



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA DENTAL VE
PERİODONTAL DURUMLARIN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

CANSU ÇALIŞKAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. BAŞAK DURMUŞ
PEDODONTİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA DENTAL VE
PERİODONTAL DURUMLARIN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

CANSU ÇALIŞKAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. BAŞAK DURMUŞ
PEDODONTİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2023

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 çalışması ile elde edilmemiş 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.

Cansu Çalışkan

İmzası

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince öğrencisi olduğum için kendimi şanslı saydığım pratik çözümleriyle kendime örnek aldığım, sevgisini ve ilgisini her zaman hissettiğim danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Başak DURMUŞ**'a,

Kliniğinde büyük bir özveriyle hastalarıyla ilgilenen ve çevresi asistanlarla dolu olmasına rağmen yaptığımız tez çalışmasının her aşamasıyla ilgilenen, **Prof Dr. Betül SÖZERİ**'ye

Tez dönemim boyunca bilgilerini benimle paylaşan, sorduğum tüm sorulara tüm içtenlikle cevap veren beni de öğrencisi sayan Sayın **Dr.Öğr.Üyesi Hatice Selin YILDIRIM**'a

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na girdiğim günden beri büyük desteği olan, Pedodonti eğitimini en iyi şekilde almamız için gerekli ortam ve şartları sağlayan Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Betül KARGÜL**'e,

Doktora eğitimim boyunca bana sayısız katkıları olan değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Serap AKYÜZ**'e, Sayın **Prof. Dr. Ali MENTEŞ**'e

Mesleki tecrübelerini paylaşarak bana sayısız katkıları olan Sayın **Prof. Dr. Sertaç PEKER**'e, Sayın **Doç. Dr. Eda HAZNEDAROĞLU**'na, Sayın **Doç. Dr. Figen EREN GİRAY**'a, Sayın **Doç. Dr. Ahu DURHAN YILMAZ**'a, Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Ecem AKBEYAZ ŞİVET**'e ve Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Betül Şen**'e

Pedodonti Anabilim Dalı'nda bulunduğum 6 yıl boyunca bilimsel ve mesleki alandaki birlikteliğimizin ötesinde dostluklarını, sevgilerini paylaştığım, asistan odasında birlikte olduğumuz günleri her zaman çok özlediğim tüm asistan arkadaşlarıma ve ablam sayabileceğim **Nihan Tuğcu**'ya,

Öğrencilik hayatımı birlikte geçirdiğim ve ömür boyu da çok güzel anılar paylaşmayı umduğum çok sevgili arkadaşlarım **Müge Yargıcı Çağlayan, İlkyaz Şenel, Büşra Kayaoglu, Duygucan Peçenek**'e

Tanıştığım günden bu yana dostluklarıyla mutlu olduğum, yaşayabileceğimiz her zorlukta birbirimizin yanında olacağımızı bildiğim meslektaşlarım **Tuba İbiş, Çiğdem Çerçi ve Gülnur Kaplan**'a

Hayatımın her alanında desteklerini benden hiç esirgemeyen, ailem oldukları için her zaman kendimi çok şanslı hissettiğim, **ablam Duygu Çalışkan Lagerholm, annem Özlem Çalışkan ve babam Ruhi Çalışkan'a**

En içten teşekkürlerimle...



Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TDK-2020-10049 numaralı proje kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ	iv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Çocuklarda Görülen Romatolojik Hastalıklar	4
4.1.1. Juvenil idiopatik artrit.....	4
4.1.2. Epidemiyolojisi.....	6
4.1.3. Etiyopatogenezi.....	6
4.1.3.1.Genetik faktörler.....	6
4.1.3.2.Çevresel faktörler.....	7
4.1.3.3.İmmünolojik mekanizmalar.....	8
4.1.4. Sinovyal sınavıda bulunan inflamatuvar mediatörler.....	9
4.1.5. Klinik bulgular.....	10
4.2. Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Ağız-Diş Sağlığı.....	11
4.2.1. Juvenil idiopatik artrit ve diş çürüğü ilişkisi.....	11
4.2.2. Juvenil idiopatik artritte kraniofasiyal gelişim ve dental oklüzyon.....	12
4.2.3. Juvenil idiopatik artritte temporamandibular eklem durumu.....	13
4.3. Juvenil İdiopatik Artrit ve Periodontal Hastalık İlişkisi.....	13
4.3.1. Juvenil idiopatik artrit ve gingivitis.....	14
4.4. Tükürük.....	15
4.4.1. Tükürük içeriğindeki inflamatuvar biyobelirteçler.....	16
4.4.1.1.Tümör nekrotizan faktör- alfa.....	17
4.4.1.2.Interlökin-17.....	18
4.4.2. Tükürükte antioksidan seviyesinin incelenmesi.....	19

5. GEREÇ ve YÖNTEM	21
5.1. Çalışmanın Etik Kurul Onayı	21
5.2. Örneklem Sayısının Hesaplanması	21
5.3. Hasta Seçimi	21
5.4. Çalışma Planı	22
5.5. Klinik İndeks ve Ölçümler	22
5.5.1. <i>Caries Assessment Spectrum and Treatment</i> İndeksi	23
5.5.2. Plak indeksi	24
5.5.3. Gingival indeks	24
5.5.4. Sondalamada kanama	25
5.5.5. Oral fonksiyonun değerlendirilmesi	25
5.5.6. Temporamandibular eklem disfonksiyonunun değerlendirilmesi	25
5.5.7. Dental oklüzyonun değerlendirilmesi	25
5.5.8. Yüz profilinin değerlendirilmesi	25
5.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması	26
5.7. Biyokimyasal İşlemler	26
5.7.1. Tükürük örneklerinin hazırlanması	27
5.7.2. Tükürükte TNF- α seviyesinin belirlenmesi	27
5.7.3. Tükürükte IL-17 seviyesinin belirlenmesi	29
5.7.4. Tükürük total antioksidan seviyesinin belirlenmesi	30
5.8. İstatiksel Analiz	31
6. BULGULAR	32
6.1. Demografik Veriler	32
6.2. Anket Verileri	33
6.3. Klinik Veriler	34
6.4. Biyokimyasal Veriler	35
6.5. Korelasyonlar	36
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	37

8. KAYNAKLAR	49
9. ÖZGEÇMİŞ	74
10. BİLİMSEL FAALİYETLER	75
11. EKLER	77



KISALTMALAR LİSTESİ

CAST	:	<i>Caries Assessment Spectrum and Treatment</i> İndeks
ERA	:	Entezit ilişkili artrit
Gİ	:	Gingival indeks
IFN- γ	:	İnterferon gama
IL	:	İnterlökin
JİA	:	Juvenil idiopatik artrit
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
ng/L	:	Nanogram/litre
nm	:	Nanometre
PGE	:	Prostaglandin
Pİ	:	Plak indeks
RA	:	Romatoid artrit
RF	:	Romatoid faktör
sDMARD	:	Sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
SK	:	Sondalamada kanama
SLE	:	Sistemik lupus eritematozus
TAS	:	Total antioksidan seviyesi
Th	:	<i>T-helper</i> hücre

TME : Temporamandibular eklem

TMR : Temporamandibular eklem rahatsızlıkları

TNF- α : Tumor nekrotizan faktör alfa

$\mu\text{g/L}$: Mikrogram/litre



TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1.	Uluslararası Romatoloji Birliği sınıflama kriterleri	5
Tablo 2.	<i>Caries Assessment Spectrum and Treatment</i> İndeksi	24
Tablo 3.	Çalışma gruplarının demografik bulguları.....	34
Tablo 4.	S, JİA ve SG gruplarının ağız hijyeni alışkanlıkları ve diş hekimine gitme sıklığı.....	35
Tablo 5.	CAST, TME, yüz profili ve dental oklüzyon parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	36
Tablo 6.	Periodontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması.....	37
Tablo 7.	Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması.....	38
Tablo 8.	Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa Numarası
Şekil 1.	Tükürük örneklerinin <i>eppendorf</i> tüplerinde saklanması.....27
Şekil 2.	ELISA kitleri28
Şekil 3.	Tükürüğün hazırlanmasında santrifüj işlemi.....28
Şekil 4.	TNF- α için standart dilüsyon işlemi29
Şekil 5.	Otomatik yıkama cihazında yıkama işlemi.....29
Şekil 6.	Renk değişiminden sonra ELISA plakası.....29
Şekil 7.	Mikroplakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi ve absorbanların okunması işlemi.....30
Şekil 8.	Standart solusyonun seyreltilmesi işlemi.....30
Şekil 9.	IL-17 için standart dilüsyon işlemi.....30
0Şekil 10.	TAS için standart dilüsyon işlemi.....31

1. ÖZET

Tezin başlığı : Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Dental ve Periodontal Durumların Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı Soyadı : Cansu Çalışkan

Danışmanın Adı Soyadı : Prof. Dr. Başak Durmuş

Programın Adı : Pedodonti Doktora Programı

Amaç: Bu çalışmanın birincil amacı, juvenil idiyopatik artrit (JİA) ağız sağlığı üzerindeki olası etkilerini belirlemek; ikincil olarak bireylerin tükürük örneklerinde tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α), interlekin-17 (IL-17) ve total antioksidan statusu (TAS) seviyelerini değerlendirerek bu değerler ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem Çalışma 117 katılımcı (39 JİA'lı hasta (JİA), 39 sistemik olarak sağlıklı ve gingivitisli (SG), 39 sistemik olarak sağlıklı ve gingivitissiz (S) ve yaş aralığı 8-12) ile yapılmıştır. Demografik veriler, ağız sağlığıyla ilgili anket, tükürük örnekleri, periodontal parametreler [plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) ve sondalamada kanama (SK)] ve dental parametreler [*Caries Assessment Spectrum Treatment İndeks* (CAST), yüz profili (YP), diş oklüzyon ilişkisi (DOİ)] kaydedildi. Tükürük IL-17, TNF- α konsantrasyonları ve TAS , ELISA yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında CAST indeksi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). JİA grubunda temporomandibular eklem (TME) ağrısı prevalansı gingivitisli ve sağlıklı gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). JİA grubunda tükürük IL-17 düzeyleri sağlıklı gruptan anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$), sağlıklı grupta TAS düzeyi JİA ve gingivitis gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek ($p<0,05$) olduğu tespit edildi. Tükürükteki TNF- α düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı. ($p>0,05$). Pİ, Gİ, SK ve TNF- α , tükürük IL-17 ile pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0,001$).

Sonuç: JİA'nın hastalarda TME ve ağız açma meseafesini etkilediği ancak çürük seviyesi üzerine etkisi olmadığı ortaya kondu. Tükürük TAS seviyesinin sistemik ve periodontal sağlığı değerlendirmede kullanılabileceği gösterildi. Tükürükteki yüksek IL-17 ve TAS seviyeleri, JİA'lı çocukların klinik sağlık durumlarını ayırt etmek için biyo belirteçler olarak kullanılabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Gingivitis, Juvenil İdiopatik Artritler, İnterlekin 17, Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa

2. SUMMARY

Title of Thesis: Clinical and Biochemical Evaluation of Dental and Periodontal Conditions in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis

Student Name, Surname: Cansu Çalışkan

Supervisor Name : Prof. Başak Durmuş

Program Name : Pediatric Dentistry PhD Program

Objective: The primary aim of this study is to determine the potential effects of juvenile idiopathic arthritis (JIA) on oral health; secondarily, to evaluate Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), interleukin 17 (IL-17), and total antioxidant status (TAS) levels in individuals' saliva samples and examine the relationship between these values and clinical parameters.

Materials and Methods: The study was conducted 117 participants (39 patient with JIA, 39 systemically healthy with gingivitis, 39 systemically healthy without gingivitis, age range 8-12 years-old). Demographic data, oral health related questionnaire, saliva samples, periodontal parameters [plaque index (PI), gingival index (GI) and bleeding on probing (BOP) and dental recordings [*Caries Assessment Spectrum Treatment Index* (CAST) facial profile (FP), dental occlusion relationship (DOR) were obtained. Concentrations of salivary IL-17, TNF- α and total antioxidant status (TAS) were determined using the enzyme-linked immunosorbent assays.

Results: No statistically significant differences were found in distribution of CAST index among the groups ($p>0.05$). The prevalence of TMJ pain in JIA group was significantly higher than the gingivitis and healthy groups ($p<0.05$). Salivary IL-17 levels in JIA group were significantly higher than healthy group ($p<0.05$). TAS level in healthy group was statistically higher than JIA and gingivitis groups ($p<0.05$). The levels of TNF- α in saliva were not found significantly difference among the groups ($p>0.05$). PI, GI, BOP and TNF- α were positive correlated with salivary IL-17 ($p<0.001$).

Conclusion: It was revealed that JIA affected the TMJ and mouth opening distance in patients, but had no effect on the level of caries. It has been shown that the salivary TAS level can be used to evaluate systemic and periodontal health. It has been shown that high levels of IL-17 and TAS in saliva can be used as biomarkers to distinguish clinical health conditions in children with JIA.

Keywords: Antioxidant, Gingivitis, Juvenil Idiopathic Arthirits, Interleukin 17, Tumor Necrosis Factor Alpha

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalıklar, dental plak mikroorganizmaları tarafından başlatılan, konak savunma mekanizmaları ve dental plak mikroorganizmaları arasındaki etkileşim sonucunda sert ve yumuşak doku yıkımıyla karakterize hastalıklardır . Periodontal hastalıkların enfeksiyöz ve kronik tabiatla olması nedeniyle patojenlere karşı lokal ve sistemik konak cevabını etkilemesi sonucu genel sağlığı ve bazı sistemik hastalıkların seyrini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Çalışmalar periodontal hastalığa sebep olan mikroorganizmalar ve ürünlerine cevap olarak sentezlenen pro-inflamatuvar sitokinlerin periodonsiyumda inflamatuvar cevabı başlatıp devam ettirdiklerini göstermiştir (Papapanou, 1996).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit (RA), genellikle el, bilek ve bacak eklemlerini ve diğer organ sistemlerini etkiler ve mikrodamarsal vaskülit sonucunda plevral efüzyonlara, pulmoner fibroze, kardiyak ve oküler hastalıklara sebep olabilir. Hastaların sinovyal sıvılarında pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyede belirlenmesi sitokinlerin romatoid artrit patogeneğinde rol oynadıkları düşüncesini kuvvetlendirmiştir (McInnes & Schett, 2007).

Son yıllarda yapılan çalışmalar romatoid artrit ve kronik periodontal hastalığın benzer patobiyolojik yapıda olduğunu ileri sürmektedir. Literatürde, periodontal hastalık patogeneğinde yer alan pro ve anti-inflamatuvar sitokinlerin JİA patogeneğinde de yer aldığı saptanmıştır. Benzer patobiyolojik yapıya iki hastalığın da kronik inflamatuvar seyirli olması, yumuşak ve sert dokuda yıkım oluşturmaları, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin hastalıklı bölgelerde belirlenmiş olması ve bunların yanı sıra hastalıklı bölgede bulunan ve her iki hastalığın da aktif olduğu dönemde bu bölgelere göç eden inflamatuvar hücrelerin varlığı örnek gösterilebilir (Silvestre-Rangil et al., 2017). Periodontal hastalıklar ve artrit gibi inflamatuvar hastalıklar, birlikte görülme riski taşımaktadırlar. Bu hastaların, hastalığı taşımayan bireylerden sitokin profil farklılığı taşıyıp taşıması önemlidir. Yine özellikle oksidatif stress değerlendirmesi hastalığın gelişimini değerlendirmede önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir. Bu anlamda kullanılabilecek yeni oksidatif stress markerlarıyla tükürükten değerlendirme yapılabilmektedir (Brik et al., 2006). Çalışmamızda amacımız yeni tanı konulmuş JİA hastalarıyla, sağlıklı periodontal problem sahip olan ve olmayan hastaların dental ve periodontal sağlığını tükürükten sitokin, oksidatif stress belirteçlerini invaziv olmayan bir yolla değerlendirmek, bu şekilde enflamasyonun durumunu saptamaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Çocuklarda Görülen Romatolojik Hastalıklar

Romatolojik hastalıklar esas olarak organ sistemlerinin tümünü etkileyebilen, çoğunlukla kas iskelet sistemi ve bağ dokuyla alakalı fakat genellikle etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ailevi Akdeniz Ateşi, Juvenil İdiopatik Artrit (JİA), IgA vaskülit, Kawasaki Hastalığı, Behçet Hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomyozit gibi hastalıklar ülkemizde en çok görülen çocukluk çağı romatizmal hastalıklarıdır. Yapılan çalışmalarda çocuklarda romatizmal hastalıkların prevalansı %3- 10 arasında değişirken dünyadaki geneli incelendiğinde görülme sıklığı %1-3 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar coğrafik olarak farklılıklar göstermektedir (Matucci-Cerinic & Seferovic, 2006).

4.1.1. Juvenil idiyopatik artrit

JİA 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta süren, çocukluk çağında en sık tespit edilen, inflamatuvar artritlerin tüm formlarını kapsayan heterojen bulguları olan kronik romatizmal hastalıktır (Khan, 2012). JİA sınıflandırması, ILAR kriterlerine göre yedi ayrı alt grup olacak şekilde kabul edilmiştir. Sınıflandırmada "kronik" ve "romatoid" tanımlamaları çıkarılmıştır. JİA tanısı için artrit en az altı hafta devam etmesi gerekir. Ayrıca diğer romatizmal hastalıklar, SLE, akut romatizmal ateş, neoplazi, septik artrit ve immün hastalıklar ile ayırdedici tanısı da yapılmış olmalıdır. Bu sınıflama dahilinde JİA alt tipleri yedi ana gruba ayrılmaktadır (Petty et al., 2004; Prakken et al., 2002). Sınıflamaya göre alt gruplar; sistemik başlangıçlı, oligoartiküler, romatoid faktör (RF) pozitif poliaritiküler, RF negatif poliaritiküler, psöriatik artrit, entezit ilişkili artrit (ERA), sınıflandırılmayan artrit'tir (Petty et al., 2004). (Tablo 1)

Tablo 1.Uluslararası Romatoloji Birliği sınıflama kriterleri (Petty et al., 2004)

Alt tipler	Tanımlama	Dışlama Kriterleri*
Oligoartrit 1.Sürekli 2.Yayılmış	1. Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem tutulduğu artrit 2. Hastalık seyri boyunca en fazla 4 eklem tutulduğu artrit 3. Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem, altı aydan sonra toplamda beş veya daha fazla eklem tutulduğu artrit	a, b, c, d, e
Romatoid Faktör (RF) negatif poliartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemde artrit 2. RF'nin negatif olması	a,b,c,d,e
Romatoid Faktör pozitif poliartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemde artrit 2. Üç ay ara ile en az iki kez saptanan RF pozitifliği	a,b,c,e
Juvenil psöriyatik artrit	1. Artrit ve psöriyazis 2. Artritle birlikte ebeveyn veya çocuklarda psöriyazise ait aile öyküsüne ek olarak daktilit veya tırnak bozuklukları	b,c,d,e
Entezit ilişkili artrit	1. Artrit ve Entezit 2. Artrit ve aşağıdakilerden en az ikisinin birlikte bulunması: ➤ Sakroiliak eklem hassasiyeti ➤ İnflamatuvar spinal ağrı ➤ HLA B27 pozitifliği ➤ Birinci derece veya 2. derece akrabalarda anterior üveit, spondiloartropati, inflamatuvar barsak hastalığına ait pozitif aile öyküsü ➤ Gözde ağrı, kızarıklık ve fotofobiyle birlikte anterior üveit	a,d,e
Sistemik artrit	1. Bir veya birden fazla eklemde artrit 2. En az iki hafta süren ateş 3. Aşağıdakilerden en az bir tanesinin bulunması ➤ Geçici eritematöz döküntü ➤ Yaygın lenf nodu büyümesi ➤ Hepetomegali veya splenomegali ➤ Serozit	a,b,c,d
Sınıflandırılmayan	Hiçbir kategorideki kriterlere uymayan ya da birden fazla kategoriye giren artrit	

*Dışlama kriterleri

a. Hasta veya birinci derece akrabalarında psoriyazis veya psoriyazis öyküsü olması

b. HLA-B27 +, >6 yaş erkek çocuk

c. Ankilozan spondilit, entezit-iliskili artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı beraberinde sakroileit, Reiter sendromu veya akut anterior üveit veya bunlardan herhangi birinin birinci derece akrabada mevcudiyeti

d. En az 3 ay ara ile bakılan IgM-RF'nin en az 2 kez pozitif olması e. Hastada sistemik JİA mevcudiyet

4.1.2. Epidemiyolojisi

JİA insidans ve prevalansı, yapılan birçok çalışmaya rağmen tam olarak belirlenememiştir ve coğrafik dağılımda önemli farklılıklar göstermektedir. Günümüzde teşhis kriterlerindeki farklılıklar, veri toplama veya çalışma planlarındaki farklılıklar ve küçük çalışma sayıları nedeniyle insidans ve prevalansı tespit etmek zorlaşmıştır (Manners & Bower, 2002). Günümüze kadar farklı ülkelerde yapılan incelemelerde, insidansın 5,3-19,6/100.000 aralığında olduğu belirlenmiştir (Kunnamo et al., 1986; Towner Ba et al., 1983). Ülkemizde JİA prevalansı belirleme amacıyla yapılan bir araştırmada prevalans 64/100.000 olarak belirlenmiştir (Ozen et al., 1998). JİA alt tiplerinin görülme sıklığı, coğrafik koşullardan ve sosyoekonomik farklılıklardan etkilendiği için değişkenlik gösterebilmektedir (Ringold et al., 2013). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı, sistemik başlangıçlı tip ve poliartiküler tip için altı yaş olarak tespit edilmiştir; fakat oligoartiküler tip için, kızlar için başlangıç yaşı ortalama dört yaş olarak bulunmuşken erkekler için ise 10 yaş olarak tespit edilmiştir (Schaller, 1977). JİA'nın alt tiplerine göre, görülme sıklığı cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir (Aaron et al., 1985).

4.1.3. Etiyopatogenezi

JİA patogenezi tam olarak açıklanamamasıyla birlikte, hastalık ilk safhalarında genetik faktörlerin, çevresel faktörlerin ve immün mekanizmaların birbirleriyle etkileşimlerinin rolü olduğu varsayılmaktadır. JİA tanısı almış çocuğun aile bireylerinde JİA görülme riskinin olduğu bilinmektedir (Rossen et al., 1980). Hastalığın patogenezi, JİA alt tiplerine göre farklı yollarla meydana gelmektedir. Sistemik başlangıçlı JİA'da (SoJİA), otoantikorların yokluğunda, otoinflamatuvar tipte bir hastalık seyri oluştururken; oligoartiküler ve poliartiküler tipte, hastalık patogenezi otoantikorların patolojisi ile ilişkilendirilmiştir (Petty et al., 2015).

4.1.3.1. Genetik faktörler

JİA etiyojisinde genetik etkenler kesin olarak gösterilememekle beraber, hastalığın genetik yatkınlığına dair kanıtlar, JİA'dan etkilenen çocukların kardeşlerinde ya da ikizlerinde prevalansın arttığını gösteren, aile ve ikiz çalışmalarından gelmektedir (Oen et al., 1998). Ayrıca, JİA tanısı almış ikiz olmayan kardeşlerde hastalığın seyri izlendiğinde, kardeşlerde hastalığın başlangıç yaşları benzer olduğu tespit edilmiştir (Pralad & Glass, 2008). Ailesinde güçlü bir otoimmün hastalık öyküsü olan (özellikle psoriatik JİA ve ERA) hastalarda,

yüksek JİA riski olduğu tespit edilmiştir (Lindsley, 1987). Fakat, monozigotik ikizlerle yapılan araştırmada konkordans oranının %25-40 olarak tespit edilmesi, JİA'da predispozan faktörün bir tek genetik olmadığını göstermiştir (Prahalad, 2004).

