



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA AĞIZ DIŞ SAĞLIĞI VE
İLGİLİ FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

HANDE İLGİN ŞİŞMAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET SERTAÇ PEKER
PEDODONTİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA AĞIZ DIŞ SAĞLIĞI VE
İLGİLİ FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

HANDE İLGİN ŞİŞMAN
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET SERTAÇ PEKER
PEDODONTİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL- 2023

BEYAN

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

HANDE İLGİN ŞİŞMAN

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bıkmadan usanmadan sorularıma sabır ve titizlikle cevap veren, akademik olarak her zaman bana yol gösteren, her zaman örnek aldığım, anlayış ve hoşgörüsüyle desteğini hep hissettiğim değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Betül KARGÜL**'e

Doktora eğitimim boyunca hem klinik hem de akademik konularda bana her zaman yol gösteren, her türlü soruyu hiç çekinmeden sorabildiğim ve her sorumu sabırla yanıtlayan, güler yüzlülüğü ve cana yakınlığıyla benim için bir hocadan ötesi olan değerli danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Sertaç PEKER**' e

Pedodonti doktora eğitimini en iyi şekilde almamız için çalışan, bilimsel yenilikleri takip etmemizi sağlayan ve vizyonumuzu genişleten Sayın **Prof. Dr. Serap AKYÜZ**' e

Doktora eğitimim boyunca klinik tecrübe, bilgi ve tavsiyeleri ile her zaman bana örnek olan ve yol gösteren değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Ali MENTEŞ**'e,

Tez izleme komitemde bulunan İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ**'e

Tezim konusunda bana her zaman yardımcı olan, sonsuz desteğini her zaman hissettiğim, tezimin gerçekleşmiş olmasında çok büyük emekleri olan değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Şehkar OKTAY**'a

Tezimin ve yayınının gerçekleşmesi konusunda bana sonsuz destekleri olan, akademik konularda bana çok fazla bilgi öğreten, yoğun çalışma tempolarına rağmen bana her zaman, her konuda destek olan değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Bülent KARADAĞ**, **Prof. Dr. Yasemin GÖKDEMİR**, **Prof. Dr. Ela ERDEM ERALP**'e

Mesleki tecrübeleri ile bana çok katkıları olan, **Prof. Dr. Başak DURMUŞ**, **Doç. Dr. Eda HAZNEDAROĞLU**, **Doç. Dr. Figen EREN GİRAY**, **Doç. Dr. Öğretim Üyesi Ahu YILMAZ**, **Dr. Öğretim Üyesi Ecem AKBEYAZ ŞİVET**, **Dr. Öğretim Üyesi ŞEN YAVUZ**'a

Doktora eğitimine beraber başladığımız için kendimi şanslı hissettiğim, dostluğuyla fakülteye alışma sürecimi hızlandıran **Mehmet Ertuğrul SOYSAL**'a

Pedodonti eğitim sürecimiz boyunca birbirimize destek olduğumuz ve güzel anılar biriktirdiğimiz sevgili arkadaşlarım **Dr. Elif KANBEROĞLU, Dr. Beril MURATOĞLU, Dr. Ece YILMAZKASAPOĞLU, Dr. Nil Ceren MUNGAN, Dr. Selin YILDIRIM, Dr. Gökçe İLDEŞ, Uzm. Dt. Aydan BOZKURT, Uzm. Dt. Sevda YETKİN, Uzm. Dt. Mısra ÖZALP, Dt. Irmak BEKTAŞ, Dr. Gözde KARAMAN, Dt. Gözde AKIN, Dt. Ayşenur PARLAKYILDIZ, Dt. Ecem İPEK** ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmem de büyük emekleri olan, sonsuz sevgileri ve destekleri için teşekkürlerimi kelimelerle ifade edemeyeceğim, bana her zaman fazlasıyla inanan ve güvenen annem **Suzan İLGİN**, babam **Rahmi İLGİN** ve ağabeyim **Alper İLGİN**'e,

En zor zamanlarımda da en mutlu zamanlarımda da hep beni destekleyen ve bu tezin gerçekleşmesi konusunda benim en büyük yardımcım olan sevgili eşim **ALPER ŞİŞMAN**'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Kistik Fibrozis.....	7
4.1.1. Genetik.....	7
4.1.2. Epidemiyoloji.....	9
4.1.3. Tanı yöntemleri.....	9
4.1.3.1. Ter testi.....	10
4.1.3.2. Nazal potansiyel fark ölçümü.....	10
4.1.3.3. Gen analizi.....	11
4.1.3.4. Yenidoğan tarama testi.....	11
4.1.4. Prognoz.....	11
4.1.5. Klinik bulgular.....	12
4.1.6. Kistik fibroziste solunum yolu enfeksiyonları ve etken patojenler.....	14
4.1.7. Tedavi.....	16
4.1.7.1. İlaç tedavisi.....	16
4.1.7.2. Beslenme tedavisi.....	17
4.2. Kistik Fibrozis ve Oral Sağlık.....	17
4.2.1. Kistik fibrozis ve çürük	17
4.2.2. Kistik fibrozis ve mine defektleri.....	19
4.2.3. Kistik fibrozis ve tükürük.....	20
4.3. Biyokimyasal Parametreler.....	20
4.3.1. Doku faktörü.....	20
4.3.2. Oksidatif stres.....	21
4.3.2.1. Sialik asit.....	21
4.3.2.2. Malondialdehit	22
4.3.3 Antioksidan sistem.....	22
4.3.3.1. Süperoksit dismutaz	22

4.3.3.2. Katalaz.....	23
4.3.3.3. Glutasyon	23
4.4. Yaşam Kalitesi Kavramı.....	23
4.4.1. Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi.....	24
4.4.1.1. POQL	25
5. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	27
5.1. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	27
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	27
5.2.1. Sağlıklı grup için çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	27
5.2.2. Çalışma grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	27
5.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	27
5.3.1. Sağlıklı grup için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	27
5.3.2. Çalışma grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	28
5.4. Çalışma gruplarının belirlenmesi ve sınıflandırılması.....	28
5.5. Veri Toplama Araçları.....	29
5.5.1. POQL anketi.....	29
5.5.2. Hastaların muayenesi.....	31
5.5.2.1. DMF-T/ df-t indeksi.....	31
5.6. Hastalardan Tükürük Toplama İşlemi.....	31
5.7. Tükürük Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri.....	32
5.7.1. Doku faktörü aktivitesi tayini.....	33
5.7.2. Total protein tayini.....	34
5.7.3. Tükürükte glutasyon tayini.....	37
5.7.4. Lipid peroksidasyon tayini.....	39
5.7.5. Süperoksit dismutaz aktivitesi tayini.....	39
5.7.6. Total siyalik asit tayini.....	41
5.7.7. Katalaz aktivitesi tayini.....	44
5.8. İstatistiksel Analiz.....	45
6. BULGULAR.....	46
6.1. Demografik Veriler.....	46
6.2. Grupların Ağız Diş Sağlığı Parametreleri ve POQL Sonuçlarının İncelenmesi ve Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular.....	47
6.2.1. DMFT ve df-t skorları.....	47
6.2.2. Genel sağlık ve ağız sağlığı verileri hakkında ebeveyn raporlarının karşılaştırılması...	49
6.2.3. POQL bulguları.....	51

6.3 Grupların Tükürük Akış Hızı ve Tükürük pH'larının Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılmasına Dair Bulgular.....	52
6.4. Grupların Tükürüklerindeki Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılmasına Ait Bulgular.....	54
6.4.1. Doku faktörü aktivitesi ve total protein değerleri.....	54
6.4.2. Glutasyon bulguları.....	55
6.4.3. Lipid peroksidasyon bulguları.....	56
6.4.4. Süperoksit dismutaz bulguları.....	57
6.4.5. Total sialik asit bulguları.....	58
6.4.6. Katalaz bulguları.....	59
7. TARTIŞMA.....	60
7.1. Demografik Veriler.....	60
7.2. DMFT	60
7.3. POQL	61
7.4. Tükürük Parametreleri	62
7.4.1. Tükürük akış hızı ve tükürük pH'ı.....	62
7.4.2. Tükürük doku faktörü aktivitesi ve tükürük total protein değerleri	63
7.4.3. Oksidatif stres ile ilgili biyokimyasal parametreler	64
8. SONUÇLAR.....	69
9. KAYNAKLAR.....	70
10. ÖZGEÇMİŞ.....	90
11. BİLİMSEL FAALİYETLER.....	91
11. EKLER.....	92

KISALTMALAR LİSTESİ

KFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör

KF : Kistik Fibrozis

PA: *Pseudomonas Aeruginosa*

TF: Doku Faktörü

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

POQL: Çocuklarda Ağız Sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi ölçeği

UKKS: Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*

TIS: Tobramisin İnhalasyon Solüsyonu

BMI: Beden Kitle İndeksi

GERD: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

PT: Protrombin

SA: Sialik Asit

MDA: Malondialdehit

LPO: Lipid Peroksidasyonu

SOD: Süperoksit Dismutaz

CAT: Katalaz

GSH: Glutasyon

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

OHRQOL: Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi

CHQ-PF50: Child Health Questionnaire

PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

DFTO: The Dental Freetime Trade-Off scale

CPQ: Child Perception Questionnaire

FIS: Family Impact Scale

PPQ: Parental Perception Questionnaire

MCOHQOL: Michigan Child Oral Health-Related Quality of Life Scale

C-OIDP: Child Oral Impacts on Daily Performances

DDQ: The Dental Discomfort Questionnaire

IFAQ: The Impact of Fixed Appliances Questionnaire

COHIP: Child Oral Health Impact Profile

ECOHIS: Early Childhood Oral Health Impact Scale

Child-DPQ: The Child Dental Pain Questionnaire

OHRQoL-Hypodontia: The Oral Health-Related Quality of Life for Patients with Hypodontia

SOHO-5 : The Scale of Oral Health Outcomes for 5-year-old children

OH-ECQOL: The Oral Health-Related Early Childhood Quality of Life

MIQ : Malocclusion Impact Questionnaire

COHIP-PS Ruff: Child Oral Health Impact Profile- Preschool version

TOQOL: Teen Oral Health-Related Quality of Life instrument

dft: Çürük dolgulu süt dişi)

DMFT: Çürük-eksik-dolgulu daimi dişi

DTNB: 5-5' ditiyobis 1-2 nitro benzoik asit

EDTA-Na: etilen diamin tetra asetik asit sodyum tuzu

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm

SİYK: Sağlıkla İlgili Yaşama Kalitesi

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Çocuklar için geliştirilen ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi ölçeklerinin özel isimleri ve kısaltmaları (Tsakos & Allen, 2021).....	25
Tablo 2. Doku Faktörü Aktivitesi Yöntemi.....	34
Tablo 3. Total Protein Tayin Yöntemi.....	36
Tablo 4. Glutasyon tayin yöntemi	38
Tablo 5. Süperoksit Dismutaz tayin yöntemi.....	41
Tablo 6. Total Sialik Asit Tayin Yöntemi.....	43
Tablo 7. Katalaz tayin yöntemi.....	45
Tablo 8. Demografik veriler.....	46
Tablo 9. KF grubunun genel bilgileri.....	47
Tablo 10. KF hastalarının FEV1 değerlerine göre DMFT skorlarının karşılaştırılması	48
Tablo 11. Kontrol grubunun ve KF'li hastaların DMFT ve dft skorları	48
Tablo 12. PA kolonizasyonuna göre DMFT ve dft skorları.....	49
Tablo 13. Ebeveyn Raporunun Çocuk ile ilişkili Genel Sağlık ve Ağız Sağlığı Verileri.....	50
Tablo 14. KF ve Kontrol grubu POQL skorları	51
Tablo 15. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre POQL skorları	52
Tablo 16. KF ve Kontrol grubu pH ve tükürük akış hızı değerleri.....	53
Tablo 17. PA kolonizasyonuna göre tükürük akış hızı ve tükürük pH karşılaştırılması.....	53
Tablo 18. KF ve Kontrol grubu TF değerleri ve Total Protein Seviyeleri.....	54
Tablo 19. PA kolonizasyonuna göre TF ve Total Protein Değerleri	55
Tablo 20. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre GSH değerleri	55
Tablo 21. KF ve Kontrol Grubu GSH değerleri.....	56
Tablo 22. KF ve Kontrol Grubu LPO değerleri.....	56
Tablo 23. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre LPO değerleri.....	57
Tablo 24. KF ve Kontrol Grubu SOD değerleri.....	57
Tablo 25. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre SOD değerleri.....	58
Tablo 26. KF ve Kontrol Grubu SA değerleri.....	58
Tablo 27. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre SA değerleri.....	58
Tablo 28. KF ve Kontrol Grubu CAT değerleri.....	59
Tablo 29. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre CAT değerleri.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. KF'li hastalarda akciğer epitel hücrelerindeki anormal KFTR proteinleri sonucunda gözlenen bozulmuş iyon ve su transferi (Buchanan ve ark., 2009).....	8
Şekil 2. Gibson- Cooke ter testi (Türk Toraks Derneği, 2011).....	10
Şekil 3. Gutri kâğıdı ile topuk kanı alınması (Türk Toraks Derneği, 2011).....	11
Şekil 4. KF'in yaşlara göre klinik bulguları (Türk Toraks Derneği, 2011).....	14
Şekil 5. KF'te solunum yollarında üreyen mikroorganizmaların yaşa göre dağılımı (Biswas & Götz, 2022).....	15
Şekil 6. SOD'un indüklediği, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dönüşümü.....	22
Şekil 7. Hidrojen Peroksidin suya dönüşüm reaksiyonu.....	23
Şekil 8. Üç grup karşılaştırması için kritik değer (F=3,14).....	29
Şekil 9. Tükürük toplama işlemi.....	32
Şekil 10. Çalışmada kullanılan hassas pipetler.....	32
Şekil 11. Kullanılan pH İndikatör Kağıtları.....	33
Şekil 12. Hastalardan Toplanan Tükürük Örnekleri.....	33
Şekil 13. Spektrofotometre cihazı.....	35
Şekil 14. Vorteks.....	37
Şekil 15. Kullanılan çözeltiler.....	38
Şekil 16. Santrifüj cihazı.....	43

1. ÖZET

Tezin başlığı :Kistik Fibrozisli Çocuk Hastalarda Ağız Diş Sağlığı ve İlgili Faktörlerin İncelenmesi

Öğrencinin Adı Soyadı : Hande İlgin Şişman

Danışmanın Adı Soyadı : Prof. Dr. Sertaç Peker

Programın Adı : Pedodonti Doktora Programı

Amaç:Araştırmanın amacı, Kistik Fibrozis (KF)'li çocuklarda ağız-diş sağlığının, tükürük parametrelerinin (tükürük akış hızı, pH, doku Faktörü (TF), total protein seviyesi, sialik asit (SA), lipid peroksidaz (LPO), glutasyon, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz) incelenmesi ve ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesinin, POQL (çocuklarda ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi) ölçeği kullanılarak tespit edilip sağlıklı grup ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem:Çalışmamıza, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi KF merkezinden 55 KF'li çocuk ve Diş Hekimliği Fakültesi'nden 50 sağlıklı çocuk katıldı. Hastaların diş muayeneleri yapıldı ve velilerine POQL formu doldurtuldu.Tükürük akış hızı, pH, LPO, glutasyon, SOD, katalaz, TF, tükürük total protein seviyesi ve SA parametreleri incelendi.İstatistiksel analizler SPSS v.25 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: KF'li çocukların DMFT değerleri ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p=0,071$). PA (*Pseudomonas Aeruginosa*) kolonizasyonu olmayan çocuklarda DMFT değerleri hem sağlıklı hem de PA kolonizasyonu olan gruba göre düşük bulundu ($p<0,05$). KF'li hastaların POQL skorlarının daha düşük yani ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitelerinin sağlıklı gruba göre daha iyi olduğu bulundu ($p<0,05$). KF'li hastalarda tükürük oksidatif stres parametrelerinde de artış olduğu görüldü ve sağlıklı grupla aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuçlar: Çalışmamızda KF'li çocuk hastalarda PA'nın ağız-diş sağlığı üzerine etkili olduğu bulundu. Çalışmamız, incelediğimiz tükürük parametrelerinin KF'li hastalarda teşhis aracı olarak kullanılabilirliğini ve basit bir ölçek olan POQL'nin, KF'li çocuklarda uygulanabilir olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Kistik fibrozis, tromboplastik aktivite, doku faktörü, oksidatif stres, çocuklarda ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi

2. SUMMARY

Title of Thesis: Investigation of Oral Health and Related Factors in Children with Cystic Fibrosis

Student Name, Surname: Hande İlgin Şişman

Supervisor Name : Prof. Sertaç Peker

Program Name : Pediatric Dentistry PhD Program

Objective:The aim of the study was to determine the oral health, salivary parameters (saliva flow rate,pH, tissue factor(TF),total protein level,sialic acid(SA),lipid peroxidase(LPO), glutathione, superoxide dismutase(SOD), catalase) in children with Cystic Fibrosis(cwCF). Also, to determine the oral health-related quality by using the POQL (pediatric oral health-related quality of life) scale and compare with the healthy group.

Materials and Methods:55 cwCF from Marmara University Faculty of Medicine CF center and 50 healthy children from the Faculty of Dentistry participated in our study.The patients' dental examinations were performed, and their parents filled the POQL forms.Salivary,flow rate, pH, LPO, glutathione, SOD, catalase, TF, salivary total protein level and SA parameters were examined.Statistical analyzes were performed using SPSS v.25 program.Results were given as mean \pm standard deviation and $p<0.05$ was considered significant.

Results:There was no statistically significant difference found between the DMFT values of cwCF and the healthy group($p=0.071$).DMFT values were found to be lower in cwCF without PA(*Pseudomonas Aeruginosa*) colonization compared to both healthy and PA colonized groups ($p<0.05$).POQL scores of cwCF were lower than the healthy group($p<0.05$).There was a significant increase found in salivary oxidative stress parameters in cwCF compared to healthy group($p<0.05$).

Conclusion:In our study, it was found that PA was effective on oral health in cwCF. Our study shows that the salivary parameters we examined can be used as a diagnostic tool in cwCF and POQL which is a simple scale, is applicable in cwCF.

Key Words:Cystic fibrosis, thromboplastic activity, tissue factor, oxidative stress, pediatric oral health related quality of life

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik fibrozis (KF), daha çok beyaz ırkı etkilemekle birlikte 2500-3000 canlı doğumda bir görülen ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (Davis, 2001). Hastalık ilk olarak 1936 yılında Fanconi tarafından tanımlanmış olsa da detaylı patolojisi 1938 yılında Andersen tarafından tespit edilmiş ve “Pankreasın Kistik Fibrozisi” olarak adlandırılmıştır (Andersen, 1938). Daha önce bir çocuk hastalığı olarak düşünülmesine rağmen 1946 yılında ilk erişkin vaka tespit edilmiştir (Hellerstein, 1946).

7. kromozomun uzun kolunda bulunan ve Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) proteini kodlayan KF genindeki mutasyon bu hastalığa sebep olmaktadır. Solunum yolları, pankreas ve karaciğer gibi birçok organın epitel hücre membranında bulunan ve Klor (Cl) transportundan sorumlu olan KFTR proteinlerinin anormalleşmesi sonucu hücrelerin elektrolit su dengelerinde bozulmalar olur (Rasmussen ve ark., 2014). Anormal KFTR proteini ve sonucunda oluşan bozulmuş iyon dengesi; vücudun, akciğerleri tıkayan ve yaşamı tehdit eden akciğer enfeksiyonlarına yol açan alışılmadık derecede kalın, yapışkan mukus üretmesine neden olur. Bu kalın mukus ayrıca pankreas kanallarını tıkamakla birlikte, bağırsak enzimlerinin yardımıyla yiyeceklerin yıkılıp bağırsaklarda emilmesine engel olur (Rowntree & Harris, 2003).

KF, akciğer ve solunum problemlerine sebep olmakla birlikte diğer sistemleri de etkilemektedir. Solunum sisteminde kronik akciğer enfeksiyonları, burun polipleri, hemoptizi, pnömotoraks bunların sonucu olarak da solunum yetmezliğine sebep olur. Sindirim sisteminde ise hepatik disfonksiyon, safra kesesi taşları, bağırsak tıkanıklığı ve distal bağırsak tıkanıklığına neden olur. KF’li kişilerin yaklaşık olarak %20’sinde görülen diyabet de hastalığın endokrin sistem üzerinde yarattığı etki kaynaklıdır. Hastalarda görülen diğer komplikasyonlar ise infertilite, osteoporoz ve elektrolit dengesizlikleridir (Türk Toraks Derneği, 2011).

KF’li hastalarda küçük yaşlarda, akciğer enfeksiyonlarının en sık sık sebebi olan bakteri *Staphylococcus aureus* iken ileri yaşlarda baskın olan bakteri türü *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) olmaktadır. PA akciğere tutunduktan sonra onu oradan temizlemek oldukça zordur. KFTR, bu bakterilerin akciğere daha kolay tutunmasına sebep olurken; KF’li hastalarda mortalite ve morbiditenin en büyük sebebi olarak PA gösterilmektedir (Biswas & Götz, 2022).

Son zamanlarda geliştirilen çeşitli tedavi yöntemleriyle, KF'nin akciğer enfeksiyonları kontrol edilebilir hale gelmiştir. Bu sayede hastaların yaşam ömrü uzamış ve KF bir çocuk hastalığı olmaktan çıkıp bir yetişkin hastalığı haline gelmiştir. KF'li hastaların bakım sistemlerinin arttırıldığı ülkelerde yetişkin KF'li hasta sayısı çocuk hasta sayısından daha fazladır (McBennett ve ark., 2022).

Mevcut tedavi rejimleri ile KF'de daha uzun yaşam süresinin sağlanmasının bir sonucu olarak, ağız hijyeninin sağlanması daha önemli bir konu haline gelmiştir. Ayrıca, oral ve sistemik enfeksiyonlar arasındaki bağlantı, KF'li kişiler açısından oral sağlığın ne kadar önemli olduğunu gösterir (Katayama ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar KF'nin ağız diş sağlığını etkilediğini göstermesine rağmen çürük ile KF arasındaki ilişki arasındaki kesin bir kanıt bulunamamıştır (Chi ve ark., 2018; Peker ve ark., 2014).

KFTR proteininde olan mutasyon, tükürük bezlerini de büyük oranda etkiler ve tükürük içeriğinde çeşitli değişikliklere sebep olur (Catalán ve ark., 2010). KF hastalarının bağırsaklarındaki malabsorbsiyon nedeniyle, hastalara yüksek kalorili ve sık ara öğün içeren diyetler uygulanmaktadır (Chi, 2013). Buna ek olarak hastalar, tükürük akışını azaltan inhale kortikosteroidler ve yüksek şeker içerikli antibiyotikler de kullanılmaktadırlar (Chi, 2013). Reflü ve diş mine defektleri de yine bu hastalarda görülen diğer çürük risk faktörlerindedir (Sarvas ve ark., 2016). Asidik tükürük pH'ı ve düşük tükürük akış hızı çürük risk faktörleri olarak görülmekle birlikte KFTR genindeki mutasyonun hastaların tükürük bezlerine tam olarak nasıl bir etkide bulunduğu bilinmemektedir (Jagels & Sweeney, 1975).

Tükürük, insan vücudunun fizyolojik ve patolojik durumlarının tespiti için önemli bir biyolojik sıvıdır (Schipper ve ark., 2007). Tükürük; sindirim, konak savunması, mukozal doku ve diş sağlığının korunmasında önemli rol oynayan çok sayıda protein içerir (Humphrey & Williamson, 2001). Doku faktörü (TF) de bu belirteçlerden biridir. TF, ekstrinsek yol ile faktör VII ile kompleks oluşturarak tromboplastik aktiviteyi başlatan bir lipoproteindir (Smith ve ark., 2015). Tükürük dahil birçok doku ve vücut sıvısı (amniyotik sıvı, safra, meni, ter veya gözyaşı) tromboplastik aktiviteye sahiptir (Zacharski & Rosenstein, 1979). Tükürük tromboplastik aktivitesi, ağız yaralarının daha hızlı iyileşmesi ve kanama süresinin kısılması açısından çok önemlidir (Emekli-Alturfan ve ark., 2008).

Literatürde, KF hastaların diğer hastalıkları olan hastalara veya sağlıklı deneklere göre daha yüksek oksidatif strese sahip olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Oksidatif stres, hem reaktif

oksijen türlerinin (ROS) artan üretiminden hem de antioksidan savunma mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanır. Bu durum KF'li hastalarda, kronik akciğer hasarının ilerlemesinde temel bir rol oynar (Moliteo ve ark., 2022). Tükürük, non- invaziv olması, kolay toplanabilmesi ve tekrar örnekleme yapma olasılığından ötürü özellikle çocuklarda son zamanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanan bir teşhis aracı olmuştur (Wang ve ark., 2015). Tükürük parametreleri kullanılarak oksidatif stresin ölçümü daha önce birçok hastalık (insülin direnci (Kołodziej ve ark., 2017)), diyabet (Knaś ve ark., 2016a) , demans (Choromańska ve ark., 2017), obezite (Knaś ve ark., 2016b), kronik böbrek yetmezliği (Maciejczyk ve ark., 2018) için uygulanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada KF'li hastalarda tükürük oksidatif stres parametrelerine bakılmış olmasına rağmen (Livnat ve ark., 2010); literatürde PA kolonize olan ve olmayan KF hastalarını tükürük oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

KF'li hastaların yaşam süreleri artınca, kişilerin yaşam kalitelerini arttırmak için yapılan çalışmalar da artmıştır (Abbott & Hart, 2005; Bodnar ve ark., 2014; Goss & Quittner, 2007). Yaşam kalitesi kavramı, medikal tedavilerde önemli bir değerlendirme ölçeği olarak kullanılmaktadır. Tespit edilen kronik hastalık sayısının artması ve geliştirilen tedavi yöntemleri sayesinde hastaların yaşam ömürlerinin uzaması ile sağlığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini görmek için subjektif ölçeklere ihtiyaç duyulmuştur. Hastalıkların tedavi yöntemlerinin ne kadar etkili olduğunun tespit edilmesi ve hasta insanların hayat kalitelerinin artırılması için sağlıkta yaşam kalitesi ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça önemlidir (Wilson & Cleary, 1995).

Ağız sağlığı sorunlarının insanlar için önemini gösterme gerekliliği, ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini ölçmeye yönelik araçların geliştirilmesine neden olmuştur (Alzoubi ve ark., 2017; Genderson ve ark., 2013; Huntington ve ark., 2011). Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi ölçekleri; yemek yerken, uyurken, sosyalleşirken insanların ne kadar rahat ve özgüvenli olduklarını ve mevcut ağız sağlığı durumlarından ne kadar memnun olduklarını yansıtır (Genderson ve ark., 2013). Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi; orofasiyal bölgedeki ağrının ve rahatsızlığın, bireyin psikolojik, fonksiyonel, sosyal faktörler ve bireysel iyilik halini nasıl etkilediğini tanımlayan bir ifadedir (Bhagat ve ark., 2020; Glick ve ark., 2016). Ağız sağlığında yaşam kalitesi, yaş gruplarına göre farklı ölçeklerden yararlanılarak ölçülür. POQL, çocuklar ve genç erişkinlerin ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini ölçmek için Huntington ve ark. tarafından geliştirilmiştir (Huntington ve ark., 2011). Yazıcıoğlu ve ark. tarafından ise Türkçe 'ye çevrilip valide edilmiştir (Yazıcıoğlu ve ark., 2018).

