetik ve dental sağlık açısından risk olan şiddetli dental fluorozisin oluşumunu arttırdığını açık olarak göstermiştir. Bu çocukların bir senelik takibi sonucunda ise hafif dental fluorozisin (TF1-2), orta dental fluorozise (TF3-4) dönüştüğü izlenimi edinilmiştir. Son olarak bu bölgede 30 çocuğun 7’ sinin dişlerinde görülen %50’ den daha düşük dental fluorozis genetik komponenti de akla getirmiştir. Bu çocuklarda incelediğimiz AQP geninde dental fluorozisten koruyucu olarak AQP2 rs3741559 ‘G’ allelinin ( $p=0,02$ ), AQP5 rs296763 ‘G’ allelinin ( $p=0,000003$ ) ve AQP5 rs296763 ‘CG ve GG’ genotiplerinin ( $p=0,00009$ ) polimorfizminin etkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak çalışmamız dental fluoroziste çevrenin etkisi olduğunu ancak genetik komponentin de dikkate alınması gerektiğini göstermiştir.

## 8. SONUÇLAR

1. Dişlenme gruplarının CAST0% (p=0,0001), CAST3% (p=0,018), CAST4% (p=0,0001), CAST5% (p=0,0001), CAST6% (p=0,0001), CAST7% (p=0,0001) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.
2. Dişlenme gruplarının kavitesiz mine dentin çürüğü ve DMFT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001).
3. Fluor gruplarının CAST0% ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Grupların CAST0 % (Çürüksüz diş yüzdesi) ortalamaları arasında 2. fluor grubu (en düşük)< 1. fluor grubu<3. fluor grubu< 4. fluor grubu (en yüksek) sıralaması bulunmaktadır. Su fluor düzeyi yüksek olan Hanlıyenice Köyü' nde yaşayan çocukların (4. fluor grubu) çürüksüz diş yüzdesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
4. Fluor gruplarının CAST4% ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,031). Grupların CAST4 % (Kavitasyonsuz dentin çürüğü oranı) ortalamaları arasında 4. fluor grubu (en düşük)<1. fluor grubu<3. fluor grubu<2. fluor grubu (en yüksek) sıralaması bulunmaktadır.
5. Fluor gruplarındaki çürüksüz çocuk sayısı yüzdesi 1. fluor grubunda % 37,05 (63 çocuk), 2. fluor grubunda % 38,17 (92 çocuk), 3. fluor grubunda % 54 (27 çocuk), 4. fluor grubunda % 56,76 (21 çocuk) olarak tespit edilmiştir. Kavitesiz mine ve dentin lezyonlarında çürük kategorisinde değerlendirildiği zaman fluor gruplarındaki çürüksüz çocuk sayısı yüzdesi 1. fluor grubunda % 8,82 (15 çocuk), 2. fluor grubunda % 11,20 (27 çocuk), 3. fluor grubunda % 18 (9 çocuk), 4. fluor grubunda % 24,3 (9 çocuk) olarak bulunmuştur.
6. Fluor gruplarının TF0% ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). TF0 % ortalamaları (dental fluorozis görülmeyen diş yüzdesi) en yüksek 1. fluor grubunda daha sonra 2. ve 3. fluor grubunda, en düşük Hanlıyenice Köyü çocuklarında görülmüştür. 4. fluor grubunun TF0% ortalamaları 1. fluor grubu, 2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun TF0% ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001), 3. fluor grubunun TF0% ortalamaları 1. fluor grubu ve 2. fluor grubunun TF0% ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,003,

p=0,005), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Ancak Hanlıyenice Köyü çocuklarında da TF0 % oranının %28 olduğu görülmüştür.

7. Fluor gruplarının hafif dental fluorozis (TF1-2%) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). TF İndeksinin 1 ve 2 skorları içme suyundaki fluor düzeyi ile beraber anlamlı derece artmaktadır. 4. fluor grubunun TF1-2% ortalamaları 1. fluor grubu, 2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun TF1-2% ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001, p=0,007), 3. fluor grubunun TF1-2% ortalamaları 1. fluor grubu ve 2. fluor grubunun TF1-2% ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,001, p=0,006), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).
8. Fluor gruplarının orta dental fluorozis (TF3-4%) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). TF İndeksi 3 ve 4 skorları 1., 2. ve 3. fluor grubunda %1 civarı iken Hanlıyenice Köyü çocuklarında %19 olarak tespit edilmiştir. 4. fluor grubunun TF3-4% ortalamaları 1. fluor grubu, 2. fluor grubu ve 3. fluor grubunun TF3-4% ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), 2. fluor grubunun TF3-4% ortalamaları 1. fluor grubu ve 3. fluor grubunun TF3-4% ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,016, p=0,024), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).
9. Fluor gruplarının şiddetli dental fluorozis (TF5-8%) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). TF İndeksi 5 den 8' e kadar olan skorlar sadece Hanlıyenice Köyü çocuklarında tespit edilmiştir.
10. Dental fluorozis grubunun CAST0 İlk Muayene% ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,024).
11. Kontrol grubunun CAST4 ve CAST6 İlk Muayene% ortalamaları dental fluorozis grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,034).
12. Kontrol grubunun Kavitesiz Çürük İlk Muayene ortalamaları dental fluorozis grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,024).

13. İlk muayenede çürüksüz çocuk sayısı dental fluorozis grubunda 19 (%63,3), kontrol grubunda 14 ( %46,7), son muayenede ise dental fluorozis grubunda 12 (%50), kontrol grubunda 10 (%47,6) olarak tespit edilmiştir. Kavitesiz mine ve dentin lezyonlarında çürük kategorisinde değerlendirildiği zaman ilk muayenede çürüksüz çocuk sayısı dental fluorozis grubunda 7 (%23,3), kontrol grubunda 3 (%10), son muayenede ise dental fluorozis grubunda 1 (%4,1), kontrol grubunda 3 (%14,3) olarak tespit edilmiştir.
14. Dental fluorozis grubunun kendi içinde karşılaştırılmasında son muayene TF3-4 ortalamaları ilk muayene TF3-4 ortalamalarından ( $p=0,0001$ ) ve son muayene TF3-4% ortalamaları ilk muayene TF3-4% ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ).
15. Serum fluor değeri düzeyi ile tükürük fluor değeri düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $r=-0,390$   $p=0,168$ ).
16. Tükürük fluor değeri düzeyi ile CAST5% arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $r=-0,556$   $p=0,025$ ).
17. Serum fluor değeri düzeyi ile TF0 İlk Muayene ( $r=-0,157$   $p=0,003$ ), TF0 İlk Muayene% ( $r=-0,127$   $p=0,005$ ), TF1-2 İlk Muayene% ( $r=-0,484$   $p=0,012$ ), TF5-8 İlk Muayene% ( $r=0,402$   $p=0,02$ ) ve TF5-8 Son Muayene% değerleri arasında ( $r=0,468$   $p=0,038$ ) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.
18. Tükürük fluor değeri düzeyi ile TF0 İlk Muayene ( $r=0,112$   $p=0,016$ ) ve TF0 İlk Muayene% değerleri arasında ( $r=0,153$   $p=0,028$ ) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.
19. Daimi dişlerin dental fluorozisten etkilenme derecesine göre oluşturulan gruplar içerisinde: AQP2 rs3741559 allel dağılımı arasında ( $p=0,02$ ), AQP5 rs296763 allel dağılımı arasında ( $p=0,000003$ ), AQP5 rs296763 genotip dağılımı arasında ( $p=0,00009$ ) ve AQP1 rs17159702 genotip dağılımı arasında ( $p=0,03$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.



## 9. KAYNAKLAR

Abascal, F., I. Irisarri and R. Zardoya (2014). "Diversity and evolution of membrane intrinsic proteins." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects **1840**(5): 1468-1481.

Acharya, S. (2006). "Specific caries index: A new system for describing untreated dental caries experience in developing countries." Journal of public health dentistry **66**(4): 285-287.

Agalakova, N. I. and G. P. Gusev (2011). "Fluoride-induced death of rat erythrocytes in vitro." Toxicology in Vitro **25**(8): 1609-1618.

Agalakova, N. I. and G. P. Gusev (2012). "Molecular mechanisms of cytotoxicity and apoptosis induced by inorganic fluoride." ISRN Cell Biology **2012**.

Agre, P., L. S. King, M. Yasui, W. B. Guggino, O. P. Ottersen, Y. Fujiyoshi, A. Engel and S. Nielsen (2002). "Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine." The Journal of physiology **542**(1): 3-16.

Agre, P., G. M. Preston, B. L. Smith, J. S. Jung, S. Raina, C. Moon, W. B. Guggino and S. Nielsen (1993). "Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel." American Journal of Physiology-Renal Physiology **265**(4): F463-F476.

Akashi, M., A. Loussararian, D. Adelman, M. Saito and H. Koeffler (1990). "Role of lymphotoxin in expression of interleukin 6 in human fibroblasts. Stimulation and regulation." The Journal of clinical investigation **85**(1): 121-129.

Almerich-Silla, J. M., T. Boronat-Ferrer, J. M. Montiel-Company and J. E. Iranzo-Cortés (2014). "Caries prevalence in children from Valencia (Spain) using ICDAS II criteria, 2010." Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal **19**(6): e574.

Anchala, K., R. Challa, Y. Vadaganadham, R. Kamatham, V. Deepak and S. Nuvvula (2016). "Assessment of dental caries in primary dentition employing caries assessment spectrum and treatment index." Journal of Orofacial Sciences **8**(2): 115.

Ando, M., M. Tadano, S. Yamamoto, K. Tamura, S. Asanuma, T. Watanabe, T. Kondo, S. Sakurai, R. Ji and C. Liang (2001). "Health effects of fluoride pollution caused by coal burning." Science of the total environment **271**(1-3): 107-116.

Angnes, V., G. Angnes, M. Batistella, R. Grande, A. Loguercio and A. Reis (2005). "Clinical effectiveness of laser fluorescence, visual inspection and radiography in the detection of occlusal caries." Caries Research **39**(6): 490-495.

Anjomshoa, I., J. Briseño-Ruiz, K. Deeley, F. A. Poletta, J. C. Mereb, A. L. Leite, P. A. Barreta, T. L. Silva, P. Dizak and T. Ruff (2015). "Aquaporin 5 interacts with fluoride and possibly protects against caries." PloS one **10**(12): e0143068.

Anthony, T. L., H. L. Brooks, D. Boassa, S. Leonov, G. M. Yanochko, J. W. Regan and A. J. Yool (2000). "Cloned human aquaporin-1 is a cyclic GMP-gated ion channel." Molecular Pharmacology **57**(3): 576-588.

