



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİ ÇÜRÜĞÜ OLAN
ÇOCUKLARDA TÜKÜRÜK İNTERLÖKİN-32,
İNTERLÖKİN-10, İNTERLÖKİN-6 VE TÜMÖR NEKROZ
FAKTÖR-ALFA SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ecem AKINAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sultan KELEŞ

AYDIN-2021

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİ ÇÜRÜĞÜ OLAN
ÇOCUKLARDA TÜKÜRÜK İNTERLÖKİN-32,
İNTERLÖKİN-10, İNTERLÖKİN-6 VE TÜMÖR NEKROZ
FAKTÖR-ALFA SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ecem AKINAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sultan KELEŞ

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **DHF-21003** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

AYDIN-2021

KABUL VE ONAY SAYFASI

Çocuk Diş Hekimliği Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşğıdaki jüri tarafından ‘Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi’ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:20/10/2021

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Sera DERELİOĞLU	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Faköltesi	
Tez Danışmanı	Doç. Dr. Sultan KELEŞ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Faköltesi	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Bahar Melis AKYILDIZ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Faköltesi	

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini her daim içtenlikle aktaran, anlayış ve hoşgörüsüyle her konuda desteğini hissettiğim, özverili tavrıyla bana yol gösteren değerli danışman hocam Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Sayın Doç. Dr. Sultan KELEŞ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bana yardımcı olan ve yol gösteren, akademik hayattaki tavrını her daim örnek aldığım değerli hocam Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Kadriye Görkem ULU GÜZEL ve Sayın Dr. Öğretim Üyesi Bahar Melis AKYILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günlerimde yanımda olan ve her konuda bana destek olan çok değerli arkadaşlarım Dt. İnci ÖZTÜRK, Uzm. Dt. Zülal ÇOBAN ŞALVARLI'ya,

Her daim yanımda hissettiğim, birlikte çok şey paylaştığımız, tez sürecimin her aşamasında emeği olan biricik eşim Dt. Mehmet Ali AKINAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen ADÜ Pedodonti ailesine,

Hayatım boyunca sevgi, anlayış ve desteklerini her daim yanımda hissettiğim, sonsuz emekleri ile beni bu günlere getiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum; annem Tülay GÜR, babam Kemal GÜR ve kardeşim Erim GÜR'e

en içten duygularıyla minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diş Çürüğü.....	3
2.3. Erken Çocukluk Dönemi Çürüklerinin Etiyolojisi	7
2.4. Erken Çocukluk Dönemi Çürüklerinde Risk Faktörleri	7
2.4.1. Diş Fırçalama Sıklığı	9
2.4.2. Flor Kullanımı	9
2.4.3. Şekerli Gıda Tüketme Sıklığı	10
2.4.4. Asitli İçecek Tüketme Sıklığı	10
2.4.5. Yatmadan Önce Gıda Tüketimi	11
2.4.6. Anne Sütü Alım Süresi	11
2.5. Tükürük	12
2.5.1 Tükürük Toplama Yöntemleri	13
2.5.2. Tükürükteki Çürük Biyobelirteçleri	14
2.6. Sitokinler	14
2.6.1. İnterlökin-32 (IL-32)	15

2.6.2. İnterlökin-10 (IL-10)	16
2.6.3. İnterlökin-6 (IL-6)	16
2.6.4. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)	17
2.7. Çürük Varlığının Tespitinde Tükürüğün Biyokimyasal Analizinin Önemi	17
2.8. Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Ölçüm (ELISA)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Etik Onay	19
3.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Seçimi	19
3.3. Ağız içi Muayene.....	20
3.3.1. Diş Çürüklerinin Değerlendirilmesi	20
3.3.2. Plak İndeksi (PI)	21
3.3.3. Gingival İndeks (GI).....	21
3.4. Tükürük Örneklerinin Toplanması	22
3.5. IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi	22
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
4.1. Demografik Bulgular	25
4.2. Klinik Bulgular	25
4.3. Grupların Beslenme ve Oral Hijyen Alışkanlıklarının Karşılaştırılması.....	26
4.4. Biyokimyasal Bulgular	27
4.4.1. Grupların Tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α Seviyeleri.....	27
4.4.3. Receiver Operating Characteristic (ROC) Eğrisi	30
4.4.3.1. İnterlökin 32 ROC Eğrisi.....	31
4.4.3.2. İnterlökin 10 ROC Eğrisi.....	32
4.4.3.3. İnterlökin-6 ROC Eğrisi	33
4.4.3.4. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α) ROC Eğrisi.....	34

4.4.2. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu	35
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR.....	44
EKLER	66
Ek 1. Etik Kurul Toplantı Kararı	66
Ek 2. Etik Kurul Toplantı Kararı – Önemli Değişiklik Formu.....	67
ÖZ GEÇMİŞ.....	68



KISALTMALAR

%	: Yüzde
<	: 'den küçüktür
>	: 'den büyüktür
µl	: Mikrolitre
°C	: Santigrat derece
AAPD	: Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Birliği
CPI	: Toplum Periodontal İndeks
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAPD	: Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Birliği
EÇÇ	: Erken Çocukluk Çağı Çürüğü
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Ölçüm
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDI	: Uluslararası Diş Hekimliği Federasyonu
Gİ	: Gingival İndeks
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmüoglobulin
IAPD	: Uluslararası Çocuk Diş Hekimliği Derneği
IL	: İnterlökin
LIF	: Lösemi Baskılayıcı Faktör
MS	: Mutans Streptococci
NK4	: Doğal Katil Hücre Transkripti 4
PI	: Plak İndeksi
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ELISA tekniğinin şematik olarak gösterimi (227,228).....	18
Şekil 2. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki IL-32 seviyeleri.....	28
Şekil 3. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki IL-10 seviyeleri.....	29
Şekil 4. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki IL-6 seviyeleri.....	29
Şekil 5. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki TNF- α seviyeleri.	30
Şekil 6. IL-32 için ROC eğrisi	31
Şekil 7. IL-10 için ROC eğrisi	32
Şekil 8. IL-6 için ROC eğrisi	33
Şekil 9. TNF- α için ROC eğrisi.....	34

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Örneklerin saklandığı -80°C'lik derin dondurucu.....	22
Resim 2. (a) Kromojen A ve B solüsyonu eklendikten sonra plaka görüntüsü (b) Absorbans ölçümü öncesi plaka görüntüsü	23
Resim 3. Absorbans değerlerini ölçen mikropilaka spektrofotometresi	23



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çocuklarda diş çürüklerinin ağız sağlığı ve genel sağlık üzerine etkisi (33).	3
Tablo 2. Ülkemizdeki ve diğer bazı ülkelerdeki EÇÇ prevalansları (49,50).	4
Tablo 3. Plak indeksi sınıflaması	21
Tablo 4. Gingival indeks sınıflaması	22
Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve klinik parametreleri	25
Tablo 6. Çalışma gruplarının klinik parametrelerinin karşılaştırılması	25
Tablo 7. Grupların beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının karşılaştırılması	27
Tablo 8. Kontrol grubu ve EÇÇ grubundaki hastaların tükürüklerindeki IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin karşılaştırılması	28
Tablo 9. IL-32 için ROC analizi sonuçları.....	31
Tablo 10. IL-10 için ROC analizi sonuçları	32
Tablo 11. IL-6 için ROC analizi sonuçları.....	33
Tablo 12. TNF- α için ROC analizi sonuçları.....	34
Tablo 13. Erken çocukluk çağı çürük hastalarında inflamatuvar sitokinler (IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α), dmft ve dmfs arasındaki korelasyon analizi.	35

ÖZET

ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİ ÇÜRÜĞÜ OLAN ÇOCUKLARDA TÜKÜRÜK İNERLÖKİN-32, İNERLÖKİN-10, İNERLÖKİN-6 VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Akınal E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti
Uzmanlık Tezi, Aydın, 2021**

Amaç: Erken çocukluk dönemi çürüğü (EÇÇ), bebek ve küçük çocuklarda gözlenen, hızlı ilerleyen enfeksiyöz bir hastalıktır. Çocuklarda çürük riskinin belirlenmesi, ileride oluşması muhtemel çürüklerin önlenmesi açısından çok önemlidir. Tükürükteki sitokinlerin çürük riskindeki rolü merak edilen güncel bir konu olaya devam etmektedir. Bu çalışmanın ana amacı, erken çocukluk dönemi çürüğü olan hastaların tükürüklerindeki interlökin-32 (IL-32), interlökin-10 (IL-10), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) seviyelerinin değerlendirilmesidir. Bununla beraber, erken çocukluk dönemi çürüklerinin, hastaların oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya yaşları 36 ay ile 71 ay arasında değişen dişlerinde çürük bulunan (n=28 çocuk) ve çürük bulunmayan (n=28 çocuk), toplam 56 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerine, çocuklarının beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarını değerlendiren anket formu uygulandı. Hastaların çürük durumları, dmft (süt dişlerinde çürük, çürük nedeniyle çekilmiş ve dolgulu diş diş/yüzey sayısı) ve dmfs indekslerine göre değerlendirildi. Bununla beraber, hastaların periodontal sağlıkları, plak indeksi ve gingival indeks kullanılarak belirlendi. Hastaların tükürük örneklerindeki IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ELISA ile ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: EÇÇ grubu ile kontrol grubu arasında çalışmada değerlendirilen oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları, plak indeksi ve gingival indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). EÇÇ grubunun tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu ($p< 0,001$). ROC eğrisi, EÇÇ tanısı için bu sitokinlerin optimum duyarlılığını ve seçiciliğini ortaya koyarak iyi birer tanı kriteri olabileceklerini göstermiştir. Tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α

seviyeleri ile dmft ve dmfs değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$). Tükürük örneklerindeki IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma, EÇÇ'li çocuklar ve çürüksüz çocuklarda tükürük IL-32 seviyesini gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde, EÇÇ'li çocukların tükürüklerinde saptanan yüksek IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri, bu sitokinlerin EÇÇ gelişiminde rol aldığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Erken çocukluk dönemi çürükleri, interlökin-6, interlökin-10, interlökin-32, tükürük, tümör nekroz faktör-alfa



ABSTRACT

EVALUATION OF SALIVA INTERLEUKIN-32, INTERLEUKIN-10, INTERLEUKIN-6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA LEVELS IN CHILDREN WITH EARLY CHILDHOOD CARIES

**Akinal E. Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Dentistry, Pediatric Dentistry
Master Thesis, Aydın, 2021**

Objective: Early childhood caries (ECC) is a rapidly progressive infectious disease observed in infants and young children. Determining the risk of caries in children is very important in terms of preventing possible future caries. The role of cytokines in saliva in carrying risk, remains a topic of interest. The main aim of this study was to determine the levels of interleukin-32 (IL-32), interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the saliva of patients with early childhood caries. In addition, it is aimed to evaluate the relationship between early childhood caries and oral hygiene and nutritional habits of the patients.

Materials and Methods: A total of 56 patients aged between 36 months and 71 months with dental caries (n=28 children) and without caries (n=28 children) were included in this study. A questionnaire evaluating the nutritional and oral hygiene habits of their children was applied to the parents of the patients included in the study. Caries status of the patients were evaluated according to dmft (number of caries in primary teeth, number of teeth/surfaces extracted and filled due to caries) and dmfs indices. In addition to this, the periodontal health of the patients was determined using the plaque index and the gingival index. IL-32, IL-10, IL-6 and TNF- α levels in the saliva samples of the patients were measured by ELISA. Obtained data were analyzed statistically.

Results: There was no statistically significant difference between the oral hygiene and nutrition habits, plaque index and gingival index values evaluated in the study between the ECC group and the control group ($p>0.05$). The salivary IL-32, IL-10, IL-6 and TNF- α levels of the ECC group were found to be statistically significantly higher than the control group ($p<0.001$). The ROC curve showed that these cytokines could be good diagnostic criteria by demonstrating the

optimum sensitivity and selectivity for the diagnosis of ECC. A statistically significant positive correlation was observed between salivary IL-32, IL-10, IL-6 and TNF- α levels and dmft and dmfs values ($p < 0.05$). A statistically significant positive correlation was found between IL-32, IL-10, IL-6 and TNF- α levels in saliva samples ($p < 0.05$).

Conclusion: This is the first study to show salivary IL-32 levels in children with ECC and without caries. Within the limitations of this study, the high levels of IL-32, IL-10, IL-6 and TNF- α detected in the saliva of children with ECC reveal that these cytokines may play potential role in the pathogenesis of ECC.

Key words: Early childhood caries, interleukin-6, interleukin-10, interleukin-32, saliva, tumor necrosis factor-alpha



1. GİRİŞ

Diş çürüğü kronik, multifaktoriyel ve enfeksiyöz bir hastalık olup, sanayileşmiş ülkelerdeki çocukların %60-90'ını ve dünya çapındaki yetişkin nüfusun tamamını etkileyen yaygın bir ağız hastalığıdır (1). Yetmiş bir aylık ve daha küçük çocuklarda birden fazla kaviteli veya kavitesiz çürük lezyonu, çürüğe bağlı diş kaybı veya herhangi bir süt dışında dolgulu diş yüzeyinin varlığı erken çocukluk dönemi çürüğü (EÇÇ) olarak tanımlanır. Çalışmalar, okul öncesi çocuklar arasında EÇÇ'nin %67,3'lük bir oran ile çok yaygın olduğunu göstermiştir (2,3). EÇÇ, çok sayıda biyolojik, psikososyal ve davranışsal risk faktörüne sahiptir. Oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları gibi diş sağlığını etkileyen davranış şekilleri çocuğun erken yaşamında yerleşmekte olup çocukluk döneminde olduğu kadar gençlikte de kalıcı olmaktadır (4,5).

Diş çürüklerinin teşhisinde sıklıkla klinik, görsel ve/veya radyografik yöntemler kullanılmaktadır ancak inflamatuvar elemanlar, moleküler seviyede teşhisi mümkün kılmak için keşfedilmemiş bir yöntem olarak kalmıştır (2,3). Diş çürükleri ve periodontitis gibi yüksek prevalanslı oral hastalıkların takip edilmesinde yararlanılan kanıtlar sınırlı olmakla birlikte tükürük, toplanmasının kolay olması ve kolay depolanabilmesi ile non-invaziv bir tanı aracı olarak görülmektedir (6).

Tükürük, ağız boşluğunun sağlığı için gerekli olan organik ve inorganik bileşenlerden oluşan karmaşık bir vücut sıvısıdır. Tükürük esas olarak üç çift büyük tükürük bezinden, yani parotis bezlerinden, submandibular ve sublingual bezlerden ve oral submukozada bulunan çok sayıda küçük tükürük bezinden kaynaklanmaktadır (7). Bileşiminde % 99,5 su, % 0,3 protein ve % 0,2 inorganik ve eser maddeler bulunmaktadır (8). Tükürük, remineralizasyon yoluyla diş minesini iyileştirme, düşük plak pH'ını nötralize etme, gıda artıkları, mikroorganizmalar ve şeker konsantrasyonunu seyreltme, antibakteriyel özellikleri gibi çeşitli mekanizmalarla dişleri koruyan, insan vücudunun doğuştan gelen savunma sistemlerinden biridir (9,10). Diş hekimliğinde birincil amaç ağız sağlığının korunması ve çürük veya periodontitis gibi ağız hastalıklarının önlenmesidir (11). Bu hastalıklar, ağız boşluğunun tüm yüzeylerinde gelişebilen oral biyofilmlere dayanmaktadır (12,13). Tükürük konak koruması için gerekli olan çeşitli faktörleri içermektedir, bu nedenle diş çürüklerinin teşhisi için önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (14).

Tükürük analizleri, diş hekimliğinde oral hastalıkların araştırılmasının yanı sıra tükürük tamponlama kapasitesi ve bakteriyel içeriğinin ölçümü ile çürük riskinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (6). Tükürüğün yapı ve fonksiyonları geleneksel biyokimyasal yöntemler (jel elektroforezi, ELISA, kapiller elektroforezi, mass spektrometresi ve immunoassay yöntemler) ile incelenebilmektedir (8).

Sitokinler, bağışıklık sistemi ve inflamatuvar süreç açısından önemlidir (15). Literatürde sitokinlerin, oral yumuşak dokulardaki enflamasyonun patogenezi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). EÇÇ'li çocuklarda çoğunlukla diş pulpasının bakteriyel tutulumunu işaret eden bir ağrı şikâyeti görülmektedir. Diş pulpası, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), İnterlökin-10 (IL-10), İnterlökin-12 (IL-12) ve Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α)'yı içeren bir sitokin dizisi salgılamaktadır (17). Sitokinlerin diş çürüğünün başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu gösteren az sayıda çalışma bulunmakla birlikte diş çürüklerinin patogenezindeki rolü net değildir (18,19).

Yapılan literatür taramasında erken çocukluk dönemi çürüğü olan çocuklarda tükürükteki IL-32 seviyeleri ile EÇÇ'nin ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmadığı görülmüştür. Bu çalışma, erken çocukluk dönemi çürüğüne sahip çocuklarda tükürükteki IL-32 seviyelerini değerlendiren ilk çalışma olacaktır. Bununla beraber, EÇÇ ile oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Çürüğü

Diş çürükleri, kalsifiye dokuların yıkımı veya lokalize çözünmesiyle sonuçlanan, en yaygın önlenabilir çocukluk hastalıklarından biridir (20). Ağız sağlığının yanı sıra genel sağlığı da sıklıkla etkilemektedir (Tablo 1). Çürüklerin ağız sağlığına ve genel sağlığa etkisinin şiddeti, lezyonların başladığı yaşa, derinliğine ve yerleşim bölgelerine bağlı görülmektedir (21,22). Çürükler erken evrelerinde durdurulabilir ve potansiyel olarak tersine çevrilebilir ancak genellikle kendi kendini sınırlamaz ve uygun bakım olmazsa dişte ciddi doku harabiyeti görülebilir (23).

Tablo 1. Çocuklarda diş çürüklerinin ağız sağlığı ve genel sağlık üzerine etkisi (24).

Fiziksel	Enfeksiyon ve apse oluşumuna bağlı ağrı ve rahatsızlık
	İşlemsel ağrı riskiyle birlikte girişimsel diş tedavileri
	Daimi dişlerin gelişimlerinin duraksaması
	Gelecekteki ağız sağlığı üzerinde olumsuz etkiler
	Gelecekteki ortodontik sorunların görülme riski ile beraber oklüzal gelişimde duraksama
	Yetersiz besin alımı nedeniyle büyümede gecikme
	Uyku bozukluğu
	Kronik sağlık sorunları olan çocuklarda özel problemler
Psikolojik ve duygusal	Diş hekimi korkusu ve endişe
	Kendini beğenmenin azalması
	Estetiğe veya konuşma güçlüğüne bağlı diğer çocuklar tarafından zorbalığa maruz kalmak
Davranışsal	Davranış yönetim sorunları
	Diş bakımı için düzenli kontrol eksikliği
Sosyal	Günlük işlevsellikte engellenme
	Başkalarının önünde yemek yerken veya konuşurken utanma

Çocuklarda görülen çürük prevalansı, kültür, ırk, beslenme şekli, oral hijyen alışkanlıkları, sosyoekonomik durum, yaşam tarzı, yaşanılan bölge ve ülke gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (25). Türkiye’de 2004 yılında yapılan bir araştırmada, 5 yaşından küçük çocuklarda

çürük görülme sıklığı %69,8 olarak tespit edilmiştir (26). İngiltere’de yapılan benzer bir çalışmada ise bu oran %39,4 olarak belirlenmiştir (27). Türkiye için bu oran, DSÖ’nün 2000 yılı hedefi olan ‘5 yaş altındaki çocuklardan en az %50’sinde çürük bulunmaması’ hedefinin çok altındadır (21). Türkiye’de 5 yaş altı çocukların çürük prevalansının, Avrupa ülkelerinden fazla olması, bebeklikten itibaren koruyucu uygulamalar ile diş çürüğünden korunmanın mümkün olduğu gerçeğinin göz ardı edildiğini göstermektedir. Ayrıca bu gruptaki beş çocukta birinin dmft skorunun 7 ve üzerinde olması, diş çürüğünün sıklığı kadar şiddetine de dikkat edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (26). Bununla birlikte, batı ülkelerinde diş hekimine gitme sıklığı yılda 4,5 iken ülkemizde 0,9 olarak belirtilmiştir (28). Bu durumun ülkemizdeki çocuklarda çürüklerin erken teşhis edilememesine neden olarak çürük şiddetinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir.

Diş çürüklerinin küresel sıklığı ve dağılımının karşılaştırılması, çalışmadan çalışmaya farklılık gösteren tanı kriterleri nedeniyle net olarak yapılamamaktadır (23,29–31). Ancak son yıllarda birçok gelişmiş ülkede, daimi dişlerdeki çürük prevalansında ve şiddetinde bir düşüş olduğu görülmüştür (21,32–36). Yüksek gelir seviyesine sahip ülkelerdeki bu yaygın düşüşe rağmen, dünya çapında birçok çocuk ve yetişkinde hala yüksek oranda çürük oluşumu görülmektedir (37–40).

Ülkemizdeki ve diğer bazı ülkelerdeki EÇÇ prevalansları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. Ülkemizdeki ve diğer bazı ülkelerdeki EÇÇ prevalansları (41,42).

Ülke	Prevalans Değeri (%)
Kanada	% 50-80
Kuzey Amerika	% 11-72
Türkiye	% 40,7-69,8
Amerika	% 50,5
Brezilya	% 46,1
İran	% 19,5-44
İsviçre	% 11,7
Almanya	% 9,3

Bebekler ve küçük çocuklarda diş çürüğünün kendine özgü bir özelliği bulunmaktadır. Bu durumu açıklamak için ilk kullanılan tanımlar, etiolojinin emzirme alışkanlıklarındaki yanlışlara odaklanmış olmasıyla ilgilidir. Geçmişte ‘biberon çürüğü’, ‘biberon sendromu’ gibi terimler kullanılırken günümüzde ‘erken çocukluk dönemi çürüğü’ terimi kullanılmaktadır (24). EÇÇ, yetmiş bir aylık ve daha küçük çocukta, birden fazla kaviteli veya kavitesiz çürük lezyonu, çürüğe bağlı diş kaybı veya dolgulu diş yüzeyinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (43). EÇÇ, Dünya genelinde çocukların %60 ila %90'ını etkileyen, çocukluk döneminin en yaygın görülen hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (44).