6. kromozom üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi içindeki HLA bölgesi, genetik risk alellerini içerir. Bunlar; HLA-A ve HLA-B'yi, özellikle HLA-B27'yi ve Sınıf II genlerini, yani HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-G olarak bildirilmiştir (Forre & Smerdel, 2002; Veit et al., 2008). JİA'nın HLA ile ilişkisi JİA'nın sınıflandırılmasında, hastalığın prognozu ve klinik semptomları için önemlidir (Hinks et al., 2013). JİA ile ilişkilendirilen HLA bölgesinin haricinde diğer genler arasında, B ve T hücresi aktivite düzenleyicisi olan PTPN22 geni ve bir T hücresi düzenleyicisi olan CTLA4 de yer alır (Phelan & Thompson, 2006). Diğer ilişkili genler, IL-1, IL-2, IL-6 ve anti-TNF dahil olmak üzere JİA'da temel rolü ol an sitokinleri kodlayanları içerir (Zeggini et al., 2002).

4.1.3.2. Çevresel faktörler

Enfeksiyöz ajanlar, aşılar, antibiyotikler, D vitamini eksikliği, stres ve travma gibi çevresel faktörler risk faktörleri olarak öne sürülmüştür. Enfeksiyöz virüsler (Epstein-Barr virüsü, parvovirüs B, rubivirüs, hepatit B virüsü) ve bakteriler (*Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Campylobacter* türleri, *Streptococcus pyogenes*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumonia*) JİA'yı tetikleyen faktörler olarak bildirilmiştir (Gohar et al., 2016; Rigante et al., 2015). Fakat günümüze kadar yapılan araştırmada belirli bir enfeksiyon ile sonrasında ortaya çıkan JİA klinik tablosu ilişkisi bulunamamıştır (Horton et al., 2015).

JİA tanısı almış çocuklarda diğer otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi, sağlıklı çocuklardan farklı intestinal mikrobiyota yapılarının olduğu ve bu durumun immün dengesizlik oluşturarak inflamatuvar süreçleri başlattığı bilinmektedir. Normal intestinal mikrobiyotanın bozulması ve farklılaşmasına sebep olan antibiyotik kullanımı, JİA için bir risk faktörü olarak görülmektedir (De Filippo et al., 2019).

Hamilelikte fetal gelişim sırasında ve postnatal dönemde JİA gelişme riski üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Abaturov & Zavgorodnyaya, 2012; Carlens et al., 2009; Ellis et al., 2010; Kindgren et al., 2017). Hamilelik sırasında annenin sigara içmesi, fetal gelişim sırasında bağışıklık sistemini etkileyerek JİA'nın başlamasına ve ilerlemesine yol açarken, emzirmenin

JİA gelişme riskini azaltabileceği sonucuna ulaşmışlardır (Abaturov & Zavgorodnyaya, 2012; Carlens et al., 2009). Başka bir çalışmada, anne yaşı, doğum ağırlığı ve JİA riski arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (Ellis et al., 2010). Doğumdan sonra, pasif sigaraya maruz kalma ile JİA arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen (Shenoi et al., 2016); hava kirliliğinin JİA üzerine etkisi incelenen bir araştırmada yüksek düzeyde hava kirliliğinin JİA riskini artırdığı rapor edilmiştir (Zeft et al., 2016). Anne sütü ve JİA ilgili sonuçlar çelişkilidir (Hanson, 1998; Hyrich et al., 2016). Anne sütünün JİA'nın gelişmesinde koruyucu bir predispozan faktör olduğu; anne sütünün bağışıklık bileşenlerini içerdiği ve sindirim sisteminde spesifik mikrobiyomları kolonize ettiği öne sürülen sonuçlarla birlikte (Hanson, 1998); anne sütü ile uzun süre beslenmenin JİA gelişiminde protektif rol oynayabileceği de gösterilmiştir (Kindgren et al., 2017). Yine uzun süre emzirilen çocukların daha erken yaşlarda JİA gösterme olasılığının daha yüksek olduğu, ancak hastalık şiddetinin daha düşük düzeyde olduğu rapor edilmiştir (Hyrich et al., 2016).

JİA etiyolojik faktörler arasında travma ve stres, çevresel nedenler bulunmaktadır. Oligoartritin düşme sonrasında meydana gelmesi ve bu duruma bağlı olarak yeni otoantikorların oluşması arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Petty et al., 2004). Bu faktör tek başına yeterli olmasa da özellikle oligoartiküler başlangıçlı JİA alt tipinde, hastalığın görülmesini kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. in: Textbook of pediatric Rheumatology. Eighth ed. WB. Saunders, 2021: 209-215) Yapılan araştırmalarda, fizyolojik stres ile otonom sinir sisteminin disregülasyonunun immün sistem üzerindeki etkileriyle kronik artritin görülmesi arasında bir bağlantı olduğu bulunmuştur (W Kuis et al., 1997). JİA patogenezi üzerinde beslenmenin etkisi incelendiğinde bilimsel bir kanıt olmasa da, vitamin D eksikliği olan çocuklarda kemik mineralizasyonunun azalmasıyla hastalığa bağlı morbiditelerin artabileceği kanısına varılmıştır. Buna ek olarak, gluten hassasiyeti olan çocuklarda gluten tüketimine bağlı olarak intestinal inflamasyon olduğu ve bu sürece sinovyal inflamasyon ve kronik artrit eşlik ettiği görülmüştür (Petty et al., 2015).

4.1.3.3. İmmünolojik mekanizmalar

İmmun sisteminin JİA patogenezi üzerine etkisi hipotezini doğrulayan bir çok araştırma vardır. JİA'lı hastalarda sitokin düzeylerinin artması, çeşitli gen polimorfizmleri sık görüldüğü gibi hastalarda immün yetmezlik var olduğu ve bu durumun JİA ile ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır (Kashani et al., 2015; Wall et al., 2015). Uyarılmış T lenfositleri Th1 ve Th2

olarak iki gruba ayrılır. Genellikle JİA'da baskın olarak hücreler Th1 tip hücreler görülmektedir. Bu hücrelerden salgılanan mediatörler makrofajları uyarır ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu salınım sonucunda hedef eklem içinde çeşitli inflamatuvar süreçler gelişir. Eklemdeki inflamatuvar etkileşimler sonucu, eklem içinde sıvı miktarı artar ve sinovit oluşur (Gattorno et al., 2008). Öte yandan bu durumun immünogenetik tipte hastalık olup olmadığı veya antijenle ilişkili oluşan bir cevap olarak mı geliştiği henüz tam olarak bilinmemektedir (Petty et al., 2015).

4.1.4. Sinovyal sıvıda bulunan inflamatuvar mediatörler

JİA ve diğer inflamatuvar artritlerde sinoviyumda ilk dönemde ödem ve anjiogenez ön plandadır, geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit gelişir. Sitokinlerin JİA patogeneğinde önemli yeri vardır. Pascual ve ark. (2005), IL-1'in inflamatuvar olayların gelişimi üzerindeki etkisiyle JİA'nın meydana gelmesinde de rolü olduğunu ve bundan başka diğer sitokinlerin, örneğin IL-10, IL-1b, IL-6, IL-17 ve TNF- α 'nın JİA ya da RA oluşumunda etkili olarak kritik görevleri olduğunu bildirmişlerdir (Pascual et al., 2005). Transforme edici büyüme faktörü ile birlikte yine benzer şekilde IL-21, IL-6 da Th17 hücrelerinin farklılaşmasını indüklemektedir. Th17 hücreleri, CD4+ T hücreleri arasında bulunur ve IL-17, IL-22 ve IL-21 salgırlar. Şimdiye kadar yapılan araştırmaların sonuçlarına göre, JİA aktivitesi ile Th17 sayısının ilişkili olduğu ayrıca JİA'nın meydana gelişmesinde Th17 hücrelerinin etki olduğu doğrulanmaktadır. RA hastalarında IL-17 seviyesinin yüksek düzeyde olmasına sıkça rastlanılmış ve inflamatuvar sürece katılarak RA patogeneğinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, Th-hücre alt tiplerinden salgılanan başka sitokinler de inflamasyon gelişimine katılırlar. Ayrıca, Th-hücre alt grupları tarafından salgılanan diğer sitokinler de inflamasyon sürecinde önemli roller oynarlar. Bunlardan, interferon (IFN)- γ ve IL-4, sırayla Th1 ve Th2 hücrelerinin gelişiminde veya farklılaşmasında görev alarak bağışıklık yanıtlarının ve inflamatuvar hastalıkların düzenleyicileri olarak hareket ederler. IL-17, IL-6, IL-21, IFN-g ve IL-4 gibi sitokinlerin artrit veya inflamatuvar hastalıkların gelişiminde etkili olduklarına dair birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, JİA gelişimindeki rolleri nadiren bildirilmiştir (Xu et al., 2016).

4.1.5. Klinik bulgular

Eklem bulguları aktif olan çocukların çoğunda, halsizlik, iştahsızlık buna bağlı gelişen kilo kaybı ve uzun süreçte büyüme gelişme bozukluğu görülebilir. Hastalığın aktif döneminde kontrol altına alınamayan semptomları olan özellikle daha ağır geçen sistemik ve poliartiküler tipte JİA olan çocuklarda bu bulgular daha fazla meydana gelebilir. Artrit ya da eklem ağrısı uykusuzluğa yol açabilir. JİA tedavisinde kullanılan metotreksat ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, iştahsızlık, epigastrik ağrı, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Hastalığın aktif dönemine eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı da kilo kaybına sebep olabilir (Petty et al., 2015).

JİA'da, hastalığın adını da oluşturduğu gibi birincil bulgu artritir. Eklemde oluşmuş inflamasyon artrit olarak bilinir. Belirli olmayan bir eklemde meydana gelmiş, şişlik ya da sıvı birikimi bulgularının varlığı veya artralji, eklem bölgesinde ısı artması, hareket etme zorluğu semptomlarından en az iki tanesinin var olması durumu olarak tanımlanır. Eklemde sıvı birikmesi ile birlikte sinovyal hipertrofi sonucunda eklemde şişlik meydana gelir. Eklem hareketlerindeki kısıtlılık eklem komşu yumuşak doku ve tendonların hastalıktan etkilenme düzeyine göre oluşur. Bu durumlara ek olarak JİA'ya bağlı gelişen tenosivit, osteopeni etkilenen eklemde hipertrofi, uzun süreçte eklemlerde kısalık, mikrognati, eklem çevresindeli kaslarda atrofi ya da güçsüzlüğe yol açmaktadır. IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin, büyüme plağını etkilemesi üzerine Büyüme ve gelişimin etkilenmesi özellikle, aktif hastalık semptomları uzun süren, sistemik ve poliartiküler tip JİA hastalarında daha çok görülen olumsuzluktur (Burnham, 2012; Petty et al., 2015; Vostrejs & Hollister, 1988). Ayrıca poliartiküler başlangıçlı JİA'da genellikle alt ve üst ekstremitelerin küçük eklemleri bilateral olarak etkilenir. Oligoartiküler başlangıçlı JİA'nın esas semptomu ise büyük eklemlerin; diz, ayak bileği tutulmasıdır. Sistemik JİA'da hastalığın ilk döneminde eklem tutulumu görülmezken, ilerleyen safhalarda poliartiküler tipte tutulum görülür. Servikal, TME, torasik ve lumbosakral eklem tutulumları meydana gelebilir (Ronchezel et al., 1995). JİA'lı hastalarda torakolomber eklem etkilenmesi sık görülmesede asimetric apofizeal eklem tutulumuyla oluşan skolyoz, sağlıklı çocuklara göre daha sık görülmektedir. Poliartiküler JİA'lı çocuklarda genellikle kronik artrit görülebilir. Eklemlerin kronik enflamasyonu ile eklemde ankiloz ve ciddi seviyede hareket etmede kısıtlılık görülebilir (Ross et al., 1987). Eklem dışı sistemik bulgular incelendiğinde, özellikle sistemik başlangıçlı JİA alt tipinde tipik olarak ateş ve artrit birlikteliği olup bazı hastalarda ilk başvuruda artrit görülemeyebilir. Gün içerisinde yükselip

normale dönen ve bu durumun peş peşe en az üç gün süre ile devam eden ateş sonucunda maküler döküntü, yayılmış lenfadenomegali, hepatomegali, splenomegali ve serozit gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Gelişen bu durumların haricinde JİA'nın her döneminde görülenilen üveit, komorbid bir durum olup sıklıkla asemptomatiktir ve entezile ilişkili artrit sürecinde gözlerde kızarıklık, ağrı ve acıma gibi semptomlar gösterebilir (Martini et al., 2019).

Yorgunluk JİA'lı çocuklarda karşılaşılan en yaygın semptomdur. Özellikle hastalığın başlangıç döneminde ve hastalık kontrol altında tutulamadığında görülür. Sistemik başlangıçlı ve poliartiküler JİA'lı çocuklarda iştahsızlığa bağlı kilo kaybı ve sonucunda büyüme geriliği görülmüştür. Oligoartiküler başlangıçlı JİA'da ise özellikle dinlenme sonrasında oluşan yürürken topallama ilk semptomdur. Hastalığın ilk safhalarında semptomlar genellikle sabah sertliği, gün ortasında zorlanmadan yorulma ve günün ilerleyen saatlerinde ise eklemlerde ağrı ve eklemde görülen ödemdir (Petty et al., 2004). Dinlenme esnasında hastanın ağrı şikayeti belirgin değildir (W. Kuis et al., 1997). Fakat istirahat sonrasında yapılan hareketlerle ağrı görülür. Tutulan eklem rahatça hareket ettirilemez, palpasyonla hassasiyet oluşur (Petty et al., 2004).

Hastalık nedeni ile antiinflatuvar ilaçların veya kortikosteroidlerin ve diğer ilaçların uzun süreli kullanımı büyüme gelişme geriliğine ve işlev bozukluğuna yol açarak çocukların aktivitelerini sınırlayabilir ve çocukların yaşam kalitelerini etkileyebilir ayrıca bununla birlikte ergenlik döneminde ve sekonder seks karakterlerinin gelişiminde de aksaklıklar meydana gelebilir (Petty et al., 2015; Rusconi et al., 2003).

4.2. Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Ağız-Diş Sağlığı

JİA'nın ağız sağlığı üzerinde etkisi olan çeşitli alanlar vardır, bunlar arasında diş çürüğü, periodontal hastalık, tükürük yapısı ve içeriğinde değişiklikler, temporomandibular eklem bozuklukları ve yüz büyüme profiline etkisi sayılabilir.

4.2.1. Juvenil idiyopatik artrit ile diş çürüğü ilişkisi

Farklı popülasyonlarda sık görülen diş çürüğü; fiziksel, biyolojik, sosyal, ekonomik ve psikolojik etkileri görülen enfeksiyöz bir hastalıktır (Bader et al., 2002). Diş çürüğü, diş sert dokularında mineral kaybıyla meydana gelen, biyofilm aracılı ve diyetle modüle edilmiş, çok faktörlü, bulaşıcı olmayan, dinamik bir hastalıktır (Machiulskiene et al., 2020). Biyolojik,

davranışsal, psikososyal ve çevresel faktörler tarafından etkilenir ve bu sürecin bir sonucu olarak ‘çürük lezyonu’ gelişir.

JİA'da üst ekstremitenin tutulumu, ince motor-ellerin kullanımında yaşanan güçlüklerle çocukların ağız hijyen sağlamaları (diş fırçalama ve diş ipi kullanma) ve dolayısıyla da dental plağı temizlemeleri zorlaşabilmektedir (Bazan, 1981; Zifer et al., 1994). JİA hastalarında (Feres de Melo et al., 2014; Kobus et al., 2017), tükürüğün koruyucu rolünü azaltabilen ve kötü ağız hijyenine yol açabilen tükürük yapısı değişiklikleri bildirilmiştir (Feres de Melo et al., 2014). Ayrıca, antiromatizmal ilaçlar, bulantı, kusma ve stomatit gibi yan etkileri olduğu için ağız hijyenini sağlamada olumsuz bir etki oluşturabilir (Falvey et al., 2017). Buna ek olarak hastalığın aktif döneminde görülen ağrı, halsizlik gibi olumsuzluklar sonucu oral hijyen seviyesi de düşebilir (Ahmed et al., 2004).

4.2.2. Juvenil idiopatik artritte kraniyofasiyal gelişim ve dental okluzyon

TME tutulumunun JİA'nın aktif fazında olduğu sırada meydana geldiği düşünülmektedir. Sinoviyal zar inflamatuvar süreç başlar ve bu durum kondil lezyonlarına ve subkondral kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır (Pearson & Rønning, 1996; Radin et al., 1970; Ronning & Valiaho, 1981; Svensson et al., 2000; Twilt et al., 2006). Kondiler büyüme kıkırdağı yüzeysel eklem kıkırdağı tabakasının alt tabakasında bulunduğundan, kondil rezorpsiyonu olduğunda endokondral mandibular büyüme bozulabilir ve mandibular büyüme bozukluğu, dikey ve sagittal olacak şekilde büyümenin yavaşlaması ile tek veya çift taraflı olarak görülebilir (Karhulahti et al., 1990). Tek taraflı kondil harabiyeti olan çocuklarda asimetri gelişir, çene etkilenen bölgeye deviye olur (Kjellberg et al., 1995; Ronning & Valiaho, 1981; Sidiropoulou-Chatzigianni et al., 2001). Bu durumda JİA'lı çocukların yüz morfolojisinde anormallikler görülebilir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde daha çok mandibulanın posteriora rotasyonuna rastlanılmıştır (Twilt et al., 2006). Gonial açıda ve antegonial çentiklenmede de artış rapor edilmiştir. Hastalığın ileri evrelerinde kas güçsüzlüğü ve fonksiyon kaybı da kraniyofasiyal büyüme sapmalarına sebep olabilir (Kjellberg et al., 1995; Kreiborg et al., 1990; Wenneberg et al., 1995). Sınıf II bölüm 1 maloklüzyonlar, JİA hastalarında en yaygın maloklüzyonlar olarak bildirilmesine rağmen, diş ve yüz özellikleri tercihen sadece rastgele bir ortodontik hasta grubuyla değil, aynı zamanda Sınıf II bölüm 1 maloklüzyon grubuyla da karşılaştırılması gerektiği öne sürülmüştür (Petty et al., 2015).

4.2.3. Juvenil idiopatik artritte temporomandibular eklem tutulumu

JİA'da tutulum gösteren eklemlere ek olarak TME'nin çoğunlukla etkilendiği tespit edilmiştir(Arabshahi et al., 2005). JİA'da TME, klinik veya sübjektif semptomu olmaksızın unilateral ya da bilateral olarak etkilenebilir ve bu durum tanı konmasını geciktirebilir (Karhulahti et al., 1990). TME tutulumunun JİA'nın aktif fazı sırasında meydana geldiği, enflamasyonun kondral ve subkondral kemik lezyonları oluşturduğu ve mandibular büyüme ve gelişme üzerindeki önemli etkileri olduğu bilinmektedir (Kjellberg et al., 1995). Yapılan çalışmalarda JİA'lı hastalarının çiğneme sistemindeki semptom ve radyolojik bulguların prevalansı %17 ile %87 arasında olduğu tespit edilmiştir (Billiau et al., 2007; Weiss & Ilowite, 2007). Büyüme gelişmesine devam eden çocuklarda temporomandibular eklem rahatsızlıklarının (TMR), dentofasiyal büyüme ve gelişmeyi etkileyerek mikrognati, retrognati, yüz asimetrisi ve anterior açık kapanış gibi gelişim bozukluklarına sebep olabileceği bildirilmiştir (Mandall et al., 2010; von Bremen & Ruf, 2012). Buna ek olarak TME fonksiyonlarında oluşabilecek bozukluk, ağız hijyenini sağlamada zorluk yarattığı bildirilmiştir (Ruth & Passo, 2012).

JİA'lı çocuklarda ağrı ve işlev bozukluğuyla ilgili raporlar incelendiğinde, literatürde farklı sonuçlara ulaşılmaktadır. Yapılan çalışmaların yaş ve hastalık süresinde de farklılıkların olması ve hastaların bildirdiği ağrı gibi sübjektif semptomların klinik bulgularla birbirinden ayrılamaması, sonuçların tek bir noktada birleşmesini güçleştirmektedir. Buna rağmen, JİA'lı çocukların hem klinik bulgularının hem de kendi sübjektif semptomlarının arttığı tespit edilmiştir (Svensson et al., 2000).

Ağız açıklığında azalma gibi fonksiyonel kısıtlılıkların, total klinik bulgularında %20-37 civarında bir sıklığa sahip olduğu bildirilmektedir (Harper et al., 2000; Olson et al., 1991; Wenneberg et al., 1995).

4.3. Juvenil idiopatik artrit ve periodontal hastalık ilişkisi

Hem RA hem de JİA, diş eti hastalığında diş destek dokularının inflamatuvar sürecine benzer şekilde, eklem kemik ve bağ dokusu arasındaki yıkıcı bir inflamatuvar süreç ile karakterizedir (Mercado et al., 2003). Bunun sebebinin, immün inflamatuvar yanıtın düzensizliği ve ayrıca bakteriyel ve viral ajanlara karşı oluşan enfeksiyöz cevabın olduğu öne sürülmüştür. Diş eti hastalığında yaygın bir bakteri etkeni olan *Porphyromonas gingivalis* sinoviyal sıvıda da

bulunmakta ve otoimmün yanıtları tetikleyerek her iki hastalıkta da kronikleşmeyi açıklamaktadır (Persson, 2012). JİA hastalarında ataşman kaybının ve RA'li erişkinlerde periodontal yıkımın önlenmesinde antiinflamatuvar ilaçlar ve mikrobiyal dental plağının kontrolü ile iyileşme göstermektedir (Reichert et al., 2006).

4.3.1. Juvenil idiopatik artrit ve gingivitis

Gingivitis, genellikle mikrobiyal dental plak birikimi ile 2–4 tarafından başlayan (Loe et al., 1965; Trombelli et al., 2004) biyofilmin olduğu bölgeye özgü inflamatuvar bir durum olarak kabul edilir ("Parameter on plaque-induced gingivitis. American Academy of Periodontology," 2000) ve diş eti kızarıklığı ve ödemi ve fakat periodontal ataşman kaybının olmaması ile karakterize edilir (Murakami et al., 2018). Biyofilmler, kollektif farklı organizmadan oluşan bakteri topluluklarıdır. Diş plağındaki oral biyofilm, çok sayıda anaerob, spiroket ve hareketli bakteri türleri ile karakterize edilir (Haffajee & Socransky, 2006). Biyofilmdeki bakteriyel kolonizasyonun eşik seviyesinin aşması, immünolojik savunma ve çevre bağ dokularında bir inflamasyonun başlamasına sebep olur. Klinik olarak bu, artmış klinik inflamasyon belirtileri sondalama ile diş eti kanaması veya spontan kanama ve artan cep derinlikleri ile sonuçlanır (Socransky et al., 2002). Hücresel düzeyde bu durum, inflamatuvar parametrelerin artması, hücresel parçalanma ürünlerinin ve diş eti oluk sıvısı artmasıyla karakterizedir. Diş eti iltihabı, bakteriyemi prevalansını önemli ölçüde artırır (Tomas et al., 2012).

JİA' da görülen fiziksel kısıtlanmalar ve TME tutulumu, oral hijyeni sağlamayı zorlaştırır dolayısıyla dental ve gingival patolojinin insidansı yükselir (Tanchyk, 1991; Walton et al., 2000). JİA'lı hastalarla sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırıldığı birçok çalışmada daha yüksek plak varlığı ve diş eti iltihabı sıklığı bildirmiştir (Ahmed et al., 2004; Miranda et al., 2006).

İlk olarak 1982 senesinde, Snyderman ve McCarty RA ve periodontal sağlık arasındaki benzer inflamatuvar mekanizmalar üstüne çalışmışlardır (Snyderman, 1982). Fizyolojik durumlar sitokinlerin etkileriyle gelişmesine karşın, patofizyolojik olaylar, pro ve antiinflamatuvar sitokin dengelerinde oluşan değişim sonucu meydana gelmektedir. Sinovyum ve periodontal dokulardaki sitokinlerin varlığı her iki hastalığın da patogenezinde önemli etkisi olduğunu gösterir (Reichert et al., 2006). Patogenezi incelenildiğinde proinflamatuvar sitokinler artmış durumdayken, antiinflamatuvar sitokin seviyeleri azalmıştır (Greenwald, 1999). JİA ve periodontal hastalıkta da kemik ve bağ dokusunun dahil olmasına ek olarak, konakçının

bağışıklık sistemi ve nötrofillerin işlevi iki durumda da önemli rol oynar (Foell et al., 2004). Her iki durumda da sitokinler ve bunların IL-1 β , IL-2, IL-6, PGE2 ve TNF- α gibi reseptörleri doku yıkımında ve kemik kaybında rol oynar (Cosmi et al., 2011).