Aoba, T. and O. Fejerskov (2002). "Dental fluorosis: chemistry and biology." Critical Reviews in Oral Biology & Medicine **13**(2): 155-170.

Atabey E. (2005). Tıbbi Jeoloji. Jeoloji Mühendisleri Odası Yayınları, Ankara, s. 216.

Ba, Y., H. Zhang, G. Wang, S. Wen, Y. Yang, J. Zhu, L. Ren, R. Yang, C. Zhu and H. Li (2011). "Association of dental fluorosis with polymorphisms of estrogen receptor gene in Chinese children." Biological trace element research **143**(1): 87-96.

Bader, J. D., D. A. Shugars and A. J. Bonito (2002). "A systematic review of the performance of methods for identifying carious lesions." Journal of public health dentistry **62**(4): 201-213.

Baelum, V., W. M. Luan, X. Chen and O. Fejerskov (1997). "Predictors of tooth loss over 10 years in adult and elderly Chinese." Community dentistry and oral epidemiology **25**(3): 204-210.

Baelum, V. and O. Fejerskov (2015). "How big is the problem? Epidemiological features of dental caries." Dental caries, the disease and its clinical management **3**.

Baginska, J., E. Rodakowska, M. Wilczko and A. Kierklo (2016). "Caries Assessment Spectrum and Treatment (CAST) Index in the Primary Molars of 6-to 7-year-old Polish Children." Oral health & preventive dentistry **14**(1).

Baysal, A. (1999). Beslenme, Hatiboğlu Basım ve Yayım.

Benga, G. (2012). "The first discovered water channel protein, later called aquaporin 1: molecular characteristics, functions and medical implications." Molecular aspects of medicine **33**(5-6): 518-534.

Berg, J., C. Gerweck, P. P. Hujoel, R. King, D. M. Krol, J. Kumar, S. Levy, H. Pollick, G. M. Whitford and S. Strock (2011). "Evidence-based clinical recommendations regarding fluoride intake from reconstituted infant formula and enamel fluorosis: a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs." The Journal of the American Dental Association **142**(1): 79-87.

Bin, K. and Z. Shi-Peng (2011). "Acetazolamide inhibits aquaporin-1 expression and colon cancer xenograft tumor growth." Hepato-gastroenterology **58**(110-111): 1502-1506.

Bollag, W. B., D. Xie, X. Zheng and X. Zhong (2007). "A potential role for the phospholipase D2-aquaporin-3 signaling module in early keratinocyte differentiation: production of a phosphatidylglycerol signaling lipid." Journal of Investigative Dermatology **127**(12): 2823-2831.

Boone, M., M. L. Kortenoeven, J. H. Robben, G. Tamma and P. M. Deen (2011). "Counteracting vasopressin-mediated water reabsorption by ATP, dopamine, and phorbol esters: mechanisms of action." American Journal of Physiology-Renal Physiology **300**(3): F761-F771.

Borgnia, M., S. Nielsen, A. Engel and P. Agre (1999). "Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels." Annual review of biochemistry **68**(1): 425-458.

Boury-Jamot, M., R. Sougrat, M. Tailhardat, B. Le Varlet, F. Bonte, M. Dumas and J.-M. Verbavatz (2006). "Expression and function of aquaporins in human skin: Is aquaporin-3 just a glycerol transporter?" Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes **1758**(8): 1034-1042.

Braga, M., L. Oliveira, G. Bonini, M. Bönecker and F. Mendes (2009). "Feasibility of the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS-II) in epidemiological surveys and comparability with standard World Health Organization criteria." Caries research **43**(4): 245-249.

Brambilla, E. (2001). "Fluoride—Is It Capable of Fighting Old and New Dental Diseases?" Caries Research **35**(Suppl. 1): 6-9.

Bratthall, D. (2000). "Introducing the Significant Caries Index together with a proposal for a new global oral health goal for 12-year-olds." International dental journal **50**(6): 378-384.

Bronckers, A., D. Lyaruu and P. DenBesten (2009). "The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis." Journal of dental research **88**(10): 877-893.

Browne, D., H. Whelton and D. O'Mullane (2005). "Fluoride metabolism and fluorosis." Journal of dentistry **33**(3): 177-186.

Brunelle, J. and J. Carlos (1990). "Recent trends in dental caries in US children and the effect of water fluoridation." Journal of Dental Research **69**(2\_suppl): 723-727.

Burt, B. A., J. Ekstrand and O. Fejerskov (1996). Fluoride in dentistry, Munksgaard.

Buzalaf, M. A. R., C. A. A. Damante, L. M. M. Trevizani and J. M. Granjeiro (2004). "Risk of fluorosis associated with infant formulas prepared with bottled water." Journal of dentistry for children **71**(2): 110-113.

Buzalaf, M. A. R. and G. M. Whitford (2011). Fluoride metabolism. Fluoride and the oral environment, Karger Publishers. **22**: 20-36.

Buzalaf, M. A. R. and S. M. Levy (2011). Fluoride intake of children: considerations for dental caries and dental fluorosis. Fluoride and the Oral Environment, Karger Publishers. **22**: 1-19.

Calamita, G., D. Ferri, P. Gena, G. E. Liquori, A. Cavalier, D. Thomas and M. Svelto (2005). "The inner mitochondrial membrane has aquaporin-8 water channels and is highly permeable to water." Journal of Biological Chemistry.

Carmosino, M., G. Procino, G. Tamma, R. Mannucci, M. Svelto and G. Valenti (2007). "Trafficking and phosphorylation dynamics of AQP4 in histamine-treated human gastric cells." Biology of the Cell **99**(1): 25-36.

Castro, A. L. S., M. I. P. Vianna and C. M. C. Mendes (2018). "Comparison of caries lesion detection methods in epidemiological surveys: CAST, ICDAS and DMF." BMC oral health **18**(1): 122.

Center for Disease Control and Prevention: About Healthy People. Atlanta, CDC, 2010. [www.cdc.gov/nchs/healthy\\_people/hp2010.htm](http://www.cdc.gov/nchs/healthy_people/hp2010.htm).

Chandy, G., G. Zampighi, M. Kreman and J. Hall (1997). "Comparison of the water transporting properties of MIP and AQP1." The Journal of membrane biology **159**(1): 29-39.

Ciketic, S., M. R. Hayatbakhsh and C. M. Doran (2010). "Drinking water fluoridation in South East Queensland: a cost-effectiveness evaluation." Health Promotion Journal of Australia **21**(1): 51-56.

Clemens, D. M., K. L. Nemeth-Cahalan, L. Trinh, T. Zhang, T. F. Schilling and J. E. Hall (2013). "In vivo analysis of aquaporin 0 function in zebrafish: permeability regulation is required for lens transparency." Invest Ophthalmol Vis Sci **54**(7): 5136-5143.

Cross, D. W. and R. J. Carton (2003). "Fluoridation: a violation of medical ethics and human rights." International journal of occupational and environmental health **9**(1): 24-29.

D'Alessandro, W. (2006). "Human fluorosis related to volcanic activity: a review." Environmental Toxicology. **1**: 21-30.

Dalledone, M., A. Cunha, L. Ramazzotto, G. Pecharki, P. Nelson-Filho, R. Scariot, P. Trevilatto, A. Vieira, E. C. Kuchler and J. A. Brancher (2018). "Estrogen receptor gene is associated with dental fluorosis in Brazilian children." Clinical oral investigations: 1-6.

Daly, B., P. Batchelor, E. Treasure and R. Watt (2013). Essential dental public health, OUP Oxford.

Dawson, D. V. (2010). "Preliminary evidence of an association between COL1A2 polymorphisms and dental fluorosis in a population with high fluoride exposure." Journal of Evidence Based Dental Practice **10**(2): 96-98.

Day, R. E., P. Kitchen, D. S. Owen, C. Bland, L. Marshall, A. C. Conner, R. M. Bill and M. T. Conner (2014). "Human aquaporins: regulators of transcellular water flow." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects **1840**(5): 1492-1506.

de Amorim, R. G., M. J. Figueiredo, S. C. Leal, J. Mulder and J. E. Frencken (2012). "Caries experience in a child population in a deprived area of Brazil, using ICDAS II." Clinical oral investigations **16**(2): 513-520.

Dean, H. T., F. A. Arnold and E. Elvove (1942). "Domestic water and dental caries." Public Health Rep **57**(32): 1155-1179.

DenBesten, P. (1999). "Biological mechanisms of dental fluorosis relevant to the use of fluoride supplements." Community dentistry and oral epidemiology **27**(1): 41-47.

DenBesten, P. and W. Li (2011). Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. Fluoride and the oral environment, Karger Publishers. **22**: 81-96.

Denker, B. M., B. L. Smith, F. P. Kuhajda and P. Agre (1988). "Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules." Journal of Biological Chemistry **263**(30): 15634-15642.

de Souza, A. L., S. C. Leal, E. M. Bronkhorst and J. E. Frencken (2014). "Assessing caries status according to the CAST instrument and WHO criterion in epidemiological studies." BMC Oral Health **14**(1): 119.

Dhar, V. and M. Bhatnagar (2009). "Physiology and toxicity of fluoride." Indian Journal of Dental Research **20**(3): 350.

Diniz, M. B., J. A. Rodrigues, I. Hug, R. De Cássia Loiola Cordeiro and A. Lussi (2009). "Reproducibility and accuracy of the ICDAS-II for occlusal caries detection." Community dentistry and oral epidemiology **37**(5): 399-404.

Do, L. G., S. M. Levy and A. J. Spencer (2012). "Association between infant formula feeding and dental fluorosis and caries in Australian children." Journal of public health dentistry **72**(2): 112-121.

Do, L. G., D. H. Ha and A. J. Spencer (2016). "Natural history and long-term impact of dental fluorosis: a prospective cohort study." Medical Journal of Australia **204**(1): 25-25.

Doria, M. F. (2006). "Bottled water versus tap water: understanding consumers' preferences." Journal of water and health **4**(2): 271-276.

Doull, J., K. Boekelheide, B. Farishian, R. Isaacson, J. Klotz, J. Kumar, H. Limeback, C. Poole, J. Puzas and N. Reed (2006). "Committee on Fluoride in Drinking Water, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies. Fluoride in drinking water: a scientific review of EPA's standards." Fluoride in drinking water: a scientific review of EPA's standards. Washington DC.

Echevarria, M., E. E. Windhager, S. S. Tate and G. Frindt (1994). "Cloning and expression of AQP3, a water channel from the medullary collecting duct of rat kidney." Proceedings of the National Academy of Sciences **91**(23): 10997-11001.