EÇÇ'nin yaşa bağlı daha virulatif, daha şiddetli formu tanımlanmıştır. Bu tanıma göre 3 yaşından küçük çocuklarda herhangi bir düz yüzey çürüğü belirtisi, 3 yaşındaki bir çocukta dört veya dörtten fazla çürük, 4 yaşındaki bir çocukta beş veya beşten fazla çürük, 5 yaşındaki bir çocukta altı veya altıdan fazla çürük varlığı durumu ‘şiddetli EÇÇ’ olarak ifade edilmektedir (43). Şiddetli EÇÇ, popülasyonun genelini etkileyen bir hastalık olsa da, sosyoekonomik durumu düşük, şeker içeriği yüksek diyet ile beslenen ve anneleri düşük eğitim seviyesine sahip bebeklerde ve çocuklarda görülme olasılığının 32 kat fazla olduğu belirtilmiştir (45–48). EÇÇ, hem süt hem de daimi dişlenmede yeni çürük lezyon riskinin artması, hastaneye yatış ve acil servis ziyaretlerinde artış, yüksek tedavi maliyetleri, öğrenme yeteneğinin azalması ve ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinin azalması gibi sonuçlar doğurabilmektedir (20,48–55).

EÇÇ'deki çürük lezyonlarının tipik özelliği, tükürük akışının az olmasına bağlı üst kesici dişlerde çürük lezyonu varlığıdır. Bunun aksine, alt kesici dişler ana tükürük bezlerinin kanal ağızlarına yakın olması ve biberondaki sıvının içeriğinden dil ve biberonun başlığı sayesinde etkilenmemesi nedeniyle çürük oluşumuna karşı korunmaktadır (56). Yaşı daha büyük okul öncesi çocuklarda ise en çok etkilenen yüzeyler süt azı dişlerinin okluzal yüzeyleri ve birinci süt azıların distal yüzeyleridir (4,57).

EÇÇ varlığı ile süt ve sürekli diş dizisinde karşılaşılabilecek çürük gelişimi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (58,59). Oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları gibi diş sağlığını etkileyen davranış şekilleri, çocuğun erken yaşamında yerleşir ve çocukluk döneminde olduğu kadar gençlikte (4,5) de devam eder. Wendt ve ark. (60), 3 yaşındayken dişlerinde çürük bulunan çocukların, 3 ila 6 yaş arasında dmft değerinin 4,5 olduğunu, başlangıçta hiç çürüğü bulunmayan çocuklarda ise aynı dönemde bu oranın 0,9 olduğunu bildirmişlerdir. Alm ve ark. (61), EÇÇ'li çocukların 7-12 yaş aralığına geldiklerinde, tedavi ihtiyacının başlangıçta hiç çürüğü olmayan çocuklara kıyasla üç buçuk kat fazla olduğunu göstermişlerdir.

Diş çürükleri ile çocuğun zayıf gelişimi arasında bir bağlantı olduğu farklı mekanizmalar ile gösterilmeye çalışılmaktadır (62). İlk mekanizma, tedavi edilmemiş diş çürüklerine bağlı olarak ağrı, beslenme problemleri, oklüzyon bozuklukları, fiziksel gelişim yetersizliği ve psikolojik sorunların ortaya çıkmasıdır (63). Yiyecek seçimlerinde kısıtlama, öğün kaybı, şiddetli çürüklerle birlikte görülebilen kilo kaybı ve gelişim geriliğinin nedenleri olarak gösterilmektedir (22,64,65). Yapılan bazı çalışmalarda şiddetli EÇÇ'si olan çocukların, çürüksüz çocuklardan daha zayıf beslenme alışkanlığına sahip olduğu belirlenmiş ve çürük varlığının çocuğun büyümesinde ve kilo alımında yavaşlama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65–72). Bununla beraber, diş çürüklerinin tedavi edilmesinin büyümeyi anlamlı derecede artırıp artırmadığına dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır (64,73–76). Alkarimi ve ark. (75), diş tedavilerinin yapılmasının ardından çocukların antropometrik ölçümlerinde anlamlı değişiklik görmediklerini bildirmişlerdir. Buna rağmen çocukların gülüşlerinden, iştahlarından ve genel olarak dişlerinden daha memnun olduklarını rapor etmişlerdir. Malden ve ark. (77) genel anestezi altında diş tedavileri yapılan küçük çocukların ağız sağlığına bağlı yaşam kalitelerinin arttığını rapor etmişlerdir.

İkinci mekanizma, çürüğün dolaylı olarak çocuğun bağışıklık, endokrin ve metabolik yanıtlarında değişikliklere neden olmasıdır. Diş ağrısı ve pulpa enfeksiyonları, yavaş uyku dalgasını bozan endokrin tepkileri etkilemekte ve büyüme hormonlarında boy ve kiloyu etkileyen dengesizliklere yol açmaktadır (62).

Uluslararası Diş Hekimliği Federasyonu (FDI), EÇÇ'nin birçok ülkede okul devamsızlığının ana nedenlerinden biri olduğunu bildirmiştir (78). EÇÇ'li çocuklarda ağrı ile birlikte derin çürüklerin varlığı, uyku bozukluğu, konsantrasyon problemleri, oyun veya okuldaki çalışmalarında aksamaya neden olabilmekte, öfke ve huzursuzluk ile birlikte duygusal stresi tetikleyebilmektedir (20,22,79–81). Yapılan çalışmalarda ağız ve diş sağlığı kötü olan çocukların okula gitme oranlarının çürüksüz çocuklardan daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çocukların, iyi ağız sağlığına sahip çocuklardan daha düşük başarı gösterdikleri belirtilmiştir (82,83).

Çürüğe bağlı yapılan süt dişi çekimleri, hastayı akut belirtilerden uzaklaştırarak rahatlatmasına rağmen, uzun vadede olumsuz sonuçlar yaratmaktadır. Süt dişlerinin erken kaybı, diş kavsinin daralması, dişlerde yer değişikliği, devrilme ve rotasyon gibi sorunlara yol açabilmektedir (84). Fonetigi etkileyen dişlerin erken kaybı ise, normal dil gelişiminin gecikmesi veya duraksaması ile sonuçlanabilmektedir (85). Aynı zamanda estetik ve/veya fonetik sorunlar yüzünden, kendine olan saygısını olumsuz etkileyebilecek, dalga geçilen

çocuklarda sessiz bir tavır içine bürünme veya gülümsemek ve kahkaha atmaktan kaçınma riski vardır (86).

2.3. Erken Çocukluk Dönemi Çürüklerinin Etiyolojisi

Yapılan çalışmalar EÇÇ'nin karyojenik mikroorganizmalar, fermente olabilen karbonhidratlar, uygun olmayan beslenme alışkanlıklarının sebep olduğu multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. EÇÇ'nin etiyolojisinde ebeveynlerin sosyoekonomik seviyeleri, flor alım sıklığı, oral hijyen alışkanlığı da önemli yer tutmaktadır. Bununla beraber, hipoplazi gibi mine defektlerinin varlığı da lezyon gelişimini kolaylaştırmaktadır.

2.4. Erken Çocukluk Dönemi Çürüklerinde Risk Faktörleri

EÇÇ etiyolojisinde çok sayıda biyolojik, davranışsal ve sosyal risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte ebeveynlerin tutum, bilgi ve inançlarının etkisi de risk faktörü olarak kabul edilmiştir (87–89). Ağız hijyeni uygulamalarındaki eksiklikler, flor kullanımının yetersiz olması ve sosyo-ekonomik faktörler çocuklarda EÇÇ gelişiminde önemli rol oynamaktadır (63,90,91). Ebeveynlerin çürüğe elverişli diyet uygulamaları, ilk 12 ayda ortaya çıkan ve erken çocukluk dönemi boyunca devam eden bir davranıştır. Gece vakti sık sık biberon kullanarak süt ile besleme ve emzirme de EÇÇ ile ilişkilidir, ancak bu konuda kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Gece vakti biberonla beslemek, öğün aralarında sık sık şeker ilaveli atıştırmalıkların veya içeceklerin (örn. meyve suyu, mama, gazlı içecek) tüketimi çürük riskini anlamlı derecede artırmaktadır (92). Anne sütü tek başına, EÇÇ'nin asıl nedeni olarak görülmezken, yapılan in vitro çalışmalarda diğer karbonhidratlarla birlikte emzirmenin yüksek oranda karyojenik olduğu bulunmuştur (93). Öğün arası atıştırmalıkların ve şeker içeren içeceklerin sık tüketilmesi, tüketilen gıdalardaki şekerler ile karyojenik bakterilerin uzun süreli teması nedeniyle çürük riskini artırmaktadır (43). Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (AAPD), bebeklere gün boyunca meyve suyu tüketmelerine izin veren şişelerden veya kapalı kaplardan meyve suyu verilmemesini tavsiye etmiş ve %100 meyve suyu alımının 1-6 yaş arası çocuklar için günde dört ila altı onstan (yaklaşık bir çay bardağı kadar) fazla olmaması gerektiğini belirtmiştir (94). Ek olarak, süt dişi minesinin maturasyonunu henüz tamamlamamış olması nedeniyle yeni süren dişler ve mine hipoplazili dişlerde çürük gelişme riskinin daha yüksek olabildiği bildirilmiştir (43).

Streptococcus mutans'ın (SM) çürük gelişiminde özellikle de lezyonun ilk evresinde aktif rol oynadığı bilinmektedir. Sık ve uzun süreli karyojenik gıdalara maruz kalındığı durumlarda, mikroorganizmalar çoğalarak sayıları patojenik seviyelere ulaşmaktadır. Sonuçta, hızlı bir demineralizasyon ve kavite formasyonu ile birlikte şiddetli derin dentin çürükleri oluşmaktadır. (43). Bebekler için SM bulaşmasında en önemli rezervuar anneleri veya ilk bakıcılarıdır (95). Daha önceki çalışmalar, SM'nin anneden bebeğe geçişinin süt dişlerinin sürmesinden sonraki dönemde gerçekleştiğini göstermiş olsa da, yakın zamanlı çalışmalar, karyojenik bakterilerin diş sürmesinden önceki aşamada ağız içinde kolonize olabileceğini ve bazı bebeklerde bu kolonizasyonun 3 aylıkken mevcut olabildiğini göstermiştir (96).

Doğumdan sonraki bir yıl içerisinde ağızdaki mikroorganizmaların tür ve sayıları yaşla birlikte artmaya başlar ve kalıcı dişlerin sürmesine kadar stabil hale gelir (97). Doğumdan itibaren büyüme süreci boyunca, bebeğin çevresinde en sık temas ettiği kişi anne olduğundan, ilk enfeksiyonun kaynağı çoğunlukla anne olarak kabul edilmektedir (98). Araştırmacılar anne ve bebek arasında SM'ın dikey geçişinin varlığını göstermişlerdir (99,100). Tedavi edilmeyen çürüklerin bir sonucu olarak yüksek SM seviyelerine sahip annelerin bebekleri, SM seviyesi düşük annelerin bebeklerine göre daha erken bulaş riski altındadır. Aynı şekilde SM bulaşı yatay geçişle de (örneğin, bir ailenin diğer üyeleri veya kreşteki çocuklar arasında) meydana gelebilir (101). Li ve ark. (102), çocukların sezaryenle doğumda maternal mikrobiyotaya daha az maruz kalması nedeniyle MS'nin ilk edinimini hızlandırdığını varsaymışlardır. Vajinal yolla doğmuş yeni doğanlar, görece aseptik yol olan sezaryenle doğmuş bebeklere göre daha erken ve daha yoğun olarak perineumdan (vajina ve anüs) daha fazla sayıda ve çeşitte bakteri ile temas etmektedirler (102,103). Damle ve ark.nın (104) yaptıkları çalışmaya göre, annenin doğum şekli ve öpme alışkanlığı çocuklarda MS kolonizasyonu üzerinde anlamlı bir etki göstermezken, çocukların beslenme alışkanlığı, diş temizliği ve sürmüş diş sayısı ile kaşığın anne ve aile üyeleri ile paylaşılması önemli etki göstermiştir. Bu nedenle, çocuklarıyla yiyecek, içecek, mutfak eşyaları, diş fırçaları ve diğer eşyaları paylaşan anneler ve diğer aile üyeleri, çocuklarına SM bulaştırma konusunda en yüksek riske sahiptir.

Sezaryen ile doğan çocukların vajinal yolla doğan çocuklara kıyasla farklı bir oral biyofilm bileşimi sergilediği gösterildiğinden, doğum şeklinin çürük gelişimi için birkaç belirleyiciden biri olabileceği öne sürülmüştür. Bu durum sezaryen ile doğan çocukların vajinal yolla doğan çocuklara kıyasla yararlı bakteri sayısının ve tükürük mikrobiyom çeşitliliğinin daha az olduğu düşünülmektedir (87–89,105,106).

2.4.1. Diş Fırçalama Sıklığı

Çocuğun ilk dişinin sürmesi ile birlikte dişleri fırçalanmaya başlanmalıdır. Fırçalama işlemi etkili diş fırçalamanın sağlanabilmesi için 8 yaşına kadar ebeveyn kontrolünde olmalıdır (107).

Florlu diş macunu ile günlük diş fırçalamanın erken çocukluk dönemi çürüklerinin önlenmesinde etkili olduğuna dair sistematik derlemelerden elde edilen güçlü kanıtlar bulunmaktadır (108,109). Marinho ve ark.'nın (110) yaptıkları çalışmada flor içeren bir diş macunu ile günde iki kez diş fırçalamanın, günde bir kez fırçalamaya göre %14 daha az çürük oluşumu ile sonuçlandığı görülmüştür. EÇÇ oluşumunu azaltmak için diş fırçalamaya erken yaşta başlamanın ve günde iki kez florlu diş macunu ile fırçalamanın önemi birçok çalışmayla gösterilmiştir (111–113).

2.4.2. Flor Kullanımı

DSÖ, florlu diş macunu ile diş fırçalamanın küresel olarak en yaygın ve kabul gören flor kullanım şekli olduğunu ve popülasyonlardaki diş çürüğünü azaltmak için en etkili ve geçerli yol olduğunu vurgulamaktadır (114). Ayrıca flor, diş çürüklerinin önlenmesi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tanınan tek bileşiktir ancak tüm flor içeren ürünler çürük koruması için yeterli değildir (115). Çürük oluşumunun önlenmesi için tükürükte sürekli yeterli miktarda flor bulunması gerekmektedir. Ağız ortamında en az 0.02 - 0.06 ppm flor bulunmasının mine ve dentin remineralizasyonu için yeterli olduğu görülmüştür (116). Düzenli diş fırçalama eylemi her fırçalama işleminde flor rezervuarını besleyerek sabit flor salımı için potansiyel bir kaynak oluşturmaktadır (117). Bu dozlara ulaşabilmek için diş macunu içerisindeki flor konsantrasyonu da önemlidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 500 ppm flor konsantrasyonuna sahip diş macunlarının etkinliğine dair ikna edici bir kanıt olmadığı gösterilmiştir. 1450 ppm flor içeren diş macunlarında, flor içermeyen diş macunlarına göre %39 daha az çürük olduğu tespit edilmiştir (118). Uluslararası Çocuk Diş Hekimliği Derneği (IAPD) ve Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Birliği (EAPD) çocuklarda ilk dişin sürmesinden itibaren en az 1000 ppm flor içeren macun kullanımını önermektedir (119,120). En az 1000 ppm F konsantrasyonlarında flor içerikli diş macunu ile flor içermeyen macunla yapılan fırçalamanın etkinliği karşılaştırıldığında, florlu diş macunu kullanımının çürüğe karşı %31 daha fazla koruma sağladığı belirlenmiştir (121,122).

2.4.3. Şekerli Gıda Tüketme Sıklığı

Günümüzde aşırı şeker tüketiminin yaygınlaşması ve işlenmiş gıdaların tüketimindeki artış geçtiğimiz yüzyılda dental problemlerde şiddetlenmeye sebep olmuştur (123).

Araştırmalar, yıllık şeker tüketiminin kişi başına yılda 15 kg'ı (veya kişi başına günde 40 gr'ı) aştığında bu artışla doğru orantılı olarak diş çürüklerinin de arttığını göstermiştir. Şeker tüketimi yılda kişi başı 10 kg'ın (günde kişi başı yaklaşık 27 gr) altına düştüğünde, diş çürüğü seviyeleri anlamlı derecede düşmektedir (124–130). Flora yeterince maruz kalındığı durumlarda (örn: içme suyundaki flor oranının 0,7-1,0 ppm olduğu veya mevcut diş macunlarının %90'ından fazlasının flor içerdiği durumlar) şeker tüketiminin güven aralığı artmaktadır. Düşük çürük seviyesine sahip ülkelerde, bir günde kişi başına 40 ila 55 gram arasında şeker tüketildiği görülmüştür (131). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Beslenme Rehberliği Uzman Danışma Grubu, günlük serbest şeker tüketiminin, toplam kalorinin %5'i ile sınırlandırılması gerektiğini belirtmektedir (119,123).

Okul öncesi çocuklarının ağız hijyeni sırasında işbirlikçi olmayan davranışları, ebeveynler tarafından diş plağının mekanik olarak etkili şekilde kaldırılmasını engelleyebilmektedir (132). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda çocukların fermente edilebilir karbonhidrat tüketimini azaltmak EÇÇ oluşumunun önlenmesi için önemlidir (133).

2.4.4. Asitli İçecek Tüketme Sıklığı

Meyve suları, gazlı ve bazı gazsız içecekler, bazı bitki çayları, sirke içeren gıdalar asit kaynağı olabilmektedirler. Çoğu alkolsüz içeceğin pH'ı 2 ila 4 arasında olup yüksek oranda asidiktir. Minenin kritik pH değeri 5,5'tir ve bu nedenle dişler pH'ı düşük olan bu içeceklerden gelen asitlere maruz kaldığında demineralizasyona duyarlı hale gelmektedirler (131,134). Araştırmalar, asitli içeceklerin tüketiminin diş çürüğü insidansı ve prevalansı ile pozitif ilişkisi olduğunu göstermiştir (135–138). Bowen ve ark. (137) inek sütü, anne sütü, bal, asitli içecek ve sukrozun karyojenitesini karşılaştırmış ve asitli içeceklerin en yüksek karyojeniteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. ABD'de yapılan araştırmalarda erken çocukluk dönemindeki çocukların %56-85'inin günde en az 1 tane gazlı içecek tükettiği görülmüştür (139). Stabholz ve ark. (140) 10-18 ay boyunca okulda her gün portakal suyu içen çocukların eksfoliye süt dişlerini incelemiş ve dişlerin hafif demineralizasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Klinik araştırmalar, asitli içeceklerin tüketilmesinin ağız sıvılarının pH'ını anlamlı derecede

düşürdüğünü göstermiş ve bu durumun en şiddetli şekilde greyfurt suyu ile gerçekleştiğini bildirmiştir (141). İn vitro çalışmalar diş minesinin kolaya maruz kaldıktan sonraki 1 saat içinde demineralize olduğunu göstermiştir ancak bu durum süt veya peynir tüketimi ile tersine çevrilebilmektedir (142,143).

2.4.5. Yatmadan Önce Gıda Tüketimi

Dişleri çürüklerden koruyan doğal koruyucu faktörler bulunmaktadır. Bu koruyucu faktörlerden biri tükürüğün miktarı ve yapısıdır. Tükürük miktarının gece azalmasına bağlı olarak dişler çürüğe karşı savunmasız hale gelmektedir. Bu yüzden yatmadan önce gıda tüketimi ile çürükler arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır (144–146). Bununla birlikte anne sütü ve mamanın diş çürüğü oluşturma potansiyelleri birbirinden farklıdır. Anne sütü dinamik bir besin olmakla birlikte günün farklı saatlerinde farklı içeriklere sahiptir. Bu anlamda anne sütünün özellikleri gece ile gündüz arasında değişiklik göstermektedir. Sütün içeriğindeki en önemli karbonhidrat laktozdur. Sabahları su yoğunluğu ve laktoz oranı yüksek olan anne sütünde bu oranlar akşama doğru azalmaktadır. Gece saatlerinde ise laktoz değeri en düşük seviyededir. Akşam saatlerinde sütün %90'ını oluşturan su miktarı azalmakta ve yağ oranı artmaktadır. Yağlı sütün bebek için ayrıca önemi bulunmaktadır. Çürüklerden sorumlu olan laktozun gece saatlerinde az bulunmasının yanı sıra anne sütünde bulunan laktoferrin, immünoglobulin A (IgA), IgG seviyelerinin ve yüksek pH'ın çürükleri engellemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca anne sütü içeriğindeki kalsiyum ve fosforla dişleri etkin bir biçimde güçlendirmektedir (147). Bununla beraber çürük riskini arttıran diğer faktörlerin varlığında, bebeğin gece emzirilmesi çürük oluşumunu kolaylaştırabileceğinden, emzirme sonrası diş ve diş etlerinin temizlenmesi önerilmektedir (43). Emzirme esnasında süt memeden bebeğin boğazına doğru çekilip, göllenmeden yutulmaktadır. Bebek biberon ile beslendiğinde ise emzirmeden farklı olarak, (mama) sütün ağız içinde göllenmesi ve buna bağlı çürük yapma potansiyelinin artması söz konusudur (148).

2.4.6. Anne Sütü Alım Süresi

Diş çürüğü, yüksek şekerli diyet ve kötü ağız hijyeni arasındaki ilişki literatürde geniş bir yer tutmaktadır (149,150). Bununla birlikte emzirmenin bir risk faktörü mü yoksa EÇÇ'ye karşı koruyucu bir faktör mü olduğu konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar EÇÇ oluşumunda anne sütü ile beslenme süresinin ve şeklinin risk faktörü oluşturmadığını

gösterirken (151–153) bazı çalışmalar 1 yaşından sonra (154–157) ve bazıları da 1 yaşından sonra günde 7 defa ve daha fazla emzirmenin (158) EÇÇ riskini arttırabileceğini ileri sürmektedir.