JİA ve periodontal hastalık patogenezi incelendiğinde iki hastalıkta da sitokinlere ek olarak prostoglandin (özellikle PGE2) ve matriks metaloproteinaz (MMP)'lar gibi inflamatuvar mediyatörlerin bağ dokusu yıkım mekanizmasında etkili oldukları tespit edilmiştir (Ramamurthy et al., 2005).

Özellikle sistemik olarak sitokin salınmasının artması, farklılaşmış immün fonksiyonuna ve bağ dokusu metabolizması değişmiş olan bireylerde, bu fonksiyonlarla alakalı olan birçok hastalığa bir eğilim olduğu bulunmuştur. JİA ve periodontal hastalığın etiyolojileri birbirinden farklı olmasına karşın patogenezi birbirlerine benzemesi, JİA'lı bireylerin periodontal hastalık için veya periodontal hastalıklı bireylerin JİA için bir risk grubu olarak değerlendirilebileceği düşüncesini destekler niteliktedir (Mercado et al., 2003).

JİA ve periodontal hastalıkta her ikisinde de genetik yatkınlıktan söz edilebilir. Özellikle JİA hastalarının büyük bir çoğunluğunda, JİA ile HLA-DR4 lokasyonu ile genetik bir ilişki tespit edilmiştir (Bonfil et al., 1999; Bongi et al., 2004). Ayrıca IL-1 α , IL-1 β ve IL-4 genlerinin polimorfizmi hem JİA'da hem de periodontal hastalıkta gözlenmiştir (Havemose-Poulsen et al., 2007).

JİA'nın, vasküler sistem üzerindeki etkileri incelendiğinde periodontal dokularda da vaskülarizasyon üzerinde bir rolü olduğu ve bu durumun sonucunda dokudaki kapillerlerde daralma ve kapillerin sayısında artma olduğu öne sürülmüştür. Kapillerdeki bu değişimle gelişen periodonsiyumdaki vasküler sirkülasyon farklılaşması, periodontal yıkım mekanizmaları üstünde bir etkisinin olabileceği ve değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Scardina & Messina, 2007).

4.4. Tükürük

Tükürük bezlerinin ekzokrin bir salgısı olan ve su (%99), elektrolitler, proteinler ve enzimler içeren tükürük, yiyeceklerin duyuşal olarak algılanmasını sağlar ve yiyeceklerin çiğnenmesine, yutulmasına ve sindirilmesine yardımcı olur (de Almeida et al., 2008). Tükürük, dokuları kurumaya, penetrasyona, ülserasyona, potansiyel kanserojenlere karşı korur ve yara iyileşmesine yardımcı olur (Mandel, 1987). Tükürük salgısının bileşimi, tükürük bezlerinden

(submandibular, sublingual ve parotis ve minör bez) salgılanan sıvılardan, dişeti oluşu sıvısından, oral mukoza transudasından ve reolojik özellikleri değişen burun boşluğu ve farinksten gelen mukus karışımından oluşur (Inoue et al., 2008). Ayrıca tükürük kanda bulunan sistatinler, prolin açısından zengin peptitler ve diğer molekülleri de içerir (Baum et al., 2011; Beyerlein, 2011).

Kandaki proteinlerin ve diğer maddelerin, pasif difüzyon veya aktif taşıma yoluyla hücre içi olarak ve hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan ultrafiltrasyon yoluyla paraselüler olarak tükürüğe girdiği gösterilmiştir (Kaufman & Lamster, 2002). Tükürük, pasif salya tekniği veya ağızdan sürüntüler kullanılarak toplanabilir.

Tükürüğün herhangi bir hastalık esnasında, biyobelirteçlerin tespit edilmesiyle sistemik değişikliklerden etkilendiği gözlemlenmiştir. Tükürüğün kana alternatif bir tanı aracı olarak kullanılmasının bazı avantajları vardır; Tükürük toplama non-invaziv ve çocuklarda stres yaratmayan bir teknik olduğundan, tükürük bebeklerde, yeni yürümeye başlayan çocuklarda, gençlerde ve yetişkinlerde potansiyel bir alternatif teşhis sıvısı görevi görebilir. Bununla birlikte, teşhis potansiyeline rağmen, tükürüğün biyokimyasal bileşimi ve bunun plazma seviyeleri ile korelasyonu hakkında yetersiz bilgi nedeniyle tükürük henüz analitik bir araç olarak tanımlanamamıştır. Fakat son araştırmalarda tükürüğün kardiyovasküler hastalık, sistemik ve lokal inflamasyon, hepatik hasar ve insülin direnci üzerindeki etkileriyle tanınması bildirilmiştir (Beyerlein, 2011; Shivashankara et al., 2011; Yoon et al., 2012). Şu anda tükürük testi toksikoloji, endokrinoloji, bulaşıcı hastalıklar ve adli tıp alanlarında kullanılmaktadır ve alkol tespiti, HIV enfeksiyonları, hormonal analizler ve uyuşturucu testi için yerleşik tanı testleri mevcuttur (Desai & Mathews, 2014).

4.4.1. Tükürük içeriğindeki inflamatuvar biyobelirteçler

İnflamasyon süreci, stres, aşırı kilo ya da obezite , kötü ağız hijyeni ve beslenme bozuklukları gibi çeşitli nedenlerle başlayabilir (de Almeida et al., 2008; Vlková et al., 2012; Yoon et al., 2012).

Farklı hücre tipleri tarafından üretilip salgılanan polipeptidlerden oluşan sitokinlerin; hücre büyümesinde, inflamasyon ve iyileşme sürecinde ve yaralanmaya karşı organizmanın verdiği tepkide etkili rolleri bulunmaktadır. Yapısal olarak hormona benzeseler de hormon değildir. Benzer birçok özelliği bulunan sitokinler, geniş bir protein topluluğudur. Bağışıklık ve

inflamatuvar cevapların oluşumunda ve düzenlenmesinde etkilidirler. Doğal bağışıklıkta, lipopolisakkaritler (LPS) gibi bakteriyel ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak etkileyerek sitokinlerin salgılanmasına neden olurlar. Sitokin üretilmesi kısa süreli bir durumdur. Sitokinler depo edilemezler ve üretilmeleri yeni gen transkripsiyonu ile sağlanmaktadır. Sitokinler birden fazla hücre çeşidine etkileri vardır ve aynı hedef hücrede birbirinden farklı etkileri de görülebilmektedir. Biyolojik etkinin görülebilmesi için çok az yoğunlukta sitokin yeterlidir (Oppenheim & Neta, 1994).

Son yirmi yılda yapılan çalışmalarda, periodontal hastalık ve RA patogeneğinde pro- ve antiinflamatuvar sitokinlerin dahil olduğu tespit edilmiştir (Brennan et al., 1989; Graves & Cochran, 2003; Kalden & Manger, 1997; Kjeldsen et al., 1993). Periodontal hastalıkta ve RA’de sitokin profilinin benzer özellikler gösterir; her iki durumda da IL-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyesi artarken immünoinflamatuvar cevabı baskılayan IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü seviyeleri düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca, makrofaj, fibroblast gibi inflamatuvar hücre sayıları artarken metaloproteinazların (MMP) doku inhibitör seviyeleri azaldığı ve MMP ve prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Griffiths et al., 1988). Çok sayıda çalışma, periodontal hastalığı bulunan bireylerden alınan dişeti oluşu sıvısında (DOS) sitokinler açısından zengin olduğunu göstermiştir (Champagne et al., 2003; Gemmell & Seymour, 1998). Benzer sitokinlerin eklem iltihabı durumunda, iltihaplı sinovyal zar da ve sinovyal sıvıda da görülmüştür (Vervoordeldonk & Tak, 2002).

4.4.1.1. Tümör nekrotizan faktör-alfa

TNF- α , proinflamatuvar ve immün sistem düzenleyici durumlarında etki göstermektedir. IL-1’le sinerjik olarak, inflamatuvar hastalıklarda, artritlerde patofizyolojik aktivite gösterirler (Roux-Lombard et al., 1993). TNF- α immün sistemde oldukça etkilidir. T hücre tiplerinin çoğalmasında, majör histokompatibilite kompleksi 1 ve 2 salgılanmasının artmasına ve IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 gibi güçlü sitokinlerin sentezini ve MMP ekspresyonunu indükler (Duffy et al., 1993).

Periodontal dokulardaki oluşan hasarların onarılma sürecinde TNF- α varlığının olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (Matsumoto et al., 1996). Periodontal hastalığın klinik olarak teşhis edilemediği evrede TNF- α ’nın DOS da görülmesi, periodontal hastalık için bir işaret olacağı öne sürülmüştür. Daha önceden yapılan hayvan çalışmalarında da periodontal hastalık deneysel olarak oluşturulup TNF- α etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda TNF- α ’nın konak yanıtın,

dolayısıyla da yıkımın indüklenmesine neden olduğu tespit edilmiştir (Rossomando et al., 1990).

JİA'lı çocukların sinovyal sıvısında yüksek düzeyde TNF- α olduğu belirtilmiştir (Wilson et al., 1995). Sinoviyal eklem boşluğuna TNF- α ve IL-1 enjekte edilen ve etkileri incelenen bir hayvan çalışmasında, eklem aralığına bir süre sonrasında lökosit infiltrasyonu olmuş ile sinovit meydana gelmiştir. TNF- α 'nın JİA patogenezinde rolü incelendiğinde (Brennan & Feldmann, 1992) ;

- PGE2 yapımına sebep olarak kollejenaz üretimini artırır dolayısıyla kemik ve kıkırdak dokularında habiyet meydana geldiği,
- Osteoklastik aktiviteyi artırarak kemikte rezorpsiyon oluşturduğu,
- HLA sınıf 1 ve 2 ekspresyonunu arttırdığı,
- T hücre ve B hücre aktivasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir.

4.4.1.2. Interlökin-17

IL-17, hem fizyolojik hem de patolojik tablolarda önemli rolü vardır. Fizyolojik koşullar altında IL-17A, bakteri, mantar ve virüsler gibi mikrobiyal enfeksiyonlara cevap olarak hızı üretilir ve enfeksiyonu önlemede etkilidir. Kronik inflamatuvar hastalıklar gibi patolojik koşullar ise altında, IL-17A proinflamatuvar bir rolü vardır; patolojik inflamatuvar yanıtın oluşmasına aracılık ettiği gibi; hastalığın meydana gelmesini ve kronikleşmesini destekler. Günümüzde romatoid artrit, sedef hastalığı, Crohn hastalığı, ateroskleroz, periodontal hastalık ve benzerleri dahil olmak üzere IL-17A ile bir çok hastalıklar ilişkilendirilmiştir (Isailovic et al., 2015).

Artan inflamasyon bulguları ve immün hücre infiltrasyonu, benzer sitokin profili, proinflamatuvar mediatörlerin artmış ekspresyonu, antiinflamatuvar mediatörlerin azalmış olma durumu ve NF-kB/RANKL sinyal yolunun aktivasyonu dahil olmak üzere patolojik ve immünolojik özelliklerde periodontal hastalık ve JİA arasında birçok benzerlik vardır (de Molon et al., 2019). Periodontal ve romatolojik hastalıklar arasındaki yakın ilişki birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır (Ceccarelli et al., 2019). Periodontal hastalık ve JİA'nın benzer sitokin profili, artmış TNF-a, IL-1, MMP'ler ve PEG2 seviyelerini ve düşük düzeylerde metaloproteinaz doku inhibitörlerini içerir. Kaczyński ve ark. (2019), romatoloji hastalığı bulunan hastaların tükürüğündeki IL-17A seviyesinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında

daha yüksek seviyede olduğunu, periodontal hastalığı bulunan bireylerde ise daha az seviyede olduğunu tespit etmişlerdir (Kaczynski et al., 2019). Gümüş ve ark. (2013) periodontitisli RA hastalarının IL-17A serum konsantrasyonunun, sistemik hastalığı olmayan periodontitis hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (Gümüş et al., 2013). Bu bulgular, IL-17A seviyesindeki değişikliğin lokal patolojik dokularla sınırlı olmadığını, hem periodontitis hem de RA'da sistemik olduğunu öne sürmüştür.

4.4.1.3. Tükürükte total antioksidan seviyesi incelenmesi

Vücutta "antioksidan savunma sistemi" olarak tanımlanan, serbest radikallerin zararlı etkilerini yok etme amacıyla savunma mekanizmaları mevcuttur. Bu yapılar "antioksidanlar" bilinir. Lipit, protein, DNA, karbonhidrat gibi hücresel bileşenlerden oluşan, antioksidan savunma sistemi, oksidasyonun oluşmasını engellemekle görevlidirler (Pinchuk & Lichtenberg, 2002). Antioksidanların varlığıyla reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin olumsuz etkileri ortadan kalkar (Akalin et al., 2007). Tüm vücut sıvılarında ve dokularında antioksidan moleküller bulunabilir ve PMNL ya da diğer hücreler tarafından inflamasyon gelişmesi durumunda lokal bir şekilde salınabilirler (Sculley & Langley-Evans, 2002). Antioksidanlar, oksidanları yok ederek ya da canlı organizmadaki reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hasarı tamir ederek hücreleri oksidanların zararlı etkilerinden korurlar.

Artritli hastalarda görülen eklem hasarı, bazı hücresel reaksiyonlarının hızlanması prooksidan/antioksidan dengesizliğinin oluşmasından veya antioksidan savunma sisteminin yetersizliğinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Ozturk et al., 1999) Bune ek olarak periodontal hastalığı olan bireylerin oksidatif strese bağlı doku hasarının, arttığı tespit edilmiştir (Chapple, 1997). Ayrıca periodontal hastalığı olan hastaların tükürükte toplam antioksidan kapasitesinin azaldığı bildirilmiştir (Sculley & Langley-Evans, 2002).

İnsan vücudundaki antioksidan sisteminin karmaşık yapısından dolayı sistemin incelenmesi masraflı aynı zamanda uzun bir sürece sebep olabileceğinden antioksidan türlerinin ayrı ayrı incelenmesi yerine TAS ölçülmesi metodü geliştirilmiştir (Cadenas, 1989). TAS, çeşitli antioksidanların birbirleriyle biyolojik ilişkileri ve oksidatif stresin olduğu süreçte konak hücre savunma mekanizmasındaki rolünü tanımlamaya katkı sağlar. Ayrıca TAS, oksidatif stres varlığında ortamdan antioksidanlar sayesinde uzaklaştırılan serbest radikallerin miktarını gösterir (Chapple, 1997). Günümüzde TAS belirlenmesi, henüz tanımlanamayan ya da

ölçülmesi zor antioksidanların da etkinliğini belirtir. Çeşitli yöntemlerle fazla sayıda deney yapılmasına gerek kalmadan ve etkili bir araştırma yoludur (Chapple et al., 2007).

Enflamatuvar mekanizmasındaki düzensizlik, eklem tutulumu olması ve tükürük yapısında ve içeriğinde literatürde belirtilen değişiklikler, kullanılan ilaçlar neticesinde (Falvey et al., 2017) JİA'lı hastalarda ağız sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Literatür taraması sonucunda, JİA'nın klinik dental ve periodontal etkilerinin tükürük sitokin ve oksidatif stres seviyeleri üzerindeki etkileri ile birlikte değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır.



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.07.2019 tarihinde 2019-146 protokol numarası ile onaylandı (Ek 1).

5.2. Örneklem Sayısının Hesaplanması

Çalışmanın örneklem sayısı G Power versiyon 3.1.9.7* yazılım programı kullanılarak hesaplandı. Örneklem sayısı belirlenmesinde JİA'lı çocuklarda tükürük biyobelirteçleri üzerine daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunmadığından serum TNF- α seviyelerinin değerlendirildiği Walters ve ark. (2016) yaptığı çalışma referans alınarak (Walters et al., 2016), JİA'lı grup ve sistemik sağlıklı grup arasındaki serum TNF- α seviyesi farkı 0,97, standart sapma 1,64 ve α 0,05 alınarak yapılan güç analizinde %85'lik güçte, her bir grupta bulunması gereken hasta sayısı 35 olarak belirlendi. Hastaların çalışmadan ayrılma olasılıkları göz önünde bulundurularak her gruba 39 birey dahil edildi.

5.3. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniğinden Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (URDB) tarafından yapılan sınıflandırmaya (Petty et al., 2004) göre yeni JİA tanısı konulan çocuklar (çalışma grubu n=39), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden rutin takip için başvuran sistemik olarak sağlıklı çocuklardan (kontrol grubu n=78) oluşan toplamda 117 katılımcı dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilen çocuklarda;

- Belirlenen yöntemlere uyum sağlayabilmesi için 8-12 yaş aralığında olması,
- Gelişimsel defekti ve davranışsal problemi olmaması,
- Daimi santral ve birinci büyük azı dişi sürmüştüğü olması,
- Tamamlanmış veya devam eden ortodonti tedavisi bulunmayan,
- Kraniofasial cerrahi geçirmemiş,
- Temporomandibular eklem tedavisi görmeyen,

- Kız çocuklarında menstural döngüsü başlamamış olması,
- Son üç ayda periodontal tedavi görmemiş olması,
- Son bir ay içinde antibiyotik ve non-steroid antiinflatuar ilaç kullanmamış olması,
- JİA grubu için yeni tanı almış tedavi altında olmayan,
- Ağız kuruluğu ve yutkunma zorluğu şikayeti olmaması,
- Ağız tükürük bezi şikayeti (şişlik vs.) olmaması
- Kontrol grubunda sistemik olarak sağlıklı çocuklar olması kriterleri arandı.

Kontrol grubundaki çocukların periodontal durumları, 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayının hazırladığı Periodontal ve Periimplant Hastalıkların ve Durumların Sınıflaması kullanılarak (Tonetti et al., 2018) gingivitis bulunmayan çocuklar (n=39); enflamasyon belirtisi olmaması ve ataşman kaybı bulunmaması, sondalamada kanama (SK) <%10 olması; gingivitisli çocuklar (n=39) ise klinik ataşman ve kemik kaybı bulunmaması, SK >%10 olmasına göre belirlendi (Tonetti et al., 2018)

5.4. Çalışma Planı

Seçim kriterlerine uygunluk gösteren çocukların ebeveynlerine herhangi bir işlem yapılmadan önce çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verildi ve bilgilendirme formları okutuldu. Araştırmayı kabul eden ebeveynlere, gönüllü onam formları imzalatıldı (Ek 2). Çocukların sistemik ve dental hikayeleri anamnez formuna kaydedildi (Ek 3), klinik indeks ve ölçümleri alındı (Ek 3). Tükürük örnekleri toplandı. Ardından oral hijyen alışkanlıklarını öğrenmeye yönelik; diş fırçalama sıklığı, kullanılan diş macunundaki florid miktarı, diş fırçası türü ve diş hekimine gitme sıklığı sorularını kapsayan anket ebeveynler eşliğinde yanıtlandı (Ek 4).

5.5. Klinik İndeks ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen hastaların dental muayeneleri ve indeks ölçümleri, tükürük toplanması aynı araştırmacı (CÇ) tarafından yapıldı. Klinik ölçümler ve indeksler 0,5 mm çapında 15 mm boyunda periodontal sond (University of North Carolina UNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD.) kullanılarak yapıldı. Klinik ölçümler dişlerin meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual olmak üzere 6 noktasından yapıldı.

5.5.1. Caries assessment spectrum and treatment indeksi

Ağız içi muayenede çürük, dolgulu ve kayıp dişlerin tespiti için Caries Assessment Spectrum and Treatment (CAST) indeksi kullanıldı. CAST indeksinde 9 farklı kod vardır. Hastanın ağızındaki her diş ayrı değerlendirilip kodlandı (Tablo 2). Çalışma katılımcılarının tüm dişleri CAST indeksine göre skorlandıktan sonra ağızdaki en yüksek CAST değeri hastanın CAST indeksi o kabul edildi. Hastalık derecesine göre gruplandırıldığında en yüksek CAST skoru (0-2) arası olanlar “sağlıklı”, (3) olanlar “reverzibl premorbidite”, (4-5) arası olanlar “morbidite”, (6-7) olanlar “şiddetli morbidite”, (8) olanlar hastada diş çekimi hikayesinin de olduğu “mortalite” olarak ifade edildi. 9 kodu CAST indeksinde değerlendirmeye alınmadı (Frencken et al., 2011) .

Tablo 2. Caries Assessment Spectrum and Treatment İndeksi

Kod	Karakteristik	Tanım	Dişin Durumu
0	Sağlam	Sağlıklı diş yüzeyini	Sağlıklı
1	Fissür Örtücü	Pit ve fissürlerin sealant içeren diş yüzeyini	
2	Restorasyon	Direkt ya da indirekt yöntemle yapılmış dolgulu diş yüzeyini	
3	Mine	Minedeki görülebilir değişimi ve çürük varlığını	Reversible
4	Dentin	Mineyi geçip mine-dentin sınırında kalan çürük varlığı	İrreversible
5	Dentin	Dentine kadar ilerleyip pulpayı içine almayan çürük varlığını	
6	Pulpa	Pulpaya kadar ulaşan çürük varlığını	Ciddi problemlili
7	Abse/Fistül	Fistül ya da apse varlığını	Cansız
8	Çekilmiş	Çürük nedeniyle çekilmiş diş yüzeyini	
9	Diğer	Diğer seçeneklerle eşleşmeyen diş yüzeyi varlığını göstermektedir.	

5.5.2. Plak indeks

Mikrobiyal dental plak birikimi periodontal sond ve çıplak göz ile Silness ve Løe (Silness & Løe, 1964) tarafından geliştirilen plak indeks (Pİ) ile ölçüldü. Bu indeks sistemine göre;

0- Diş yüzeyinde ve diş etinde plak yok

1- Gözle görülebilen plak yoktur ama diş eti oluğu girişi boyunca bir sond

gezdirdildiğinde sondun ucunda plak görülmesi

2- Diş yüzeyinde ve diş etinde gözle görülebilen ince veya orta kalınlıkta plak varlığı

3- Diş yüzeyinde, diş etinde ve interdental bölgede gözle görülebilen kalın plak tabakası varlığı

Tüm ağız Pİ toplamı, ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek ağızın ortalama Pİ değeri hesaplandı.

5.5.3. Gingival indeks

Diş etinin iltihabi durumu Løe ve ark. (Loe & Silness, 1963) tarafından geliştirilen gingival indeks (Gİ) ile ölçüldü. Bu indeks sistemine göre;

0- Sağlıklı diş eti

1- Hafif iltihap: Diş etinde hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı, diş eti oluğu

girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde kanama olmaması

2- Orta derecede iltihap: Diş etinde kırmızılık, ödem ve parlaklık, diş eti oluğu girişi boyunca bir sond gezdirildiğinde kanama varlığı

3- Şiddetli iltihap: Diş etinde belirgin kırmızılık, ödem ve parlaklık, ülserasyonlar, diş eti oluğu girişi boyunca bir sonda gezdirildiğinde kanama ve/veya spontan kanamaya eğilim bulunması

Tüm ağız Gİ toplamı, ölçümlerin yapıldığı toplam bölge sayısına bölünerek ağızın ortalama Gİ değeri hesaplandı.

5.5.4. Sondalamada kanama

Sondalama yapıldıktan 30 sn sonra diş etinde kanama görülüyorsa (+), görülüyorsa (-) değer verildi (Lang et al., 1986). Kanamaların var olduğu bölge sayısı tüm ağızdaki bölgelerin sayısına oranlanarak SK yüzdesi hesaplandı.