Edmunds, W. M. and P. L. Smedley (2013). Fluoride in natural waters. Essentials of medical geology, Springer: 311-336.

Elkjær, M.-L., L. N. Nejsum, V. Gresz, T.-H. Kwon, U. B. Jensen, J. Frøkiær and S. Nielsen (2001). "Immunolocalization of aquaporin-8 in rat kidney, gastrointestinal tract, testis, and airways." American Journal of Physiology-Renal Physiology **281**(6): F1047-F1057.



Elkjær, M.-L., Z. Vajda, L. N. Nejsum, T.-H. Kwon, U. Jensen, M. Amiry-Moghaddam, J. Frøkiaer and S. Nielsen (2000). "Immunolocalization of AQP9 in liver, epididymis, testis, spleen, and brain." Biochemical and biophysical research communications **276**(3): 1118-1128.

Ellwood, R. and D. O'mullane (1995). "The association between area deprivation and dental caries in groups with and without fluoride in their drinking water." Community dental health **12**(1): 18-22.

Ermis, R. B., J. De Munck, M. V. Cardoso, E. Coutinho, K. L. Van Landuyt, A. Poitevin, P. Lambrechts and B. Van Meerbeek (2007). "Bonding to ground versus unground enamel in fluorosed teeth." Dental materials **23**(10): 1250-1255.

Everett, E. (2011). "Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics." Journal of dental research **90**(5): 552-560.

Everett, E., M. McHenry, N. Reynolds, H. Eggertsson, J. Sullivan, C. Kantmann, E. Martinez-Mier, J. Warrick and G. Stookey (2002). "Dental fluorosis: variability among different inbred mouse strains." Journal of dental research **81**(11): 794-798.

Fawell, J., K. Bailey, J. Chilton, E. Dahi and Y. Magara (2006). Fluoride in drinking-water, IWA publishing.

Fejerskov, O. and E. Kidd (2009). Dental caries: the disease and its clinical management, John Wiley & Sons.

Fejerskov, O., M. J. Larsen, A. Richards and V. Baelum (1994). "Dental tissue effects of fluoride." Advances in Dental Research **8**(1): 15-31.

Fidancı, U., B. Salmanoğlu, S. Maraşlı and N. Maraşlı (1998). "İç Anadolu bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığı üzerindeki etkileri." Turk J Vet Anim Sci **22**(6): 537-544.

Fincham, A., J. Moradian-Oldak and J. Simmer (1999). "The structural biology of the developing dental enamel matrix." Journal of structural biology **126**(3): 270-299.

Finn, R. N. and J. Cerdà (2015). "Evolution and functional diversity of aquaporins." The Biological Bulletin **229**(1): 6-23.

Fischer, T. K., K. G. Peres, E. Kupek and M. A. Peres (2010). "Primary dental care indicators: association with socioeconomic status, dental care, water fluoridation and Family Health Program in Southern Brazil." Revista Brasileira de Epidemiologia **13**(1): 126-138.

Frencken, J. E., R. G. de Amorim, J. Faber and S. C. Leal (2011). "The Caries Assessment Spectrum and Treatment (CAST) index: rational and development." International dental journal **61**(3): 117-123.

Fukushima, R., J. P. Pessan, F. Sampaio and M. Buzalaf (2011). "Factors associated with fluoride concentrations in whole and parotid ductal saliva." Caries research **45**(6): 568-573.

Fushimi, K., S. Uchida, Y. Harat, Y. Hirata, F. Marumo and S. Sasaki (1993). "Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule." Nature **361**(6412): 549.

Gabardo, M. C. L., W. J. Da Silva, S. T. Moysés and S. J. Moysés (2008). "Water fluoridation as a marker for sociodental inequalities." Community dentistry and oral epidemiology **36**(2): 103-107.

García-Pérez, Á., M. E. Irigoyen-Camacho, S. A. Borges-Yáñez, M. A. Zepeda-Zepeda, I. Bolona-Gallardo and G. Maupomé (2017). "Impact of caries and dental fluorosis on oral health-related quality of life: a cross-sectional study in schoolchildren receiving water naturally fluoridated at above-optimal levels." Clinical oral investigations **21**(9): 2771-2780.

Garg, V. and A. Malik (2004). "Groundwater quality in some villages of Haryana, India: focus on fluoride and fluorosis." Journal of Hazardous materials **106**(1): 85-97.

Garvin, J. (2008). "Caries classification system under study." ADA News **39**(16): 1-8.

Gevera, P., H. Mouri and G. Maronga (2018). "Occurrence of fluorosis in a population living in a high-fluoride groundwater area: Nakuru area in the Central Kenyan Rift Valley." Environmental geochemistry and health: 1-12.

Geyer, R. R., R. Musa-Aziz, X. Qin and W. F. Boron (2013). "Relative CO<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> selectivities of mammalian aquaporins 0–9." American Journal of Physiology-Cell Physiology **304**(10): C985-C994.

Gorin, M. B., S. B. Yancey, J. Cline, J. P. Revel and J. Horwitz (1984). "The major intrinsic protein (MIP) of the bovine lens fiber membrane: characterization and structure based on cDNA cloning." Cell **39**(1): 49-59.

Guan, Z.-Z., Y.-N. Wang, K.-Q. Xiao, D.-Y. Dai, Y.-H. Chen, J.-L. Liu, P. Sindelar and G. Dallner (1998). "Influence of chronic fluorosis on membrane lipids in rat brain." Neurotoxicology and Teratology **20**(5): 537-542.

Gunnarson, E., G. Axehult, G. Baturina, S. Zelenin, M. Zelenina and A. Aperia (2005). "Lead induces increased water permeability in astrocytes expressing aquaporin 4." Neuroscience **136**(1): 105-114.

Gülhan, A., Sandallı, N., Akıncı, T., Uz, M., Sandallı, T. ve Oktay, I., 1978. Edirne Habiller Köyü fluoroz bölgesindeki dişlerin mezio-distal boyutlarının değişimi, Periodontoloji Dergisi, 3, 2 Haziran 1978, s. 23-

Hara-Chikuma, M., E. Sohara, T. Rai, M. Ikawa, M. Okabe, S. Sasaki, S. Uchida and A. Verkman (2005). "Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation." Journal of Biological Chemistry **280**(16): 15493-15496.

Harrison, P. T. (2005). "Fluoride in water: a UK perspective." Journal of fluorine chemistry **126**(11-12): 1448-1456.

Hausen, H., A. Milen, O. P. Heinonen and I. Paunio (1982). "Caries in primary dentition and social class in high and low fluoride areas." Community dentistry and oral epidemiology **10**(1): 33-36.

Hellwig, E. and A. Lennon (2004). "Systemic versus topical fluoride." Caries research **38**(3): 258-262.

Hibuse, T., N. Maeda, T. Funahashi, K. Yamamoto, A. Nagasawa, W. Mizunoya, K. Kishida, K. Inoue, H. Kuriyama and T. Nakamura (2005). "Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase." Proceedings of the National Academy of Sciences **102**(31): 10993-10998.

Hilger, R. A., M. Köller and W. König (1996). "Inhibition of leukotriene formation and IL-8 release by the PAF-receptor antagonist SM-12502." Inflammation **20**(1): 57-70.

Hirano, Y., N. Okimoto, I. Kadohira, M. Suematsu, K. Yasuoka and M. Yasui (2010). "Molecular mechanisms of how mercury inhibits water permeation through aquaporin-1: understanding by molecular dynamics simulation." Biophysical journal **98**(8): 1512-1519.

Holm, L. M., D. A. Klaerke and T. Zeuthen (2004). "Aquaporin 6 is permeable to glycerol and urea." Pflügers Archiv **448**(2): 181-186.

Hou, G., J. Liu, Y. Yu and T. Xia (2005). "Screening of environmental response genes related to dental fluorosis." Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research **34**(5): 543-546.

Huang, H., Y. Ba, L. Cui, X. Cheng, J. Zhu, Y. Zhang, P. Yan, C. Zhu, B. Kilfoy and Y. Zhang (2008). "COL1A2 gene polymorphisms (Pvu II and Rsa I), serum calcitropic hormone levels, and dental fluorosis." Community dentistry and oral epidemiology **36**(6): 517-522.

Iheozor-Ejiofor, Z., H. V. Worthington, T. Walsh, L. O'Malley, J. E. Clarkson, R. Macey, R. Alam, P. Tugwell, V. Welch and A. M. Glenny (2015). "Water fluoridation for the prevention of dental caries." Cochrane Database Syst Rev **6**(6).

Ikeda, M., A. Andoo, M. Shimono, N. Takamatsu, A. Taki, K. Muta, W. Matsushita, T. Uechi, T. Matsuzaki and N. Kenmochi (2011). "The NPC motif of aquaporin-11, unlike the NPA motif of known aquaporins, is essential for full expression of molecular function." Journal of Biological Chemistry **286**(5): 3342-3350.

Ikeda, M., E. Beitz, D. Kozono, W. B. Guggino, P. Agre and M. Yasui (2002). "Characterization of aquaporin-6 as a nitrate channel in mammalian cells requirement of pore-lining residue threonine 63." Journal of Biological Chemistry **277**(42): 39873-39879.

Iranzo-Cortés, J. and J. Almerich-Silla (2013). "Caries diagnosis: agreement between WHO and ICDAS II criteria in epidemiological surveys." Community dental health **30**(2): 108-111.

Irigoyen-Camacho, M., A. G. Pérez, A. M. González and R. H. Alvarez (2016). "Nutritional status and dental fluorosis among schoolchildren in communities with different drinking water fluoride concentrations in a central region in Mexico." Science of the Total Environment **541**: 512-519.

Ishibashi, K., M. Kuwahara, Y. Gu, Y. Kageyama, A. Tohsaka, F. Suzuki, F. Marumo and S. Sasaki (1997). "Cloning and functional expression of a new water channel abundantly expressed in the testis permeable to water, glycerol, and urea." Journal of Biological Chemistry **272**(33): 20782-20786.

Ishibashi, K., T. Morinaga, M. Kuwahara, S. Sasaki and M. Imai (2002). "Cloning and identification of a new member of water channel (AQP10) as an aquaglyceroporin." Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression **1576**(3): 335-340.

Ishibashi, K., Y. Tanaka and Y. Morishita (2014). "The role of mammalian supraaquaporins inside the cell." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects **1840**(5): 1507-1512.