Anne sütünde bebeklerin sağlıklı çene yapısı ve dişlere sahip olması için gereken bütün sıvı, protein ve diğer besin öğeleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 6 aydan uzun anne sütü alan bebeklerde, bebek, anne sütünü memeden emerken çene kaslarını biberon ile olduğundan daha fazla çalıştırdığı için çene gelişimi ve diş dizilimi ilişkileri sağlıklı gelişmektedir (159). DSÖ, yaşamın ilk 6 ayı boyunca yalnızca anne sütü ile beslenmeyi, ardından 2 yıl veya daha uzun süre uygun tamamlayıcı gıdalarla emzirmeye devam edilmesini önermiştir (160). Cui ve ark. (155), diş çürükleri için emzirmenin koruyucu etkisinin sadece 2010'dan sonra yayınlanan çalışmalarda görülmekle birlikte anne sütünün karyojenitesinin in vivo olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmadığını bildirmişler ve emzirmenin hiç anne sütü almayanlara kıyasla yeterli anne sütü alan çocuklarda çürüğe karşı korunmayı destekleyen bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır. Ek olarak, sistematik bir derlemede Tham ve ark. (157), 12 aya kadar emzirmenin artmış çürük riski ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, 12 aydan uzun süre (süt dişlerinin çoğunun sürdüğü zaman) emzirilen çocuklar, gece emzirmesi, diyetle karyojenik yiyecek ve içeceklerin eklenmesi ve/veya yetersiz ağız hijyeni gibi faktörlerle birleştiğinde daha yüksek çürük riski sergilemiştir. Bu durum, Victora ve ark. (161) tarafından, emzirmeye çocuğun yaşamının daha uzun süreleri boyunca devam edilmesinin tek dezavantajı olarak belirtilmiştir.

2.5. Tükürük

Tükürük ağız içindeki farklı salgı bezlerinin salgıları, yiyecek ve içecek artıkları, mikroorganizmalar ve oral epitelin deskuamasyonundan kaynaklanan hücrelerin oluşturduğu karışık bir vücut sıvısıdır. Renksiz ve kokusuzdur, 6,6–7,1 pH aralığında nötr bir yapıya sahiptir (162). İçeriğinin %99'undan fazlası su olmasına rağmen tükürük, iyonlar, münler, enzimler, antimikrobiyal proteinler ve immünoglobulinlerin yanı sıra nötrofiller gibi immün hücreler içermektedir (163,164). Ek olarak tükürük, virüsler, mantarlar ve bakterileri de içermektedir. Bunlar arasında oral kommensal bakterilerin, konakçı tepkilerinin modülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (165). Sağlıklı bir ortamda denge içinde olan mikroorganizmalar çürük oluşum sürecinde patojen mikroorganizmaların baskın olduğu bir floraya dönüşmektedir. Bu mikroorganizmalar ve ürünleri ile birlikte diyet bileşenlerinin tümü tükürükte

bulunabildiğinden, tükürük, çürüğe sebep olan üç faktörü (mikroorganizmalar, diyet ve konakçı duyarlılığı) bir arada izlemek için elverişli bir ortam oluşturmaktadır. Tükürüğün ölçülebilir özellikleri, diş çürükleri için potansiyel biyolojik belirteçlerdir. Bu tükürük biyobelirteçleri, diş çürüklerinin tahmini, teşhisi, prognozu ve yönetimi amacıyla kullanılabileceği gibi terapötik rejimlerin sonucunun değerlendirilmesi için de kullanılabilir (166).

2.5.1 Tükürük Toplama Yöntemleri

Tükürük uyarılmamış (dinlenme) veya uyarılmış koşullar altında toplanabilir. Tükürük akışı çeşitli ajanlar tarafından uyarılabilmektedir. Bunun için en sık tat ve çiğnemeyi uyarıcı ajanlar kullanılmaktadır. En sık kullanılan uyarıcılar parafin mumu, lastik bantlar, sakız ve sitrik asittir. Buna karşılık, uyarılmamış tükürük, belirgin bir stimülasyon kaynağı olmadan toplanan tükürük olarak tanımlanır (167).

Uyarılmamış tükürüğü toplamak için farklı yöntemler mevcuttur. Kullanılan yöntem ne olursa olsun, tükürük toplamadan önce ağzın deiyonize su ile iyice çalkalanarak tükürük ağzının boşaltılması ve ağız içindeki artıkların uzaklaştırılması sağlanmalıdır. Hastadan gözleri açık bir şekilde ve başı hafifçe öne eğik konumda 5 dakika orofasiyal hareketleri en aza indirecek şekilde rahatça oturması istenmelidir. Beş dakika tükürük toplamak için yeterli bir süredir. Tükürük toplanması için kullanılan en yaygın teknikler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (167):

- Akıtma yöntemi: Tükürük, bir huni ile test tüpüne alt dudaktan damlamasına izin verilerek toplanmaktadır.
- Tükürme yöntemi: Tükürüğün ağız tabanında birikmesine izin verilerek her 60 saniyede test tüpüne tükürme işlemiyle toplanmaktadır.
- Sakşın yöntemi: Tükürük, tükürük emici veya aspiratör ile ağız tabanından sürekli olarak bir test tüpüne aspire edilerek toplanmaktadır.
- Sürüntü (emici) yöntemi: Tükürük, ana bezlerin açıklıklarından ağza yerleştirilen bir swab, pamuklu rulo veya gazlı bez sünger ile emilerek toplanmaktadır.

Bu tükürük toplama yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (168), sakşın ve sürüntü yöntemlerinin bir dereceye kadar stimülasyon ve değişkenlik getirdiği ve bu nedenle uyarılmamış tükürük toplama için tavsiye edilmediği, sürüntü yönteminin en az güvenilir olduğu bulunmuştur. Akıtma ve tükürme yöntemi, uyarılmamış tükürük hakkında tekrarlanabilir ve güvenilir yöntemler olarak öne çıkmaktadır.

2.5.2. Tükürükteki Çürük Biyobelirteçleri

Henüz başlangıç seviyesindeki çürüklerin teşhisi için klinik, görsel ve/veya radyografik yöntemler yetersiz ve yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Tükürüğün ölçülebilir özellikleri, diş çürükleri için potansiyel biyolojik belirteç olmaktadır. Klinikte, tedavi kararlarını kolaylaştıracak kanıta dayalı tükürük kitleri kullanılması, diş çürüklerinin bulaşıcı sürecini teşhis edebilme, önleyebilme ve prognozunu belirleyebilmede yardımcı olacaktır. Biyobelirteçler, vücudun fizyolojik durumu hakkında bilgi sağlayabilmektedir. Güvenilir ve tekrarlanabilir biyobelirteçler moleküler imza olarak adlandırılır ve risk değerlendirmesi, tanı, prognoz ve hastalığın izlenmesinde kullanılabilir (14). Tükürük örneğinin alınması noninvaziv bir işlem olmakla birlikte oldukça kolaydır. Bu sebeple tükürük, diş çürüklerinin tahmini, teşhisi, prognozu ve yönetimi için kullanılabilecek uygun bir biyobelirteçtir (166).

Tükürüğü biyolojik sıvı olarak kullanmanın birçok avantajı vardır. Toplanması hızlı, kolay, ucuz ve non-invazivdir (169). Epidemiyolojik araştırmaların yanı sıra evde kullanım (tıbbi personele ihtiyaç duymadan) için de uygundur. Depolanması ve nakliyesi kolaydır, pıhtılaşmaz ve bir bireyin mevcut fizyolojik durumunu yansıtabilmektedir (170,171). Numune almak için enjektör kullanımına gerek duyulmadığından, bu işlem hastaların anksiyete seviyelerinde artışa neden olmamaktadır. Tükürükten bulaş ve perkütan yaralanma riski olmaması, hekim ve diğer sağlık çalışanları için de avantaj olarak değerlendirilmektedir (172).

Çürüklü veya çürüğe yatkın hastaları tanımlamak için gereken tükürük biyobelirteçlerinin kombinasyonu hakkında nispeten az şey bilinmektedir (173).

2.6. Sitokinler

Sitokinler immün hücreler tarafından üretilmekte olan hücresel iletişimde rol oynayan çözünür faktörlerdir (174). Enflamasyonda, yara iyileşmesinde, tamir ve rejenerasyonda rol oynayan sitokinler makrofajlar, B lenfositler, T lenfositler, mast hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler tarafından üretilmektedirler. Sitokinler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak iki grupta incelenmektedir (175).

Proinflamatuvar etkili sitokinler: TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-19, IL-21, IL-23, IL-24, IL-32, IL-33, IL-36, İnterferon-gamma (IFN-gamma), İnterferon-alfa (IFN- α), Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β), Lösemi Baskılayıcı Faktör (LIF), IL-1F8, IL-1F6, IL-1F9.

Antiinflamatuvar etkili sitokinler: IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-6, IL-11, IL-13, IL-1F1, IL-1F5, IL-1F7, IL-1F10, IFN- α , TGF- β , LIF.

Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkili sitokinler: IL-6, IFN- α , TGF- β , LIF.

Diş çürüğünün etiyolojisinde çürük mikroorganizmaların işlevi yadsınamaz olsa da, ağız boşluğunda ortaya çıkardıkları immün yanıt ve inflamatuvar tepkiler, çürük patogenezi araştırılırken daha fazla dikkat gerektirmektedir. Bağışıklık sistemi hücreleri, çürük patojen bakterileri ve ürünleri tarafından uyarılarak, konak savunmasına ve bakteriyel enfeksiyonun kontrol altına alınmasına katkıda bulunan sitokinler üretir. Sitokinler, çok çeşitli düşük ağırlıklı moleküler proteinleri temsil etmekte ve konağın bağışıklık sistemini etkileyerek inflamatuvar süreçleri kontrol etmektedir (176).

Çok sayıda araştırmacı daha önce, çürüklü bireylerin diş pulpasındaki çeşitli sitokinlerin çürük deneyimi olmayanlara kıyasla yukarı veya aşağı regülasyonunu ortaya koymuştur (177). Horst ve ark. (176), in vivo koşullarda sitokin inflamatuvar gen ekspresyonunu inceleyerek, çürük dişlerin odontoblast tabakasında yüksek seviyede düzenlenmiş sitokin genleri bulduklarını bildirmişlerdir.

Birçok çalışmada tükürükteki IL-6, IL-8, IL-1 β ve TNF- α 'nın çürük varlığında kontrol grubuna oranla anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (17,178). Gornowicz ve ark. (179), aktif çürüklü hastalardan alınan tükürük örneklerinde yüksek seviyede IL-6, TNF- α ve IL-8 seviyeleri olduğunu göstermişlerdir. Sadece çürük tecrübesi olan bireylerin tükürüğündeki IL-6, IL-8 ve TNF- α 'daki önemli artış nedeniyle değil, aynı zamanda seçicilikleri ve duyarlılıkları nedeniyle, bu sitokinler EÇÇ'de potansiyel tanısal/prognostik belirteçler olarak kabul edilmektedir (17,178,180,181).

2.6.1. İnterlökin-32 (IL-32)

Yakın zamanda tanımlanan yeni bir proinflamatuvar sitokin olan IL-32, birçok önemli biyolojik süreçte yer almaktadır. Bu sitokin, başlangıçta 'doğal katil hücre transkripti 4' (natural killer cell transcript 4 - NK4) olarak isimlendirilmiştir. IL-32, T-hücreleri, epitel hücreleri, doğal katil hücreler, monositler ve endotel hücreleri tarafından üretilabilmektedir. İmmün sistem için önemli olan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınmasını uyarır (182). Aynı zamanda dendritik hücre matürasyonunu ve aktivasyonunu sağladığı, bu hücrelerden IL-6 ve IL-12 üretimini uyardığı, Th1 ve Th17 farklılaşmasını sağladığı bilinmektedir (183). Hücre farklılaşmasını, anti/proinflamatuvar sitokinlerin üretimini

ve hücrelerin yok edilmesini (özellikle apoptozun bir parçası olarak) uyarmaktadır (184,185). IL-32'nin rinosinüzitte, Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonunda, Crohn hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda önemli bir bileşen olduğu anlaşılmıştır (186–188). Literatürde IL-32'nin periodontal hastalıklarla ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcut olmakla beraber EÇÇ ile olan ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır (189).

2.6.2. İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10, aktive edilmiş makrofajlar ve lenfositler tarafından salgılanan çok yönlü bir antiinflamatuvar sitokindir (180). İlk kez Mosmann ve ark. tarafından tanımlanmış, Th2'nin ürettiği, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eden bir sitokindir (190). İlk zamanlar Th2'ye özgü bir sitokin olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde regülatör T hücresi (Treg) ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (191). Spesifik immünolojik olayların gerçekleştirilebilmesi açısından IL-10 üretimi önem taşımaktadır (192). Direkt veya indirekt etki ile hem doğal hem de edinsel immun sistemde immün yanıtları farklı düzeylerde inhibe etmektedir (193). B hücre olgunlaşmasını ve antikör üretimini uyardığı bilinmektedir (194). Çoğulu ve ark.nın (195) 6-12 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları bir çalışmada diş çürükleri ile tükürük ve serum IL-10 konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

2.6.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 makrofajlar, monositler, B ve T lenfositler, fibroblastlar, keratinositler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri, endotel hücreleri ve mezenşimal hücrelerden sentezlenmektedir. Proinflamatuvar özelliği hipotalamusu etkileyerek oluşur. Böylece ateşe neden olur ve akut faz proteinlerinin karaciğer tarafından üretilmesini sağlar. Plazma hücrelerinin farklılaşarak Ig salgılayabilmesi için IL-6 gerekli bir sitokindir (196). Yüksek seviyelerde görülmesi; yüksek mortalite, stabil olmayan anjina, diyabet, hipertansiyon ve obezite ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (197). IL-6 üzerinde en çok çalışma yapılmış sitokinlerden biri olup, enfeksiyon varlığında serumda çok erken ortaya çıkan bir biyobelirteçtir. Fakat yarı ömrü kısadır ve enfeksiyon tedavisine başladıktan sonra 24 saatte enfeksiyon geçmese bile dolaşımdaki konsantrasyonu saptanamayacak kadar azalmaktadır (198). Birçok çalışma, IL-6'nın diş çürükleri varlığında tükürük ve serum seviyelerindeki anlamlı artışı göstermiştir (17,180,199).

2.6.4. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)

TNF- α , akut faz reaksiyonunu oluşturan, sistemik inflamasyonda rol oynayan bir hücre sinyal proteinidir ve bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesinde birincil rolü olan makrofajlar tarafından üretilmektedir (200,201). Tümörlü dokuya enjekte edildiği zaman nekroza sebep olmasından dolayı bu şekilde isimlendirilmiştir (202). TNF- α 'nın birçok ciddi ve kalıcı inflamatuvar hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek seviyelerde lösemi, otoimmün hastalıklar, myokondrial iskemi, septik şok sendromu, organ transplantasyonu reddi, romatoid artrit ve multipleskleroz gibi birçok patolojik durumla ilişki kurulmuştur (203). TNF- α , hem immün düzenleyici hem de proinflamatuvar bir sitokindir (201). İnflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10'un salınımını uyarmaktadır. Ayrıca akut faz reaktanlarında yükselme, kaşeksi ve ateş oluşumu gibi durumlara aracı olmaktadır (204). TNF- α çoğunlukla sağlıklı bireylerde saptanamazken, enflamasyon ve enfeksiyon varlığında serumda ve dokuda artmış seviyelerde görülmektedir (205). Yapılan çalışmalarda diş çürüğü bulunan çocukların tükürük TNF- α seviyesinin çürüğü bulunmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17,178).

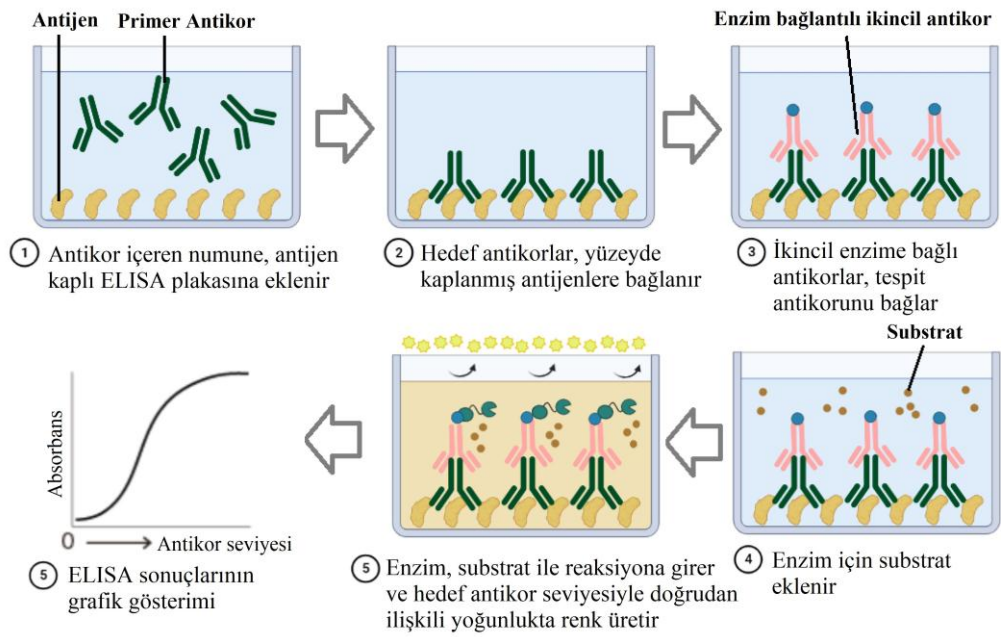
2.7. Çürük Varlığının Tespitinde Tükürüğün Biyokimyasal Analizinin Önemi

Tükürük, günümüzde biyokimyasallar, DNA, RNA ve proteinlerdeki değişikliklerden mikrobiyota yapısına kadar uzanan potansiyel bir biyolojik belirteç havuzu olarak kabul edilmektedir. Tanıda tükürüğün kullanılması, toplanmasının ve saklanması kolay olması, non-invaziv bir yöntem olması ve yüksek kaliteli DNA içermesi gibi avantajlara sahiptir. Tükürüğün, hastalığın teşhisine yardımcı olmak için yeni ve basit bir yol sağlaması nedeniyle serum veya idrar testlerinin yerini alması beklenmektedir. Ayrıca, tükürüğün bu amaçla kullanımı hastalıkları erken evrelerinde teşhis etme potansiyeline sahiptir (162).

2.8. Enzim Bağlı İmmünosorbent Ölçüm (ELISA)

Enzim Bağlı İmmünosorbent Ölçüm (ELISA), enzim bağlı bir konjugat ve enzim substratı kullanılarak elde edilen renk değişimi yoluyla antijen-antikor bağlanmasını gösteren ve biyolojik sıvılardaki moleküllerin varlığını ve konsantrasyonunu belirlemeye yarayan kantitatif analitik bir yöntemdir (206).

ELISA, karmaşık veya pahalı ekipman gerektirmeyen hassas ve spesifik bir analitik biyokimya testidir. Ancak basit olmasına rağmen birkaç adımdan oluşmaktadır. İşlem basamakları kullanılan kit prospektüsünde yazan talimatlara göre uygulanır. Genel prosedür olarak öncelikle ELISA plakası içerisindeki antijenler üzerine çalışması yapılan sıvı ilave edilmelidir. Belirtilen süre kadar beklendikten sonra yine belirtilen sayıda yıkama yapılmalıdır. Yıkamada bittikten sonra enzimle işaretli antiglobülin ilave edilmelidir. Ortamda antikorun mevcut olması durumunda antijenle birleşir ve üzerine eklenen enzimle işaretli antiglobülinleri tutar. İkinci kez yıkandıktan sonra enzimin kromojenik substratı ilave edilmelidir. Bütün basamaklar tamamlandıktan sonra meydana gelen gözle görülür renk değişimi veya floresans ile antikorun varlığı saptanabilir (Şekil 1) (206,207). Günümüzde kullanılan birçok ticari ELISA kiti yüksek standarda sahip ve otomatik olarak çalışabilmektedir. Bu sayede analizler hızlı ve doğru biçimde yapılabilmektedir. Mevcut çalışmada hastaların total tükürüklerinde araştırılan her molekülün kendine özgü ticari ELISA kitleri kullanılmıştır.



Şekil 1. ELISA tekniğinin şematik olarak gösterimi (227,228)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalına başvuran 36-71 ay yaşları arasındaki (ort 56.53 ± 10.16) 56 hasta üzerinde (28 kız ve 28 erkek) yürütülmüştür.

3.1. Etik Onay

Çalışma için, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alınmıştır (Protokol no: 2020/190). Araştırma öncesi hastaların ebeveynleri araştırma protokolü hakkında bilgilendirilerek, ebeveynlerin yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- ✓ Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalına diş muayenesi için başvuran yaşları 36-71 ay yaşları arasındaki hastalar.
- ✓ Şiddetli EÇÇ'si olan hastalar.
- ✓ Sistemik olarak sağlıklı, herhangi bir zihinsel ya da fiziksel engeli bulunmayan hastalar.
- ✓ Gingival indeks yüzdesi %10'un altında olan hastalar.
- ✓ Daha önce herhangi bir diş tedavisi görmemiş hastalar.
- ✓ Ağız içi muayene yapılması ve tükürük toplanması için uyum gösteren hastalar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- ✓ Yaşları 36-71 ay arasında olmayan hastalar.
- ✓ Sistemik olarak sağlıklı olmayan, herhangi bir zihinsel ya da fiziksel engeli bulunan hastalar.
- ✓ Daha önce herhangi bir diş tedavisi görmüş hastalar.
- ✓ Herhangi bir periodontal hastalığa sahip hastalar.
- ✓ Akut ağrı ve dentoalveoler apse ile başvuran hastalar.