Literatürde, KF'li hastaların çürük insidansları ve tükürük parametreleriyle ilgili çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen daha önce yapılan hiçbir çalışmada bu parametreler PA kolonizasyonu varlığına göre KF'li gruplar arasında karşılaştırılmamıştır (Chi, 2013; Chi ve ark., 2018; Ferrazzano ve ark., 2012; Narang ve ark., 2003; Patrick ve ark., 2016; Peker ve ark., 2014; Sarvas ve ark., 2016; Sovtic ve ark., 2019). Ayrıca yine literatürde; KF'li hastaların ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini sağlıklı grup ile karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur.

Bu nedenle çalışmamızın amacı;

1-) POQL ölçeği kullanılarak, KF hastalarının ağız ve dişleri ile ilişkili sağlık algıları hakkında bilgi edinmek, ağız diş sağlığının yaşam kalitesinde değişikliklere neden olup olmadığının öğrenmek ve bu sonuçları sağlıklı grup ile karşılaştırılmak;

2-) KF'li hastalar ile herhangi bir sistemik problemi olmayan sağlıklı grubun; tükürük akış hızı, tükürük pH'ı, tromboplastik aktivite (TF), tükürük total protein seviyesi, inflamasyon (sialik asit), ve oksidatif stres (lipid peroksidaz, glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz) gibi tükürük parametreleri açısından karşılaştırılmak;

3-) KF'li hastalarda; PA kolonizasyonunun, demografik değişkenlerin ve solunum fonksiyon test sonucunun, POQL, oral sağlık, tükürük akış hızı, tükürük pH'ı, tromboplastik aktivite (TF), tükürük total protein seviyesi, inflamasyon (sialik asit), ve oksidatif stres (lipid peroksidaz, glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz) üzerine etkilerine bakmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kistik Fibrozis

KFTR proteininin yapısındaki genetik mutasyon ile tanımlanan ve otozomal resesif geçiş gösteren Kistik Fibrozis (KF) hastalığı 2500-3000 kişide bir görülür (Davis, 2001). Solunum yolu, bağırsak, sindirim sistemi, pankreas, böbrek, ter bezi ve erkek üreme sistemlerinin epitel hücre membranlarındaki klorür transportundan sorumlu olan KFTR proteininin yapısındaki bozukluktan dolayı, hücre dışına klor çıkışı olamaz dolayısıyla, hücre içine sodyum girişi artar (Moliteo ve ark., 2022).

Hastalığa, KFTR proteininin 7. Kromozomunun uzun kolunda oluşan 2000 adet farklı mutasyonun sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu gende hastalığa yol açan en sık görülen mutasyon Delta F508'dir. Bu farklı gen değişikliklerine göre de KFTR proteininin fonksiyonu ve hücre zarındaki stabilitesi farklılıklar göstermektedir (Moliteo ve ark., 2022). Bu mutasyonlar sonucu epitel hücre membranlarının klor kanallarında bozulmalar yaşanır. Bu genetik değişiklik nedeniyle KF'li hastalarda vücuttaki bütün salgılar susuz ve yoğun kıvamda olup akışkan özelliği kaybolmuştur. Bu nedenle; akciğer, karaciğer, pankreas, bağırsaklar gibi organların kanallarında salgılar birikerek tıkanmaya, enfeksiyonlara ve hasara neden olmaktadır (Davis, 2001).

Hastalarda en sık görülen ve aynı zamanda hastalar açısından en ciddi olan belirtiler solunum sistemi ile ilgilidir. Hastalarda, balgamlı inatçı öksürükler, sık sık tekrarlayan bronşit, nazal polip, kronik sinüs enfeksiyonları ve nefes darlığıdır. Hastalığın diğer belirtileri ise; çok tuzlu deri, yetersiz büyüme ya da yetersiz kilo alımı, sık sık yağlı ve hacimli dışkılama ya da bağırsak hareketlerinde zorluktur (Smith ve ark., 1996).

4.1.1. Genetik

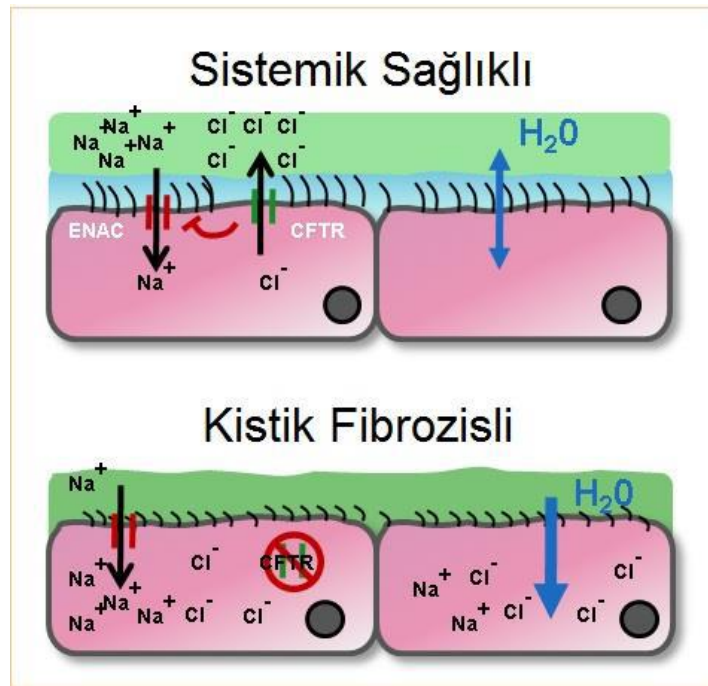
Kromozom 7'nin uzun kolunda yer alan KF geni, Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR)olarak adlandırılan bir protein sentezlenmektedir. KFTR proteini, tipik olarak epitel hücrelerinin üst yüzeyinde yer almakta ve cAMP ile aktive olan klor kanalı görevini görmektedir (Ede & Köseoğlu, 2020) .

KFTR geni 1989 yılında tanımlanmış ve bugüne kadar, 2000'den fazla mutasyon saptanmıştır. Hastalığa yol açan en sık mutasyon ise Delta F508'dir (Sosnay ve ark., 2013). Bu mutasyona batı ülkelerinde %70-80 sıklıkla rastlanılırken ülkemizde %20-30 oranında rastlanmaktadır

(Türk Toraks Derneği, 2011). Solunum yolu epiteli, pankreas kanal epiteli, vas deferens, safra kanal epiteli, ince ve kalın bağırsak epitelinde bulunan KFTR'deki mutasyonlar hastalığın genel seyirini belirlemektedir (Sosnay ve ark., 2013).

Anormal KFTR proteini ve iyon kanallarındaki bozukluk nedeniyle hücre dışına klor çıkışı olamaz, hücre içine sodyum girişi artar. Bunun sonucunda oluşan sekresyon su ve elektrolitten fakir hale gelir ve sekresyonlar koyu ve yapışkan bir hal alır (Griese ve ark., 2008).

Çocukta hastalık olması için anne ve babanın her ikisinin de hastalık açısından taşıyıcı olması gerekir. Anne veya babadan sadece birinde mutasyon varsa çocuk hasta olmaz. Kistik fibrozis fenotipi, aynı KFTR mutasyonları taşıyan kardeşler arasında bile bireysel farklılıklar gösterir. Bu durum çevresel faktörler gibi hastalığın şiddetini etkileyen birçok sebepten kaynaklanabilmektedir (Rowntree & Harris, 2003).



Şekil 1. KF'li hastalarda akciğer epitel hücrelerindeki anormal KFTR proteinleri sonucunda gözlenen bozulmuş iyon ve su transferi (Buchanan ve ark., 2009)

4.1.2. Epidemiyoloji

En çok beyaz ırkta rastlanmasına rağmen başka ırklarda da kistik fibrozise rastlanmaktadır. Her 2500- 3000 canlı doğumda bir görülmekte olup taşıyıcılık oranı ise 1/25 'tir. Hastalığın dağılımı popülasyonlar arasında farklılık göstermekle birlikte Asya ve Afrika ırklarında hastalık az gözlemlenmektedir (Romeo ve ark., 1989). KF hastalığının görülme sıklığı etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte en sık görüldüğü popülasyonlar ise; Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'daki beyaz ırktır. Kuzey Avrupa'daki sıklığı 1/25 olup, canlı doğan 3000-3,500 de bir bebekte, KF teşhis edilmiştir (Scotet ve ark., 2002).

Hastalığın insidansı da Avrupa ülkelerinde farklılık göstermektedir. Fransa'da bu insidans 4600 canlı doğumda 1 iken, İtalya'da 1/4238, ABD'deki beyaz ırkta 1/3200 ve İngiltere'de ise 1/2415 olarak saptanmıştır (Bossi ve ark., 2004; Dodge ve ark., 1997; Scotet ve ark., 2002). Türkiye'de ise farklı ve geniş çaplı çalışmalar var iken, tanı için ter testi kullanılarak yapılan çalışmalara göre, prevalans 1/3000 olarak belirlenmiştir. Erken tanı, bu hastalığın gidişatı açısından çok önemli olup, ülkemizde 2015 yılından itibaren "yenidoğan taraması" yapılmaya başlanmıştır (Dogru ve ark., 2020).

Popülasyonların karşılaştırması yapılırken, kullanılan tanı yöntemlerine ve kayıtların ne kadar titizlikle alındığına da dikkat edilmelidir. Bazı ülkelerdeki yetersiz tanı yöntemleri nedeniyle yanlış teşhisler koyulabilmektedir.

Ülkemizde de yakın zamanda 'Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi' (UKKS) uygulamasına başlanmıştır. Bu sisteme, KF hastalarının klinik ve demografik bilgileri her merkezden girilebilmektedir. Bu sayede hastaların takibi ve toplam hasta sayısının tespiti daha kolay yapılabilecektir (Dogru ve ark., 2020).

4.1.3. Tanı yöntemleri

KFTR proteinin keşfinden sonra, KF'li hastaların klinik bulgularının bireyler arası farklılıklar gösterdiği gözlemlenmiştir. Bazı hastalar bebeklik döneminden itibaren semptomlar gösterirken bazı hastalar ise hafif semptomlarla veya asemptomatik olarak bu süreci geçirebilmektedir. Bu sebeple, ilerleyen yaşlarda teşhisi konulan hastalar da bulunmaktadır (Goss ve ark., 2004). Tanının doğru zamanda konulması, hastalığın seyrinin iyileştirilmesi ve gereksiz tedavilerin uygulanmasının engellenmesi açısından oldukça önemlidir (De Boeck ve ark., 2006).

KF teşhisi birkaç basamaktan oluşmaktadır. Yenidoğanlarda uygulanan topuk kanı testinde artık KF hastalığına da bakılmaktadır. KF tanısını koymak için hem klinik hem de laboratuvar bulgularından faydalanılır. Ter testi, gaita testi, pulmoner fonksiyon testleri, genetik testler ve balgam testi; KF tanısı için kullanılan testlerdendir (De Boeck ve ark., 2006).

4.1.3.1. Ter testi

1959 yılında tanımlanan ter testi KF teşhisi konuşması açısından altın standart olarak kabul edilir. KF'li hastaların %98'inde terdeki klor konsantrasyonu yüksektir ve bu tanı yönteminde de bundan faydalanılır. Ter testi için standart yöntem (Gibson-Cooke), kantitatif pilokarpin iyontoforez yöntemidir (Şekil 2). Pilokarpin iyontoforezinde terdeki sodyum ve klor konsantrasyonu normalde 40 mEq/L'nin altındayken, KF'li hastalarda 60 mEq/L'nin üzerinde olması tanı koydurucudur (Gibson ve Cooke, 1959).



Şekil 2. Gibson- Cooke ter testi (Türk Toraks Derneği, 2011)

4.1.3.2. Nazal potansiyel fark ölçümü

Solunum yolu epiteline dahil olan nazal epitelde sodyum ve klor iyonlarının aktif transportuna bağlı olarak transepitelyal bir potansiyel fark bulunur. Bu potansiyel fark, nazal epitelden ölçülebilir ve bu yöntem ile solunum epitelindeki KFTR proteinin fonksiyon anormallikleri değerlendirilmektedir. KF düşünülen, yenidoğan dahil her yaş grubundaki hasta için uygulanabilir bir yöntemdir (Knowles ve ark., 1995).

4.1.3.3. Gen analizi

Ter testi pozitif veya riskli düzeyde olan çocuklara uygulanabilir. DNA’da bilinen iki KFTR mutasyonu bu yöntemle ile saptanırsa KF tanısı kesinleşmiş olur (Kerem ve ark., 1989).

4.1.3.4. Yenidoğan tarama testi



Şekil 3. Gutri kâğıdı ile topuk kanı alınması (Türk Toraks Derneği, 2011)

KF, ülkemizde de 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren T.C Sağlık Bakanlığı tarafından tarama yenidoğan tarama programına alınmıştır. Hastalığın erken teşhisiyle henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan KF tedavisinin başlanması bu programın asıl amacıdır. Yenidoğan tarama testi, bebek doğduktan sonraki ilk 48-72. saatte yapılmaktadır. Gutri kağıdına birkaç damla topuk kanı alınarak test yapılır (Şekil 3). KF taraması pozitif olan bir hastada ter testi pozitifliği ya da genetik olarak hastalığın gösterilmesi, henüz hiçbir klinik bulgu ortaya çıkmasa da tanı koydurucudur. KF tarama programları ile erken tanı ve tedavi imkanlarının artması, hastaların ortalama yaşam süresinin artmasını sağlayacaktır (Çakır, 2016).

4.1.4. Prognoz

1980 yılına kadar KF bir çocuk hastalığı olarak tanımlanmakla birlikte, yetişkin hastalara çok nadir rastlanmaktaydı. 2019 verilerine ABD’deki KF’li hastaların ortalama yaşam süreleri 48 yaşa kadar yükselmiştir (McBennett ve ark., 2022).

Hastaların yaşam sürelerini uzatmak için çeşitli tedavi prosedürleri uygulanmaktadır. Göğüsteki mukusun rahat atılmasını sağlamak için fizyoterapi, sindirim sisteminde yaşanan problemlerden dolayı diyet uygulanması ve kullanılan antimikrobiyal ajanlar bu tedavi yöntemlerindedir (Van Westreenen & Tiddens, 2010).

Hastalığın tedavisi için kullanılan; antibiyotikler, anti-inflamatuarlar, mukolitikler ve pankreatik replasman sadece hastalığın etkilerini tedavi eder ancak hastalığın asıl sebebi olan iyon kanalı defektini düzeltmez. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise, anormal KFTR proteinlerinin sebep olduğu iyon kanallarındaki işlev bozukluğunu düzeltmeyi hedef almıştır. KFTR proteinini düzeltici ilaçlar sayesinde, KF'ye sebep olan mutasyonlardan birisi için uygun tedavi bulunmuş ve uygun hastalar için kullanılmaya başlanmıştır (Kumar ve ark., 2014).

4.1.5. Klinik bulgular

KF, epitelyal bir hastalık olup ekzokrin bezlerin salgısında viskozitenin artmasına sebep olur. Hastalarda vücuttaki bütün salgılar susuz, koyulaşmış ve yoğun kıvamda olup akışkan özelliği kaybolmuştur. Sekresyonlarda viskozitenin artmasının bir sonucu olarak, salgı kanallarında tıkanmalar ve yapısal bozulmalar olur. KF'li hastalarda en çok akciğer ve pankreas etkilenmekle birlikte, hastalık nedeniyle birçok organda sorunlar ortaya çıkar (Cantin ve ark., 2012).

KF'li hastaların yaklaşık %45'i akciğer kaynaklı sorunları nedeniyle doktora başvurur ve bunun sonucu olarak teşhisleri koyulur. Solunum yolu enfeksiyonları, KF hastalarında morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (Ferguson, 2000). Hastalarda sıklıkla görülen klinik bulgular; çok tuzlu deri, balgamlı inatçı öksürük, sık sık tekrarlayan zatürre ve bronşit gibi akciğer enfeksiyonları, hırıltı veya nefes darlığı, yetersiz büyüme ya da kilo alımı, fazla ve yağlı dışkılama ya da bağırsak hareketlerinde zorluk, kronik sinüs enfeksiyonları ve nazal poliplerdir (Rosenstein, 1998).

Hastalarda ölümün en yaygın sebebi tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlardır (Ferguson, 2000). KF'li hastaların havayollarındaki sekresyonun viskozitesinin artması sebebiyle çeşitli mikroorganizmaların bu hastalarda enfeksiyona sebep olmaları kolaylaşır. Bu enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir ve tamamının antimikrobiyal ajanlarla erdike edilmesi olası değildir. KF'li hastalarda enfeksiyon, koyu sekresyon ve vücudun buna verdiği inflamasyon yanıtı; ilerleyici havayolu harabiyetine, bronşektazi ve solunum yetersizliği sebebiyle hastaların ölümleriyle sonuçlanır (Welsh' & Smith, 1993).

KF'li çocuklarda en azından yılda bir kere rutin kapsamlı bir kontrol yapılmaktadır. Bu rutin kontrollerde; beslenme durumunun değerlendirilmesi yapılır. Çocuğun kilo ve boyu hesaplanır. Diyetisyen yardımıyla, hasta aldığı vitamin desteği, aldığı kalori miktarı, pankreas enzimi takviyesinin açısından değerlendirilir. Hastanın kilo alımı yetersizse diyeti yeniden düzenlenir

ve gerekirse daha yüksek kalorili ek gıdalar tavsiye edilir. Hasta ayrıca gerekli solunum egzersizleri açısında fizyoterapi ile görüür. Bununla birlikte psikiyatri bölümünde de hastaların rutin kontrolleri yapılır. Hastaların diğer kontrolleri yapılan testlerde biri ise solunum fonksiyon testleridir. Bu testler 6 yaş üzerinde ve uyumlu çocukların solunum kapasitesini ölçmek için uygulanır. Bu testlerdeki yıllık azalmalar ya da artmalar, hastalığın seyri açısından oldukça önemlidir (Türk Toraks Derneği, 2011).

Akciğer grafisi, dalak ve karaciğer ultrasonografisi, kemik dansitometrisi, kan testleri, oral glukoz tolerans testi ve balgam kültürü de yine rutin kontrollerde hastalardan istenen diğer tanı yöntemleridir. Hastalardan yılda 4 kez balgam kültürü alınır. Bunun amacı hastanın tükürüğünde PA ya da başka bir bakterinin kolonize olup olmadığının tespit edilmesidir. Balgam çıkaramayan küçük çocuklarda kültür, aspiratör ya da sürüntü yöntemiyle alınır (Lee ve ark., 2003).

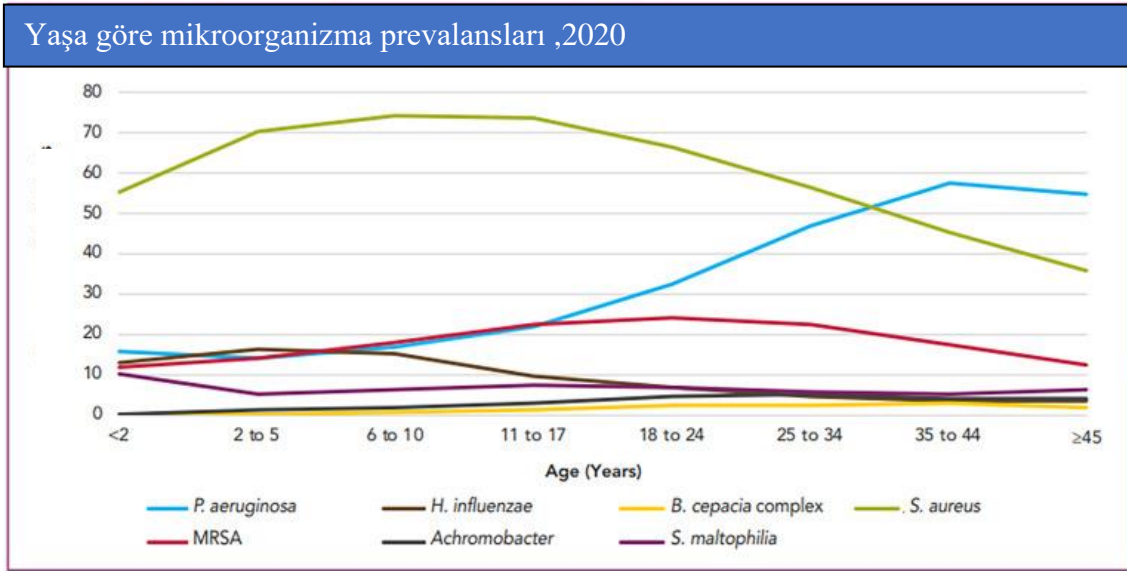
Yenidoğan
<ul style="list-style-type: none"> • Öksürük, hışıltı, takipne, retraksiyon • Akciğer grafisinde havalanma artışı • Segmental veya lobar atelettazi • Bronşiyolit benzeri tablo • Solunum Güçlüğü • Mekonyum ileusu, mekonyum tıkanç sendromu, intestinal atrezi • Uzamış sarılık • Kilo alamama
Süt Çocukluğu
<ul style="list-style-type: none"> • Sık üst solunum yolu enfeksiyonu • Tekrarlayan bronşiyolit / akciğer enfeksiyonu • Öksürük, hırıltı, balgam • Tekrarlayan veya kronik ishal • Yağlı, pis kokulu dışkı • Ciltte tuzlu tat • Sıcağa intolerans, dehidratasyon • Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz • Hipoproteinemi, ödem
Çocukluk
<ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayan sinüzit, nazal polip • Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu • Üst loblarda atelettazi / bronşektazi • Tedaviye dirençli astım • Göğüs ön arka çapında artma • Parmaklarda çomaklaşma • KF'ye spesifik mikroorganizmaların izolasyonu • Distal instestinal obstrüksiyon sendromu • İdyopatik, tekrarlayan, kronik pankreatit • Kolestaz, biliyer siroz • Sklerozan kolanjit
Ergen/erişkin
<ul style="list-style-type: none"> • Sinüzit • Nazal polip • Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu • Bronşektazi • Hemoptazi • Alerjik bronkopulmoner aspergillozis • Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet • Distal instestinal obstrüksiyon sendromu • Pankreatik yetmezlik • Gecikmiş puberte • Konjenital bilateral vas deferens yokluğuna ikincil azospermi

Şekil 4. KF'in yaşlara göre klinik bulguları (Türk Toraks Derneği, 2011)

4.1.6. Kistik fibroziste solunum yolu enfeksiyonları ve etken patojenler

KF enfeksiyonu polimikrobiyal olmasına rağmen hastalığın seyrinde önemli olan üç majör bakteri bulunmaktadır. KF'li bebekler ve erken çocukluk çağında hastalarda baskın olan bakteriler; "*Staphylococcus aureus*" ve "*Haemophilus influenzae*" iken, yaşın ilerlemesi ile "*Pseudomonas aeruginosa (PA)*" (özellikle mukoid formları) sıklığı artmaktadır. 20'li yaşlardan sonra hastaların yaklaşık %60'ının balgam kültüründe PA görülmektedir. *B.cepacia complex* yaşamın erken dönemlerinde daha az, *S.maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ve non-tüberküloz bakteriler daha sık bildirilmektedir. Respiratuvar sinsityal virüs ve influenza virus

de yine KF'li hastalarda saptanmıştır. Çeşitli fungal patojenlerin etken olduğu akciğer enfeksiyonları da sıklıkla görülmektedir. *Aspergillus fumigatus* en sık rastlanan fungal etkendir ve alerjik bronkopulmoner aspergillozise sebep olur. Ayrıca, kandida türleri, özellikle *Candida albicans* KF'li hastaların balgam örneklerinde en sık izole edilen mantar çeşididir (Hauser ve ark., 2011; Razvi ve ark., 2009).



Şekil 5. KF'te solunum yollarında üreyen mikroorganizmaların yaşa göre dağılımı (Biswas & Götz, 2022)

KF'de ölümcül solunum yolu enfeksiyonlara en çok neden olan bakteri PA'dır. KF'li hastaların havayolları PA için elverişlidir (Langton Hewer & Smyth, 2017). Genellikle KF'li hastalar, erken yaşlarda PA ile enfekte olur ve yaş ilerledikçe PA enfeksiyonunun prevalansında artış görülür (Biswas & Götz, 2022).

PA suşları konağa ilk olarak non-mukoid koloni olarak yerleşirler ve bu tip koloniler genel olarak antibiyotiklere karşı duyarlıdır. PA kaynaklı enfeksiyonlar, daha bu aşamadayken erdike edilmelidir. Ancak, ilerleyen yaşlarda PA kronikleşir ve mukoid formda kolonizasyon oluşturur. Mukoid kolonizasyon yapan PA formları, solunum yollarında immun yanıtın ve antibiyotiklerden etkilenmeyen aljinattan zengin biyofilmler oluştururlar (Hansen ve ark., 2008).

S. aureus genel olarak hastaların solunum yollarında ilk olarak izole edilen bakteri türüdür. PA ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortalitesi düşüktür ama PA'nın kolonileşmesi için uygun

ortam yaratmasına sebep olur (Saiman, 2004). Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ile enfekte olma oranının hem KF'li hem de sağlıklı popülasyonda yükselmektedir. Yapılan çalışmalarda, KF'li hastalardaki MRSA üreme sıklığındaki artış %0-23 arasında değişmektedir (Saiman, 2004).

H. influenzae enfeksiyonlarına ise çocuk KF hastalarında sıklıkla rastlanmakla birlikte erişkin hastalarda çok nadir olarak görülmektedir. Bu enfeksiyonun hastalığın patolojisindeki etkisi hala tam olarak tespit edilememiştir (Foweraker, 2009).

4.1.7. Tedavi

4.1.7.1. İlaç tedavisi

KF hastalarında en sık tutulan, mortalite ve morbiditenin en büyük sebebi akciğerlerdir. Bu yüzden akciğer enfeksiyonuna yönelik uygulan tedaviler önemlidir. KF tedavisinde; inhaler tedaviler, mukusun parçalanmasını arttırmak için mukolitikler, antiinflamatuvarlar, göğüs fizyoterapisi, pankreatik enzim replasmanların ve beslenme tedavisinden faydalanılır. Hastanın klinik durumuna göre ek tedaviler de uygulanmaktadır (Hansen ve ark., 2008).

PA, *S. Aureus* ve *H. Influenzae* gibi KF'nin prognozunda önemli olan mikroorganizmaları erdike etmek için genellikle antibiyotiklerden yararlanılır. Amaç, üremiş mikroorganizmaları yok etmek ve solunum yollarında kronikleşmiş olan mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektir (Döring ve ark., 2012; Hansen ve ark., 2008).

Hastalarda oluşan akciğer enfeksiyonuna sebep olan bakterinin tespiti, tedavi protokolü açısından oldukça önemlidir. Kolonize olan bakteri türlerine göre farklı tedaviler protokolleri ve farklı antibiyotikler uygulanır. KF'de akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda antibiyotik seçimi balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına göre yapılır (Gibson ve ark., 2003).