5.5.5. Oral fonksiyonun değerlendirilmesi

Yapılan çalışmalarda oral fonksiyonel durumun en güvenilir göstergesi olarak maksimum ağız açıklığı mesafesi belirlenmiştir (Ronchez et al., 1995). Maksimum ağız açma mesafesi, maksiller sağ santral ile mandibular sağ santralin insizal kenarları arasındaki mesafe mm cetvel ile ölçülerek kaydedildi. Sağ maksiller ve mandibular santral kesici dişler eksikse, sol maksiller ve mandibular santral kesici dişler referans diş olarak alındı. Olson ve ark. (Olson et al., 1991) yaptığı çalışmada, 7 yaş ve üzeridekilerde maksimum ağız açma mesafesi 39,5 mm'den az olduğunda sınırlı ağız açıklığı teşhisi kondu.

5.5.6. Temporomandibular eklem disfonksiyonu değerlendirilmesi

Hastaların TME'i direkt palpasyonla çift taraflı olarak orta parmaklar tragusun hemen önünde işaret ve yüzük parmakları o noktanın çevresinde olacak şekilde muayene edildi. Palpasyonda ağrısı olan hastalar ya da daha önceden bu bölgede ağrı şikayeti bulunan hastalar klinik değerlendirme formunda 'ağrı var= +' şeklinde kaydedildi (Visscher et al., 2004).

5.5.7. Dental oklüzyonun değerlendirilmesi

Katılımcıların dental oklüzyon ilişkileri; Angle sınıflamasına göre dişlerin ve diş kavislerinin kapanış ilişkileri sagittal yönde olacak şekilde; Angle Sınıf I, Angle Sınıf II, Angle Sınıf III olmak üzere üç sınıfta incelendi (Angle, 1899)(Angle, 1899).

5.5.8. Yüz profillinin değerlendirilmesi

Günümüze kadar konveks, konkav ve düz olarak üç tür yüz profili tanımlanmıştır. Öte yandan, yüz profilinin (sırasıyla iskelet sınıfı II, III veya I'e eşit olan dışbükey, içbükey veya düz) kafatasından değerlendirilmesi nispeten kolaydır ve yüz tanımada önemlidir. Çalışmamızda katılımcıların yüz profilleri ; konveks, konkav ve düz olmak üzere üç sınıfta incelendi.

5.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Sirkadiyen ritmin tükürük akış hızını etkilememesi için tüm hastalardan, sabah 9 ile 10 saatleri arasında tükürük örnekleri alındı. Katılımcılardan, uyarılmamış tükürük örnekleri alınmadan önce 2 saat boyunca yeme, içme ve ağız hijyeni prosedürlerinden kaçınmaları istendi (Yılmaz Şaştım et al., 2021). Tüm bireylerden ağızlarını su ile çalkalamaları ve 5 dakika boyunca tükürmeleri istendi (Şekil 1). Tükürük örnekleri steril 2 ml'lik eppendorf tüplerine toplandı. Toplandıktan sonra tükürük örnekleri analize kadar -80°C'de saklandı (Brik et al., 2006).



Şekil 1. Tükürük örneklerinin *eppendorf* tüplerinde saklanması

5.7. Biyokimyasal İşlemler

Tükürük TNF- α , IL-17 ve Total Antioksidan Seviyesi düzeyleri her bir proteine spesifik dizayn edilmiş Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) (Human Tumor necrosis factor- α ELISA Kiti, Bioassay Technology Laboratory, Cat.No E0082Hu, Şangay, Çin. Human Interleukin 17 ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, Cat. No E0142Hu, Şangay, Çin., Human Total Antioxidant Status ELISA Kiti, Bioassay Technology Laboratory, Cat.No E4350Hu, Şangay, Çin.) kitleri kullanılarak (Şekil 2) sandwich ELISA yöntemi ile belirlendi.



Şekil 2. ELISA kitleri **a.** BT-LAB TNF- α ELISA kiti, **b.** BT-LAB IL-17 ELISA kiti, **c.** BT-LAB Total Antioksidan Seviyesi ELISA kiti

5.7.1. Tükürük örneklerinin hazırlanması

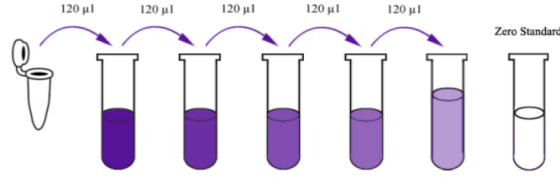
Toplanan tükürükleri örnekleri analiz gününe kadar -80°C’de saklandı. Analiz gününden bir gün önce +4°C’de 1 gece bekletildi ve skuamöz hücrelerin ve debrislerin uzaklaştırılması için biyokimyasal analiz öncesi tükürük örnekleri santrifüj cihazı (NF 200 Santrifüj, Nüve Endüstriyel Malzemeler Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye.) ile 5000 rpm’de 15 dakika santrifüjlendi (Şekil 3) ve hemen analiz edildi (Kaushik et al., 2011).



Şekil 3. Tükürüğün hazırlanmasında santrifüj işlemi

5.7.2. Tükürük TNF- α seviyesinin belirlenmesi

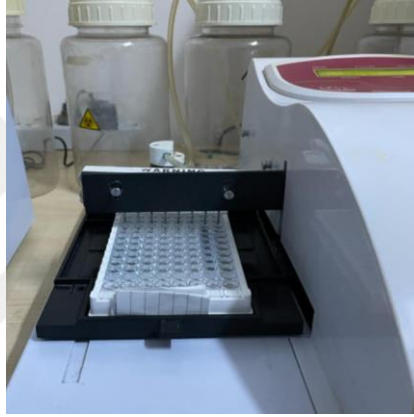
Tüm test prosedürleri üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirildi. Tüm reajanlar oda sıcaklığına getirildi. 480 ng/L’lik bir standart stok solüsyonu oluşturmak için 120ul standardı (960ng/L) 120ul standart seyreltici ile sulandırıldı. Seyreltmeler yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika beklenildi. 240ng/L, 120ng/L, 60ng/L ve 30ng/L solüsyonlar üretmek için standart stok solüsyonunu (480ng/L) standart seyreltici ile 1:2 oranında seri olarak seyrelterek standart kutucukları hazırlandı (Şekil 4). 500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için, 20ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suda seyreltildi.



Standard concentration	Standard No.5	Standard No.4	Standard No.3	Standard No.2	Standard No.1
960ng/L	480ng/L	240ng/L	120ng/L	60ng/L	30ng/L

Şekil 4. TNF- α için standart dilüsyon işlemi

Kutucukları örneklemek için 40ul numune eklendi ve ardından 10ul TNF- α antikoru eklendi. Sonrasında numune kutularına ve standart kutucuklara 50ul streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Plaka 5 kez otomatik yıkama cihazı ile yıkandı ve havlu kağıt ile kurulandı (Şekil 5).



Şekil 5. Otomatik yıkama cihazında yıkama işlemi

Her kutucuğa 50ul substrat solüsyonu A ardından her kutucuğa 50ul substrat solüsyonu B eklendi. Tekrar karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir mühürleyici ile kaplı inkübe edildi. Son olarak her kutucuğa “Stop solüsyonu” eklendi ve kutucuklarda renk sarıya dönmesi beklendi (Şekil 6).



Şekil 6. Renk değişiminden sonra ELISA plakası.

Absorbanslar, mikroparka okuyucu (BioTek ELX800 Absorbance Microplate Reader, BioTek Instruments, Inc., Vermont, ABD.) ile 450 nm'de okundu (Şekil 7). Konsantrasyonlar,

numunelerin absorbans okumaları ile her test kitinde bulunan standart eğrilerle karşılaştırılarak hesaplandı. Tespit aralığı 32-209 ng/mL idi.



Şekil 7. Mikroplakanın ELISA okuyucuya yerleştirilmesi ve absorbansların okunması işlemi

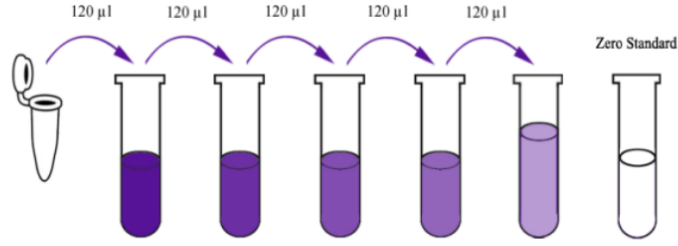
5.7.3. Tükürükte IL-17 seviyesinin belirlenmesi

Tüm test prosedürleri üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirildi. Tüm re ajanlar oda sıcaklığına getirildi. 320 ng/L'lik bir standart stok solüsyonu oluşturmak için 120ul standardı (640ng/L) 120ul standart seyreltici ile sulandırıldı (Şekil 8).



Şekil 8. Standart solüsyonun seyreltilmesi işlemi

Seyreltmeler yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika beklenildi. 160ng/L, 80ng/L, 40ng/L ve 20ng/L solüsyonlar üretmek için standart stok solüsyonunu (320ng/L) standart seyreltici ile 1:2 oranında seri olarak seyrelterek standart kutucukları hazırlandı. (Şekil 9).



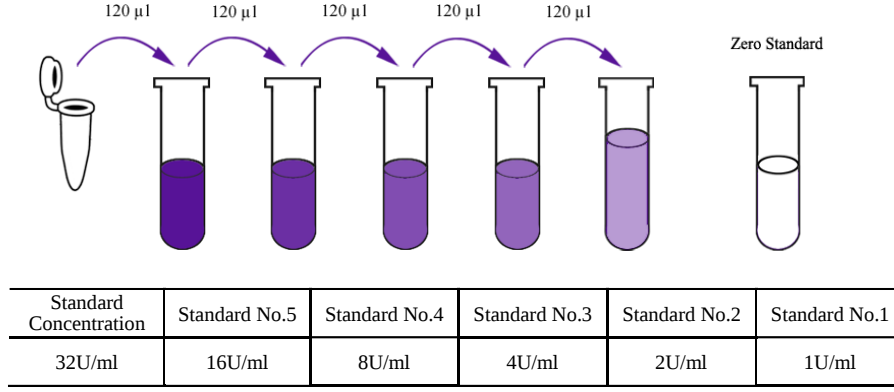
Standard concentration	Standard No.5	Standard No.4	Standard No.3	Standard No.2	Standard No.1
640ng/L	320ng/L	160ng/L	80ng/L	40ng/L	20ng/L

Şekil 9. IL-17 için standart dilüsyon işlemi

500 ml 1x Yıkama Tamponu elde etmek için, 20ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suda seyreltildi. Kutucukları örneklemek için 40ul numune eklendi ve ardından 10ul TNF- α antikoru eklendi. Sonrasında numune kutularına ve standart kutucuklara 50ul streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plaka bir mühürleyici ile örtüldü. 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Plaka 5 kez otomatik yıkama cihazı ile yıkandı ve havlu kağıt ile kurulandı. Her kutucuğa 50ul substrat solüsyonu A ardından her kutucuğa 50ul substrat solüsyonu B eklendi. Tekrar karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir mühürleyici ile kaplı inkübe edildi. Son olarak her kutucuğa “Stop solüsyonu” eklendi ve kutucuklarda mavi rengin renk sarıya dönmesi izlendi. Absorbanslar, mikropilaka okuyucu ile 450 nm'de okundu. Konsantrasyonlar, numunelerin absorbans okumaları ile her test kitinde bulunan standart eğrilerle karşılaştırılarak hesaplandı. Tespit aralığı 22-139 ng/mL idi.

5.7.4. Tükürükte total antioksidan seviyesinin belirlenmesi

Tüm test prosedürleri üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirildi. Tüm re ajanlar oda sıcaklığına getirildi. Standart 120µl standardı (32U/ml) 120µl standart seyreltici ile 16U/ml standart stok solüsyonu oluşturmak için sulandırıldı. Seyreltmeler yapmadan önce standardın hafifçe çalkalanarak 15 dakika beklendi. 8U/ml, 4U/ml, 2U/ml ve 1U/ml solüsyonlar üretmek için standart stok solüsyonu (16U/ml) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyrelterek iki standart nokta hazırlandı (Şekil 10). Standart seyreltici, sıfır standart (0 U/ml) görevi görmektedir.



Şekil 10. TAS için standart dilüsyon işlemi

Yıkama Tamponu 20 ml Yıkama Tamponu Konsantresini 25x deiyonize veya damıtılmış suda seyrelterek 500 ml 1x yıkama tamponu elde edildi. Konsantrede kristaller oluşmaması için, kristaller tamamen eriyene kadar hafifçe karıştırıldı. Kutucukları örneklemek için 40µl numune eklendi ve ardından 10µl anti-TAS antikoru eklenip numune kutucuklarına ve standart kutucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi. Plaka örtülüp 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Kutuları her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika süreyle en az 0,35 ml yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı ve kurulandı. Her kutucuğa 50µl substrat solüsyonu A eklendikten sonra her kutucuğa 50µl substrat solüsyonu B ilave edildi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca kapalı bir şekilde inkübe edildi. Her kutucuğa 50µl Durdurma Solüsyonu eklendikten sonra mavi rengin sarıya dönmesi gözlemlendi. Absorbanslar, mikroparka okuyucu ile 450 nm'de okundu Konsantrasyonlar, numunelerin absorbans okumaları ile her test kitinde bulunan standart eğrilerle karşılaştırılarak hesaplandı. Tespit aralığı 0,05- 30U/ml idi.

5.8. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 21 programı (IBM SPSS Statistic for Windows, version 21.0. IBM Inc., ABD.) kullanılarak yapıldı. Veriler, kategorik değişkenler için sayı (yüzde), sürekli değişkenler için medyan (aralık) veya ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenler için farklar Ki-kare testi ile analiz edildi. Tüm değişkenlerin dağılımı *Shapiro-Wilk* normallik testi ile incelenmiştir. Veriler normal dağılmadığından, gruplar arasındaki biyokimyasal ve klinik parametrelerin karşılaştırmaları *Kruskal Wallis* testi kullanılarak belirlendi, anlamlılık tespit edilirse, ardından gruplar arasında *Bonferroni*-düzeltilmiş *Mann-Whitney U* testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki *Spearman's Rank* korelasyon testi kullanılarak incelendi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Toplamda 117 bireyin dahil edildiği çalışmamızın demografik verileri ve toplam diş sayıları Tablo 3'te verilmiştir. 24 kız ve 15 erkekten oluşan sistemik ve periodontal olarak sağlıklı gruptaki bireylerin yaş ortalaması $9,69 \pm 1,36$ olarak tespit edildi. JİA'lı 29 kız ve 10 erkek değerlendirildi ve hastalarının ortalama yaşı $10,46 \pm 1,65$ idi. 21 kız 18 erkek bireyin bulunduğu sistemik olarak sağlıklı ve gingivitisli grubun ortalama yaşı $10,23 \pm 1,48$ olarak tespit edildi. Gruplar arası yaş, cinsiyet dağılımı ve toplam diş sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 3. Çalışma gruplarının demografik bulguları

Gruplar				
	S Grup	JİA Grup	SG Grup	p^*
	N=39	N=39	N=39	
Yaş				
	Ort $\pm$ SS	9,69 $\pm$ 1,36	10,46 $\pm$ 1,65	10,23 $\pm$ 1,48
	Medyan	10	11	10
	Min-Max	8-12	8-12	8-12
Cinsiyet n (%)				
	Kadın	24 (61,5)	29 (74)	21 (53,8)
	Erkek	15 (38,5)	10 (26)	8 (46,2)
Diş sayısı				
	Ort $\pm$ SS	23,74 $\pm$ 2,46	24,61 $\pm$ 2,95	23,77 $\pm$ 2,69
	Medyan	24	22	24
	Min-Max	16-28	16-28	16-28

Ort: Ortalama, SS: Standard Sapma, S: sistemik sağlıklı ve periodontal sağlıklı, JİA: Juvenil idiopatik artrit, SG: sistemik sağlıklı ve gingivitisli, * Cinsiyet için Ki kare testi; yaş ve diş sayısı için Kruskal Wallis testi, $p < 0,05$.

6.2. Anket Verileri

Tablo 4 diş fırçalama sıklığının, diş macunundaki florür miktarının, diş fırçasının türünün ve diş hekimine gitme sıklığının gruplar arasındaki dağılımını göstermektedir. Diş macunundaki florür miktarı ve diş fırçası türü açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). S grubu katılımcıların günde 1 kez diş fırçalama sıklığı JİA ve SG gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$). SG grubu çocukların diş hekimine başvurma sıklığı JİA ve S gruplarındaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4. S, JİA ve SG gruplarının ağız hijyeni alışkanlıkları ve diş hekimine gitme sıklığı

Gruplar					
Anket soruları		S N=39 n (%)	JİA N=39 n (%)	SG N=39 n (%)	p^*
Diş fırçalama sıklığı	Günde 2 kere	9 (23,1)	8 (20,5)	3 (7,7)	0,000
	Günde 1 kere	26 (66,6)	12 (30,8)	3 (7,7)	
	Haftada 3-4 kez	4 (10,3)	11 (28,2)	12 (30,8)	
	Nadiren	0 (0,0)	8 (20,5)	18 (46,1)	
	Hiç	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,7)	
Diş macunundaki florid miktarı (ppm)	1450 ppm	25 (64,1)	18 (46,1)	23 (59,0)	0,351
	1000 ppm	4 (10,3)	9 (23,1)	6 (15,4)	
	500 ppm	7 (17,9)	11 (28,2)	6 (15,4)	
	Fluoridsiz	3 (7,7)	1 (2,6)	4 (10,2)	
Diş fırçası türü	Otomatik	4 (10,3)	2 (5,1)	4 (10,3)	0,646
	Manuel	35 (89,7)	37 (94,9)	35 (89,7)	
Diş hekimine gitme sıklığı	Senede 2 defa	2 (3,08)	4 (10,3)	8 (20,5)	0,001
	Senede 1 defa	9 (23,1)	11 (28,2)	2 (5,1)	
	Şikayeti olduğunda	18 (46,2)	19 (48,7)	29 (74,4)	
	Hiç	0 (0,0)	5 (12,8)	0 (0,0)	

S: sistemik sağlıklı ve periodontal sağlıklı, JİA: Juvenil idiopatik artrit, SG: sistemik sağlıklı ve gingivitisli, * Ki kare veya Fisher Exact testi $p<0,05$.

6.3. Klinik Veriler

Tablo 5'te CAST indeksi, TME ağrısı, fasiyal profil, maksimum ağız açma mesafesi ve dental oklüzyon ilişkisinin dağılımı sunulmaktadır. Gruplar arasında CAST indeksi, yüz profili ve dental oklüzyon ilişkisi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). 39 JİA hastasının 17'si (%43,7) TME ağrısından şikayetçi olurken, S grubunda %5,1 ve SG grubunda %7,7 idi. JİA grubunda TME ağrısı prevalansı SG ve S gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). S, JİA ve SG gruplarında ortalama maksimum ağız açma mesafesi sırasıyla $43,38\pm3,63$ mm, $41,10\pm4,80$ mm ve $45,18\pm4,78$ mm idi. JİA grubunda, S ve SG grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$).

Tablo 5. CAST, TME, yüz profili ve dental oklüzyon parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar								
Değişkenler		(a)	(b)	(c)	(a-b-c)	(a-b)	(a-c)	(b-c)
		S	JİA	SG	p^*	$p^\ddagger$	$p^\ddagger$	$p^\ddagger$
		N=39 n(%)	N=39 n(%)	n=39 n(%)				
CAST n (%)	Cast 0-2	9 (23,1)	8 (20,5)	3(7,7)	0,172	-	-	-
	Cast 3	2 (5,1)	4 (10,3)	2(5,1)				
	Cast 4-5	12 (30,8)	17(43,6)	12(30,8)				
	Cast 6-7	7 (17,9)	5(12,8)	12(30,8)				
	Cast 8	9 (23,1)	5(12,8)	10(25,6)				
TME ağrısı (%)	Var	2(5,1)	17(43,6)	3(7,7)	0,000	-	-	-
	Yok	37(94,9)	22(56,4)	36(92,3)				
Yüz profili (%)	Düz	33(84,6)	30(76,9)	25(64,1)	0,260	-	-	-
	Konveks	6(15,4)	8(20,5)	12(30,8)				
	Konkav	0,0	1(2,6)	2(5,1)				
Dental oklüzyon ilişkisi n (%)	Sınıf I	29(74,4)	29 (74,4)	22(56,4)	0,282	-	-	-
	Sınıf II	10(25,6)	9 (23,1)	15(38,4)				
	Sınıf III	0 (0,0)	1(2,5)	2(5,2)				
Maksimum ağız açma mesafesi (mm)	Ort±SS	43,38±3,63	41,10±4,80	45,18±4,78	0,001	0,017	0,090	0,000
	Medyan	44	41	46				
	Min-Max	37-51	32-52	36-60				

Ort: Ortalama, SS:Standart Sapma, S: Sağlıklı ve gingivitisli bulunmayan, JİA: Juvenil idiyomatik artrit, SG: Sağlıklı ve gingivitisli, CAST: Çürük değerlendirme skalası ve tedavi indeksi, *CAST, TME ağrısı, yüz profili and dental oklüzyon ilişkisi için Ki Kare testi veya Fisher exact testi, * Maksimum ağız açma mesafesi için Kruskal Wallis testi, ‡ Bonferroni düzenlemesi Mann-Whitney U-testi, $p<0,05$.

S, JİA ve SG gruplarında tüm ağız PI, GI ve SK (%) değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. PI, GI ve SK medyan değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,000$). SG grubunda PI, GI ve SK (%) değerleri JİA ve S gruplardan daha yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca S grubundaki tüm klinik periodontal parametreler JİA grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$)

Tablo 6. Periodontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar							
	(a) S N=39 Ort±SS Medyan Min-Max	(b) JİA N=39 Ort±SS Medyan Min-Max	(c) SG N=39 Ort±SS Medyan Min-Max	(a-b-c) p^*	(a-b) $p^{\ddagger}$	(a-c) $p^{\ddagger}$	(b-c) $p^{\ddagger}$
PI	0,27±0,30 0,21 0,00-1,20	0,92±0,55 0,93 0,09-2,21	1,27±0,39 1,21 0,53-2,18	0,000	0,000	0,000	0,006
GI	0,14±0,22 0,01 0,00-0,83	0,75±0,52 0,75 0,00-2,00	1,17±0,47 1,16 0,13-2,33	0,000	0,000	0,000	0,001
SK (%)	0,001±0,004 0,00 0,00-0,02	0,12±0,17 0,05 0,00-0,92	0,21±0,18 0,17 0,10-1,11	0,000	0,000	0,000	0,001

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, S: Sağlıklı ve gingivitis bulunmayan, JİA: Juvenil idiyopatik artrit, SG: Sağlıklı ve gingivitisli, PI: Plak indeksi, GI: Gingival indeks, SK: Sondalamada kanama, *Kruskal Wallis testi, $\ddagger$ Bonferroni düzenlemesi Mann-Whitneyi, $p<0,05$.

6.4. Biyokimyasal Veriler

Gruplar arasında tükürük TNF- α , IL-17 ve TAS düzeyleri Tablo 7’de verilmiştir. Gruplar arası tükürük IL-17 ve TAS düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). JİA grubunda IL-17 düzeyleri S grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$), ayrıca JİA ve SG grupları arasında IL-17 düzeyi benzerdi ($p>0,05$). Sağlıklı grupta TAS düzeyi JİA ve SG gruplarına göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,05$). Ek olarak JİA grubu TAS düzeyi SG grubuna göre daha düşüktü ($p<0,05$). Tükürükteki TNF- α düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar							
	(a) S n=39 Ort±SS Medyan Min-Max	(b) JIA n=39 Ort±SS Medyan Min-Max	(c) SG n=39 Ort±SS Medyan Min-Max	(a-b-c) p^*	(a-b) $p^{\dagger}$	(a-c) $p^{\dagger}$	(b-c) $p^{\dagger}$
TNF- α ng/ml	85,00±27,93 83,09 32,16-159,09	84,58±27,61 85,62 41,10-203,71	82,15±20,65 88,44 34,21-113,66	0,945	-	-	-
IL-17 ng/ml	46,11±19,99 45,13 22,82-131,88	63,94±21,40 64,18 25,53-139,97	159,16±19,23 62,24 22,04-103,60	0,000	0,000	0,001	0,363
TAS U/ml	3,50±1,41 3,48 1,33-9,30	2,30±1,08 2,16 0,77-6,41	2,88±0,99 3,05 0,76-6,21	0,000	0,000	0,028	0,003

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, S: Sağlıklı ve gingivitis bulunmayan, J;A: Juvenil idiyopatik artrit, SG: Sağlıklı ve gingivitisli, TNF- α : Tumor nekrozis faktör alfa, IL-17: İnterlökin-17, TAS: Total antioksidant statüsü, *Kruskal Wallis testi, † Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U-testi, $p<0,05$.