Kliniğimize başvuran, yaşları 36-71 ay arasında değişen çocuklardan; erken çocukluk dönemi çürüğüne sahip 14 kız 14 erkek olmak üzere 28 çocuk, erken çocukluk dönemi çürüğüne sahip olmayan 14 kız, 14 erkek olmak üzere 28 çocuk, toplam 56 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri kaydedilmiştir. Bununla beraber, çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerinden oral hijyen ve beslenme alışkanlıklarını (diş fırçalama sıklığı, florlu diş macunu kullanımı, anne sütü ile beslenme süresi, şekerli gıda tüketme sıklığı, yatmadan önce gıda tüketimi, asitli içecek tüketme sıklığı) değerlendirmeyi amaçlayan anket formunu doldurmaları istenmiştir. Daha sonra hastaların ağız içi muayeneleri yapılmıştır.

3.3. Ağız içi Muayene

Hastaların ağız içi muayeneleri aynı hekim (E.A.) tarafından yapılmıştır. Ağız içi muayenede hastalar, diş çürüğü mevcudiyeti ve periodontal sağlık açısından değerlendirilmiştir. Hastaların periodontal değerlendirmeleri Amerikan Periodontoloji Akademisinin 2017 yılı Periodontal Hastalık Sınıflaması'na göre yapılmıştır (208). Bu amaçla 6 adet indeks diş: maksiller sağ ikinci süt azı (55), maksiller sağ birinci süt kesici diş (51), maksiller sol birinci süt azı (64), mandibular sol ikinci süt azı (75), mandibular sol birinci süt kesici diş (71), mandibular sağ birinci süt azı (84) periodontal sağlığının değerlendirilmesi için seçilmiştir. İndeks dişlerin her birinin 6 farklı yüzeyinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal / meziolingual, midpalatinal / midlingual ve distopalatinal / distolingual) plak indeksi (Pİ) (209), gingival indeks (Gİ) (210) olgu rapor formuna kaydedilmiştir. Bu değerler toplanıp, değerlendirilen diş yüzey sayısına bölünerek bireyin plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) değerleri elde edilmiştir.

3.3.1. Diş Çürüklerinin Değerlendirilmesi

Çocukların diş çürüğü durumunun değerlendirilmesi için DSÖ tarafından önerilen ve ilk olarak 1938'de Klein ve Palmer tarafından tanımlanmış olan dmft ve dmfs indeksi kullanılmıştır (211,212). Bu indeks ağızda bulunan çürük, dolgulu, çekilmiş dişlerin ve diş yüzeylerinin toplam sayılarını ifade etmektedir. dmft için en yüksek puan 20, en düşük puan 0 iken dmfs için en yüksek 88, en düşük puan 0 olarak belirlenmiştir.

Çürükleri saptamak için DSÖ tanımı kullanılmıştır (211). Buna göre, dişin pit ve fissürlerinde veya pürüzsüz yüzeylerinde lezyonlar varsa, geçici veya kalıcı restoratif materyallerle doldurulmuşsa, dolgunun etrafında sekonder çürük gelişmişse, sondun ucu proksimal yüzeylerdeki bir deliğe takılıyorsa diş çürük olarak teşhis edilmiş, aksi takdirde diş sağlıklı kabul edilmiştir.

3.3.2. Plak İndeksi (Pİ)

Plak İndeksi (Pİ), Silness ve Loe tarafından tanımlanmış, diş etiyle temas halindeki dental plağı değerlendirmeye yönelik geliştirilmiş, diş yüzeylerinde ve diş etiyle ilişkide olan dental plak kalınlığı değerlendirmeyi sağlayan bir indekstir. Sınıflandırma Tablo 3’de gösterilmiştir (210).

Tablo 3. Plak indeksi sınıflaması

Kod 0	Plak yok
Kod 1	Serbest diş eti kenarında ve dişin komşu sahalarında yapışık film tabakası varlığı (sadece boyama ajanlarıyla ya da diş yüzeyinin sondalanması ile görülebilir)
Kod 2	Diş eti kenarı üzerinde ve komşu diş yüzeyinde çıplak gözle görülebilecek yumuşak plak varlığı
Kod 3	Diş eti kenarı üzerinde ve komşu diş yüzeyinde yoğun miktarda yumuşak plak varlığı

3.3.3. Gingival İndeks (Gİ)

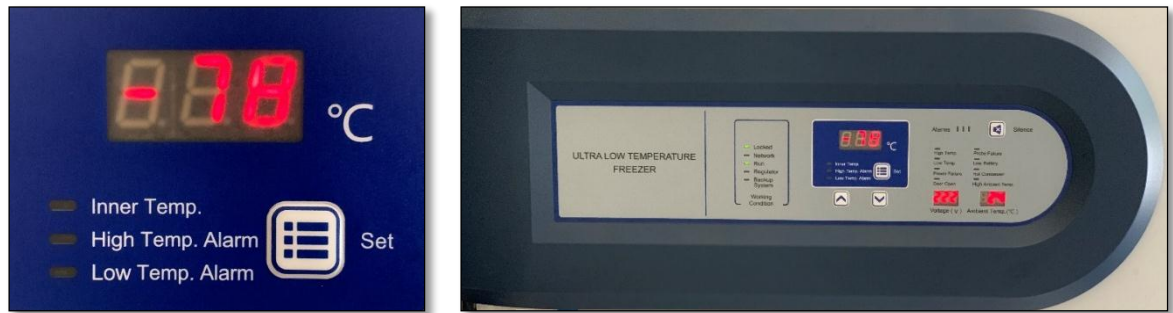
Gingival İndeks (Gİ), Silness ve Loe tarafından tanımlanmış, diş eti hastalığının kalite, şiddet ve lokalizasyon 0’dan 3’e kadar rakamlar vererek değerlendirilmektedir. Elde edilen değerler toplanıp değerlendirilen yüzey sayısına bölünerek her bir diş için ortalama gingival indeks (Gİ) değeri hesaplanmıştır. Bu değerlere göre yapılan ölçümler sonucunda gingival indeks ortalaması $\leq 0,1$ olan bireyler periodontal olarak sağlıklı kabul edilmiştir. Gingival indeks ortalaması bu değerin üzerinde olanlar gingivitis kabul edilmiştir (213). Sınıflandırma Tablo 4’te gösterilmiştir (210).

Tablo 4. Gingival indeks sınıflaması

Kod 0	Normal diş eti
Kod 1	Hafif iltihap (renkte hafif değişiklik, hafif ödem, sondalamada kanama yok)
Kod 2	Orta derecede iltihap (kızamıklık, ödem ve parlaklık, sondalamada kanama)
Kod 3	Şiddetli iltihap (bariz kızamıklık ve ödem, ülser, kendi kendine kanamaya eğilim)

3.4. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Bütün tükürük örnekleri 09.00-11:00 saatleri arasında toplandı. Ebeveynler, tükürük örneklerinin toplanmasından 2 saat öncesine kadar çocuklarının herhangi bir şey yiyip içmemeleri, sakız çiğnememeleri, fırçalama yapmamaları konusunda bilgilendirildi. Çocuklardan ağızlarını iki kez su ile çalkaladıktan 10 dk sonra, başlarını aşağı doğru eğerek ağızlarında biriktirdikleri tükürüklerini, 10 dk boyunca steril tükürük kabına bırakmaları istendi. Elde edilen tükürük örnekleri, biyokimyasal analiz gününe kadar -80°C 'de saklanmıştır (Resim 1).

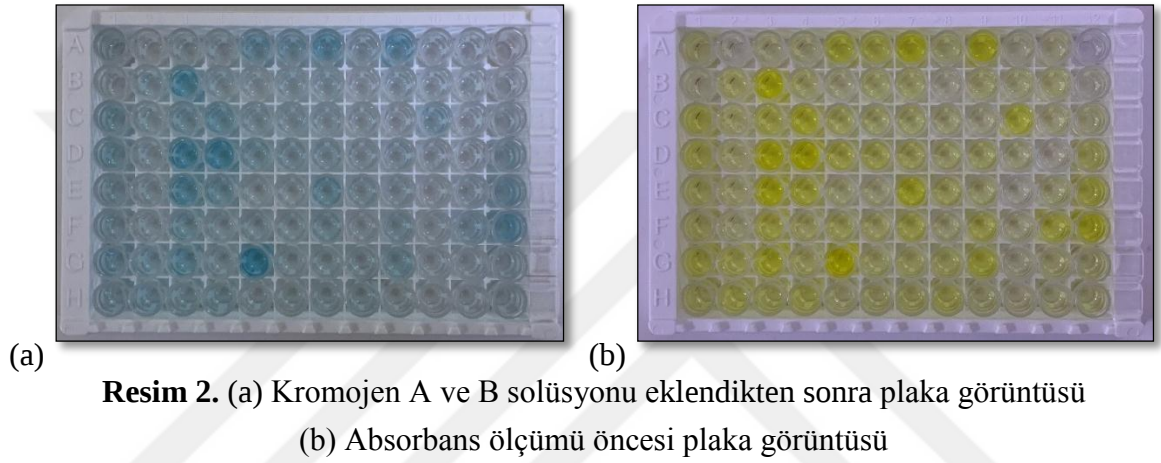


Resim 1. Örneklerin saklandığı -80°C'lik derindorucu

3.5. IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi

Analiz günü, tükürük örnekleri oda sıcaklığına getirilmiştir. Hastaların tükürük örneklerinde IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin belirlenmesi için ticari ELISA kitleri, üretici firmanın talimatları doğrultusunda işlem basamaklarına uygun olarak kullanılmıştır. Antijenlere (IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α) karşı bir monoklonal antikor, mevcut mikrotitre

şeritlerinin mikrolakaların üzerine önceden kaplanmıştır. Tükürük örnekleri 40 µl hacminde mikrolakalara yerleştirildikten sonra her biyobelirtecın antikoru 10 µl ve streptavidin-HRP 50 µl olarak eklenmiştir. Örneklerin üst kısımları yapışkan bir bantla ile kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır. 60 dakikanın sonunda bant kaldırıldıktan sonra 5 kez yıkama işlemi uygulanmıştır. Her bir mikrolakaya 50 µl substrat A solüsyonu ile 50 µl substrat B solüsyonu eklenmiş ve 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası mikrolakalara 50 µl sonlandırıcı solüsyon eklenmiş ve örneklerin renginin maviden sarıya değiştiği gözlenmiştir.



İşlemden geçmiş mikrolakalar, ELISA mikrolate okuyucuda 450 nm dalga boyunda okunarak absorbans değerleri kaydedilmiştir. Standart numunelerin birkaç dilüsyonunun antijen konsantrasyonuna karşı absorbansın grafiği çizilerek bir referans eğri elde edilmiş ve test edilen numunelerdeki antijenlerin (IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF-α) seviyeleri, standart grafiğiyle hesaplanmıştır.



Resim 3. Absorbans değerlerini ölçen mikrolaka spektrofotometresi

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Örneklem büyüklüğü Ribeiro ve ark.nın (214) çalışması referans alınarak G-power programı ile (G*Power, Franz Faul, Universität Kiel, Almanya) 0,77 etki büyüklüğünde ve %80 güçte 56 (her bir grup için 28 hasta) hasta olarak hesaplanmıştır ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,80$).

İstatistiksel analizler SPSS Statistics 22.0 (IBM, Chicago, IL.) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Biyokimyasal ve klinik değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile analiz edilmiştir. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin istatistiksel analizinde, non-parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar normal dağılıma uyan değişkenler için Student testi ve normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Whitney-U testi kullanılarak yapılmıştır. İnflamatuvar sitokinlerin, erken çocukluk dönemi çürüklerini öngörmedeki tanısal karar verdirici özelliklerinin değerlendirilmesi için MedCalc 14.8.1 paket programı (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak ROC analizi yapılmıştır. Biyokimyasal değişkenlerin optimal eşik değerleri, ROC analizi sonrasında Youden İndeksi kullanarak belirlenmiştir.

Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin varlığı Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm hipotez testleri 0.05 önem seviyesinde uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya 28'i erken çocukluk dönemi çürüğüne sahip olmayan (kontrol grubu), 28'i erken çocukluk dönemi çürüğüne sahip (EÇÇ grubu) olmak üzere 56 çocuk dahil edilmiştir. Çalışma gruplarını oluşturan bireylerin demografik özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve klinik parametreleri

	Kontrol grubu (n=28)	EÇÇ grubu (n=28)	P değeri
Yaş (ay) (ort ± ss)	54,60± 10,24	58,46± 9,88	0 ,157
Cinsiyet (Kız/Erkek)	14/14	14/14	1,000

4.2. Klinik Bulgular

Gruplarda değerlendirilen klinik parametreler, Tablo 6'da gösterilmiştir. Erken çocukluk dönemi çürüğü olmayan ve EÇÇ'si olan çocukların plak indeksi ve gingival indeks değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 6. Çalışma gruplarının klinik parametrelerinin karşılaştırılması

Klinik parametreler	Kontrol grubu (n=28)	EÇÇ grubu (n=28)	P value
dmft	0	10,5 (5-16)	<0,001
dmfs	0	19 (10-32)	<0,001
PI	0,30(0,0-0,70)	0,30(0,05-0,80)	0,233
GI	0,35(0,10-0,70)	0,41(0,02-0,80)	0,226

Klinik parametreler medyan(min-max) olarak verilmiştir.

4.3. Grupların Beslenme ve Oral Hijyen Alışkanlıklarının Karşılaştırılması

Kontrol grubu ve EÇÇ grubunun beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunun diş fırçalama sıklığı incelendiğinde, kontrol grubunda dişlerini hiç fırçalamayanların oranı %17,9 iken EÇÇ grubunda %28,6 olarak bulunmuştur. EÇÇ grubundaki hastalardan %10,7’si dişlerini iki kez fırçalarken, kontrol grubunun %28,6’sı dişlerini günde 2 ve daha fazla sayıda fırçaladıklarını belirtmişlerdir. Bununla beraber gruplar arasında diş fırçalama sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Her iki grupta da florlu diş macunu kullanan çocukların oranı %25 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların %57,1’i, EÇÇ grubundaki çocukların ise %60,7’sinin florsuz macun kullandıkları belirlenmiştir. Bununla birlikte gruplar arasında flor içeren diş macunu kullanımında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda hiç şekerli gıda tüketmeyenlerin oranı %14,3 iken günde 2 veya daha fazla şekerli gıda tüketenlerin oranı % 39,3’tü. EÇÇ grubunda hiç şekerli gıda tüketmeyen çocuklarla günde 2 ve daha fazla şekerli gıda tüketen çocukların oranı sırasıyla %17,9 ve %35,7 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında şekerli gıda tüketme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Asitli içecek tüketme sıklığı incelendiğinde kontrol grubunda hiç asitli içecek tüketmeyenlerin oranı %57,1 iken EÇÇ grubunda %78,6 olarak bulunmuştur. Günde 2 ve daha fazla asitli tüketenlerin oranı ise her iki grupta da eşit ve %3,6’dır. Gruplar arasında asitli içecek tüketiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda yatmadan önce gıda tüketen çocuklar grubun yarısını oluştururken EÇÇ grubundaki çocuklar %60,7 oranındadır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çocukların anne sütü kullanma süreleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda 6 aydan az anne sütü kullanan çocukların oranı %21,4 iken 6 aydan fazla anne sütü kullanan çocukların oranı %71,4 olarak bulunmuştur. EÇÇ grubunda ise 6 aydan az anne sütü kullanan çocukların oranı %10,7 iken 6 aydan fazla anne sütü kullanan çocukların oranı %89,3’tür. Gruplar arasında anne sütü kullanma süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. Grupların beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=28)	EÇÇ grubu (n=28)	P değeri
Diş fırçalama sıklığı			
Hiç	5 (%17,9)	8 (%28,6)	0,213
Günde 1	15 (%53,6)	17 (%60,7)	
Günde 2 ve fazla	8 (%28,6)	3 (%10,7)	
Flor içeren diş macunu kullanımı			
Macun yok	5 (%17,9)	8 (%28,6)	0,606
Florsuz macun	16 (%57,1)	13 (%46,4)	
Florlu macun	7 (%25,0)	7 (%25,0)	
Şekerli gıda tüketme sıklığı			
Hiç	4 (%14,3)	5 (%17,9)	0,850
Günde 1	13 (%46,4)	13 (%46,4)	
Günde 2 ve fazla	11 (%39,3)	10 (%35,7)	
Asitli içecek tüketme sıklığı			
Hiç	16 (%57,1)	22 (%78,6)	0,184
Günde 1	11 (%39,3)	5 (%17,9)	
Günde 2 ve fazla	1 (%3,6)	1 (%3,6)	
Yatmadan önce gıda tüketimi			
Var	14 (%50)	17 (%60,7)	0,420
Yok	14 (%50)	11 (%39,3)	
Anne sütü alım süresi			
Hiç	2 (%7,1)	0 (%0,0)	0,213
6 aydan az	6 (%21,4)	3 (%10,7)	
6 aydan fazla	20 (%71,4)	25 (%89,3)	

4.4. Biyokimyasal Bulgular

4.4.1. Grupların Tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α Seviyeleri

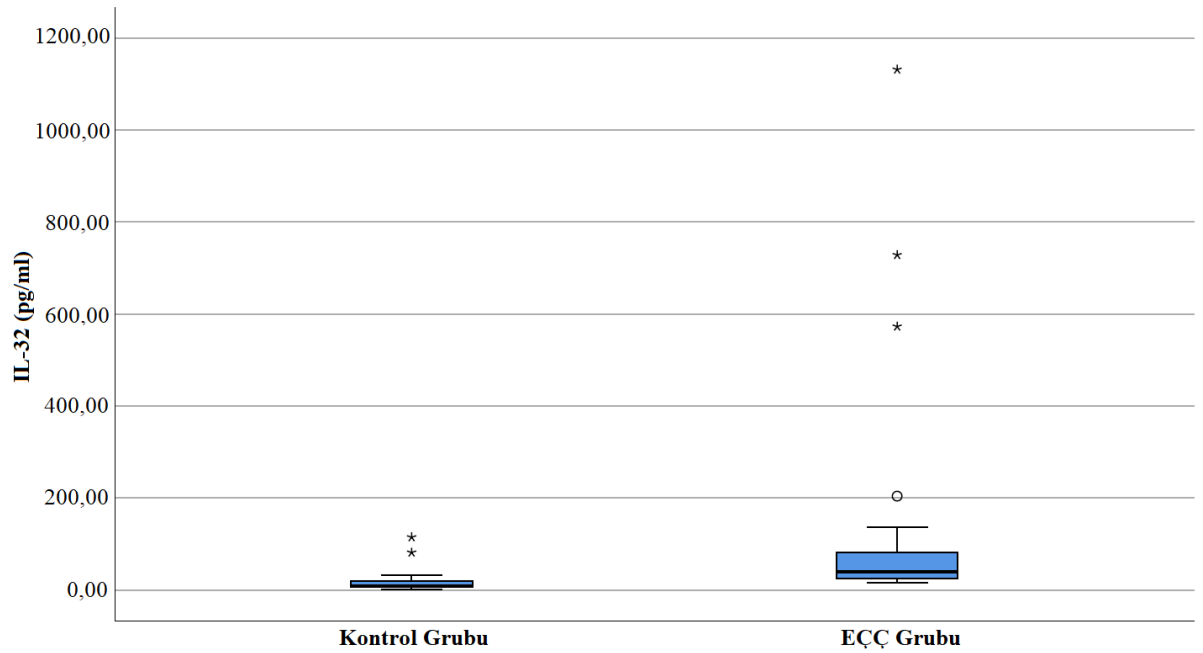
Çalışmaya dahil edilen hastaların tükürüklerindeki IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri medyan(minimum-maksimum) olarak Tablo 7’de gösterilmiştir. EÇÇ’li çocuklarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α değerlerinin daha

yüksek olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Şekil 2-5) (Tablo 8).