Leeds kriterlerine göre kronik PA enfeksiyonu; örnek alınmış ayların %50'sinden daha fazlasında kültürde PA üremesinin olması olarak kabul edilmiştir (Lee ve ark., 2003). Kronik PA kolonizasyonu bulunan hastalar inhale formda tobramisin inhalasyon solüsyonu (TIS) ve kolistin gibi antibiyotikleri düzenli olarak kullanır. Ayrıca kronik PA enfeksiyonlarında makrolid grubu antibiyotiklerden de faydalanılır (Hodson ve ark., 2002; Whittaker & Teneback, 2009).

S. aureus için erken dönemde başlayan profilaktik antibiyotik tedavisi *S. aureus* enfeksiyonlarını azaltmakla birlikte PA prevalansını arttırdığı için önerilmemektedir.

4.1.7.2. Beslenme tedavisi

Son zamanlarda KF'li hastaların yaşam sürelerinin artmasının önemli bir sebebi de hastalarda uygulanan beslenme tedavisidir (Corey ve ark., 1988).

Yapılan çalışmalara göre KF'li hastalarda beden kitle indeksinin (BMİ) yüksek olması, hastaların solunum yolu fonksiyonlarının iyileşmesiyle bağlantılıdır. Bu yüzden, KF hastalarının ideal kilolarına ulaşması ve devam ettirilmesi hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir (Stallings ve ark., 2008).

KF'li çocuklarda, KFTR'nin fonksiyon bozukluğu ve hastalarda görülen akciğer rahatsızlıktan kaynaklı olarak sağlıklı çocuklara göre daha fazla enerjiye ihtiyaçları vardır. Bu nedenle KF'li kişilerde kalori olarak, ortalama sağlıklı kişilerin aldığından %110 ile %120'si arasında olmalıdır ve bunun %35 ile %40'ının yağdan kaynaklanmaktadır (Solomon ve ark., 2016).

KF hastalarına artmış enerji ihtiyaçlarından dolayı sık ara öğünden oluşan yüksek kalorili ve yüksek proteinli diyet uygulanmalı; ekzokrin pankreatik yetersizlik ve malabsorbsiyon için de vitamin desteği verilmelidir. Bunun yanında ihtiyaçlarına göre pankreatik enzim ve tuz desteği de yine diyet listelerinde ek olarak önerilebilir (Solomon ve ark., 2016).

4.2. Kistik Fibrozis ve Oral Sağlık

4.2.1. Kistik fibrozis ve çürük

Eski zamanlarda, KF hastalarının kısa yaşam süreleri nedeniyle diş çürükleri, öncelik verilen bir sağlık sorunu olarak görülmemekteydi. Bununla birlikte, son zamanlardaki gelişmeler ile hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve çürük önlemenin enfeksiyon kontrolünün ayrılmaz bir parçası olarak düşünülmesi, KF hastalarının ağız diş sağlığına verilen önemi arttırmıştır. Hastaların ağız diş sağlıklarının korunması; yaşam kalitesinin ve optimal genel sağlığın sağlanmasında oldukça önemlidir (Ilgin Sisman ve ark., 2023).

KF'li hastalarda görülen pankreas yetmezliği ve bağırsaklardaki kalınlaşmış mukus tabakası nedeniyle besinlerin emiliminde sıkıntı yaşarlar. Diyetisyenler tarafından yüksek kalorili

diyetler uygulanarak; hastaların ideal kilo almaları hedeflenir (Solomon ve ark., 2016). Günlük önerilen kalorilerin büyük bir kısmı protein ve yağ oranı yüksek, dengeli bir diyetten gelmelidir. Ancak, KF'li çok sayıda çocuk kalori gereksinimlerini karşılamak için rafine karbonhidratlara güvenebilir. Karyojenik gıda tüketimi ve artan yeme sıklığı kombinasyonu, KF'li bireyler için çürük riskini daha da artırabilir (Moursi ve ark., 2010).

Solunum sağlığını korumak için, KF'li bireyler rutin olarak birtakım ilaçlar alırlar. Antibiyotikler, hipertonic salin ve β -adrenerjik reseptör agonistleri gibi ilaçlar hastaların bakteriyel hastalığı kontrol etmek, hava yolu yüzeylerinin hidrasyonunu artırmak ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmek için kullanılır (Flume ve ark., 2007). Yapılan çalışmalara göre KF hastalarında da kullanılan inhaler ilaçlar, astım hastalarında, tükürük pH'nın azalmasına sebep olup çürük riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (Kargul ve ark., 1998; Milano ve ark., 2006). Ayrıca, KF tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu ağız kuruluşuna neden olarak çürük riskini daha da artırır. KF ile ilişkili enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan oral antibiyotikler, acı tadı maskeleyerek için genellikle şeker ile tatlandırılmış olurlar bu durum da çürük riskini artırır (Donaldson ve ark., 2015) .

KF'li bireylerin ekstra sağlık ihtiyaçları vardır, bu da ailelere gerekli diş bakımını elde etmek için çok az maddi kaynak bırakabilir. Sık ve beklenmedik hastaneye yatışları diş hekimi randevularının planlanmasında bir engeldir. Multidisipliner KF ekipleri içerisinde genellikle diş hekimleri bulunmaz (Ilgin Sisman ve ark., 2023). Zaman ve kaynaklar konusunda birbirleriyle rekabet halinde olan bu kadar çok talep ile diş bakımı, KF'den etkilenen aileler için düşük bir öncelik haline gelebilir. Diş bakımının yetersiz veya düzensiz kullanımı çürük riskini artırabilir.

Bu çürük risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda; KF'li hastalar yüksek çürük risk grubunda bulunmaları gerekmektedir; KF'li hastaların kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı ve diğer solunum yolu hastalıklarına sahip hastalarla çürük açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda KF hastalarının çürük insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (Aps & Martens, 2004; Jagels & Sweeney, 1975; Narang ve ark., 2003; Primosch, 1980). Bu bulgular, KF'li hastaların düşük çürük riski altında olduğu fikrini doğrulamıştır. Olası koruyucu faktörler arasında uzun süreli antibiyotik kullanımı, pankreatik enzim replasman tedavisinin uygulanması ve tükürük tamponlama kapasitesinin artması sayılabilir (Atar & Körperich, 2010; Kinirons, 1983; Littleton & White, 1964; Sweeney & Shaw, 1965).

KF'li hastalarla ilgili önceki çalışmalar, değişken çürük prevalansları bildirmiştir. Bazı çalışmalar, KF'li hastalar ile diğer bireyler arasında çürük oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişken (Narang ve ark., 2003; Pawlaczyk-Kamieńska ve ark., 2019), çoğu çalışmada ise kontrol gruplarının daha yüksek çürük prevalansına sahip olduğu tespit edilmiştir (Primosch, 1980; Storhaug & Kari, 1985) . 2013 tarihli bir sistematik incelemede ise, KF'li çocukların diğer çocuklardan daha düşük çürük oranlarına sahip olduğunu, buna karşın ergenlik döneminde çürüğe karşı korumanın kaybolduğunu belirtmiştir (Chi, 2013). KF'li bireylerde çürük riskinin tespiti ve bunu etkileyen faktörlerin tespiti için yapılan çalışmalar devam etmektedir.

4.2.2. Kistik fibrozis ve mine defektleri

Mine defektleri; mine dokusunun gelişimi sırasında bir duraklama yaşanması ya da bir yıkım oluşması nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal ya da çevresel faktörler sebebiyle oluşan defektlerdir (Pindborg, 1982) . Maksiller kesici dişlerde gözlemlenen mine defektleri, KF'li bireylerde en erken tespit edilmiş olan dental anomalilerdendir. KF'li bireylerdeki mine defektinin prevalansı, %28,4 ile %56,0 arasında değişmektedir (Narang ve ark., 2003). Fare modelleri üzerinde yapılan deneyler, KFTR geninin, ameloblastların maturasyonunda önemli bir rol oynadığını ve KF hastalarında gözlemlenen mine defektinin sebebinin de mineyi üreten hücrelerdeki KFTR geninin anormal ekspresyonu olduğunu göstermiştir (Bronckers ve ark., 2010).

KF'li hastalarda gastrointestinal komplikasyonlar sık görülür. Sıklıkla yenidoğan döneminde başlar ve sindirim sorunlarına ve gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) ile sonuçlanır (Mousa & Woodley, 2012). KF'li bireylerin yaklaşık %55 ila %76'sında solunum hastalıklarını şiddetlendirebilen GERD teşhisi konur (Blondeau ve ark., 2010). Mide içeriğinin geri akışı ve yemek borusuna girmesi gırtlak, soluk borusu ve bronşlardaki dokuları tahriş ederek kronik öksürüğe neden olur. Ayrıca, GERD mide asidini ağız boşluğuna zorlayabilir ve bu durum da sıklığına ve şiddetine bağlı olarak dişleri aşındırabilir (Alfaro ve ark., 2008). GERD kaynaklı erozyon, mine matrisinin mineral bileşeninin bütünlüğünü azaltarak, etkilenen dişleri çürüğe yatkın hale getirir (Ersin ve ark., 2006). Çalışmalarda GERD'li çocuklar ve onların sağlıklı kardeşleri karşılaştırıldığında, GERD'li olanlarda anlamlı derecede daha yüksek çürük seviyeleri görülmüştür (Linnett ve ark., 2002).

4.2.3. Kistik fibrozis ve tükürük

Tükürük, ağız boşluğunun korunmasında önemli bir rol oynar. KF hastalarında, KFTR disfonksiyonu, tükürük bezlerinin anormal aktivitesine yol açar (Jagels & Sweeney, 1975). Klinik belirtiler arasında, tükürük bezi hipertrofisi ve müköz salgı yapan sublingual tükürük bezlerinde biçimsel değişiklikler gözlemlenir (Fernald ve ark., 1990). KFTR disfonksiyonu nedeniyle hücre zarında klorür ve sodyum iyonlarının taşınmasında bozulmalar olur. Bunun sonucunda, tükürük bezleri de dahil olmak üzere bütün ekzokrin bezlerde mukosilyer transport ve hidrasyonda değişiklikler ortaya çıkar (Aps ve ark., 2002).

KF'li hastaların tükürük akış hızı ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Yapılan bazı çalışmalarda KF'li hastaların tükürük akış hızı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuşken (Barbero & Chernick, 1958) bazı çalışmalar da aralarında anlamlı bir fark bulunamamış (Ilgın Sisman ve ark., 2023; Peker ve ark., 2014), bazılarında ise tükürük akış hızı KF'li hastalarda daha düşük tespit edilmiştir (Aps ve ark., 2002). Buna benzer olarak, yapılan çalışmalarda KF'li hastaların tükürük pH'ı ve tamponlama kapasitesi hakkında kesin bir yargıya ulaşılamamıştır (Aps ve ark., 2002; Chi, 2013; Ilgın Sisman ve ark., 2023; Peker ve ark., 2015).

4.3. Biyokimyasal Parametreler

4.3.1. Doku faktörü

Faktör III ya da tromboplastin olarak da bilinen doku faktörü (TF), transmembran yapıda bir glikoproteindir. Faktör VIIa ile birleşerek ekstrinsek yol üzerinden koagülasyonu sağlar. Aktif olarak kanda bulunmamasına rağmen; hücre zarının bir bileşenidir ve damar yaralanınca hücre tabakaları arasındaki TF eksprese eden hücreler kan dolaşımına katılır (Lwaleed & Bass, 2006). TF, vücuttaki birçok doku ve sıvıda bulunmaktadır. Tükürükteki koagülasyonun da tükürükte bulunan tromboplastin hücreleri tarafından sağlandığı bilinmektedir. Tükürükte bulunan TF hücreleri, mukoza bütünlüğünü sağlayarak ağız içi doku hasarı oluştuğunda, hemostazın sağlanmasına yardımcı olur (Zacharski & Rosenstein, 1979).

Dokuların tromboplastik aktivitelerinin tespiti için çeşitli yöntemler olmasına rağmen, 1935 yılında Quick tarafından bulunan ve kendi adıyla anılan protrombin (PT) zamanı testi hala günümüzde en çok kullanılan testtir (Ingram & Hills, 1976).

4.3.2. Oksidatif stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) doğrudan veya dolaylı olarak hücrelerin tüm yapısal ve fonksiyonel bileşenlerini moleküler düzeyde etkilediği karmaşık bir süreçtir. Bunun nedeni, bu kimyasal türlerin üretiminin artması ve/veya antioksidan sistem sayesinde onlara karşı fizyolojik savunma kapasitesinin azalmasıdır. Oksidan ve antioksidan maddeler arasındaki dengede değişiklikler, hücre fizyolojisinin normal bir parçası olarak kabul edilir; birçok hücrel sinyal yolu, bu redoks dengesindeki değişiklikler tarafından düzenlenir (Spicuzza ve ark., 2018).

KF hastalarında, antioksidan olan besinlerin absorpsiyonunda yaşanan problemler ve pankreas yetmezliği nedeniyle bu oksidatif stres dengesinde bozulmalar gözlemlenir. Bu dengesizlik, KF hastalarında proteinlerin, DNA'nın, lipidlerin ve diğer metabolitlerin oksidasyonuna neden olan oksitleyici bir ortamın kurulmasına ve bunun sonucunda çeşitli sinyal yollarının değişmesine yol açar (Ziady & Hansen, 2014).

4.3.2.1. Sialik asit

En çok hücre zarlarında bulunan sialik Asit (N-asetil nöraminik asit), glikoprotein ve glikolipidlerin terminal karbohidrat komponentini oluşturur. Karaciğerde sentezlenir. Negatif yüklerinden dolayı pozitif yüklü partiküllerin bağlanmasını hücrelere bağlanmasını sağlar. Hücreler arası transport ve hücreler arası iletişim gibi önemli işlevleri vardır. Total SA miktarının, enfeksiyon veya yangı gibi durumlarda sayıları artan akut faz proteinleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Traving & Schauer, 1998).

Yapılan çalışmalar plazmada bulunan sialik asit, konsantrasyonunun, koroner hastalıklar, diyabet ve hiperlipidemi gibi hastalıklarla önemli bir bağlantısı olduğunu göstermiştir (Millar, 2001; Traving & Schauer, 1998; Varki, 2008). Oksidatif stres nedeniyle, dokulardaki sialik asitler siyaliz enzimiyle koparılır ve dokulardan kana SA geçişi olur (Millar, 2001). Yapılan çalışmalara göre, SA tümör oluşumunda ve büyümesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla, serum SA konsantrasyonu, kanser belirteci olarak da kullanılabilir (Kökoğlu ve ark., 1992).

Sialik asit, bir teşhis aracı olarak sadece serumda kullanılmaz. Tükürükte bulunan sialik asit miktarının da oral dokulardaki doku hasarını gösterdiği varsayılmaktadır. Oral dokulardaki hastalığın şiddeti, tükürükte bulunan sialik asit miktarıyla doğru orantılıdır. Tükürükte tespit

edilen sialik asit miktarının, serumdakine benzer olarak vücutta var olan oksidatif stres ile arttığı gözlemlenmiştir (Öztürk ve ark., 2010).

4.3.2.2. Malondialdehit

Lipid peroksidasyonu (LPO), ROS kaynaklı doku hasarının primer sonucudur. Membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin, serbest radikaller nedeniyle oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak bilinir (Wei ve ark., 2010).

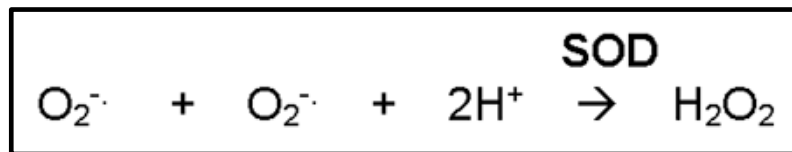
Lipid peroksidasyonu birçok hastalığın patogenezinde rol oynar ve peroksidasyon sonucunda oluşan en önemli ürün olan malondialdehit (MDA)'nın ölçülmesiyle tayin edilir (Wei ve ark., 2010). Enflamatuvar süreçler sırasında MDA artar ve vücudun antioksidan sistemi onu nötralize etmezse vücuttaki hücre zarlarının yapısına ve işlevine zarar verebilir. MDA, oksidatif stresin bir biyolojik belirteci olarak kullanılır (Tavangar ve ark., 2014).

4.3.3. Antioksidan sistem

Antioksidanlar, reaktif oksijen türevlerinin oluşturduğu hasara karşı koruyucu görev görürler (Avezov ve ark., 2015). Reaktif oksijen türlerinin oluşmasını engellemek, serbest radikallerin fazlasını etkisiz hale getirmek, serbest radikallerin etkilerine karşı hücreleri korumak ve detoksifikasyonu sağlamak, antioksidan sistemin görevleridir. Antioksidan moleküller, reaktif oksijen türevleri ile reaksiyona girerek oksidasyonu sonlandırır ya da bu radikalleri nötralize eder (Minic, 2019) . Tükürük de dahil olmak üzere birçok vücut sıvısında serbest radikal hasarına karşı koruyucu enzim sistemleri bulunmaktadır (Avezov ve ark., 2015).

4.3.3.1. Süperoksit dismutaz

Oksijeni metabolize eden tüm hücrelerde ve tükürük de dahil olmak üzere birçok vücut sıvısında bulunan SOD, süperoksit anyonunu daha az reaktif bir ürün olan hidrojen perokside dönüştürür (Şekil 4). Vücudu ve hücreleri oksidatif bileşiklere karşı koruyan önemli bir antioksidan enzimidir (Baharvand ve ark., 2010).



Şekil 6. SOD'un indüklediği, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dönüşümü

4.3.3.2. Katalaz

Kan, kemik iliği, muköz membranlar, karaciğer ve böbrekte yüksek miktarda bulunur. Hidrojen peroksit katalaz tarafından veya peroksidazlar tarafından metabolize edilir. Katalaz önemli bir antioksidandır ve hidrojen peroksidin suya dönüşüm reaksiyonunu kataliz eder (Şekil 5) (Omidpanah ve ark., 2020).



Şekil 7. Hidrojen Peroksidin suya dönüşüm reaksiyonu

4.3.3.3. Glutatyon

GSH; vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. Reaktif oksijen ürünleri ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupları oksidasyonunu engeller. Böylece, proteinlerin ve enzimlerin inaktive olmamasını sağlar. GSH, hemoglobin ve lens proteinleri gibi önemli proteinleri oksidatif stres kaynaklı hasarlardan korur (Wu ve ark., 2004).

4.4. Yaşam Kalitesi Kavramı

Yaşam kalitesi kavramı ilk defa 1920 yılında Pigau tarafından incelenmiştir (Uysal Şahin, 2021). Yaşam kalitesi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "bireyin içinde yaşadığı kültür ve değerler sistemi bağlamında ve amaçları, beklentileri, standartları ve kaygıları ile bağlantılı olarak yaşamdaki konumunu algılaması" olarak tanımlanmaktadır (Skevington ve ark.,2004). Yaşam kalitesinin standart göstergeleri arasında zenginlik, istihdam, çevre, fiziksel ve zihinsel sağlık, eğitim, eğlence ve boş zaman, sosyal aidiyet, dini inançlar, güvenlik ve özgürlük yer alır. Yaşam kalitesi kavramı, uluslararası kalkınma, sağlık, politika ve istihdam alanları dahil olmak üzere çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Dhamo & Furxhiu, 2014; Uysal Şahin, 2021).

4.4.1. Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi

Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi (OHRQOL), insanların yemek yerken, uyurken ve sosyal etkileşime girerken rahat etmelerini, özgüvenlerini ve ağız sağlıkları ile ilgili memnuniyetlerini yansıtan çok boyutlu bir yapıdır (Ilgin Sisman ve ark., 2023). Son zamanlarda sadece hastalıklara (çürük, periodontitis, diş eti iltihabı vb.) odaklanan geleneksel klinik diş/tıbbi tedavi sonuç kriterlerinden daha çok hasta merkezli; kişinin sosyal, duygusal ve fiziksel deneyimine odaklanmak önemli hale gelmiştir. Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi, hastaların isteklerini, duygusal ve fiziksel ihtiyaçlarını dikkate alarak klinik kararların verilmesine yardımcı olur (Sischo & Broder, 2011; Tsakos & Allen, 2021).

Ağız sağlığı sorunlarının önemini ve önceliğini belirleme ihtiyacı, ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesini ölçmek için araçların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu enstrümanların farklı hastalıklar ve farklı yaş grupları için geliştirilmiş versiyonları mevcuttur (Tablo 1). Farklı kültür ve dillere uyarlanmış versiyonları da bulunmaktadır (Huntington ve ark., 2011; Patrick ve ark., 2016; Sischo & Broder, 2011; Tsakos & Allen, 2021; Yazıcıoğlu ve ark., 2018).

Tablo 1. Çocuklar için geliştirilen ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi ölçeklerinin özel isimleri ve kısaltmaları (Tsakos & Allen, 2021)

Araç	Kısaltması
Child Health Questionnaire	CHQ-PF50
Pediatric Quality of Life Inventory	PedsQL
The Dental Freetime Trade-Off scale	DFTO
Child Perception Questionnaire	CPQ
Family Impact Scale	FIS
Parental Perception Questionnaire	PPQ
Michigan Child Oral Health-Related Quality of Life Scale	MCOHQOL
Child Oral Impacts on Daily Performances	C-OIDP
The Dental Discomfort Questionnaire	DDQ
The Impact of Fixed Appliances Questionnaire	IFAQ
Child Oral Health Impact Profile	COHIP
Early Childhood Oral Health Impact Scale	ECOHIS
The Child Dental Pain Questionnaire	Child-DPQ
The Oral Health-Related Quality of Life for Patients with Hypodontia	OHRQoL-Hypodontia
The Pediatric Oral Health-Related Quality of Life	POQL
The Scale of Oral Health Outcomes for 5-year-old children	SOHO-5
The Oral Health-Related Early Childhood Quality of Life	OH-ECQOL
Malocclusion Impact Questionnaire	MIQ
Child Oral Health Impact Profile- Preschool version	COHIP-PS Ruff
Teen Oral Health-Related Quality of Life instrument	TOQOL

4.4.1.1. POQL

POQL ölçeği (Çocuklarda ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi ölçeği); Huntington ve ark. tarafından çocuklarda ağız ve diş sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini ölçmek için tasarlanmıştır. Okul öncesi, okul dönemi ve ergenlik dönemi gibi çocukların farklı yaş grupları için farklı versiyonları hazırlanmıştır. POQL çocuklarda ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini, ağız diş sağlığının sosyal yaşama etkilerini, çocukların fiziksel ve psikolojik sağlık durumlarını hem çocukların hem de ebeveynlerin bakış açısından ölçer (Huntington ve ark., 2011).

POQL diğer ölçeklere göre oldukça kısa ve basit olduğu için çok tercih edilmektedir. Türkçe 'ye çevirisi ve validasyonu Yazıcıoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (Yazıcıoğlu ve ark., 2018).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışmaya dahil edilecek bütün çocukların ebeveynlerine, çalışma hakkında gereken bilgiler verildi, hasta için herhangi bir olumsuz durum oluşmayacağı açıklandı ve aydınlatılmış onam formları (Ek-2) imzalatıldı.

04.11.2021 tarihinde Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021-26 sayılı protokol numarası ve 2021-23 karar numarası ile onay raporu alınarak çalışmaya başlandı (Ek 1).

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

5.2.1. Sağlıklı grup için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1.) Yaşları 6-14 arasında değişen çocuklar
- 2.) Herhangi bir sistemik hastalık ve/veya sendrom/anomali/alerjisi olmayan sağlıklı çocuklar
- 3.) Kooperasyon problemi olmayan ve tükürebilen çocuklar
- 4.) Velileri gönüllü olan ve onam formu velileri tarafından imzalanan çocuklar

5.2.2. Çalışma grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1.) Yaşları 6-14 arasında değişen çocuklar
- 2.) KF teşhisi, terde klor miktarının 60 mEq/L'den fazla olması ile ya da en az iki tane KF'ye neden olan gen mutasyonuna sahip olmaları sonucunda konulmuş ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Selim Çöremen KF merkezinde takibi yapılan PA kolonizasyonu olan ya da herhangi bir bakteri kolonizasyonu olmayan çocuklar
- 3.) Kooperasyon problemi olmayan ve tükürebilen çocuklar
- 4.) Velileri gönüllü olan ve onam formu velileri tarafından imzalanan çocuklar

5.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

5.3.1. Sağlıklı grup için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1.) 6 yaşından küçük veya 14 yaşından büyük çocuklar
- 2.) Herhangi bir sistemik hastalık ve/veya sendrom/anomali/alerjisi olan çocuklar
- 3.) Kooperasyon problemi olup tüküremeyen çocuklar
- 4.) Velileri gönüllü olmayan çocuklar

5.3.2. Çalışma grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

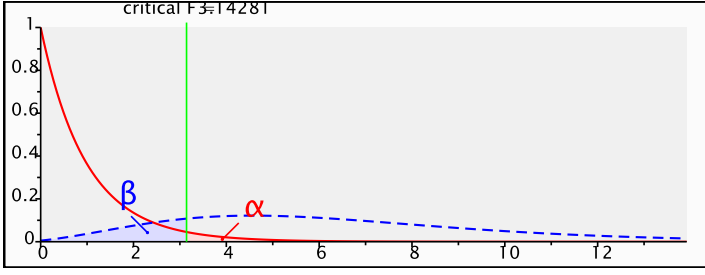
- 1.) 6 yaşından küçük veya 14 yaşından büyük çocuklar
- 2.) KF tanısı kesinleşmemiş veya takibi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Selim Çöremen KF merkezinde yapılmayan KF'li çocuklar
- 3.) Balgam kültüründe metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyonu tespit edilmiş çocuklar
- 4.) Kooperasyon problemi olup tüküremeyen çocuklar
- 5.) Velileri gönüllü olmayan çocuklar

5.4. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Sınıflandırılması

Çalışmamızda vaka grubu, 6-14 yaş aralığında olup Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Selim Çöremen KF merkezinde takip edilen KF teşhisi almış toplam 55 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubu ile çalışma grubundaki çocuklar, benzer sosyoekonomik ve demografik bölgelerden seçildi. Kontrol grubu ise, herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan 6-14 yaş aralığındaki 50 çocuktan oluşmaktadır. Bu çocuklar, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran hastaların çocukları veya kardeşlerinden seçildi. Bu çocuklar arasından rastgele seçilen 25 sağlıklı çocuktan tükürük toplandı ancak hepsine POQL anketi uygulandı ve hepsinin ağız içi muayeneleri yapıldı.

Çalışma grubuna dahil olan hastalara KF teşhisi, terde klor miktarının 60 mEq/L'den fazla olması ile ya da en az iki tane KF'ye neden olan gen mutasyonuna sahip olmaları sonucunda kondu. KF'li hastalar, balgam kültürlerindeki bakteri kolonizasyonuna göre de iki gruba ayrıldı. PA kolonize olan grup 26 kişiden oluşmaktayken, PA kolonizasyonu bulunmayan grup ise 29 kişiden oluşmaktadır. PA kolonizasyonu Leeds kriterlerine göre tespit edildi. Leeds kriterlerine göre ise PA ile kronik enfeksiyon, örnek alınmış ayların %50'sinden daha fazlasında kültürde PA üremesinin olması olarak kabul edildi (Lee ve ark., 2003).