Ismail, A., W. Sohn, M. Tellez, A. Amaya, A. Sen, H. Hasson and N. Pitts (2007). "The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries." Community dentistry and oral epidemiology **35**(3): 170-178.

Itoh, T., T. Rai, M. Kuwahara, S. B. Ko, S. Uchida, S. Sasaki and K. Ishibashi (2005). "Identification of a novel aquaporin, AQP12, expressed in pancreatic acinar cells." Biochemical and biophysical research communications **330**(3): 832-838.

Jain, R. B. (2017). "Concentrations of fluoride in water and plasma for US children and adolescents: Data from NHANES 2013–2014." Environmental toxicology and pharmacology **50**: 20-31.

Jarquín-Yñezá, L., J. A. Alegría-Torres, C. G. Castillo and J. de Jesús Mejía-Saavedra (2018). "Dental fluorosis and a polymorphism in the COL1A2 gene in Mexican children." Archives of oral biology **96**: 21-25.

Jiang, M., L. Mu, Y. Wang, W. Yan and Y. Jiao (2015). "The relationship between Alu i polymorphisms in the calcitonin receptor gene and fluorosis endemic to Chongqing, China." Medical Principles and Practice **24**(1): 80-83.

Jung, J. S., G. M. Preston, B. L. Smith, W. B. Guggino and P. Agre (1994). "Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP. The hourglass model." Journal of Biological Chemistry **269**(20): 14648-14654.

Kaminsky, L. S., M. C. Mahoney, J. Leach, J. Melius and M. Jo Miller (1990). "Fluoride: benefits and risks of exposure." Critical Reviews in Oral Biology & Medicine **1**(4): 261-281.

Kırzioğlu, Z., A. C. Altun, H. Vural and M. S. Ö. Ertürkc (2011). "SALIVA CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH DENTAL FLUOROSIS AND THE EFFECT OF HIGH FLUORIDE WATER ON THE SALIVA."

Kishida, K., H. Kuriyama, T. Funahashi, I. Shimomura, S. Kihara, N. Ouchi, M. Nishida, H. Nishizawa, M. Matsuda and M. Takahashi (2000). "Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes." Journal of Biological Chemistry **275**(27): 20896-20902.

Klein, H., C. E. Palmer and J. W. Knutson (1938). "Studies on dental caries: I. Dental status and dental needs of elementary school children." Public Health Reports (1896-1970): 751-765.

Koyama, N., K. Ishibashi, M. Kuwahara, N. Inase, M. Ichioka, S. Sasaki and F. Marumo (1998). "Cloning and functional expression of human aquaporin8 cDNA and analysis of its gene." Genomics **54**(1): 169-172.

Küchler, E. C., C. D. Bruzamolín, M. A. Omori, M. C. Costa, L. S. Antunes, G. D. Pecharki, P. C. Trevilatto, A. R. Vieira and J. A. Brancher (2018). "Polymorphisms in Nonamelogenin Enamel Matrix Genes Are Associated with Dental Fluorosis." Caries research **52**(1-2): 1-6.

Küchler, E. C., P. N. Tannure, D. S. B. de Oliveira, S. Charone, P. Nelson-Filho, R. A. B. da Silva, M. de Castro Costa, L. S. Antunes, M. D. C. Maia and L. A. A. Antunes (2017). "Polymorphisms in genes involved in enamel development are associated with dental fluorosis." Archives of oral biology **76**: 66-69.

Kühnisch, J., I. Goddon, S. Berger, H. Senkel, K. Bücher, T. Oehme, R. Hickel and R. Heinrich-Weltzien (2009). "Development, methodology and potential of the new Universal Visual Scoring System (UniViSS) for caries detection and diagnosis." International journal of environmental research and public health **6**(9): 2500-2509.

Laforenza, U., M. F. Scaffino and G. Gastaldi (2013). "Aquaporin-10 represents an alternative pathway for glycerol efflux from human adipocytes." PLoS One **8**(1): e54474.

Lanaspa, M. A., A. Andres-Hernando, N. Li, C. J. Rivard, C. Cicerchi, C. Roncal-Jimenez, R. W. Schrier and T. Berl (2010). "The expression of aquaporin-1 in the medulla of the kidney is dependent on the transcription factor associated with hypertonicity, TonEBP." Journal of Biological Chemistry: jbc. M109. 093690.

Leal, S. C., A. P. D. Ribeiro and J. E. Frencken (2017). "Caries assessment spectrum and treatment (CAST): a novel epidemiological instrument." Caries research **51**(5): 500-506.

Lee, M. D., K. Y. Bhakta, S. Raina, R. Yonescu, C. A. Griffin, N. G. Copeland, D. J. Gilbert, N. A. Jenkins, G. M. Preston and P. Agre (1996). "The human Aquaporin-5 gene Molecular characterization and chromosomal localization." Journal of Biological Chemistry **271**(15): 8599-8604.



Lennon, M. A. (2006). "One in a million: the first community trial of water fluoridation." Bulletin of the World Health Organization **84**: 759-760.

Levy, S. M. (2003). "An update on fluorides and fluorosis." Journal (Canadian Dental Association) **69**(5): 286-291.

Levy, S. M., B. Broffitt, T. A. Marshall, J. M. Eichenberger-Gilmore and J. J. Warren (2010). "Associations between fluorosis of permanent incisors and fluoride intake from infant formula, other dietary sources and dentifrice during early childhood." The Journal of the American Dental Association **141**(10): 1190-1201.

Limeback, H. (1999). "A re-examination of the pre-eruptive and post-eruptive mechanism of the anti-caries effects of fluoride: is there any anti-caries benefit from swallowing fluoride?" Community dentistry and oral epidemiology **27**(1): 62-71.

Liu, K., D. Kozono, Y. Kato, P. Agre, A. Hazama and M. Yasui (2005). "Conversion of aquaporin 6 from an anion channel to a water-selective channel by a single amino acid substitution." Proceedings of the National Academy of Sciences **102**(6): 2192-2197.

Liu, Z., J. Shen, J. M. Carbrey, R. Mukhopadhyay, P. Agre and B. P. Rosen (2002). "Arsenite transport by mammalian aquaglyceroporins AQP7 and AQP9." Proceedings of the National Academy of Sciences **99**(9): 6053-6058.

Luo, K., Y. Liu and H. Li (2012). "Fluoride content and distribution pattern in groundwater of eastern Yunnan and western Guizhou, China." Environmental geochemistry and health **34**(1): 89-101.

Lyaruu, D., J. Alberga, N. Kwee, T. Bervoets, A. Bronckers and P. DenBesten (2011). "Fate of fluoride-induced subameloblastic cysts in developing hamster molar tooth germs." Archives of oral biology **56**(3): 238-243.

Lyaruu, D., T. Bervoets and A. Bronckers (2006). "Short exposure to high levels of fluoride induces stage-dependent structural changes in ameloblasts and enamel mineralization." European journal of oral sciences **114**: 111-115.

Lyaruu, D. M., A. L. Bronckers, F. Santos, R. Mathias and P. DenBesten (2008). "The effect of fluoride on enamel and dentin formation in the uremic rat incisor." Pediatric nephrology **23**(11): 1973.

Macey, R., M. Tickle, L. MacKay, M. McGrady and I. A. Pretty (2018). "A comparison of dental fluorosis in adult populations with and without lifetime exposure to water fluoridation." Community dentistry and oral epidemiology **46**(6): 608-614.

Maheshwari, R. (2006). "Fluoride in drinking water and its removal." Journal of Hazardous materials **137**(1): 456-463.

Mandinic, Z., M. Curcic, B. Antonijevic, M. Carevic, J. Mandic, D. Djukic-Cosic and C. P. Lekic (2010). "Fluoride in drinking water and dental fluorosis." Science of the total environment **408**(17): 3507-3512.

Marples, D., M. Knepper, E. I. Christensen and S. Nielsen (1995). "Redistribution of aquaporin-2 water channels induced by vasopressin in rat kidney inner medullary collecting duct." American Journal of Physiology-Cell Physiology **269**(3): C655-C664.

Martínez-Mier, E. A., A. E. Soto-Rojas, J. L. Ureña-Cirett, G. K. Stookey and A. J. Dunipace (2003). "Fluoride intake from foods, beverages and dentifrice by children in Mexico." Community dentistry and oral epidemiology **31**(3): 221-230.

Mascarenhas, A. K. (2000). "Risk factors for dental fluorosis: a review of the recent literature." Pediatric dentistry **22**(4): 269-277.

Mascarenhas, A. K. and S. Mashabi (2008). "High fluoride concentration in drinking water may increase the prevalence and severity of dental fluorosis, and decrease occurrence of caries." Journal of Evidence Based Dental Practice **8**(1): 15-16.

Mathai, J. C. and P. Agre (1999). "Hourglass pore-forming domains restrict aquaporin-1 tetramer assembly." Biochemistry **38**(3): 923-928.

Maupomé, G., J. D. Shulman, D. C. Clark, S. M. Levy and J. Berkowitz (2001). "Tooth-Surface Progression and Reversal Changes in Fluoridated and No-Longer-Fluoridated Communities over a 3-Year Period." Caries research **35**(2): 95-105.

McDonagh, M. S., P. F. Whiting, P. M. Wilson, A. J. Sutton, I. Chestnutt, J. Cooper, K. Misso, M. Bradley, E. Treasure and J. Kleijnen (2000). "Systematic review of water fluoridation." Bmj **321**(7265): 855-859.

Meyer-Lueckel, H., E. Grundmann and A. Stang (2010). "Effects of fluoride tablets on caries and fluorosis occurrence among 6-to 9-year olds using fluoridated salt." Community dentistry and oral epidemiology **38**(4): 315-323.

Misra, U. K., G. Gawdi and S. V. Pizzo (2002). "Beryllium fluoride-induced cell proliferation: a process requiring P21ras-dependent activated signal transduction and NF- $\kappa$ B-dependent gene regulation." Journal of leukocyte biology **71**(3): 487-494.

Miyauchi, T., H. Yamamoto, Y. Abe, G. J. Yoshida, A. Rojek, E. Sohara, S. Uchida, S. Nielsen and M. Yasui (2015). "Dynamic subcellular localization of aquaporin-7 in white adipocytes." FEBS letters **589**(5): 608-614.

Moeller, H., R. Fenton, T. Zeuthen and N. Macaulay (2009). "Vasopressin-dependent short-term regulation of aquaporin 4 expressed in *Xenopus* oocytes." Neuroscience **164**(4): 1674-1684.

Monse, B., R. Heinrich-Weltzien, H. Benzian, C. Holmgren and W. van Palenstein Helderman (2010). "PUFA—an index of clinical consequences of untreated dental caries." Community dentistry and oral epidemiology **38**(1): 77-82.