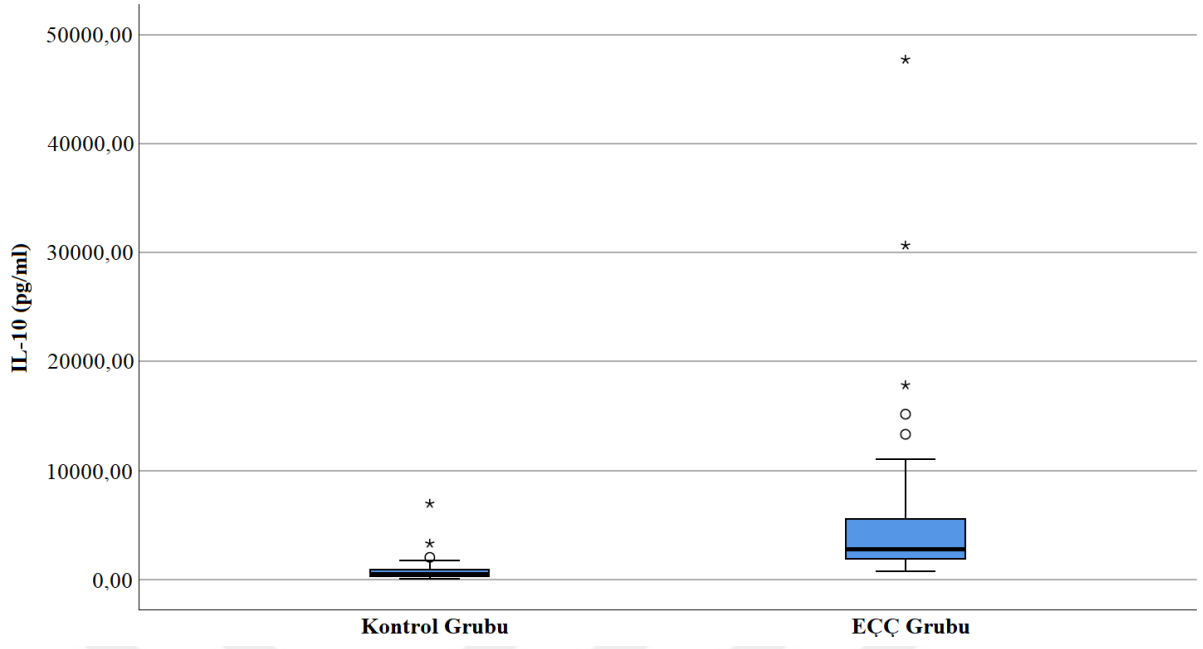
Tablo 8. Kontrol grubu ve EÇÇ grubundaki hastaların tükürüklerindeki IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=28)	EÇÇ grubu (n=28)	P değeri
IL-32 (pg/ml)	8,35(0,90-114,74)	39,33(15,67-1131,52)	<0,001
IL-10 (pg/ml)	471,84(49,54-6948,77)	2757,23(716,79-47713,63)	<0,001
IL-6 (pg/ml)	308,43(15,09-3827,27)	3069,66(533,87-55658,67)	<0,001
TNF- α (pg/ml)	30,30(4,44-268,67)	93,10(31,72-1578,29)	<0,001

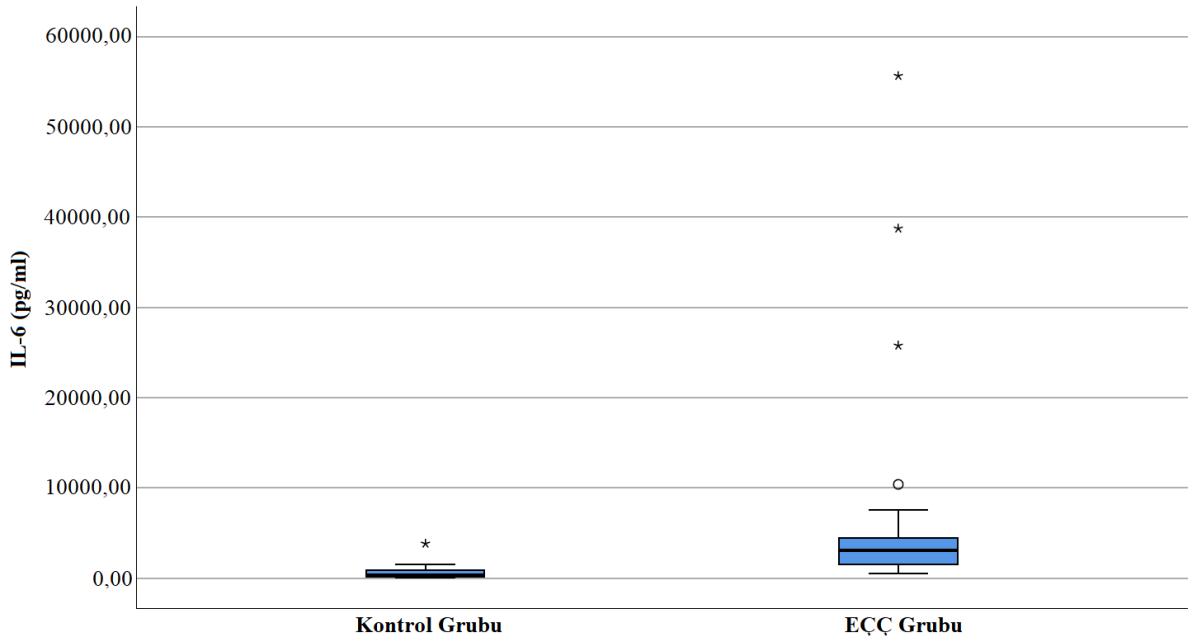
Tükürük sitokin seviyeleri medyan(minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.



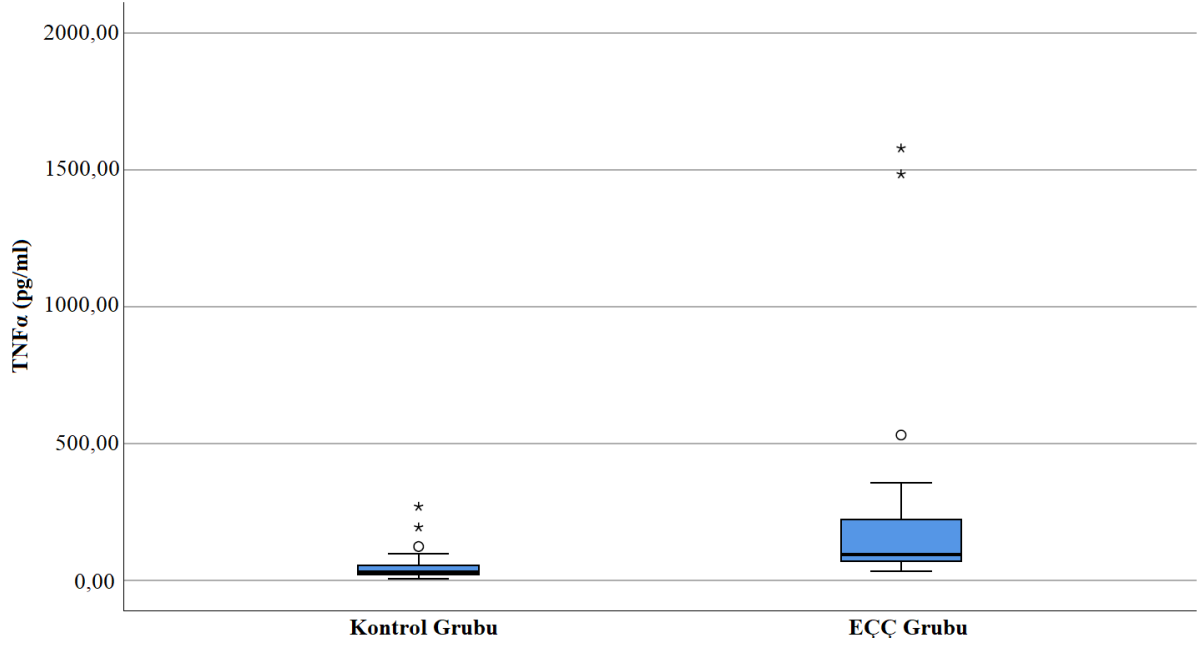
Şekil 2. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki IL-32 seviyeleri.



Şekil 3. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki IL-10 seviyeleri.



Şekil 4. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki IL-6 seviyeleri.

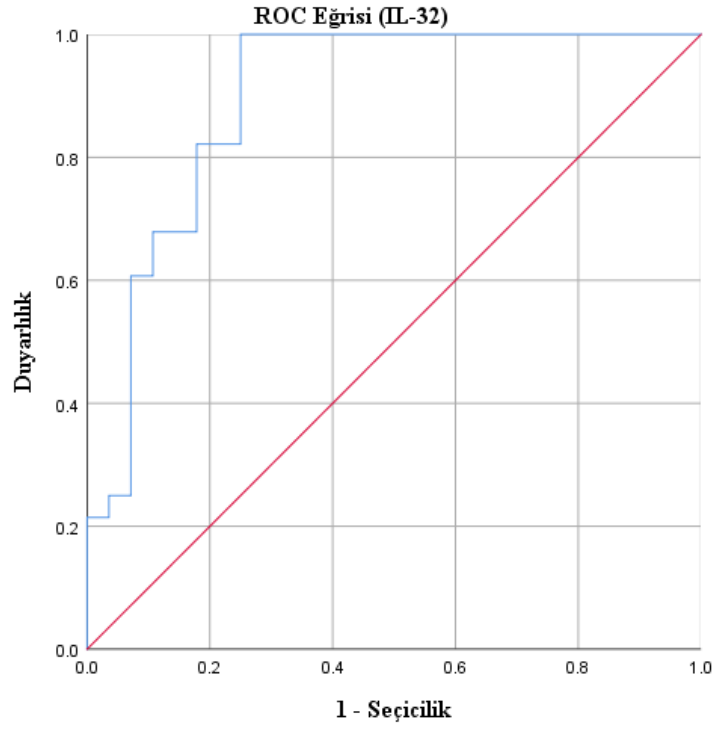


Şekil 5. Kontrol grubu ve EÇÇ grubunda tükürük örneklerindeki TNF- α seviyeleri.

4.4.3. Receiver Operating Characteristic (ROC) Eğrisi

ROC analizi ile IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α sitokinleri için iki grubu ayıracı kesme değerleri belirlenmiş, eğri altında alan (AUC) hesaplanmıştır. Değişkenlerin tanısal değerini belirlemek üzere duyarlılık, seçicilik, pozitif/negatif tahmin istatistikleri elde edilmiştir. Ayrıca bu sonuçlar kullanılarak pozitif ve negatif olabilirlik oranları hesaplanmıştır.

4.4.3.1. Interlökin 32 ROC Eğrisi



Şekil 6. IL-32 için ROC eğrisi

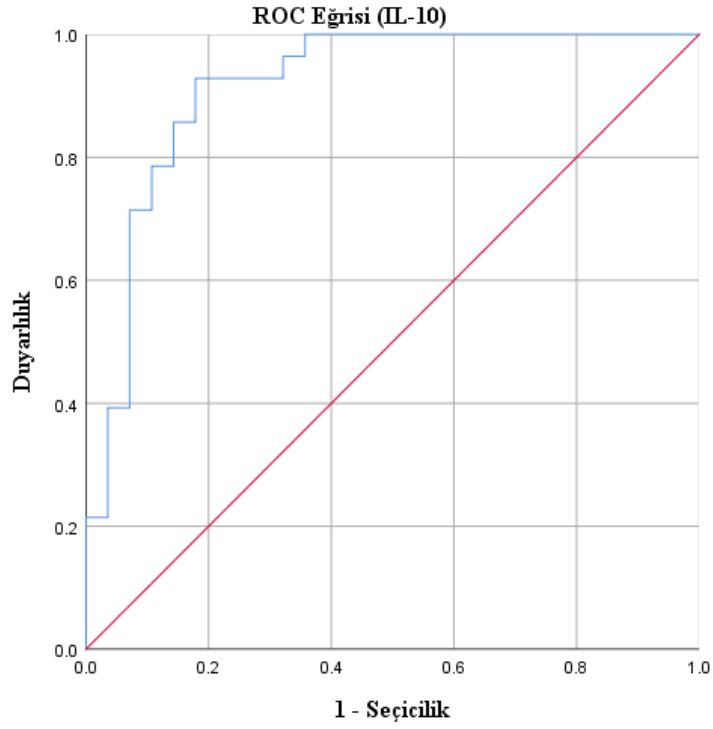
EÇÇ tanısında IL-32 için eşik değer 15,5 pg/ml alındığında duyarlılık %100, seçicilik %75, eğri altındaki alan 0,895, pozitif tahmin değeri %80, negatif tahmin değeri %100, pozitif olabilirlik oranı 4.0 negatif olabilirlik oranı 0,00 olarak bulunmuştur (Şekil 6)(Tablo 9).

Tablo 9. IL-32 için ROC analizi sonuçları

		%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	%100	87,66 -100,00
Seçicilik	%75	55,13 – 89,31
Eğri Altındaki Alan	0,895**	0,808- 0,982
Pozitif Tahmin Değeri	%80	63,06- 91,56
Negatif Tahmin Değeri	%100	83,89- 100,00
Pozitif Olabilirlik Oranı	4,00	2,11 – 7,60
Negatif Olabilirlik Oranı	0,00	

**p<0,001

4.4.3.2. Interlökin 10 ROC Eğrisi



Şekil 7. IL-10 için ROC eğrisi

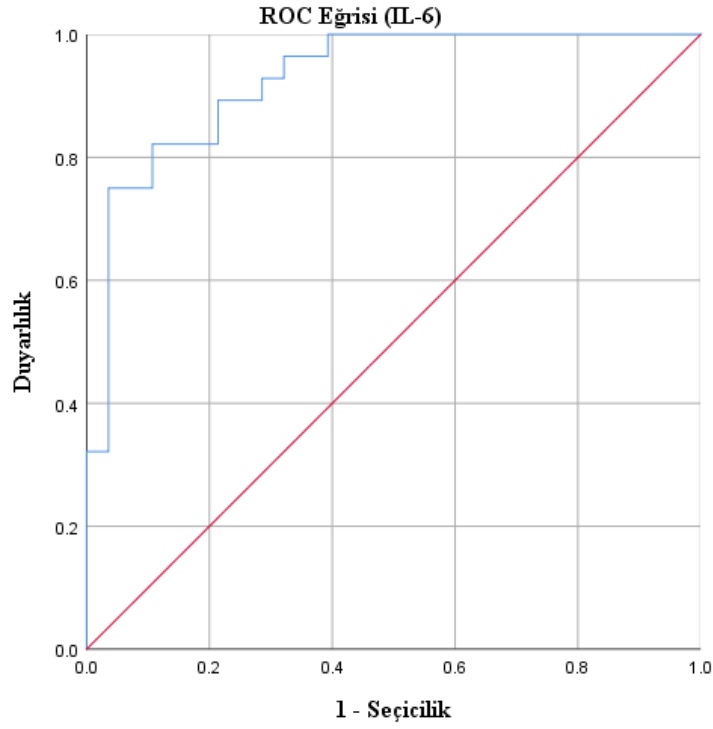
EÇÇ tanısında IL-10 için eşik değer 1000 pg/ml alındığında duyarlılık %92,86, seçicilik %82,14, eğri altındaki alan 0,916, pozitif tahmin değeri %83,87, negatif tahmin değeri %92,0 pozitif olabilirlik oranı 5,20, negatif olabilirlik oranı 0,09 olarak bulunmuştur (Şekil 7) (Tablo 10).

Tablo 10. IL-10 için ROC analizi sonuçları

		%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	%92,86	76,50– 99,12
Seçicilik	%82,14	63,11- 93,94
Eğri Altındaki Alan	0,916**	0,839-0,993
Pozitif Tahmin Değeri	%83,87	66,27 – 94,55
Negatif Tahmin Değeri	%92	73,97 – 99,02
Pozitif Olabilirlik Oranı	5,20	2,33-11,58
Negatif Olabilirlik Oranı	0,09	0,02- 0,33

**p<0,001

4.4.3.3. Interlökin-6 ROC Eğrisi



Şekil 8. IL-6 için ROC eğrisi

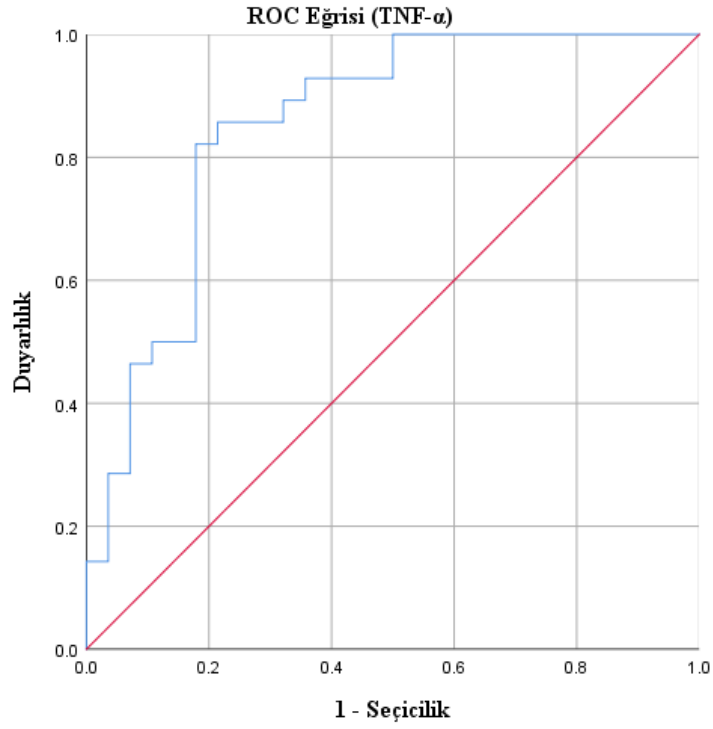
EÇÇ tanısında IL-6 için eşik değer 1320 pg/ml alındığında duyarlılık %82,14, seçicilik %89,29, eğri altındaki alan 0,926, pozitif tahmin değeri %88,46, negatif tahmin değeri %83,33, pozitif olabilirlik oranı 7,67, negatif olabilirlik oranı 0,20 olarak bulunmuştur (Şekil 8) (Tablo 11).

Tablo 11. IL-6 için ROC analizi sonuçları

		%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	%82,14	63,11- 93,94
Seçicilik	%89,29	71,77– 97,73
Eğri Altındaki Alan	0,926**	0,859–0,993
Pozitif Tahmin Değeri	%88,46	69,85–97,55
Negatif Tahmin Değeri	%83,33	65,28 – 94,36
Pozitif Olabilirlik Oranı	7,67	2,60 – 22,65
Negatif Olabilirlik Oranı	0,20	0,09 – 0,45

**p<0,001

4.4.3.4. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α) ROC Eğrisi



Şekil 9. TNF- α için ROC eğrisi

EÇÇ tanısında TNF- α için eşik değer 66 pg/ml alındığında duyarlılık %82,14, seçicilik %82,14, eğri altındaki alan 0,853, pozitif tahmin değeri 4,60, negatif tahmin değeri 0,22, pozitif olabilirlik oranı %82,14, negatif olabilirlik oranı %82,14 olarak bulunmuştur (Şekil 9)(Tablo 12).

Tablo 12. TNF- α için ROC analizi sonuçları

		%95 Güven Aralığı
Duyarlılık	%82,14	63,11-93,94
Seçicilik	%82,14	63,11-93,94
Eğri Altındaki Alan	0,853**	0,752-0,955
Pozitif Tahmin Değeri	%82,14	63,11-93,94
Negatif Tahmin Değeri	%82,14	63,11-93,94
Pozitif Olabilirlik Oranı	4,60	2,04-10,37
Negatif Olabilirlik Oranı	0,22	0,10-0,49

**p<0,001

4.4.2. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu

Klinik parametreler ile tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri arasındaki korelasyonlar Tablo 13'te gösterilmiştir. Tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile dmft değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,636$, $p=0,000$; $r=0,726$, $p=0,000$; $r=0,707$, $p=0,000$; $r=0,609$, $p=0,000$). Tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile dmfs değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (sırasıyla $r=0,618$, $0,820$; $r=0,709$, $p<0,001$; $r=0,696$, $p<0,001$; $r=0,591$, $p<0,001$). Ayrıca, tükürük örneklerindeki IL-32 ile IL-10, IL-32 ile IL-6 ve IL-32 ile TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0,826$, $p<0,001$; $r=0,906$, $p<0,001$; $r=0,820$, $p<0,001$).

Tablo 13. Klinik parametreler ve tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri arasındaki korelasyonlar

	dmft	dmfs	PI	GI	IL-32	IL-10	IL-6	TNF- α
dmft	1,000	0,991**	0,198	0,065	0,636**	0,726**	0,707**	0,609**
dmfs		1,000	0,196	0,088	0,618**	0,709**	0,696**	0,591**
PI			1,000	0,325*	0,178	0,184	0,246	0,194
GI				1,000	0,165	0,102	0,222	0,071
IL-32					1,000	0,826**	0,906**	0,820**
IL-10						1,000	0,873**	0,906**
IL-6							1,000	0,859**
TNF- α								1,000

* $p=0.05$ seviyesinde anlamlı korelasyon. ** $p=0.01$ seviyesinde anlamlı korelasyon.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 36-71 ay yaşları arasındaki EÇÇ’li çocukların tükürüklerindeki IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile birlikte oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları değerlendirilmiştir. Mevcut çalışma, EÇÇ’si olan çocuklarda tükürük IL-32 seviyelerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışma sonuçları, EÇÇ’li çocuklarda tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bununla beraber, değerlendirilen sitokinlerin EÇÇ tanısında diagnostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışma grupları arasında ebeveyn beyanına dayalı olarak değerlendirilen oral hijyen ve beslenme alışkanlıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tükürükteki sitokinler genel olarak o andaki diş çürüğünün aktivitesi ve ciddiyetini yansıtabilmektedir. Tükürük çocuklarda kolay elde edilebilen noninvaziv bir tanı aracı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürde, tükürükteki sitokin seviyelerinin diş çürükleri, baş boyun kanserleri, kardiovasküler hastalıklar, tükürük bezlerindeki enfeksiyonlar nedeniyle artabileceği gösterilmiştir (162). Tükürükle yapılan çalışmalarda farklı tükürük toplama metodları kullanılmakta olup, tükürme tekniği en sık kullanılan metoddur (168). Bu nedenle çalışmamızda uyarılmamış tükürük toplama metodlarından olan tükürme metodu kullanılmıştır.

Erken çocukluk dönemi çürükleri fonksiyonel, psikolojik ve ekonomik problemlere neden olmaktadır. Tedavi edilmemiş çürükler ağrı ve sepsis gelişimine sebep olabilir. Bunların yanı sıra hem çocukların hem de ailelerinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (215). Bu sebeple, EÇÇ’nin erken teşhis edilebilmesi ve bu sayede çürüklerin önlenbilmesi önem taşımaktadır. EÇÇ risk faktörlerinden oral hijyen alışkanlıkları değerlendirildiğinde, birçok çalışma çocukluk dönemindeki diş fırçalama sıklığı ile çürük varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Fan ve ark. (216) çürüklü ve çürüksüz 787 çocuğu değerlendirmiş ve EÇÇ’li grupta günlük diş fırçalama sıklığının daha düşük olduğunu, fırçalama sıklığı ile çürük varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Jain ve ark. (217), 1400 çocuğun katıldığı araştırmada çocuklardan %56’sının dişlerini hiç fırçalamadığını, %42’sinin günde 1 defa diş fırçaladığını bildirmişlerdir. Günde 2 defa diş fırçalayan çocuklarda fırçalamayanlara göre anlamlı olarak daha az çürük bulunduğu tespit edilmiştir. Hsieh ve ark.’ın (218), 281 okul öncesi çocukla gerçekleştirdikleri çalışmada çocukların %61’inde şiddetli-EÇÇ tespit etmişlerdir ve EÇÇ’li çocukların günde 1 defa veya daha az diş fırçalama alışkanlığına sahip olduğu ve bu durum ile EÇÇ arasında anlamlı bir ilişki görüldüğünü bildirmişlerdir.

Percival ve ark. (219) okul öncesi 342 çocuğun dahil olduğu çalışmada çürüksüz ve çürüklü çocuklarda günlük diş fırçalama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir. Colombo ve ark. (220), yaşları 36-60 ay arasında olan çocukları çürüksüz, EÇÇ ve şiddetli-EÇÇ olarak 3 gruba ayırmış ve bu gruplar arasında diş fırçalama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada EÇÇ grubundaki çocukların %28,6'sı dişlerini hiç fırçalamazken %10,7'si günde 2 defa daha fazla fırçaladıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda günlük diş fırçalama sıklığı ile çürük varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu duruma, kullanılan diş macunu miktarının, fırçalama süresinin, yanlış fırçalama tekniğinin ve aynı zamanda da ebeveynlerin sosyal kaygı ile anketi cevaplarken gerçekte olanı değil de doğru olduğunu düşündüğü cevabı vermelerinin sebep olabileceği düşünülmektedir.

Dişler üzerindeki plağın düzenli olarak diş fırçası kullanımıyla uzaklaştırılması ağız sağlığının temelini oluşturmaktadır (221). Diş fırçalama aktivitesinin çürük oluşumunu önlemesinin macunun içindeki flor miktarı ile sınırlı olduğu, florlu diş macunu kullanmadan diş fırçalamanın çürük oluşumu açısından bir fayda sağlamadığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (222). Rosenblatt ve ark. (223) florlu su tüketilmeyen bölgelerde florlu diş macunu ile diş fırçalamanın çürük önleyici bir faktör olduğunu savunmaktadır. Targino ve ark. (224) 224 çocukla yaptıkları çalışmada, florlu diş macunu kullanımının diş çürüğü prevalansını azalttığını bildirmişlerdir. Boustedt ve ark. (225) okul öncesi 336 çocuğun toplam çürük prevalansının düşük olduğunu ve çocukların %98'inin florlu diş macunu kullandığını tespit etmesine rağmen EÇÇ ile florlu diş macunu kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Percival ve ark. (219) 342 çocuk üzerinde yürüttükleri çalışmada, florlu diş macunu kullanılması ile çürük varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur. Nota ve ark. (226), 3-6 yaş arasındaki 514 çocukta, EÇÇ ile florlu diş macunu kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamışlardır. Bu çalışmalara benzer şekilde mevcut çalışmada da diş macununun flor içeriği ile çürük mevcudiyeti arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızdaki çocuklardan hem EÇÇ grubunda hem de kontrol grubunda florlu diş macunu kullanma oranı %25 olarak bulunmuştur. Ebeveynlerin %23,2'si çocuklarının macun kullanmadığını belirtmişlerdir. Bu sonuçların kullanılan diş macunu miktarının değişkenliği, kullanılan macunun flor miktarındaki değişkenlik, dışarıdan alınan kaynakların flor içeriğinin bilinmemesi gibi faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir.

Şekerli gıda tüketme sıklığı EÇÇ için en önemli risk faktörlerindendir. Anderson ve ark. (227), yaptıkları derlemede, şeker alımı sıklığı ile çürük deneyimi arasında anlamlı bir ilişki

olduğunu göstermişlerdir. Şeker alımının sıklığı ve tüketilen miktarlar göz önüne alındığında, bugüne kadar şeker ve çürük arasındaki ilişkinin kesin bir değerlendirmesinin mümkün olmadığı sonucuna varmışlardır. Wong ve ark. (228), günde en fazla 1 defa şekerli gıda tüketen çocuklarda EÇÇ prevelansını %18,1, günde 2 ve daha fazla tüketen çocuklarda EÇÇ prevelansını ise %47,8 olarak rapor etmişlerdir. Özen ve ark. (229) 408 çocuk ile yaptıkları çalışmada orta-yüksek seviye şeker tüketimi ile ara öğün sayısının günde 2'den fazla olmasının EÇÇ ile arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Majorana ve ark. (230) yaşları 2 ile 2,5 arasında olan 2395 çocuk üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, günde 2'den fazla karyojenik gıda tüketimi olan çocuklarda erken dönemde çürük oluşumunu 1,3 kat daha fazla bulurken, şiddetli-EÇÇ görülme sıklığının ise 1,6 kat arttığı bildirmişlerdir.

Turton ve ark. (231) okul öncesi 362 çocukla yürüttükleri araştırmada günde 1'den fazla şekerli gıda tüketen çocuklarda çürük riskinde artış tespit edilse de çürük ile şekerli gıda tüketme sıklığı arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Colombo ve ark. (220) yaşları 36-60 ay arasında olan çocukları çürüksüz, EÇÇ ve şiddetli-EÇÇ olarak 3 gruba ayırmış ve bu gruplar arasında şekerli gıdaların tüketilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Percival ve ark. (219) 342 çocukla gerçekleştirdikleri çalışmada çürüksüz çocuklarla EÇÇ'li çocukların şekerli gıda tüketme sıklıkları arasında anlamlı fark bulmamışlardır.

Çalışmamızda araştırmaya katılan ebeveynlerin, çocuklarının şekerli gıda tüketme sıklığı hakkındaki sorulara verdiği cevaplar doğrultusunda çocukların günde 2'den fazla şekerli gıda tüketme oranı %37,5'ti. Her gün en az 1 defa şekerli gıda tüketenlerin oranı EÇÇ grubunda %82,1, kontrol grubunda ise %85,7 olarak görülmektedir. Bu oranlar doğrultusunda şekerli gıda tüketme sıklığı ile EÇÇ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Yaptığımız ankette istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesinin sebebi, ebeveynlerin şeker içeren gıdaları tam olarak ayırt edememesi ve soruyu tam anlayamamalarıyla ilişkilendirilebilir. Çocuklarının süt veya meyve suyu tüketiyor olmaları ebeveynler tarafından şekerli beslenme olarak kabul edilmemektedir, ancak çocukların fermente edilebilir karbonhidratlara maruz kalma sürelerini arttırarak EÇÇ riskini arttırmaktadır.

Asitli içeceklerin %90'ının sudan ve doğada bulunan, genellikle meyvelerden elde edilen şekerlerden oluşmasından dolayı asitli içecekler toplumda genel olarak EÇÇ risk faktörü olarak algılanmamaktadır. Fakat asitli içeceklerin aşındırıcı özellikte olmaları ve demineralizasyona neden olarak çürüğe yol açmaları önemli bir EÇÇ risk faktörü olmasına neden olmaktadır. Warren ve ark. (232) 232 çocukta yürüttükleri çalışmada, asitli içecek tüketiminin çürüklü

çocuklar arasında çürüğü olmayan çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Özen ve ark. (229) günde 1 defadan fazla meyve suyu tüketiminin şiddetli-EÇÇ oluşumu için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada, bu çalışmaların aksine asitli içecek tüketme sıklığı ile EÇÇ oluşumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tükürük miktarının gece azalmasına bağlı olarak dişler çürüğe karşı savunmasız hale gelmektedir. Bu durum geceleri beslenmenin EÇÇ insidansında artışa sebep olduğu düşünülmektedir. Nakayama ve ark. (233) bebeğin gece emzirilmesi ile çürük insidansı arasında güçlü bir korelasyon tespit etmiştir. Bu durumu besinlerin dişlerde daha uzun süre kalmasına, gece tükürük akışının ve tamponlama kapasitesinin azalmasına bağlamışlardır. Watanabe ve ark. (234) gece geç saatte yatan çocuklarda daha erken uyuyan çocuklara göre EÇÇ riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bunun sebebinin geç yatan çocukların yatmadan önce atıştırmalık tüketimini artırmalarına bağlamışlardır. Qin ve ark. (235) gece beslenmesi ve günde birkaç kez tatlı yeme sıklığının şiddetli-EÇÇ'li çocuklarda çürüksüz çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmaların aksine Özen ve ark. (229) 408 çocuğun dahil olduğu çalışmada gece beslemesinin EÇÇ oluşumu ile korele bulunmasına rağmen aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuşlardır. Colombo ve ark. (220), yaşları 36-60 ay arasında değişen çocukları çürüksüz, EÇÇ, şiddetli-EÇÇ olarak üç gruba ayırmış ve grupların gece emzirilme oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Targino ve ark. (224) 224 çocukla yaptıkları çalışmada diş çürükleri ile gece biberon kullanımı arasında bir ilişki bulmamışlardır. Çalışmamıza katılan çocukların toplamda %55,4'ü yatmadan önce gıda tüketmezken, EÇÇ grubundan %39,3, kontrol grubundan %50 çocuk gece yatmadan önce beslenmektedir. Bu verilere göre yatmadan önce gıda tüketimi ile EÇÇ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Güncel bilimsel çalışmalarda isteğe bağlı ve kesintisiz emzirmenin çürük ile ilişkisi tartışmalıdır ve net bir sonuca varılamamıştır (236). Olatosi ve ark. (237) 6 aydan daha uzun süre anne sütü ile beslenen çocukların 3-6 ay arasında beslenenlere göre EÇÇ insidansında artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Feldens ve ark. (154) 340 çocuk ile yürüttükleri doğum kohortunda, anne sütü ile beslenmenin 12 aydan uzun sürdüğü bebeklerde şiddetli-EÇÇ oranı %45,5 olarak, 12 aydan önce emzirmenin bırakıldığı bebeklerde ise %28 olarak bulmuşlardır. Hong ve ark. (238) yaptıkları çalışmada 6 aydan uzun süre emzirmenin çocuğun yaşamının ilk yıllarında EÇÇ riskini azalttığını bildirmişlerdir. Mohebbi ve ark. (152) 488 çocuk ile yaptıkları çalışmada uzun süreli emzirmenin EÇÇ ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada,

EÇÇ grubundaki çocukların %89,3'ü 6 aydan uzun süre anne sütü ile beslenmişken kontrol grubunda bu oran %71,4 olarak bulunmuştur. EÇÇ grubunun anne sütü alım süresi her ne kadar kontrol grubundan daha uzun süre olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

IL-32, NK hücreleri ile T lenfositlerden salgılanan ve ilk bulunduğu NK4 transkript olarak isimlendirilmiş, yakın zamanda tanımlanan proinflamatuvar bir sitokindir. Diş hekimliğinde henüz değerlendirilmemiş bir sitokindir. IL-32' nin ilişkili olduğu sinyal yolları immün cevaplarla yakından ilişkilidir (182). IL-32'nin enflamatuvar ajanların üretimini uyardığı ve IL-6, prostaglandin E2 ve TNF- α 'yı kontrol ettiği belirlenmiştir. IL-32'nin Crohn hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi daha önce gösterilmiştir (186–188). Diş çürüğü de oral bakterilerin mine ve dentine nüfuz etmesiyle oluşan kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Bu sebeple diş çürüğü ile IL-32 arasında bağlantı olabileceği düşünülmüştür. Dede ve ark. (189) tükürükte artmış IL-32 seviyesi ile periodontitisin şiddeti ve ilerlemesi arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ancak literatürde tükürük IL-32 seviyesinin EÇÇ ile olan ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışma, EÇÇ'si olan çocukların tükürüklerindeki IL-32 seviyesini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu nedenle, çalışma sonuçları diğer çalışmalarla karşılaştırılamamıştır. EÇÇ grubunda tükürük IL-32 seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olması, IL-32'nin EÇÇ gelişiminde potansiyel rolü olan ve EÇÇ tanısında diasnostik değere sahip bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

İmmün ve inflamatuvar cevabın inhibisyonunda rol oynayan IL-10, monosit ve makrofaj fonksiyonunda etkili bir inhibitördür (191). Adaptif ve edinsel immünitede pro-inflamatuvar yanıtları inhibe etmektedir (239). B hücrelerinden, Th0, Th1, Th2 gibi T hücrelerinden ve aktive olduktan sonra monosit ve makrofajlardan enflamasyona karşı salınmaktadır (240). Hahn ve ark. (241) da yaptıkları bir çalışmada, S. mutans'a verilen yanıtın, IL-10 konsantrasyonunu artıran bir Th1 yanıtı olduğunu göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda hücre tipleri üzerinde antiinflamatuvar veya immunosupresif etkilerinin olduğu bildirilmiştir (193). Cogulu ve ark. (195) IL-10 gen polimorfizmlerinin diş çürükleri ile korelasyonunu araştırmış ve anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Hu ve ark. (242) IL-10 allel ve genotiplerinde diş çürüğü olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Mevcut çalışma ağız içinde çürük varlığının tükürükteki IL-10 seviyesinde anlamlı bir artışa sebep olduğunu bulmuştur. Bu durum tükürük IL-10 seviyesindeki artışların EÇÇ için tanısız sitokin olabileceğini düşündürmektedir. Indrawati ve ark. (243) EÇÇ ile IL-10 arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri

çalışmada EÇÇ'li çocuklarda sağlıklı gruptan daha düşük IL-10 seviyesi tespit etmiş olsalar da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde tükürük IL-10 ve EÇÇ ilişkisi üzerine gerçekleştirilmiş az sayıdaki çalışmada bu çalışmanın aksine IL-10 ile EÇÇ arasındaki ilişkinin saptanmamış olması bu konu üzerine ilave çalışmalara olan ihtiyacı göstermektedir.

IL-6 inflamasyon ve doku hasarında temel rol oynayan sitokinlerdendir (197). Hücre çoğalması ve farklılaşmasında, enflamasyonun ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, hematopoezde rol almaktadır. B hücrelerinden Ig yapımını uyarmakta, T hücre aktivasyonu ve IL-2 sentezinin stimülasyonunda da rol oynamaktadır (137). IL-6'nın birçok hastalıkla ilişkisi olduğu bilinmektedir ve hastalıkların patogenezinin aydınlatılabilmesi için en çok araştırma yapılan sitokinlerdendir. Otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar hastalıklarda IL-6 üretimindeki bozuklukların etkili olduğu bilinmektedir (137). Hücre içinde immün yanıtın düzenlenmesi, hücre çoğalması ve farklılaşmasında etkisi olduğu düşünülmektedir (244). Literatürde, IL-6 ile diş çürükleri arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Lo Giudice ve ark. (245), diş çürüğü olan çocuklarda tükürük IL-6 seviyesinin özellikle çürüklerin aktif olduğu dönemlerde yükseldiğini göstermişlerdir. Menon ve ark. (17) EÇÇ'li çocukların diş tedavisi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki IL-6 seviyelerini değerlendirmişlerdir ve tedavi sonrasında tükürük IL-6 seviyelerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığını göstermişlerdir. George ve ark. (199) yaptıkları çalışmada tükürük IL-6 seviyesini diş tedavisi öncesi ve sonrasında karşılaştırmayı amaçlamış ve sonuç olarak tedaviden 1 ay sonra ortalama tükürük IL-6 seviyelerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Gornowicz ve ark. (180) çalışmalarında çürüklü hastalar ile çürüksüz hastalarda IL-6 seviyelerini karşılaştırmış ve çürüklü hastalarda IL-6 seviyesini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçların aksine Ribeiro ve ark. (214) EÇÇ'li çocukların tükürük IL-6 seviyelerinde çürüksüz çocuklara kıyasla iki kat daha yüksek olduğunu ancak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Sharma ve ark. (178) IL-6'nın EÇÇ tanısındaki diagnostik potansiyelini değerlendirmiş ve bu çalışma ile uyumlu olarak IL-6'nın EÇÇ tanısında diagnostik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.

Proinflamatuvar sitokinlerin patojenik bakterilere yanıt olarak üretilen ilk sitokinler olduğu bilinmektedir (246). TNF- α da akut faz reaksiyonunu oluşturan, sistemik inflamasyonda rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir (200,201). TNF α 'nın doğal ya da kazanılmış immünite, enfeksiyon, inflamasyon, endotoksik şok, dokunun yeniden şekillenmesi, sitotoksiste, apoptozis olaylarında önemli biyolojik etkileri bulunmaktadır. Çoğunlukla sağlıklı bireylerde saptanamazken, enflamasyon ve enfeksiyon varlığında serum ve dokuda artmış seviyelerde

görülmektedir (205). Sharma ve ark. (178) TNF- α 'nın çürük ile anlamlı ilişkili olduğunu bildirmesinin yanı sıra optimum duyarlılık ve seçicilik ile EÇÇ'de potansiyel diagnostik biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir. Gornowicz ve ark. (180), TNF- α ile EÇÇ arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca EÇÇ'li çocuklardaki yüksek IL-6 ve TNF- α seviyelerinin, dişlerin demineralizasyonuna ve diş çürüğü sürecinin gelişimine katkıda bulunan daha az sayıda osteoblast ve fibroblasta yol açtığı sonucuna varmışlardır. Nazemisalman ve ark. (247) yaptıkları çalışmada çürüksüz ve çürüklü çocukları 3-5 (süt dişlenme), 6-12 (karışık dişlenme) ve 13-18 yaş (daimi dişlenme) olarak 3 gruba ayırmış ve TNF- α 'nın diş çürüğü olan çocuklarda her üç yaş grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, EÇÇ grubunda tükürük TNF- α seviyesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuş ve EÇÇ tanısında diagnostik bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla beraber, Ribeiro ve ark. (214) tükürük TNF- α seviyesinin EÇÇ'li çocuklarda çürüksüz çocuklara kıyasla iki kat daha yüksek olduğunu bulmuş olsalar da arada anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bu nedenle EÇÇ ve tükürük TNF- α seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen ve TNF- α 'nın EÇÇ patogeneziindeki rolünü netleştirmeye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mevcut çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi, çocukların beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının ebeveyn beyanına bağlı olarak değerlendirilmesidir. Çocukların dmft/dmfs değerleriyle beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları arasında anlamlı ilişki bulunmamış olması, ebeveynlerin büyük bir kısmının sosyal kaygılar sebebiyle beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarını yansıtmayan yanlış cevaplar verdiklerini düşündürmektedir.

Diagnostik potansiyellerin değerlendirilmesi amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen bütün sitokinler için optimum bir duyarlılık ve seçicilik kombinasyonu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda sitokinler arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Dolayısıyla sitokinlerin ayrı ayrı güçlü bir diagnostik potansiyele sahip oldukları ve mevcut çalışmada değerlendirilen bütün sitokinlerin tanısal değerlerinin birbirine benzer olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 28 çürüklü ve 28 çürüksüz toplam 56 çocuk dahil olmuş ve erken çocukluk çağı çürüğünün olası etiyolojik faktörlerin ve tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile EÇÇ arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasının sonuçları:

- ✓ Beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları (diş fırçalama sıklığı, florlu diş macunu kullanımı, anne sütü ile beslenme süresi, şekerli gıda tüketme sıklığı, yatmadan önce gıda tüketimi, asitli içecek tüketme sıklığı) değerlendirildiğinde, EÇÇ'li grup ile çürüksüz grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- ✓ EÇÇ'li çocuklarda ortalama tükürük IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyeleri çürüksüz gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- ✓ Tükürükteki artmış IL-32, IL-10, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin EÇÇ patogenezinde rol aldığı düşünülebilir.
- ✓ Mevcut çalışma, EÇÇ'li çocukların tükürüklerinde IL-32 seviyesini gösteren ilk çalışmadır.
- ✓ Bu çalışmada değerlendirilen sitokinlerin EÇÇ patogenezindeki ve tanısındaki rolünü netleştirmeye yönelik yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*. Eylül 2005;83(9):661-9.
2. Priyadarshini H, Puranik M, Nagaratnamma T, Hiremath S, Rudresh S. Prevalence of early childhood caries among preschool children of low socioeconomic status in Bangalore city, India. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2011;1(1):27.
3. Sankeshwari RM, Ankola AV, Tangade PS, Hebbal MI. Feeding habits and oral hygiene practices as determinants of early childhood caries in 3- to 5-year-old children of Belgaum City, India. *Oral Health Prev Dent*. Mart 2012;10(3):283-90.
4. Grytten J, Rossow I, Holst D, Steele L. Longitudinal study of dental health behaviors and other caries predictors in early childhood. *Community Dent Oral Epidemiol*. Aralık 1988;16(6):356-9.
5. Astrom AN, Jakobsen R. The effect of parental dental health behavior on that of their adolescent offspring. *Acta Odontol Scand*. Ocak 1996;54(4):235-41.
6. van Nieuw Amerongen A, Bolscher JGM, Veerman ECI. Salivary proteins: Protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res*. 2004;38(3):247-53.
7. Lawrence HP. Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J Can Dent Assoc*. Mart 2002;68(3):170-4.
8. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta*. Ağustos 2007;383(1-2):30-40.
9. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent*. 2003;28(1):47-52.
10. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc* 1939. Mayıs 2008;139 Suppl:18S-24S.
11. Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, vd. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. Nisan 2015;42 Suppl 16:S71-76.

12. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, vd. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. Mart 2017;44 Suppl 18:S5-11.
13. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.
14. Hemadi AS, Huang R, Zhou Y, Zou J. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int J Oral Sci*. Kasım 2017;9(11):e1.
15. Benabdelmoumene S, Dumont S, Petit C, Poindron P, Wachsmann D, Klein JP. Activation of human monocytes by *Streptococcus mutans* serotype f polysaccharide: immunoglobulin G Fc receptor expression and tumor necrosis factor and interleukin-1 production. *Infect Immun*. 1991;59(9):3261-6.
16. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev*. Haziran 2008;223(1):20-38.
17. Menon M, Balagopal Rv, Sajitha K, Parvathy K, Sangeetha Gb, Arun Xm, vd. Evaluation of salivary interleukin-6 in children with early childhood caries after treatment. *Contemp Clin Dent*. 2016;7(2):198.
18. Evans DB, Bunning RAD, Russell RGG. The effects of recombinant human interleukin-1 β on cellular proliferation and the production of prostaglandin E2, plasminogen activator, osteocalcin and alkaline phosphatase by osteoblast-like cells derived from human bone. *Biochem Biophys Res Commun*. Ocak 1990;166(1):208-16.
19. Kim C-H, Kang B-S, Lee T-K, Park W-H, Kim J-K, Park Y-G, vd. IL-1 β regulates cellular proliferation, prostaglandin E2 synthesis, plasminogen activator activity, osteocalcin production, and bone resorptive activity of the mouse calvarial bone cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. Ocak 2002;24(3):395-407.
20. Filstrup SL, Briskie D, da Fonseca M, Lawrence L, Wandera A, Inglehart MR. Early childhood caries and quality of life: child and parent perspectives. *Pediatr Dent*. Ekim 2003;25(5):431-40.

21. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* Aralık 2003;31:3-24.
22. Edelstein BL. Disparities in oral health and access to care: findings of national surveys. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc.* Nisan 2002;2(2 Suppl):141-7.
23. Fejerskov O, Kidd E, editörler. Dental caries: the disease and its clinical management. 3. bs. Copenhagen, Denmark: Blackwell Monksgaard; 2003.
24. Koch G, Poulsen S. Pediatric Dentistry: A Clinical Approach. 2. bs. Blackwell Publishing Limited; 2013. 376 s.
25. Anil S, Anand PS. Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:157.
26. Doğan GB, Gökalp S. Türkiye’de diş çürüğü durumu ve tedavi gereksinimi, 2004. *Hacet Dişhekim Fakültesi Derg Clin Dent Res.* 2008;32(2):45-57.
27. Pitts NB, Boyles J, Nugent ZJ, Thomas N, Pine CM. The dental caries experience of 5-year-old children in Great Britain (2005/6). Surveys co-ordinated by the British Association for the study of community dentistry. *Community Dent Health.* Mart 2007;24(1):59-63.
28. TDB, editör. Diş çürüğü nezleden sonra en yaygın ikinci hastalık! [İnternet]. TDB; 2013 [a.yer 14 Haziran 2021]. Erişim adresi: http://www.tdb.org.tr/sag_menu_goster.php?Id=480
29. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(1):5-12.
30. Ismail AI. Visual and Visuo-tactile Detection of Dental Caries. *J Dent Res.* 01 Temmuz 2004;83(1_suppl):56-66.
31. Pitts N. “ICDAS”--an international system for caries detection and assessment being developed to facilitate caries epidemiology, research and appropriate clinical management. *Community Dent Health.* Eylül 2004;21(3):193-8.
32. Health USD of, Services H. Oral Health in America : A report of the Surgeon General. NIH Publ. 2000;00-4713:155-88.

33. König KG. Clinical Manifestations and Treatment of Caries from 1953 to Global Changes in the 20th Century. *Caries Res.* 2004;38(3):168-72.
34. Marthaler TM. Changes in Dental Caries 1953–2003. *Caries Res.* 2004;38(3):173-81.
35. Brown LJ, Selwitz RH. The Impact of Recent Changes in the Epidemiology of Dental Caries on Guidelines for the Use of Dental Sealants. *J Public Health Dent.* 1995;55(5):274-91.
36. Walker A. Adult dental health survey Oral health in the United Kingdom 1998. London : Stationery Office; 2000.
37. Curzon MEJ, Preston AJ. Risk Groups: Nursing Bottle Caries/Caries in the Elderly. *Caries Res.* 2004;38(Suppl. 1):24-33.
38. Krol DM. Dental caries, oral health, and pediatricians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* Eylül 2003;33(8):253-70.
39. Beltrán-Aguilar ED, Barker LK, Canto MT, Dye BA, Gooch BF, Griffin SO, vd. Surveillance for dental caries, dental sealants, tooth retention, edentulism, and enamel fluorosis--United States, 1988-1994 and 1999-2002. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 26 Ağustos 2005;54(3):1-43.
40. Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(2):81-92.
41. Albert RJ, Cantin RY, Cross HG, Castaldi CR. Nursing caries in the Inuit children of the Keewatin. *J Can Dent Assoc.* Ekim 1988;54(10):751-8.
42. Kirzioğlu Z, Simsek Derelioglu S, Gürbüz T, Yağdıran A. The prevalence of caries in 2-5 age group children and the evaluation of some risk factors in Erzurum,Bursa and Isparta provinces. *C. 12. Atatürk Üniv. Diş. Hek. Fak. Derg.;* 2002.
43. AAPD. Policy on early childhood caries (ECC): classifications, consequences, and preventive strategies. *Ref Man Pediatr Dent.* 2021 2020;79-81.
44. Duangthip D, Chen KJ, Gao SS, Lo ECM, Chu CH. Managing Early Childhood Caries with Atraumatic Restorative Treatment and Topical Silver and Fluoride Agents. *Int J Environ Res Public Health* [İnternet]. Ekim 2017 [a.yer 29 Nisan 2021];14(10). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664705/>

45. Drury TF, Horowitz AM, Ismail AI, Maertens MP, Rozier RG, Selwitz RH. Diagnosing and reporting early childhood caries for research purposes. A report of a workshop sponsored by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, the Health Resources and Services Administration, and the Health Care Financing Administration. *J Public Health Dent.* 1999;59(3):192-7.
46. Mobley C, Marshall TA, Milgrom P, Coldwell SE. The Contribution of Dietary Factors to Dental Caries and Disparities in Caries. *Acad Pediatr.* 2009;9(6):410-4.
47. Edelstein BL, Chinn CH. Update on disparities in oral health and access to dental care for America's children. *Acad Pediatr.* Aralık 2009;9(6):415-9.
48. al-Shalan TA, Erickson PR, Hardie NA. Primary incisor decay before age 4 as a risk factor for future dental caries. *Pediatr Dent.* Şubat 1997;19(1):37-41.
49. Edelstein BL, Reisine S. Fifty-one million: A mythical number that matters. *J Am Dent Assoc* 1939. Ağustos 2015;146(8):565-6.
50. Blumenshine SL, Vann WF, Gizlice Z, Lee JY. Children's school performance: impact of general and oral health. *J Public Health Dent.* 2008;68(2):82-7.
51. Rohde F. Dental Expenditures in the 10 Largest States, 2010. İçinde: Statistical Brief (Medical Expenditure Panel Survey (US)) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001 [a.yer 21 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493411/>
52. Ladrillo TE, Hobdell MH, Caviness AC. Increasing prevalence of emergency department visits for pediatric dental care, 1997-2001. *J Am Dent Assoc* 1939. Mart 2006;137(3):379-85.
53. Griffin SO, Gooch BF, Beltrán E, Sutherland JN, Barsley R. Dental services, costs, and factors associated with hospitalization for Medicaid-eligible children, Louisiana 1996-97. *J Public Health Dent.* 2000;60(1):21-7.
54. O'Sullivan DM, Tinanoff N. The association of early dental caries patterns with caries incidence in preschool children. *J Public Health Dent.* 1996;56(2):81-3.
55. Ghazal T, Levy SM, Childers NK, Broffitt B, Cutter G, Wiener HW, vd. Prevalence and incidence of early childhood caries among African-American children in Alabama. *J Public Health Dent.* 2015;75(1):42-8.

56. Wendt LK, Birkhed D. Dietary habits related to caries development and immigrant status in infants and toddlers living in Sweden. *Acta Odontol Scand.* Aralık 1995;53(6):339-44.
57. Varpio M. Changes in comprehensive dental care of the primary dentition from 1979 to 1989. II. Restorative treatment of primary molars in a population treated at a university dental clinic. *Swed Dent J.* 1993;17(1-2):35-42.
58. Alm A, Wendt LK, Koch G, Birkhed D. Prevalence of approximal caries in posterior teeth in 15-year-old Swedish teenagers in relation to their caries experience at 3 years of age. *Caries Res.* 2007;41(5):392-8.
59. Grindefjord M, Dahllöf G, Nilsson B, Modéer T. Prediction of dental caries development in 1-year-old children. *Caries Res.* 1995;29(5):343-8.
60. Wendt LK, Hallonsten AL, Koch G. Oral health in pre-school children living in Sweden. Part III - a longitudinal study. Risk analyses based on caries prevalence at 3 years of age and immigrant status. *Swed Dent J.* Ocak 1999;23(1):17-25.
61. Alm A, Wendt L-K, Koch G. Dental treatment of the primary dentition in 7-12 year-old Swedish children in relation to caries experience at 6 years of age. *Swed Dent J.* 2004;28(2):61-6.
62. Anzar W, Qureshi A, Afaq A, Kattan HF, Almutairi B, Alzahrani KM, vd. Association of Dental Caries and Anthropometric Measures among Primary School Children. *Children.* Mart 2021;8(3):223.
63. Yılmaz İlgen G, Çoğulu D. Erken çocukluk dönemi çürükleri ve tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klin Çocuk Diş Hekim - Özel Konular.* 2018;4(1):50-5.
64. Acs G, Shulman R, Ng MW, Chussid S. The effect of dental rehabilitation on the body weight of children with early childhood caries. *Pediatr Dent.* Nisan 1999;21(2):109-13.
65. Ayhan H, Suskan E, Yildirim S. The effect of nursing or rampant caries on height, body weight and head circumference. *J Clin Pediatr Dent.* 1996;20(3):209-12.
66. Sheiham A. Dental caries affects body weight, growth and quality of life in pre-school children. *Br Dent J.* Kasım 2006;201(10):625-6.
67. Psoter WJ, Reid BC, Katz RV. Malnutrition and dental caries: A review of the literature. *Caries Res.* 2005;39(6):441-7.

68. Schroth RJ, Levi JA, Sellers EA, Friel J, Kliewer E, Moffatt ME. Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case–control study. *BMC Pediatr.* 25 Ekim 2013;13:174.
69. Schroth RJ, Levi J, Kliewer E, Friel J, Moffatt ME. Association between iron status, iron deficiency anaemia, and severe early childhood caries: a case–control study. *BMC Pediatr.* 07 Şubat 2013;13(1):22.
70. Duijster D, Sheiham A, Hobdell MH, Itchon G, Monse B. Associations between oral health-related impacts and rate of weight gain after extraction of pulpally involved teeth in underweight preschool Filipino children. *BMC Public Health.* 03 Haziran 2013;13(1):533.
71. Oliveira LB, Sheiham A, Bönecker M. Exploring the association of dental caries with social factors and nutritional status in Brazilian preschool children: Dental caries and nutritional status. *Eur J Oral Sci.* 07 Ocak 2008;116(1):37-43.
72. Alkarimi HA, Watt RG, Pikhart H, Sheiham A, Tsakos G. Dental caries and growth in school-age children. *PEDIATRICS.* 01 Mart 2014;133(3):e616-23.
73. Malek Mohammadi T, Wright CM, Kay EJ. Childhood growth and dental caries. *Community Dent Health.* Mart 2009;26(1):38-42.
74. van Gemert-Schriks MCM, van Amerongen EW, Aartman IHA, Wennink JMB, ten Cate JM, de Soet JJ. The influence of dental caries on body growth in prepubertal children. *Clin Oral Investig.* Nisan 2011;15(2):141-9.
75. Alkarimi HA, Watt RG, Pikhart H, Jawadi AH, Sheiham A, Tsakos G. Impact of treating dental caries on schoolchildren’s anthropometric, dental, satisfaction and appetite outcomes: a randomized controlled trial. *BMC Public Health.* Aralık 2012;12(1):706.
76. Carson SJ. No consistent association found between dental caries and body mass index in children. *Evid Based Dent.* Haziran 2018;19(2):38-9.
77. Malden PE, Thomson WM, Jokovic A, Locker D. Changes in parent-assessed oral health-related quality of life among young children following dental treatment under general anaesthetic. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2008;36(2):108-17.
78. The Challenge of Oral Disease—A call for global action. 2. bs. Geneva, Switzerland: FDI World Dental Association; 2015.

79. Feldens CA, Vítolo MR, Drachler M de L. A randomized trial of the effectiveness of home visits in preventing early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* Haziran 2007;35(3):215-23.
80. Adulyanont S, Vourapukjaru J, Sheiham A. Oral impacts affecting daily performance in a low dental disease Thai population. *Community Dent Oral Epidemiol.* Aralık 1996;24(6):385-9.
81. Ratnayake N, Ekanayake L. Prevalence and impact of oral pain in 8-year-old children in Sri Lanka. *Int J Paediatr Dent.* Mart 2005;15(2):105-12.
82. Jackson SL, Vann WF, Kotch JB, Pahel BT, Lee JY. Impact of poor oral health on children's school attendance and performance. *Am J Public Health.* Ekim 2011;101(10):1900-6.
83. Krisdapong S, Prasertsom P, Rattananangsim K, Sheiham A. School absence due to toothache associated with sociodemographic factors, dental caries status, and oral health-related quality of life in 12- and 15-year-old Thai children: School absence due to toothache in 12- and 15-year-old Thai children. *J Public Health Dent.* Eylül 2013;73(4):321-8.
84. Rönnerman A, Thilander B. A longitudinal study on the effect of unilateral extraction of primary molars. *Scand J Dent Res.* Temmuz 1977;85(5):362-72.
85. Skaug I. Norsk Språklydlære. 1996. bs. Oslo: Cappelen Akademisk Forlag;
86. Low W, Tan S, Schwartz S. The effect of severe caries on the quality of life in young children. *Pediatr Dent.* Ekim 1999;21(6):325-6.
87. Nelun Barfod M, Magnusson K, Lexner MO, Blomqvist S, Dahlén G, Twetman S. Oral microflora in infants delivered vaginally and by caesarean section. *Int J Paediatr Dent.* Kasım 2011;21(6):401-6.
88. Lif Holgersson P, Harnevik L, Hernell O, Tanner ACR, Johansson I. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *J Dent Res.* Ekim 2011;90(10):1183-8.
89. Boustedt K, Roswall J, Dahlén G, Dahlgren J, Twetman S. Salivary microflora and mode of delivery: a prospective case control study. *BMC Oral Health.* 03 Aralık 2015;15(1):155.

90. Uribe S. Early childhood caries – risk factors. *Evid Based Dent*. Haziran 2009;10(2):37-8.
91. Palmer CA, Kent R, Loo CY, Hughes CV, Stutius E, Pradhan N, vd. Diet and Caries-associated Bacteria in Severe Early Childhood Caries. *J Dent Res*. 01 Kasım 2010;89(11):1224-9.
92. Tinanoff N, Kanellis MJ, Vargas CM. Current understanding of the epidemiology mechanisms, and prevention of dental caries in preschool children. *Pediatr Dent*. Aralık 2002;24(6):543-51.
93. Erickson PR, Mazhari E. Investigation of the role of human breast milk in caries development. *Pediatr Dent*. Nisan 1999;21(2):86-90.
94. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. The Use and Misuse of Fruit Juice in Pediatrics. *Pediatrics*. 01 Mayıs 2001;107(5):1210-3.
95. Law V, Seow WK, Townsend G. Factors influencing oral colonization of mutans streptococci in young children. *Aust Dent J*. Haziran 2007;52(2):93-100; quiz 159.
96. Leong PM, Gussy MG, Barrow S-YL, de Silva-Sanigorski A, Waters E. A systematic review of risk factors during first year of life for early childhood caries. *Int J Paediatr Dent*. Temmuz 2013;23(4):235-50.
97. Tao D, Li F, Feng X, Wong MCM, Lu H. Plaque biofilm microbial diversity in infants aged 12 months and their mothers with or without dental caries: a pilot study. *BMC Oral Health* [Internet]. 29 Aralık 2018 [a.yer 19 Mayıs 2021];18. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311051/>
98. Caufield PW, Cutter GR, Dasanayake AP. Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. *J Dent Res*. Ocak 1993;72(1):37-45.
99. Caufield PW, Ratanapridakul K, Allen DN, Cutter GR. Plasmid-containing strains of *Streptococcus mutans* cluster within family and racial cohorts: implications for natural transmission. *Infect Immun*. Aralık 1988;56(12):3216-20.
100. Alves AC, Nogueira RD, Stipp RN, Pampolini F, Moraes ABA, Gonçalves RB, vd. Prospective study of potential sources of *Streptococcus mutans* transmission in nursery school children. *J Med Microbiol*. Nisan 2009;58(Pt 4):476-81.

101. Berkowitz RJ. Mutans streptococci: acquisition and transmission. *Pediatr Dent*. Nisan 2006;28(2):106-9; discussion 192-198.
102. Li Y, Caufield PW, Dasanayake AP, Wiener HW, Vermund SH. Mode of delivery and other maternal factors influence the acquisition of *Streptococcus mutans* in infants. *J Dent Res*. Eylül 2005;84(9):806-11.
103. Carlsson J, Gothefors L. Transmission of *Lactobacillus jensenii* and *Lactobacillus acidophilus* from mother to child at time of delivery. *J Clin Microbiol*. Şubat 1975;1(2):124-8.
104. Damle SG, Yadav R, Garg S, Dhindsa A, Beniwal V, Loomba A, vd. Transmission of mutans streptococci in mother-child pairs. *Indian J Med Res*. Ağustos 2016;144(2):264-70.
105. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 30 Temmuz 2016;16(1):86.
106. Boustedt K, Roswall J, Twetman S, Dahlgren J. Influence of mode of delivery, family and nursing determinants on early childhood caries development: a prospective cohort study. *Acta Odontol Scand*. 17 Kasım 2018;76(8):595-9.
107. Clark MB. All about fluoride: Updated clinical report covers caries prevention in primary care. *AAP News* [Internet]. 14 Haziran 2021 [a.yer 14 Haziran 2021]; Erişim adresi: <https://www.aappublications.org/news/2020/11/30/fluoride113020>
108. Twetman S, Dhar V. Evidence of Effectiveness of Current Therapies to Prevent and Treat Early Childhood Caries. *Pediatr Dent*. Haziran 2015;37(3):246-53.
109. Mejäre IA, Klingberg G, Mowafi FK, Stecksén-Blicks C, Twetman SHA, Tranæus SH. A systematic map of systematic reviews in pediatric dentistry--what do we really know? *PloS One*. 2015;10(2):e0117537.
110. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002278.
111. Wigen TI, Wang NJ. Does early establishment of favorable oral health behavior influence caries experience at age 5 years? *Acta Odontol Scand*. Nisan 2015;73(3):182-7.

112. Wigen TI, Wang NJ. Referral of young children to dental personnel by primary care nurses. *Int J Dent Hyg.* Ağustos 2017;15(3):249-55.
113. Wigen TI, Baumgartner CS, Wang NJ. Identification of caries risk in 2-year-olds. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018;46(3):297-302.
114. Petersen PE, Ogawa H. Prevention of dental caries through the use of fluoride--the WHO approach. *Community Dent Health.* Haziran 2016;33(2):66-8.
115. Carey CM. Focus on Fluorides: Update on the Use of Fluoride for the Prevention of Dental Caries. *J Evid-Based Dent Pract.* Haziran 2014;14 Suppl:95-102.
116. ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand.* Aralık 1999;57(6):325-9.
117. Jenkins GN. Review of fluoride research since 1959. *Arch Oral Biol.* Aralık 1999;44(12):985-92.
118. Walsh T, Worthington HV, Glenny A-M, Marinho VC, Jeroncic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 04 Mart 2019;3:CD007868.
119. Diet and Dental Caries. İçinde: Foundational Articles and Consensus Recommendations [İnternet]. IAPD; 2021 [a.yer 14 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <https://iapdworld.org/publications/iapd-consensus-recommendations/>
120. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, van Loveren C, Lygidakis NA. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent.* Aralık 2019;20(6):507-16.
121. Santos APP, Oliveira BH, Nadanovsky P. Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis. *Caries Res.* 2013;47(5):382-90.
122. dos Santos APP, Nadanovsky P, de Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol.* Şubat 2013;41(1):1-12.
123. Spittle B. Essentials of Dental Caries, Fourth Edition. Fluoride. 28 Eylül 2018;49:373-5.

124. Sreebny LM. Sugar availability, sugar consumption and dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* Şubat 1982;10(1):1-7.
125. Woodward M, Walker AR. Sugar consumption and dental caries: evidence from 90 countries. *Br Dent J.* 23 Nisan 1994;176(8):297-302.
126. Miyazaki H, Morimoto M. Changes in caries prevalence in Japan. *Eur J Oral Sci.* 1996;104(4):452-8.
127. Scheinin A, Mäkinen KK, Ylitalo K. Turku sugar studies. V. Final report on the effect of sucrose, fructose and xylitol diets on the caries incidence in man. *Acta Odontol Scand.* 1976;34(4):179-216.
128. Ruxton CHS, Garceau FJS, Cottrell RC. Guidelines for sugar consumption in Europe: Is a quantitative approach justified? *Eur J Clin Nutr.* Temmuz 1999;53(7):503-13.
129. Rodrigues CS. Dietary guidelines, sugar intake and caries increment : a study in Brazilian nursery school children. [Internet] [Ph.D.]. Queen Mary, University of London; 1997 [a.yer 16 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.267833>
130. Knowles EM. The effects of enemy occupation on the dental condition of children in the Channel Islands. *Mon Bull Minist Health Emerg Public Health Lab Serv.* Ağustos 1946;5:162-72.
131. Amine E, Baba NH, Belhadj M, Yap M, Djazayery A, Forrestre T, vd. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO. 01 Ocak 2003;i-149.
132. Gerbasi M, Richards L, Thomas J, Agnew-Blais J, Thompson-Brenner H, Gilman S, vd. Globalization and eating disorder risk: peer influence, perceived social norms, and adolescent disordered eating in Fiji. *Int J Eat Disord* [Internet]. Kasım 2014 [a.yer 16 Mayıs 2021];47(7). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139374/>
133. Phantumvanit P, Makino Y, Ogawa H, Rugg-Gunn A, Moynihan P, Petersen PE, vd. WHO Global Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* Haziran 2018;46(3):280-7.
134. Wright KF. Is Your Drinking Water Acidic? A Comparison of the Varied pH of Popular Bottled Waters. *Am Dent Hyg Assoc.* 01 Haziran 2015;89(suppl 2):6-12.

135. Cheng R, Yang H, Shao M, Hu T, Zhou X. Dental erosion and severe tooth decay related to soft drinks: a case report and literature review. *J Zhejiang Univ Sci B*. 01 Mayıs 2009;10(5):395-9.
136. Johansson A-K, Lingström P, Imfeld T, Birkhed D. Influence of drinking method on tooth-surface pH in relation to dental erosion. *Eur J Oral Sci*. Aralık 2004;112(6):484-9.
137. Bowen WH, Lawrence RA. Comparison of the cariogenicity of cola, honey, cow milk, human milk, and sucrose. *Pediatrics*. Ekim 2005;116(4):921-6.
138. Kashket S, Paolino VJ, Lewis DA, van Houte J. In-vitro inhibition of glucosyltransferase from the dental plaque bacterium *Streptococcus mutans* by common beverages and food extracts. *Arch Oral Biol*. 1985;30(11-12):821-6.
139. Kaplowitz GJ. An update on the dangers of soda pop. *Dent Assist Chic Ill* 1994. Ağustos 2011;80(4):14-6, 18-20, 22-23 passim; quiz 29-31.
140. Stabholz A, Raistein J, Markitzu A, Galon H, Giter R, Forenstein E, vd. Tooth enamel dissolution from erosion or etching and subsequent caries development. *J Pedod*. 1983;7(2):100-8.
141. Imfeld TN. Identification of low caries risk dietary components. *Monogr Oral Sci*. 1983;11:1-198.
142. Gedalia I, Dakuar A, Shapira L, Lewinstein I, Goultschin J, Rahamim E. Enamel softening with Coca-Cola and rehardening with milk or saliva. *Am J Dent*. Haziran 1991;4(3):120-2.
143. Gedalia I, Ionat-Bendat D, Ben-Mosheh S, Shapira L. Tooth enamel softening with a cola type drink and rehardening with hard cheese or stimulated saliva in situ. *J Oral Rehabil*. Kasım 1991;18(6):501-6.
144. Arnold RR, Cole MF, McGhee JR. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science*. 15 Temmuz 1977;197(4300):263-5.
145. Palmer B. The influence of breastfeeding on the development of the oral cavity: a commentary. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. Haziran 1998;14(2):93-8.
146. Peres KG, Nascimento GG, Peres MA, Mittinty MN, Demarco FF, Santos IS, vd. Impact of Prolonged Breastfeeding on Dental Caries: A Population-Based Birth Cohort Study. *Pediatrics*. Temmuz 2017;140(1).

147. Ward E, Yang N, Muhlhausler BS, Leghi GE, Netting MJ, Elmes MJ, vd. Acute changes to breast milk composition following consumption of high- fat and high- sugar meals. *Matern Child Nutr.* 03 Mart 2021;17(3):e13168.
148. Paglia L. Does breastfeeding increase risk of early childhood caries? *Eur J Paediatr Dent.* Eylül 2015;16(3):173.
149. Sugars and dental caries [Internet]. [a.yer 16 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sugars-and-dental-carries>
150. WHO. Ending childhood dental caries: WHO implementation manual [Internet]. [a.yer 16 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/ending-childhood-dental-carries-who-implementation-manual>
151. Iida H, Auinger P, Billings RJ, Weitzman M. Association between infant breastfeeding and early childhood caries in the United States. *Pediatrics.* Ekim 2007;120(4):e944-952.
152. Mohebbi SZ, Virtanen JI, Vahid-Golpayegani M, Vehkalahti MM. Feeding habits as determinants of early childhood caries in a population where prolonged breastfeeding is the norm. *Community Dent Oral Epidemiol.* Ağustos 2008;36(4):363-9.
153. Devenish G, Mukhtar A, Begley A, Spencer AJ, Thomson WM, Ha D, vd. Early childhood feeding practices and dental caries among Australian preschoolers. *Am J Clin Nutr.* 01 Nisan 2020;111(4):821-8.
154. Feldens CA, Giugliani ERJ, Duncan BB, Drachler M de L, Vítolo MR. Long-term effectiveness of a nutritional program in reducing early childhood caries: a randomized trial. *Community Dent Oral Epidemiol.* Ağustos 2010;38(4):324-32.
155. Cui L, Li X, Tian Y, Bao J, Wang L, Xu D, vd. Breastfeeding and early childhood caries: a meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(5):867-80.
156. Barjatya K, Nayak UA, Vatsal A. Association between early childhood caries and feeding practices among 3-5-year-old children of Indore, India. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* Haziran 2020;38(2):98-103.
157. Tham R, Bowatte G, Dharmage SC, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, vd. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Aralık 2015;104(467):62-84.

158. Weber-Gasparoni K, Kanellis MJ, Levy SM, Stock J. Caries prior to age 3 and breastfeeding: a survey of La Leche League members. *J Dent Child Chic Ill*. Nisan 2007;74(1):52-61.
159. Agarwal SS, Nehra K, Sharma M, Jayan B, Poonia A, Bhattal H. Association between breastfeeding duration, non-nutritive sucking habits and dental arch dimensions in deciduous dentition: a cross-sectional study. *Prog Orthod*. 31 Ekim 2014;15:59.
160. World Health Organization, World Health Organization, Nutrition for Health and Development. Guideline. [Internet]. 2017 [a.yer 16 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487819/>
161. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, vd. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet Lond Engl*. 30 Ocak 2016;387(10017):475-90.
162. Zhang C-Z, Cheng X-Q, Li J-Y, Zhang P, Yi P, Xu X, vd. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci*. Eylül 2016;8(3):133-7.
163. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. Şubat 2001;85(2):162-9.
164. Feller L, Altini M, Khammissa RAG, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Kasım 2013;116(5):576-83.
165. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. Mart 2013;69(1):137-43.
166. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu C-YS. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol* 2000. Şubat 2016;70(1):128-41.
167. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*. 20 Eylül 1993;694:72-7.
168. Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res*. Ekim 1982;61(10):1158-62.
169. Buczeko P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. Şubat 2015;66(1):3-9.
170. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 2002;13(2):197-212.

171. Mikkonen JJW, Singh SP, Herrala M, Lappalainen R, Myllymaa S, Kullaa AM. Salivary metabolomics in the diagnosis of oral cancer and periodontal diseases. *J Periodontal Res.* Ağustos 2016;51(4):431-7.
172. Lee Y-H, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent.* Ağustos 2009;22(4):241-8.
173. Martins C, Buczynski AK, Maia LC, Siqueira WL, Castro GFB de A. Salivary proteins as a biomarker for dental caries--a systematic review. *J Dent.* Ocak 2013;41(1):2-8.
174. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* Kasım 2007;37 Suppl 1:S34-45.
175. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* Şubat 2016;70(1):164-83.
176. Horst OV, Horst JA, Samudrala R, Dale BA. Caries induced cytokine network in the odontoblast layer of human teeth. *BMC Immunol.* 24 Ocak 2011;12:9.
177. McLachlan JL, Sloan AJ, Smith AJ, Landini G, Cooper PR. S100 and cytokine expression in caries. *Infect Immun.* Temmuz 2004;72(7):4102-8.
178. Sharma V, Gupta N, Srivastava N, Rana V, Chandna P, Yadav S, vd. Diagnostic potential of inflammatory biomarkers in early childhood caries - A case control study. *Clin Chim Acta.* Ağustos 2017;471:158-63.
179. Giambartolomei GH, Dennis VA, Lasater BL, Philipp MT. Induction of pro- and anti-inflammatory cytokines by borrelia burgdorferi lipoproteins in monocytes is mediated by CD14. *Infect Immun.* Ocak 1999;67(1):140-7.
180. Gornowicz A, Bielawska A, Bielawski K, Grabowska SZ, Wójcicka A, Zalewska M, vd. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):6.
181. Garrido M, Dezerega A, Bordagaray MJ, Reyes M, Vernal R, Melgar-Rodríguez S, vd. C-reactive protein expression is up-regulated in apical lesions of endodontic origin in association with interleukin-6. *J Endod.* Nisan 2015;41(4):464-9.
182. Kim S-H, Han S-Y, Azam T, Yoon D-Y, Dinarello CA. Interleukin-32. *Immunity.* Ocak 2005;22(1):131-42.

183. Jung MY, Son MH, Kim SH, Cho D, Kim TS. IL-32gamma induces the maturation of dendritic cells with Th1- and Th17-polarizing ability through enhanced IL-12 and IL-6 production. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 Haziran 2011;186(12):6848-59.
184. Kang J-W, Choi S-C, Cho M-C, Kim H-J, Kim J-H, Lim J-S, vd. A proinflammatory cytokine interleukin-32 β promotes the production of an anti-inflammatory cytokine interleukin-10. *Immunology*. Eylül 2009;128(1pt2):e532-40.
185. Li D, Chen D, Zhang X, Wang H, Song Z, Xu W, vd. c-Jun N-terminal kinase and Akt signalling pathways regulating tumour necrosis factor- α -induced interleukin-32 expression in human lung fibroblasts: implications in airway inflammation. *Immunology*. Şubat 2015;144(2):282-90.
186. Joosten LAB, Netea MG, Kim S-H, Yoon D-Y, Oppers-Walgreen B, Radstake TRD, vd. IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci*. 28 Şubat 2006;103(9):3298-303.
187. N C, F L, A E, V D, S M, A R, vd. Interleukin-32, CCL2, PF4F1 and GFD10 are the only cytokine/chemokine genes differentially expressed by in vitro cultured rheumatoid and osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes. *Eur Cytokine Netw [Internet]*. Aralık 2005 [a.yer 05 Ekim 2021];16(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16464743/>
188. Soyka MB, Treis A, Eiwegger T, Menz G, Zhang S, Holzmann D, vd. Regulation and expression of IL-32 in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. Haziran 2012;67(6):790-8.
189. Dede FÖ, Balli U, Doğan ŞB, Güven B. Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment. *J Periodontal Res*. 2017;52(3):397-407.
190. Geginat J, Larghi P, Paroni M, Nizzoli G, Penatti A, Pagani M, vd. The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. Ağustos 2016;30:87-93.
191. Levast B, Li Z, Madrenas J. The role of IL-10 in microbiome-associated immune modulation and disease tolerance. *Cytokine*. Ekim 2015;75(2):291-301.
192. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, vd. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 15 Haziran 2002;359(9323):2065-71.

193. Rosenbaum JT, Angell E. Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 Ekim 1995;155(8):4090-4.
194. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Lesèche G, Tedgui A. Expression of Interleukin-10 in Advanced Human Atherosclerotic Plaques: Relation to Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Cell Death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mart 1999;19(3):611-6.
195. Cogulu D, Onay H, Ozdemir Y, I. Aslan G, Ozkinay F, Kutukculer N, vd. Associations of interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries. *J Oral Sci*. 2015;57(1):31-6.
196. Groux H, Cottrez F, Rouleau M, Mauze S, Antonenko S, Hurst S, vd. A transgenic model to analyze the immunoregulatory role of IL-10 secreted by antigen-presenting cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 01 Şubat 1999;162(3):1723-9.
197. Hirano T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. *Proc Jpn Acad Ser B*. 2010;86(7):717-30.
198. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology (Phila)*. Şubat 2008;40(2):141-8.
199. George T, Kumaran P, Varma RB, Xavier AM, Janardhanan SK, Govinda BS. Salivary interleukin-6 levels in children with early childhood caries and ventricular septal defect. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. Haziran 2018;36(2):130-4.
200. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies. *Cell*. Şubat 2001;104(4):487-501.
201. Frodge BD, Ebersole JL, Kryscio RJ, Thomas MV, Miller CS. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. *J Periodontol*. Ekim 2008;79(10):1913-9.
202. Kamkin A, Kiseleva I, editörler. Mechanical Stretch and Cytokines [Internet]. Springer Netherlands; 2012 [a.yer 06 Ekim 2021]. (Mechanosensitivity in Cells and Tissues). Erişim adresi: <https://www.springer.com/gp/book/9789400720039>
203. Gokul K, Faizuddin M, Pradeep AR. Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health & disease: A biochemical study. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res*. Haziran 2012;23(3):348-52.
204. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. Nisan 2000;117(4):1162-72.

205. Robak T, Gladalska A, Stepień H. The tumour necrosis factor family of receptors/ligands in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Eur Cytokine Netw.* Haziran 1998;9(2):145-54.
206. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides.* 01 Ekim 2015;72:4-15.
207. Gan SD, Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol.* Eylül 2013;133(9):e12.
208. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, vd. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018;89(S1):S1-8.
209. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc* 1939. Ocak 1964;68:7-13.
210. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* Aralık 1963;21:533-51.
211. World Health Organization, editör. Oral health surveys: basic methods. 5th edition. Geneva: WHO; 2013. 125 s.
212. Klein H, Palmer CE. Dental caries in American Indian children. US Government Printing Office; 1938.
213. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* Aralık 1967;38(6):Suppl:610-616.
214. Ribeiro CCC, Pachêco C de JB, Costa EL, Ladeira LLC, Costa JF, da Silva RA, vd. Proinflammatory cytokines in early childhood caries: Salivary analysis in the mother/children pair. *Cytokine.* Temmuz 2018;107:113-7.
215. Bönecker M, Abanto J, Tello G, Oliveira LB. Impact of dental caries on preschool children's quality of life: an update. *Braz Oral Res.* 2012;26 Suppl 1:103-7.
216. Fan C, Wang W, Xu T, Zheng S. Risk factors of early childhood caries among children in Beijing: a case-control study. *BMC Oral Health.* 17 Eylül 2016;16(1):98.

217. Jain M, Namdev R, Bodh M, Dutta S, Singhal P, Kumar A. Social and Behavioral Determinants for Early Childhood Caries among Preschool Children in India. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2015;9(2):115-20.
218. Hsieh H-J, Huang S-T, Tsai C-C, Hsiao S-Y. Toothbrushing habits and risk indicators of severe early childhood caries among aboriginal Taiwanese. *Asia Pac J Public Health*. Mayıs 2014;26(3):238-47.
219. Percival T, Edwards J, Barclay S, Sa B, Majumder MAA. Early Childhood Caries in 3 to 5 Year Old Children in Trinidad and Tobago. *Dent J*. 07 Şubat 2019;7(1):E16.
220. Colombo NH, Kreling PF, Ribas LFF, Pereira JA, Kressirer CA, Klein MI, vd. Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood. *Arch Oral Biol*. Kasım 2017;83:282-8.
221. Twetman S. Prevention of dental caries as a non-communicable disease. *Eur J Oral Sci*. Ekim 2018;126 Suppl 1:19-25.
222. Hujoel PP, Hujoel MLA, Kotsakis GA. Personal oral hygiene and dental caries: A systematic review of randomised controlled trials. *Gerodontology*. Aralık 2018;35(4):282-9.
223. Rosenblatt A, Zarzar P. Breast-feeding and early childhood caries: an assessment among Brazilian infants. *Int J Paediatr Dent*. Kasım 2004;14(6):439-45.
224. Targino AGR, Rosenblatt A, Oliveira AF, Chaves AMB, Santos VE. The relationship of enamel defects and caries: a cohort study. *Oral Dis*. Mayıs 2011;17(4):420-6.
225. Boustedt K, Dahlgren J, Twetman S, Roswall J. Tooth brushing habits and prevalence of early childhood caries: a prospective cohort study. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. Şubat 2020;21(1):155-9.
226. Nota A, Caruso S, Cantile T, Gatto R, Ingenito A, Tecco S, vd. Socioeconomic Factors and Oral Health-Related Behaviours Associated with Dental Caries in Preschool Children from Central Italy (Province of Ascoli Piceno). *BioMed Res Int*. 2019;2019:7981687.
227. Anderson CA, Curzon MEJ, Van Loveren C, Tatsi C, Duggal MS. Sucrose and dental caries: a review of the evidence. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. Mart 2009;10 Suppl 1:41-54.

228. Wong MCM, Lu HX, Lo ECM. Caries increment over 2 years in preschool children: a life course approach. *Int J Paediatr Dent*. Mart 2012;22(2):77-84.
229. Özen B, Van Strijp AJP, Özer L, Olmus H, Genc A, Cehreli SB. Evaluation of Possible Associated Factors for Early Childhood Caries and Severe Early Childhood Caries: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *J Clin Pediatr Dent*. 2016;40(2):118-23.
230. Majorana A, Cagetti MG, Bardellini E, Amadori F, Conti G, Strohmer L, vd. Feeding and smoking habits as cumulative risk factors for early childhood caries in toddlers, after adjustment for several behavioral determinants: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 15 Şubat 2014;14:45.
231. Turton B, Durward C, Manton D, Bach K, Yos C. Socio-behavioural risk factors for early childhood caries (ECC) in Cambodian preschool children: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. Nisan 2016;17(2):97-105.
232. Warren JJ, Blanchette D, Dawson DV, Marshall TA, Phipps KR, Starr D, vd. Factors Associated with Dental Caries in a Group of American Indian Children at age 36 Months. *Community Dent Oral Epidemiol*. Nisan 2016;44(2):154-61.
233. Nakayama Y, Mori M. Association between nocturnal breastfeeding and snacking habits and the risk of early childhood caries in 18- to 23-month-old Japanese children. *J Epidemiol*. 2015;25(2):142-7.
234. Watanabe M, Wang D-H, Ijichi A, Shirai C, Zou Y, Kubo M, vd. The Influence of Lifestyle on the Incidence of Dental Caries among 3-Year-Old Japanese Children. *Int J Environ Res Public Health*. Aralık 2014;11(12):12611-22.
235. Qin M, Li J, Zhang S, Ma W. Risk factors for severe early childhood caries in children younger than 4 years old in Beijing, China. *Pediatr Dent*. Nisan 2008;30(2):122-8.
236. White V. Breastfeeding and the risk of early childhood caries. *Evid Based Dent*. Eylül 2008;9(3):86-8.
237. Olatosi OO, Sote EO. Association of early childhood caries with breastfeeding and bottle feeding in southwestern nigerian children of preschool age. *J West Afr Coll Surg*. Mart 2014;4(1):31-53.
238. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Infant Breast-feeding and Childhood Caries: A Nine-year Study. *Pediatr Dent*. 2014;36(4):342-7.

239. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. Şubat 1994;15(2):74-80.
240. de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H, de Vries JE. Interleukin-10. *Curr Opin Immunol*. Haziran 1992;4(3):314-20.
241. Hahn C-L, Best AM, Tew JG. Comparison of type 1 and type 2 cytokine production by mononuclear cells cultured with streptococcus mutans and selected other caries bacteria. *J Endod*. Mayıs 2004;30(5):333-8.
242. Hu X-P, Song T-Z, Zhu Y-Y, Wu L-L, Zhang X, Zhou J-Y, vd. Association of ENAM, TUFT1, MMP13, IL1B, IL10 and IL1RN gene polymorphism and dental caries susceptibility in Chinese children. *J Int Med Res*. Nisan 2019;47(4):1696-704.
243. Indrawati R, Luthfi M, Oki A, Yuliati, Sosiawan A, Rachmadi P, vd. Analysis of interleukin-10 anti-inflammatory cytokines in salivary lymphocyte surface: A cross sectional study. *J Int Oral Health*. 2020;12(5):439.
244. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:1-21.
245. Lo Giudice G, Nicita F, Militi A, Bertino R, Matarese M, Currò M, vd. Correlation of s-IgA and IL-6 salivary with caries disease and oral hygiene parameters in children. *Dent J*. 2020;8(1):3.
246. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor, other cytokines and disease. *Annu Rev Cell Biol*. 1993;9:317-43.
247. Nazemisalman B, Jafari F, Esmaelzadeh A, Faghihzadeh S, Vahabi S, Moslemi H. Salivary Tumor Necrosis Factor-Alpha and Dental Caries in Children and Adolescents. *Iran J Pediatr*. 2

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Toplantı Kararı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 06/10/2020-E.52204



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sultan KELEŞ
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.10.2020 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 5 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

KARAR:5

Protokol No: 2020/190

Sorumlu Yürütücü: Doç. Dr.Sultan KELEŞ
Çocuk Diş Hekimliği AD

Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Sultan KELEŞ'in "Erken çocukluk dönemi çürüğü olan çocuklarda tükürük interlökin-32, interlökin-10 ve tümör nekroz faktör-alfa seviyelerinin değerlendirilmesi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin alınıp dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışmaya bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (*Olgu Rapor Formu/Anket*)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek 2. Etik Kurul Toplantı Kararı – Önemli Değişiklik Formu

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 14.04.2021-25933



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-25933
Konu : Kararlar

Sayın Doç. Dr. Sultan KELEŞ
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.04.2021 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 15 nolu karar aşağıda sunulmuştur. Bilgilerinize sunarım.

KARAR 15

Protokol No: 2020/190

Sorumlu Yürütücü: Doç.Dr. Sultan KELEŞ
Çocuk Diş Hekimliği AD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 01.10.2020 tarihinde şartlı (ADÜBAP) onay verilen; Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Sultan KELEŞ'in "Erken çocukluk dönemi çürüğü olan çocuklarda tükürük interlökin-32, interlökin-10 ve tümör nekroz faktör-alfa seviyelerinin değerlendirilmesi" başlıklı klinik araştırmasının 02.04.2021 tarihli gelen önemli *Önemli Değişiklik Formu* görüşülmüştür.

Önemli Değişiklik Formunda; çalışmada Covid 19 yeterli hasta toplanamaması nedeniyle çalışma protokülünde değişikliğe gidildiği belirtilmiştir.

Konu hakkında bilgi edinilmiş olup, çalışmanı bu şekliyle yapılması uygun bulunmuştur.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.fın son bölümünde taahhüt edilen *çalışma bittikten sonra nihai raporun. [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadı yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)]* lerin *gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına* ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS9K17V9U5 Pin Kodu :51062

Belge Takip Adresi : <https://ebys.adu.edu.tr/en/Vision/Dogrula/BS9K17V9U5>

Adres:ADÜ Merkez Kampüsü Aytepe Mahallesi 09100 Efeler/AYDIN
Telefon:0256 225 31 66 / 4224 / 4225 Faks:0256 212 31 69
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kep Adresi:adnanmenderesuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Necla Yıldız
Unvanı: Memur



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZ GEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı : Ecem
Soyadı : AKINAL
Uyruğu : TC

II. EĞİTİM

2018-2022 Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti A.D., Aydın
2013-2018 İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul

III. ÜNVANLARI

2018 Diş Hekimi

IV. MESLEKİ DENEYİMİ

2018-2022 Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti A.D., Araştırma Görevlisi

V. BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

26. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi 10-13 Ekim 2019, Antalya, Türkiye
26. Uluslararası İZDO Bilimsel Kongre ve Sergisi 8-10 Kasım 2019, İzmir, Türkiye
NuSmile Zirconia Pediatrik Kron ve MTA Kursu 17 Kasım 2019 İstanbul, Türkiye
2. Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi 22-24 Kasım 2019, Aydın, Türkiye
Diş Hekimliğinde Kök Hücre ve Doku Mühendisliği Uygulamaları 29-30 Kasım 2019
Ankara, Türkiye