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü GPower 3.1 programı ile her bir grup en az 22 olacak şekilde toplamda 66 olarak hesaplandı (Etki Büyüklüğü=0,4, α hata olasılığı = 0,05, Güç=0,8) (Şekil 8).



Şekil 8. Üç grup karşılaştırması için kritik değer ($F=3,14$)

5.5. Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada veri toplama aracı olarak hastanın ağız sağlığında yaşam kalitesini ve ağız dış sağlığının objektif durumunu ölçen ölçeklerden yararlanıldı. Ağız sağlığında yaşam kalitesi Boston ve Harvard Üniversiteleri tarafından ortak geliştiren POQL ile ölçüldü (Huntington ve ark., 2011).

5.5.1. POQL anketi

POQL anketi çocuklarda ağız sağlığının yaşam kalitesinde çocuğun kendi refah durumuna ve günlük aktivitelerine etkilerini ölçerek ortaya koymaktadır. Konsept olarak POQL fiziksel, sosyal, psikolojik, bilişsel fonksiyonu, kendine bakabilme durumunu, diğer günlük aktivitelerini, algılanan sağlık durumunu ve semptomlarını, ağrı ve stresi ölçer.

POQL hem çocuk hem de ebeveyn olmak üzere iki anketi kapsar. Okul öncesi çocukların sadece ailelerine anket uygulanabilirken, 8-14 yaş grubuna ise hem çocuk hem ebeveyn anketi uygulanabilmektedir. Çalışmamızda ise “Ebeveyn Raporu” anketi dolduruldu. (Ek-2) Formun doldurulmasında ebeveyn ya da hastanın beraberinde bulunan yetişkinin verdiği bilgiler esas alındı. İffet Yazıcıoğlu ve ark tarafından Türkçe ’ye çevrilip valide edildi (Yazıcıoğlu vd., 2018).

Anketin ilk kısmında genel sorular bulunmaktadır. Bu bölümde ebeveynlerden, çocuklarının genel sağlığını ve genel olarak çocuklarının ağız dış sağlığı durumunu; kötü orta, iyi, çok iyi ve mükemmel olmak üzere değerlendirmesi istenmektedir. Bir diğer soru ise; bir yıl öncesiyle karşılaştırıldığında çocuklarının ağız dış sağlığı durumu ile ilgilidir. Raporda veliye sorulan kendileriyle ilgili sağlık soruları ise “genel olarak ağız ve diş sağlığın nasıl”, “genel olarak diş

hekimiyle deneyimleriniz nasıl”, “en son diş hekimine ne zaman gittiniz” ve “en son diş hekimi ziyaretinizin sebebi neydi” gibi sorulardır.

Anketin devamı ise Türkçe versiyonunda “Rol, Sosyal ve Duygusal” olmak üzere toplam 10 sorudan oluşan 3 alt gruptan oluşmaktadır. POQL soruları iki soru halinde soruldu “hangi sıklıkla meydana geldi” ve “ne kadar rahatsız oldun”. “Hangi sıklıkla meydana geldi” sorusunun 4 şikkı bulunmaktadır; “Her zaman”, “bazen”, “arada bir” ve “hiçbir zaman”. “Ne kadar rahatsız oldun” sorusunun ise 5 şikkı bulunmaktadır. Bunlar; “çok rahatsız edici”, “biraz rahatsız edici”, “çok az rahatsız edici”, “rahatsız edici değil” “hiçbir zaman” ve “bilmiyorum” gibi sorulardır.

Bu 10 soru ise;

- 1-Çocuğunuzun ağız veya diş bölgesinden kaynaklanan ağrısı oldu mu?
- 2-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden yemek yemede güçlük çekti mi?
- 3-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden okulda dikkat sorunu yaşadı mı?
- 4-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden okula devamsızlık yaptı mı?
- 5-Çocuğunuzun ağız ve diş problemlerinden dolayı başkalarının yanında gülmekten kaçındığı oldu mu?
- 6-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden diğer çocuklardan daha çirkin olduğunu düşünüp endişelendi mi?
- 7-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden görünüşünden mutsuz oldu mu?
- 8-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden sinirli ve üzgün oldu mu?
- 9-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden endişelendi mi?
- 10-Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden ağladı mı?

Orijinal ölçek geliştiricileri tarafından belirtildiği gibi, frekans yanıtı (0-3), önem yanıtıyla (0-4) çarpılarak etki puanları hesaplandı. Etki puanları daha sonra toplanıp mümkün olan maksimum puanın yüzdesine dönüştürüldü. Bunlar da 0 ile 100 arasında değişen genel bir POQL puanı ile sonuçlandı. Daha yüksek puanlar daha kötü OHRQoL göstermektedir. Soruların 2/3’ ünü veya daha fazlasını boş bırakan ebeveynlerin raporu çalışmaya dahil edilmedi.

5.5.2. Hastaların muayenesi

Çalışmaya dâhil edilen sağlıklı çocukların klinik muayenesi tek bir araştırmacı (Hİ) tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniğinde çocuk dik oturtularak, gün ışığı altında, ayna ve sond yardımı ile yapıldı. Çalışma grubunun muayenesi ise yine tek bir araştırmacı (Hİ) tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Selim Çöremen KF merkezinde, çocuk dik oturtularak, gün ışığı altında, ayna ve sond yardımı ile kontrol grubu ile aynı şartlar sağlanarak yapıldı. Elde edilen veriler muayene her hasta için ayrı olan olgu formlarına not edildi (Ek-3)

5.5.2.1. DMF-T/ df-t indeksi

Araştırmaya katılan çocukların ağız içi muayeneleri sonrası elde edilen çürük, kayıp ve dolgulu diş sayıları olgu formuna kaydedildi (Ek-3), daimî dişlenmede DMF-T (D=çürük, M=kayıp F=dolgulu) ve süt dişlenmede df-t (d=çürük, f=dolgulu) indeksleri hesaplandı. Süt dişleri için kaybedilmiş dişler (m-missing) fizyolojik kök rezorbsiyonu göz önünde bulundurularak değerlendirilmeye alınmadı. Çürük tespiti için hastalardan röntgen alınmadı.

5.6. Hastalardan Tükürük Toplama İşlemi

Çalışmamıza katılan toplam 55 adet KF'li hastadan tükürük örnekleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Selim Çöremen KF merkezinde, 25 adet sağlıklı hastanın ise Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğinde, sabah (8-10; ya da 10-12) saatlerinde alındı (Şekil 9). Çalışmamıza dahil edilen çocuklardan sabah dişlerini fırçalayarak, hiçbir şey yiyip içmeden özellikle sakız çiğnemenen ve aç olarak gelmeleri istendi.

Uyarılmamış tükürük örneklerinin alınmasının öncesinde ağız distile su ile çalkatıldı. Uyarılmamış tükürük örnekleri laboratuvarında ölçümü yapılacak olan biyokimyasal ölçümler için toplandı. Hastaların ağız distile su ile çalkatıldıktan sonra zaman tutularak bir huni yardımıyla beş dakika boyunca falkon tüplerinin içine tükürmeleri istendi. Alınan tükürük örnekleri numaralandırılarak Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine götürülene kadar buzlu bir kutu içerisinde muhafaza edildi. Alınan tükürük örnekleri çok vakit geçmeden birkaç saat içerisinde Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Biyokimya laboratuvarında, steril edilmiş ve numaralandırılmış Eppendorf tüpleri içerisine yerleştirildi. Bu transfer sürecinde biyokimya laboratuvarındaki hassas dereceli pipetlerden faydalandı (Şekil 10). Eppendorf tüpleri içerisindeki tükürük miktarları hassas pipetler yardımıyla ölçüldü. Dolayısıyla hastaların tükürük akış hızları da orantısal olarak buna göre hesaplandı. Ayrıca yine bu aşamada pH indikatör kağıtlarının yardımıyla alınan tükürüklerin pHları hesaplanıp not alındı (Şekil 11).

Alınan tükürük örnekleri eppendorf tüpleri içerisinde eppendorf stantlarına dizildi. Daha sonra, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan -80 derecelik buzlukta, tüm örnekler toplanıp aynı anda deneyler yapılana kadar muhafaza edildi (Şekil 12).



Şekil 9. Tükürük toplama işlemi



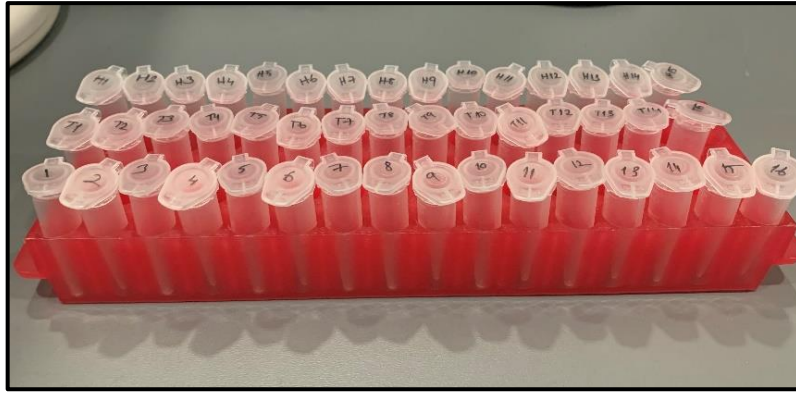
Şekil 10. Çalışmada kullanılan hassas pipetler

5.7. Tükürük Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

Hastalardan toplanan tükürük örnekleri ile hastaların tükürük akış hızı ve tükürük pH'ları tespit edildi. Ayrıca tükürük örneklerinde biyokimyasal testler uygulanarak hastaların tükürük örneklerinde, doku faktörü (TF), total protein, glutatyon, lipid peroksidasyon (LPO), süperoksit dismutaz, sialik asit ve katalaz enzimlerinin tayini yapıldı ve bu sonuçlar karşılaştırıldı.



Şekil 11. Kullanılan pH İndikatör Kağıtları



Şekil 12. Hastalardan Toplanan Tükürük Örnekleri

5.7.1. Doku faktörü aktivitesi tayini (Modifiye Quick metodu)(Ingram & Hills, 1976)

Deneyin prensibi: dokuların tromboplastik aktiviteleri sağlıklı kişilerden alınan plazmalar kullanılarak Quick metoduna göre tespit edilir. Tromboplastin kaynağı olarak doku homojenatı kullanılır. CaCl₂ ilavesinden sonra fibrin oluşumu için geçen süre tayin edilir. Aktivite süre ile ters orantılı olarak değişir. Çalışmamızda, doku faktörü aktivitesi tayini, Modifiye Quick metodu kullanılarak tespit edildi (Tablo 2).

Kullanılan çözeltiler:

Sodyum sitrat çözeltisi (% 3,8 gr.) : 100 ml çözelti için, 3,8 g sodyum sitrat biraz dH₂O ile çözülür ve toplam hacim dH₂O ile 100 ml ye tamamlanır.

Plazma : Sağlıklı kişiden sitratlı kan (9 ml kan + 1 ml % 3,8'lik sitrat) alınarak plazması ayrılır.

Stok kalsiyum klorür çözeltisi (0,2 M) : 100 ml çözelti için, 2,22 g CaCl₂ biraz dH₂O ile çözülür ve toplam hacim dH₂O ile 100 ml ye tamamlanır.

Seyreltik kalsiyum klorür çözeltisi (0,02 M) : 1 ml stok kalsiyum klorür çözeltisi üzerine 9 ml dH₂O konur ve karıştırılır. 37° C de tutulur. (Taze hazırlanır)

Deneyin yapılışı:

Tablo 2. Doku Faktörü Aktivitesi Yöntemi

37°C'lik su banyosunda;	Küçük bir deney tüpü içinde
Doku homojenatı	0,1 mL
İlave edilir ve 2 dk inkübe edilir.	
Plazma	0,1 mL
İlave edilir ve karıştırılır 30 sn inkübe edilir.	
0,02 M'lık CaCl ₂ çözeltisi	0,1 mL
İlave edilir ve karıştırılır. Pıhtı oluşumu için geçen süre kronometre ile tayin edilir.	

5.7.2. Total protein tayini (Lowry ve ark., 1951)

Biyoloji biliminde merkezi konumda olan proteinlerin, çoğu biyokimyasal ve moleküler laboratuvar araştırmasının, özellikle protein ekspresyonu ve aktivitesinin karşılaştırılması için protein analizini içermesi beklenir. Bu nedenle, toplam protein konsantrasyonunun belirlenmesi, daha ileri analizlerden önce önemli bir ilk adımdır (Seevaratnam ve ark., 2009) .

Prensip : Bu metotta önce proteinler alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulur. Daha sonra fosfomolibdik-fosfotungstik asit reaktifi (folin reaktifi) ile indirgenir. Oluşan mavi rengin şiddeti spektrofotometrik olarak değerlendirilir (Şekil 13). Oluşan mavi rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile orantılıdır (Tablo 3).



Şekil 13. Spektrofotometre cihazı

Gerekli çözeltiler:

A çözeltisi: Sodyum karbonat çözeltisi (%2 g, 0,1 N NaOH'teki); 2 g sodyum karbonat hazırlanan 0,1 N NaOH çözeltisinde çözülür ve hacmi 100ml'ye 0,1 N NaOH çözeltisi ile tamamlanır.

Bakır sülfat çözeltisi (%1 g): 1 g bakır sülfat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (%2 g): 2 g sodyum potasyum tartarat biraz distile suda çözülür ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

B çözeltisi: %1 g'lık bakır sülfat çözeltisi ile %2 g'lık sodyum potasyum tartarat çözeltisi eşit hacimde (1/1) karıştırılarak kullanılır (taze hazırlanır).

C çözeltisi: 50 ml A çözeltisi ve 1 ml B çözeltisi karıştırılarak kullanılır (taze hazırlanır).

Folin çözeltisi: 100 g sodyum tungstat, 25 g sodyum molibdat $\times 2H_2O$, 50 ml %85 g'lık fosforik asit, 100 ml derişik HCl ve 700 ml distile su bir balona konularak 10 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulur. Üzerine 150 g Li_2SO_4 ilave edilip, geri soğutucu altında 15 dk daha kaynatılır. Soğuduktan sonra, 5-6 damla brom katılır. (Çözelti bozursa renk siyahlaşır, bu durumda çözelti tekrar hazırlanır, bozuk değilse renk sarı yeşil olur). Çözelti distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır ve kullanılır. Koyu renkli şişede saklanır, uzun süre dayanır.

Serum fizyolojik (%0,9 g NaCl): 0,9 g NaCl (Sodyum klorür) biraz suda çözülür ve hacmi 100 ml'ye tamamlanır.

Protein stok standart çözeltisi (%100 mg'lık albumin çözeltisi): 100 mg albumin biraz serum fizyolojikte çözüldükten sonra hacmi 100 ml'ye serum fizyolojik ile tamamlanır.

Protein çalışma standart çözeltileri: Stok çözeltiden uygun hacimler alınarak %5, 15, 25 mg albumin ihtiva edecek şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek hazırlanır.

Deneyin yapılışı : 5 deney tüpü alınarak numune (N), standart 1 (St1), standart 3 (St3) ve kör (K) olmak üzere işaretlenir ve aşağıdaki gibi çalışılır (Tablo 3).

Tablo 3. Total Protein Tayin Yöntemi

	Numune (N)	St1 %5 mg Albümin	St2 %10 mg Albümin	St3 %15 mg Albümin	Kör (K)
Albümin (%100 mg)	-	25 µl	50 µl	75 µl	-
Doku Süpernatantı	10 µl	-	-	-	-
Serum Fizyolojik	490 µl	475 µl	450 µl	425 µl	0,5 ml
Toplam Hacim	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Vorteksle karıştırılır.					
C çözeltisi	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Vortekste iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 10 dk bekletilir.					
Folin Ayracı	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml

Vortekste iyice karıştırılır, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilir. 30 dakika sonunda 500 nm de köre karşı absorbanslar kaydedilir (Şekil 14). Standart grafiği çizilir. Doku protein miktarı hesaplanır.



Şekil 14. Vorteks

5.7.3. Tükürükte glutatyon tayini (Beutler, 1975)

Glutatyon, bitkiler de dahil olmak üzere birçok organizmada üç amino asitten ve başlıca tiyolden oluşan basit bir kükürt bileşimidir. Glutatyonun işlevleri çok çeşitlidir, ancak özellikle redoks-homeostatik tamponlamayı içerir. Glutatyon durumu, beslenme ve diğer faktörlerin yanı sıra oksidanlar tarafından modüle edilir ve tiyol-disülfid dengesindeki değişiklikler yoluyla protein yapısını ve aktivitesini etkileyebilir.

En yaygın spektrofotometrik glutatyon tahlilinde, DTNB veya Ellman reaktifi olarak bilinen 5,5'-ditiobis (2 nitrobenzoik asit) kullanılır. Bu bileşik spesifik olmayan şekilde tiyol gruplarına bağlandığı için hem protein hem de protein olmayan tiyoller ölçmek için kullanılmaktadır (Noctor ve ark., 2011).

Prensip : Ellman ayracı, 5-5' ditiyobis 1-2 nitro benzoik asit (DTNB) ile sülfidril gruplarının reaksiyonu sonucu oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli çözeltiler (Şekil 15) :

Sodyum sitrat çözeltisi (% 1 g): 1 g sodyum sitrat tartılır, biraz distile suda çözülerek hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Ellman ayracı (%40 mg DTNB): 40 mg DTNB (5-5' ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit) tartılır, biraz sodyum sitrat çözeltisinde (% 1 g) çözülür. Hacmi % 1 g'lık sodyum sitrat çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlanır.

Proteinsizleştirme çözeltisi: 1,67 g metafosforik asit, 0,2 g etilen diamin tetra asetik asit sodyum tuzu (EDTA-Na), 30 g sodyum klorür ayrı ayrı biraz distile suda çözülür. Hepsi birleştirilir ve hacmi 100 ml'ye distile su ile tamamlanır.

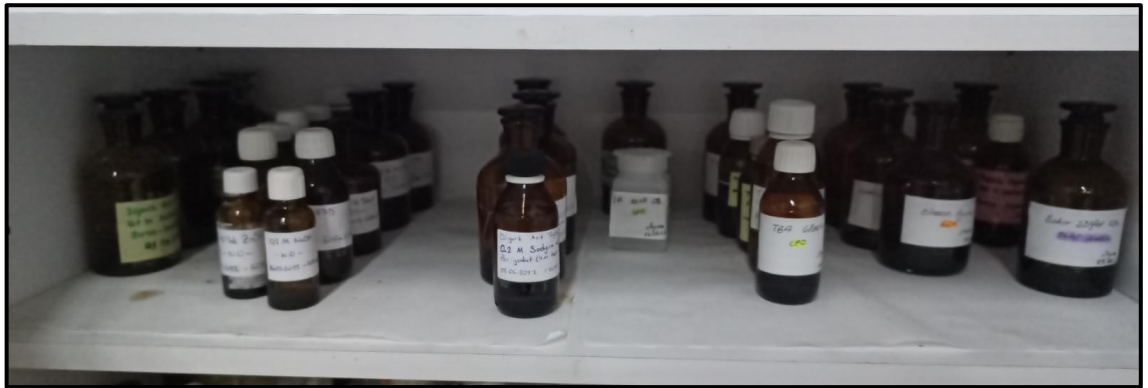
Disodyum fosfat çözeltisi (0,3 M): 4.26 g Na₂HPO₄ veya (5.34 g Na₂HPO₄x2H₂O) biraz distile suda çözülür ve hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Deneyin yapılışı : Bir deney tüpüne 0,2 ml doku süpernatant konur. Vorteks ile karıştırılır. Üzerine 0,3 ml proteinsizleştirme çözeltisinden ilave edilir. Vorteksle karıştırılır. 5 dk oda sıcaklığında bekletilir. 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. Çökelti atılır. Süpernatant alınır. İki tane deney tüpü alınır. Numune ve kör olarak işaretlenerek Beutler tarafından tarif edilmiş metoda göre çalışılır (Beutler, 1975) (Tablo 4).

Tablo 4. Glutasyon tayin yöntemi

	Numune	Kör
Distile Su	-	0,2 ml
Süpernatant	0,2 ml	-
Na₂HPO₄	0,8 ml	0,8 ml
Ellman Ayıracı	0,1 ml	0,1 ml

Tüpler vortekste karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dk bekletilir. Köre karşı 412 nm'de absorbanslar kaydedilir. Sonuçlar seyreltme faktörü ve oluşan sarı renkli ürünün 412 nm'de ekstinksiyon katsayısı (13600/m⁻¹cm⁻¹) kullanılarak doku için "mg GSH/mg protein cinsinden hesaplanır.



Şekil 15. Kullanılan çözeltiler

5.7.4. Lipid peroksidasyon tayini (Ledwozyw ve ark., 1986)

Reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından lipid peroksidasyonunun, vücutta çeşitli zarar verici mekanizmasında yer aldığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyon ürünleri için bir indeks olarak en belirgin tahlil, tiyobarbitürik asit tahlilidir (TBA testi) (Garcia ve ark., 2005).

Prensip: LPO ürünü olan malondialdehit (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan pembemsi rengin absorbansı spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli Çözeltiler:

TBA çözeltisi (0.047 M): 500 mg TBA ile 6 ml 1 M'lık NaOH ile karıştırılır. Üzerine 69 ml distile su ilave edilir.

Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi (1 M): 4 g NaOH tartılır, biraz distile su da çözülür, hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Triklorasetik asit (TCA) çözeltisi (1.22 M, 0.6 M HCl (Hidroklorik asit)'deki): 20 ml TCA (%100 g TCA) ile 5 ml HCl (%37 g'lık d=1.19 g/dl'lik HCl) karıştırılır ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

n-bütanol: Direkt olarak orijinal şişesinden kullanılır.

5.7.5. Süperoksit dismutaz aktivitesi tayini (Mylroie ve ark., 1986)

Süperoksit dismutaz oksijen radikallerini ($\cdot\text{O-O}\cdot$) ve singlet oksijeni temizleyen ve inaktive eden bir enzimdir. Birçok biyolojik sistemde oluşan ve aerobik metabolizmanın temel bir bileşeni olduğu gösterilen oksijenin bu iki <<aktif formunun>> saldırılarına karşı koruyucu bir ajan görevi görür (Fried, 1975)

SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlılaştırılmış O'Dianisidinin fotooksidasyon oranını artırma kabiliyeti ile ölçülmektedir (Mylroie ve ark., 1986)

Prensip: SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin fotooksidasyon hızını artırma yeteneği olarak ölçülür. Riboflavinin floresans ışığı etkisiyle oluşturduğu süperoksit radikali, ortamdaki SOD'm etkisiyle hidrojen peroksite dönüşür. H_2O_2 ise o-dianisidin ile reaksiyona girerek renkli ürün oluşturur. SOD aktivitesi ne kadar çok ise renkli ürün oluşumu da o kadar fazla olur. Oluşan renkli ürünün absorbansı 460 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Gerekli çözeltiler:

Fosfat tamponu (50 mM, pH=7,8): 0,136 g KH_2PO_4 ve 0,697 g K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile suda çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır (hacim 100 ml'ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 7.8'e ayarlanır) (2°C de saklanır).

Fosfat tamponu + 0,1 mM'luk Na-EDTA: 0,0037 g Na-EDTA tartılır biraz 50 mM'luk fosfat tamponunda çözülür ve hacmi 50 mM'luk fosfat tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır.

Potasyum fosfat tamponu (10 mM, pH= 7,5): 0,041 g KH_2PO_4 ve 0,122 g K_2HPO_4 tartılıp ayrı ayrı biraz distile su içinde çözülür, birleştirilir ve hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlanır (hacim 100 ml'ye tamamlanmadan önce pH kontrol edilir, pH 7,5'e ayarlanır) (2°C de saklanır).

Riboflavin (0,2 mM): 7.5 mg riboflavin 100 ml potasyum fosfat tamponunda (100 mM'luk , pH=7.5) çözülür.

o-dianisin (6 mM): 19 mg o-dianisin 10 ml distile suda çözülür.

SOD (120 IU/ml) stok standardı (Sigma S-2515-3000 U): Liyofilize SOD standardı 120 IU/ml olacak şekilde soğuk distile su ile çözülür. Daha sonra bu stok standarttan uygun hacimler alınarak deney ortamında 3,6,9,12 ünite SOD olması sağlanır.

Deneyin yapılışı: Süperoksit dismutaz aktivitesi tayini Mylorie ve ark. tarafından geliştirilen yöntem ile tayin edildi (Mylorie ve ark., 1986) (Tablo 5). Doku süpernatantı alınır, gerekirse serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılır. Numune, standart ve kör olmak üzere 3 deney tüpü alınır.

Tablo 5. Süperoksit Dismutaz tayin yöntemi

	Numune	St 3U	St 6U	St 9U	St 12U	Kör
Fosfat	2,6 ml	2,6 ml	2,6 ml	2,6 ml	2,6 ml	2,6 ml
Tamponu						
o-dianisidin	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
Distile Su	-	0,075 ml	0,05 ml	0,025 ml	-	0,1 ml
Stok	-	0,025 ml	0,05 ml	0,075 ml	0,1 ml	-
Standart						
Süpernatant	0,1 ml	-	-	-	-	-

Her tüpe 30 sn ara ile 0,2 ml riboflavin konur, karıştırılır.460 nm’de absorbansı okunur

Sonra tüpler oda sıcaklığında 20 W floresans lamba bulunan kutu içinde 8 dk inkübe edilir. 460 nm’de absorbansı okunur.

NOT: Lamba 20 dk önceden açılır ve ısınması sağlanır.

Standart grafiği yardımıyla yapılan seyreltmeler de göz önüne alınarak SOD aktivitesi doku süpernatantı için "U/mg protein dk" cinsinden hesaplanır.

5.7.6. Total sialik asit tayini (TBA metodu) (Warren, 1959)

N-Asetil nöraminik asit (sialik asit), genellikle hücre ve glikoproteinlerin yüzeyinde bulunan glikanlar üzerinde terminal birimi olarak bulunan bir monosakkarittir. Bu glikanlar, hücre etkileşimleri ve bağışıklık tepkisi gibi çeşitli biyolojik görevleri bulunmaktadır. Sialik asit, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve çeşitli inflamatuvar ve dejeneratif durum için ve ayrıca farklı kanser türleri için bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Sialik asit seviyeleri, iltihaplı bir hastalığın seyri sırasında mevcut olan iltihaplanma seviyesine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir ve tümörler tarafından bağışıklık sistemine karşı bir kalkan olarak aşırı eksprese edilir (Cheeseman ve ark., 2021).

Deneyin prensibi :Sialik asit, periyodik asit oksidasyonuna uğrayarak, β -formilpürivik asit oluşur. Bu bileşik, 2 mol tiyobarbitürik asit ile reaksiyonlaşarak, 549 nm’de maksimum absorbans veren renkli bir bileşik oluşturur. Bu ürün stabil değildir, bu nedenle sikloheksanon fazına çekilir. Oluşan rengin şiddeti 549 nm’de maksimum absorbansa sahiptir.