Morishita, Y., T. Matsuzaki, M. Hara-Chikuma, A. Andoo, M. Shimono, A. Matsuki, K. Kobayashi, M. Ikeda, T. Yamamoto and A. Verkman (2005). "Disruption of aquaporin-11 produces polycystic kidneys following vacuolization of the proximal tubule." Molecular and Cellular Biology **25**(17): 7770-7779.

Mount, G. J. and W. R. Hume (1997). "A revised classification of carious lesions by site and size." Quintessence international **28**(5).

Murata, K., K. Mitsuoka, T. Hirai, T. Walz, P. Agre, J. B. Heymann, A. Engel and Y. Fujiyoshi (2000). "Structural determinants of water permeation through aquaporin-1." Nature **407**(6804): 599.

Murray, J. (1993). "Efficacy of preventive agents for dental caries." Caries Research **27**(Suppl. 1): 2-8.

Musa-Aziz, R., L.-M. Chen, M. F. Pelletier and W. F. Boron (2009). "Relative CO<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> selectivities of AQP1, AQP4, AQP5, AmtB, and RhAG." Proceedings of the National Academy of Sciences **106**(13): 5406-5411.

Nakahigashi, K., K. Kabashima, A. Ikoma, A. S. Verkman, Y. Miyachi and M. Hara-Chikuma (2011). "Upregulation of aquaporin-3 is involved in keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia." Journal of Investigative Dermatology **131**(4): 865-873.

Nakhoul, N. L., B. A. Davis, M. F. Romero and W. F. Boron (1998). "Effect of expressing the water channel aquaporin-1 on the CO<sub>2</sub> permeability of *Xenopus* oocytes." American Journal of Physiology-Cell Physiology **274**(2): C543-C548.

Németh-Cahalan, K. L., K. Kalman and J. E. Hall (2004). "Molecular basis of pH and Ca<sup>2+</sup> regulation of aquaporin water permeability." The Journal of general physiology **123**(5): 573-580.

Newbrun, E. (2010). "What we know and do not know about fluoride." Journal of public health dentistry **70**(3): 227-233.

Nico, B. and D. Ribatti (2010). "Aquaporins in tumor growth and angiogenesis." Cancer letters **294**(2): 135-138.

Nielsen, S., S. R. DiGiovanni, E. I. Christensen, M. A. Knepper and H. W. Harris (1993). "Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channel in rat kidney." Proceedings of the National Academy of Sciences **90**(24): 11663-11667.

Nielsen, S., J. Frøkiær, D. Marples, T.-H. Kwon, P. Agre and M. A. Knepper (2002). "Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine." Physiological reviews **82**(1): 205-244.

Nyvad, B., V. Machiulskiene and V. Bælum (1999). "Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions." Caries research **33**(4): 252-260.

Nyvad, B., V. Machiulskiene and V. Bælum (2003). "Construct and predictive validity of clinical caries diagnostic criteria assessing lesion activity." Journal of dental research **82**(2): 117-122.

Oh, H.-J., H.-M. Choi, C. Kim and J.-G. Jeon (2018). "Trend Analysis of Studies on Water Fluoridation Related to Dental Caries in PubMed." Caries research **52**(6): 439-446.

Ohta, E., T. Itoh, T. Nemoto, J. Kumagai, S. B. Ko, K. Ishibashi, M. Ohno, K. Uchida, A. Ohta and E. Sohara (2009). "Pancreas-specific aquaporin 12 null mice showed increased susceptibility to caerulein-induced acute pancreatitis." American Journal of Physiology-Cell Physiology **297**(6): C1368-C1378.

Olesen, E. T., M. R. Rützler, H. B. Moeller, H. A. Praetorius and R. A. Fenton (2011). "Vasopressin-independent targeting of aquaporin-2 by selective E-prostanoid receptor agonists alleviates nephrogenic diabetes insipidus." Proceedings of the National Academy of Sciences **108**(31): 12949-12954.

O'mullane, D. (1990). "The future of water fluoridation." Journal of dental research **69**(2\_suppl): 756-759.

Oruc N. (2008). Occurrence and problems of high fluoride waters in Turkey: An overview. Environ Geochem Health, 30(4):315-23.

Oruç N. (2005). Türkiye’de Yüksek Düzeyde Fluorür İçeren Kaynak Suları ve Sağlık Açısında Önemi, Bildiri Özetleri Kitabı. 1. Tıbbi Jeoloji MTA, Ankara, s.48-51

Özdemir H. (2002). Elazığ ve Çevresindeki Sığır ve Koyunların Kan Serumı, İdrar, Kemik ve Dişlerindeki Flor Düzeylerinin Araştırılması. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi, 16(2):187-197.

Petersen, P. E., D. Bourgeois, H. Ogawa, S. Estupinan-Day and C. Ndiaye (2005). "The global burden of oral diseases and risks to oral health." Bulletin of the World Health Organization **83**: 661-669.

Pitts, N. (2004). "Modern concepts of caries measurement." Journal of dental research **83**(1\_suppl): 43-47.

Pitts, N., K. Ekstrand and I. Foundation (2013). "International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and its International Caries Classification and Management System (ICCMS)—methods for staging of the caries process and enabling dentists to manage caries." Community Dentistry and oral epidemiology **41**(1): e41-e52.

Pitts, N. and H. Fyffe (1988). "The effect of varying diagnostic thresholds upon clinical caries data for a low prevalence group." Journal of dental research **67**(3): 592-596.

Pizzo, G., M. R. Piscopo, I. Pizzo and G. Giuliana (2007). "Community water fluoridation and caries prevention: a critical review." Clinical oral investigations **11**(3): 189-193.

Plaka, K., K. Ravindra, S. Mor and K. Gauba (2017). "Risk factors and prevalence of dental fluorosis and dental caries in school children of North India." Environmental monitoring and assessment **189**(1): 40.

Prasad, G. R., L. A. Coury, F. Finn and M. L. Zeidel (1998). "Reconstituted aquaporin 1 water channels transport CO<sub>2</sub> across membranes." Journal of Biological Chemistry **273**(50): 33123-33126.

Preston, G. M. and P. Agre (1991). "Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family." Proceedings of the National Academy of Sciences **88**(24): 11110-11114.

Preston, G. M., T. P. Carroll, W. B. Guggino and P. Agre (1992). "Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein." Science **256**(5055): 385-387.

Preston, G. M., J. S. Jung, W. B. Guggino and P. Agre (1993). "The mercury-sensitive residue at cysteine 189 in the CHIP28 water channel." Journal of Biological Chemistry **268**(1): 17-20.

Pretty, I., N. Boothman, J. Morris, L. MacKay, Z. Liu, M. McGrady and M. Goodwin (2016). "Prevalence and severity of dental fluorosis in four English cities." Community dental health **33**(4): 292-296.

Projecto SB Brasil 2003: Condições de Saúde Bucal da População Brasileira 2002–2003. Resultados principais (in Portuguese). Brasília, Ministério da Saúde, 2004.

Rafique, T., I. Ahmed, F. Soomro, M. H. Khan and K. Shirin (2015). "Fluoride Levels in Urine, Blood Plasma and Serum of People Living in an Endemic Fluorosis Area in the Thar Desert, Pakistan." Journal of the Chemical Society of Pakistan **37**(6).

Richards, A., O. Fejerskov and V. Baelum (1989). "Enamel fluoride in relation to severity of human dental fluorosis." Advances in dental research **3**(2): 147-153.

Richter, H., U. Kierdorf, A. Richards, F. Melcher and H. Kierdorf (2011). "Fluoride concentration in dentine as a biomarker of fluoride intake in European roe deer (*Capreolus capreolus*)—An electron-microprobe study." Archives of oral biology **56**(8): 785-792.

Ripoche, P., D. Goossens, O. Devuyt, P. Gane, Y. Colin, A. Verkman and J.-P. Cartron (2006). "Role of RhAG and AQP1 in NH<sub>3</sub> and CO<sub>2</sub> gas transport in red cell ghosts: a stopped-flow analysis." Transfusion clinique et biologique **13**(1-2): 117-122.

Robinson, C., S. Connell, J. Kirkham, S. Brookes, R. Shore and A. Smith (2004). "The effect of fluoride on the developing tooth." Caries research **38**(3): 268-276.

Rodríguez, A., V. Catalán, J. Gómez-Ambrosi and G. Frühbeck (2011). "Aquaglyceroporins serve as metabolic gateways in adiposity and insulin resistance control." Cell Cycle **10**(10): 1548-1556.



Rojas, C. L. G., A. R. Navarro, W. L. Farfán and R. R. Serrezuela (2018). "Association between Dental Fluorosis with Dental Caries in Children from 5 to 14 years Old in Huila's Public Educative Institutions in Colombia."

Rojek, A., J. Praetorius, J. Frøkiaer, S. Nielsen and R. A. Fenton (2008). "A current view of the mammalian aquaglyceroporins." Annu. Rev. Physiol. **70**: 301-327.

Rugg-Gunn, A., A. Spencer, H. Whelton, C. Jones, J. Beal, P. Castle, P. Cooney, J. Johnson, M. Kelly and M. Lennon (2016). "Critique of the review of 'Water fluoridation for the prevention of dental caries' published by the Cochrane Collaboration in 2015." British dental journal **220**(7): 335.

Russell, A. (1962). "Dental fluorosis in Grand Rapids during the seventeenth year of fluoridation." The Journal of the American Dental Association **65**(5): 608-612.

Sales, A., C. Lobo, A. Carvalho, A. Moura and A. Rodrigues (2013). "Structure, function, and localization of aquaporins: their possible implications on gamete cryopreservation." Genet Mol Res **12**(4): 6718-6732.

Saparov, S. M., K. Liu, P. Agre and P. Pohl (2007). "Fast and selective ammonia transport by aquaporin-8." Journal of Biological Chemistry **282**(8): 5296-5301.

Sharma, R., M. Tsuchiya, Z. Skobe, B. A. Tannous and J. D. Bartlett (2010). "The acid test of fluoride: how pH modulates toxicity." PloS one **5**(5): e10895.

Sekhri, P., M. Sandhu, V. Sachdev and R. Chopra (2018). "Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children." Journal of Clinical Pediatric Dentistry **42**(2): 135-139.

Shitumbanuma, V., F. Tembo, J. Tembo, S. Chilala and E. Van Ranst (2007). "Dental fluorosis associated with drinking water from hot springs in Choma district in southern province, Zambia." Environmental geochemistry and health **29**(1): 51-58.

Shyam, R., B. Manjunath, A. Kumar, R. Narang, A. Goyal and A. Piplani (2017). "Assessment of dental caries spectrum among 11 to 14-year-old school going children in India." Journal of clinical and diagnostic research: JCDR **11**(6): ZC78.

Slade, G., W. Grider, W. Maas and A. Sanders (2018). "Water Fluoridation and Dental Caries in US Children and Adolescents." Journal of dental research: 0022034518774331.

Smith, B. L. and P. Agre (1991). "Erythrocyte Mr 28,000 transmembrane protein exists as a multisubunit oligomer similar to channel proteins." Journal of Biological Chemistry **266**(10): 6407-6415.

Song, Y. and A. Verkman (2001). "Aquaporin-5 dependent fluid secretion in airway submucosal glands." Journal of Biological Chemistry **276**(44): 41288-41292.

Spencer, A., G. Slade and M. Davies (1996). "Water fluoridation in Australia." Community Dental Health **13**: 27-37.

Spencer, A. J., J. Armfield and G. Slade (2008). "Exposure to water fluoridation and caries increment." Community dental health **25**(1): 12-22.

Sui, H., B.-G. Han, J. K. Lee, P. Walian and B. K. Jap (2001). "Structural basis of water-specific transport through the AQP1 water channel." Nature **414**(6866): 872.

Takahashi, S., K. Muta, H. Sonoda, A. Kato, A. Abdeen and M. Ikeda (2014). "The role of Cysteine 227 in subcellular localization, water permeability, and multimerization of aquaporin-11." FEBS Open Bio **4**(1): 315-320.

Tamer, M. N., B. K. Koroğlu, Ç. Arslan, M. Akdoğan, M. Koroğlu, H. Çam and M. Yildiz (2007). "Osteosclerosis due to endemic fluorosis." Science of the total environment **373**(1): 43-48.

Tamma, G., M. Carosino, M. Svelto and G. Valenti (2005). "Bradykinin signaling counteracts cAMP-elicited aquaporin 2 translocation in renal cells." Journal of the American Society of Nephrology **16**(10): 2881-2889.

Tani, K., T. Mitsuma, Y. Hiroaki, A. Kamegawa, K. Nishikawa, Y. Tanimura and Y. Fujiyoshi (2009). "Mechanism of aquaporin-4's fast and highly selective water conduction and proton exclusion." Journal of molecular biology **389**(4): 694-706.

Tanimoto, K., T. Le, L. Zhu, J. Chen, J. Featherstone, W. Li and P. DenBesten (2008). "Effects of fluoride on the interactions between amelogenin and apatite crystals." Journal of dental research **87**(1): 39-44.

Tekle-Haimanot, R., Z. Melaku, H. Kloos, C. Reimann, W. Fantaye, L. Zerihun and K. Bjorvatn (2006). "The geographic distribution of fluoride in surface and groundwater in Ethiopia with an emphasis on the Rift Valley." Science of the Total Environment **367**(1): 182-190.

Topping, G. and N. Pitts (2009). Clinical visual caries detection. Detection, assessment, diagnosis and monitoring of caries, Karger Publishers. **21**: 15-41.

Toumba, J., N. Lygidakis, C. Oulis, I. Espelid, S. Poulsen and S. Twetman (2009). "Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document." Eur Arch Paediatr Dent **10**(3): 129-135.

Toumba, K. and M. Curzon (2001). "Fluoride concentrations in saliva related to dental caries prevalence in primary teeth." European Journal of Paediatric Dentistry **2**: 15-19.

Tsakaguchi, H., S. Weremowicz, C. C. Morton and M. A. Hediger (1999). "Functional and molecular characterization of the human neutral solute channel aquaporin-9." American Journal of Physiology-Renal Physiology **277**(5): F685-F696.

Varol, E. and S. Varol (2010). "Çevresel bir hastalık olarak florozis ve insan sağlığı üzerine etkisi." TAF Preventive Medicine Bulletin **9**(3): 233-238.

Verkman, A. and A. K. Mitra (2000). "Structure and function of aquaporin water channels." American Journal of Physiology-Renal Physiology **278**(1): F13-F28.

Viadiu, H., T. Gonen and T. Walz (2007). "Projection map of aquaporin-9 at 7 Å resolution." Journal of molecular biology **367**(1): 80-88.

Vieira, A., R. Hancock, H. Eggertsson, E. Everett and M. Grynopas (2005). "Tooth Quality in Dental Fluorosis." Calcified tissue international **76**(1): 17-25.

Viswanathan, G., A. Jaswanth and S. Gopalakrishnan (2009). "Mapping of fluoride endemic areas and assessment of fluoride exposure." Science of the total environment **407**(5): 1579-1587.

Wang, B., B. Zheng, C. Zhai, G. Yu and X. Liu (2004). "Relationship between fluorine in drinking water and dental health of residents in some large cities in China." Environment international **30**(8): 1067-1073.

Warren, J. J., S. M. Levy, B. Broffitt, J. E. Cavanaugh, M. J. Kanellis and K. Weber-Gasparoni (2009). "Considerations on optimal fluoride intake using dental fluorosis and dental caries outcomes—a longitudinal study." Journal of Public Health Dentistry **69**(2): 111-115.

Water, S. and W. H. Organization (2006). "Expert Consultation for 2nd Addendum to the 3rd Edition of the Guidelines for Drinking-water Quality: Geneva, 15-19, May 2006."

Wei, W., Y. Gao, C. Wang, L. Zhao and D. Sun (2013). "Excessive fluoride induces endoplasmic reticulum stress and interferes enamel proteinases secretion." Environmental toxicology **28**(6): 332-341.

Whelton, H. and D. M. O'Mullane (2007). "Public health aspects of oral diseases and disorders-Dental caries." Community Oral Health **2**.

Whitford, G. M. (1990). "The physiological and toxicological characteristics of fluoride." Journal of dental research **69**(2\_suppl): 539-549.

Whitford, G. M. (1994). "Intake and metabolism of fluoride." Advances in dental research **8**(1): 5-14.

Whitford, G. M. (1996). Overview of fluoride metabolism and intake. The Metabolism and Toxicity of Fluoride, Karger Publishers. **16**: 1-9.

Whitford, G. M., F. Sampaio, C. Pinto, A. Maria, V. Cardoso and M. Buzalaf (2008). "Pharmacokinetics of ingested fluoride: lack of effect of chemical compound." Archives of Oral Biology **53**(11): 1037-1041.

Whitford, G. M., J. E. Thomas and S. M. Adair (1999). "Fluoride in whole saliva, parotid ductal saliva and plasma in children." Archives of oral biology **44**(10): 785-788.

WHO (World Health Organization). Guidelines for drinking water quality. (2006). 3th ed, Geneva, p.221-459.

Wiener, R. C., C. Shen, P. Findley, X. Tan and U. Sambamoorthi (2018). "Dental Fluorosis over Time: A comparison of National Health and Nutrition Examination Survey data from 2001-2002 and 2011-2012." Journal of Dental Hygiene **92**(1).

Wong, M. H., K. Fung and H. Carr (2003). "Aluminium and fluoride contents of tea, with emphasis on brick tea and their health implications." Toxicology letters **137**(1-2): 111-120.

Xu, S., S. Khoo, A. Dang, S. Witt, V. Do, E. Zhen, E. M. Schaefer and M. H. Cobb (1997). "Differential regulation of mitogen-activated protein/ERK kinase (MEK) 1 and MEK2 and activation by a Ras-independent mechanism." Molecular Endocrinology **11**(11): 1618-1625.

Yadav, A. K., C. Kaushik, A. K. Haritash, B. Singh, S. P. Raghuvanshi and A. Kansal (2007). "Determination of exposure and probable ingestion of fluoride through tea, toothpaste, tobacco and pan masala." Journal of hazardous materials **142**(1-2): 77-80.

Yakata, K., Y. Hiroaki, K. Ishibashi, E. Sohara, S. Sasaki, K. Mitsuoka and Y. Fujiyoshi (2007). "Aquaporin-11 containing a divergent NPA motif has normal water channel activity." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes **1768**(3): 688-693.

Yakata, K., K. Tani and Y. Fujiyoshi (2011). "Water permeability and characterization of aquaporin-11." Journal of structural biology **174**(2): 315-320.

Yan, Q., Y. Zhang, W. Li and P. Denbesten (2007). "Micromolar fluoride alters ameloblast lineage cells in vitro." Journal of dental research **86**(4): 336-340.

Yang, B., D. Brown and A. Verkman (1996). "The mercurial insensitive water channel (AQP-4) forms orthogonal arrays in stably transfected Chinese hamster ovary cells." Journal of Biological Chemistry **271**(9): 4577-4580.

Yang, B., T. Ma and A. Verkman (1995). "cDNA cloning, gene organization, and chromosomal localization of a human mercurial insensitive water channel evidence for distinct transcriptional units." Journal of Biological Chemistry **270**(39): 22907-22913.

Yang, B. and A. Verkman (1997). "Water and glycerol permeabilities of aquaporins 1-5 and MIP determined quantitatively by expression of epitope-tagged constructs in *Xenopus* oocytes." Journal of Biological Chemistry **272**(26): 16140-16146.

Yang, B., D. Zhao and A. Verkman (2006). "Evidence against functionally significant aquaporin expression in mitochondria." Journal of Biological Chemistry **281**(24): 16202-16206.

Yasui, M., A. Hazama, T.-H. Kwon, S. Nielsen, W. B. Guggino and P. Agre (1999). "Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin." Nature **402**(6758): 184.

Yi, J. and J. Cao (2008). "Tea and fluorosis." Journal of Fluorine Chemistry **129**(2): 76-81.

Young, D. A., B. B. Nový, G. G. Zeller, R. Hale, T. C. Hart, E. L. Truelove, K. R. Ekstrand, J. D. Featherstone, M. Fontana and A. Ismail (2015). "The American Dental Association caries classification system for clinical practice: a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs." The Journal of the American Dental Association **146**(2): 79-86.

Zeidel, M. L., S. V. Ambudkar, B. L. Smith and P. Agre (1992). "Reconstitution of functional water channels in liposomes containing purified red cell CHIP28 protein." Biochemistry **31**(33): 7436-7440.

Zeidel, M. L., S. Nielsen, B. L. Smith, S. V. Ambudkar, A. B. Maunsbach and P. Agre (1994). "Ultrastructure, pharmacologic inhibition, and transport selectivity of aquaporin CHIP in proteoliposomes." Biochemistry **33**(6): 1606-1615.