6.5. Korelasyonlar

Tüm ağız PI, GI ve SK (%) klinik parametreleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulundu ($p<0,001$) (Tablo 7). Ayrıca PI, GI ve SK ile tükürük IL-17 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$). Tükürük IL-17 ve TNF- α düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulundu ($p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

Parametreler n=117	Yaş	Diş Sayısı	PI	GI	SK (%)	TNF- α (ng/ml)	IL-17 (ng/ml)	TAS (U/ml)
Yaş	-	0,201**	0,116	0,132	0,123	-0,104	-0,028	-0,075
Diş Sayısı		-	0,036	0,074	0,028	0,070	0,104	0,140
PI			-	0,867**	0,560**	0,021	0,270**	-0,074
GI				-	0,578**	0,060	0,304**	-0,061
SK (%)					-	0,041	0,271**	0,006
TNF- α (ng/ml)						-	0,807**	0,061
IL-17 (ng/ml)							-	-0,034
TAS (U/ml)								-

PI: Plak indeks, GI: Gingival indeks, SK: Sondalamada kanama, TNF- α : Tumor nekrozis faktör alfa, IL-17: İnterlökin-17, TAS: Total antioksidan statüsü, Spearman rank korelasyon testi ile korelasyon katsayısı değerleri, ** $p<0,010$ * $p<0,05$.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

JİA, çocukluk çağıının en fazla görülen kronik inflamatuvar artrit nedenidir. Uzun dönemde, eklem kısıtlılığı ve sakatlık gibi morbiditelere yol açmaktadır. Heterojen bir hastalık grubu olup, patogenezinde rol oynayan birden fazla faktör vardır. Güncel bilgiler doğrultusunda, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenlerin tetiklemesi sonucu hastalık bulgularının geliştiği düşünülmektedir (Dermir, F. & Sözeri, B., 2021)(Murray et al., 1997; Petty et al., 2015). Buna ek olarak artmış sitokin üretimi, immünogenetik hastalıklar ve bazı viral enfeksiyonlar da JİA etiyojisi arasında yer almaktadır (Miranda et al., 2003). JİA'nın ağız sağlığında diş çürükleri, periodontal hastalık, tükürüğün organik ve inorganik içeriği, TME tutulumu ve yüz büyüme deformiteleri üzerine etkileri olmasına rağmen bununla ilgili çok fazla çalışma yapılmamıştır (Walton et al., 2000). Yapılan çalışmalarda diş çürüğü ve periodontal hastalık ile ilgili birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmasına karşın (Miranda et al., 2006; Welbury et al., 2003), JİA'lı çocuklarda mikrobiyal dental plağa bağlı periodontal hastalık gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve JİA'lı çocuklarda görülen TME tutulumunun kısıtlı ağız açıklığına, çiğneme işlevi bozukluğuna ve oral hijyeni sağlamada zorluğa neden olduğu belirtilmiştir (Ruth & Passo, 2012). Yapılan bir araştırmada, JİA'lı hastalarda kontrol gruplarına kıyasla diş çürüğü prevalansında herhangi bir fark bulunmamış olsa da daha fazla MDP ve dişeti iltihabı gözlemlenmiştir (Skeie et al., 2019).

JİA ve periodontal hastalık, benzer klinik ve patojenik özellikler göstermektedir. Bu durumun benzer immüno-inflamatuvar yanıt anomalisinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Mercado et al., 2003). Mikrobiyal uyarıya karşı gelişen konak cevabı, çevresel faktörler ve bireyin genetik varyasyonu gibi çeşitli etkenlerle birlikte lokal ve sistemik etkilere neden olarak bağışıklık sistemini etkileyebilir. Bu etkiler, periodontal hastalıklarda ve JİA'da gözlemlenen klinik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açarak, bağ dokusu ve kemik metabolizmasında değişikliklere neden olabilirler (Fabri et al., 2014). Benzer sitokinlerin JİA hastalarının eklem içi sıvılarında ve periodontal hastalığı olan bireylerin periodontal dokularında inflamasyonla ilişkili hastalıkların patogenezinde rol oynadığı tespit edilmiştir. JİA ve periodontal hastalıkların patogenezi incelendiğinde pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyesinin arttığı, anti-inflamatuvar sitokin seviyelerinin ise azaldığı bildirilmiştir (Greenwald, 1999). Her iki hastalıkta da IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin ve IL-2 reseptörü (IL-2R) gibi sitokin reseptörlerinin doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonunda rol oynadığı belirtilmiştir (Reichert et al., 2006). Aynı şekilde, pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin, JİA'nın immün-

patofizyolojisinde önemli rolleri olduğu kanıtlanmış, IL-10, IL-1, IL-6, IL-17 ve TNF- α 'nın seviyelerindeki artışın periodontal hastalık, JİA veya RA patogeneze katkı sağladığı tespit edilmiştir (Awang et al., 2015) .

Ayrıca, serbest radikaller ve oksidatif stres de, inflamatuvar hastalıkların etiyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda, TAS seviyesi ölçülerek, periodontal hastalık ile oksidatif stres ve çeşitli klinik parametreler arasındaki ilişkiler gösterilmiştir (Almerich-Silla et al., 2015; Baser et al., 2015; Tamaki et al., 2015). Literatüre bakıldığında, birçok sistemik hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak JİA hastalarında bu konuda yapılmış çalışmalar az sayıdadır (D'aiuto et al., 2010).

Tüm bu literatür bilgileri ışığında, bu tez araştırmasının birincil amacı, JİA'nın ağız sağlığı üzerindeki olası etkisini belirlemek; ikincil olarak bireylerin tükürük örneklerinde TNF- α , IL-17 ve TAS seviyelerini değerlendirerek bu değerler ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

JİA farklı klinik semptomların birlikte görüldüğü bir grup hastalık olarak tanımlanmaktadır (Barut et al., 2017). Hastalık birbirinden farklı bulgularla görüldüğü ve tanısını koymak için belirli özellikler bulunmadığı için homojen klinik gruplar elde etmek amacıyla farklı sınıflandırmalar yapılmıştır (Gowdie & Shirley, 2012). İlk defa 1995 yılında ILAR tarafından öne sürülen ve 2001 yılında güncellenmiş halinin sınıflandırma kriterlerine göre; JİA, sistemik, oligoartriküler, RF pozitif poliartriküler, RF negatif poliartriküler, ERA, psöriatik artrit ve sınıflandırılmamış olarak 7 alt gruba ayrılmıştır

Son olarak, PRINTO sınıflandırma kriterleri belirleyerek JİA sınıflandırmasını yeniden oluşturmuştur (Martini et al., 2019) Çalışmamızda, URDB tarafından 1997'de kabul edilen sınıflamaya göre JİA tanısı alan çocuklar çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz JİA'lı ve sağlıklı çocuklar, yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler açısından benzerlik göstermektedir. Tükürük toplanmasına uyum gösterebilen ve benzer dişlenme döneminde olan 8-12 yaş arası çocuklar çalışmamıza dahil edildi. Ayrıca, menstrüel siklusa salgılanan steroid hormonların diş eti dokusu üzerindeki etkilerini gösteren çalışmaların varlığı (Vittek et al., 1982) ve yine menstrüel siklusla tükürük TAS seviyelerinin değiştiğini gösteren çalışmaların varlığı (Franco et al., 2007) nedeniyle, çalışmamıza menstrüel siklusu başlamış kız çocukları dahil edilmedi. Çiğnemeye yardımcı kaslar, dişler, eklem içi

ligamentler ve çevre dokular ile TME çiğneme sistemini oluşturur. Bu kısımlar birbirleriyle ilişkili ve dengededirler. Bu denge bozulduğunda, sistemi oluşturan tüm kısımlar etkilenir ve temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD) oluşur (Okeson, 1989). TMD'nin etiyolojisinde çene kemiği ve yüz travması, ortodontik tedaviler, ergenlik dönemi brüksizmi, konjenital gelişim bozukluklarına bağlı oluşan TME bozuklukları yer almaktadır (Sönmez et al., 2001; Wigdorowicz-Makowerowa et al., 1979). TMD olan çocuklarda, ortalama %10-20 arası kulak, baş ve yüz ağrısı olduğu ve TMD'nin maksimum ağız açıklığını etkilediği bildirilmiştir ((Lawrence et al., 2001) JİA kaynaklı eklem ağrısı ve etkilenen ağız açıklığı değerlendirilebilmesi amacıyla, çalışmamıza TMD olan çocuklar dahil edilmedi. Tükürük, ağız temizliği ve diş sağlığında önemli rol oynar. Tükürüğün ve ağız kuruluğunun araştırıldığı çalışmalarda RA bulunan erişkinlerde Sjögren Sendromu gözlenirken (Jensen et al., 1997; Matthews et al., 1985) çocuklarda ise ağız kuruluğu ve juvenil Sjögren Sendromu nadir de olsa rapor edilmiştir (Anaya et al., 1995; John et al., 1994; Siamopoulou et al., 1989). Bu nedenle çalışmamıza ağız kuruluğu ve yutkunma zorluğu yaşamayan ve tükürük bezi şikayeti bulunmayan çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Son 3 ay içinde antibiyotik, antiinflamatuvar veya kortikosteroid ilaçlar kullanan bireylerin konak yanıtında değişiklikler meydana gelebileceği belirtilmiştir (Deas & Mealey, 2010; Teughels et al., 2020) .Bu nedenle son 3 ayda bu ilaçları kullanan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik artritli çocuk hastaların serum ve sinovyal sıvılarında TNF- α 'nın arttığı bildirilmiştir. JİA'da ilaç tedavisinin birincil hedefi başlayan inflamasyonu erken dönemde baskılamak ve oluşabilecek klinik semptomları önlemektir; buna yönelik ajanlar arasında non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, lokal ya da sistemik kortikosteroidler ve TNF- α inhibitörlerinin de bulunduğu sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) yer alır (Giancane et al., 2016). RA tanısı almış ve periodontal hastalığı bulunan katılımcılarla yapılan bir çalışmada periodontal durum ve bazı sitokinlerin tükürük düzeyleri karşılaştırılmış, DMARD'ların tükürük TNF- α seviyesini etkilediği görülmüştür (Kaczynski et al., 2019). TNF- α 'nın, periodontal hastalığın klinik belirtilerinin oluşmasından önce çeşitli vücut sıvılarında ve hastalığın olduğu dokularda saptanması periodontal hastalığın erken dönemde tespit edilebilmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Rossomando et al., 1990). Bu nedenle tükürükteki biyobelirteçlerin JİA tespitinde kullanılabilirliğini araştırdığımız tez çalışmasına, yeni tanı almış ilaç tedavisi altında olmayan JİA hastaları dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilen çocukların dental durumunu belirlemek için CAST indeksi kullanıldı. Epidemiyolojik çalışmalar için oluşturulan CAST indeksi pratik uygulanabilen bir indekstir (Frencken et al., 2011). Dmft'ye benzer özellikte olan CAST indeksi dişleri kurutma zorunluluğu olmadan çürük lezyonların seviyesini sınıflandırabilir ve koruyucu önleyici tedavi ihtiyaçları varsa da CAST indeksi ile bu durum belirtilebilir (Castro et al., 2018). Yine çalışmamızda mikrobiyal dental plak ve periodontal sağlığı değerlendirmek için Pİ (Silness & Loe, 1964) ,Gİ (Loe & Silness, 1963), SK (Lang et al., 1986) indeksleri kullanıldı.

Kanıtı dayalı verilerden periodontal hastalıkların aktivitesinin değerlendirilmesinde biyobelirteç seviyelerinin incelenmesinin önemi ortaya çıkmıştır. Sitokin ve kemokinlerin ekspresyonundaki değişiklikler serum, plazma, idrar, dişeti oluğu sıvısı ve tükürük gibi vücut sıvılarında ölçülebilir. Tükürük, serum içeriğini yansıtır ve inceleme tekniklerinde sağlanan ilerlemelerle hastalıkların teşhis ve takibinde kullanılabilmektedir (Khan, 2012). Ayrıca çocuklardan tükürük örneği alınması basit, non-invaziv bir yöntemdir ve özel ekipman olmadığı için kolaylık sağlamaktadır (Miller et al., 2006) Bu amaçla araştırmamızda konak cevap mediyatörlerini içermesi, kolay toplanabilen bir materyal olması, oral ve sistemik hastalıkların tanısında ve patogenezi değerlendirilmede uygun bir sıvı olması nedeniyle tükürük örneklerinin toplanması tercih edilmiştir (Zian et al., 2021).

ELISA, antikor veya antijen varlığını belirlemek için kullanılan serolojik bir testtir ve vücut sıvılarında birden fazla ve çok çeşitli proteinlerin tespitinde kullanılan etkili yöntemlerdendir. Sandwich ELISA ise tüm ELISA yöntemleri arasında özgüllüğü en yüksek olandır (Shah & Maghsoudlou, 2016). Çalışmamızda tükürükte TNF- α , IL-17 ve TAS seviyeleri sandwich ELISA yöntemiyle belirlendi.

Yıllar boyunca TMD'ler ve semptomlarına ilişkin farklı veri toplama yöntemleri kullanılmıştır. Kas veya eklem bölgelerinde hassasiyet veya ağrı, kronik kas-iskelet sistemi ya da eklem rahatsızlıkları olan hastalarda en sık bildirilen semptomdur (Ferrari & Russell, 2003; Ohrbach & Gale, 1989). Klinik değerlendirmelerde, hasta şikayetlerinin kas-iskelet yapılarından kaynaklanıp kaynaklanmadığını doğrulamak için genellikle fiziksel muayene yapılır. Bu amaçla, aktif hareketler, palpasyon ve fonksiyon testleri gibi çok çeşitli klinik testler uygulanmıştır (Dworkin & LeResche, 1992). TME ağrısı olan hastaların sınıflandırılmasında palpasyon testlerinin sonuçları baskın bir rol oynamaktadır (Visscher et al., 2004).

JİA hastalarında, hastalık veya tedavisine bağlı olarak dentofasiyal bozukluklar görülebilir. JİA'da görülen olası dentofasiyal belirtiler, oral ve iskeletsel bulgular olarak gruplandırılmıştır. Diş çürüklerinde artış, kötü ağız hijyeni, TMD ve maloklüzyon, JİA ile ilişkili ağız belirtileri arasındadır. Diş çürükleri ve periodontal hastalıkla ilgili çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen, JİA'lı hastalar MDP'a bağlı periodontal hastalıklar gelişimi açısından yüksek risk altındadır. (Miranda et al., 2006; Welbury et al., 2003). Bununla ilgili yapılan çalışmalarda, Welbury ve ark. (2003), 0-11 yaş aralığındaki JİA'lı hastalarda yüksek Pİ, diş eti iltihabı indeksi ve çürük seviyesi saptadığını bildirirken (Welbury et al., 2003), Ahmed ve ark. (2004), JİA'lı hastalarda yüksek diş eti iltihabı skoru saptamış, ancak diş çürüğü insidansı ve ortalama plak skorunda farklılık bulamamışlardır (Ahmed et al., 2004). Eski çalışmalarda, JİA'lı çocuklar ve gençlerde yüksek düzeyde diş çürüğü varlığı bildirilmişken (Storhaug, 1985; Welbury et al., 2003) , güncel çalışmalarda JİA'lı hastalarda çürük prevalansının azaldığı ve genel nüfusla benzer seviyede olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Gil et al., 2021; Skeie et al., 2019). JİA'lı çocuklar ve gençler arasındaki çürük ve diğer ağız sağlığı ile ilgili parametreleri değerlendiren bir meta analiz çalışmasında, JİA'lı olan ve olmayan grupların ortalama dmft/DMFT değerleri arasında fark bulunmamıştır (Skeie et al., 2019) Fakat bu bulgu, yüksek çürük prevalansı bildiren Walton ve ark. (2000) ile Synodinos ve ark. (2008) tarafından yapılan önceki çalışmaların verileri ile çelişmektedir (Synodinos & Polyzois, 2008; Walton et al., 2000). Sonuçlar arasındaki farklılık, JİA'lı çocuklara uygulanan tedavi yöntemlerinin aynı olmamasından (Giancane et al., 2019; Ruperto & Martini, 2018) ve özellikle gelişmiş, sağlık hizmetleri iyi düzeyde olan ülkelerin, bu hastalıkla ilişkili diş çürüğü risk faktörlerinden bazılarını kontrol altına almış olmasından kaynaklanabilir. Genel olarak pediatrik ilaçlarda mevcut tatlandırıcılara alternatif tatlandırıcıların geliştirilmesi çürük gelişim riskini azaltmış olabilir (Xavier et al., 2013). Ayrıca, JİA'lı çocuk ve gençlerde çürük gelişiminde tükürük içeriğinin ve yapısının değişmesi başka faktörlerinde rol oynadığı bildirilmiştir (Kobus et al., 2017). Bu değişiklikler tükürüğün koruyucu özelliğini azaltabilir ve yüksek çürük riskine neden olmaktadır (Feres de Melo et al., 2014). Ayrıca, DMARD'larda, özellikle en yaygın olarak kullanılan Metotreksat'ta, mide bulantısı, kusma ve stomatit gibi yan etkiler görülmektedir (Falvey et al., 2017; Kalantzis et al., 2005). Bu yan etkiler sonucunda beslenme alışkanlıklarında ve oral hijyen sağlamada olumsuzluklar görülebilir. Çalışmamızda da JİA'nın ağız diş sağlığı üzerine olası etkileri CAST indeksine göre skorlanmış olup, gruplar arasında farklılık bulunmamış, yine gruplar arasında anket sonuçlarına fırça türü, macun fluroid miktarı yönünden arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gil ve ark.'larının (Gil et al., 2021) JİA'lı çocuklarda çürük ve diğer ağız sağlığı

parameterelerini değerlendirdikleri meta-analiz çalışmasının bulguları, çalışmamızın verileri ile paralel olup gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç JİA hastalarının düzenli olarak doktor ve diş hekimi kontrollerine gitmeleri ve hastalığın kontrol altında tutulabilmesi için yaşam tarzlarına dikkat etmeleriyle ilişkilendirilebilir (Waterhouse et al., 2005).

JİA hastalarının periodontal sağlıklarının incelendiği sistemik bir derlemede, JİA'lı ocuk ve ergenlerde mikrobiyal dental plak, dişeti iltihabı ve periodontal hastalığın, JİA olmayan bireylere göre daha yaygın olduğu belirtilmiştir (Skeie et al., 2019) Periodontitis ocuklarda çok sık görülmese de hastalığın kronik inflamatuvar bir öncüsü olan gingivitis, özellikle ergenlik döneminde olan çocuklarda sıkça görülebilir (Pari et al., 2014) JİA'lı çocukların dental ve periodontal durumlarının incelendiği çalışmaların bazılarında, JİA'ya bağlı parmaklarda ve TME' de görülen artraljinin oral hijyenin sağlanması olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (Pugliese et al., 2016; Welbury et al., 2003). JİA hastalarında periodontal sağlığın incelendiği iki farklı çalışmada, diş eti iltihabının değerlendirilmesinde kullanılan indeks skorlarının JİA'lı grupta sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Leksell et al., 2008; Pugliese et al., 2016). Bizim tez çalışmamızın bulgularının da yapılan çalışmaların sonuçlarına paralel olduğu tespit edildi. JİA hastalarında, dişeti iltihabının bir belirtisi olan SK yüzdesi, Gİ ve Pİ değerleri kontrol gruplarına göre daha yüksekti. Çalışmamızdaki anket sorularına verilen cevaplara göre JİA'lı çocukların her gün diş firalamadıkları ve ağız amaları esnasında ağrı hissettikleri tespit edildi. Çalışmamızda, JİA grubunun Pİ değerinin kontrol gruplarınıninkine göre yüksek olmasının sebebinin bu bulgulardan kaynaklandığı düşünülebilir. Olson ve ark.'nın (1991) yaptıkları çalışmada (Olson et al., 1991) alışmamızda ankete verilen cevaplara benzer olarak JİA'lı hastaların kendilerini hasta hissettiklerinde dişlerini JİA'lı olmayan çocuklar kadar sık firalamadıklarını tespit etmişlerdir. Savioli ve ark. (2004) JİA'nın çene hareketleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, etkilenen st eklem sayısı 3-8 arasında olan JİA hastalarının TME disfonksiyonu insidansının yüksek olduğu ve bu durumun JİA'lı çocukların dişeti hastalığına yatkınlığını artırdığı, etkilenen eklem sayısı 0-2 olan çocuklarda böyle bir durum olmadığını tespit etmişlerdir (Savioli et al., 2004). Ancak alışmamızda etkilenen eklem sayısı ve şiddeti göz önüne alınmamıştır. Mikrobiyal dental plağa bağlı diş eti hastalığının, çocuklar ve ergenlerde sıklıkla karşılaşılan yaygın bir periodontal hastalık olduğu yapılan çalışmalarda gterilmiştir (Oh et al., 2002). 149 JİA'lı hastanın Pİ ve Gİ kullanılarak ağız hijyenlerinin incelendiği kesitsel bir çalışmada diğer çalışmalar ile benzer olarak ağız hijyeni

seviyesinin kötü ve çürük oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir(Welbury et al., 2003) . Yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine, periodontal hastalık ve JİA ilişkisinin incelendiği başka bir araştırmada; JİA'lı çocuklarda MDP'in kontrol altına alınmasıyla JİA'nın periodontal hastalık gelişimi için risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Reichert et al., 2006). Bu sonuç, JİA'nın etyolojisi tam olarak bilinmemesiyle birlikte otoimmün mekanizmaların virüslerden ve bakteriyel antijenlerden gelen peptidler tarafından da tetiklenebilecek olmasıyla ilişkilendirilebilir (Moen et al., 2006). JİA, ağrı, eklemlerde şişlik, ısı artışı, kızarıklık, hareket kısıtlılığı, yorgunluk gibi klinik, genetik ve immünolojik özelliklere göre alt gruplara ayrılmaktadır. JİA'da diğer eklemlerin yanında çoğunlukla TME yi etkilemektedir (Arabshahi et al., 2005) JİA'lı hastalarda sıklıkla etkilenen TME ve yüz büyümesinden kaynaklı olarak maloklüzyon görülmektedir. TME tutulumu gösteren JİA'lı çocukların ağız açma mesafesinde ve translasyon yeteneğinde azalma, eklemden klik veya krepatasyon ile birlikte trismus, TME'de sabah sertliği şikayetleri görülebilir (Arabshahi et al., 2005). JİA'ya bağlı olarak kondil başında oluşan patolojik değişimlerin, bölgenin büyüme potansiyelini olumsuz etkilediği ve bunların sonucunda da JİA ile ilişkili karakteristik değişikliklerin meydana geldiği düşünülmektedir. JİA'lı hastalarda genellikle mandibular büyümede azalma ve buna bağlı olarak konveks profil, mikrognati, retrognati ve ön açık kapanış gibi fasiyal değişiklikler görülmektedir (Kjellberg, 1998; Martini et al., 2019; Savioli et al., 2000) Fakat JİA kaynaklı TME tutulumunun insidansı, araştırmanın süresine, çalışmaya dahil edilen hastaların yaşadıkları yere ve tutulumu tanımlamak için kullanılan yöntemlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Barr et al., 2008). Yapılan bir çalışmada JİA hastalarında bildirilen TME tutulumunun prevalansı, araştırılan popülasyona ve JİA'nın alt gruplarına bağlı olarak %17-%87 arasında değişmektedir (Pedersen et al., 2001). Çalışmamızda JİA hastalarının %44'ünde TME ağrısı saptanmasına rağmen hastalar orofasiyal bölgede spontan ağrı şikayeti ile kliniğe başvurmamışlardır. TME muayenesi sırasında yüzlerinde veya dişlerinde ağrı olduğunu belirtmişlerdir. TME ağrısı normalde JİA'lı hastaların kliniğe başvurmada birincil şikayetler arasında yer almamaktadır. TME tutulumu daha önce belirtildiği gibi diğer eklemlerle karşılaştırıldığında genellikle oldukça asemptomatiktir (Helkimo, 1974). Çalışmamızda JİA'lı ve sistemik olarak sağlıklı çocukların yüz profilleri incelendiğinde gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızın bulgusundan farklı olarak Twilt ve ark. (2006) çalışmasında, TME tutulumu olan JİA'lı hastalarda, değişmiş yüz morfolojisi olduğu bildirilmiştir (Twilt et al., 2006). Bunun nedeni, çalışmamızda incelenen JİA'lı hastalarının sınırlı sayıda olması ve Twilt ve ark. çalışmasında ise popülasyondaki JİA alt tiplerin dağılımının farklılığından kaynaklanabilir. Çocuklarda ağız

açmadaki kısıtlılık, genellikle JİA hastalığına başka klinik belirtiler eşlik etmedikçe fark edilmez (Ingervall, 1970). Çalışmamızda da JİA hastalarının birincil şikayeti ağız açma kısıtlılığı olmasa da yaptığımız değerlendirmelere göre JİA'lı çocukların maksimum ağız açma mesafesi sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur. JİA'lı çocukların TME'sine kortikostereoid enjeksiyonunun etkisinin incelendiği bir araştırmada çalışmamızın bulgusuna benzer olarak çocukların maksimum ağız açma mesafesinin kortikosteroid tedavisi sonrasında arttığı saptanmış ve JİA'nın ağız açmada kısıtlılığa sebep olabileceği ileri sürülmüştür (Arabshahi et al., 2005).

Daha önce bahsedildiği gibi periodontal hastalık ve RA arasındaki ilişki değerlendirilirken sitokinlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin rolü göz önünde bulundurulmalıdır. İnflamatuvar mediyatörler RA ve JİA'da hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı gösterebilmektedirler (Johnson et al., 1999). Tükürük içeriğindeki sitokinlerin konsantrasyonlarının, diyabet (Costa et al., 2010), RA (Miller et al., 2006), kronik böbrek hastalığı (Thorman et al., 2010) ve diğer kas ve eklem bozuklukları gibi çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarlarda değiştiği bildirilmiştir (Pischon et al., 2008). Pascual ve ark. (2005), IL-10, IL-1 beta, IL-6, IL-17 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin, JİA ya da RA gelişiminde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Pascual et al., 2005). RA, JİA ve periodontal hastalıkta benzer patofizyolojik mekanizmaların gözlemlendiği bildirilmiştir (Mercado et al., 2003). Artritlerde ve periodontal hastalık gelişiminde kemik ve bağ dokusunda yıkım görülmesine ek olarak, hastaların bağışıklık sistemi ve nötrofillerin işlevinin de önemli rolü vardır (Foell et al., 2004; Reichert et al., 2006; Wedderburn & Woo, 1999). Ayrıca her iki durumda IL-6, prostaglandin E2 ve TNF- α gibi sitokinler ve reseptörlerinin doku yıkımında ve kemik kaybında rol oynadığı bilinmektedir (Cosmi et al., 2011; Mercado et al., 2003). Tükürükteki TNF- α ile birlikte çeşitli inflamatuvar biyobelirteçlerin periodontal hastalıklar ve sistemik hastalıklarla ilişkileri gösterilmiştir (Kaufman et al., 2002). Pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler ve kemokinler, JİA'nın patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır ve JİA'lı hastaların serum ve sinoviyal sıvılarında TNF- α seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Zaripova et al., 2021). Ancak çalışmamızda JİA, SG ve S gruplarındaki çocukların tükürük TNF- α seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer sonuca ulaşan başka bir çalışmada da, gruplar RA, periodontal hastalığı bulunan ve bulunmayan olacak şekilde 3 e ayrılmış, tükürük TNF- α düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır (Mirrieles et al., 2010). Bu bulgu, 30 JİA'lı çocuğun ve 30 sistemik olarak sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunun tükürük

biyobelirteçlerinin incelendiği başka bir çalışma sonucuyla da benzerdir (Collin et al., 2022). Bu bulgunun, tükürük bezlerinden salgılanan proteinler, dişeti oluğu sıvısı, mikroorganizmalar, burun boşluğu ve farinksten gelen mukus içeren sıvıların bir karışımından oluşan tükürüğün çok unsurlu yapısından ve değişkenliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Savioli et al., 2004).

Bir çok çalışmada IL-17'nin, Th-17 hücreleri tarafından salgılanan proinflamatuvar bir sitokin olup çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneze katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Lin et al., 2014; Yu et al., 2007). Yapılan çalışmalarda, sedef hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, RA, tip 1 diyabet, multipl skleroz ve periodontal hastalık dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkları olan bireylerde IL-17 salgılayan hücreler tespit edilmiştir (Gaffen, 2008; Zenobia & Hajishengallis, 2015). Ayrıca IL-17, granülosit koloni uyarıcı faktörü ve reseptörü, ve kemokin ekspresyonunu düzenlediği için güçlü bir nötrofil aktivatörü olarak kabul edilmektedir (Gaffen, 2008). JİA'ya bağlı olarak değişen immün hücre aktivitesi, periodontal dokularda mikrobiyal dental plağa karşı inflamatuvar yanıtı etkileyebilir. Periodontal hastalık patogenezinde IL-17'nin bu aşamadaki spesifik rolü tam bilinmemektedir (Ozcaka et al., 2011). IL-17'nin kronik inflamatuvar veya periodontal hastalıklardaki yıkıcı rolünün yanında patojenle ilişkili kemik yıkımına karşı koruyucu rolü de bildirilmiştir (Kelly et al., 2005). Periodontal olarak sağlıklı ve periodontal hastalığı bulunan bireylerin tükürük, serum ve diş eti oluğu sıvısında sitokin seviyelerinin incelendiği çalışmalarda da periodontal hastalığı olan bireylerde IL-17A seviyesinin yüksek olduğu ve periodontal hastalık varlığında gelişen kemik kaybında önemli rolü olduğu bildirilmiştir (Awang et al., 2014; Prakasam & Srinivasan, 2014). Benzer başka bir çalışmada yine periodontal olarak sağlıklı ve periodontal hastalığı olan bireylerin tükürüklerindeki IL-17 seviyesi incelenmiş, periodontal hastalığı bulunan grubun tükürük IL-17 seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca araştırmacılar, IL-17'nin tükürükte yüksek düzeyde olmasının periodontal hastalığın erken dönemde teşhisinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Inonu et al., 2020). Buna ek olarak, ERA formunda Th1 ve Th17 hücreleri düzeylerinin incelendiği bir çalışmada JİA'lı çocuklardan alınan sinoviyal sıvıda IL-17 seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Mahendra et al., 2009). Çalışmamızda, JİA ve SG grubundaki çocukların tükürüğündeki IL-17 seviyesinin S grubundaki çocukların tükürük IL-17 seviyesine göre daha yüksek olduğu saptandı. Buna ek olarak IL-17'nin TNF- α ile pozitif korelasyonun olması, IL-17'nin JİA ile indüklenen sistemik inflamasyon ve MDP ile

indüklenen dişeti inflamasyonundaki proinflamatuvar rolüyle ilişkilendirildi. Vijatov-Djuric ve ark. (2017) JİA'lı çocukların serumunda IL-17A düzeyini inceledikleri çalışmada (Vijatov-Djuric et al., 2017); sağlıklı çocuklara kıyasla JİA'nın aktif fazına sahip çocukların serumunda IL-17 seviyesinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer sonuçlara, JİA'lı çocukların serumu ve sinovyal sıvılarının incelendiği iki farklı çalışmada da ulaşılmış, sağlıklı kontrol gruplarına göre JİA'lı çocuklarda yüksek düzeyde IL-17 seviyesi tespit edilmiştir (de Jager et al., 2007; Szymanska-Kaluza et al., 2014). Bu çalışmalarının aksine, İtalya' da yapılan bir çalışmada, tedaviye başlamış JİA'lı hastaların sinoviyal sıvısında Th1 fenotipi ve IL-17 seviyeleri incelenmiş, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında IL-17 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Cosmi et al., 2011).

JİA ve periodontal hastalıkta oksidatif stresin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres, hücrelerdeki serbest radikallerin normalden daha fazla birikmesi sonucu oluşan zararlı bir durumdur, ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını etkiler, inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynar (Kaur et al., 2014; Sezer et al., 2013). Dolayısıyla da, özellikle doku ve hücresel düzeyde oksidatif stresin azaltılmasını hedefleyen yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır (MacNee & Rahman, 2001; McCord, 2000). Ağız boşluğuna özgü sıvıların (DOS, tükürük gibi) antioksidan kapasitesini inceleyen çalışmaların sayısı sınırlıdır. Periodontal olarak sağlıklı ve periodontal hastalığı olan bireylerin dişeti oluşu sıvısı antioksidan kapasitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, gruplar arasında lokal antioksidan kapasitesinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (Guarnieri et al., 1991). Yine periodontal hastalığı bulunan ve bulunmayan hastaların tükürüğündeki total antioksidan kapasitesinin incelendiği başka bir çalışmada periodontal hastalığı bulunan bireylerin tükürük ürik asit konsantrasyonları yüksek olmasına rağmen, total antioksidan aktivite veya bireysel antioksidan seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Moore, 1994). Yapılan kesitsel bir çalışmada periodontal olarak sağlıklı ve periodontal hastalığı bulunan bireylerin tükürük, serum ve DOS örneklerinde sağlıklı katılımcıların TAS'ı daha yüksek bulunmuştur (Brock et al., 2004). Çalışmamızın bulguları bu çalışmanın sonucuna benzer olarak, S grubunun TAS'ı SG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek seviyede bulundu. Brik ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada, JİA hastalarının serum ve tükürüğünde antioksidan enzimleri aktivitesinde artış ve tükürük yapısında, enzim, protein ve salgılanma miktarında değişiklikler görüldüğünü bildirmişlerdir (Brik et al., 2010). Bu durumu, JİA patogenezinin bir parçası olarak, JİA'nın tükürük bezlerine spesifik hasar meydana getirmesiyle açıklamışlardır (Brik et al., 2006). Yine RA hastalarındaki

tükürük antioksidan seviyelerinin incelendiği başka bir çalışmada, özellikle RA'den ciddi şekilde etkilenen hastaların tükürük ve serum antioksidan enzim düzeylerinin çok yüksek olduğu bulunmuştur (Nagler et al., 2003). Periodontal hastalık bulunan bireylerde sigara içmenin ve periodontal tedavinin TAS üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, sigara içen periodontal hastalığı bulunan bireylerin TAS'nin düşük olduğu tespit edilmiştir (Guentsch et al., 2008). Çocuklarda periodontal hastalık ile TAS ilişkisini araştıran çalışmalar çok az sayıda ve bulgular birbirleri ile çelişkili olduğu için kesin bir sonuca ulaşılamamıştır (Aral et al., 2017; Celecová & Celec, 2013). Bu farklılık, tükürük toplama, saklama ve değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerdeki farklılık, periodontal hastalığın teşhisinde farklı kriterler kullanılması ve TAS değerlendirmesi için kullanılan yöntemlerin farklı olmasıyla açıklanabilir (Tothova et al., 2013; Wang et al., 2015)

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır; her ne kadar tükürük bezi şikayeti ve/ve ya tükürük yoğunluğunu etkileyen ağız kuruluğu ve yutkunma problemi olmayan gruplar oluşturulmuş olsa da JİA'lı hastaların tükürük içerikleri ile akış hızı değerlendirilmesi yapılmamış ve hastalar periodontal sağlık ve hastalık durumlarına göre alt gruplara ayrılmamıştır. Ayrıca, her iki hastalığada bağlı olarak değişen inflamatuvar biyobelirteçlerin lokal bölgelerde tespiti ve değerlendirilmesinde sadece tükürük örnekleri alınmıştır. Çalışmada değerlendirilen biyobelirteçlerin tükürükteki seviyelerinin, lokal bölgelerde değerlendirilmeyi sağlayan diğer bir vücut sıvısı olan DOS'ta veya sistemik olarak değerlendirilmede de kullanılan serum seviyeleriyle karşılaştırılması elde edilen verilerin daha detaylı yorumlanabilmesine olanak sağlayacaktır. JİA'nın diş eti iltihabının patogenezindeki rolünü aydınlatmak için periodontal tedavi öncesi/sonrası sitokinler ve TAS düzeylerinin de karşılaştırıldığı uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR:

JİA'nın ağız sağlığı üzerindeki potansiyel etkisini belirlemeyi ve bireylerin tükürük örneklerindeki TNF- α , IL-17 ve TAS seviyelerini değerlendirerek bu seviyeler ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdığımız tez çalışmamızda;

- JİA'lı hastaların ve sistemik olarak sağlıklı kontrol grubunun çürük prevalansının, yüz profilinin ve dental oklüzyonun benzer olduğu tespit edildi.
- JİA'lı hastaların sistemik olarak sağlıklı kontrol grubuna göre TME ağrısının olduğu ve ağız açma mesafesi daha az olduğu saptandı.
- JİA ve kontrol grubunun gingivitisli olan alt grubunun kontrol grubunun diğer alt grubu olan periodontal olarak sağlıklı bireylere göre ağız hijyenin daha kötü ve dişeti iltihabını olduğu görüldü.
- Tükürük IL-17 seviyesinin JİA ve gingivitis varlığında arttığı, ağız hijyeninin ve dişeti iltihabının değerlendirilmesinde kullanılan klinik parametreler ile ilişkili olduğu ortaya kondu.
- Tükürük TAS seviyesinin JİA varlığında azaldığı görüldü.
- Tükürük IL-17 seviyesinin TNF- α ilişkili olduğu tespit edildi.
- Tükürük TAS seviyesinin sistemik ve periodontal sağlığı değerlendirmede kullanılabileceği gösterildi.

Tüm bu sonuçlar ışığında, IL-17'nin JİA ve periodontal hastalık patogenezinde pro-enflamatuvar sitokin olarak rol oynadığı ve IL-17'nin JİA ve gingivitisin teşhisinde kullanılabileceği ortaya kondu. Tükürük TNF- α JİA ve gingivitisteki rolünün aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

- Aaron, S., Fraser, P. A., Jackson, J. M., Larson, M., & Glass, D. N. (1985). Sex ratio and sibship size in juvenile rheumatoid arthritis kindreds. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 28(7), 753-758. <https://doi.org/10.1002/art.1780280705>
- Abaturov, A., & Zavgorodnyaya, N. Y. (2012). Vitamin-D-dependent production of antimicrobial peptides. *Child Health*, 1(36), 105-111. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.87>
- Ahmed, N., Bloch-Zupan, A., Murray, K. J., Calvert, M., Roberts, G. J., & Lucas, V. S. (2004). Oral health of children with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31(8), 1639-1643. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290746/>
- Akalın, F. A., Baltacıoğlu, E., Alver, A., & Karabulut, E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(7), 558-565. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01123.x>
- Anaya, J.-M., Ogawa, N., & Talal, N. (1995). Sjögren's syndrome in childhood. *The Journal of Rheumatology*, 22(6), 1152-1158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7674246/>
- Angle, E. H. (1899). Classification of malocclusion. *The Dental Cosmos*, 41, 350-357.
- Arabshahi, B., Dewitt, E. M., Cahill, A. M., Kaye, R. D., Baskin, K. M., Towbin, R. B., & Cron, R. Q. (2005). Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 52(11), 3563-3569. <https://doi.org/10.1002/art.21384>
- Aral, C. A., Nalbantoglu, O., Nur, B. G., Altunsoy, M., & Aral, K. (2017). Metabolic control and periodontal treatment decreases elevated oxidative stress in the early phases of type 1 diabetes onset. *Archives of Oral Biology*, 82, 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.06.009>
- Awang, R. A., Lappin, D. F., MacPherson, A., Riggio, M., Robertson, D., Hodge, P., Ramage, G., Culshaw, S., Preshaw, P. M., Taylor, J., & Nile, C. (2014). Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation Research*, 63(12), 1001-1012. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0776-7>
- Awang, R. A., Lappin, D. F., MacPherson, A., Riggio, M., Robertson, D., Hodge, P., Ramage, G., Culshaw, S., Preshaw, P. M., Taylor, J., & Nile, C. (2015). Erratum to: Clinical

- associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation Research*, 64(1), 83. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0788-3>
- Bader, J. D., Shugars, D. A., & Bonito, A. J. (2002). A systematic review of the performance of methods for identifying carious lesions. *Journal of Public Health Dentistry*, 62(4), 201-213. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2002.tb03446.x>
- Barr, T., Carmichael, N. M., & Sandor, G. K. (2008). Juvenile idiopathic arthritis: A chronic pediatric musculoskeletal condition with significant orofacial manifestations. *Journal Canadian Dental Association*, 74(9), 813-821. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19000466>
- Barut, K., Adrovic, A., Şahin, S., & Kasapçopur, Ö. (2017). Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Medical Journal*, 34(2), 90-101. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0111>
- Baum, B., Yates III, J., Srivastava, S., Wong, D., & Melvin, J. (2011). Scientific frontiers: Emerging technologies for salivary diagnostics. *Advances in Dental Research*, 23(4), 360-368. <https://doi.org/10.1177/0022034511420433>
- Bazan, M. (1981). An overview of juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Pedodont.*, 6, 68-76.
- Beyerlein, P., Pfaffe, T., Cooper-White, J., Kostner, K., & Punyadeera, C. (2011). Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clinical Chemistry*, 57(5), 675–687. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>
- Billiau, A. D., Hu, Y., Verdonck, A., Carels, C., & Wouters, C. (2007). Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: prevalence, clinical and radiological signs, and relation to dentofacial morphology. *The Journal of Rheumatology*, 34(9), 1925-1933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17696265>
- Bonfil, J., Dillier, F., Mercier, P., Reviron, D., Foti, B., Sambuc, R., Brodeur, J., & Sedarat, C. (1999). A “case control” study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis: identification of types and subtypes using molecular biology (PCR. SSO). *Journal of Clinical Periodontology*, 26(2), 77-84. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.1999.260203.x>
- Bongi, S. M., Porfirio, B., Rombola, G., Palasciano, A., Beneforti, E., & Bianucci, G. (2004). Shared-epitope HLA-DRB1 alleles and sex ratio in Italian patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 71(1), 24-28. [https://doi.org/10.1016/S1297-319X\(03\)00099-X](https://doi.org/10.1016/S1297-319X(03)00099-X)

- Brennan, F., Jackson, A., Chantry, D., Maini, R., & Feldmann, M. (1989). Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 334(8657), 244-247. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90430-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90430-3)
- Brennan, F. M., & Feldmann, M. (1992). Cytokines in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 4(6), 754-759. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(92\)90057-1](https://doi.org/10.1016/0952-7915(92)90057-1)
- Brik, R., Livnat, G., Pollack, S., Catz, R., & Nagler, R. (2006). Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: Novel observation in oligoarticular-type patients. *The Journal of Rheumatology*, 33(12), 2532-2537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143988>
- Brik, R., Rosen, I., Savulescu, D., Borovoi, I., Gavish, M., & Nagler, R. (2010). Salivary antioxidants and metalloproteinases in juvenile idiopathic arthritis. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 16(3-4), 122-128. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00096>
- Brock, G. R., Butterworth, C. J., Matthews, J. B., & Chapple, I. L. (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(7), 515-521. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00509.x>
- Burnham, J. M. (2012). Inflammatory diseases and bone health in children. *Current Opinion in Rheumatology*, 24(5), 548-553. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328356b0c2>
- Cadenas, E. (1989). Biochemistry of oxygen toxicity. *Annual Review of Biochemistry*, 58(1), 79-110. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.58.070189.000455>
- Carlens, C., Jacobsson, L., Brandt, L., Cnattingius, S., Stephansson, O., & Askling, J. (2009). Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(7), 1159-1164. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.089342>
- Castro, A. L. S., Vianna, M. I. P., & Mendes, C. M. C. (2018). Comparison of caries lesion detection methods in epidemiological surveys: CAST, ICDAS and DMF. *BMC Oral Health*, 18(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0583-6>
- Ceccarelli, F., Saccucci, M., Di Carlo, G., Lucchetti, R., Piloni, A., Pranno, N., Luzzi, V., Valesini, G., & Polimeni, A. (2019). Periodontitis and rheumatoid arthritis: the same inflammatory mediators, *Mediators of Inflammation*, 2019, 6034546. <https://doi.org/10.1155/2019/6034546>
- Celecová, V., & Celec, P. (2013). Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children. *Disease Markers*, 34(1), 9-15. <https://doi.org/10.3233/DMA-2012-00943>

- Champagne, C. M., Buchanan, W., Reddy, M. S., Preisser, J. S., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 31(1), 167-180. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03110.x>
- Chapple, I. (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(5), 287-296. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00760.x>
- Chapple, I., Brock, G., Milward, M., Ling, N., & Matthews, J. (2007). Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: Cause or effect? *Journal of Clinical Periodontology*, 34(2), 103-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01029.x>
- Collin, M., Ernberg, M., Christidis, N., & Hedenberg-Magnusson, B. (2022). Salivary biomarkers in children with juvenile idiopathic arthritis and healthy age-matched controls: A prospective observational study. *Scientific Reports*, 12(1), 3240. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07233-0>
- Cosmi, L., Cimaz, R., Maggi, L., Santarlasci, V., Capone, M., Borriello, F., Frosali, F., Querci, V., Simonini, G., & Barra, G. (2011). Evidence of the transient nature of the Th17 phenotype of CD4⁺ CD161⁺ T cells in the synovial fluid of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 63(8), 2504-2515. <https://doi.org/10.1002/art.30332>
- Costa, P. P., Trevisan, G. L., Macedo, G. O., Palioto, D. B., Souza, S. L., Grisi, M. F., Novaes, A. B., Jr., & Taba, M., Jr. (2010). Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *Journal of Periodontology* 81(3), 384-391. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090510>
- D'aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Patel, K., Suvan, J., & Donos, N. (2010). Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *Journal of Dental Research*, 89(11), 1241-1246. <https://doi.org/10.1177/0022034510375830>
- de Almeida, P. D. V., Gregio, A., Machado, M., De Lima, A., & Azevedo, L. R. (2008). Saliva composition and functions: a comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3), 72-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18335122/>
- De Filippo, C., Di Paola, M., Giani, T., Tirelli, F., & Cimaz, R. (2019). Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 98, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.001>

- de Jager, W., Hoppenreijns, E. P., Wulffraat, N. M., Wedderburn, L. R., Kuis, W., & Prakken, B. J. (2007). Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(5), 589-598. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.061853>
- de Molon, R. S., Rossa Jr, C., Thurlings, R. M., Cirelli, J. A., & Koenders, M. I. (2019). Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4541.
- Demir, F. & Sözeri, B. (2021). Jüvenil idiyopatik artrit patogenezi ve klinik bulgular. Çocukluk Çağında Her Yönüyle Otoimmün Romatizmal Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri*, 1, 9-15.
- Deas, D. E., & Mealey, B. L. (2010). Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. *Periodontol 2000*, 53, 154-166. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00334.x>
- Desai, G. S., & Mathews, S. T. (2014). Saliva as a non-invasive diagnostic tool for inflammation and insulin-resistance. *World Journal of Diabetes*, 5(6), 730.
- Duffy, C. M., Arsenault, L., & Duffy, K. N. (1993). Level of agreement between parents and children in rating dysfunction in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritides. *The Journal of Rheumatology*, 20(12), 2134-2139. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014944>
- Dworkin, S. F., & LeResche, L. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *Journal of Craniomandibular Disorders : Facial & Oral Pain*, 6(4), 301-355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1298767>
- Ellis, J. A., Munro, J. E., & Ponsonby, A. L. (2010). Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 49(3), 411-425. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep383>
- Fabri, G. M., Savioli, C., Siqueira, J. T., Campos, L. M., Bonfa, E., & Silva, C. A. (2014). Doença periodontal em doenças reumáticas pediátricas [Periodontal disease in pediatric rheumatic diseases]. *Revista Brasileira De Reumatologia*, 54(4), 311-317. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.11.004>
- Falvey, S., Shipman, L., Ilowite, N., & Beukelman, T. (2017). Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 15(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0180-2>

- Fenoli-Palomares, C., Muñoz-Montagud, J., Sanchiz, V., Herreros, B., Hernández, V., Mínguez, M., & Benages, A. (2004). Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 96(11), 773-783. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082004001100005>
- Feres de Melo, A. R., Ferreira de Souza, A., de Oliveira Perestrelo, B., & Leite, M. F. (2014). Clinical oral and salivary parameters of children with juvenile idiopathic arthritis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(1), 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.08.024>
- Ferrari, R., & Russell, A. S. (2003). Regional musculoskeletal conditions: neck pain. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 17(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/s1521-6942\(02\)00097-9](https://doi.org/10.1016/s1521-6942(02)00097-9)
- Foell, D., Wittkowski, H., Hammerschmidt, I., Wulffraat, N., Schmeling, H., Frosch, M., Horneff, G., Kuis, W., Sorg, C., & Roth, J. (2004). Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 50(4), 1286-1295. <https://doi.org/10.1002/art.20125>
- Forre, O., & Smerdel, A. (2002). Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 31(3), 123-128. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195624>
- Franco, M. C., Kawamoto, E. M., Gorjão, R., Rastelli, V. M., Curi, R., Scavone, C., Sawaya, A. L., Fortes, Z. B., & Sesso, R. (2007). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant status in children born small for gestational age: Evidence of lipid peroxidation. *Pediatric Research*, 62(2), 204-208. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180986d04>
- Frencken, J. E., de Amorim, R. G., Faber, J., & Leal, S. C. (2011). The Caries Assessment Spectrum and Treatment (CAST) index: Rational and development. *International Dental Journal*, 61(3), 117-123. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00022.x>
- Gaffen, S. L. (2008). An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine*, 43(3), 402-407. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.017>
- Gattorno, M., Piccini, A., Lasigliè, D., Tassi, S., Brisca, G., Carta, S., Delfino, L., Ferlito, F., Pelagatti, M. A., & Caroli, F. (2008). The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 58(5), 1505-1515. <https://doi.org/10.1002/art.23437>

- Gemmell, E., & Seymour, G. J. (1998). Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *Journal of Dental Research*, 77(1), 16-26. <https://doi.org/10.1177/00220345980770010101>
- Giancane, G., Consolaro, A., Lanni, S., Davi, S., Schiappapietra, B., & Ravelli, A. (2016). Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatology and Therapy*, 3(2), 187-207. <https://doi.org/10.1007/s40744-016-0040-4>
- Giancane, G., Muratore, V., Marzetti, V., Quilis, N., Benavente, B. S., Bagnasco, F., Alongi, A., Civino, A., Quartulli, L., Consolaro, A., & Ravelli, A. (2019). Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: Methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1950-7>
- Gil, E. G., Astrom, A. N., Lie, S. A., Rygg, M., Fischer, J., Rosen, A., Bletsa, A., Luukko, K., Shi, X. Q., Halbig, J., Frid, P., Cetrelli, L., Tylleskar, K., Rosendahl, K., & Skeie, M. S. (2021). Dental caries in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and controls: a multilevel analysis. *BMC Oral Health*, 21(1), 417. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01758-y>
- Gohar, F., Kessel, C., Lavric, M., Holzinger, D., & Foell, D. (2016). Review of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: helpful tools or just playing tricks? *Arthritis Research & Therapy*, 18, 163. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1069-z>
- Gowdie, P. J., & Shirley, M. (2012). Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Clinics*, 59(2), 301-327. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.014>
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 74(3), 391-401. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.3.391>
- Greenwald, R. (1999). Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis (with emphasis on treatment strategies). *The Journal of Rheumatology*, 26, 1650-1653. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451056/>
- Griffiths, G. S., Wilton, J. M., Curtis, M. A., Maiden, M. F., Gillett, I. R., Wilson, D. T., Sterne, J. A., & Johnson, N. W. (1988). Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, 15(7), 403-410. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1988.tb01593.x>
- Groschl, M. (2008). Current status of salivary hormone analysis. *Clinical Chemistry*, 54(11), 1759-1769. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.108910>

- Guarnieri, C., Zucchelli, G., Bernardi, F., Scheda, M., Valentini, A., & Calandriello, M. (1991). Enhanced superoxide production with on change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. *Free Radical Research Communications*, 15(1), 11-16. <https://doi.org/10.3109/10715769109049120>
- Guentsch, A., Preshaw, P. M., Bremer-Streck, S., Klinger, G., Glockmann, E., & Sigusch, B. W. (2008). Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: Effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig*, 12(4), 345-352. <https://doi.org/10.1007/s00784-008-0202-z>
- Gümüş, P., Buduneli, E., Bıykoğlu, B., Aksu, K., Saraç, F., Nile, C., Lappin, D., & Buduneli, N. (2013). Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 84(11), 1627-1637. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120595>
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (2006). Introduction to microbial aspects of periodontal biofilm communities, development and treatment. *Periodontol 2000*, 42, 7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00190.x>
- Hanson, L. A. (1998). Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 81(6), 523-533; quiz 533-524, 537. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62704-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62704-4)
- Harper, R. P., Brown, C. M., Triplett, M. M., Villasenor, A., & Gatchel, R. J. (2000). Masticatory function in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Dentistry*, 22(3), 200-206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10846730>
- Havemose-Poulsen, A., Sørensen, L. K., Bendtzen, K., & Holmstrup, P. (2007). Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: Effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontology*, 78(3), 475-492. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060135>
- Helkimo, M. (1974). Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Swedish Dental Journal*, 67, 101-121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4524733/>
- Hinks, A., Cobb, J., Marion, M. C., Prahallad, S., Sudman, M., Bowes, J., Martin, P., Comeau, M. E., Sajuthi, S., Andrews, R., Brown, M., Chen, W. M., Concannon, P., Deloukas, P., Edkins, S., Eyre, S., Gaffney, P. M., Guthery, S. L., Guthridge, J. M., Hunt, S. E., ...

- Thompson, S. D. (2013). Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nature Genetics*, 45(6), 664-669. <https://doi.org/10.1038/ng.2614>
- Horton, D. B., Scott, F. I., Haynes, K., Putt, M. E., Rose, C. D., Lewis, J. D., & Strom, B. L. (2015). Antibiotic exposure and juvenile idiopathic arthritis: A case-control study. *Pediatrics*, 136(2), e333-e343. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0036>
- Hyrich, K. L., Baildam, E., Pickford, H., Chieng, A., Davidson, J. E., Foster, H., Gardner-Medwin, J., Wedderburn, L. R., & Thomson, W. (2016). Influence of past breast feeding on pattern and severity of presentation of juvenile idiopathic arthritis. *Archives of Disease in Childhood*, 101(4), 348-351. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-308117>
- Ingervall, B. (1970). Range of movement of mandible in children. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 78(4), 311-322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1970.tb02078.x>
- Inonu, E., Kayis, S. A., Eskan, M. A., & Hakki, S. S. (2020). Salivary Del-1, IL-17, and LFA-1 levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*, 55(4), 511-518. <https://doi.org/10.1111/jre.12738>
- Inoue, H., Ono, K., Masuda, W., Inagaki, T., Yokota, M., & Inenaga, K. (2008). Rheological properties of human saliva and salivary mucins. *Journal of Oral Biosciences*, 50(2), 134-141. [https://doi.org/10.1016/S1349-0079\(08\)80027-8](https://doi.org/10.1016/S1349-0079(08)80027-8)
- Isailovic, N., Daigo, K., Mantovani, A., & Selmi, C. (2015). Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *Journal of Autoimmunity*, 60, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.04.006>
- Jensen, J., Uhlig, T., Kvien, T., & Axell, T. (1997). Characteristics of rheumatoid arthritis patients with self-reported sicca symptoms: Evaluation of medical, salivary and oral parameters. *Oral Diseases*, 3(4), 254-261. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1997.tb00051.x>
- John, M., Lauerwald, A., John, V., & Thiemann, H. (1994). The production of saliva of patients with juvenile chronic arthritis (JCA). *Acta Universitatis Carolinae. Medica*, 40(1-4), 87-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9355679/>
- Johnson, H. L., Chiou, C. C., & Cho, C. T. (1999). Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 32(2), 73-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11561579>

- Kaczynski, T., Wronski, J., Gluszko, P., Kryczka, T., Miskiewicz, A., Gorski, B., Radkowski, M., Strzemecki, D., Grieb, P., & Gorska, R. (2019). Salivary interleukin 6, interleukin 8, interleukin 17A, and tumour necrosis factor alpha levels in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis. *Central-European Journal of Immunology*, 44(3), 269-276. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.89601>
- Kalantzis, A., Marshman, Z., Falconer, D. T., Morgan, P. R., & Odell, E. W. (2005). Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 100(1), 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.020>
- Kalden, J. R., & Manger, B. (1997). Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 9(3), 206-212. <https://doi.org/10.1097/00002281-199705000-00006>
- Karhulahti, T., Ronning, O., & Jamsa, T. (1990). Mandibular condyle lesions, jaw movements, and occlusal status in 15-year-old children with juvenile rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 98(1), 17-26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1990.tb00935.x>
- Kashani, S., Carr, T. F., Grammer, L. C., Schleimer, R. P., Hulse, K. E., Kato, A., Kern, R. C., Conley, D. B., Chandra, R. K., & Tan, B. K. (2015). Clinical characteristics of adults with chronic rhinosinusitis and specific antibody deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 3(2), 236-242. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.022>
- Kaufman, E., Garfunkel, A., Findler, M., Elad, S., Zusman, S. P., Malamed, S. F., & Galili, D. (2002). [Emergencies evolving from local anesthesia]. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993), 19(1), 13-18, 98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852446>
- Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva--a review. *Critical reviews in oral biology and medicine : An official publication of the American Association of Oral Biologists*, 13(2), 197-212. <https://doi.org/10.1177/154411130201300209>
- Kaur, S., Bright, R., Proudman, S. M., & Bartold, P. M. (2014). Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic

- review and meta-analysis. *Seminars In Arthritis and Rheumatism*, 44(2), 113–122.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.009>
- Kaushik, R., Yeltiwar, R. K., & Pushpanshu, K. (2011). Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: A case-control study. *Journal of Periodontology*, 82(9), 1353-1359.
- Kelly, M. N., Kolls, J. K., Happel, K., Schwartzman, J. D., Schwarzenberger, P., Combe, C., Moretto, M., & Khan, I. A. (2005). Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection. *Infection and Immunity*, 73(1), 617-621.
<https://doi.org/10.1128/IAI.73.1.617-621.2005>
- Khan, A. (2012). Detection and quantitation of forty eight cytokines, chemokines, growth factors and nine acute phase proteins in healthy human plasma, saliva and urine. *Journal of Proteomics*, 75(15), 4802-4819. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.05.018>
- Kindgren, E., Fredrikson, M., & Ludvigsson, J. (2017). Early feeding and risk of Juvenile idiopathic arthritis: a case control study in a prospective birth cohort. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 15(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0175-z>
- Kjeldsen, M., Holmstrup, P., & Bendtzen, K. (1993). Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *Journal of Periodontology*, 64(11), 1013-1022.
<https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.11.1013>
- Kjellberg, H. (1998). Craniofacial growth in juvenile chronic arthritis. *Acta Odontologica Scandinavica* 56(6), 360-365. <https://doi.org/10.1080/000163598428329>
- Kjellberg, H., Fasth, A., Kiliaridis, S., Wenneberg, B., & Thilander, B. (1995). Craniofacial structure in children with juvenile chronic arthritis (JCA) compared with healthy children with ideal or postnormal occlusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 107(1), 67-78.
[https://doi.org/10.1016/s0889-5406\(95\)70158-3](https://doi.org/10.1016/s0889-5406(95)70158-3)
- Kobus, A., Kierklo, A., Zalewska, A., Kuzmiuk, A., Szajda, S. D., Lawicki, S., & Baginska, J. (2017). Unstimulated salivary flow, pH, proteins and oral health in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *BMC Oral Health*, 17(1), 94.
<https://doi.org/10.1186/s12903-017-0386-1>
- Kreiborg, S., Bakke, M., Kirkeby, S., Michler, L., Vedtofte, P., Seidler, B., & Moller, E. (1990). Facial growth and oral function in a case of juvenile rheumatoid arthritis during an 8-

- year period. *European Journal of Orthodontics*, 12(2), 119-134.
<https://doi.org/10.1093/ejo/12.2.119>
- Kuis, W., Heijnen, C. J., Hogeweg, J. A., Sinnema, G., & Helders, P. J. (1997). How painful is juvenile chronic arthritis? *Archives of Disease in Childhood*, 77(5), 451-453.
<https://doi.org/10.1136/ad.77.5.451>
- Kuis, W., Kavelaars, A., Prakken, B., Wulffraat, N., & Heijnen, C. (1997). Dialogue between the brain and the immune system in juvenile chronic arthritis. *Revue du Rhumatisme (English ed.)*, 64(10 Suppl), 146S-148S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9385665/>
- Kunnamo, I., Kallio, P., & Pelkonen, P. (1986). Incidence of arthritis in urban Finnish children: A prospective study. *Arthritis & Rheumatism*, 29(10), 1232-1238.
<https://doi.org/10.1002/art.1780291008>
- Lang, N. P., Joss, A., Orsanic, T., Gusberti, F. A., & Siegrist, B. E. (1986). Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*, 13(6), 590-596. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb00852.x>
- Lawrence, H. P., Garcia, R. I., Essick, G. K., Hawkins, R., Krall, E. A., III, A. S., Vokonas, P. S., Kong, L., King, T., & Koch, G. G. (2001). A longitudinal study of the association between tooth loss and age-related hearing loss. *Special Care in Dentistry*, 21(4), 129-140. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2001.tb00242.x>
- Leksell, E., Ernberg, M., Magnusson, B., & Hedenberg-Magnusson, B. (2008). Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 18(6), 423-433.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2008.00931.x>
- Lin, D., Li, L., Sun, Y., Wang, W., Wang, X., Ye, Y., Chen, X., & Xu, Y. (2014). IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF-kappaB pathways. *Immunology*, 144(3), 472-485.
<https://doi.org/10.1111/imm.12395>
- Lindsley, C. B. (1987). Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 30(7), 838-839. <https://doi.org/10.1002/art.1780300719>
- Loe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21, 533-551.
<https://doi.org/10.3109/00016356309011240>
- Loe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology (1930)*, 36, 177-187. <https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.3.177>

- Machiulskiene, V., Campus, G., Carvalho, J. C., Dige, I., Ekstrand, K. R., Jablonski-Momeni, A., Maltz, M., Manton, D. J., Martignon, S., & Martinez-Mier, E. A. (2020). Terminology of dental caries and dental caries management: Consensus report of a workshop organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Research*, 54(1), 7-14. <https://doi.org/10.1159/000503309>
- MacNee, W., & Rahman, I. (2001). Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends in Molecular Medicine*, 7(2), 55-62. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(01\)01912-8](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(01)01912-8)
- Mahendra, A., Misra, R., & Aggarwal, A. (2009). Th1 and Th17 Predominance in the enthesitis-related arthritis form of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 36(8), 1730-1736. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081179>
- Mandall, N. A., Gray, R., O'Brien, K. D., Baidam, E., Macfarlane, T. V., Davidson, J., Sills, J., Foster, H., Gardner-Medwin, J., Garrahy, A., Millett, D., Mattick, R., Walsh, T., & Ward, S. (2010). Juvenile idiopathic arthritis (JIA): A screening study to measure class II skeletal pattern, TMJ PDS and use of systemic corticosteroids. *Journal of Orthodontics*, 37(1), 6-15. <https://doi.org/10.1179/14653121042831>
- Mandel, I. (1987). The functions of saliva. *Journal of Dental Research*, 66(1_suppl), 623-627. <https://doi.org/10.1177/00220345870660S203>
- Manners, P. J., & Bower, C. (2002). Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *The Journal of Rheumatology*, 29(7), 1520-1530. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12136914>
- Martini, A., Ravelli, A., Avcin, T., Beresford, M. W., Burgos-Vargas, R., Cuttica, R., Ilowite, N. T., Khubchandani, R., Laxer, R. M., & Lovell, D. J. (2019). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *The Journal of Rheumatology*, 46(2), 190-197. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>
- Matsumoto, M., Mariathasan, S., Nahm, M. H., Baranyay, F., Peschon, J. J., & Chaplin, D. D. (1996). Role of lymphotoxin and the type I TNF receptor in the formation of germinal centers. *Science*, 271(5253), 1289-1291. <https://doi.org/10.1126/science.271.5253.1289>
- Matthews, R., Bhoola, K., Rasker, J., & Jayson, M. (1985). Salivary secretion and connective tissue disease in man. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 44(1), 20-26. <https://doi.org/10.1136/ard.44.1.20>

- Matucci-Cerinic, M., & Seferovic, P. M. (2006). Heart involvement in autoimmune rheumatic diseases: the "phantom of the opera". *Rheumatology (Oxford)*, 45 Suppl 4, iv1-3. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel316>
- McCord, J. M. (2000). The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, 108(8), 652-659. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00412-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00412-5)
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*, 7(6), 429-442. <https://doi.org/10.1038/nri2094>
- Mercado, F. B., Marshall, R. I., & Bartold, P. M. (2003). Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease: A review. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(9), 761-772. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00371.x>
- Miller, C. S., King, C. P., Jr., Langub, M. C., Kryscio, R. J., & Thomas, M. V. (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *Journal of the American Dental Association* (1939), 137(3), 322-329. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0181>
- Miranda, L. A., Braga, F., Fischer, R. G., Sztajn bok, F. R., Figueredo, C. M., & Gustafsson, A. (2006). Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Periodontology*, 77(10), 1695-1700. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.060113>
- Miranda, L. A., Fischer, R. G., Sztajn bok, F. R., Figueredo, C. M. S., & Gustafsson, A. (2003). Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(11), 969-974. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00406.x>
- Mirrielees, J., Crofford, L. J., Lin, Y., Kryscio, R. J., Dawson, D. R., 3rd, Ebersole, J. L., & Miller, C. S. (2010). Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(12), 1068-1074. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01625.x>
- Moen, K., Brun, J. G., Valen, M., Skartveit, L., Eribe, E. K., Olsen, I., & Jonsson, R. (2006). Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(6), 656-663. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207381>
- Moore, S. (1994). Concerns about experience needed for weight loss management. *Journal of the American Dietetic Association*, 94(7), 715-716. [https://doi.org/10.1016/0002-8223\(94\)91924-0](https://doi.org/10.1016/0002-8223(94)91924-0)

- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Periodontology*, 89 Suppl 1, S17-S27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- Murray, K., Thompson, S. D., & Glass, D. N. (1997). Pathogenesis of juvenile chronic arthritis: genetic and environmental factors. *Archives of Disease in Childhood*, 77(6), 530-534. <https://doi.org/10.1136/ad.77.6.530>
- Nagler, R. M., Salameh, F., Reznick, A. Z., Livshits, V., & Nahir, A. M. (2003). Salivary gland involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to induced oxidative stress. *Rheumatology (Oxford)*, 42(10), 1234-1241. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg362>
- Oen, K., El-Gabalawy, H. S., Canvin, J. M., Hitchon, C., Chalmers, I. M., Schroeder, M., Jacobson, K., Reed, M., Wood, S., & Cheang, M. (1998). HLA associations of seropositive rheumatoid arthritis in a Cree and Ojibway population. *The Journal of Rheumatology*, 25(12), 2319-2323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858424>
- Oh, T. J., Eber, R., & Wang, H. L. (2002). Periodontal diseases in the child and adolescent. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(5), 400-410. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290504.x>
- Ohrbach, R., & Gale, E. N. (1989). Pressure pain thresholds in normal muscles: reliability, measurement effects, and topographic differences. *Pain*, 37(3), 257-263. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90189-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90189-9)
- Okeson, J. P. (1989). Temporomandibular disorders in children. *Pediatr Dent*, 11(4), 325-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2700781/>
- Olson, L., Eckerdal, O., Hallonsten, A. L., Helkimo, M., Koch, G., & Gare, B. A. (1991). Craniomandibular function in juvenile chronic arthritis. A clinical and radiographic study. *Swedish Dental Journal*, 15(2), 71-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2063264>
- Ozcaka, O., Nalbantsoy, A., & Buduneli, N. (2011). Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 46(5), 592-598. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01377.x>
- Ozen, S., Karaaslan, Y., Ozdemir, O., Saatci, U., Bakkaloglu, A., Koroglu, E., & Tezcan, S. (1998). Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *The Journal of Rheumatology*, 25(12), 2445-2449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858443>

- Ozturk, H. S., Cimen, M. Y., Cimen, O. B., Kacmaz, M., & Durak, I. (1999). Oxidant/antioxidant status of plasma samples from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 19(1-2), 35-37. <https://doi.org/10.1007/s002960050097>
- Papapanou, P. N. (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of periodontology*, 1(1), 1-36. <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.1>
- Pari, A., Ilango, P., Subbareddy, V., Katamreddy, V., & Parthasarthy, H. (2014). Gingival diseases in childhood - a review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(10), ZE01-04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9004.4957>
- Pascual, V., Allantaz, F., Arce, E., Punaro, M., & Banchereau, J. (2005). Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*, 201(9), 1479-1486. <https://doi.org/10.1084/jem.20050473>
- Pearson, M. H., & Rönning, O. (1996). Lesions of the mandibular condyle in juvenile chronic arthritis. *British Journal of Orthodontics*, 23(1), 49-56. <https://doi.org/10.1179/bjo.23.1.49>
- Pedersen, T. K., Jensen, J. J., Melsen, B., & Herlin, T. (2001). Resorption of the temporomandibular condylar bone according to subtypes of juvenile chronic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 28(9), 2109-2115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550983>
- Persson, G. R. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis–inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of Oral Microbiology*, 4(1), 11829.
- Petty, R. E., Laxer, R., Lindsley, C., & Wedderburn, L. (2015). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Health Sciences.
- Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., He, X., Maldonado-Cocco, J., Orozco-Alcala, J., & Prieur, A.-M. (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology*, 31(2), 390-392. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760812/>
- Phelan, J. D., & Thompson, S. D. (2006). Genomic progress in pediatric arthritis: Recent work and future goals. *Current Opinion in Rheumatology*, 18(5), 482-489. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000240359.30303.e4>

- Pinchuk, I., & Lichtenberg, D. (2002). The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments. *Progress in Lipid Research*, 41(4), 279-314. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(01\)00026-1](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(01)00026-1)
- Pischon, N., Pischon, T., Kröger, J., Gülmez, E., Kleber, B. M., Bernimoulin, J. P., Landau, H., Brinkmann, P. G., Schlattmann, P., & Zernicke, J. (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 79(6), 979-986. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070501>
- Prahalad, S. (2004). Genetics of juvenile idiopathic arthritis: An update. *Current Opinion in Rheumatology* 16(5), 588-594. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000134407.48586.b0>
- Prakasam, S., & Srinivasan, M. (2014). Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Diseases*, 20(2), 171-177. <https://doi.org/10.1111/odi.12085>
- Prakken, B., Kuis, W., Eden, W. v., & Albani, S. (2002). Heat shock proteins in juvenile idiopathic arthritis: Keys for understanding remitting arthritis and candidate antigens for immune therapy. *Current Rheumatology Reports*, 4(6), 466-473. <https://doi.org/10.1007/s11926-002-0052-7>
- Pugliese, C., van der Vinne, R. T., Campos, L. M., Guardieiro, P. R., Saviolli, C., Bonfa, E., Pereira, R. M., Viana, V. S., Borba, E. F., & Silva, C. A. (2016). Juvenile idiopathic arthritis activity and function ability: Deleterious effects in periodontal disease? *Clinical Rheumatology*, 35(1), 81-91. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3125-5>
- Radin, E. L., Paul, I. L., & Tolkoff, M. J. (1970). Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease. *Arthritis and Rheumatism*, 13(4), 400-405. <https://doi.org/10.1002/art.1780130406>
- Ramamurthy, N. S., Greenwald, R. A., Celiker, M. Y., & Shi, E. Y. (2005). Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *Journal of Periodontology*, 76(2), 229-233. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.2.229>
- Reichert, S., Machulla, H. K., Fuchs, C., John, V., Schaller, H. G., & Stein, J. (2006). Is there a relationship between juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? *Journal of Clinical Periodontology*, 33(5), 317-323. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00909.x>
- Riad-Fahmy, D., Read, G., Walker, R., & Griffiths, K. (1982). Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocrine Reviews*, 3(4), 367-395. <https://doi.org/10.1210/edrv-3-4-367>

- Rigante, D., Bosco, A., & Esposito, S. (2015). The etiology of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 49(2), 253-261. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8460-9>
- Ringold, S., Beukelman, T., Nigrovic, P. A., Kimura, Y., & Investigators, C. R. S. P. (2013). Race, ethnicity, and disease outcomes in juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional analysis of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *The Journal of rheumatology*, 40(6), 936-942. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121147>
- Ronchezel, M. V., Hilario, M. O., Goldenberg, J., Lederman, H. M., Faltin, K., Jr., de Azevedo, M. F., & Naspitz, C. K. (1995). Temporomandibular joint and mandibular growth alterations in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 22(10), 1956-1961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8991998>
- Ronning, O., & Valiaho, M. L. (1981). Progress of mandibular condyle lesions in juvenile rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia*, 77(1-3), 151-157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7255405>
- Ross, A. C., Edgar, M. A., Swann, M., & Ansell, B. M. (1987). Scoliosis in juvenile chronic arthritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 69(2), 175-178. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.69B2.3818744>
- Rossomando, E. F., Kennedy, J. E., & Hadjimichael, J. (1990). Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of Oral Biology*, 35(6), 431-434. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(90\)90205-o](https://doi.org/10.1016/0003-9969(90)90205-o)
- Ruperto, N., & Martini, A. (2018). Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Child Adolesc Health*, 2(5), 360-370. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30034-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30034-8)
- Rusconi, R., Corona, F., Grassi, A., & Carnelli, V. (2003). Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 16, 285-288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12729405/>
- Ruth, N. M., & Passo, M. H. (2012). Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 4(2), 99-110. <https://doi.org/10.1177/1759720X11413630>

- Savioli, C., Silva, C. A., Ching, L. H., Campos, L. M., Prado, E. F., & Siqueira, J. T. (2004). Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Revista do Hospital das Clinicas*, 59(3), 93-98. <https://doi.org/10.1590/s0041-87812004000300001>
- Scardina, G., & Messina, P. (2007). Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 37(3), 229-235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726252/>
- Schaller, J. (1977). Juvenile rheumatoid arthritis: series 1. *Arthritis and Rheumatism*, 20(2 Suppl), 165-170.
- Sculley, D. V., & Langley-Evans, S. C. (2002). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61(1), 137-143. <https://doi.org/10.1079/pns2001141>
- Sezer, U., Erciyas, K., Ustun, K., Pehlivan, Y., Senyurt, S. Z., Aksoy, N., Tarakcioglu, M., Taysi, S., & Onat, A. M. (2013). Effect of chronic periodontitis on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontology*, 84(6), 785-792. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120179>
- Shah, K., & Maghsoudlou, P. (2016). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): The basics. *British Journal of Hospital Medicine (London, England : 2005)*, 77(7), C98-101. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.7.C98>
- Shenoi, S., Shaffer, M. L., & Wallace, C. A. (2016). Environmental Risk Factors and Early-Life Exposures in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Arthritis care & Research (Hoboken)*, 68(8), 1186-1194. <https://doi.org/10.1002/acr.22806>
- Shivashankara, A., Johnny, C., Malathi, M., Arun Kumar, K., Avinash, S., & Thomas, T. (2011). A correlative study on the aminotransferases and gamma glutamyl transferase in the saliva and serum of chronic alcoholics before and after alcohol deaddiction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 5, 512-515.
- Siamopoulou, A., Mavridis, A., Vasakos, S., Benecos, P., Tzioufas, A., & Andonopoulos, A. (1989). Sialochemistry in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology*, 28(5), 383-385. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/28.5.383>
- Sidiropoulou-Chatzigianni, S., Papadopoulos, M. A., & Kolokithas, G. (2001). Dentoskeletal morphology in children with juvenile idiopathic arthritis compared with healthy children. *Journal of Orthodontics*, 28(1), 53-58. <https://doi.org/10.1093/ortho/28.1.53>

- Silness, J., & Løe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121-135. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968>
- Silvestre-Rangil, J., Bagan, L., Silvestre, F.-J., Martinez-Herrera, M., & Bagán, J.-V. (2017). Periodontal, salivary and IL-6 status in rheumatoid arthritis patients. A cross-sectional study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(5), e595. <https://doi.org/10.4317/medoral.21937>
- Skeie, M. S., Gil, E. G., Cetrelli, L., Rosen, A., Fischer, J., Astrom, A. N., Luukko, K., Shi, X., Feuerherm, A. J., Sen, A., Frid, P., Rygg, M., & Bletsa, A. (2019). Oral health in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis - a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 19(1), 285. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0965-4>
- Snyderman, R. (1982). Analogous mechanism of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Host-parasite Interactions in Periodontal Diseases*, 354-362.
- Socransky, S. S., Smith, C., & Haffajee, A. D. (2002). Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(3), 260-268. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290313.x>
- Sönmez, H., Sari, S., Oray, G. O., & Camdeviren, H. (2001). Prevalence of temporomandibular dysfunction in Turkish children with mixed and permanent dentition. *Journal of Oral Rehabilitation*, 28(3), 280-285.
- Storhaug, K. (1985). Caries experience in disabled pre-school children. *Acta Odontol Scand*, 43(4), 241-248. <https://doi.org/10.3109/00016358509046504>
- Svensson, B., Adell, R., & Kopp, S. (2000). Temporomandibular disorders in juvenile chronic arthritis patients. A clinical study. *Swedish Dental Journal*, 24(3), 83-92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061206>
- Synodinos, P. N., & Polyzois, I. (2008). Oral health and orthodontic considerations in children with juvenile idiopathic arthritis: review of the literature and report of a case. *Journal of the Irish Dental Association*, 54(1), 29-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405212>
- Szymanska-Kaluza, J., Cebula-Obrzut, B., Smolewski, P., Stanczyk, J., & Smolewska, E. (2014). Imbalance of Th17 and T-regulatory cells in peripheral blood and synovial fluid in treatment naive children with juvenile idiopathic arthritis. *Cent Eur J Immunol*, 39(1), 71-76. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.42128>

- Tanchyk, A. P. (1991). Dental considerations for the patient with juvenile rheumatoid arthritis. *General Dentistry*, 39(5), 330-332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1839832>
- Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martin, C., Matesanz, P., & Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47 Suppl 22, 257-281. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13264>
- Thorman, R., Lundahl, J., Yucel-Lindberg, T., & Hylander, B. (2010). Inflammatory cytokines in saliva: early signs of metabolic disorders in chronic kidney disease. A controlled cross-sectional study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 110(5), 597-604. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.07.007>
- Tomas, I., Diz, P., Tobias, A., Scully, C., & Donos, N. (2012). Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: Systematic review/meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(3), 213-228. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89, S159-S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Tothova, L., Celecova, V., & Celec, P. (2013). Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children. *Disease Markers*, 34(1), 9-15. <https://doi.org/10.3233/DMA-2012-00943>
- Towner Ba, S. R., Michet Jr, C. J., M. O'Fallon, W., & Nelson, A. M. (1983). The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1979. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 26(10), 1208-1213. <https://doi.org/10.1002/art.1780261006>
- Trombelli, L., Tatakis, D. N., Scapoli, C., Bottega, S., Orlandini, E., & Tosi, M. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. II. Identification of "high-responder" and "low-responder" subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(4), 239-252. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2004.00478.x>
- Twilt, M., Schulten, A. J., Nicolaas, P., Dulger, A., & van Suijlekom-Smit, L. W. (2006). Facioskeletal changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 65(6), 823-825. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.042671>
- Veit, T. D., Vianna, P., Scheibel, I., Brenol, C. V., Brenol, J. C., Xavier, R. M., Delgado-Canedo, A., Gutierrez, J. E., Brandalize, A. P., Schuler-Faccini, L., & Chies, J. A.

- (2008). Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, 71(5), 440-446. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01019.x>
- Vervordeldonk, M. J., & Tak, P. P. (2002). Cytokines in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports*, 4(3), 208-217. <https://doi.org/10.1007/s11926-002-0067-0>
- Vijatov-Djuric, G., Doronjski, A., Mitic, I., Brkic, S., & Barisic, N. (2017). Interleukin-17A levels increase in serum of children with juvenile idiopathic arthritis. *Archives of Rheumatology*, 32(3), 234-243. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6067>
- Vischer, C. M., Lobbezoo, F., & Naeije, M. (2004). Comparison of algometry and palpation in the recognition of temporomandibular disorder pain complaints. *Journal of Orofacial Pain*, 18(3), 214-219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509000>
- Vitteck, J., Hernandez, M., Wenk, E., Rappaport, S., & Southren, A. (1982). Specific estrogen receptors in human gingiva. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 54(3), 608-612. <https://doi.org/10.1210/jcem-54-3-608>
- Vlková, B., Stanko, P., Minárik, G., Tóthová, Ľ., Szemes, T., Baňasová, L., Novotňáková, D., Hodosy, J., & Celec, P. (2012). Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. *Archives of Oral Biology*, 57(12), 1651-1656. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.09.003>
- von Bremen, J., & Ruf, S. (2012). Juvenile idiopathic arthritis-and now?: a systematic literature review of changes in craniofacial morphology. *Journal of Orofacial Orthopedics= Fortschritte der Kieferorthopädie: Organ/official Journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie*, 73(4), 265-276. <https://doi.org/10.1007/s00056-012-0091-2>
- Vostrejs, M., & Hollister, J. R. (1988). Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *American Journal of Diseases of Children*, 142(3), 343-345. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150030117036>
- Wall, L. A., Dimitriades, V. R., & Sorensen, R. U. (2015). Specific antibody deficiencies. *Immunology and Allergy Clinics*, 35(4), 659-670. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.003>
- Walters, H., Pan, N., Lehman, T., Adams, A., Kalliolias, G., Zhu, Y., Santiago, F., Nguyen, J., Sitaras, L., & Cunningham-Rundles, S. (2016). The impact of disease activity and tumour necrosis factor- α inhibitor therapy on cytokine levels in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*, 184(3), 308-317. <https://doi.org/10.1111/cei.12782>

- Walton, A. G., Welbury, R. R., Thomason, J. M., & Foster, H. E. (2000). Oral health and juvenile idiopathic arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)*, 39(5), 550-555. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.5.550>
- Wang, J., Schipper, H. M., Velly, A. M., Mohit, S., & Gornitsky, M. (2015). Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radical Biology & Medicine*, 85, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.005>
- Waterhouse, P. J., Thomason, J. M., Fitzgerald, J. F., Foster, H. E., Steen, I. N., & Welbury, R. R. (2005). The dental attitudes, knowledge and health practices of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 6(4), 202-208. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426120>
- Wedderburn, L. R., & Woo, P. (1999). Type 1 and type 2 immune responses in children: their relevance in juvenile arthritis. *Springer Semin Immunopathol*, 21(3), 361-374. <https://doi.org/10.1007/BF00812262>
- Weiss, J. E., & Ilowite, N. T. (2007). Juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 33(3), 441-470. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.07.006>
- Welbury, R. R., Thomason, J. M., Fitzgerald, J. L., Steen, I. N., Marshall, N. J., & Foster, H. E. (2003). Increased prevalence of dental caries and poor oral hygiene in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 42(12), 1445-1451. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg395>
- Wenneberg, B., Kjellberg, H., & Kiliaridis, S. (1995). Bite force and temporomandibular disorder in juvenile chronic arthritis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 22(8), 633-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1995.tb01061.x>
- Wigdorowicz-Makowerowa, N., Grodzki, C., Panek, H., Ma, T., Plonka, K., & Palacha, A. (1979). Epidemiologic studies on prevalence and etiology of functional disturbances of the masticatory system. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 41(1), 76-82. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(79\)90361-5](https://doi.org/10.1016/0022-3913(79)90361-5)
- Wilson, A., De Vries, N., Van de Putte, L., & Duff, G. (1995). A tumour necrosis factor alpha polymorphism is not associated with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 54(7), 601-603. <https://doi.org/10.1136/ard.54.7.601>
- Xavier, A. F., Moura, E. F., Azevedo, W. F., Vieira, F. F., Abreu, M. H., & Cavalcanti, A. L. (2013). Erosive and cariogenicity potential of pediatric drugs: study of physicochemical parameters. *BMC Oral Health*, 13, 71. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-13-71>

- Xu, L. Y., Zhang, W. M., Xia, M., & Cao, L. F. (2016). Potential effects of interleukins on the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics and Neonatology*, 57(5), 396-401. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.010>
- Yılmaz Şaştım, Ç., Gürsoy, M., Könönen, E., Kasurinen, A., Norvio, S., Gürsoy, U. K., & Doğan, B. (2021). Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clinical Oral Investigations*, 25, 1117-1126. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03411-4>
- Yoon, A. J., Cheng, B., Philipone, E., Turner, R., & Lamster, I. B. (2012). Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(5), 434-440. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01866.x>
- Yu, J. J., Ruddy, M. J., Wong, G. C., Sfintescu, C., Baker, P. J., Smith, J. B., Evans, R. T., & Gaffen, S. L. (2007). An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood*, 109(9), 3794-3802. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-010116>
- Zaripova, L. N., Midgley, A., Christmas, S. E., Beresford, M. W., Baildam, E. M., & Oldershaw, R. A. (2021). Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 19(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00629-8>
- Zeft, A. S., Prahalad, S., Schneider, R., Dedeoglu, F., Weiss, P. F., Grom, A. A., Mix, C., & Pope Rd, C. A. (2016). Systemic onset juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(5), 946-952. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27607024>
- Zeggini, E., Thomson, W., Kwiatkowski, D., Richardson, A., Ollier, W., Donn, R., & British Paediatric Rheumatology Study, G. (2002). Linkage and association studies of single-nucleotide polymorphism-tagged tumor necrosis factor haplotypes in juvenile oligoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 46(12), 3304-3311. <https://doi.org/10.1002/art.10698>
- Zenobia, C., & Hajishengallis, G. (2015). Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000*, 69(1), 142-159. <https://doi.org/10.1111/prd.12083>

- Zian, Z., Bouhoudan, A., Mourabit, N., Azizi, G., & Bennani Mechita, M. (2021). Salivary cytokines as potential diagnostic biomarkers for systemic lupus erythematosus disease. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8847557>
- Zifer, S. A., Sams, D. R., Potter, B. J., & Jerath, R. (1994). Clinical and radiographic evaluation of juvenile rheumatoid arthritis: report of a case. *Special Care in Dentistry : Official Publication of The American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 14(5), 208-211. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.1994.tb01133.x>



9. ÖZGEÇMİŞ

10. BİLİMSEL FAALİYETLER

Makale

Durmus, B., Sezer, B., Tugcu, N., Caliskan, C., Bekiroglu, N., & Kargul, B. (2021). Two-year survival of high-viscosity glass ionomer in children with molar incisor hypomineralization. *Medical Principles and Practice : International Journal of The Kuwait University, Health Science Centre*, 30(1), 73–79. <https://doi.org/10.1159/000508676>

Sezer, B., Tuğcu, N., Çalışkan, C., Durmuş, B., & Kargül, B. (2022). Assessment of dental fear in children with molar-incisor hypomineralization. *Journal of Stomatology*, 75(2), 107-114. <https://doi.org/10.5114/jos.2022.117389>

Sezer, B., Tuğcu, N., Çalışkan, C., Durmuş, B., Kupets, T., Bekiroğlu, N., Kargül, B., & Bourgeois, D. (2022). Effect of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate and calcium glycerophosphate on incisors with molar-incisor hypomineralization: A cross-over, randomized clinical trial. *Bio-medical Materials and Engineering*, 33(4), 325–335. <https://doi.org/10.3233/BME-211371>

Tugcu, N., Sezer, B., Caliskan, C., Durmus, B., & Kargul, B. (2022). Changes in oral health-related quality of life after treatment of molar incisor hypomineralisation using Glass Hybrid Restorations. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 72(10), 1977–1982. <https://doi.org/10.47391/JPPMA.3848>

Bildiri (Poster veya Sözel)

Cansu Caliskan, Basak Durmus, Betul Sozeri, Evaluation of Dental and Periodontal Health in a Group of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis -28th Congress of the IAPD-Virtual | 10-13 June, 2021 (Poster sunum)

Cansu Caliskan, Berkant Sezer, Basak Durmus, Osteogenesis İmperfektalı Çocuk Hastanın Rehabilitasyonu: Bir Olgu Sunumu 1. Uluslararası Koruyucu Dis Hekimliği Kongresi, Erzurum, Mart 2018 (Poster Sunum)

Cansu Caliskan, Ali Recai Menten, Fazla Dişı Bulunan Akondroplazili Çocuk Hastanın Ortodontik Tedavi ile Rehabilitasyonu-26. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi, Antalya, Ekim 2019 (poster sunum)

Amelogenezis İmperfektalı Çocuk Hastanın Rehabilitasyonu: Bir Olgu Sunumu-25. TDB Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, İstanbul, Eylül 2019



11.EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı



Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Dental ve Periodontal Durumların Klinik ve Biyokimyasal olarak Değerlendirilmesi

2. KATILIMCI SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 117'dir.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre hastalığınızın takibi için hastaneye geldiğiniz gün 1 gündür. Toplamda 1 gün.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Juvenil idiyopatik artrit ya da juvenil kronik artrit olarak da bilinen çocukluk dönemi iltihaplı eklem romatizması bu dönemde sık rastlanılan iltihabi hastalıklardan biridir. 16 yaş ve altındaki çocukları etkileyen ve 6 haftadan fazla süren eklem tutulması ve iltihaplanmasıdır. Bu hastalığın hem kendisi hem de kullanılan ilaçlar nedeniyle başka sorunlar ortaya çıkabilir, bunlardan biri ağız ve diş sağlığıyla ilgili komplikasyonlardır. Hastalığın seyrinde artan iltihabi bazı belirteçler diş eti hastalığının da ilerlemesine de neden olabilmektedir. Eklem iltihaplanması nedeniyle çene hareketleri sınırlı olduğundan ağız sağlığı bakımında zorluklar yaşanır. Ağız açıklığında kısıtlılık, dolayısıyla ağız hijyeninin yeterli olarak sağlanamamasıyla çürük oluşumda artış görülen komplikasyonlardan birisidir. Bu nedenle hastaların özellikle diş hekimlerinin sıkı kontrolü altında olmaları gerekmektedir. Yine hastalığın gerek teşhis gerek şiddetinin değerlendirilmesinde çocuklardan periyodik olarak kan alımı çocuğu psikolojik açıdan rahatsız eden bir durumdur. Günümüzde serum değerlendirmesi kadar kesinlik gösterecek başka yöntemler araştırılmaktadır. Bunlardan biri de vücut sıvısı tükürüktür.

Bu nedenle çalışmamızın amacı, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne JİA nedeniyle başvuran çocuklarda dişlerin ve dişlerin çevresindeki periodontal dokuların enflamatuvar değişimlerinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir. Çalışmamızda klinik durum

değerlendirmesi yapılacak ve serum, dişeti oluğu sıvısı ve tükürükte TNF- α , Total antioksidan seviyesi, S100A, IL-1 IL6, IL-17 seviyeleri karşılaştırılacaktır

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir; 5-16 yaş aralığında olmanız, medikal muayenede JİA teşhisi konulmuş son 3 aydır antibiyotik ve antienflamatuar kullanmamış olmanız gerekmektedir.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Uygulanacak Tedavi ve İşlemlerin Ayrıntısı şöyledir;

- Medikal takip, kan sonuçları istenmesi
- Ağız içi fotoğraflarının çekilmesi
- Klinik muayene ve ölçümlerin yapılması
- Tükürük ve serum örneklerinin sabah toplanması
- Ağız hijyen eğitiminin verilmesi
- Dental ve periodontal muayene yapılması.

Medikal takipleri, kan sonuçlarınızı istenecektir.

1. Öncelikli olarak sizden incelenmek üzere tükürük alınacağı için hastanemize aç olarak gelmeniz istenecektir.
2. Sonrasında hastanemizde kayıt işlemlerinizi tamamladıktan sonra, Dt.Cansu Çalışkan tarafından ağız içi muayeneniz yapılacaktır. Bu muayene sırasında ağzınızda mevcut çürükler, eksik dişler, dolgular kaydedilecektir. Bu muayene standart klinik muayenede kullanılan ayna, son yardımıyla diş ünitesinde yapılacaktır.
3. Ağız içi plak miktarı, dişetinizde mevcut kanamanın şiddeti, diş ile dişeti arasındaki cebin derinliğinin ölçümleri yapılacaktır. Bu işlemler sırasında ucunda mm ölçüm yapabilen periodontal sond kullanılacak ve ölçümler sırasında sondun hafif basıncını hissedebilirsiniz.
4. Tükürük toplarken ağzınızda tükürüğünüzü toplayıp bir kerede elinizdeki cam huni yardımıyla plastik tüpe tükürmeniz istenecektir.

5. Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilmediğini fark

ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz taktirde formu imzalayınız.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız

Dr. Başak Durmuş

Dt. Cansu Çalışkan



Ek 3. Klinik Değerlendirme Formu

Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Dental ve Periodontal Durumların Klinik ve Biyokimyasal olarak Değerlendirilmesi

Klinik Araştırma Formu

Doktor:

Hasta Adı Soyadı-Yaşı:

Tarih:

Cinsiyet:

Sistemik Hastalık :

JİA Tanı alma zamanı: Yeni tanı 3-6 Ay kontrol

Dental , Periodontal ve TME Durum Değerlendirilmesi;

Klinik Muayene (CAST indeks)

17	16	15	14	13	12	11

55	54	53	52	51

85	84	83	82	81

47	46	45	44	43	42	41

21	22	23	24	25	26	27

61	62	63	64	65

71	72	83	74	75

31	32	33	34	35	36	37

- 0.Çürük lezyonu yoktur.
- 1.Fissür sealant varlığı
- 2.Restorasyon varlığı
- 3.Çürüğe bağlı minerede renk değişimi, mine çürüğü
- 4.Dentin çürüğü, dentinden yansıma veya kavitasyon yok
- 5.Derin dentin çürüğü, kavitasyon var.
- 6.Pulpaya ulaşan çürük varlığı ya da sadece kök parçaları mevcut
- 7.Fistül varlığı
- 8.Dış çürüklerine bağlı çekilmiş diş varlığı
- 9.Diğer(

Plak İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	V
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	P
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	L
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	V

0: Plak yok

1: Çıplak gözle gözlenemeyen, ancak sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı

2: Dişeti bölgesinde inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle izlenir

3: Yumuşak eklenti fazladır, kalınlığı gingival sulkusu doldurur (Silness ve Loe, 1964).

Gingival İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	V
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	P
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	L
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	V

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem var sondalamada kanama yok

2: Orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak, kırmızı, ödemli, sondalamada kanama var.

3: Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanama var (Loe ve Silness, 1963).

Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	V
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	P

Ek 4. Anket Formu

- Diş Fırçalama Sıklığı

Günde 2 kere ☐ Günde 1 kere ☐ Haftada 3-4 kez ☐ Nadiren ☐ Hiç ☐

- Diş Macunu

1450ppm 1000ppm 500ppm Florsuz

- Fırça Türü

Manuel Otomatik

- Diş hekimine gitme sıklığı

senede 2 senede 1 şikayetimin olduğunda hiç

- Gitme nedeni

kontrol ağrı diğer

- Molar ilişkisi;

Sınıf I ☐ Sınıf II ☐ Sınıf III ☐

- Yüz profili

Konveks ☐ Konkav ☐ Düz ☐

Ağız açma mesafesi cm:

Tme ağrısı

Var Yok

Deviasyon/Defleksiyon/Hiçbiri

Eklem hareketinde ses

Var Yok

Kas ağrısı

Var Yok