Gerekli çözeltiler :

0,1 N H₂SO₄: 1 L'lik bir ölçü kabına bir miktar distile su ilave ettikten sonra üzerine 2,71 ml derişik sülfirik asit konur ve hacim distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

0,2 M Sodyum meta periyodat (9 M Fosforik içerisinde): 250 ml'lik balona belli bir miktar distile su ilave edilir. Suyun üzerine 151,7 ml fosforik asit ilave edilip karıştırılır. Bu karışımın üzerine 10,695 g sodyum-metaperiyodat ilave edilir, karıştırılarak çözünmesi sağlanır. Hacim distile su ile 250 ml'ye tamamlanır.

0,5 M Sodyum sülfat (0,1 N H₂SO₄ içerisinde): 500 ml'lik balon jøjeye 35,51 g sodyum sülfat, bir miktar sülfirik asit içinde çözüldükten sonra hacim 500 ml'ye 0,1 N sülfirik asit ile tamamlanır.

%10 g Sodyum arsenit (0,1 N sülfirik asitte hazırlanan 0,5 M sodyum sülfat içerisinde): 10 g sodyum arsenit tartılır bir miktar 0,5 M sodyum sülfat içerisinde çözülür, hacim 0,5 M sodyum sülfat ile 500 ml'ye tamamlanır.

%0,6 g TBA (0,1 N sülfirik asitte hazırlanan 0,5 M sodyum sülfat içerisinde): 0,6 g TBA tartılır, bir miktar sodyum sülfat içerisinde çözülür, hacim 0,5 M sodyum sülfat ile 100 ml'ye tamamlanır (taze hazırlanır).

Siklohekzanon: Direkt olarak orijinal şişesinden kullanılır.

Deneyin Yapılışı: 180 µl 0,1 N H₂SO₄ + 20 µl doku süpernatantı/ serum karıştırılır, 1 saat 80°C'de hidroliz edilir. Numune, standart ve kör olmak üzere 3 deney tüpü alınır, hidrolizat numune tüpüne konur ve Warren tarafından geliştirilen yöntem ile çalışılır (Warren, 1959) (Tablo 6).

Tablo 6. Total Sialik Asit Tayin Yöntemi

	Kör	Standart (St)	Numune (N)
Distile Su	0,2 ml	-	-
Standart	-	0,2 ml	-
Hidrolizat	-	-	0,2 ml
0,2 M Sodyum Metaiyodat	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
20 dk oda sıcaklığında beklenir.			
% 10 g Sodyum Arsenit	1 ml	1 ml	1 ml
Meydana gelen sarı renk kayboluncaya kadar çalkalanır.			
%0,6 g TBA	3 ml	3 ml	3 ml
100°C'lik su banyosunda 15 dk bekletilir. Bu süre sonunda tüpler su banyosundan alınarak oda ısısına soğutulur.			
Sikloheksanon	4,3 ml	4,3 ml	4,3 ml

Vortekslenir ve 10 dk 3000 rpm'de santrifüj edilir (Şekil 16). Sikloheksanon fazı alınarak 549 nm'de köre karşı absorbanlar kaydedilir. Standart grafiği yardımıyla süpernatantın SA değeri (mg/g protein), cinsinden hesaplanır.



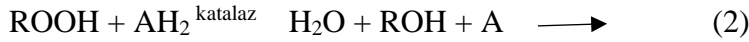
Şekil 16. Santrifüj cihazı

5.7.7. Katalaz aktivitesi tayini (Aebi, 1974)

Katalaz ikili bir görevi bulunmaktadır:

(1) H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'yi vermek üzere ayrışması [katalitik aktivite].

(2) H donörlerinin oksidasyonu, örneğin metanol, etanol, formik asit, fenoller, 1 mol peroksit tüketimi. [peroksidik aktivite].



Aebi metodundaki Katalaz aktivitesinin tayini yöntemine göre: Katalaz enzimi; H_2O_2 'nin, H_2O_2 'ya dönüşüm reaksiyonunu katalizler. Bu dönüşüm 240 nm'de absorbansın azalması katalaz aktivitesi ile ilgilidir (Aebi, 1974)

Prensip: Katalaz enzimi; H_2O_2 'nin, H_2O 'ya dönüşüm reaksiyonunu katalizler. Bu dönüşüm 240 nm'de absorbansın azalması ile takip edilebilir. 1 dk'da absorbanstaki azalma katalaz aktivitesi ile ilgilidir.

Gerekli Çözeltiler :

Fosfat tamponu (50 mM, pH= 7,0): a) 6,81 g KH_2PO_4 ve b) 8,90 g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ tartılıp ayrı ayrı biraz distile suda çözüldükten sonra hacimleri ayrı ayrı distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Kullanılacağı zaman a'dan 1 hacim b'den 1,5 hacim alınarak karıştırılır (pH=7,0 olmalı) ($2^\circ C$ de saklanır) (fosfat tamponu bakteriyel kontaminasyon olmadığı sürece stabildir, kullanılabilir).

H_2O_2 çözeltisi (30 mM) +Fosfat tamponu: Yoğunluğu $d=1,11$ g/ml olan %30 g'lık H_2O_2 çözeltisinden 0,31 ml alınır ve 50 mM'lık fosfat tamponu (pH=7,0) ile 100 ml'ye seyreltilir (taze hazırlanır).

Doku homojenatı: Doku serum fizyolojik ile homojenize edilir. Gerekirse doku, serum fizyolojik ile seyreltilebilir. Ön denemelerle dokunun ne kadar seyreltileceği önceden tespit edilmelidir.

Deneyin Yapılışı:

Doku süpernatantı alınır ve gerekirse serum fizyolojik ile seyreltilerek çalışılır. Dilüsyon olduktan sonra 5-10 dk içinde mutlaka çalışılmalıdır. Numune ve kör olarak işaretlenmiş 2 ayrı deney tüpü alınır. Aebi metoduna göre Tablo 7’de gösterildiği gibi çalışılır.

Tablo 7. Katalaz tayin yöntemi

	Numune	Kör
Distile Su	-	0,2 ml
Süpernatant	0,4 ml	0,4 ml
H₂O₂ çözeltisi + fosfat tamponu	0,2 ml	-

1 dk. sonra 240 nm de absorbanları okunarak kaydedilir. Sonuçlar bu deney için ekstinksiyon katsayısı 0,004 (0,00394) mM⁻¹/ mm⁻¹ göz önüne alınarak hesaplanır.

5.8. İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel değerlendirme ve analizler Statistical Package for Social Sciences yazılımı (SPSS 22 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edildi. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma şeklinde kategorik verilerse frekans (yüzde) olarak sunuldu. İstatiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Bulguların bu bölümünde, çalışmaya dahil edilen ve istatistiksel değerlendirilmenin uygulandığı 105 çocuk hastaya dair demografik veriler sunulmaktadır. Çalışmamızın POQL kısmına toplamda 105 ebeveyn katılmayı kabul etti. Bunların 55'i KF hasta grubunun velileri iken 50'si sağlıklı grup velilerinden oluşmaktaydı. Bu anket çalışmasına katılan KF grubunun hepsinden tükürük toplanmış iken sağlıklı gruptan 25 kişiden tükürük toplandı. KF'li grubun 21'i kız 34'ü erkek iken yaş ortalamaları $9,7 \pm 2,6$ 'dır. Sağlıklı grup ise 23 kız 27 erkekten oluşmakta ve yaş ortalaması da $10,7 \pm 2,0$ 'dır (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik veriler

	Kontrol (n =50) % 47,62	Kistik Fibrozis (n =55) % 52,38	p
Yaş (Ortalama \pm SS)	$10,7 \pm 2$	$9,7 \pm 2,6$	0029
Cinsiyet			
Erkek	27	34	0,270
Kız	23	21	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi

KF'li çocuklar, PA kolonizasyonlarına göre iki gruba ayrıldı. Bu çocukların 26'sının balgam kültürlerinde PA kolonize iken 29'unda ise PA kolonize değildir. Bu hastaların FEV1 değerleri, vücut kütle indeksleri (BMI) ve geçtiğimiz sene içerisinde solunum problemleri nedeniyle hastaneye en az bir kere yatırılıp yatırılmadığı bilgileri karşılaştırdı (Tablo 6). FEV1 değerleri karşılaştırıldığında PA kolonize grubun $75,92 \pm 22,18$ iken PA kolonize olmayan grubun FEV1-beklenen değeri ortalaması $90,48 \pm 13,02$ bulunmuş olup iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,009$) (Tablo 9).

Tablo 9. KF grubunun genel bilgileri

KF	TOTAL (n=55)	PA kolonize (n=26)	PA kolonize olmayan (n=29)	p
Yaş (Ortalama ±SS)	9,7 ± 2,6	10,4 ± 2,4	9,0 ± 2,6	*0,050
FEV1% (Ortalama ±SS)	%83.6 ± 19,2	%75,9 ±22,2	%90,5 ± 13,0	*0,009
BMI z skoru (Ortalama ±SS)	-0,3 ± 1,1	-0,5± 1,1	-0,2 ± 1,0	*0,320
Günlük alınan ilaç miktarı (Ortalama ±SS)	6,2 ± 2.8	8,0 ± 2,3	4,7 ± 2,2	*0,003
Bir yıl içinde en az bir kere hastane yatışı	17,0 (% 30,1)	9,0 (%34,6)	6,0 (%20,7)	**0,247

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. * Mann-Whitney U testi **, Ki kare*

6.2. Grupların Ağız Diş Sağlığı Parametreleri ve POQL Sonuçlarının İncelenmesi ve Karşılaştırılmasına İlişkin Bulgular

6.2.1. DMFT ve dft skorları

Hastaların DMFT ve dft skorları WHO kriterlerine uygun olarak aynı şartlar altında tek bir araştırmacı (Hİ) tarafından hesaplandı.

KF'li hastalar hem Leeds Kriterlerine uygun olarak kronik PA kolonizasyonuna göre hem de tahmini FEV1 değeri %80'den az ve çok olanlar olmak üzere iki farklı gruba ayrıldı. Buna göre tahmini FEV1 değeri %80'den az olan ve çok olan KF'li hastaların DMFT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 10) (p= 0,01).

Tablo 10. KF hastalarının FEV1 değerlerine göre DMFT skorlarının karşılaştırılması

	TOTAL (n=55) Ortalama ±SS	FEV1 > %80 (n= 38) Ortalama ±SS	FEV1 < %80 (n=17) Ortalama ±SS	p
DMFT	2,33 ± 2,16	2,05 ± 2,18	2,94 ± 2,02	0,10

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi

Toplam 55 tane olan KF’li çocukların DMFT değerleri ortalamaları $2,3 \pm 2,2$ bulunurken; 50 kişiden oluşan kontrol grubunun DMFT değerlerinin ortalaması $3,1 \pm 2,2$ bulundu. Bu iki grubun DMFT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,071$). KF’li grubun dft değerlerinin ortalaması ise $2,7 \pm 2,8$ iken; sağlıklı kontrol grubunun dft değerlerinin ortalaması $2,1 \pm 2,9$ ’dır. Yine bu iki grup arasında dft değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,147$) (Tablo 11).

Tablo 11. Kontrol grubunun ve KF’li hastaların DMFT ve dft skorları

	KF (n= 55) Ortalama ±SS	Kontrol (n=50) Ortalama ± SS	Total(n =105) Ortalama ±SS	p
DMFT	2,33 ± 2,16	3,08 ± 2,24	2,69 ± 2,22	0,071
D	2,18 ± 2,14	2,32 ± 2,03	2,25 ± 2,08	0,611
M	0,04 ± 0,19	0	0,02 ± 0,14	0,175
F	0,11 ± 0,50	0,76 ± 1,22	0,42 ± 0,97	*<0,001
dft	2,65 ± 2,80	2,12 ± 2,92	2,40 ± 2,87	0,147
d	2,56 ± 2,84	1,90 ± 2,74	2,25 ± 2,80	0,111
f	0,09 ± 0,40	0,22 ± 0,62	0,15 ± 0,52	0,144

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi

KF’li hastaların Leeds Kriterlerine göre kronik PA kolonizasyonuna sahip olmasının DMFT üzerine etkisi de incelendi. PA kolonize grubunun DMFT değerlerinin ortalaması $3,18 \pm 2,33$ iken PA kolonize olmayan KF’li hastaların DMFT değerlerinin ortalaması $1,55 \pm 1,66$ bulundu. Bu iki grubun DMFT değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,007$). PA kolonizasyonu olmayan KF’li hastaların DMFT skorları, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p = 0,003$). Ancak, PA kolonizasyonu olan KF’li grup ile sağlıklı grubun DMFT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,916$).

Tablo 12. PA kolonizasyonuna göre DMFT ve dft skorları

	PA kolonize Ortalama ± SS (n= 26)	PA kolonize olmayan Ortalama ± SS (n=29)	TOTAL Ortalama ± SS (n=105)	p
DMFT	3,18 ± 2,33	1,55 ± 1,66	2,69 ± 2,21	*0,007
dft	1,77 ± 2,05	3,45 ± 3,17	2,4 ± 2,87	*0,037

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

6.2.2. Genel sağlık ve ağız sağlığı verileri hakkında ebeveyn raporlarının karşılaştırılması

KF'li hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun ebeveynlerine POQL sorularına ek olarak çocuklarının genel sağlığı ve ağız sağlığı hakkında sorular soruldu. Bu anketin sonuçlarına göre sağlıklı kontrol grubundaki çocukların %46,0'sı son 6 ay içerisinde diş hekimine gitmişken KF'li gruptaki çocukların sadece %14,6'sı son 6 ay içerisinde diş hekimini ziyaret ettiği tespit edildi ($p < 0,05$). KF'li çocukların ebeveynlerinin %41,8' i çocuklarının ağız ve diş sağlığını kötü ya da orta bulurken bu sağlıklı kontroller için %76,0 olarak bulundu ($p < 0,05$). Tablo 13'de sorular ve ailelerin verdiği cevapların yüzdeleri gösterilmektedir.

Tablo 13. Ebeveyn Raporunun Çocuk ile ilişkili Genel Sağlık ve Ağız Sağlığı Verileri

	Sağlıklı grup (n=50)		KF (n=55)		p
	N	%	N	%	
Genel Sağlık (çocuk)					
Kötü	0	0	10,0	18,2	*0,002
Orta					
İyi	50,0	100,0	45,0	81,8	
Çok iyi					
Mükemmel					
Genel Ağız ve Diş Sağlığı (çocuk)					
Kötü	38,0	76,0	23,0	41,8	*<0,001
Orta					
İyi	12,0	24,0	32,0	58,2	
Çok iyi					
Mükemmel					
Bir önceki yıla göre ağız ve diş sağlığı (çocuk)					
Çok daha kötü	12,0	24,0	8,0	14,5	0,218
Biraz daha kötü					
Aynı	38,0	76,0	47,0	85,5	
Biraz daha iyi					
Çok daha iyi					
Son diş hekimi ziyareti (çocuk)					
Son 6 ay içerisinde	23,0	46,0	8,0	14,6	*<0,001
6 ile 12 ay arasında	10,0	20,0	4,0	7,3	
1 yıldan fazla 2 yıldan az	4,0	8,0	13,0	23,6	
2 ile 5 yıl arası	7,0	14,0	9,0	16,4	
5 yıldan fazla	6,0	12,0	21,0	38,2	

Ki-kare testi * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

6.2.3. POQL bulguları

KF hastaları ve kontrol grubunun tamamladığı anketlerdeki total POQL ölçeği ve bu ölçeğin alt gruplarının ortalamaları karşılaştırıldı.

Buna göre KF ve kontrol grubu arasında hem total ölçekte hem de bu ölçeğin alt gruplarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (total fonksiyon $p= 0,000$, rol fonksiyon $p = 0,000$, duygusal etki $p= 0,019$, sosyal etki $p = 0,000$). Tablo 14'te KF ve kontrol gruplarının POQL skorları ve dağılımları gösterilmektedir.

Tablo 14. KF ve Kontrol grubu POQL skorları

	Kontrol (N=50)		KF (N=55)		p
	Ortalama \pm SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama \pm SS	Medyan (Min- Max)	
Rol Fonksiyon	19,88 \pm 14,54	16,7 (0-66,7)	8,86 \pm 10,23	6,25 (0-50)	*0,000
Duygusal Etki	17,94 \pm 16,27	16,7 (0- 61,1)	6,82 \pm 10,96	0 (0-50)	*0,019
Sosyal Etki	10,5 \pm 13,79	0 (0-61,1)	4,8 \pm 9,1	0 (0- 27,78)	*0,000
Total POQL	16,48 \pm 10,5	16,25 (0- 40,8)	7,02 \pm 7,36	5 (0-30)	*0,000

** $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

Çalışmamızda ayrıca KF'li hastalar PA kolonizasyonu durumuna göre ayrıldıktan sonra da POQL skorlarının ortalamaları arasındaki farka bakıldı. Buna göre PA kolonize olan grup ile PA kolonize olmayan grubun total POQL skoru ($p= 0,863$), sosyal etki ($p= 0,076$), duygusal etki ($p=0,877$) ve rol fonksiyon ($p=0,263$) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. PA kolonizasyonu olan ve olmayan KF'li hastaların POQL skorları ortalamaları ve dağılımları Tablo 15'te gösterilmektedir.

Tablo 15. KF’li hastalarda PA kolonizasyonuna göre POQL skorları

	KF		KF		p
	PA kolonize		PA kolonize olmayan		
	(N=26)		(N=29)		
	Ortalama \pm SS	Med (Min- Max)	Mean \pm SD	Med (Min- Max)	
Rol Fonksiyon	10,18 \pm 11,31	8,3 (0-50)	7,68 \pm 9,2	6,25 (0-33)	0,263
Duygusal Etki	7,70 \pm 12,77	0 (0-50)	6,03 \pm 9,21	0 (0-33,33)	0,877
Sosyal Etki	2,35 \pm 6,32	0 (0-25)	6,99 \pm 10,65	0 (0-27, 78)	0,076
Total POQL	6,89 \pm 7,50	5,84 (0-30)	7,13 \pm 7,36	5(0-20,83)	0,863

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi

6.3. Grupların tükürük akış hızı ve tükürük pH’larının değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasına dair bulgular

Çalışmamızda; 26’sı PA kolonizasyonu olan 29 ‘u PA kolonizasyonu bulunmayan olmak üzere toplamda 55 KF’li çocuktan tükürük toplanmış olup; sağlıklı grupta ise toplamda 25 çocuktan tükürük toplandı. KF’li grubun ortalama yaşı $9,7 \pm 2,6$ iken; sağlıklı grubun yaş ortalaması ise $10,2 \pm 1,9$ olarak bulundu ($p=0,38$).

KF’li grubun tükürük akış hızı ortalaması; $0,21 \pm 0,21$ ml/sn olarak bulunurken, sağlıklı grupta bu ortalama $0,33 \pm 0,22$ ml /sn olarak hesaplandı. KF’li grubun tükürük akış hızı, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu ($p=0,01$). Ancak, KF’li grup ile sağlıklı grubun tükürük pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,75$) (Tablo 16).

Tablo 16. KF ve Kontrol grubu pH ve tükürük akış hızı değerleri

	KF (n= 55) Ortalama ±SS	Kontrol (n=25) Ortalama ±SS	p
Yaş	9,67 ± 2,60	10,20 ± 1,90	0,38
Tükürük pH'ı	6,69 ± 0,63	6,78 ± 0,41	0,75
Tükürük akış hızı (ml/sn)	0,21 ± 0,21	0,33 ± 0,22	*0,01

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

KF'li çocuklar PA kolonizasyonu olan ve olmayan gruplar kendi aralarında ve sağlıklı grupla da tükürük akış hızı ve tükürük pH değerleri açısından karşılaştırıldı. Buna göre PA kolonize olan ve olmayan KF'li hastaların tükürük akış hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p =0, 24). KF'li hastaların,tükürük akış hızları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05). Ancak bu grupların pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p >0,05) (Tablo 17) .

Tablo 17. PA kolonizasyonuna göre tükürük akış hızı ve tükürük pH karşılaştırılması

	KF PA kolonize (n=26)	KF PA kolonize olmayan (n=29)	p
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	
Tükürük pH'ı	6,60 ± 0,75	6,78 ± 0,51	0,51
Tükürük akış hızı (ml/sn)	0,20 ± 0,20	0,23 ± 0,23	0,24

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

6.4. Grupların Tükürüklerindeki Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılmasına Ait Bulgular

6.4.1. Doku Faktörü aktivitesi ve total protein değerleri

Doku faktörü (TF), tromboplastik aktivite olarak da adlandırılmaktadır. Pıhtılaşma süresi ile tromboplastik aktivite arasında ters orantı vardır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, KF'li hastalarda uzamış pıhtılaşma süresi tespit edilmiş olup sağlıklı gruba göre tükürük tromboplastik aktivitesinin azaldığı tespit edildi ($p < 0,0001$) (Tablo 18).

KF hasta grubunun tükürük total protein seviyesi $202,60 \pm 50,80$ mg/dl olarak bulunurken; sağlıklı grubun total protein seviyesi $247,20 \pm 42,30$ mg /dl olarak bulundu. KF'li grubunun, tükürük total protein seviyesi, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0007$) (Tablo 18).

Tablo 18. KF ve Kontrol grubu TF değerleri ve Total Protein Seviyeleri

	KF (n= 55) Ortalama \pmSS	Kontrol (n=25) Ortalama \pmSS	p
Tükürük total protein (mg/dl)	$202,60 \pm 50,80$	$247,20 \pm 42,30$	*0,0007
Tükürük tromboplastik aktivitesi (sn)	$109,40 \pm 16,85$	$75,60 \pm 11,37$	*< 0,0001

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi

KF grubu, PA kolonizasyonu varlığına göre iki gruba ayrıldı. PA kolonizasyonu bulunan KF'li grubun tromboplastik aktivitesinin; PA kolonizasyonu bulunmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p= 0,0037$) (Tablo 19). PA kolonizasyonu olan KF'li çocukların tükürük total protein seviyesi; PA kolonizasyonu bulunmayan KF'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p = 0,025$) (Tablo 19) .

Tablo 19. PA kolonizasyonuna göre TF ve Total Protein Değerleri

	KF	KF	
	PA kolonize (n=26)	PA kolonize olmayan (n=29)	p
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	
Tükürük total protein (mg/dl)	186,00 ± 51,06	217,0 ± 46,8	*0,025
Tükürük tromboplastik aktivitesi (sn)	116,60 ± 12,12	103,00 ± 18,04	*0,0037

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

6.4.2. Glutasyon bulguları

Bütün grupların GSH değerleri hesaplandı ve karşılaştırıldı. Buna göre PA kolonizasyonu olan grubun GSH değeri, PA kolonizasyonu olmayan KF'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p =0,01) (Tablo 20).

Kontrol grubunun GSH değeri; KF'li hastaların GSH değerinden istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0,0001) (Tablo 21).

Tablo 20. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre GSH değerleri

	KF	KF	
	PA kolonize (n=26)	PA kolonize olmayan (n=29)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
GSH (mg/dl)	1,59 ± 0,30	1,82 ±0,34	*0,01

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

Tablo 21. KF ve Kontrol Grubu GSH değerleri

	KF (n=55)	Kontrol (n=25)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
GSH (mg/dl)	1,59 ± 0,30	2,39 ±0,55	*< 0,0001

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

6.4.3. Lipid peroksidasyon bulguları

Hastaların tükürüklerinden elde ettiğimiz LPO bulguları sağlıklı grup ile KF'li grup arasında karşılaştırıldı. Buna göre LPO değeri KF'li hastalarda, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p= 0,02) (Tablo 22).

Tablo 22. KF ve Kontrol Grubu LPO değerleri

	KF (n=55)	Kontrol (n=25)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
LPO (nmol/ml)	0,73 ± 0,36	0,56 ± 0,30	*0,02

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

PA kolonizasyonu olan KF'li hastaların LPO değerlerinin ortalaması 0,75 ± 0,42 iken PA kolonize olmayan KF'li hastaların LPO değerlerinin ortalamaları 0,71 ± 0,31 bulundu. Bu iki grubun LPO değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p >0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. KF’li hastalarda PA kolonizasyonuna göre LPO değerleri

	KF	KF	p
	PA kolonize (n=26)	PA kolonize olmayan (n=29)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
LPO (nmol/ml)	0,75 ± 0,42	0,71 ±0,31	0,96

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

6.4.4. Süperoksit dismutaz bulguları

KF’li hastaların SOD değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulundu (p = 0,005) (Tablo 24). Buna ek olarak PA kolonizasyonu olan KF’li hastalarda SOD değeri PA kolonizasyonu olmayan KF’li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu (p < 0,0001) (Tablo 25).

Tablo 24. KF ve Kontrol Grubu SOD değerleri

	KF (n=55)	Kontrol (n=25)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
SOD (U/ml.dk)	0,94 ± 0,41	1,26 ± 0,39	*0,005

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

Tablo 25. KF’li hastalarda PA kolonizasyonuna göre SOD değerleri

	KF	KF	p
	PA kolonize (n=26)	PA kolonize olmayan (n=29)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
SOD (U/ml.dk)	0,70± 0,29	1,16 ±0,39	*< 0,0001

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

6.4.5. Total sialik asit bulguları

KF’li hastaların SA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p <0,0001) (Tablo 26). Ancak PA kolonize olmayan KF’li hastalar ile PA kolonize olan KF’li hastaların SA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p= 0,46).

Tablo 26. KF ve Kontrol Grubu SA değerleri

	KF (n=55)	Kontrol (n=25)	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
SA (mg/dl)	3,02± 0,89	2,20 ± 0,57	*< 0,0001

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi

Tablo 27. KF’li hastalarda PA kolonizasyonuna göre SA değerleri

	KF	KF	p
	PA kolonize (n=26)	PA kolonize olmayan (n=29)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ±SS	
SA (mg/dl)	3,15± 0,96	2,90 ±0,80	0,46

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U test*

6.4.6. Katalaz bulguları

Çalışmamızda, KF'li hasta grubu ile kontrol grubunun tükürük katalaz aktiviteleri karşılaştırıldı. Buna göre; KF'li grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,13$) (Tablo 28). PA kolonize KF'li grubun CAT değeri ortalaması $1,74 \pm 0,21$; PA kolonize olmayan KF'li hastaların CAT değeri ortalaması $1,84 \pm 0,32$ bulundu. Ancak bu iki grubun CAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 29).

Tablo 28. KF ve Kontrol Grubu CAT değerleri

	KF (n=55)	Kontrol (n=25)	p
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pmSS	
CAT (kgU/ml.dk)	1,80 \pm 0,28	1,70 \pm 0,32	0,13

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi

Tablo 29. KF'li hastalarda PA kolonizasyonuna göre CAT değerleri

	KF	KF	p
	PA kolonize (n=26)	PA kolonize olmayan (n=29)	
	Ortalama \pm SS	Ortalama \pmSS	
CAT (kgU/ml.dk)	1,74 \pm 0,21	1,84 \pm 0,32	0,48

**p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mann-Whitney U testi*

7. TARTIŞMA

7.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza, 6-14 yaş aralığındaki sağlıklı ve KF'li çocuklar dahil edildi. Gruplar arasında, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). KF hastalarının yaşam süreleri göz önünde bulundurulduğunda, literatürde daha önce KF ve ağız diş sağlığı ile yapılan çalışmalar çoğunlukla genç ve çocuk hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır (Chi, 2013; Littleton & White, 1964; Patrick ve ark., 2016, Peker ve ark., 2014).