Zelenina, M., B. M. Christensen, J. Palmér, A. C. Nairn, S. Nielsen and A. Aperia (2000). "Prostaglandin E2 interaction with AVP: effects on AQP2 phosphorylation and distribution." American Journal of Physiology-Renal Physiology **278**(3): F388-F394.

Zhang, Y., J. Peti-Peterdi, C. E. Müller, N. G. Carlson, Y. Baqi, D. L. Strasburg, K. M. Heiney, K. Villanueva, D. E. Kohan and B. K. Kishore (2015). "P2Y12 receptor localizes in the renal collecting duct and its blockade augments arginine vasopressin action and alleviates nephrogenic diabetes insipidus." Journal of the American Society of Nephrology: ASN. 2014010118.

Zhang, Y., Q. Yan, W. Li and P. K. DenBesten (2006). "Fluoride down-regulates the expression of matrix metalloproteinase-20 in human fetal tooth ameloblast-lineage cells in vitro." European journal of oral sciences **114**: 105-110.





## 10.EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye**

|   |   |   |                  |               |                     |             |
|---|---|---|------------------|---------------|---------------------|-------------|
| <b>ARAŞTIRMA BAŞVURUSU/ ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ</b>   | PROTOKOL KODU   | TUTF-BAEK 2017/189  |                  |               |                     |             |
|   | PROTOKOL ADI  | İçme Suyundaki Fluoridin Çocuklarda Çürük Önleyici Etkisi ile Dental Fluorosis Dengesinin Değerlendirilmesi |                  |               |                     |             |
|   | SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI   | Yrd. Doç. Dr. Şirin GÖNER ONUR  |                  |               |                     |             |
|   | ARAŞTIRMA MERKEZİ   |   |                  |               |                     |             |
|   | DESTEKLEYİCİ  |   |                  |               |                     |             |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                       | Yüksek Lisans   | Çok Merkez * Uluslararası   |                  |               |                     |             |
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>                              | <p><b>Karar No: 16/22</b></p> <p>Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Şirin GÖNER ONUR'un sorumluluğunda yapılacak olan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çok merkezli çalışmanın araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerektirdiği anaç, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi; araştırmanın ilgisiz kişilerden gönüllü ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödendirilmediği koşullarla ve veri toplama süreciyle ilgili tüm ayrıntıların sonradan sorulara cevaplandırılmasında etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına ilişkin olarak oy birliği ile karar verilmiştir.</p> |   |                  |               |                     |             |
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>                         | <p><b>CALISMA ESASI</b>   Etik Kurul Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi</p>   |   |                  |               |                     |             |
| <b>ÜYELER</b>                                       |   |   |                  |               |                     |             |
| <b>Ünvan/Adı Soyadı</b>                             | <b>Uzmanlık Dalı</b>  | <b>Kurumu</b>   | <b>Cinsiyeti</b> | <b>İhtis*</b> | <b>Katılım (**)</b> | <b>İmza</b> |
| Prof. Dr. Ümit VATANSEVER ÖZBEK<br>Başkan           | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları   | T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.   | K                | E             | H                   |             |
| Yrd. Doç. Dr. Ragıp KÖSE ÇINAR<br>Başkan Yardımcısı | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları   | T.Ü.T.F. Ruh Sağ ve Hş. A.D.  | K                | E             | H                   |             |
| Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ<br>Üye              | Tıbbi Farmakoloji   | T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.   | K                | E             | H                   |             |
| Yrd. Doç. Dr. F. Nisrin TURAN<br>Üye                | Biyoistatistik  | T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.  | K                | E             | H                   |             |
| Doç. Dr. Hakan GÜRKAN<br>Üye                        | Tıbbi Genetik   | T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.   | E                | E             | H                   |             |
| Prof. Dr. Hasan ÜMIT<br>Üye                         | İç Hastalıkları   | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.   | E                | E             | H                   |             |
| Öğretim Gör. Üzm. Dr. Oktay KAYA<br>Üye             | Fizyoloji   | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.   | E                | E             | H                   |             |
| Doç. Dr. Cahit Sadık ZORKUN<br>Üye                  | Kardiyoloji   | T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.   | E                | E             | H                   |             |
| Prof. Dr. Muzaffer ESKİOÇAK<br>Üye                  | Halk Sağlığı  | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.  | E                | E             | H                   |             |
| Prof. Dr. Niyazi Çelik SAYIN<br>Üye                 | Kadın Hastalıkları ve Doğum   | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.   | E                | E             | H                   |             |
| Yrd. Doç. Dr. Emin KARLIKAYA<br>Üye                 | Tıp Tarihi ve Etik  | T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.  | K                | E             | H                   |             |
| Doç. Dr. Servet HEKİMOĞLU ŞAHİN<br>Üye              | Anestezi ve Reanimasyon   | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.   | K                | E             | H                   |             |
| Prof. Dr. Atakan SEZER<br>Üye                       | Genel Cerrahi   | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.   | E                | E             | H                   |             |
| Avukat Baki KURNAZ<br>Üye                           |   | T.Ü. Rektörlüğü   | E                | E             | H                   |             |
| Emekli Öğretim Sinan SEÇKİN<br>Üye                  |   | Serbest Üye   | E                | E             | H                   |             |

\*Araştırma ile İhtisli  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Alişen FEZEL  
Dekan  
Dekan Yard.

Ek 2: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                     |   |   |
|-------------------------------------|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI, PROTOKOL NO: | Endemik florosis bölgesindeki çocuklarda mine oluşumunu ilgilendiren aquaporin geninin incelenmesi, Prot:229/2018 |   |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                | ETİK KURULUN ADI  | Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                  |
|                                     | AÇIK ADRESİ:  | Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Başhüyük Sağlık Yerleşkesi, Başhüyük Yolu 9/3, 34854 Maltepe/İST |
|                                     | TELEFON   | 0214 421 16 21 (1559)   |
|                                     | FAKS  | 0216 421 02 91  |
|                                     | E-POSTA   | dhf.etikkurul@marmara.edu.tr  |

|  |  |                                       |  |  |   |  |
|--|--|---------------------------------------|--|--|---|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI-SOYADI                                      | Prof.Dr. Ali Recai MENTEŞ             |  |  |   |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Çocuk Diş Hekimliği                   |  |  |   |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Marmara Diş Hek.Fakültesi             |  |  |   |  |
|  | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI-SOYADI  | Prof.Yasemin ÖZKAN                    |  |  |   |  |
|  | DESTEKLEYİCİ   | -                                     |  |  |   |  |
|  | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI-SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | -                                     |  |  |   |  |
|  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ   | -                                     |  |  |   |  |
|  | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ  | FAZ 1                                 | <input type="checkbox"/>                   |  |   |  |
|  |  | FAZ 2                                 | <input type="checkbox"/>                   |  |   |  |
|  |  | FAZ 3                                 | <input type="checkbox"/>                   |  |   |  |
| FAZ 4  |  | <input type="checkbox"/>              |  |  |   |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması   |  | <input type="checkbox"/>              |  |  |   |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması   |  | <input type="checkbox"/>              |  |  |   |  |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |  | <input type="checkbox"/>              |  |  |   |  |
| İlaç dışı klinik araştırma   |  | <input checked="" type="checkbox"/>   |  |  |   |  |
| DİĞER İSE BELİRTİNİZ   |  |                                       |  |  |   |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>      |   |  |
| EĞİLENDİRİLEN BİLGİLER   | Belge Adı  | Tarihi                                | Versiyon Numarası                          | Dili                                       |   |  |
|  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  | 21.09.2018                            | 2  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|  | BELGELENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU  | 21.09.2018                            | 2  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|  | OLGU RAPOR FORMU   | 21.09.2018                            | 2  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|  | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ  |                                       |  | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
| EĞİLENDİRİLEN BİLGİLER   | Belge Adı  | Açıklama                              |  |  |   |  |
|  | SİGORTA  | <input type="checkbox"/>              |  |  |   |  |
|  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input checked="" type="checkbox"/>   |  |  |   |  |
|  | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU  | <input type="checkbox"/>              |  |  |   |  |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Nimet Gençoğlu  
İmza:


**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                                     |  |                          |  |
|-------------------------------------|--|--------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI, PROTOKOL NO: | Endemik florosis bölgesindeki çocuklarda mine oluşumunu ilgilendiren aqşaporin geninin incelenmesi, Prot:229/2018  |                          |  |
|                                     | ILAN   | <input type="checkbox"/> |  |
|                                     | YILLIK BİLDİRİM  | <input type="checkbox"/> |  |
|                                     | SONUÇ RAPORU   | <input type="checkbox"/> |  |
|                                     | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ  | <input type="checkbox"/> |  |
|                                     | DİĞER  | <input type="checkbox"/> |  |
| KARAR BELGELERİ                     | Karar No: 2018-220   | Tarih: 27.09.2018        |  |
|                                     | Yukarıda bilgileri verilen başvuru doyası ile ilgili belgeler araştırması/çalışması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırması/çalışması başvuru doyasında belirtilen mekâzlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel öneme bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.<br>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                          |  |

|  |   |
|--|---|
| <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b> |   |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI             | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:        | Prof. Dr. Nimet GENÇOĞLU  |

| Unvanı/Adı/Soyadı                         | Uzmanlık Alanı             | Kurumu                      | Cinsiyet   | Araştırma ile İlgili   | Katılım *   | İmza |
|---|----------------------------|-----------------------------|--|--|---|------|
| Prof.Dr. Nimet Gencoğlu                   | Endodonti                  | M.Ü. Diş Hek.Fak.           | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Prof.Dr. İknur Tanboğa                    | Pedodonti                  | Emekli                      | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Prof.Dr. Ali Recai Mentiş                 | Pedodonti                  | M.Ü. Diş Hek.Fak.           | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H |      |
| Prof.Dr. Yaşar Özkan                      | Ağız Diş ve Çene Cerrahisi | M.Ü. Diş Hek.Fak.           | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Prof.Dr. Adu Acar                         | Ortodonti                  | M.Ü. Diş Hek. Fak.          | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Prof.Dr. Z.Hale Cimilli                   | Endodonti                  | M.Ü. Diş Hek. Fak.          | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Doç.Dr. Buket Evren                       | Protetik Diş T             | M.Ü. Diş Hek.Fak.           | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Prof.Dr. Şebnem E.Yalçankaya              | Ağız ve Çene Radyolojisi   | M.Ü. Diş Hek.Fak.           | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Prof.Dr. Filiz Onat                       | Farmakoloji                | M.Ü. Tıp Fakültesi          | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Dr. Zerrin Kurşun                         | Halk Sağlığı               | Kadıköy TSM                 | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Prof.Dr. Afife Binnaz Hazar Yoruç         | Biyomedikal Mühendisliği   | Y.T.Ü. Kimya Metalürji Fak. | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Dr.Öğr.Üyesi Gülsüm Hale Özçörmert Coşkun | Tıp Tarihi ve Etik         | M.Ü.Eczacılık Fak.          | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Dr.Öğr.Üyesi Gediz Kocabaş                | Hukuk                      | M.Ü.Hukuk Fak.              | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |
| Nuri Sertaç Sırma                         | Serbest Üye                | M.Ü. Diş Hek.Fak.           | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H            |      |

Ek 3: Edirne Valiliği İl Millî Eğitim Müdürlüğü İzin Belgesi



T.C.  
EDİRNE VALİLİĞİ  
İl Millî Eğitim Müdürlüğü

Sayı : 82824736-101.03-E.13260164  
Konu: Görevlendirme Talebi

24.11.2016

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE  
(Personel Daire Başkanlığı)

İlgi : 14.11.2016 tarihli ve 45335 sayılı yazınız.

Üniversiteniz Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Şirin GÜNER ile Marmara Üniversitesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof.Dr.Ali Recai MENTESİ'İN birlikte yürüttükleri çalışma kapsamında, İlimiz okullarında ağız ve diş sağlığı taraması yapılmasının uygun görüldüğüne dair Valilik Makamı'nın, 24.11.2016 tarihli ve 13174547 sayılı onayı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Hüseyin ÖZCAN  
İl Millî Eğitim Müdürü

Ek :Yazı Ör .(1 sayfa)

## AİLE BİLGİLENDİRME FORMU

Çalışmanın adı: "Endemik Fluorosis Bölgesindeki Çocuklarda Mine Oluşumunu İlgilendiren Genlerin İncelenmesi"

Çalışma daha önceden alınmış örneklerin incelenmesine dayanan retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada içme suyunda yüksek oranda flor bulunduğu daha önce yaptığımız çalışmada tespit edilmiş olan Edirne'nin Hanlıyenice köyünde yaşayan, yaşı 7-14 aralığındaki çocuklarda mine oluşumuyla ilişkili genlerin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda örnekler daha önceden alındığı için herhangi bir girişimsel işlem uygulanmayacak olup, sadece alınan örneklerin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmaya katıldığımız takdirde sizden, aile bireylerinin sistemik hastalık durumu, yaşadıkları yer, çocukların kaç kardeş olduğu, çocukların doğumuna ait bilgiler, su kullanım koşulları gibi konular hakkında bilgi edinmeyi amaçlayan bir form doldurmanız istenecektir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen çocukların klinik muayenesi iki araştırmacı tarafından Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde gerçekleştirilecektir.

Çalışmanın yaklaşık olarak 1 yıl sürmesi ve 1 sorumlu araştırmacı ve 2 yardımcı araştırmacı tarafından yapılması planlanmaktadır.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Ayrıca araştırmacıya haber vermek kaydıyla istediğimiz anda çalışmadan çekilebilirsiniz. Araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırmadan çıkartılabiliyorsunuz. Araştırma ile ilgili herhangi bir maddi sorumluluk altına girmeyeceksiniz. Hekim ile aranızda kalması gereken size ve çocuğunuza ait bilgiler gizli tutulacaktır. Alınan örnekler sadece bu çalışma için kullanılacaktır.

Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra katılmak isterseniz formu imzalayınız. Danışmak istediğiniz herhangi bir konu olması durumunda aşağıda bilgileri verilen araştırmacılara ulaşabilirsiniz.

Araştırmacı: Arş. Gör. Dt. Batın Ilgıt Sezgin

İletişim : 0 530 385 84 20

E- Mail: batinilgit@gmail.com

### *Hastanın Beyanı*

Sayın Arş. Gör. Dt. Batın Ilgıt Sezgin tarafından Marmara Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. 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 girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Arş. Gör. Dt. Batın Ilgıt Sezgin'i 0530 385 84 20 numarasından Marmara Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğimi de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

## 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.

Veli veya vasiinin adı-soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- Soyadı: Arş. Gör. Dt. Batın İlgıt Sezgin

İmzası:

Tanık adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

## Ek 5: Anket ve Muayene Formu

### HASTA BİLGİ FORMU

1. Adı ve soyadı:
2. Doğum tarihi ve yaşı:
3. Doğum yeri:
4. Bulunduğu yerde kaç yıldır yaşıyor:
5. Edirne'nin neresinde yaşıyor:
6. İçme suyunu nereden tüketiyor : Çeşme  Arıtma su  Şişe su
7. En son ne zaman yemek yedi?
8. En son ne zaman dişlerini fırçaladı?
9. Daha önce diş hekimine gittiniz mi?

### MUAYENE BULGULARI

|          | MAKSİLLA R |    | 55 | 54 | 53 | 52 | 51 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | MAKSİLLA L |    |
|----------|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------|----|
| DİŞLER   | 17         | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26         | 27 |
| CAST     |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |            |    |
| DDE 1    |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |            |    |
| DDE 2    |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |            |    |
| TF INDEX |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |            |    |

|        | MANDİBULA R |    | 85 | 84 | 83 | 82 | 81 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | MANDİBULA L |    |
|--------|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------------|----|
| DİŞLER | 47          | 46 | 45 | 44 | 43 | 42 | 41 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36          | 37 |
| CAST   |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |             |    |
| DDE 1  |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |             |    |
| DDE 2  |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |             |    |
| TF     |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |             |    |



## 11.ÖZGEÇMİŞ

|                   |                      |                     |               |
|-------------------|----------------------|---------------------|---------------|
| <b>Adı</b>        | Batın Ilgıt          | <b>Soyadı</b>       | Sezgin        |
| <b>Doğum Yeri</b> | Çorlu/Tekirdağ       | <b>Doğum Tarihi</b> | 21.07.1991    |
| <b>Uyruğu</b>     | T.C.                 | <b>Tel</b>          | +905303858420 |
| <b>E-mail</b>     | batinilgit@gmail.com |                     |               |

### Eğitim Düzeyi

|                         | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>                                      | <b>Mezuniyet Yılı</b> |
|-------------------------|--|-----------------------|
| <b>Doktora/Uzmanlık</b> | Marmara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı | 2019                  |
| <b>Yüksek Lisans</b>    | İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi                        | 2014                  |
| <b>Lisans</b>           |  |                       |
| <b>Lise</b>             | Tekirdağ Anadolu Öğretmen Lisesi                                     | 2009                  |

| <b>Yabancı Dilleri</b>          | <b>Okuduğunu Anlama*</b> | <b>Konuşma*</b> | <b>Yazma*</b> |           |           |     |     |     |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|-----------|-----------|-----|-----|-----|
| İngilizce                       | Çok iyi                  | İyi             | İyi           |           |           |     |     |     |
|                                 |                          |                 |               |           |           |     |     |     |
| <b>Yabancı Dil Sınav Notu #</b> |                          |                 |               |           |           |     |     |     |
| YDS                             | ÜDS                      | IELTS           | TOEFL IBT     | TOEFL PBT | TOEFL CBT | FCE | CAE | CPE |
| 52,5                            |                          |                 |               |           |           |     |     |     |

| <b>Dış Hekimliği Uzmanlık Sınavı Derecesi</b> |
|---|
| 88  |

### Bilgisayar Bilgisi

| <b>Program</b>   | <b>Kullanma becerisi</b> |
|------------------|--------------------------|
| Microsoft office | İyi                      |

### Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

- 1) GÜNER ŞİRİN, HAZNEDAROĞLU EDA, **SEZGİN BATIN ILGIT**, OKUTAN ALEV EDA, MENTEŞ ALİ RECAİ. *Prevalence of dental Caries and Fluorosis in Two Towns of Edirne, Turkey*. Caries Research. Cilt 51. sf 349-, 2017.
- 2) **Sezgin BI**, Onur ŞG, Menteş A, Okutan AE, Haznedaroğlu E, Vieira AR. Two-fold excess of fluoride in the drinking water has no obvious health effects other than dental fluorosis. J Trace Elem Med Biol. 2018 Dec; 50:216-222.

### Ulusal ve Uluslararası bilimsel toplantılarda bildiri kitabında yer alan posterler

- 1) **SEZGİN BATIN ILGIT**, PEKEL BARHAN, ŞENER BEDRETTİN CEM, MENTEŞ ALİ RECAİ, "A-Five-Year Follow-Up of Reimplantation Treatment of Concrescence in a Pediatric Patient". 95th IADR&46th AADR&41th CADR. 22-25.03.2017. San Francisco, ABD.
- 2) GÜNER ŞİRİN, HAZNEDAROĞLU EDA, **SEZGİN BATIN ILGIT**, OKUTAN ALEV EDA, MENTEŞ ALİ RECAİ, "Prevalence of Dental Caries and Fluorosis in Two Towns of Edirne, Turkey", 64th ORCA Congress, 05-08.07.2017. Oslo, Norveç.
- 3) Okutan Eda, **Sezgin Batın Ilgit**, KALYONCU İŞİL ÖZGÜL, MENTEŞ ALİ RECAİ, "Kök Kırıklarının İyileşmesinin DVT ile değerlendirilmesi", Türk Pedodonti Derneği 24. Bilimsel Kongresi, 19-22.10.2017. Antalya, Türkiye.
- 4) **SEZGİN Batın Ilgit**, MENTEŞ Ali. "ÇOCUKLARDA OLİGODONTİ VAKALARININ HAREKETLİ APAREYLERLE PROTETİK TEDAVİYE HAZIRLANMASI", Türk Pedodonti Derneği 24. Bilimsel Kongresi, 19-22.10.2017. Antalya, Türkiye.
- 5) Ece Abuhan , **Batın Ilgit Sezgin** , İbrahim Murat Afat , Ahu Acar , Ezgi Günsel. TRAVMAYA BAĞLI MALPOZE OLMUŞ ÜST SANTRAL DİŞİN MULTİDİSİPLİNER TEDAVİSİ - OLGU SUNUMU. 15. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu. 5-7.11.2017. Ankara, Türkiye.

### Üyesi Olduğu Ulusal ve Uluslararası Kuruluşlar

- 1) Türk Pedodonti Derneği
- 2) International Association for Dental Research

### Katıldığı Kurslar

- 1) DİŞ PULPASI VE PERİODONTAL LİGAMENTTEN KÖK HÜCRESİ ELDESİ. Türk Pedodonti Derneği 24. Bilimsel Kongresi, 19-22.10.2017. Antalya, Türkiye.