7.2. DMFT

Çalışmamızda, kontrol grubu ile KF'li hasta grubunun DMFT skorları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Literatürdeki daha önce yayımlanmış olan sistemik derlemede, KF'li hastaların çürük miktarı; sağlıklı gruba göre daha düşük ya da benzer olarak bulunmuştur (Chi, 2013). Peker ve ark. ise yaptıkları çalışmada KF'li hastaların DMFT değerlerini, kontrol grubuna göre daha düşük bulmuştur (Peker ve ark., 2014). Yapılan başka bir araştırmada ise 6-12 yaş aralığındaki KF'li çocukların çürük insidansı, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Dąbrowska ve ark., 2006). Chi ve ark. ise “KF'li adolesanların çürük miktarlarının, KF'li olmayan bireylerden az olmadığını” belirtmişlerdir (Chi, 2013).

KF'li çocukların uzun dönem antibiyotik kullanıyor olması; düşük çürük miktarlarının sebebi olarak düşünülebilir (Jagels & Sweeney, 1975; Littleton & White, 1964) . Çürük oluşumuyla doğrudan ilişkili olan ağız içerisindeki *Streptococcus mutans* miktarının; düzenli antibiyotik kullanımı sayesinde KF'li çocuklarda azaldığını belirten ve bazı çalışmalarla desteklenen teori; PA kolonizasyonu olan KF'li bireyler için doğru olarak kabul edilemez (Chi, 2013; Jagels & Sweeney, 1975; Littleton & White, 1964). Çünkü; PA solunum yollarında baskın bakteri olmaya başladıktan sonra, KF'li bireyler *S.mutans*'a etki gösteren penisilin türevleri yerine tobramisin gibi aminoglikozid türevi antibiyotikler kullanmaya başlarlar. Peker ve ark. yaptığı bir çalışmada, inhale tobramisin kullanan KF'li çocuklar ile diğer antibiyotikleri kullanan KF'li çocukların DMFT skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Peker ve ark., 2014). Bazı çalışmalarda ise tobramisin *S.mutans* üzerinde etkili olmadığını, dolayısıyla PA kolonizasyonu olan KF'li çocuklarda çürük riskinin artabileceği belirtilmiştir (Bals ve ark., 2011; Chi, 2013; Van Westreenen & Tiddens, 2010). Bizim çalışmamızda da PA kolonizasyonu olmayan KF'li çocukların DMFT skoru, PA kolonizasyonu olan KF'li çocuklara ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. Elde ettiğimiz bu sonuçla da aslında antibiyotikler hakkında bahsettiğimiz teorileri desteklemiş olmaktadır (Chi, 2013; Littleton & White, 1964; Patrick ve ark., 2016).

Çalışmamızın sonuçlarına göre FEV1% değeri %80'den az olan ve fazla olan KF'li çocukların DMFT skorları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). Bizim sonuçlarımıza zıt olarak Chi ve ark. FEV1 değerinin çürük miktarıyla ilişkili olduğunu ve FEV1 değeri azaldıkça çürük miktarında artma gözlemleneceğini belirtmişlerdir (Chi ve ark., 2018).

7.3. POQL

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK) ölçekleri, KF'li çocuklarla ilgili daha önce yapılmış olan ve hastalığın seyrini gösteren birçok çalışmada kullanılmıştır (Abbott & Hart, 2005; Brumback ve ark., 2015). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, FEV1 skorunda azalma yaşanması, hastaların yaşam kalitesini kötü yönde etkilediği gözlemlenmiştir (Atag ve ark., 2020). Bodnar ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre; PA kolonizasyonu, hastaneye yatış miktarı ve yetersiz beslenme KF'li hastalarda SİYK'yi kötü yönde etkileyen en etkili faktörler olarak gösterilmiştir (Bodnar ve ark., 2014).

Literatürde yapılan çalışmalar; hemofili ve şiddetli astım gibi ciddi kronik hastalıkların, ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi (OHRQOL) ve ağız dış sağlığı üzerinde negatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Brasil-Oliveira ve ark., 2021; Yazicioglu ve ark., 2019). Patrick ve ark.'nın, KF'li hastalarda yaptığı bir çalışma ise, genç hastaların OHRQOL'sinin, yaşlı hastalara göre daha iyi olduğunu göstermiştir (Patrick ve ark., 2016). Çocuklarda, ağız dış sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini ölçen birçok ölçek vardır (Dunlow ve ark., 2000; Huntington ve ark., 2011; Patrick ve ark., 2016). Ancak, POQL diğer ölçeklere göre daha basit, kısa ve anlaşılır olduğu için çalışmamızda tercih edildi (Huntington ve ark., 2011).

Çalışmamızın sonuçlarına göre KF'li çocukların POQL skoru, sağlıklı çocukların skorlarına göre hem total olarak hem de tüm alt ölçeklerde anlamlı olarak daha iyi bulundu. PA kolonizasyonu olmayan KF'li çocukların, sağlıklı gruba göre düşük çürük insidansına sahip olması, bu grubun POQL skorunun daha iyi olmasının mantıklı bir açıklaması olabilir. Ancak; PA kolonizasyonu olan KF'li çocukların DMFT skorları, PA kolonize olmayan KF'li gruptan daha yüksek bulunmuşken; sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Buna karşın, PA kolonize grubun POQL skoru, sağlıklı gruba göre daha iyi ve PA kolonize olmayan grup ile de benzer olarak bulundu. Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre, kişilerin hayatlarındaki majör bir sorunun varlığı oral sağlığın bireylerin yaşamları üzerindeki olumsuz etkisini azalttığını göstermiştir (Knorst ve ark., 2021). Bu durum, KF'li hastaların; hastalığının veya tedavilerinin zorluğu nedeniyle özellikle PA kolonize grubun ağız sağlığının önemini ihmal ettiğinin göstergesi olarak düşünülebilir. Çalışmamız, PA kolonizasyonundan

sonra; KF'li hastaların çürük miktarının arttığını gösterdi. Bu yüzden, KF'li hastaların rutin diş kontrolleri ve koruyucu diş hekimliği açısından bilgilendirilmeleri oldukça önemlidir (İlgin Sisman ve ark., 2023).

Çalışmamızda hastaların POQL skorları FEV1 değerlerine göre de bakıldı. Literatürdeki çalışmalara göre FEV1 değerlerinde yaşanan azalmanın, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQOL) üzerinde negatif etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir (Abbott & Hart, 2005; Chi ve ark., 2018; Koscik ve ark., 2005). Ancak; bizim çalışmamızın sonuçlarına göre FEV1 değeri KF'li hastaların POQL skorları üzerinde anlamlı bir etkiye sebep olmadığı görüldü.

Hasta velilerin doldurduğu anketin ilk kısmında bulunan genel soruların cevaplarına göre; göre KF'li hastaların çok ufak bir kısmının son 6 ay içerisinde diş hekimi kontrolüne gittiği ve bu sayının sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, önceden yapılan çalışmalarda KF'li çocukların %68 –%70 'inin 6 ayda bir (Dąbrowska ve ark., 2006; Patrick ve ark., 2016) ve kalan %30'unun da yılda bir rutin diş hekimi kontrollerine gittiğini göstermiştir (Dąbrowska ve ark., 2006).

7.4. Tükürük Parametreleri

7.4.1. Tükürük akış hızı ve tükürük pH'ı

Çalışmamızda hastaların tükürük pH değerleri ve tükürük akış hızlarına da bakıldı. Çalışmamızın sonuçlarına göre, hastaların DMFT skorları ile hastalarda topladığımız uyarılmamış tükürük akış hızı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da sonucumuza benzer olarak çürük prevalansıya, uyarılmamış tükürük akış hızı arasında bir ilişki bulunamamıştır (Alkhateeb ve ark., 2017; Cunha-Cruz ve ark., 2013; Pandey ve ark., 2015). Edgar ve ark. yüksek mineral içeriğinden ötürü, uyarılmış tükürüğün çürük miktarı üzerinde etkili olduğunu belirtmiştir (Edgar ve ark., 1994).

Çalışmamızda, sağlıklı çocukların tükürük akış hızı KF'li grubun tükürük akış hızına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Sonucumuza benzer olarak daha önce yapılan birkaç çalışmada da KF'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre azalmış tükürük akış hızı gözlemlenmiştir (Gonçalves ve ark., 2013; Ceder ve ark., 1985) . Ancak, Peker ve ark. yaptıkları çalışmada, kontrol grubu ve KF'li hastaların tükürük akış hızları arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (Peker ve ark., 2015). PA kolonize olan ve olmayan KF'li gruplar karşılaştırıldığında ise; tükürük akış hızları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Daha önce

literatürde, bu iki grubun karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma ise bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda bir ilk olmaktadır.

Çalışmamızda, KF'li çocuklar ile sağlıklı grubun tükürük pH değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Literatürde, KF'li hastaların tükürük pH değerleri konusunda kesin bir yargı bulunmamaktadır. Uyarılmış tükürükteki pH'ı inceleyen Gonçavales ve ark ve uyarılmamış tükürükte pH bakan Peker ve ark. KF'li hastalardaki tükürük pH değerlerini, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük bulmuştur (Gonçalves ve ark., 2019; Peker ve ark., 2015). Livnat ve ark ve da Silva Modesto ve ark ise KF'li grup ile kontrol grubunun pH değerleri arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (da Silva Modesto ve ark., 2015; Livnat ve ark., 2010). Kinirons ve ark. ise KF'li hastalarda pH değerinin sağlıklı gruba göre artmış olduğunu ve bunun da KF'li hastalardaki azalmış çürük miktarıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir (Kinirons, 1983).

7.4.2. Tükürük doku faktörü aktivitesi ve tükürük total protein değerleri

Çalışmamızda KF'li ve sağlıklı grubun tükürük total protein seviyeleri karşılaştırıldı. KF'li grubun tükürük total protein seviyesi; sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). PA kolonize KF'li grubun tükürük total protein seviyesi de PA kolonize olmayan gruba göre anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi ($p<0,05$). Literatürde, daha önce yapılan iki çalışmada sağlıklı grup ile KF'li grubun tükürük total protein seviyeleri karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Peker ve ark., 2015; Yucel ve ark., 2020). Literatürde yapılan bir başka çalışmada ise KF'li hastaların tükürük total protein seviyesi sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuş olup bu durum KF'li hastaların tükürük bezlerinin salgılamasından sorumlu hücrelerdeki bozulmalardan kaynaklandığı belirtilmiştir (da Silva Modesto ve ark., 2015). Daha önce yapılan iki çalışmada da yine bizim sonuçlarımıza zıt olarak, KF'li hastaların tükürük total protein seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Gonçalves ve ark., 2013; Minarowska ve ark., 2007). Daha önce literatürde, KF'li hastaların PA kolonizasyon durumunun tükürük total protein seviyesi üzerine etkisi ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma ise bulunmamaktadır.

İnsan tükürüğündeki koagulant faktörlerden biri doku faktörü (TF)' dir. Oral travmalar sonrası meydana gelen hasar durumunda TF, hemostazı sağlayarak oral mukozanın bariyer fonksiyonunu ve dokuların iyileşmesini kolaylaştırır (Lwaleed & Bass, 2006; Yarat ve ark., 2004; Zacharski & Rosenstein, 1979). Tükürük pıhtılaşma süresi ile tromboplastik aktivite ters orantılıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, KF'li hastalarda uzamış pıhtılaşma süresi tespit edilmiş olup sağlıklı gruba göre tükürük tromboplastik aktivitelerinin azaldığı tespit edildi (p

<0,0001). Literatürde diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların tükürükteki doku faktörü aktivitesi üzerine etkisi hakkında yapılmış çalışmalar vardır (Emekli-Alturfan ve ark., 2009; Tunalı Akbay ve ark., 2013; Yarat ve ark., 2004). Literatürde KF'li hastaların tükürük tromboplastik aktivitesi ile ilgili daha önce yapılmış tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada, Peker ve ark. KF'li hastalarda tükürük tromboplastik aktivitesini, sağlıklı grup ile karşılaştırmış ve bizim sonuçlarımıza benzer olarak KF'li hastalarda uzamış pıhtılaşma süresi yani tromboplastik aktivitede de azalma tespit etmiştir ($p<0,05$) (Peker ve ark., 2015). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, PA kolonizasyonu bulunan KF'li grubun tromboplastik aktivitesinin; PA kolonizasyonu bulunmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p=0,0037$). Bu konuda literatürde daha önce yapılmış herhangi bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında, KF'li hastaların ya hastalığı sebebiyle ya da kullandıkları ilaçların etkisiyle; ağız içi yara iyileşmesinde yavaşlama ve periodontal dokuların kanamasında sağlıklı gruba göre bir artış gözlemleneceği söylenebilir. Daha kesin bilgiler elde etmek için bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılmalıdır.

7.4.3. Oksidatif stres ile ilgili biyokimyasal parametreler

Oksidatif stresin artması; KF ve diğer enflamatuvar hastalıkların patogenezinin bir parçası olarak kabul edilir. Bu yükselme sonucu, KF'li hastalarda, iltihaplanma süreci üzerindeki kontrolü kaybetme, organ yetmezliği ve işlev bozukluğu gibi birçok zararlı etkinin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Lang ve ark., 2002; Moskwa ve ark., 2007).

Daha önce yapılan çalışmalarda KF'li hastaların serumlarında oksidatif stres parametrelerinin artmış olduğu gözlemlenmiştir (Bowler & Crapo, 2002; Jeanson vd., 2014; Lagrange-Puget vd., 2004; Mcgrath vd., 1999). Ayrıca KF'li hastaların balgam kültürleri incelenmiş ve solunum yollarında da artmış oksidatif stres parametreleri tespit edilmiştir (van der Vliet ve ark., 2000).

Literatürde KF'li hastalarda oksidatif stres ile ilgili yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen, KF'li hastaların tükürüklerindeki oksidatif ve antioksidan stres parametreleriyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır (Almeslet ve ark., 2022; Livnat ve ark., 2010) . Oysaki tükürük antioksidan sistemi, KF'li hastaların oral sağlıklarının ve ağız içi dokularının korunması açısından oldukça önemlidir. Oksidan ve antioksidan sisteminde yaşanan dengesizlikler çürük de dahil olmak üzere ağız içi hastalıklara sebep olmaktadır (Martí-Álamo ve ark., 2012; Subramanyam ve ark., 2018). Oral oksidatif stresi tespit etmenin en doğru yolu da tükürükteki oksidatif stres parametrelerinin ölçülmesidir.

KF hastaları, enflamatuvar akciğer hastalığı ve solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle akciğerlerdeki artan reaktif oksijen türlerinin bir sonucu olarak belirgin derecede lipid peroksidasyonuna maruz kalır (Winklhofer-Roob, 1994). Lipid peroksidasyonu birçok hastalığın patogenezinde rol oynar ve peroksidasyon sonucunda oluşan en önemli ürün olan malondialdehit (MDA)'nın ölçülmesiyle tespit edilir (Wei ve ark., 2010). Çalışmamızda, KF'li çocukların tükürükte ölçülen MDA miktarları, sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olarak bulundu. Benabdeslam ve ark. daha önce yaptıkları bir çalışmada, KF'li hastaların serumlarındaki LPO belirteçlerini, sağlıklı gruptan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (Benabdeslam ve ark., 1999). Literatürde daha önce serumda ve balgam kültürleri kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza benzer olarak KF'li hastalarda, sağlıklı gruba göre artmış MDA miktarları tespit edilmiştir (Antus ve ark., 2015). Bu çalışmalara zıt olarak Lagrange-Puget ve ark. yaptıkları çalışmada KF'li hastaların serumlarında, sağlıklı gruba göre MDA miktarlarında azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (Lagrange-Puget ve ark., 2004). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre PA kolonize olan ve PA kolonize olmayan KF'li hasta gruplarının tükürük MDA miktarlarında anlamlı bir fark bulunamadı. Daha önce Bennemann ve ark. serum kullanarak yaptıkları çalışmada ise; KF'li hastalardaki PA kolonizasyonunun LPO kaynaklı oksidatif strese anlamlı bir artışa sebep olduğunu göstermiştir (Bennemann ve ark., 2022). Literatürde, KF'li hastaların tükürüklerindeki MDA miktarının ya da herhangi bir lipid kaynaklı oksidatif stres belirtecinin ölçüldüğü bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konuda tektir.

Ağız içi dokulardaki hastalığın şiddeti, tükürükte bulunan sialik asit miktarıyla doğru orantılıdır. Tükürükte tespit edilen sialik asit miktarının, serumdakine benzer olarak vücutta var olan oksidatif stres ile arttığı gözlemlenmiştir (Rokicki ve ark., 2003). Çalışmamızda, PA kolonize olan KF'li hastaların hem de PA kolonize olmayan KF'li hastaların SA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak PA kolonize olmayan KF'li hastalar ile PA kolonize olan KF'li hastaların SA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Daha önce KF'li hastaların kanlarındaki sialik asit değerlerinin, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; KF'li hastaların plazmalarındaki SA miktarları sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca, KF'li hastaların hastalılarının akut alevlenme döneminde plazmalarındaki SA miktarlarında artış ve iki hafta intravenöz antibiyotik kullanımından sonra da SA miktarlarında azalma gözlemlenmiştir (Cantin ve ark., 2012). Daha önce KF'li hastaların tükürüklerindeki SA miktarı ile ilgili yapılmış bir çalışma vardır. Bu çalışmada ise bizim bulgularımızdan farklı olarak KF'li hastaların tükürüklerindeki SA miktarını kontrol grubuna göre azalmış olarak bulunmuştur (Da Silva Modesto ve ark., 2015). Literatürde, KF'li

hastalarda PA kolonizasyonunun SA miktarı üzerine etkisine dair herhangi bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Oksidatif stresin yükselmesi, KF ve diğer enflamatuvar hastalıkların patogenezinin bir parçası olarak kabul edilir. Oksidatif stresin artması; hastalarda organ yetmezliği, enflamatuvar yaralanma ve işlev bozukluğu gibi birçok zararlı etkiye sebep olmaktadır. Antioksidan sistem ise, oksidatif streste görülen artışın yarattığı kötü etkilerinden korunmak için oldukça önemlidir (Lang ve ark., 2002; Voynow & Zheng, 2020). Daha önce yapılan çalışmalarda, KF'li hastaların tükürük antioksidan enzimlerinde değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir (Almeslet ve ark., 2022; Livnat ve ark., 2010) . Çalışmamızda, KF'li hastaların tükürüklerindeki antioksidan enzimleri olan SOD ve katalaz enzimleri sağlıklı grup ile karşılaştırıldı. Buna göre KF'li hastaların SOD aktivitelerinin sağlıklı gruba göre azaldığı gözlemlendi. Ayrıca, PA kolonize olan KF'li hastaların SOD değerleri hem kontrol grubuna hem de PA kolonize olmayan gruba göre anlamlı olarak azalmış olarak bulundu. Livnat ve ark. ise, daha önce yaptıkları bir çalışmada bizim bulgularımıza zıt olarak, KF'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre SOD aktivitesinin arttığını gözlemlemişlerdir (Livnat ve ark., 2010) . Bu konuda literatürde yapılmış başka bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Glutasyon, bağırsak ve akciğerlerin normal çalışması için önemli bir antioksidandır. Enflamasyon, glutasyon ve diğer antioksidan düzeylerini düşürdüğü için, kistik fibrozlu (KF) kişiler genellikle daha düşük glutasyon seviyelerine sahiptir (Roum ve ark., 1993) . Roum ve ark. yaptıkları bir çalışmada da KF hastalarında azalmış hem plazmada hem de solunum yolunda GSH miktarının azaldığını tespit etmişlerdir (Roum ve ark., 1993). Yapılan başka bir çalışmada da KF'li hastalarda, hücre içi GSH miktarlarında azalma olduğu belirtilmiştir (Jeanson ve ark., 2014). Çalışmamızda da bunları destekleyecek nitelikte, KF'li hastaların tükürüklerinde, glutasyon (GSH) miktarında sağlıklı gruba göre anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca, PA kolonizasyonu olan KF'li hastaların GSH miktarları da PA kolonizasyonu olmayan KF'li hastalara göre azalmış olarak bulundu. Bennemann ve ark. KF'li hastalarda PA kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların plazmalarındaki GSH miktarları arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (Bennemann ve ark., 2022). Literatürde, KF'li hastaların tükürük GSH miktarının ölçüldüğü başka bir çalışma ve PA kolonizasyonunun KF'li hastaların tükürük GSH miktarlarına etkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konuda tektir.

Katalaz, hidrojen peroksidin suya dönüşümünü katalizleyen önemli bir antioksidandır (Omidpanah ve ark., 2020). Çalışmamızda, KF'li hastalar ve sağlıklı grubun tükürüklerindeki katalaz enzim aktiviteleri ölçüldü ve karşılaştırıldı. Ancak, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Worlitzsch ve ark. daha önce KF'li hastaların balgamlarını kullanarak yaptıkları bir çalışmada KF'li hastaların katalaz enzim miktarları ölçmüş ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (Worlitzsch ve ark., 1998). KF'li hastaların kanları kullanılarak yapılan iki farklı çalışmada ise, KF'li hastaların katalaz enzim aktivitesindeki azalma olduğu belirtilmiştir (Bennemann ve ark., 2022; Laskowska-Klita & Chechowska, 2001). Yapılan iki farklı Literatürde, KF'li hastaların tükürüklerindeki katalaz enzim miktarını hesaplayan ve bunu sağlıklı grup ile karşılaştıran herhangi başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konuda tektir.

Sonuç olarak çalışmamızda, KF'li hastaların tükürükleri kullanılarak oksidatif stres parametreleri ölçüldü. Literatürde daha önce KF'li hastaların oksidan ve antioksidanlarının ölçülmesiyle ilgili yapılan çalışmaların çoğunda KF'li hastaların serum ve balgam kültürlerinden faydalanılmıştır (Bennemann ve ark., 2022; Birben ve ark., 2012; Lang ve ark., 2002b; Laskowska-Klita & Chechowska, 2001; Subramanyam ve ark., 2018; Voynow & Zheng, 2020; Worlitzsch ve ark., 1998). Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre de KF'li hastalarda oksidatif stres parametrelerinin sağlıklı gruba göre artmış olduğu bulundu. Literatürdeki, balgam ve serum örnekleri kullanılarak yapılan çalışmaların birçoğu da KF'li hastalarda, oksidatif stresin arttığını göstermiştir (Lang ve ark., 2002b; Laskowska-Klita & Chechowska, 2001; Voynow & Zheng, 2020; Worlitzsch ve ark., 1998).

Çalışmamızın sonuçlarının, literatürdeki daha önce serum ve balgam kültürleri kullanılarak yapılmış olan diğer çalışmaların sonuçlarını destekleyici nitelikte olması aslında serum ve balgama göre toplanması oldukça rahat ve invaziv olmayan bir yöntem olan tükürüğün de KF'li hastalarda teşhis amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Kesin bir yargıya varmak için bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, tükürük antioksidan sistemi, KF'li hastaların ağız ve diş sağlıklarının ve oral dokularının korunması açısından oldukça önemlidir. Ağız içi oksidatif streste gözlemlenen artışlar, çürük de dahil olmak, periodontal hastalıklar ve oral mukoza hastalıkları gibi çeşitli ağız içi hastalıklara sebep olmaktadır (Birben ve ark., 2012; Martí-Álamo ve ark., 2012; Subramanyam ve ark., 2018; Tóthová ve ark., 2015). Oral oksidatif stresi tespit etmenin en doğru yolu da tükürükteki oksidatif stres parametrelerinin ölçülmesidir. Literatürde, KF'li hastalarda bu konuda yapılmış çok az çalışma vardır (Almeslet ve ark., 2022;

Peker ve ark., 2015). KF'li hastalarda oral oksidatif stres ve etkilerini gözlemek için daha çok çalışma yapılmalıdır.

KF her ne kadar zor bir hastalık olsa da hastaların uzayan yaşam süreleri göz önünde bulundurularak, hayat kalitelerini arttırmak için KF'li hastalarda ağız diş sağlığına verilen önem artırılmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastalarda PA kolonizasyonu gözlemlendikten sonra DMFT skorlarının arttığı gözlemlendi. PA kolonizasyonu nedeniyle zaten genel sağlıklarında da bozulmalar gözlemlenen KF'li hastaların yaşam konforlarını arttırmak için diş hekimliğinde koruyucu tedavilere önem verilmelidir. Bununla birlikte, hastaların velileri de çocuklarının ağız diş sağlıklarının önemi hakkında bilgilendirilmeli ve KF'li hastalar rutin kontrolleri sırasında diş hekimleri tarafından da kontrol edilmelidirler.

Çalışmamızda KF'li çocuk hastalarda PA'nın ağız diş sağlığı üzerine etkili olduğu bulundu. Çalışmamız, incelediğimiz tükürük parametrelerinin KF'li hastalarda teşhis aracı olarak kullanılabilirliğini göstermesi ve bu konudaki çalışmalara yol göstermesi bakımından önemlidir. Çalışmamız, kısa ve basit bir ölçek olan POQL'nin, KF'li çocuklarda uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri, hastalara radyografik muayene yapılmamış olduğu için arayüz çürüklerinin veya başka çürüklerin gözden kaçırılmış olabileceğidir. Çalışmamızın bir diğer limitasyonu ise, hastaların POQL skorlarını hesaplarken sadece ebeveynlerin görüşlerine başvurulmuş olmasıdır. Bu bakış açısı ebeveynin duygusal durumuna bağlı olabileceğinden, hastanın gerçek durumunu abartmış ya da hafife almış olabilirler. Bir diğer limitasyon olarak da çalışmaya dahil edilen kişi sayısının azlığıdır.

8. SONUÇLAR

1. KF'li hastaların, tükürük akış hızının, sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu bulundu.
2. PA kolonizasyonu olmayan KF'li grubun DMFT değeri hem sağlıklı gruba hem de PA kolonize olan KF'li gruba göre daha düşük bulundu.
3. Son 6 ay içerisinde diş hekimi kontrolüne giden KF'li hasta sayısının sağlıklı gruba göre daha az olduğu görüldü.
4. KF'li çocukların ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu görüldü.
5. KF'li grubunun, tükürük total protein seviyesi, sağlıklı gruba göre azalmış olarak bulundu.
6. KF'li hastalarda uzamış pıhtılaşma süresi tespit edilmiş olup sağlıklı gruba göre tükürük tromboplastik aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi.
7. KF'li hastalarda, SA ve LPO değerleri, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
8. KF'li hastaların SOD ve GSH değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmış olarak bulundu.
9. KF'li grup ile kontrol grubu arasında CAT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı

Çalışmamızın bulguları, KF'li çocuk hastalarda PA'nın ağız diş sağlığı üzerine etkili olduğunu; kısa ve basit bir ölçek olan POQL'nin, KF'li çocuklarda uygulanabilir olduğunu gösterdi. Serum ve balgama göre toplanması oldukça rahat ve invaziv olmayan bir yöntem olan tükürüğün de KF'li hastalarda teşhis amacıyla kullanılabileceği çalışmamız ile gösterilmiştir. Bu konudaki yapılacak daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

- Abbott, J., & Hart, A. (2005). Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: A critical review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3, 19. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-19>
- Aebi, H. (1974). Catalase. In H. U. Bergmeyer (Ed.), *Methods of Enzymatic Analysis* (pp. 673-684). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-091302-2.50032-3>
- Alfaro, E. V., Aps, J. K., & Martens, L. C. (2008). Oral implications in children with gastroesophageal reflux disease. *Current Opinion in Pediatrics*, 20(5), 576–583. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32830dd7df>
- Alkhateeb, A. A., Mancl, L. A., Presland, R. B., Rothen, M. L., & Chi, D. L. (2017). Unstimulated saliva-related caries risk factors in individuals with cystic fibrosis: A cross-sectional analysis of unstimulated salivary flow, pH, and buffering capacity. *Caries Research*, 51(1), 1-6. <https://doi.org/10.1159/000450658>
- Almeslet, A., Alnamlah, S., Alanzan, L., Aldriwesh, R., & AlWehaiby, S. (2022). Role of salivary biomarkers in cystic fibrosis: A systematic review. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2022/5818840>
- Alzoubi, E. E., Hariri, R., & Attard, N. J. (2017). Oral health related quality of life impact in dentistry. *Journal of Dental Health, Oral Disorders & Therapy*, 6(6), 183-188. <https://doi.org/10.15406/jdhodt.2017.06.00221>
- Andersen, D. H. (1938). Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease a clinical and pathological study. *American Journal of Diseases of Children*, 56(2), 344-399. <https://doi:10.1001/archpedi.1938.01980140114013>
- Antus, B., Drozdovszky, O., Barta, I., & Kelemen, K. (2015). Comparison of airway and systemic malondialdehyde levels for assessment of oxidative stress in cystic fibrosis. *Lung*, 193(4), 597-604. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9739-1>
- Aps, J., Delanghe, J., & Martens, L. (2002). Salivary electrolyte concentrations are associated with cystic fibrosis transmembrane regulator genotypes. *Clin Chem Lab Med*, 40, 345-350. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.055>
- Aps, J., & Martens, L. (2004). Oral health risks in patients with cystic fibrosis. *Rev Belge Med Dent*, 59(2), 114-120.

- Atag, E., Bas Ikizoglu, N., Ergenekon, P., Kalin, S., Unal, F., Gokdemir, Y., Erdem Eralp, E., Yalcin, K., Oktem, S., Ersu, R., Karakoc, F., & Karadag, B. (2020). Health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans. *Pediatric Pulmonology*, *55*(9), 2361-2367. <https://doi.org/10.1002/ppul.24896>
- Atar, M., & Körperich, E. J. (2010). Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: A literature review. *Journal of Dentistry*, *38*(4), 296-306. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.12.001>
- Avezov, K., Reznick, A. Z., & Aizenbud, D. (2015). Oxidative stress in the oral cavity: Sources and pathological outcomes. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, *209*(2), 91-94. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.10.007>
- Baharvand, M., Maghami, A. G., Azimi, S., Bastani, H., Ahmadi, A., & Taghibakhsh, M. (2010). Comparison of superoxide dismutase activity in saliva of smokers and nonsmokers. *Southern Medical Journal*, *103*(5), 425-427. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181d7e0d8>
- Bals, R., Hubert, D., & Tümmler, B. (2011). Antibiotic treatment of CF lung disease: From bench to bedside. *Journal of Cystic Fibrosis*, *10*(2), 146-151. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60019-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60019-2)
- Barbero, G., & Chernick, W. (1958). Function of the salivary gland in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, *22*(5), 945-952. <https://doi.org/10.1542/peds.22.5.945>
- Benabdeslam, H., Abidi, H., Garcia, I., Bellon, G., Gilly, R., & Revol, A. (1999). Lipid peroxidation and antioxidant defenses in cystic fibrosis patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *37*(5), 511–516. <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.082>
- Bennemann, G. D., Moreira, E. A. M., Pereira, L. C. R., de Freitas, M. B., de Oliveira, D., Ventura, J. C., Parisotto, E. B., Moreno, Y. M. F., Trindade, E. B. S. M., Barbosa, E., Ludwig Neto, N., & Wilhelm Filho, D. (2022). Systemic oxidative stress in children with cystic fibrosis with bacterial infection including *Pseudomonas Aeruginosa*. *Clinical Respiratory Journal*, *16*(6), 475-483. <https://doi.org/10.1111/crj.13513>
- Beutler, E. (1975). Glutathione in red cell metabolism. In E. Beutler (Ed.), *A manual of biochemical methods* (2nd ed., pp.112-114). Grune & Stratton.
- Bhagat, V., Hoang, H., Crocombe, L. A., & Goldberg, L. R. (2020). Incorporating oral health care education in undergraduate nursing curricula- a systematic review. *BMC Nursing*, *19*, 66. <https://doi.org/10.1186/s12912-020-00454-6>

- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Biswas, L., & Götz, F. (2022). Molecular mechanisms of *staphylococcus* and *pseudomonas* interactions in cystic fibrosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 824042. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.824042>
- Blondeau, K., Pauwels, A., Dupont, L.J, Mertens, V., Proesmans, M., Orel, R., Breclj, J., López-Alonso, M., Moya, M., Malfroot, A., De Wachter, E., Vandenplas, Y., Hauser, B., & Sifrim, D. (2010). Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(2), 161–166. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181acae98>
- Bodnar, R., Kadar, L., Holics, K., Ujhelyi, R., Kovacs, L., Bolbas, K., Szekely, G., Gyurkovits, K., Solyom, E., & Meszaros, A. (2014). Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Italian Journal of Pediatrics*, 40, 50. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-50>
- Bossi, A., Casazza, G., Padoan, R., & Milani, S. (2004). What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the national registry (1988-2001). *Human Biology*, 76(3), 455-467. <https://doi.org/10.1353/hub.2004.0040>
- Bowler, R. P., & Crapo, J. D. (2002). Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(3), 349-356. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126780>
- Brasil-Oliveira, R., Cruz, Á. A., Souza-Machado, A., Pinheiro, G. P., Inácio, D. dos S., Sarmiento, V. A., & Lins-Kusterer, L. (2021). Oral health-related quality of life in individuals with severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 47(1), 1-7. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200117>
- Bronckers, A., Kalogeraki, L., Jorna, H. J., Wilke, M., Bervoets, T. J., Lyaruu, D. M., Zandieh-Doulabi, B., Denbesten, P., & de Jonge, H. (2010). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in maturation stage ameloblasts, odontoblasts and bone cells. *Bone*, 46(4), 1188–1196. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.002>

- Brumback, L. C., Baines, A., Ratjen, F., Davis, S. D., Daniel, S. L., Quittner, A. L., & Rosenfeld, M. (2015). Pulmonary exacerbations and parent-reported outcomes in children <6 years with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, *50*(3), 236-243. <https://doi.org/10.1002/ppul.23056>
- Buchanan, P. J., Ernst, R. K., Elborn, J. S., & Schock, B. (2009). Role of CFTR, *Pseudomonas aeruginosa* and Toll-like receptors in cystic fibrosis lung inflammation. *Biochemical Society Transactions*, *37*(4), 863–867. <https://doi.org/10.1042/BST0370863>
- Cantin, A. M., Bilodeau, G., Larivée, P., & Richter, M. V. (2012). Plasma biomarkers and cystic fibrosis lung disease. *Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique et Experimentale*, *35*(4), 173–181. <https://doi.org/10.25011/cim.v35i4.17145>
- Catalán, M. A., Nakamoto, T., Gonzalez-Begne, M., Camden, J. M., Wall, S. M., Clarke, L. L., & Melvin, J. E. (2010). Cftr and ENaC ion channels mediate NaCl absorption in the mouse submandibular gland. *Journal of Physiology*, *588*(4), 713-724. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.183541>
- Ceder, O., van Dijken, J., Ericson, T., & Kollberg, H. (1985). Ribonuclease in different types of saliva from cystic fibrosis patients. *Acta Paediatrica Scandinavica*, *74*(1), 102–106. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1985.tb10928.x>
- Cheeseman, J., Kuhnle, G., Spencer, D. I. R., & Osborn, H. M. I. (2021). Assays for the identification and quantification of sialic acids: Challenges, opportunities and future perspectives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *30*. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115882>
- Chi, D. L. (2013). Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis: A qualitative systematic review and recommendations for future research. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *23*(5), 376-386. <https://doi.org/10.1111/ipd.12042>
- Chi, D. L., Rosenfeld, M., Mancl, L., Chung, W. O., Presland, R. B., Sarvas, E., Rothen, M., Alkhateeb, A., McNamara, S., Genatossio, A., Virella-Lowell, I., Milla, C., & Scott, J. A. (2018). Age-related heterogeneity in dental caries and associated risk factors in individuals with cystic fibrosis ages 6–20 years: A pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis*, *17*(6), 747-759. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.06.009>

- Choromańska, M., Klimiuk, A., Kostecka-Sochoń, P., Wilczyńska, K., Kwiatkowski, M., Okuniewska, N., Waszkiewicz, N., Zalewska, A., & Maciejczyk, M. (2017). Antioxidant defence, oxidative stress and oxidative damage in saliva, plasma and erythrocytes of dementia patients. Can salivary AGE be a marker of dementia?. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(10). <https://doi.org/10.3390/ijms18102205>
- Corey, M., McLaughlin, F. J., Williams, M., & Levison, H. (1988). A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *Journal of Clinical Epidemiology*, *41*(6), 583–591. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90063-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90063-7)
- Cunha-Cruz, J., Scott, J. A., Rothen, M., Mancl, L., Lawhorn, T., Brossel, K., & Berg, J. (2013). Salivary characteristics and dental caries: Evidence from general dental practices. *Journal of the American Dental Association*, *144*(5), 31-40. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0159>
- Çakır, E. (2016). Kistik fibrozis tanı ve tedavisinde yenilikler. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, *8*(5), 25-34.
- Da Silva Modesto, K. B., De Godói Simões, J. B., De Souza, A. F., Damaceno, N., Duarte, D. A., Leite, M. F., & De Almeida, E. R. (2015). Salivary flow rate and biochemical composition analysis in stimulated whole saliva of children with cystic fibrosis. *Archives of Oral Biology*, *60*(11), 1650-1654. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.08.007>
- Dąbrowska, E., Błahuszewska, K., Minarowska, A., Kaczmarski, M., Niedźwiecka-Andrzejewicz, I., & Stokowska, W. (2006). Assessment of dental status and oral hygiene in the study population of cystic fibrosis patients in the Podlasie province. *Advances in Medical Sciences*, *51*(1), 100-103.
- Davis, P. B. (2001). Cystic fibrosis. *Pediatrics in Review*, *22*(8), 257-264. <https://doi.org/10.1542/pir.22-8-257>
- De Boeck, K., Wilschanski, M., Castellani, C., Taylor, C., Cuppens, H., Dodge, J., Sinaasappel, M., & Diagnostic Working Group (2006). Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, *61*(7), 627–635. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539>

- Dhamo, E., & Furxhiu, N. K. (Furxhiu). (2014). Older people quality of life evaluation. *Mediterranean Journal of Social Sciences*, 5(13), 385-390. <https://doi.org/10.5901/mjss.2014.v5n13p385>
- Dodge, J. A., Morison, S., Lewis, P. A., Coles, E. C., Geddes, D., Russell, G., Littlewood, J. M., & Scott, M. T. (1997). Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968-95. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Archives of Disease in Childhood*, 77(6), 493–496. <https://doi.org/10.1136/adc.77.6.493>
- Dogru, D., Çakır, E., Şişmanlar, T., Çobanoğlu, N., Pekcan, S., Cinel, G., Yalçın, E., Kiper, N., Şen, V., S. Şen, H., Ercan, Ö., Keskin, Ö., B. Eltan, S., al Shadfán, L. M., Yazan, H., Altıntaş, D. U., Şaşıhüseyinoğlu, Ş., Sapan, N., Çekiç, Ş., Özçelik, U. (2020). Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatric Pulmonology*, 55(2), 541-548. <https://doi.org/10.1002/ppul.24561>
- Donaldson, M., Goodchild, J. H., & Epstein, J. B. (2015). Sugar content, cariogenicity, and dental concerns with commonly used medications. *Journal of the American Dental Association*, 146(2), 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2014.10.009>
- Döring, G., Flume, P., Heijerman, H., Elborn, J. S., Consensus Study Group, & Høiby, N. (2012). Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis*, 11(6), 461-79. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>
- Dunlow, N., Phillips, C., & Broder, H. L. (2007). Concurrent validity of the COHIP. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 35(1), 41–49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2007.00404.x>
- Ede, E., & Köseoğlu, S. Z. A. (2020). Medical nutrition therapy in cystic fibrosis. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 3(2), 183-186. <https://doi.org/10.32322/jhsm.658881>
- Edgar, W. M., Higham, S. M., & Manning, R. H. (1994). Saliva stimulation and caries prevention. *Advances in Dental Research*, 8(2), 239–245. <https://doi.org/10.1177/08959374940080021701>
- Emekli-Alturfan, E., Basar, I., Malali, E., Elemek, E., Oktay, S., Ayan, F., Emekli, N., & Noyan, U. (2009). Plasma tissue factor levels and salivary tissue factor activities of periodontitis patients with and without cardiovascular disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 37(2-4), 77-81. <https://doi.org/10.1159/000323418>

- Emekli-Alturfan, E., Demir, G., Kasikci, E., Tunali-Akbay, T., Pisiriciler, R., Caliskan, E., & Yarat, A. (2008). Altered biochemical parameters in the saliva of patients with breast cancer. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 214(2), 89–96. <https://doi.org/10.1620/tjem.214.89>
- Ersin, N. K., Gülen, F., Eronat, N., Cogulu, D., Demir, E., Tanaç, R., & Aydemir, S. (2006). Oral and dental manifestations of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. *Pediatrics International*, 48(6), 549–554. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02281.x>
- Ferguson G. T. (2000). Recommendations for the management of COPD. *Chest*, 117(2), 23–28. https://doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.23s
- Fernald, G. W., Roberts, M. W., & Boat, T. F. (1990). Cystic fibrosis: A current review. *Pediatric dentistry*, 12(2), 72–78.
- Ferrazzano, G. F., Sangianantoni, G., Cantile, T., Amato, I., Orlando, S., & Ingenito, A. (2012). Dental enamel defects in Italian children with cystic fibrosis: An observational study. *Community Dental Health*, 29(1), 106-109. https://doi.org/10.1922/CDH_2727Ferrazzano04
- Flume, P. A., O’Sullivan, B. P., Robinson, K. A., Goss, C. H., Mogayzel, P. J., Willey-Courand, D. B., Bujan, J., Finder, J., Lester, M., Quittell, L., Rosenblatt, R., Vender, R. L., Hazle, L., Sabadosa, K., & Marshall, B. (2007). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(10), 957-969. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-664OC>
- Foweraker J. (2009). Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *British Medical Bulletin*, 89(1), 93–110. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn050>
- Fried, R. (1975). Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochimie*, 57(5), 657-660. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(75\)80147-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(75)80147-7)
- Garcia, Y. J., Rodríguez-Malaver, A. J., & Peñaloza, N. (2005). Lipid peroxidation measurement by thiobarbituric acid assay in rat cerebellar slices. *Journal of neuroscience methods*, 144(1), 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.10.018>

- Genderson, M. W., Sischo, L., Markowitz, K., Fine, D., & Broder, H. L. (2013). An overview of children's oral health-related quality of life assessment: From scale development to measuring outcomes. *Caries Research*, 47(1), 13-21. <https://doi.org/10.1159/000351693>
- Gibson LE, & Cooke RE.A. (1959). Test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23(3), 545-549.
- Gibson, R. L., Burns, J. L., & Ramsey, B. W. (2003). Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(8), 918–951. <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-505SO>
- Glick, M., Williams, D. M., Kleinman, D. V., Vujcic, M., Watt, R. G., & Weyant, R. J. (2016). A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *Journal of the American Dental Association*, 147(12), 915–917. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.10.001>
- Gonçalves, A. C., Marson, F. A. de L., Mendonça, R. M. de H., Ribeiro, J. D., Ribeiro, A. F., Paschoal, I. A., & Levy, C. E. (2013). Saliva as a potential tool for cystic fibrosis diagnosis. *Diagnostic Pathology*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-46>
- Gonçalves, A. C., Marson, F. A. L., Mendonça, R. M. H., Bertuzzo, C. S., Paschoal, I. A., Ribeiro, J. D., Ribeiro, A. F., & Levy, C. E. (2019). Chloride and sodium ion concentrations in saliva and sweat as a method to diagnose cystic fibrosis. *Jornal de Pediatria*, 95(4), 443-450. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.04.005>
- Goss, C. H., & Quittner, A. L. (2007). Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 4(4), 378-386. <https://doi.org/10.1513/pats.200703-039BR>
- Goss, C. H., & Rosenfeld, M. (2004). Update on cystic fibrosis epidemiology. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 10(6), 510–514. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000138994.46519.72>
- Griese, M., Kappler, M., Gaggar, A., & Hartl, D. (2008). Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *The European Respiratory Journal*, 32(3), 783–795. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146807>

- Hansen, C. R., Pressler, T., & Høiby, N. (2008). Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *Journal of Cystic Fibrosis*, 7(6), 523-530. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.06.009>
- Hauser, A. R., Jain, M., Bar-Meir, M., & McColley, S. A. (2011). Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), 29-70. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-10>
- Hellerstein Hk. (1946). Cystic fibrosis of the pancreas in an adult. *Ohio State Medical Journal*, 42-616.
- Hodson, M. E., Gallagher, C. G., & Govan, J. R. W. (2002). A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 20(3), 658-664. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00248102>
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162-169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
- Huntington, N. L., Spetter, D., Jones, J. A., Rich, S. E., Garcia, R. I., & Spiro, A. (2011). Development and validation of a measure of pediatric oral health-related quality of life: The POQL. *Journal of Public Health Dentistry*, 71(3), 185-193. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2011.00247.x>
- Ilgin Sisman, H., Peker, S., Gokdemir, Y., Erdem Eralp, E., Karadag, B., & Kargul, B. (2023). Parent's report on oral health-related quality of life of children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 58(1), 246-252. <https://doi.org/10.1002/ppul.26191>
- Ingram, G., & Hills, M. (1976). Reference method for the one-stage prothrombin time test on hlman blood. International committee for standardization in hematology. *Thromb Haemost*, 36(1), 237-238.
- Jagels, A. E., & Sweeney, E. A. (1976). Oral health of patients with cystic fibrosis and their siblings. *Journal of Dental Research*, 55(6), 991-996. <https://doi.org/10.1177/00220345760550065101>
- Jeanson, L., Guerrero, I. C., Papon, J. F., Chhuon, C., Zadigue, P., Prulière-Escabasse, V., Amselem, S., Escudier, E., Coste, A., & Edelman, A. (2014). Proteomic analysis of nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients. *PLoS One*, 9(9), e108671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108671>

- Kargul, B., Tanboga, I., Ergeneli, S., Karakoc, F., & Dagli, E. (1998). Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 22(2), 137–140.
- Katayama, Y., Takanishi, H., Sato, Y., Fujita, S., & Enomoto, M. (2021). Effect of oral care in reducing the incidence of early-onset ventilator-associated pneumonia in preterm infants. *Pediatric Pulmonology*, 56(8), 2570-2575. <https://doi.org/10.1002/ppul.25451>
- Kerem B, Rommens JM, & Buchanan JA. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 245(4922), 1073-1080.
- Kinirons M. J. (1983). Increased salivary buffering in association with a low caries experience in children suffering from cystic fibrosis. *Journal of Dental Research*, 62(7), 815–817. <https://doi.org/10.1177/00220345830620070801>
- Knaś, M., Maciejczyk, M., Daniszewska, I., Klimiuk, A., Matczuk, J., Kołodziej, U., Waszkiel, D., Ładny, J. R., Żendzian-Piotrowska, M., & Zalewska, A. (2016a). Oxidative damage to the salivary glands of rats with streptozotocin-induced diabetes-temporal study: Oxidative stress and diabetic salivary glands. *Journal of Diabetes Research*. <https://doi.org/10.1155/2016/4583742>
- Knaś, M., Maciejczyk, M., Sawicka, K., Hady, H. R., Niczyporuk, M., Ładny, J. R., Matczuk, J., Waszkiel, D., Żendzian-Piotrowska, M., & Zalewska, A. (2016b). Impact of morbid obesity and bariatric surgery on antioxidant/oxidant balance of the unstimulated and stimulated human saliva. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 45(6), 455-464. <https://doi.org/10.1111/jop.12383>
- Knorst, J. K., Brondani, B., Tomazoni, F., Vargas, A. W., Cósta, M. D., da Silva Godois, L., Mendes, F. M., Ardenghi, D. M., & Ardenghi, T. M. (2021). COVID-19 pandemic reduces the negative perception of oral health-related quality of life in adolescents. *Quality of Life Research*, 30(6), 1685-1691. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02757-w>
- Knowles, M. R., Paradiso, A. M., & Boucher, R. C. (1995). In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Human Gene Therapy*, 6(4), 445–455. <https://doi.org/10.1089/hum.1995.6.4-445>

- Kołodziej, U., Maciejczyk, M., Niklińska, W., Waszkiel, D., Żendzian-Piotrowska, M., Żukowski, P., & Zalewska, A. (2017). Chronic high-protein diet induces oxidative stress and alters the salivary gland function in rats. *Archives of Oral Biology*, *84*, 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.09.006>
- Koscik, R. L., Douglas, J. A., Zaremba, K., Rock, M. J., Splaingard, M. L., Laxova, A., & Farrell, P. M. (2005). Quality of life of children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*, *147*(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.09.001>
- Kökoğlu, E., Sönmez, H., Uslu, E., & Uslu, I. (1992). Sialic acid levels in various types of cancer. *Cancer Biochemistry Biophysics*, *13*(1), 57–64.
- Kumar, S., Tana, A., & Shankar, A. (2014). Cystic fibrosis--what are the prospects for a cure?. *European Journal of Internal Medicine*, *25*(9), 803–807. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.09.018>
- Lagrange-Puget, M., Durieu, I., Ecochard, R., Abbas-Chorfa, F., Draï, J., Steghens, J. P., Pacheco, Y., Vital-Durand, D., & Bellon, G. (2004). Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatric Pulmonology*, *38*(1), 43-49. <https://doi.org/10.1002/ppul.20041>
- Lang, J. D., McArdle, P. J., O'Reilly, P. J., & Matalon, S. (2002). Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest*, *122*(6), 314-320. https://doi.org/10.1378/chest.122.6_suppl.314S
- Langton Hewer, S. C., & Smyth, A. R. (2017). Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub5>
- Laskowska-Klita, T., & Chełchowska, M. (2001). Antioxidant status in erythrocytes of cystic fibrosis children. *Acta Biochimica Polonica*, *48*(1), 283–285.
- Ledwozyw, A., Michalak, J., Stepień, A., & Kadziółka, A. (1986). The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *155*(3), 275–283. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(86\)90247-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(86)90247-0)
- Lee, T. W. R., Brownlee, K. G., Conway, S. P., Denton, M., & Littlewood, J. M. (2003). Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, *2*(1), 29-34. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8)

- Linnett, V., Seow, W. K., Connor, F., & Shepherd, R. (2002). Oral health of children with gastro-esophageal reflux disease: A controlled study. *Australian Dental Journal*, *47*(2), 156–162. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2002.tb00321.x>
- Littleton, N. W., & White, C. L. (1964). Dental findings from a preliminary study of children receiving extended antibiotic therapy. *Journal of the American Dental Association*, *68*(4), 520-525. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1964.0111>
- Livnat, G., Bentur, L., Kuzmishny, E., & Nagler, R. M. (2010). Salivary profile and oxidative stress in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *39*(1), 16-21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00813.x>
- Lowry, O., Rosebrough, N., Farr, A., & Randall, R. (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, *193*(1), 265-275.
- Lwaleed, B. A., & Bass, P. S. (2006). Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *The Journal of Pathology*, *208*(3), 327–339. <https://doi.org/10.1002/path.1871>
- Maciejczyk, M., Szulimowska, J., Skutnik, A., Taranta-Janusz, K., Wasilewska, A., Wiśniewska, N., & Zalewska, A. (2018). Salivary biomarkers of oxidative stress in children with chronic kidney disease. *Journal of Clinical Medicine*, *7*(8), 209. <https://doi.org/10.3390/jcm7080209>
- Martí-Álamo, S., Mancheño-Franch, A., Marzal-Gamarra, C., & Carlos-Fabuel, L. (2012). Saliva as a diagnostic fluid. Literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *4*(4), 237-243. <https://doi.org/10.4317/jced.50865>
- Matel, J. L. (2012). Nutritional management of cystic fibrosis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *36*(1), 60-70. <https://doi.org/10.1177/0148607111420156>
- McBennett, K. A., Davis, P. B., & Konstan, M. W. (2022). Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatric Pulmonology*, *57*(1), 5–12. <https://doi.org/10.1002/ppul.25733>
- McGrath, L. T., Mallon, P., Dowey, L., Silke, B., McClean, E., McDonnell, M., Devine, A., Copeland, S., & Elborn, S. (1999). Oxidative stress during acute respiratory exacerbations in cystic fibrosis. *Thorax*, *54*(6), 518–523. <https://doi.org/10.1136/thx.54.6.518>

- Milano, M., Lee, J. Y., Donovan, K., & Chen, J. W. (2006). A cross-sectional study of medication-related factors and caries experience in asthmatic children. *Pediatric Dentistry*, *28*(5), 415–419.
- Millar, J. (2001). The sialylation of plasma lipoproteins. *Atherosclerosis*, *154*(1), 1-13. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00697-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00697-3)
- Minarowska, A., Minarowski, L., Karwowska, A., Sands, D., & Dabrowska, E. (2007). The activity of cathepsin D in saliva of cystic fibrosis patients. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, *45*(3), 165–168.
- Minic, I. (2019). Antioxidant Role of Saliva. *Journal of Otolaryngology: Research*, *2*(1), 124.
- Moliteo, E., Sciacca, M., Palmeri, A., Papale, M., Manti, S., Parisi, G. F., & Leonardi, S. (2022). Cystic fibrosis and oxidative stress: The role of CFTR. *Molecules*, *27*(16). <https://doi.org/10.3390/molecules27165324>
- Moskwa, P., Lorentzen, D., Excoffon, K. J. D. A., Zabner, J., McCray, P. B., Nauseef, W. M., Dupuy, C., & Bánfi, B. (2007). A novel host defense system of airways is defective in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *175*(2), 174-183. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-1029OC>
- Moursi, A. M., Fernandez, J. B., Daronch, M., Zee, L., & Jones, C. L. (2010). Nutrition and oral health considerations in children with special health care needs: implications for oral health care providers. *Pediatric Dentistry*, *32*(4), 333–342.
- Mousa, H. M., & Woodley, F. W. (2012). Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. *Current Gastroenterology Reports*, *14*(3), 226–235. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0261-9>
- Myloie, A. A., Collins, H., Umbles, C., & Kyle, J. (1986). Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *82*(3), 512–520. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(86\)90286-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(86)90286-3)
- Narang, A., Maguire, A., Nunn, J. H., & Bush, A. (2003). Oral health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Archives of Disease in Childhood*, *88*(8), 702–707. <https://doi.org/10.1136/adc.88.8.702>
- Noctor, G., Queval, G., Mhamdi, A., Chaouch, S., & Foyer, C. H. (2011). Glutathione. *The Arabidopsis Book*, *9*, 1-32. <https://doi.org/10.1199/tab.0142>

- Omidpanah, N., Ebrahimi, S., Raygani, A. V., Mozafari, H., & Rezaei, M. (2020). Total antioxidant capacity, catalase activity and salivary oxidative parameters in patients with temporomandibular disorders. *Frontiers in Dentistry*, *17*(16), 1–6. <https://doi.org/10.18502/fid.v17i16.4179>
- Öztürk, L. K., Akyüz, S., Yarat, A., Koç, S., Gül, N., & Doğan, B. N. (2010). Salivary lipid peroxidation and total sialic acid levels during healthy gestation and postpartum: A longitudinal study. *Clinical Biochemistry*, *43*(4-5), 430-434. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.10.053>
- Pandey, P., Reddy, N. V., Rao, V. A. P., Saxena, A., & Chaudhary, C. P. (2015). Estimation of salivary flow rate, pH, buffer capacity, calcium, total protein content and total antioxidant capacity in relation to dental caries severity, age and gender. *Contemporary Clinical Dentistry*, *6*(5), 65-71. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.152943>
- Patrick, J. R. D., da Fonseca, M. A., Kaste, L. M., Fadavi, S., Shah, N., & Sroussi, H. (2016). Oral Health-related quality of life in pediatric patients with cystic fibrosis. *Special Care in Dentistry*, *36*(4), 187-193. <https://doi.org/10.1111/scd.12162>
- Pawlaczyk-Kamieńska, T., Borysewicz-Lewicka, M., Śniatała, R., Batura-Gabryel, H., & Cofta, S. (2019). Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis- A systematic review. *Journal of Cystic Fibrosis*, *18*(6), 762-771. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.11.007>
- Peker, S., Kargul, B., Tanboga, I., Tunali-Akbay, T., Yarat, A., Karakoc, F., Ersu, R., & Dagli, E. (2015). Oral health and related factors in a group of children with cystic fibrosis in Istanbul, Turkey. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, *18*(1), 56-60. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.146980>
- Peker, S., Mete, S., Gokdemir, Y., Karadag, B., & Kargul, B. (2014). Related factors of dental caries and molar incisor hypomineralisation in a group of children with cystic fibrosis. *European Archives of Paediatric Dentistry*, *15*(4), 275-280. <https://doi.org/10.1007/s40368-014-0112-5>
- Pindborg J. J. (1982). Aetiology of developmental enamel defects not related to fluorosis. *International Dental Journal*, *32*(2), 123–134.
- Primosch R. E. (1980). Tetracycline discoloration, enamel defects, and dental caries in patients with cystic fibrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *50*(4), 301–308. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(80\)90411-9](https://doi.org/10.1016/0030-4220(80)90411-9)

- Rasmussen, J. E., Sheridan, J. T., Polk, W., Davies, C. M., & Tarran, R. (2014). Cigarette smoke-induced Ca²⁺ release leads to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) dysfunction. *Journal of Biological Chemistry*, 289(11), 7671-7681. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.545137>
- Razvi, S., Quittell, L., Sewall, A., Quinton, H., Marshall, B., & Saiman, L. (2009). Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest*, 136(6), 1554-1560. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0132>
- Rokicki, W., Strzałkowski, A., Kłapcińska, B., Danch, A., & Sobczak, A. (2003). Antioxidant status in newborns and infants suffering from congenital heart defects. *Wiad Lek*, 56(7-8), 337-340.
- Romeo, G., Devoto, M., & Galletta, L. J. (1989). Why is the cystic fibrosis gene so frequent?. *Human Genetics*, 84(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/BF00210660>
- Rosenstein B. J. (1998). What is a cystic fibrosis diagnosis?. *Clinics in Chest Medicine*, 19(3), 423–441. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70091-5](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70091-5)
- Roum, J. H., Buhl, R., McElvaney, N. G., Borok, Z., & Crystal, R. G. (1993). Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. *Journal of Applied Physiology*, 75(6), 2419–2424. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.6.2419>
- Rowntree, R. K., & Harris, A. (2003). The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Annals of Human Genetics*, 67(5), 471–485. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2003.00028.x>
- Saiman L. (2004). Microbiology of early CF lung disease. *Paediatric Respiratory Reviews*, 5(1), 367–369. [https://doi.org/10.1016/s1526-0542\(04\)90065-6](https://doi.org/10.1016/s1526-0542(04)90065-6)
- Sarvas E, Chi DL, & Kim A. (2016). Supporting oral health in patients with cystic fibrosis. *Dimensions of Dental Hygiene*, 14(5), 45-48.
- Schipper, R. G., Silletti, E., & Vingerhoeds, M. H. (2007). Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. *Archives of Oral Biology*, 52(12), 1114–1135. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.06.009>

- Scotet, V., Gillet, D., Duguépéroux, I., Audrézet, M. P., Bellis, G., Garnier, B., Roussey, M., Rault, G., Parent, P., De Braekeleer, M., & Férec, C. (2002). Spatial and temporal distribution of cystic fibrosis and of its mutations in Brittany, France: A retrospective study from 1960. *Human Genetics*, *111*(3), 247-254. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0788-1>
- Seevaratnam, R., Patel, B. P., & Hamadeh, M. J. (2009). Comparison of total protein concentration in skeletal muscle as measured by the Bradford and Lowry assays. *Journal of Biochemistry*, *145*(6), 791-797. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp037>
- Sischo, L., & Broder, H. L. (2011). Oral health-related quality of life: what, why, how, and future implications. *Journal of Dental Research*, *90*(11), 1264–1270. <https://doi.org/10.1177/0022034511399918>
- Skevington, S. M., Lotfy, M., O'Connell, K. A., & WHOQOL Group (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Quality of Life Research*, *13*(2), 299–310. <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00>
- Smith, J. J., Travis, S. M., Greenberg, E. P., & Welsh, M. J. (1996). Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell*, *85*(2), 229–236. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81099-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81099-5)
- Smith, S. A., Travers, R. J., & Morrissey, J. H. (2015). How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, *50*(4), 326–336. <https://doi.org/10.3109/10409238.2015.1050550>
- Solomon, M., Bozic, M., & Mascarenhas, M. R. (2016). Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine*, *37*(1), 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.009>
- Sosnay, P. R., Siklosi, K. R., Van Goor, F., Kaniecki, K., Yu, H., Sharma, N., Ramalho, A. S., Amaral, M. D., Dorfman, R., Zielenski, J., Masica, D. L., Karchin, R., Millen, L., Thomas, P. J., Patrinos, G. P., Corey, M., Lewis, M. H., Rommens, J. M., Castellani, C., Cutting, G. R. (2013). Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics*, *45*(10), 1160-1167. <https://doi.org/10.1038/ng.2745>

- Sovtic, A., Peric, T., Minic, P., & Markovic, D. (2019). How to maintain oral health in children with respiratory diseases –literature review. *Balkan Journal of Dental Medicine*, 23(1), 10-14. <https://doi.org/10.2478/bjdm-2019-0002>
- Spicuzza, L., Parisi, G. F., Tardino, L., Ciancio, N., Nenna, R., Midulla, F., & Leonardi, S. (2018). Exhaled markers of antioxidant activity and oxidative stress in stable cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Journal of Breath Research*, 12(2). <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa9b39>
- Stallings, V. A., Stark, L. J., Robinson, K. A., Feranchak, A. P., & Quinton, H. (2008). Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: Results of a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(5), 832-839. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.02.020>
- Storhaug, & Kari. (1985). Caries experience in disabled pre-school children. *Acta Odontologica Scandinavica*, 43(4), 241-248. <https://doi.org/10.3109/00016358509046504>
- Subramanyam, D., Gurunathan, D., Gaayathri, R., & Priya, V. V. (2018). Comparative evaluation of salivary malondialdehyde levels as a marker of lipid peroxidation in early childhood caries. *European Journal of Dentistry*, 12(1), 67-70. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_266_17
- Sweeney, E. A., & Shaw, J. H. (1965). The effect of dietary pancreatin supplements on dental caries and on the composition of saliva in caries-susceptible rats. *Journal of Dental Research*, 44(5), 973–976. <https://doi.org/10.1177/00220345650440053701>
- Tavangar, A., Amini, S., Ghalayani, P., Khademi, H., & Khozeimeh, F. (2014). The serum and salivary level of malondialdehyde, vitamins A, E, and C in patient with recurrent aphthous stomatitis. *Advanced Biomedical Research*, 3(1), 246. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.146366>
- Tóthová, L., Kamodyová, N., Červenka, T., & Celec, P. (2015). Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 5, 73. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00073>
- Traving, C., & Schauer, R. (1998). Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 54(12), 1330–1349. <https://doi.org/10.1007/s000180050258>

- Tsakos, G., & Allen, F. (2021). In M. A. Peres, J.L.F. Antunes & R.G. Watt (Eds.), Oral health-related quality of life. Oral epidemiology: A textbook on oral health conditions, research topics and methods (319-332). Springer International Publishing.
- Tunalı Akbay, T., Yarat, A., Celkan, T., Akyüz, S., Pişiriciler, R., & Yıldız, İ. (2013). Salivary tromboplastic activity in children with cancer. *Marmara Dental Journal*, 1(2), 67-70. <https://doi.org/10.12990/MDJ.201317512>
- Türk Toraks Derneği (2011). Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi*, 12(2), 1-140.
- Uysal Şahin, Ö. (2021). Yaşam kalitesi ve küresel iklim değişikliği. *Journal of Awareness*, 6(3), 147-154. <https://doi.org/10.26809/joa.6.3.06>
- Van Der Vliet, A., Nguyen, M. N., Shigenaga, M. K., Eiserich, J. P., Marelich, G. P., & Cross, C. E. (2000). Myeloperoxidase and protein oxidation in cystic fibrosis. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(3), 537–546. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.279.3.L537>
- van Westreenen, M., & Tiddens, H. A. (2010). New antimicrobial strategies in cystic fibrosis. *Paediatric Drugs*, 12(6), 343–352. <https://doi.org/10.2165/11316240-000000000-00000>
- Varki A. (2008). Sialic acids in human health and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 14(8), 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.06.002>
- Voynow, J. A., & Zheng, S. (2020). Airway surface liquid and impaired antiviral defense in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 62(1), 12–13. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0239ED>
- Wang, J., Schipper, H. M., Velly, A. M., Mohit, S., & Gornitsky, M. (2015). Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radical Biology and Medicine*, 85, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.005>
- Warren, L. (1959). The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *The Journal of Biological Chemistry*, 234(8), 1971-1975. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)69851-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)69851-5)
- Wei, D., Zhang, X. L., Wang, Y. Z., Yang, C. X., & Chen, G. (2010). Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal*, 55(1), 70-78. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01123.x>

- Welsh, M. J., & Smith, A. E. (1993). Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*, 73(7), 1251–1254. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90353-r](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90353-r)
- Whittaker, L. A., & Teneback, C. (2009). Atypical mycobacterial and fungal infections in cystic fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 30(5), 539–546. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238912>
- Wilson, I. B., & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*, 273(1), 59-65.
- Winklhofer-Roob B. M. (1994). Oxygen free radicals and antioxidants in cystic fibrosis: the concept of an oxidant-antioxidant imbalance. *Acta Paediatrica*, 83(395), 49–57. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13229.x>
- Woestenenk, J. W., Castelijns, S. J. A. M., van der Ent, C. K., & Houwen, R. H. J. (2014). Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*, 33(3), 528-532. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.07.011>
- Worlitzsch, D., Herberth, G., Ulrich, M., & Döring, G. (1998). Catalase, myeloperoxidase and hydrogen peroxide in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 11(2), 377-383. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11020377>
- Wu, G., Fang, Y.-Z., Yang, S., Lupton, J. R., & Turner, N. D. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of Nutrition*, 134(3), 489-492. <https://academic.oup.com/jn/article/134/3/489/4688681>
- Yarat, A., Tunali, T., Pisiriciler, R., Akyuz, S., Ipbuker, A., & Emekli, N. (2004). Salivary thromboplastic activity in diabetics and healthy controls. *Clinical Oral Investigations*, 8(1), 36-39. <https://doi.org/10.1007/s00784-003-0237-0>
- Yazıcıoğlu, İ., Jones, J., Doğan, C., Rich, S., & Garcia, R. I. (2018). Validity and reliability of a Turkish pediatric oral health-related quality of life measure. *European Oral Research*, 52(1), 25-32. <https://doi.org/10.26650/eor.2018.53923>
- Yazicioglu, I., Deveci, C., Çiftçi, V., Antmen, B., & Doğan, M. C. (2019). Parent's report on oral health-related quality of life of children with haemophilia. *Haemophilia*, 25(2), 229-235. <https://doi.org/10.1111/hae.13678>

- Yucel, Z. P. K., Silbereisen, A., Emingil, G., Tokgoz, Y., Kose, T., Sorsa, T., Tsilingaridis, G., & Bostanci, N. (2020). Salivary biomarkers in the context of gingival inflammation in children with cystic fibrosis. *Journal of Periodontology*, *91*(10), 1339-1347. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0415>
- Zacharski, L. R., & Rosenstein, R. (1979). Reduction of salivary tissue factor (thromboplastin) activity by warfarin therapy. *Blood*, *53*(3), 1979. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/53/3/366/581962/366.pdf>
- Ziady, A. G., & Hansen, J. (2014). Redox balance in cystic fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *52*, 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.03.006>

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Hande	Soyadı	İlgin Şişman
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	30.11.1993
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	Tel	05375121519
E-mail	handeilgin14@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti ABD	
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1		
2		
3		

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Almanca	Orta	orta	orta

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
88,6								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

11. BİLİMSEL FAALİYETLER

Makale

Ilgin Sisman, H., Peker, S., Gokdemir, Y., Erdem Eralp, E., Karadag, B., & Kargul, B. (2023). Parent's report on oral health-related quality of life of children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 58(1), 246–252. <https://doi.org/10.1002/ppul.26191>

Bildiri

Parental Reports of the Oral Health-Related Quality of Life and Associated Factors in Children with Cystic Fibrosis (CF), Ilgin Sisman, H.1, Peker, S.1, Gokdemir, Y. 2, Erdem Eralp, E.2, Karadag, B.2, Kargul, B., 45th European Cystic Fibrosis Conference, Rotterdam, 2022. (Poster Sunumu)

12. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Kistik fibrozisli çocuk hastalarda ağız diş sağlığı ve ilgili faktörlerin incelenmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Protokol:2021-26

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Başbüyük Sağlık Yerleşkesi, Başbüyük Yolu 9/3, 34854 Maltepe/İST
	TELEFON	0214 421 16 21 (1559)
	FAKS	0216 421 02 91
	E-POSTA	dhf.etikkurul@marmara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet Sertaç Peker			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Diş Hekimliği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Dekan, Prof. Dr. Yasemin ÖZKAN			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.10.2021	2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	25.10.2021	2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	25.10.2021	2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Nimet Gerçoğlu
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Kistik fibrozisli çocuk hastalarda ağız diş sağlığı ve ilgili faktörlerin incelenmesi"							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		Protokol:2021-26							
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		<input type="checkbox"/>							
DİĞER		<input checked="" type="checkbox"/> 2019-372 protokol numaralı ve 2019-361 kara nolu onaylanmış tez çalışmasında protokol değişikliğine gidilmiştir.							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021- 23	Tarih: 04.11.2021							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Nimet GENÇOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *			İmza
Prof.Dr. Nimet Gencoğlu	Endodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. İlknur Tanboğa	Pedodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Ali Recai Menteş	Pedodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Ahu Acar	Ortodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Z. Hale Cimilli	Endodonti	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Buket Evren	Protetik Diş Tedavisi	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Şebnem E. Yalçınkaya	Ağız Diş ve Çene Radyol.	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Filiz Onat	Farmakoloji	M. Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Zerrin Kurşun	Halk Sağlığı	Çekmeköy TSM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Afife Binnaz Hazar Yoruç	Biyomedikal Mühendisliği	YTÜ. Kimya Metalürji Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Gülsüm Hale Özcömert Coşkun	Tıp Tarihi ve Etik	M. Ü. Eczacılık Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Gediz Kocabaş	Hukuk	M. Ü. Hukuk Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi H.Selin Yıldırım	Periodontoloji	M. Ü. Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ferit Bayram	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	M. Ü. Diş Hek. Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan Sarıçiçek	Serbest Üye	M. Ü. Diş Hek. Fak	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nimet Gencoğlu
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

Ek 2: Gönüllü Olur Formu

Versiyon 2

25.10.2021

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

MARMARA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Araştırmanın Adı : Kistik fibrozisli çocuk hastalarda ağız diş sağlığı ve ilgili faktörlerin incelenmesi

Bu araştırma Doç. Dr. Mehmet Sertaç Peker sorumluluğunda yürütülmektedir.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Balgam kültüründe *Pseudomonas Aeuroginosa* kolonizasyonu tespit edilen ve *Pseudomonas Aeuroginosa* kolonizasyonu bulunmayan kistik fibrozisli hastalar ile sistemik rahatsızlığı bulunmayan benzer yaş gruplarındaki üç farklı grup çocuğun; çürük, tükürük akış hızı, tükürük tamponlama kapasitesi, erozyon, oral bulguların hayat kalitesine etkisi, ICDAS, gingival indeks, plak ve çürük deneyimi açısından değerlendirilmesi yapılacaktır. Çalışmamızın ikinci aşamasında ise alınan tükürük örnekleri kullanılarak literatürde daha önce kistik fibrozisli çocuklar açısından değerlendirilmesi yapılmamış olan; inflamasyon (sialik asit), koagülasyon (doku faktörü aktivitesi) ve oksidatif stres (total protein, lipid peroksidaz, glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz) parametrelerine bakılması planlanmaktadır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için hastamızın 6 -14 yaş arası ve kooperasyon problemi olmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Hastalara ağız içi muayene yapıldıktan sonra tükürük toplanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

6/1

Araştırma ile ilgili olarak uygun kriterlere uyulmadığı takdirde sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmamızın ilk kısmı için toplam katılımcı sayısı 100 olacaktır. Tezimizin ikinci kısmında muayenesi yapılan bu 100 çocuk arasından tükürebilen çocuklar seçilecektir. İkinci kısım için 75 kişiden yeterli tükürük toplanması planlanmaktadır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Herhangi bir takip yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar; oral hijyen alışkanlıklarının düzenlenmesi, fırçalama alışkanlığının kazandırılmasıdır. *Bunun dışında tıbbi bir yarar veya zarar söz konusu değildir.*

ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ VE GÖNÜLLÜNÜN ARAŞTIRMAYA KATILMAYA DEVAM İSTEĞİNİ ETKİLEYEBİLECEK YENİ BİLGİLER ELDE EDİLDİĞİNDE ARAŞTIRMAYA KATILAN SİZLER VEYA YASAL TEMSİLCİNİZ ZAMANINDA BİLGİLENDİRİLECEKTİR.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Herhangi bir tedavi uygulanmayacağı için herhangi bir risk mevcut değildir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Kullanılan ilaçlar ve besinlerin sakıncalı bir etkileşimi yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

- 1-Tedavi kontrollerine uyum gösterilmiyorsa
- 2-Hasta muayene sırasında uyum göstermiyorsa
- 3-Sistemik bir hastalık bu süre zarfında geliştirse (Sistemik olarak sağlıklı olan grupta)

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05375121519 no.lu telefondan Dt Hande İlgin'e başvurabilirsiniz. Mesai sonrası iletişim ise 05375121519 nolu telefon ile ulaşabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Çalışma kapsamında bir gider olmayacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmamızı destekleyen bir kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŐTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ veya VELİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Versiyon 2

25.10.2021

SORUMLU ARAŞTIRMACI: Dt. Hande İlgin

Tarih:

İmza:

Ek 3: Olgu Formu

Versiyon 1

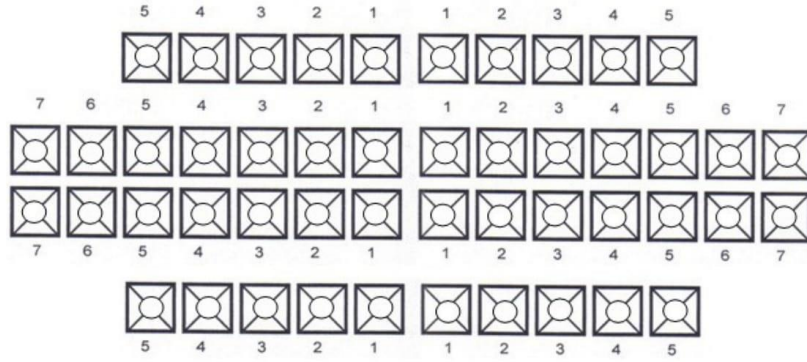
Tarih: 23.12.2019

OLGU RAPOR FORMU

Hasta Adı Soyadı:
Tel:
Tarih:

Doğum Tarihi:
Cinsiyet:

DENTAL MUAYENE



DMFT:
D:.....M:.....F:.....T:.....
=

dft d..... f:..... t:..... =

ICDAS II

55 54 53 52 51 61 62 63 64 65

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

48 48 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

85 84 83 82 81 71 72 73 74 75

Score :

ICDAS II kodları diş çürüğünün tipine göre 0' dan 6'ya kadar sıralanır.

- 0- Sağlam diş yüzeyi
- 1- Minede gözle görülebilen ilk değişiklik
- 2- Minede gözle görülebilen bariz ve net değişiklik
- 3- Lokalize mine yıkımı (Klinik olarak dentine kadar ilerlememiş)
- 4- Dentinden yansıyan karanlık gölge görünümü
- 5- Dentinin gözle görülebildiği belirgin kavitasyon
- 6- Dentinin gözle görülebildiği geniş kavitasyon (yüzeyin yarısından fazlası)

Restorasyona göre 0'dan 9'a kadar sıralanır;

- 0 Sağlam (restorasyon veya fissür örtücü bulunmayan)
- 1 Fissür örtücü (parsiyel)
- 2 Fissür örtücü (tamamen)
- 3 Diş renginde restorasyon (Kompozit/Cam iyonomer)
- 4 Amalgam restorasyon
- 5 Paslanmaz çelik kuron
- 6 Porselen/Altın/Veneer kuron
- 7 Kaybedilmiş/Kırılmış restorasyon
- 8 Geçici restorasyon
- 96 Diş yüzeyi incelenemediği durumlarda
- 97 Çürük nedeniyle diş kaybı
- 98 Çürük dışındaki nedenlerle diş kaybı
- 99 Henüz sürmemiş dişler

Tükürük tamponlama kapasitesi:**Tükürük akış Hızı:****Tablo 1**

Genel Sorular	Cevaplar	
Genel olarak çocuğunuzun sağlığı nasıl?	Mükemmel/ çok iyi/ iyi/ orta/ kötü	
Genel olarak çocuğunuzun ağız ve diş sağlığı nasıl?	Mükemmel/ çok iyi/ iyi/ orta/ kötü	
Bir yıl öncesiyle karşılaştığınızda çocuğunuzun ağız ve diş sağlığı şimdi nasıl?	Çok daha iyi/ biraz daha iyi/ aynı/ biraz daha kötü/ çok daha kötü	
Genel olarak ağız ve diş sağlığınız nasıl?*	Mükemmel/ çok iyi/ iyi/ orta/ kötü	
Genel olarak diş hekimiyile deneyimleriniz nasıl?*	Mükemmel/ çok iyi/ iyi/ orta/ kötü	
En son diş hekimine ne zaman gittiniz?*	Son 6 ayda/ 6 ile 12 ay arasında/ 1 yıldan fazla 2 yıldan az/ 2 ile 5 yıl önce/ 5 yıldan fazla	
En son diş hekimini ziyaretinizin sebebi neydi?*	Düzenli kontrol ve diş taşı temizliği/ acil diş yaralanması/ acil diş ağrısı/ diş çekimi/ dolgu/ kanal tedavisi/ kaplama/ takma diş-protez/ diş teli- yer tutucu/ diğer	
Ölçek Soruları	Cevaplar	
	Hangi sıklıkla meydana geldi?	Ne kadar rahatsızlık verdi?
Çocuğunuzun ağız veya diş bölgesinden kaynaklanan bir ağrısı oldu mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden yemek yemede güçlük çekti mi?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden okulda dikkat sorunu yaşad mı?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden okula devamsızlık yaptı mı?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuzun ağız ve diş problemlerinden dolayı başkalarının yanında gülümsemekten kaçındığı oldu mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden diğer çocuklardan daha çirkin olduğunu düşünüp endişelendi mi?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden görünüşünden mutsuz oldu mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden sinirli ve üzgün oldu mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden endişelendi mi?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Çocuğunuz ağız ve diş problemleri yüzünden ağladı mı?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum

Tablo 2

Genel Sorular	Cevaplar	
Genel olarak sağlığın nasıl?	Mükemmel/ çok iyi/ iyi/ orta/ kötü	
Genel olarak ağız ve diş sağlığın nasıl?	Mükemmel/ çok iyi/ iyi/ orta/ kötü	
Bir yıl öncesiyile karşılaştırdığında ağız ve diş sağlığın nasıl?	Çok daha iyi/ biraz daha iyi/ aynı/ biraz daha kötü/ çok daha kötü	
Genel olarak diş hekimiyile deneyimlerin nasıl?	Mükemmel/ çok iyi/ iyi/ orta/ kötü	
En son diş hekimine ne zaman gittin?	Son 6 ayda/ 6 ile 12 ay arasında/ 1yıldan fazla 2 yıldan az/ 2 ile 5 yıl önce/ 5 yıldan	
En son diş hekimi ziyaretinin sebebi neydi?	Düzenli kontrol ve diş taşı temizliği/ acil diş yaralanması/ acil diş ağrısı/ diş çekimi/ dolgu/ kanal tedavisi/ kaplama/ takma diş-protez/ diş teli- yer tutucu/ diğer	
Ölçek Soruları	Cevaplar	
	Hangi sıklıkla meydana geldi?	Ne kadar rahatsızlık verdi?
Ağız ve diş problemlerin yüzünden ağrın oldu mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Ağız problemlerin yüzünden yemek yemede (sert/ sıcak/ soğuk) güçlük çektin mi?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Ağız ve diş problemlerin yüzünden okula dikkatini vermekte güçlük çektin mi?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Ağız ve diş problemlerin yüzünden okula devamsızlık yaptın mı?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Ağız ve diş problemlerin yüzünden diğer insanların yanında gülmekten veya kahkaha atmaktan kaçındın mı?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Başkaları tarafından güzel görünmediğini düşündün mü?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Ağız ve diş problemlerin yüzünden görünüşünden mutsuz oldun mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Ağız ve diş problemlerin yüzünden sinirli ve üzgün oldun mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Ağız ve diş problemleri yüzünden endişelendin mi?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum
Diş sorunların yüzünden ağladığın oldu mu?	Her zaman/ bazen/ arada bir/ hiçbir zaman/ bilmiyorum	Çok rahatsız edici/ biraz rahatsız edici/ çok az rahatsız edici/ rahatsız edici değil / hiçbir zaman/ bilmiyorum

OLGU RAPOR FORMU (ORF)

Hasta Takip Formu

Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Tükürük numarası:

SİYALİK ASİT:

DOKU FAKTÖRÜ AKTİVİTESİ:

TOTAL PROTEİN:

LİPİD PEROKSİDASYON:

GLUTATYON:

SÜPEROKSİT DİSMUTAZ:

KATALAZ: