



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜT VE KARIŞIK DİŞLENME DÖNEMİNDEKİ ÇOCUKLARDA
TÜKÜRÜK LAKTOFERRİN, KORTİZOL VE α -AMİLAZ
DÜZEYLERİNİN ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

BETÜL KORKMAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ECZACILIK FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ebru Işık ALTURFAN

İstanbul - 2015

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Eczacılık Fakültesi, Biyokimya
Tez Sahibi : Betül Korkmaz
Tez Başlığı : Süt ve Karışık Dişlenme Dönemindeki Çocuklarda Tükürük
Laktoferrin, Kortizol ve α -Amilaz Düzeylerinin Anksiyete ile İlişkisinin Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Dışhekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri
ABD
Sınav Tarihi : 04/02/2015

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç.Dr.Ebru Işık Alturfan

Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza



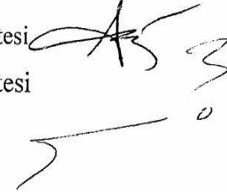
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr.Serap Akyüz

Marmara Üniversitesi

Doç.Dr.Türkan Yiğitbaşı

Medipol Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 11/02/2015 tarih ve 61 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.

-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

I.BEYAN

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

Betül KORKMAZ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana yol gösteren ve manevi desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Ebru Işık ALTURFAN'a; katkıları ve yardımlarından dolayı Pedodonti Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Serap AKYÜZ'e; M.Ü.Dişhekimliği Fakóltesi Temel Tıp Bilimleri ABD'ndan Yard.Doç.Dr.Őehkar OKTAY'a; Dr.Sezin DEMİREL'e;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olup maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çok değerli annem Rabia ÖZTÜRK'e ve babam Yakup ÖZTÜRK'e ; sevgili eőim Hüseyin KORKMAZ'a en içten teőekkürlerimi sunarım. Tezimi uğuruyla hayatıma güzellik katan oğlum Eymen KORKMAZ'a armağan ediyorum.

Betül KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I.BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR.....	ix
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Tükürük	5
4.1.1. Tükürük Kompozisyonu	7
4.1.2. Tükürüğün Fonksiyonları.....	11
4.2. Laktoferrin	13
4.2.1. Laktoferrinin Yapısı	13
4.2.2. Laktoferrinin Fonksiyonları	15
4.3. Amilaz	18
4.3.1. Amilazın Yapısı.....	18
4.3.2. Amilazın Fonksiyonları	20
4.4. Kortizol	20
4.4.1. Kortizolün Yapısı	20
4.4.2. Kortizolün Etkileri.....	21
4.4.3. Tükürük Kortizolü.....	22
4.5. Anksiyete	25
4.5.1. Anksiyete ve Korku Kavramı ve Belirtileri	25
4.5.2. Dental Anksiyete	26
4.5.3. Dental Anksiyete Etiyolojisi.....	27
4.5.4. Dental Anksiyete Ölçümleri	27
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32

5.1. Hasta Grupları ve İzlenen Protokol	32
5.2. dft-DMFT İndeksleri Hesaplanması	37
5.3. Tükürük Toplama Prosedürü	37
5.4. Araştırılan Parametreler İçin Kullanılan Tayin Yöntemleri	38
5.4.1. Tükürük Akış Hızı Ölümü	38
5.4.2. Laktoferrin Tayini	38
5.4.3. α -Amilaz Tayini	39
5.4.4. Kortizol Tayini	39
6. BULGULAR.....	40
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
8. KAYNAKLAR	52
9. ETİK KURUL ONAYI.....	58
10. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Çalışmaya katılan çocuklara ait demografik veriler.....	40
Tablo 2: Çalışmaya katılan çocukların Franklin Davranış Skalası sonuçları.....	41
Tablo 3: Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MCDAS, modified child dental anxiety scale) sonuçları.....	41
Tablo 4: Çalışmaya katılan çocukların tükürük akış hızı ve DMFT-dft indeksinin ortalama, en düşük ve en yüksek değerleri.....	42
Tablo 5: Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinin eğitim durumlarına göre DMFT-dft indeksleri.....	42
Tablo 6: Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinin gelir düzeylerine göre DMFT-dft indeksleri	43
Tablo 7: Çalışmaya katılan çocukların tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin ortalama, en düşük ve en yüksek değerleri.....	43
Tablo 8: Çalışmaya katılan kız ve erkek çocukların TAH, DMFT-dmf indeksleri ile tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerleri	44
Tablo 9: Frankl 1, 2 ve 3 davranış skalası sonuçlarına göre çalışmaya katılan çocukların TAH, DMFT-dmf indeksleri ve tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerleri.....	44
Tablo 10: İncelenen parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r değerleri)	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: İnsan laktoferini (Farnaud ve Evans, 2003).....	14
Şekil 2: İnsan α -amilaz enziminin dimer yapısı (Fisher ve ark., 2006)	19
Şekil 3: Kortizolün yapısı	22
Şekil 4: Venham resim testi	29
Şekil 5: Facial Image Scale	30

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
GCP	: Generalized Chronic Periodontitis
pSS	: Primer Sjögren Sendromu
DAS	: Corah's Dental Anxiety Scale
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
KBG	: Kortikosteroid Bağlayıcı Globulin
CFSS-DS	: Dental Subscale of the Children's Fear Survey Schedule
VPT	: Venham's picture test
CMAS	: Child Manifest Anxiety Scale
STAI	: Spielberger' s State Anxiety Scale
SSRDA	: Simple Scale for Rating Dental Anxiety
CSRDA	: Complex Scale for Rating Dental Anxiety
FIS	: Facial Image Scale
PDE	: Previous Dental Experience
AGU	: Anlat – Göster – Uygula
HOME	: Hand Over Mouth Exercise
DFT	: Decay – Filling – Tooth

Süt ve Karışık Dişlenme Dönemindeki Çocuklarda Tükürük Laktoferrin, Kortizol ve α -Amilaz Düzeylerinin Anksiyete ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı : Betül KORKMAZ

Danışman : Doç.Dr. Ebru Işık ALTURFAN

Anabilim Dalı : M.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Diş hekimi ve diş tedavisinden kaynaklanan anksiyete hemen her çocukta karşılaşılan bir sorun olup çocuklarda diş hekimi korkusu hasta yönlendirilmesi bakımından sorun oluşturmaktadır. Çalışmamızda süt ve karışık dişlenme döneminde çocuklardan alınan tükürük örneklerinde tükürüğün koruyucu proteinlerinden laktoferrin ile bu çocuklarda dental muayene ortamının yaratmış olduğu stresin değerlendirilmesi amacıyla α -amilaz ve kortizol değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: M.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti ABD'na başvuran ve dental muayeneleri yapılan süt ve karışık dişlenme dönemindeki 50 adet çocuğun anksiyete düzeyleri Frankl Davranış Skalasına göre değerlendirilmiş ve tükürük örnekleri toplanmıştır. Tükürük örneklerinde tükürük akış hızı hesaplanmış; kortizol, α amilaz ve laktoferrin tayinleri ELİSA yöntemiyle tayin edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızın sonuçlarına göre DMFT-dft indeksleri ile tükürük kortizol, laktoferrin ve amilaz miktarları arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca tükürük kortizolü ile amilaz ve laktoferrin düzeyleri arasında ve amilaz ile laktoferrin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Çocuklar Frankl Davranış Skalasına göre sınıflandırıldığında tükürük akış hızı, DMFT-dft indeksleri ile tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerleri arasında bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Tükürük laktoferrin, amilaz ve kortizolü ağız diş sağlığını yansıtabilme açısından önemli bir potansiyele sahip olmakla beraber tükürük kortizolünün ve amilazının dental anksiyete ile ilişkisinin ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Laktoferrin, kortizol, α amilaz, anksiyete, tükürük

Assesment of the Relationship Between Salivary Lactoferrin, Cortisol and α -Amilase Levels and Anxiety in Children with Primary and Mixed Dentition

Name of the Student: Betül KORKMAZ

Advisor : Assoc.Prof.Dr. Ebru Işık ALTURFAN

Department : Institute of Health Sciences Faculty of Pharmacy Department of Biochemistry,
Marmara University

2. SUMMARY

Aim: Anxiety due to dentists and dental therapy is a problem encountered in almost every child and fear of the dentist becomes a problem in terms of directing patients. The aim of this study is to measure the levels of lactoferrin, α -amylase and cortisol in saliva of children in primary and mixed dentition in to evaluate their relation with stress due to dental examination.

Material and Methods: The study was conducted in 50 children in primary and mixed dentition who attended Department of Pedodontics in M.U. Faculty of Dentistry. The children were evaluated clinically and according to Franklin Behavior Scale. Lactoferrin, amylase and cortisol levels in saliva were measured using commercial ELISA kits and salivary flow rate was calculated.

Results: Positive correlations were found between DMFT-dft indexes and salivary cortisol, lactoferrin and amylase levels. There was significant and positive correlation between cortisol and amylase and between amylase and lactoferrin levels. When the children were classified according to Franklin Child Behavior Scale no differences were found between salivary flow rate, salivary cortisol, DMFT-Dft index, α -amylase and lactoferrin levels.

Conclusion: Salivary lactoferrin, α -amylase and cortisol may be suggested as important parameters that reflect oral health but more studies are necessary to clarify the relation between dental anxiety and α -amylase and cortisol in saliva.

Key Words: Lactoferrin, cortisol, α -amylase, anxiety, saliva

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş Hekimi korkusu, gerçek veya etkin bir tehlikeye karşı bir tepki olarak ifade edilmektedir. Genellikle, uyaran kolay bir şekilde tanımlanan, dış kaynaklı bir tehlike olarak özetlenebilir. Bu hoş olmayan fizyolojik duygular, tehlike geçtiğinde ortadan kalkmaktadır. Anksiyete ise yalnızca hasta tarafından hissedilen kişisel bir duygudur. Tehlike olsun ya da olmasın tehdit oluşturan durumlarla ilişkili hoş olmayan duyguların birleşmesi olarak tanımlanabilir. Diş hekimi anksiyetesi ise genel anksiyeteden daha spesifik ve önemli olup, kötü diş hekimi deneyimlerine karşı ortaya çıkan bir reaksiyondur. Diş hekimi korkusu ve anksiyete geniş popülasyonları etkileyen bir problemdir. Dental bakım ve tedavilerden kaçınma sebebiyle hastanın ağız sağlığını olumsuz yönde etkileyen ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Diş hekimi ve diş tedavisinden kaynaklanan anksiyete hemen her çocukta karşılaşılan bir sorundur. Çocuklarda diş hekimi korkusu hasta yönlendirilmesi bakımından sorun oluşturmaktadır. Çocuğun daha önce görmediği, diş hekimliğine ait aletler, bunların sesleri, uygulanan tedavi yöntemleri, diş çekimi, bunlarla ilgili ağrı ve acı duyma korkusu ve klinikteki yabancı personel veya daha önceden yaşadığı tıbbi ve diş hekimi deneyimlerine bağlı olarak beyaz önlük, iğne gibi bilinen objeler çocuğu duygusal yönde kötü etkilemektedir. Geçmişte olumsuz diş hekimi deneyimi yaşayan çocukların yaşamayanlara oranla daha korkulu ve kaygılı olacakları bir gerçektir (Chapman,1999; Hosey,1995; Freeman,1985).

Diş hekimlerinin korkulu olan hasta grubunu en erken zamanda tanımlamaları ve özel ilgi gerektiren hastaları belirlemeleri önem taşımaktadır. Bu nedenle diş hekimi korkusunun değerlendirilmesi için bir çok metod geliştirilmiştir. Yaşları küçük hasta gruplarında kullanılabilen en yaygın yöntem olarak projektif teknikler ön plana çıkmıştır. Bu teknik ile bilinçsizce gizlenen duygular hakkında fikir elde edilebilir. Örneğin Facial Image Scale (FIS) tekniğinde çocuklara resimler gösterilerek bu resimlerle ilgili hissettikleri duygularını tanımlamaları istenmektedir (Buchanan ve Niven,2002). Bu tip hastaların anksiyete düzeyini saptamak, onlara bu durumlarına uygun olarak yaklaşmak, hatta dental anksiyetelerine karşı bir kontrol programı ve tıbbi yöntemleri uygulamak hastanın tedavi ile ilgili tecrübelerini dolayısıyla dental sağlığını olumlu etkileyecektir (Peretz ve Efrat, 2002).

Tükürük ağız ve diş sağlığının sürdürülmesi ve özellikle mikroorganizmaların zararlı etkilerinden korunmada büyük önem taşır. Tükürük, kandan diş etleri vasıtasıyla ağıza sızabilen veya tükürük bezlerinde sentezlenen bazı antimikrobiyal ajanlar içermektedir. Tükürük bezlerinden kaynaklanan antimikrobiyal ürünlere örnek olarak sekretuar IgA, tükürük peroksidazı ve histidinden zengin polipeptidler sayılırken lizozom, laktoferrin ile IgM hem tükürükten hem de diş eti sıvısından kaynaklanabilir (Gürten, 2005; Erten, 2005; Emekli ve Yarat, 2008). Ayrıca oral kaviteye giren başta polimorfonükleer lökositler olmak üzere fagositik hücreler de önemli miktarda mieloperoksidaz, lizozim ve laktoferrin salgılayarak tükürüğün antimikrobiyal protein içeriğine katkıda bulunmaktadır (Gürten, 2005; Erten, 2005; Emekli ve Yarat, 2008).

Tükürük sekresyon hızlarındaki ve diş eti sağlığındaki bireysel farklılıklar nedeniyle tükürük antimikrobiyal faktörleri bireysel farklılıklar göstermektedir. Tükürüğün diş çürüklerinin patogenezinde ve periodontal hastalıklardaki rolü tam olarak halen bilinmemekle beraber tüm tükürük bileşenlerinin bu noktada önem taşıdığı düşünülmektedir. Tükürük dahil çeşitli vücut sıvılarında bulunan, demir bağlayan bir glikoprotein olan laktoferrin oral kavitede virüs, bakteri gibi patojenlerle direkt temasa geçip organizmayı enfeksiyondan korur. Laktoferrin ağız mukozasında patojenlerle karşılaşmada ilk savunma hattında yer alır (Legrand ve ark., 2008). α -Amilaz nişastanın sindirimini sağlayan yine tükürükte bulunan bir enzimdir ve kortizol gibi stresle yakından ilgilidir (Scannapieco ve ark., 1993). Tükürük α -Amilazının sindirim fonksiyonundaki rolünün yanı sıra ağızda bakterilerle savaşma özelliğinin olduğu da gösterilmiştir. Tükürükteki yüksek α -Amilaz konsantrasyonunun ağız sağlığı olumlu yönde etkilediği ve hem fiziksel hem de fizyolojik stres durumlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nater ve Rohleder, 2009).

Tükürük toplanması çocuklardan kan alınmasına göre daha kolay ve invaziv olmayan bir işlemdir. Bu nedenle çalışmamız, çocuklarda tanı ve tedavide kana alternatif olarak tükürüğün kullanılabilir hale gelmesine katkıda bulunacaktır. Çocuklardan alınan tükürük örneklerinde tükürüğün koruyucu proteinlerinden laktoferrin ile bu çocuklarda dental muayene ortamının yaratmış olduğu stresin değerlendirilmesi amacıyla α -amilaz ve kortizol değerleri incelenip ağız ve diş sağlığı ile incelenen parametrelerin ilişkisi ortaya konacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. TÜKÜRÜK

Tükürük major ve minör tükürük bezlerinden salgılanan %99'u su olan, geri kalanı ise çeşitli organik ve inorganik maddelerden oluşan bir sekresyondur. Tükürük sekresyonuna oral mukoza hücreleri, bakteriler, virüsler, üst solunum yolu salgıları, gastrointestinal reflü sıvısı, ekstrasellüler sıvı ve dişeti oluk sıvılarının da katılır (Gürten, 2005; Erten, 2005; Emekli veYarat, 2008).

Tükürük bezleri, salgıları ağız boşluğuna açılan bezler olup müköz ve myoepitelyal hücrelerden oluşurlar; büyük ve küçük tükürük bezleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Büyük tükürük bezleri üç çift olup bunlar ; parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Küçük tükürük bezleri ise başta oral kavite ve farenks olmak üzere, tüm üst sindirim ve solunum yolu mukozası altında yaygın olarak yerleşirler ve sayıları 700 ile 1000 arasındadır. Ağız boşluğu içinde bulunan minör tükürük bezleri lingual, labial, bukkal ve glossopalatinal bezler olup bunlar tamamen müköz bezlerdir. Minör tükürük bezleri özellikle visköz ve IgA salgısı yönünden zengin yapıda tükürük üretirler (Emekli veYarat, 2008).

Parotis bezi 25-30 gr ağırlığında, üçgen prizması şeklindeki en büyük tükürük bezidir. Parotis bezinin yüzeyel kısmı dış kulağın önünde ve deri altında, daha derin kısmı ise ramus mandibuların arkasında yerleşmiştir. En büyük tükürük bezi olan Parotis bezinin bağ doku kapsülü çok iyi gelişmiştir; çok sayıda septum ile lob ve lobüllere ayrılmış bileşik asiner bir bezdir. Diğer büyük tükürük bezlerinden farklı olarak asinuslar sadece seröz hücrelerden oluşur. Parotis en büyük tükürük bezi olmasına rağmen toplam tükürüğün yaklaşık % 30' unu üretir. Bu bez sadece seröz salgı üretmesine rağmen salgı ürünlerinde müköz salgı komponentleri de bulunur. Salgı granülleri proteinlerden zengindir ve yüksek amilaz aktivitesine sahiptir. Diğer büyük tükürük bezleriyle karşılaştırıldığında interkalar kanallar daha uzundur. Çizgili kanallar gelişmiştir. Parotis bezde büyük miktarda yağ dokusu bulunması ve bu bezden geçen fasiyal sinir kesitlerinin bulunması ayırıcı tanıda önemli özelliklerdendir. Kırklı yaşlarda bezin parankimasındaki yağ dokusu artar. Submandibular bez bileşik tübulo-asiner bir bezdir ve ağız tabanının arka kısmına

yerleşmiştir. Bezin salgı yapan kısımları seröz asinulardan ve seröz yarımaylı müköz tübüllerden oluşması nedeniyle miks bir bezdir. Önden digastrik kasın ön karnı, arkadan stilomandibular ligament ve üstten mandibula ile sınırlı üçgende gömülü olarak bulunur. Yukarıdan aşağıya doğru basık ve oval bir yapıya sahip olan bez 7- 15 gr ağırlığındadır. Esasen seröz hücreler bezin ana komponentidir ve insanda submandibular bezin asinulalarının %90' ı seröz asiner, %10' u seröz yarımaylı müköz tübüllerdir. Sublingual bez ise büyük tükürük bezlerinin en küçüğüdür, 3- 5 gr ağırlığındadır. Ağız tabanının ön kısmında, mukoza ile milohiyoid kas arasına yerleşmiştir. Bu bez, birbirine bağ dokusu ile bağlı bir çok küçük bezden oluşur. Ağız mukozası ve dilin çeşitli hareketlerine uymak için bu bez sık sık şekil ve durum değiştirebilir. Bezin sekresyonu, sublingual bez boyunca açılan küçük kanal serileri ve önde bulunan daha büyük Bartholin kanalı vasıtasıyla ağız boşluğuna girer. Sublingual bez, submandibular bez gibi miks bir bez olmakla beraber müköz hücreleri daha fazladır. Müköz salgı birimleri daha çok tübüllerden oluşur ve seröz hücreler müköz tübüllerin yarımaylarında yerleşmiştir (Humprey ve Willamson, 2001; Gürten, 2005; Erten, 2005; Emekli veYarat, 2008) .

Küçük tükürük bezleri ise yerleştikleri bölgelere göre adlandırılırlar. Orofarenks, burun, sinüs, larenks ve trakea mukozasında bulunan bu bezler epitel altında her yere lokalize olmuş durumdadırlar. Bunlardan labial ve bukkal bezler karışık salgı yapan; glosspalatinal, palatinal ve lingual bezler ise müköz salgı yapan bezlerdir (Humprey ve Willamson, 2001).

Tüm tükürük salgısının % 30' u parotis, % 60' ı submandibular, % 5' i sublingual ve % 5' i minör tükürük bezlerinden sağlanır. İki basamaklı fizyolojik bir işlem ile tükürük salgısı oluşur. Öncelikle asiner hücreler plazmaya benzeyen aköz bir sıvı salgılar, daha sonra bu sıvı suya duktal hücre sisteminden geçerken değişir. Tükürük salgısı iyon transportu, sinyal ve ileti sistemleri aracılığıyla otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir. Tükürük salgısının hacmi, uyarının tipine ve gücüne göre değişir; kolinerjik uyarılar en yüksek salgiya yol açan uyarılardır. Nörotransmitterler, asiner hücre membranında spesifik protein reseptörlerine bağlandığında membrana bağlı G proteinlerin yapısında değişikliğe yol açarak hücre içinde ikinci mesajcı sistemin devreye girmesini uyarır. Muskarinik kolinerjik uyarı olduğunda ise

inozitol trifosfat aracılığıyla hücre içi depolardan kalsiyumun açığa çıkar ve ardından bir dizi iyon kanalı ve transport sistemi aktiflenerek suyun transepitelyal hareketi sağlanmış olur (Emekli veYarat, 2008; Humprey ve Willamson, 2001).

Tükürük bileşenleri arasında düşük konsantrasyonda protein (% 0.1- 0.2) ve elektrolitler (% 0.05) bulunmaktadır. Uyarının cinsi, derecesi, çiğneme ve gıda çeşidi gibi birçok faktörler tükürük bileşenlerinin konsantrasyonunu etkiler. Ancak genelde parasempatik uyarı sonucu su ve elektrolit salgısı artarken sempatik uyarılar sonucu protein sekresyonunda artış olmaktadır (Humprey ve Willamson, 2001; Emekli veYarat, 2008).

Tükürük salgı miktarı günlük 1- 1.5 litre arasındadır. Tükürük ile yapılan çalışmalarda tükürük uyarı yoluyla ya da dinlenme durumunda toplanmaktadır. Uyarı ile salgılanma yolunda hastaya parafin çiğneterek tükürüğü toplanmaktadır. Dinlenme durumunda salgılama yönteminde hasta rahat bir koltuğa oturtulur, dil ucu alt dişlerin arkasına yaslanır ve dilin hareketsiz olması sağlanır. Isısal, mekanik ve kimyasal uyarılar ile şartlı refleks uyarılarıyla tükürük akışı artmaktadır. Bunların dışında ışık (karanlıkta dinlenme akış hızı düşer), harekete geçmek (akış hızını artırır), hidrasyon (vücut su kaybı akış hızını azaltır), egzersiz (vücudu normal temposu dışında çalıştırmak akış hızını düşürür), stres ve korku (akış hızını düşürür), gebelik (akış hızını hafif artırır) tükürük salgılanmasını ve akış hızını etkileyen fizyolojik faktörlerdir (Humprey ve Willamson, 2001; Emekli veYarat, 2008).

4.1.1. Tükürük Kompozisyonu

Başlıca 3 çift major ve pek çok minör tükürük bezi tarafından salgılanan karışık bir sekresyon olan tükürüğün yaklaşık % 99' u su, geri kalanı ise organik ve inorganik maddelerden oluşmaktadır. Ancak bu sekresyona oral mukoza transudant hücreleri, virüsler, bakteriler, üst solunum yolu sekresyonları, gastrointestinal reflü sıvısı, ekstrasellüler sıvı ve dişeti oluk sıvısı gibi tükürük bezleri dışından da katılım söz konusudur. Tükürükte ayrıca besin kalıntıları, kandan aktif veya pasif olarak geçen proteinler, eritrositler, mukozal lezyonlar veya enfeksiyon varlığında lökositler gibi bileşenler de bulunmaktadır (Erten, 2005; Emekli ve Yarat, 2008).

Tükürük plazmaya eşit veya daha az bir osmolaliteye sahiptir; bu osmolalitesi tükürük bezine, sekresyon aktivitesine, cinsiyet, yaş, beslenme, ruhsal durum, mevsimlere, karanlığa, çeşitli hastalıklara ve farmakolojik ajanlara da bağlıdır. Tükürük sekresyonu, seröz, müköz ve miks olmak üzere sınıflandırılabilir. Seröz sekresyon başlıca parotis bezinden salgılanır; su kıvamındadır ve nişasta sindirimi yapan pityalin ihtiva eder. Müköz sekresyon minör tükürük bezlerinden salgılanır; daha visköz olan müköz sekresyon ise glikoprotein ihtiva eder, kayganlığı sağlar. Sublingual ve submandibular tükürük bezinden ise seröz ve müköz sekresyon salgılanır (Humprey ve Willamson, 2001).

Tükürük sekresyonunu iki safhalı bir olarak gerçekleştirir; ilk safhada tükürük bezlerinde, ikinci safhada tükürük kanallarında meydana gelir. Tükürük bezlerinde bileşimi plazmadakine benzer primer sekresyon adı verilen bir salgılama olur. Daha sonra; sodyum iyonlarının kanallarda reabsorbe edilir ve potasyum iyonlarının kanallar içine salgılanır; ve bikarbonat iyonlarının kanallara salgılanır. Klor iyonları ise kanallarda reabsorbe edilir.

Tükürüğün başlıca 4 komponenti vardır. Bunlar; Lubrikant vazifesi gören mukus. (Organik yapı); nişastanın sindirimini başlatan α -amilaz enzimi (Organik yapı); yağların sindirimini başlatan lingual lipaz. (Organik yapı) ; besinleri nemlendiren hafif alkali elektrolit çözeltisi (İnorganik yapı)dir.

Tükürüğün inorganik yapısını içerisinde bulunan Na, K, Ca, Mg, Cl gibi iyonlar içerir. Bunlar tükürük osmolaritesinin oluşmasında büyük rol oynarlar. Tükürük seviyeleri, plazma seviyelerinin yaklaşık yarısı kadardır. İnsan tükürüğü plazmaya göre hipotonik olup; Na ve Cl konsantrasyonları plazmadan daha düşüktür, fakat K ve HCO₃ konsantrasyonu ise plazmadan yüksektir (Emekli ve Yarat, 2008).

Kalsiyumun plazmadaki miktarı 5 mEq/L, tükürükte ise 1.5-2 mEq/L' dir. Tükürük kalsiyumunun hepsi serbest halde bulunmaz, % 25' i proteine bağlıdır, ancak henüz yapısı tam olarak bilinmemektedir. Uyarılmamış tükürükte %3' ü proteine bağlıdır, uyarılmayla ise bu oran %10' a kadar yükselir. Geri kalan kalsiyum karbonat, fosfat, laktat ve sitratla çözünebilir kompleksler yapar. Tükürük akış hızı arttıkça tükürükteki kalsiyum yoğunluğunun arttığı ve bunun sonucu olarak pH ve

bikarbonat seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir. İnorganik fosfat uyarılmamış tükürükte 6 mM/L kadardır; ancak tükürük bezlerinden salgılanan inorganik fosfatın miktarı farklı olup en fazla parotis bezinden salgılanmaktadır. Hücre içi sodyum-potasyum metabolizmasının ayarlanmasında önemi bilinen bir katyon olan magnezyum plazmadaki miktarı 1.5- 2.5 mEq/L, tükürükte ise 0.6 mEq/L kadardır. Magnezyum mine için en önemli elementlerden biridir (Humprey ve Willamson, 2001; Proctor ve Carpenter 2014).

Tükürükte bulunan diğer inorganik elemanlar arasında tiyosiyanat ve iyod, flor, demir, mangan, kobalt, molibden, brom, kalay, çinko, kurşun, krom gibi eser elementler bulunmaktadır. Proteinler tükürüğün organik kısmının büyük çoğunluğunu oluşturur. Proteinler nötralizasyon, yiyeceklerin sindirimi ve oral floranın düzenlenmesi gibi tükürüğün bir çok fonksiyonuna eşlik eder. Prolinden zengin proteinler; parotid ve submandibular tükürüğünde en çok bulunan proteindir; tükürüğün aminoasitlerinin % 16-33' ünü prolin oluşturur. Prolinden zengin proteinler ise total proteinlerin % 70' ini oluşturur.

Tükürükte düşük moleköl ağırlıklı proteinlerden histatinler, histidin içerir. Histatinler, antifungal ve antibakteriyel etkiye sahip katyonik polipeptidler olup; histidinden zengin proteinler insan parotid ve submandibular bezlerinden salgılanır. Staterinler bir diğer düşük moleköl ağırlıklı protein grubudur. Tükürük glikoproteinleri yüksek moleköl ağırlıklı proteinlerdir. Musinler ise mukozal sekresyonların visko elastik karakterine yardımcı olan bir grup glikoproteindir. Tükürük glikoproteinleri müköz ve seröz glikoproteinler olmak üzere iki gruba ayrılır. Müköz glikoproteinler, yüksek moleköl ağırlıktadırlar ve az miktarda mannoz ve % 40' dan daha fazla karbonhidrat içerir. Seröz glikoproteinler ise düşük moleköl ağırlıkta olup mannoz, % 50' den az karbonhidrat içerir. Glikoproteinler bakterilerle bağlantı yaparak aglütinasyon veya kompetitif inhibisyonla oral kavitede bazı mikroorganizmaların temizlenmesini sağlar. Ancak mineye glikoproteinlerin adsorbsiyonu sonucu spesifik organizmaların yapışmasına da yardımcı olur (Humprey ve Willamson, 2001; Proctor ve Carpenter 2014).

Amilaz, sindirim fonksiyonu olan bir proteindir, α - amilaz, parotid tükürüğünün total proteininin yaklaşık % 30' unu kapsar ama submandibular tükürükte oldukça

düşüktür. α -amilaz hidrolitik bir enzimdir. Enzimatik aktivitesi için klor bulunmalıdır ve pH' ın yaklaşık olarak nötral olması gereklidir (Legrand ve ark.,2008).

Tükürükte bulunan enzimler amilaz dışında karbonik anhidraz, lingual lipaz, pirofosfataz ve kallikreindir. Lipazın diyet yağlarının sindirimini başlattığı düşünülmektedir. Laktat dehidrogenaz enzimi ise (LDH) parotis tükürüğünde bulunur ama sublingual tükürükte bulunmaz (Yıldırım S, 1993; Legrand ve ark.,2008).

Kallikrein ve albumin kan plazmasının komponentlerinden olup bunlardan albumin farklı mukozal sekresyonlara diffüz eder. Kallikrein ise mukozal bezlerden özel olarak salgılanır (Humprey ve Willamson, 2001; Proctor ve Carpenter 2014).

Lizozim, laktoperoksidaz, laktoferrin ve immunoglobulinler antibakteriyel etkili moleküllerdir. Bir muramidaz olan Lizozim enzimi hem parotid hem de submandibular salgıda bulunur; bakterilerin hücre duvarındaki muramik asit içeren glikopeptid bölgesini kırar. Tükürük antibakteriyel sistemindeki bir diğer önemli bileşik de sialoperoksidaz enzimi olup hidrojenperoksidaz ve trisiyanat ile birlikte, sialoperoksidaz karyojenik streptokoklar ve laktobasillere karşı savunma sağlar (van't Hof ve ark., 2014).

Tükürük proteinlerinin yaklaşık % 1' i albumin, IgG, IgM, transferin gibi kan proteinleri oluşturur. IgA özellikle parotid tükürüğünde IgG ve IgM den oldukça yüksek miktarda bulunur. Tükürük savunma proteinleri arasında IgA, IgG, IgM, albumin, transferrin, alpha 2- makroglobulin, akut faz reaktanları (alpha 1-glikoprotein asit, alpha 1-proteaz inhibitör, haptoglobin ve CRP) savunma proteinleri sayılır (Yıldırım, 1993; van't Hof ve ark. 2014).

Tükürüğün organik yapısı içinde plazmada ölçülebilen bazı hormonlar da yer alır. Bu hormonlar tükürüğe kan dolaşımından pasif difüzyon ile veya aktif transportla veya kısmen her iki yolla geçerler. Bunlardan başlıcaları, katekolaminler, katekolamin metabolitleri, tiroksin, triiodotironin, kortizol, testosteron, progesteron,

aldosteron, dehidroepiandrosteron, büyüme hormonu, insüline benzer büyüme faktörü-1, prolaktin, leptin, melatoninidir (Emekli ve Yarat; 2008).

4.1.2. Tükürüğün Fonksiyonları

Tükürük yiyeceklerin yumuşatılmasına ve yutulmasına yardımcı olur. Besinleri ıslatarak ve nişastanın amilaz enzimi tarafından parçalanmasını sağlayarak sindirimde görev alır. Submandibular ve parotisten salgılanan amilaz, ağız içinde sindirim işlemini başlatır ve yiyeceklerde bulunan nişastanın maltoza dönüşmesini sağlar. Nişastanın son ürünü olan maltoz ve glikoz karyojenik şekerlerdir. Ayrıca lingual seröz bezlerden salgılanan lipaz midede etkili olur, yağların sindirilmesinde rol oynar. Tükürüğün seröz ve müköz yapısının hazım işlevindeki en önemli rolü, yiyecekleri kayganlaştırıp yutmayı kolaylaştırmaktır. Tükürük, kuru besin maddelerini sulandırarak çiğneme ve yutmayı kolaylaştırır. Ayrıca, ağızdaki gıdaları viskoz yapısıyla yutmaya uygun bir bolus haline getirir. Tükürüğün bir diğer rolü de yiyecekleri eritip tat almayı sağlamaktır (Humprey ve Williamson RT, 2001; Erten , 2005).

Tükürük müsin glikoproteinleri sayesinde yiyecekleri ve ağız dokularını kayganlaştırarak hem yemek hem de konuşma olayını kolaylaştırır. Tükürük müsinleri düşük erime, yüksek viskozite, elastisite gibi özelliklere sahiptir. Ağız mukoza yüzeylerinde bol miktarda bulunur ve dokuların su kaybını önleyici bir bariyer görevi yapar. Müsinlerin mukoza yüzeyinin geçirgenliğinde önemli rolü olduğu da gösterilmiştir. Bu şekilde zararlı eksojen maddelerin dokuya girmesi önlenmiş olur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde ağızdaki bu müköz tabaka sayesinde karsinojenik ajanların dokulara sızmasının önlendiği gösterilmiştir (Humprey ve Williamson RT, 2001; Emekli ve Yarat, 2008).

Tükürük ağız mukozası ve üst solunum yolu için bir koruyucu görev üstlenir. Yabancı maddelerin atılımında yardımcı olur. Öksürme refleksinin temizleyici özelliğine benzer şekilde ağız içerisinde bulunan birçok zararlı organik ve inorganik madde tükürme ile dışarı atılır. Civa, kurşun ve üre gibi maddeler ile kabakulak, kuduz ve çocuk felci hastalıklarının oluşturan mikroorganizmaların bu yolla atıldığı bilinmektedir (Humprey ve Williamson RT, 2001; Emekli ve Yarat, 2008).

Tükürük ayrıca mukozaların kurumasını önler. Dişlerin korunmasında yararlıdır. Bakteri plağının tutunmasını güçleştirir. Major ve minör tükürük bezlerinden salgılanan glikoproteinler hem kimyasal hem mekanik koruma sağlarlar. Tükürüğün ayrıca diğer dişler üzerinde de koruyucu işlevi vardır. Devamlı tükürük salınımı sayesinde ağız ve dişler yiyecek artıklarından, ölmüş epitel hücrelerinden temizlenir. Dişler arasına kaçmış olan yemek artıklarını yıkayarak çıkarır ve bir kısmını eritir. Ağız kokusuna neden olan bakteri faaliyetini de durdurur. Yapılan çalışmalarda submandibular bez salgısının sinir ve epidermal büyüme üzerine etkisi olduğu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan deneylerde, submandibular bezler çıkarıldığında yara iyileşmesinde gecikme olmuştur. Bu etkiyi sağlayan tükürükteki lizozim enzimidir. Bir polipeptid yapısında olan bu enzim biyolojik olarak bakterileri eritip, yapıştırmakta ve dış yüzeylerinin harabiyetine sebep olmaktadır. Submandibular ve sublingual bezden salgılanan lizozimin tükürükteki oranı, parotisten salgılananlardan daha yüksektir (Humprey ve Williamson RT, 2001; Emekli ve Yarat, 2008; Brand ve ark. 2014).

Tükürüğün lizozim dışındaki antibakteriyel bileşenleri; peroksidaz enzimi olan laktoperoksidaz ve laktoferrin ile immunoglobulinlerdir. Peroksidaz bir hemoprotein enzimidir. Mikroorganizmalar üzerindeki etki mekanizması, mikroorganizmanın gelişimi için esas olan lizin ve glutamik asidin hücrelere birikmesini önlemektir. Yapılan araştırmalarda hem submandibular hem de parotisten salgılanan tükürükte peroksidaz enzimine ratlanmıştır. Laktoperoksidaz enzimi, bazı bakterilerin çoğalmasını ve asit oluşmasını inhibe eder. Bakterilerin hücre duvarlarını parçalama özelliğine sahiptir. Laktobasiller ve bazı streptokokları inhibe eder. Laktoferrin güçlü demir bağlama kapasitesine sahip olduğundan bakterisit etkisi vardır. Karyojenik streptokoklar üzerine etkilidir (van't Hof ve ark., 2014).

Tükürük proteinlerinin yaklaşık % 1' ini albumin, IgG, IgM, transferrin ve lipoprotein oluşturmaktadır. Tükürük proteinlerinden IgA tükürük bezlerine ya plazmadan girer veya bezdeki plazma hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Yapılan çalışmalarda tükürükte bulunan IgA'nın bazı streptokok türlerinin yanaktaki epitel hücrelerine yapışmasını azalttığı ve böylece streptokokların yutkunma ile ağızdan uzaklaştırıldığı bilinmektedir (Erten, 2005; Schafer ve ark., 2014).

Tükürük diş üzerindeki bakteriyel plakta, ağızda, özofagusta pH' ı nötralize eder. Yemek sırasında tükürükte bikarbonat seviyesinin yükselmesiyle pH nötralize olur, dinlenme halinde ise bikarbonat seviyesinin düşmesi söz konusudur. Diş plağındaki bakterilerin meydana getirdiği aside karşı tükürük, bikarbonat ve histidine zengin peptidlerle plağa girerek tamponlama işini başlatır. Ayrıca bikarbonat tükürükteki üreyi amonyağa çevirir ve bu ağızda oluşan asidi nötralize eder (Emekli ve Yarat, 2008; Malathi ve ark. 2014).

Tükürük yukarıdaki işlevlerine ek olarak, dişlerin korunmasında ve kalsifikasyon sürecinde de etki gösterir. Tükürük dişlerin sürmesinden hemen sonra dişin olgunlaşması için gerekli olan mineralleri sağlar. Tükürüğün içinde bulunan kalsiyum, magnezyum, flor ve fosfat gibi mineraller, diş minesinin üzerine çökerek, dişin geçirgenliğini azaltır; yüzey sertliği artar ve diş çürüğe karşı direnç kazanır (Hara ve Zero, 2014; Malathi ve ark., 2014; Schafer ve ark., 2014).

Tükürük glikoproteinlerinin bir film tabakası şeklinde mine yüzeyine çökerek oluşturdukları pelikül, bariyer görevi görür. Bu olay dişten mineral kaybını ve dişe asit difüzyonunu önler. Bir kısım tükürük proteinleri işte dişte yüzeyel remineralizasyonu sağlar. Bunlar prolinden zengin proteinler ve fosfoproteinlerden oluşur. Bu proteinler kalsiyuma bağlanma kapasitesine sahiptirler. Plak pH'ının düştüğü durumlarda, tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonları açığa çıkararak remineralizasyonu başlatır (Hara ve Zero, 2014; Malathi ve ark., 2014; Schafer ve ark., 2014; Taylor, 2014)).

4.2. LAKTOFERRİN

4.2.1. Laktoferrinin Yapısı

Laktoferin, transferin ailesine ait, 80 kDa ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. Polimorfonükleer lökositlerin spesifik granülleri içerisinde mukozal yüzeylerde ve süt, tükürük ile seminal sıvı dahil biyolojik sıvılarda bulunmaktadır. Adından da anlaşılacağı gibi laktoferin ilk defa süttten izole edilmiştir. Laktasyonun farklı dönemlerine ve türler arasındaki farklılıklara bağlı olmakla beraber, sütte yüksek konsantrasyonlarda bulunur. İnsan kolostrumunda 7g/l'ye kadar

bulunmaktadır. Gözyaşı konsantrasyonu 2mg/ml kadar yüksek iken, kandaki miktarı sadece 1 µg/ml düzeyindedir. Ancak kan konsantrasyonu infeksiyon ve inflamasyon sırasında, muhtemelen nötrofillerin degranülasyonundan kaynaklanarak, 200 µg/ml'ye kadar yükselebilmektedir (Emekli ve Yarat, 2008; Legrand ve ark., 2008).

Tükürük laktoferin miktarı çocuklarda $3.0\pm 1,6$ mg/ml, yetişkinlerde ise 8.5 ± 4.0 mg/ml'dir. Laktoferin ve tükürükte bulunan lizozim, peroksidaz, defensin ve histatinler gibi proteinler, ağız boşluğunda mikroorganizmaları yok edebilir veya çoğalmalarını önleyebilir (Teraguchi ve ark., 2004; Berlutti ve ark., 2004; Legrand ve ark., 2008).



Şekil 1: İnsan laktoferini (Farnaud ve Evans, 2003)

İnsan laktoferinin Şekil 1 de görülen, üç boyutlu yapısı ilk defa 1987'de açıklanmıştır (Farnaud ve Evans, 2003).

Laktoferin amino ve karboksi grubları olan iki homolog lob içermektedir. Her bir lob, demir, bakır, çinko gibi tek bir metal iyonunu bağlayabilir. Her demir atomu, iki tirozin, bir aspartat ve bir adet

histidin olmak üzere dört protein ligandı arasına yerleşir. Bunlara eşlik eden anyon genelde bikarbonat anyonudur. Bu yönlerden laktoferin transferine benzer (Drobni ve ark., 2004; Brock, 2002).

Laktoferinin N terminali transferinden farklıdır ve daha baziktir (izoelektrik noktası 8-9). Bu nedenle laktoferin, heparin ve değişik hücre yüzey molekülleri dahil birçok asidik moleküllere bağlanabilir (Legrand ve ark., 2008).

İnsan laktoferininin primer amino asit dizilimi ve cDNA dizilimi için, meme bezi ve miyeloid hücreler kaynak olarak kullanılmıştır. İki lobdaki 125 amino asidin ortak olması (%37 homolog) ve çok sayıda benzer tersiyer yapılar göstermesi, iki lobun gen eşleşmesi sonucu oluştuğu hipotezine uymaktadır. İnsan ve sığır laktoferini % 69 dizilim homolojisi gösterir ve tersiyer yapıları çok benzerdir. Sütteki laktoferin, süt emen yeni doğanın sindirim kanalında katabolize olur, degradasyonun derecesi ve sindirim kanalının hangi bölgelerinde olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır ve muhtemelen türler arasında ve yaşa bağlı değişmektedir. Laktoferinin kısmi degradasyonu laktoferisinler denilen biyolojik aktif peptidlerin artmasına neden olur. Kandaki laktoferin ve nötrofillerce salınan laktoferin karaciğere taşınır ve burada spesifik reseptörlerce alınarak katabolize edilir. Karaciğerdeki spesifik mekanizmalar kan laktoferin seviyelerinin inflamasyon durumunda yükselmesini önler (Tenovuo ve ark., 1986; Tenuvuo ve ark., 1987; Brock, 2002; Farnaud ve Evans, 2003; Teraguchi ve ark., 2004; Berlutti ve ark., 2004; Drobni ve ark., 2004).

4.2.2. Laktoferrinin Fonksiyonları

Laktoferinin birçok fonksiyonu bildirilmiştir ve bildirilmeye devam edilmektedir. Transferine benzerliğinden dolayı ilk araştırmalar; demir emilimi, antimikrobiyal aktivite, inflamasyon sırasında demir metabolizmasının düzenlenmesi gibi demir bağlama özelliklerine yöneliktir. Ancak sonraki araştırmalarda; demir bağlamasıyla ilgisi olmayan fonksiyonları üzerinde durulmuştur. Bir transkripsiyon faktörü olarak da değerlendirilen laktoferrinin ayrıca immünomodülatör, antitümör, ribonükleaz. Prokoagulan, proteaz, antiparaziter, antiviral ve antifungal rolleri olduğu bildirilmiştir (Berlutti ve ark., 2004; Emekli ve Yarat, 2008).

Laktoferinin en bilinen fonksiyonu antimikrobiyal etkisidir. Uzun yıllar boyunca bu etkisi laktoferinin demir bağlaması ve patojenleri bu esansiyel besin maddesinden mahrum etmesine dayandırılmaktaydı. Ancak günümüzde laktoferin ile bakteri arasında farklı etkileşim mekanizmalarının varlığından söz edilmektedir. İnsan tükürüğünde antimikrobiyal bir ajan olarak bulunan laktoferin bakteri adezyonunu, bakteri çoğalmasını ve metabolizmasını önleyerek oral dokuları korur (Farnaud ve Evans, 2003).

Demir birçok bakterinin büyümesi için gereklidir, normalde vücutta demir proteine bağlı olarak bulunur. Bazı bakterilerin demirin kısıtlı olduğu ortamlarda konaktaki demir içeren proteinlerden etkin bir mekanizma ile demir sağladığı bildirilmiştir. *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus pleuropneumonie* ve *Bordotella pertussis* transferine ve laktoferine bağlı demiri direkt olarak kullanabilen mikroorganizmalardır (Farnaud ve Evans, 2003; Drobni ve ark., 2004).

Laktoferinin in vitro şartlarda bakteri büyümesini inhibe etmesi, bu proteinin açıklanan en erken fonksiyonlarından biridir. Laktoferin bu inhibisyonu mikrobiyal metabolizma için gerekli demiri ortamdan uzaklaştırarak yapar. Son yıllardaki çalışmalar, laktoferinin ancak demirden serbest formda bakterisidal etkili olduğunu, demir ile doymuş laktoferinin ise, antimikrobiyal etkisinin azaldığını göstermiştir.

Laktoferinin gram pozitif bir bakteri olan ve diş çürüklerinin başlıca nedenlerinden sayılan *Streptococcus mutans*'ın adezyonunu önleyerek ağız boşluğunu koruduğu ve birçok mekanizma ile virüslerden protozoalara kadar çeşitli infeksiyöz ajanların büyümesini ve gelişmesini etkilediği bildirilmiştir (Tenuvuo ve ark., 1986).

Laktoferin in vitro sistemlerde, birçok virüsün infeksiyon yapabilme özelliğini azaltabilir. Bu etkinin mekanizması açık değildir, ancak asidik molekülleri bağlamaya eğilimi nedeniyle hücre virüs etkileşimlerini bloke etmesi ile ilgili olabilir (Farnaud ve evans 2003; Berlutti ve ark., 2004).

Laktoferinin paraziter hastalıklardaki rolü tam olarak açıklanamamıştır ve multiple mekanizmalar içerebilir. *Toxoplasma gondii* ve *Eimeria stiedai*

sporozoitlerinin sığır laktoferin peptidleri ile preinkübasyonu hayvan modellerinde infeksiyon yapabilme özelliğini azaltmıştır. Bu da bazik peptidlerin, parazit membran bütünlüğüne veya konak dokular ile etkileşimlerine etkisi olduğunu gösterebilir (Brock, 2002).

İnflamasyon sırasında demir hemostazını düzenlemenin yanı sıra, bugün laktoferinin direkt inflamatuvar yanıtı regüle ettiğini gösteren çalışmalar vardır. Laktoferinin bakteriyel infeksiyonlardaki inflamatuvar yanıtın başlıca mediatörlerinden olan bakteriyel endotoksini (lipopolisakkarit, LPS) bağlayabildiği bilinmektedir. Sonuçta LPS'nin reseptörler ile etkileşimi bozulur ve inflamatuvar sitokinlerin regülasyonunun artışında azalma gibi olaylar meydana gelir. Laktoferinin başka bir potansiyel anti inflamatuvar etkisi de, örneğin romatizmalı eklemlerde serbest demiri uzaklaştırmak suretiyle zararlı serbest radikallerin etkilerini önlemesidir. Laktoferinin ayrıca Langerhans hücrelerinin göçünü önleyerek kutanöz inflamasyonu da azalttığı bildirilmiştir. Laktoferinin bu anti inflamatuvar etkilerinin nötrofillerden salınımını takiben gerçekleştiği düşünülmektedir (Brock, 2002; Tenuvuo ve ark, 1986;Tenuvuo ve ark., 1987).

Laktoferinin anti tümör rolü olduğuna dair birçok in vitro araştırma bulunmaktadır. Oral olarak uygulanan laktoferinin çeşitli kanser türlerine ve inflamasyona karşı konakta koruyucu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Varsayılan mekanizmalar değişmekle beraber; doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinin düzenlenmesi, G proteinlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) de içinde bulunduğu anjiyogenezin inhibisyonu ve apopitozun artırılması bildirilen mekanizmalar arasındadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda laktoferinin deneysel tümör gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Brock, 2002; Tenuvuo ve ark, 1986;Tenuvuo ve ark., 1987).

Laktoferinin immun sistemde in vivo ve in vitro şartlarda tam olarak aydınlatılamamış birçok etkileri vardır. Etkilerinin çoğunun demir bağlama özelliği ile ilintili olmadığı düşünülmektedir. İmmunolojik mekanizmaların çoğu hücre hücre etkileşimlerine bağlıdır ve genelde iki hücre arasındaki etkileşimlerin sayısı ve afinitesi ilerleyen olayların doğasını etkiler. Laktoferinin hücre yüzeyine bağlanma yeteneği immun yanıt ile ilgili olabilir. Geçmiş yıllarda laktoferinin birden

fazla izoformu olduğu ve bazılarının ribonükleaz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. Bazı araştırmacılara göre bu aktivite zayıftır ve laktoferin ile sütteki ve diğer biyolojik sıvılardaki düşük molekül ağırlıklı ribonükleazlar arasında oluşan komplekse bağlı olabileceği bildirilmiştir. Bu aktivitenin nasıl bir fizyolojik rolü olduğu açık değildir (Teraguchi ve ark, 2004).

Fizyolojik rolleri veya mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış ve bazı durumlarda çelişkili olmakla beraber laktoferinin başka fonksiyonlarından da bahsedilmektedir. Bazı biyolojik fonksiyonları için gerekli olsa da demir bağlaması bu proteinin fizyolojik fonksiyonlarında rol alan tek özelliği değildir. Doğal yapısı, diğer molekül ve hücreleri bağlama yeteneği ve enzim aktivitesinin tümünün önemi vardır. Ancak laktoferinin bildirilen fizyolojik fonksiyonlarının mekanizmalarının in vivo deneyler ile desteklenerek aydınlatılması gerekmektedir (Berlutti ve ark., 2004; Tenuvuo ve ark, 1986;Tenuvuo ve ark., 1987).

4.3. AMİLAZ

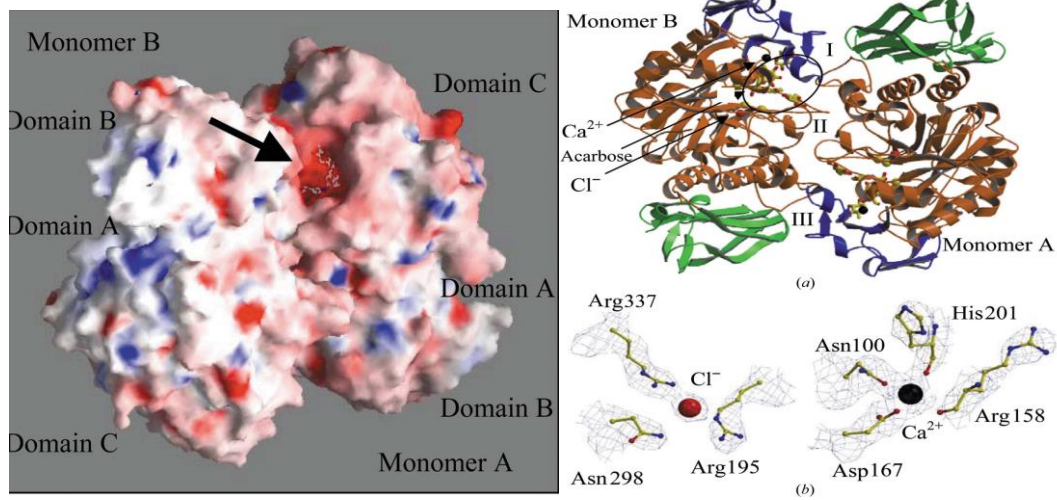
4.3.1. Amilazın Yapısı

İnsan α -amilazı bir monomer halinde oligosakkaritlerdeki α -1,4-glukozidik bağların hidrolizini sağlar. α –amilaz ailesine ait olan hidrolazlar ve transferazlar bitkilerden insanlara kadar farklı türlerde bulunan endoglikozidazlardır. İnsan α amilazı pancreas ve tükürük bezleri tarafından üretilen sekretuar bir proteindir. Klinik olarak bu enzimin artmış sekresyonu ve aktivitesi kaynaklandığı organının fonksiyon bozukluğu gösterir. İnsan α -amilazı 496 amino asitten oluşur ve tükürükte 2 formda bulunur, glikozile izoformu (62 kD molekül ağırlığında) ve 56 kDa ağırlığındaki glikozile olmayan izoformu (Scannapieco ve ark., 1993).

Molekülün aktif bölgesindeki yarıktaki yedi adet substrat bağlanma bölümü vardır. Oligosakkaritler yarıktaki alt üniteye bir monomer ile bağlanır ve bölünebilir olan bağ +1 ve -1 yüklü bölgeler arasında yer alan katalitik kısımlarca bölünür (Nater ve Rohleder, 2007; Nater ve Rohleder, 2009).

İnsan α -amilaz yapısında 3 adet domain vardır (A,B ve C): domain A (1-99 ve 169-404 rezidüleri) genel amilaz (β/α)8--barrel motifi içerir, domain B (100-168

rezidüleri) birkaç helical yapı, β döngüsü içeren açık bir spiral yapı gösterir, domain C (405-496. rezidüleri) 10 adet β dizilimden oluşur ve bunlardan 8 adedi Greek anahtarı modeli oluşturur. Katalitik rezidüleri (Asp197, Glu233 and Asp300) domain A' da bulunurlar ve substrat bağlama yarığında birbirlerine yakındırlar. İnsan α -amilazın yapısında 3945 adet atom (The final refined structure of HSA consists of 3945 atoms (496 amino asit) bulunur. N-terminal pyroglutamik asit, bir Ca^{2+} iyonu, bir adet Cl^- iyonu ve 65 solvent molekül içerir (Nater ve Rohleder, 2007; Nater ve Rohleder, 2009).



Şekil 2: İnsan α -amilaz enziminin dimer yapısı (Fisher ve ark., 2006)

(a) NCS dimer arayüzünü gösteren kurdele diagramında sekonder yapılar tasvir edilmiş; A, B ve C domainleri sırası ile turuncu, mavi ve yeşil renkte boyanmış, her monomer için Cl^- ve Ca^{2+} iyonları kırmızı ve siyah renklerde gösterilmiş, aktif bölgedeki amino asitler (Asp197, Glu233 and Asp300) sarı renkli küreler olarak gösterilmiştir.(b) Cl^- iyonu (kırmızı küre) ve Ca^{2+} iyonu (siyah küre) koordinasyonuna katılan amino asitlerin top-çubuk diyagramı gösterilmiş ve işaretlenmiştir.

4.3.2. Amilazın Fonksiyonları

Tükürüğün organik bir komponenti olan α -Amilaz enzimi nişasta ve glikojenin α -1,4 bağlarını hidrolize ederek glukoz ve maltoz açığa çıkmasını sağlar. Amilaz pH 6'da etkilidir ve fazla asidite olduğu durumlarda bu enzim tahrip olur. İnsan tükürüğünde bulunan total proteinin (300 mg/ml) büyük kısmını oluşturan amilazın aktivitesinin tükürüğün akış hızı ile orantılı olarak arttığı veya azaldığı bildirilmiştir (Fisher ve ark., 2006).

α -Amilaz tükürük bezlerinin asiner hücrelerinde sentezlenir ve hücrelerde sekretuar granüllerde depolanır. Tükürük hücrelerinden salınımı tatma veya çiğnemeye cevap olarak artar . Tükürük α -Amilaz miktarı pancreas kaynaklı olan kandaki α -Amilaz miktarı ile ilişkili değildir. Sindirim fonksiyonuna ek olarak α -Amilazın oral kavitede önemli anti bakteriyel görevi vardır, bu nedenle öğünler arasında stimuli olmamış tükürükte düşük seviyede bulunur. Tükürük α -Amilazı diurnal ritm gösterir, uyandıktan 60 dk sonra düşerken gün boyu aktivite artışı gösterir . Tükürük bezlerinde α -Amilaz otonomik sinir sisteminde etkileşimler sonucu fizyolojik ve fiziksel strese cevap olarak artar. Bu nedenle α -Amilazın otonom sinir sistemi aktivitesinin gösterilmesi için uygun bir belirteç olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (Nater ve Rohleder, 2007; Nater ve Rohleder, 2009).

4.4. KORTİZOL

4.4.1. Kortizolün Yapısı

Adrenal korteksde üretilen başlıca glukokortikoid olan kortizol düşük molekül ağırlıklı (~362 Dalton) lipofilik bir steroiddir. Organizma karşılaşılan yeni durumlara uymak için belli tepkiler gösterir. Kortizol, stres yanıtı denilen bu tepkilerin önemli bir bileşeni olup, immün sistemin normal fonksiyonu, vasküler tonüs, kardiyak output ve metabolik dengenin devamı gibi birçok role sahiptir. Kortizol üretiminin günlük bir ritmi vardır, sabah erken saatlerde en yüksek değerlere sahipken, akşamları en düşük değerlerine iner. Ancak kortizol değerleri günlük ritminden bağımsız şekilde strese yanıt olarak artar (Alturfan, 2013).

Kortizol, Adrenokortikotropik hormonun (ACTH) adrenal korteks hücrelerinde membran reseptörlerine bağlanmasının ardından sentezlenir ve kana salınır. Kanda kortizolün % 95'i Kortikosteroid Bağlayan Globulin (KBG) ve albumin gibi büyük proteinlere bağlanarak taşınır. Kortizolün sadece küçük bir fraksiyonu (% 5) bağlı değildir. Buna serbest kortizol denir. Biyolojik olarak aktif olan serbest kortizoldür. Düşük molekül ağırlığına ve lipofilik yapısına bağlı olarak serbest kortizol hücrelere pasif difüzyon ile girer. Serumdaki serbest kortizol tükürüğe de intraselüler mekanizmalarla geçer. Tükürükte kortizolün büyük çoğunluğu proteine bağlı değildir (Raff, 2012; Hellhammer ve ark., 2009).

Tükürük kortizol ölçümü son yıllarda plazma kortizol ölçümlerine alternatif olarak ortaya konmuştur. Kolay elde edilebilme ve damar girişimi olmadığından stres faktöründen etkilenmeme avantajlarına sahip olup, serum kortizol düzeyi ile arasında güçlü korelasyon bildirilmiştir (Levine ve ark., 2007; Dorn ve ark., 2007; Dickmeis, 2009).

4.4.2. Kortizolün Etkileri

Kortizolün organizmada enerji metabolizması, elektrolit dengesi ve kan basıncının sürdürülmesi, immunmodulasyon, stres yanıtı, hücresel çoğalma ve diferansiyasyon gibi birçok hayatsal faaliyetlerin düzenlenmesinde önemli roller bulunmaktadır (Kronenberg ve ark., 2008).

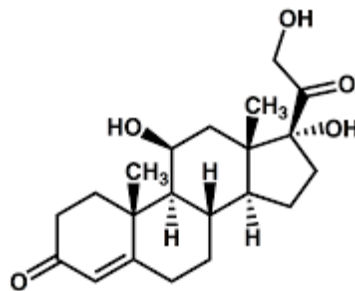
Kortizol kan basıncını, böbrek ve dolaşım sistemi üzerine etki ederek yükseltir, vasküler düz kasta, katekolaminler ve Anjiotensin II gibi vazopressor ajanlara karşı duyarlılığı artırır, nitrik oksit ilişkili endotel dilatasyonu ise azaltır. Kortizol anjiotensinojen sentezini de artırır, böbrekte distal nefronlara etki ederek, sodyum tutulumu ve potasyum kaybına sebep olabilir. Glukokortikoidlerin immunolojik yanıtı baskılaması birçok şekilde olabilmektedir. Periferik kanda, lenfosit ve eosinofil sayısı azaltıp, aksine nötrofil sayımını arttırlar. Kemik iliğinden PMNL (Polimorfonükleer lökosit) salınımının artması, dolaşan PMNL yarı ömrünün artması ve PMNL'lerin damar dışına hareketinin engellenmesi sonucunda PMNL sayısı artar. Glukokortikoidler, hasar bölgesine PMNL, monosit ve lenfosit gibi inflamatuvar

hücrelerin hareketini engellemek suretiyle anti-inflamatuar etkiye de neden olurlar (Greenspan ve Gardner, 2004 ; Alturfan, 2013).

Makrofajların fagositoz ve sitotoksik aktivitelerinin inhibisyonu, glukokortikoidlerin diğer anti-inflamatuar etkileri arasında yer alır. Ayrıca histamin ve plazminojen aktivatörlerinin etkisinin engellenmesi de lokal anti-inflamatuar yanıtın azalmasına sebep olur. Bunun dışında fosfolipaz A2 aktivitesini engelleyen lipokortinleri indükleyen glukokortikoidler, prostoglandin sentezinin de azalmasına neden olur. Kortizol, periferik vasküler tonusu ve kan basıncını artırır dolayısıyla glukokortikoid eksikliği olan hastalar strese maruz kaldıklarında dirençli şok tablosu gelişebilir (Alturfan, 2013).

4.4.3. Tükürük Kortizolü

Tükürükte kortizol, KBG veya diğer proteinlere bağlanma göstermediğinden, sadece biyoaktif formda bulunur. Böylece tükürük kortizol düzeyi, KBG veya diğer proteinlerin serum düzeylerinden etkilenmez. Tükürük kortizolü serum kortizolünün 24 saatlik ritmi ile de uyum göstermektedir. Ayrıca, tükürük kortizolü ile serbest kortizol arasında bir denge olup, bu da tükürük miktarından bağımsızdır. Serbest kortizoldeki anlık değişiklikler, birkaç dakika içinde tükürük kortizol konsantrasyonuna yansımaktadır. Buna göre, 2-3 dakikalık bir örnekleme ile elde edilen tükürükte saptanan kortizol düzeyi, plazma serbest kortizol düzeyini doğru bir şekilde yansıtmaktadır (Dorn ve ark., 2007; Alturfan, 2013).



Şekil 3: Kortizolün yapısı

Serbest kortizol biyolojik olarak aktif hormon fraksiyonunu temsil ettiği için, tükürük kortizol ölçümlerinin serum kortizolüne göre adrenokortikal fonksiyonun ölçülmesinde daha uygun olduğu görüşü uzun zamandır yaygındır. Son zamanlarda ise serbest hormon hipotezine karşı olarak KBG-bağlı kortizolün de hedef dokularda fizyolojik etkilerinin olabileceği görüşü öne sürülmüştür. Teknik olarak ölçümü zor ve pahalı olan serum serbest kortizolü, serum total kortizolü ve KBG düzeyleri kullanılarak hesaplanabilmektedir. Ancak serbest kortizol miktarını belirleyen ve serum protein düzeylerinden etkilenmediği gösterilmiş olan tükürük kortizol ölçümü alternatif bir seçenek olabilmektedir. Günümüzde ter veya göz yaşındaki kortizolün ölçümü sadece teorik olarak önemli sayılırken, kan ile kıyaslandığında birçok avantajı olan tükürük kortizol ölçümü, hem araştırmacılar hem de klinisyenler için oldukça değerli hale gelmiştir (Dorn ve ark., 2007; Kronenberg ve ark., 2008; Gatti ve ark., 2009).

Dondurup çözünme işlemlerine karşı dayanıklı olan tükürük kortizolü, tükürük akış hızından etkilenmez. Yapılan çalışmalarda tükürük kortizolünün serum kortizolü ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği bildirilmiş, bu nedenle tükürük kortizolünün serum kortizol değerleri hakkında bilgi sahibi olmak için kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ancak bazı durumlarda kandaki farklı KBG miktarına bağlı olarak kan total kortizolü ile tükürük kortizolü arasında zayıf korelasyon bulunabilir. Örneğin, oral kontraseptif kullanımına bağlı olarak artan KBG düzeyleri total kortizol değerlerinin artmasına neden olacaktır ancak bu durum serbest kortizol miktarını değiştirmeyecektir. Bu nedenle oral kontraseptif kullanımı, menstrüel siklus veya hamilelik gibi KBG'nin etkileneceği durumlarda tükürük serbest kortizolü ile serum kortizolü arasındaki korelasyon bozulacağından tükürük kortizol ölçümlerine dikkatli yaklaşılmalıdır. Ayrıca serbest kortizolün %30'u enzimatik olarak tükürükte kortizona çevrilmekte ve bu da plazmaya oranla tükürükte serbest kortizol seviyesinin düşük olmasına neden olmaktadır (Dorn ve ark., 2007; Kronenberg ve ark., 2008; Gatti ve ark., 2009).

Tükürük kortizol değerleri sadece ACTH veya adrenerjik bir uyarıya karşı doğrusal bir adrenokortikal cevabı yansıtmakla kalmayıp bazı farklı faktörlere bağlı olarak da değişebilir. Örneğin erken dönem postnatal zorluklar çeken kadınlarda,

kortizol cevabını karşılayacak adrenal kapasitenin bozulmasına ve karaciğer ile viseral yağlardaki kortizol metabolizmasının değişmesine bağlı olarak kortizol salınımının etkilendiği bildirilmiştir (Dickmeis, 2006; Levine ve ark., 2007).

Tükürük örneklerinin toplanması sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Öncelikle hastalar, özellikle çocuklar telkin edilerek korku ve kaygıları giderilmeli, stressiz bir ortam sağlanmalıdır. Kortizol ölçümleri için yemekten sonraki 60 dakika içinde ve alkol tüketimi sonrasındaki 12 saat içerisinde tükürük örnekleri toplanmamalıdır. Süt ürünlerinde bulunan büyükbaş hayvan hormonları, anti-kortizol antikoları ile çapraz reaksiyon yapıp hatalı sonuçlara neden olabilir. Asidik veya şekeri fazla olan gıdalar örnek pH'sını düşürerek ve bakteriyel üremeye neden olup testin performansını bozabilir. Bu faktörleri minimize etmek için örnek toplanmasından 10 dk önce ağzın çalkalanması önerilir. Ayrıca kortizol seviyesindeki diünel varyasyonlar nedeniyle tükürük örneklerinin toplandığı saatin kaydedilmesi gerekmektedir. Tükürük örneklerinin toplanmasından sonra bakteriyel üremenin önlenmesi için örneklerin soğukta saklanması önemlidir. Örneklerin 30 dk içerisinde buzdolabına yerleştirilmesi ve 4 saat içinde de -20°C veya altındaki sıcaklıkta dondurulması gerekmektedir. Örnekler derin dondurucuda -20°C veya altındaki sıcaklıklarda uzun dönem saklanabilir (Raff, 2012; Hellhammer ve ark., 2009).

Sonuç olarak, tükürük kortizol ölçümü stressiz toplama ve çalışma koşullarından dolayı özellikle saha çalışmaları, geniş kohort araştırmalar ve çocuklarda yapılan çalışmalarda büyük kolaylık sağlayacaktır. Kan ile arasındaki korelasyon da göz önünde bulundurulduğunda tükürük, serbest kortizol ölçümlerinde kana alternatif olarak kullanılabilir. Ancak tükürük kortizolu ile çalışacak araştırmacılar cinsiyet, menstrüel siklus, oral kontraseptif kullanımı gibi faktörleri veya kortizol bağlanmasını etkileyecek medikal durumları göz önünde bulundurmalıdır (Gatti ve ark., 2009; Alturfan, 2013).

4.5. ANKSİYETE

4.5.1. Anksiyete ve Korku Kavramı ve Belirtileri

Anksiyete; bilinmeyen ya da hayal ürünü tehlikelere karşı gösterilen, gerçek tehlike ile orantılı olmayan aşırı reaksiyonu olup kaynağı bilinç altıdır. Korku ise, bilinen bir tehlikeye karşı gösterilen tepki olarak tanımlanır ve kaynağı bilinçlidir. Anksiyetede kişi kaynağın nereden geldiğini bilmediğinden karışık tepkiler verirken korku durumunda kendisine korku veren şeylerden kaçma ve kurtulma yollarını arar. Ancak kişinin anksiyete halinde gösterdiği fizyolojik tepkiler, korku durumunda verilen tepkilerle benzerlik gösterir (Chapman, 1999; Hosey, 1995).

Anksiyete çocuklarda herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve özellikle puberte döneminde ve öncesinde görülebilir. Çocukların fiziksel ve sosyal çevresinde istenmeyen durumlara karşı gösterdikleri korku ve anksiyete normal olarak kabul edilmekle beraber bu tepkiler uygun olmayan düzeylere ulaşırsa davranış bozukluklarına yol açabilir, kavrama ve öğrenme yeteneklerini azaltabilir (Freeman, 1985; Chapman, 1999; Hosey, 1995).

Çocuklarda anksiyetenin ortaya çıkmasındaki nedenler maddeler halinde sıralanabilir (Freeman, 1985; Hosey, 1995; Chapman, 1999; Buchanan ve Niven, 2002; Peretz ve efrat, 2002; Gürlen, 2005; Erten, 2005).

A. Ebeveyn ve çocuk ilişkisine dayanan durumlar (Uygun olmayan ciddi cezalandırmalar; duygusal olarak güvensiz ebeveynler; tutarsız disiplin; aile ile bağlarının zedelenmesi; ebeveynler arasındaki uyuşmazlık

B. Bireyin toplumla kaynaşma sürecindeki stresler (Bireysel saygı ya da kabullenmeye etki eden faktörler; okulda kendi saygısına yönelen saldırılar; cinsel gelişmenin etkileri; bireyin kendi içinde çatışması)

C. Fiziki yetersizlik (Edinsel, doğuştan)

Otonom sinir sistemi kişiyi tehdit eden dış şartlara verilen kaçma veya savunma tarzındaki akut cevapları yönetir. Bu sistem düz kaslar, kalp kası ve salgı bezlerinin fonksiyonlarını düzenler. Otonom sinir sistemi; fonksiyonları birbirlerine zıt

sempatik ve parasempatik sinir sistemi olmak üzere iki bölümden oluşur. Korku ve anksiyete durumlarında kişide görülen somatik belirtiler ‘nabızda artış, aritmi, ekstrasistol, kan damarlarında vazokonstrüksiyon, sistolik kan basıncının artması; solunum sisteminde tıkanma ya da boğulma hissi, hiperventilasyon; gastrointestinal vazokonstrüksiyon sebebiyle oluşan mide spazmları, ağrılar, kusma ve diyare sık tuvalete çıkma gereksinimi; pupillalarda büyüme; tükürük bezi fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak ağız kuruluğu; terleme; kan şekerinde yükselme; tremor; periferik damarlardaki dilatasyona bağlı hiperemi; adrenal bezlerden kortizol ve epinefrin salgılanması ve derinin elektriksel direncinde yükselme’ ile özetlenebilir (Morgan, 1991; Peretz, 2002).

Bir görüşme içerisinde yukarıda sıralanan belirtilerden en az 6 tanesinin 3 ya da daha fazla sayıda tekrar edilmesinin yüksek anksiyete belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (Morgan, 1991; Berge ve ark., 2002).

4.5.2. Dental Anksiyete

Dental anksiyete, dental tedaviye karşı gösterilen erken bir kaygı olarak tanımlanmıştır ve toplumda oldukça yaygın olması nedeniyle halk arasında normal olarak kabul edilmektedir ve bu duygunun çocukluk döneminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Morgan, 1991).

Kızların erkeklerden daha çok korktukları gösterilmiş ve bunun nedeni olarak da kızların daha çekingen olmaları, yetiştirilme şekillerine bağlı olarak kızların korkuyu daha rahat ifade etmeleri ve erkeklerin korktuklarını göstermeye daha az istekli olmaları yer almaktadır. Çocuklar anksiyetelerini değişik şekillerde ifade ederler. Bazı çocuklar korkularını kolayca belli ederken bazıları ise saklamaya çalışır. Genelde küçük yaştaki çocuklar tedavi sırasında dikkate alınmayacak korkular gösterirken daha büyük yaşta kiler korktuklarını belli etmekten kaçınırlar (Freeman, 1985; Hosey, 1995; Chapman, 1999; Buchanan ve Niven, 2002; Peretz ve Efrat, 2002; Gürten, 2005; Erten, 2005)

4.5.3. Dental Anksiyete Etyolojisi

Dental anksiyetenin etyolojisinde çok çeşitli faktörler rol almaktadır. Nedenleri arasında kişisel etyolojik faktörler ile diş sağlığı için çalışanlar tarafından oluşturulan faktörler de sayılmaktadır. 1920-1930 yıllarında dental anksiyetenin nedeninin ağrı olduğu düşünülmekte; lokal anestezi ve analjezinin geliştirilmesiyle diş hekimi korkusunun azalacağına inanılmaktaydı ancak beklenen olmadı. İlerleyen yıllarda dental anksiyetenin bir çeşit sezgisel anksiyete olduğu düşünölmeye başlandı ve konuyla ilgili dental anksiyetenin 'multifaktöriyel etyoloji' teorisi geliştirildi. Buna göre; hastanın cinsiyeti (Erkek hastalarla karşılaştırıldığında bayan hastalarda dental anksiyeteye eğilim daha yüksek olması); çocuğun yaşı ve ruhsal gelişimi (terkedilmişlik ve yalnız bırakılmışlık duyguları); travmatik tıbbi deneyimleri; aile, öğretmen ve arkadaşlarının etkisi ve diş hekiminin davranışlarının etkili olduğu düşünülmektedir (Freeman, 1985; Morgan, 1991; Hosey, 1995; Chapman, 1999; Buchanan ve Niven, 2002; Peretz ve efrat, 2002; Folayan ve ark., 2002; Gürlen, 2005; Erten, 2005) .

4.5.4. Dental Anksiyete Ölçümleri

Yapılan dental anksiyete ölçüm çalışmalarında genellikle sözel testler ve psikometrik yöntemler kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988 yılında Maryland'de yapılan "National Institute For Dental Research" sempozyumunda dental anksiyete ölçümünde standart ölçüm yöntemlerinin kullanılması önerilmiş olup bu amaçla daha önceden hazırlanmış olan birçok skala değişik ortamlarda denenmiştir.

Dental anksiyete ölçümünde başlıca aşağıdaki ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır;

- Corah Dental Anksiyete Skalası (Corah's Dental Anxiety Scale) (DAS)
- Çocuklarda Sental Korku Skalası (Dental Subscale of the Children's Fear Survey Schedule) (CFSS-DS)
- Venham Resim Testi (Venham's Picture Test) (VPT)

- Frankl Davranış Skalası (Frankl Behavioral Rating Scale)
- Çocuk Anksiyete Skalası (Child Manifest Anxiety Scale) (CMAS)
- Spielberger'in Anksiyete Yöntemi (Spielberger's State Anxiety Inventory) (STAI)
- Getz Dental İnanış araştırması (Getz Dental Belief Survey) (DBS)
- Dental Anksiyete Ölçümünde Basit Skala (Simple Scale for Rating Dental Anxiety) (SSRDA)
- Dental Anksiyete Ölçümünde Kompleks Skala (Complex Scale for Rating Dental Anxiety) (CSRDA)
- Geçmiş Dental Deneyim (Previous Dental Experience) (PDE)

Çocuklardaki dental anksiyete yıllardır dişhekimliğinde önemli bir sorun olarak bilinmekle beraber bu durum dişhekiminden kaçınmaya ve dolayısıyla ağız hijyeninin bozulmasına yol açabilir ve bu durumun sonuçları erişkin çağına kadar devam edebilir. Bu nedenle dişhekiminin çocuklardaki dental anksiyeteyi mümkün olduğunca erken değerlendirmesi, bu konuda ihtiyaçları olanları saptayabilmesi açısından önemlidir. Dental anksiyetenin belirlenmesi için mevcut birçok farklı değerlendirme yöntemleri vardır. Bir değerlendirme ölçüleri seçilirken üç önemli faktör göz önünde bulundurulmalıdır;

- 1) Kullanılan aracın geçerliliği olmalı, görsel teknikler kullanıldığında hikayenin yorumlanması ve puanlama standardı güvenilir olmalıdır.
- 2) Değerlendirme ölçümleri çocuklara uygun olmalıdır.
- 3) Görsel teknikler görüşme yapmanın ve puanlamanın deneyim gerektirdiği unutulmamalıdır.

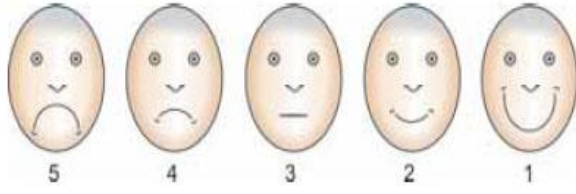
Venham resim testi görsel test yöntemlerinden biridir, bazı çalışmalarda tedaviden önce anksiyeteyi değerlendirmede kullanılmıştır. Venham resim testinde her kartta iki resim bulunmaktadır, bunlardan biri anksiyeteli diğeri anksiyeteli

olmayan resim şeklindedir. Bu iki resmin bulunduğu toplam sekiz kart vardır ve tüm kartlar numaralandırılmış şekilde sırayla gösterilir. Çocuklara o anda hangisini kendilerine en yakın hissettikleri sorulur ve bunu işaretlemeleri istenir. Eğer çocuk anksiyeteli resmi gösterdiyse 1 puan, anksiyeteli olmayan resmi gösterdiyse 0 puan kaydedilir. Bu testin skorları minimum 0 puan, maksimum 8 puandır.



Şekil 4: Venham resim testi

Yüz İfadesi Skalası (Facial Image Scale) (FIS) ise çok mutludan çok mutsuza doğru sıralanan 5 yüzden oluşur. Çocukların o anda en çok hangisini kendilerine yakın hissettikleri ve bunu işaretlemeleri istenir. Skala en pozitif yüze 1, en negatif yüze 5 puan vererek puanlanır.



Şekil 5: Facial Image Scale

Günümüzde en çok kullanılan dental anksiyete ölçüm yöntemlerinden biri güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış olan Corah' ın Dental Anksiyete Skalası (DAS)'dır. DAS 4 seçmeli sorudan oluşmaktadır :

1. Yarın dişhekimine gidecek olmak sizi nasıl etkiliyor?
2. Dişhekimini bekleme odasında olsanız kendinizi nasıl hissedersiniz?
3. Dişhekimini muayene odasında olsanız kendinizi nasıl hissedersiniz?
4. Dişleriniz temizlenirken kendinizi nasıl hissedersiniz?

Bu skladaki her sorunun 5 yanıtı (Oldukça sakinim; biraz tedirginim; korkuyorum; d. oldukça korkuyorum; çok fazla korkuyorum) bulunur. Yanıtlara göre puan verilir ve testin skorları minimum 4, maksimum 20 puan olmaktadır. Skorun 13-14 puan arasında olması durumunda çocuğun aksiyetesi olduğundan kuşku duyulur. Sonuç 15 ve üstü ise anksiyetesinin olduğundan kesin emin olunur. 13'ten az ise düşük derece, 13-14 orta derece, 15 ve üstü ise yüksek derece anksiyeteyi gösterir .

Frankl Davranış Skalasına göre çocuğun davranışları 4 gruba ayrılarak değerlendirilir :

1) Kesinlikle negatif: Tedaviyi reddeder, çok korkar, ağlar e son derece olumsuz davranışlar sergiler.

2) Negatif: Tedaviye karşı isteksizdir, uyumsuzluk ve küskünlük gibi bazı olumsuz davranışları gösterir.

3) Pozitif: edaviyi kabul eder ama tedbirli davranır, dişhekimi ile uyumludur.

4) Kesinlikle pozitif: Tedaviyi kabul eder ve ilgili davranır, dişhekimi ile iyi ilişki kurar ve neşelidir.

DFS denilen dental korku skalası 20 sorudan oluşur ve 1) Dental tedaviden kaçma; 2) Somatik anksiyete semptomları ve 3) Dental ortamdan kaynaklanan anksiyete şeklinde 3 bölümden oluşur.

Çocuklarda dental anksiyetenin belirlenmesinde izlenen başka bir yöntem hareketlerin ve duyguların tablolara dökülerek incelenmesidir. Bu yöntemle çocukların dişhekimi koltuğuna otururken ve tedavi olurken videoları çekilmekte ve elde edilen bu görüntüler daha sonra tekrar incelenerek anksiyetenin farklı gözlemciler tarafından değerlendirildiği skalalar çıkarılmaktadır. Bu yöntem 'Basit Dental Anksiyete Değerlendirilmesi' olarak adlandırılır; ve bu yöntemden daha geliştirilmiş ve değerlendirmede gülen-ağlayan, uysal-öfkeli, gürültücü-sessiz, meraklı-çekingen, rahat-gergin, ilgili-ilgisiz gibi özellikleri içeren daha kapsamlı bir skala olan 'Dental Anksiyete Tayininde Kompleks Skala' oluşturulmuştur .

Spielberger'in özellik anksiyete envanteri (STAI) ise daha çok psikoloji araştırmalarında uygulanan ve anksiyete ölçümünde en sık kullanılan yöntemlerdendir. Biri bir kişilik özelliği olarak anksiyeteyi ölçmek için diğeri durum ve şartların değişimine karşı değişen anksiyeteyi ölçmek için kullanılan iki bölümü vardır (Kisby, 1981; Parkin, 1986; Neverline ve Johnssen, 1991; Wynn, 1994; Paretz, 1996; Kvale ve ark., 1998; Harris ve Harris, 1998; Savranoğlu, 2003; Alçalar ve ark., 2013).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. HASTA GRUPLARI VE İZLENEN PROTOKOL

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvuran 25 adet süt (5-7 yaş arası) ve 25 adet karışık dişlenme (9-11 yaş arası) döneminde olan toplam 50 çocuktan tükürük örnekleri toplanmıştır. Çocuklar dental muayene sırasındaki tutumları göz önünde bulundurularak Frankl Davranış Skalasına göre değerlendirilmiştir. Ayrıca Facial Image Scale (FIS) ölçeğinde çocuklara resimler gösterilerek bu resimlerle ilgili hissettikleri duygularını tanımlamaları istenmiştir. Ebeveyn görüşme formunda ise çocuğun aile yapısı, önceki diş hekimi ziyaretleri hakkındaki deneyimleri ile ilgili soruları yanıtlamaları istenmiştir.

Ebeveyn Görüşme Formu

1. Çocuğunuzun Adı/Soyadı:
Doğum Tarihi.....
2. Size ulaşabileceğimiz telefon numaranız: Ev:
İş:
Cep:
3. Çocuğunuzun cinsiyeti: () Kız
() Erkek -----→ Sünnet oldu mu? () Evet () Hayır
4. Medeni durumunuz:
() Evli () Dul () Boşanmış () Evli fakat ayrı yaşıyoruz
5. Sizin öğrenim durumunuz?
() Okur-yazar değil () Okur-yazar () İlköğretim () Lise () Yüksekokul ve üstü
6. Eşinizin öğrenim durumu:
() Okur-yazar değil () Okur-yazar () İlköğretim () Lise () Yüksekokul ve üstü
7. Çocuk sayısı:
8. Aileye giren aylık ortalama kazanç:
9. Sosyal güvence:
() SGK () Yeşil Kart () Özel Sigorta () Yok
10. Siz dış hekimine gitmekten tedirgin tedirgin olur musunuz?
() Hiçbir zaman () Çok az () Kısmen () Çoğu zaman () Her zaman
11. Çocukluğunuzda siz dış hekimine gitmekten korkar mıydınız?
() Hiçbir zaman () Çok az () Kısmen () Çoğu zaman () Her zaman
12. Çocuğunuz hiç onu korkutan tıbbi bir müdahale geçirdi mi?

Evet (Ameliyat, aşı, kan alımı, diş çekimi vb. lütfen belirtiniz.....)

Hayır

13. Çocuğunuzu daha önce hiç diş doktoruna götürdünüz mü?

Evet ---→ Kaç yaşındaydı? yaşında.

Hayır

14. Diş tedavisi gördü mü?

Evet ----→ Toplam kaç kere diş doktoruna gitti? kere.

Hayır

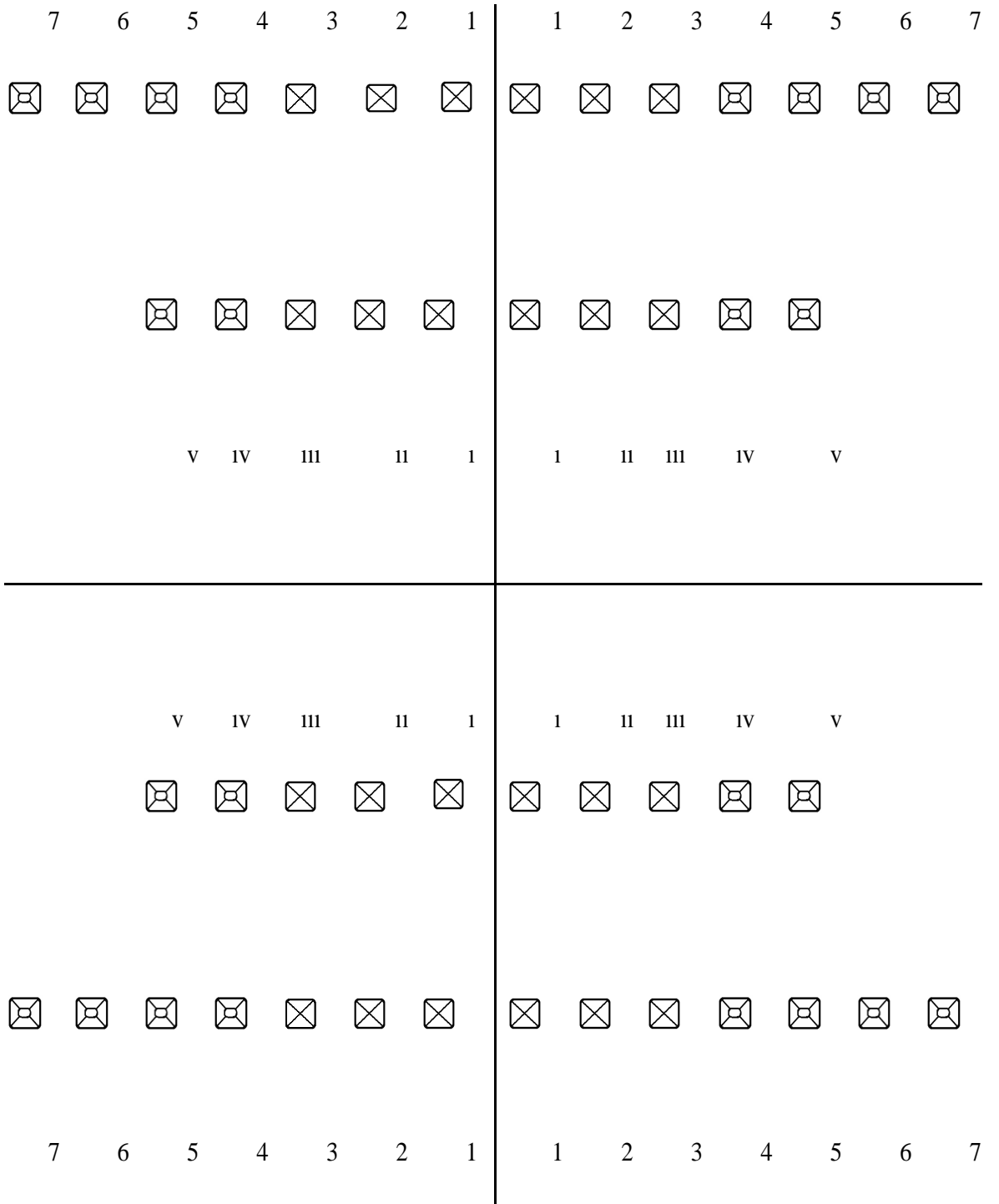
15. Çocuğunuza hiç lokal anestezi (dişine iğne) yapıldı mı?

Evet

Hayır

Aşağıdaki kısım diş hekimi tarafından doldurulacaktır.

DENTAL MUAYENE



Frankl Davranış Değerlendirme Skalası

Kategori I (Kesin negatif)

Kategori II (Negatif)

Kategori III (Pozitif)

Kategori IV (Kesin pozitif)

Frankl Davranış Değerlendirme Skalası

Kategori I (Kesin negatif)

Çocuk tedaviyi (işlemleri) reddeder Korkarak, şiddetle ağlar, belirgin bir negatiflik ortaya koyar.

Kategori II (Negatif)

Tedaviyi (işlemleri) kabul etmeye gönülsüzdür ve belirgin olmamakla beraber negatif tutum belirtisi vardır.

Kategori III (Pozitif)

Çocuk tedaviyi (işlemleri) kabul eder ama ihtiyatlıdır. Dişhekimine itaat etmeye razıdır ancak bazı şüpheleri vardır.

Kategori IV (Kesin pozitif)

Çocuk dişhekimiyi iyi bir anlaşma içindedir ve dental işlemlerle ilgilidir.

MCDAS,modified child dental anxiety scale

1 : Rahatlamış, endişesiz

2 : Çok az endişeli

3 : Az endişeli

4 : Biraz endişeli

5 : Çok endişeli

5.2. DFT-DMFT İNDEKSLERİ HESAPLANMASI

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda yapılan klinik muayene sonucu çocukların daimi dişleri için; çürük, eksik ve dolgulu diş sayıları belirlenerek DMFT indeksi; süt dişleri için ise dolgulu ve çürük diş sayıları belirlenerek dft indeksleri hesaplanmıştır.

5.3. TÜKÜRÜK TOPLAMA PROSEDÜRÜ

Bir pedodontist tarafından diş muayeneleri yapılan çocuklardan toplanan tükürük örnekleri Temel Tıp Bilimleri Biyokimya Bilim Dalı'nda analizleri yapılana kadar -20 °C'de saklanmıştır. Toplanan tükürük örneklerinde nitrik oksit değerlerine bakılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak Graph Pad 4.0 programı kullanılarak, dağılıma uygun ikili karşılaştırma ve korelasyon testleri ile değerlendirilmiştir. Böylece süt ve sürekli dişlenme dönemindeki çocukların dental bulguları ile tükürük nitrik oksit değerleri ve dental muayene ortamının yaratmış olduğu stres ile nitrik oksit değerleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Süt dişlenme dönemi için; 5-7 yaş arası Pedodonti Anabilim Dalı'na başvuran, henüz tedaviye başlanmamış, sistemik hastalığı bulunmayan, son bir ay içinde antibiyotik kullanmamış olmak, süt dişlenme döneminde olmak

- Karışık dişlenme dönemi için; 9-11 yaş arası Pedodonti Anabilim Dalı'na başvuran, henüz tedaviye başlanmamış, sistemik hastalığı bulunmayan, son bir ay içinde antibiyotik kullanmamış olmak, daimi dişlenme döneminde olmak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışmaya alınmama kriteri olarak; sistemik hastalığı bulunması, süt veya sürekli dişlenme döneminde olmamak

- Çalışmadan çıkarılma kriteri olarak; Tükürük toplama işleme sırasında tükürük vermekten vazgeçmek

- Anket sorularını cevaplamayı reddetmek

5.4. ARAŞTIRILAN PARAMETRELER İÇİN KULLANILAN TAYIN YÖNTEMLERİ

5.4.1. Tükürük Akış Hızı Ölçümü

Tükürük örneklerinde tükürük akış hızı tükürük toplama hacmi ve tükürük toplama süresi kullanılarak dakikada toplanan tükürük hacmi (ml) olarak hesaplanmıştır.

5.4.2. Laktoferrin Tayini

Tükürükteki laktoferrin düzeyleri ELISA yöntemi ile laktoferrine spesifik poliklonal antikor kullanılarak ticari kit ile ölçülmüştür (Katalog No: EL 2011-1 AssayMax Human Lactoferrin ELISA KIT 96 Test ASSAYPRO). Mikroplate laktoferrine spesifik poliklonal antikor ile kaplanmıştır. Standart ve örneklerdeki laktoferrin immobilize antikor ve laktoferrine spesifik biyotinlenmiş bir poliklonal antikor arasında tutulur ve streptavidin-peroksidaz konjugatı tarafından tanınır. Daha sonra tüm bağlanmamış materyal yıkanarak uzaklaştırılır ve bir peroksidaz enzim substratı ilave edilir. Renk oluşumu hidroklorik asit ilavesiyle durdurulur ve rengin yoğunluğu ölçülerek değerlendirilir. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edilir.

5.4.3. α -Amilaz Tayini

α -Amilaz Tayini ticari kit kullanılarak yapılmıştır (Catalog No:1-1902 Salivary Alpha-amylase kinetic Research, SALIMETRICS). Bu metotta kromojenik substrat olarak 2-kloro-p-nitrofenol bağı maltotrioz kullanılmaktadır. α -Amilazın bu substrata enzimatik olarak etkimesi sonucu açığa çıkan 2-kloro-p-nitrofenolden kaynaklanan rengin absorbansı 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür. Örnekteki α -amilaz aktivitesi 405 nm'de artan absorbans ile doğru orantılıdır.

5.4.4. Kortizol Tayini

Tükürükteki kortizol değerleri EIA (Enzim Immun Assay) yöntemiyle ticari kit kullanılarak değerlendirilmiştir (Catalog No:1-3102 Salivary ER Cortisol EIA Kit Diagnostic ,SALIMETRICS). Bu metotta kortizola spesifik monoklonal antikorlarla kaplanmış bir mikropate bulunmaktadır. Standart ve örneklerdeki kortizol, antikor bağlanma bölgelerine bağlanmak için kortizola bağı horsedish peroksidaz yarışma halindedir. İnkübasyon sonrası bağlanmamış komponentler yıkanır. Bağlı kortizol peroksidaz, peroksidaz enziminin tetrametilbenzidin ile reaksiyonu ile ölçülür. Bu reaksiyon mavi bir renk oluşturur. Reaksiyonun sülfirik asitle durdurulmasından sonra sarı renk oluşur. 450 nm'de absorbans ölçümleri yapılır. Tayin edilen kortizol peroksidaz miktarı rengin yoğunluğu ile doğru orantılıdır, örneklerde mevcut olan kortizol ile ise ters orantılıdır.

6. BULGULAR

Çalışmaya katılan çocuklara ait demografik veriler Tablo 1' de verilmiştir. Çocukların Frankl Davranış Skalası sonuçları Tablo 2'de, Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MCDAS, modified child dental anxiety scale) sonuçları ise Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Çocuklara Ait Demografik Veriler

Demografik Veriler		
Çocukların Yaş Aralığı		5-11
Çocukların Cinsiyeti	Kız	%60 (n=30)
	Erkek	%40 (n=20)
Ebeveyn Gelir Düzeyi	Düşük	%64 (n=32)
	Orta	%36 (n=18)
Ebeveyn Eğitim Durumu	İlkokul	%42 (n=21)
	Lise	%34 (n=17)
	Üniversite	%24 (n=12)

Çalışmaya katılan çocukların dental işlemler sırasında ve öncesinde korku durumlarını değerlendirebilmek adına doldurmaları istenen formda bulunan Frankl Davranış Skalası sonuçları aşağıdaki Tablo 2' te gösterilmiştir. Frankl Davranış Skalası sonuçlarına göre kategori 1 (kesin negatif) %10, kategori 2 (negatif) % 68, kategori 3 (pozitif) %22, kategori 4 (kesin pozitif) ise %0 oranlarındadır.

Tablo 2: Çalışmaya Katılan Çocukların Franklin Davranış Skalası Sonuçları

	Yüzde
1 = Tedaviyi reddeden korkan, şiddetle ağlayan, belirgin bir negatiflik ortaya koyan çocuk	% 10 (n=5)
2 =Tedaviyi kabul etmeye gönülsüz ve belirgin olmamakla beraber negatif tutum belirtisi olan çocuk	% 68 (n=34)
3 = Tedaviyi kabul eden ama ihtiyatlı, Dişhekimine itaat etmeye razı ancak bazı şüpheleri olan çocuk	% 22 (n=11)
4 = Dişhekimiyi iyi bir anlaşma içinde ve dental işlemlerle ilgili çocuk	0

Tablo 3: Modifiye Dental Anksiyete Skalası (MCDAS, modified child dental anxiety scale) Sonuçları

	Dişhek. giderken	Dişleri muayene edilirken	Detertraj yapılırken	Dişetine enjeksiyon yapılırken	Dolgu yapılırken	Diş çekilirken	Tedavi İçin uyutulurken	Uyutulmadan Gaz ve Havayla rahatlatılırken
Endişesiz	%40 (n=20)	%26 (n=13)	%12 (n=6)	%8 (n=4)	%20 (n=10)	%10 (n=5)	%26 (n=13)	%22 (n=11)
Çok az endişeli	%34 (n=17)	%34 (n=17)	%18 (n=9)	%20 (n=10)	%14 (n=7)	%12 (n=6)	%12 (n=6)	%36 (n=18)
Az endişeli	%20 (n=10)	%22 (n=11)	%40 (n=20)	%14 (n=7)	%40 (n=20)	%38 (n=19)	%22 (n=11)	%20 (n=10)
Biraz endişeli	0	%12 (n=6)	%10 (n=5)	%28 (n=14)	%20 (n=10)	%20 (n=10)	%18 (n=9)	%16 (n=8)
Çok endişeli	%6 (n=3)	%4 (n=2)	%20 (n=10)	%30 (n=15)	%6 (n=3)	%20 (n=10)	%20 (n=10)	%6 (n=3)

Çalışmaya katılan çocukların tükürük akış hızı ve DMFT-dft indekslerinin ortalama değerleri ile beraber en yüksek ve en düşük değerleri Tablo 4' de verilmiştir. Çocukların tükürük akış hızı ortalaması 0.57 ± 0.34 ml/dk, DMFT-dft indeksleri ortalaması ise 7.56 ± 4.29 olarak bulunmuştur.

Tablo 4:Çalışmaya katılan çocukların tükürük akış hızı ve DMFT-dft indeksinin ortalama, en düşük ve en yüksek değerleri

	Tükürük Akış Hızı ml/dk (n=50)	DMFT-dft (n=50)
Ortalama±Standart Sapma	0,57±0,34	7,56±4,29
En düşük	0	0
En yüksek	1,5	17

Tablo 5’de çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinin eğitim düzeylerine göre DMFT- dft değerleri verilmiştir. Buna göre ilkokul, lise ve üniversite mezunu velilerin çocuklarının DMFT-dft değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 5: Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinin eğitim durumlarına göre DMFT-dft indeksleri

	Ebeveyn Eğitim durumu			
	İlkokul Mezunu	Lise Mezunu	Üniversite Mezunu	P Anova
DMFT-dft	7.95±3.96	7.5±5.04	6.91±3.86	NS

Tablo 6’de çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinin gelir düzeylerine göre DMFT- dft değerleri verilmiştir. Buna göre düşük gelir düzeyine sahip ebeveynlerin çocuklarının DMFT-dft değerleri orta gelir düzeyine sahip olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 6: Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinin gelir düzeylerine göre DMFT- dft indeksleri

	Ebeveyn Gelir Düzeyi		
	Düşük Gelir	Orta Gelir	P t test
DMFT-dft	8.42±3.87	5.88±4.68	0.04

Çalışmaya katılan çocukların tükürük kortizol, amilaz ve laktoferrin ortalama değerleri ile beraber en düşük ve en yüksek değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Çalışmaya katılan kız ve erkek çocukların TAH, DMFT-dft indeksleri ile tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerleri Tablo 6’da verilmiş olup, kızlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 7: Çalışmaya katılan çocukların Tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin ortalama, en düşük ve en yüksek değerleri

	Kortizol n=50	Amilaz n=50	Laktoferrin n=50
Ortalama+Standart Sapma	0,64±0,22	57,37±30,33	8,93±3,75
En düşük	0,25	22,30	3,73
En yüksek	0,99	123,3	16,26

Tablo 8:Çalışmaya katılan kız ve erkek çocukların TAH, DMFT-dmf indeksleri ile tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerleri

	Kız (N=30)	Erkek (N=20)	P Student t test
TAH	0,53±0,35	0,63±0,34	NS
DMFT-dft	7,87±4,31	7,1±4,33	NS
Kortizol	0,65±0,23	0,62±0,21	NS
Amilaz	58,05±32,62	56,35±27,32	NS
Laktoferrin	8,97±3,54	8,87±4,16	NS

Kız ve erkek çocuklar arasında incelenen parametreler açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05) NS: Anlamsız

Frankl Davranış Skalasına göre çalışmaya katılan kız ve erkek çocukların TAH, DMFT-dft indeksleri ile e tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerlerinin karşılaştırılma sonuçları Tablo 9’de verilmiştir. Frankl 1,2 ve 3 skalasına göre tükürük parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 9:Frankl 1, 2 ve 3 davranış skalası sonuçlarına göre çalışmaya katılan çocukların TAH, DMFT-dmf indeksleri ve tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerleri

	Frankl 1	Frankl 2	Frankl 3	P Anova
TAH	0,65±0,3	0,55±0,31	0,58±0,47	NS
DMFT-dft	5±3,74	7,56±4,46	8,8±3,47	NS
Kortizol	0,56±0,22	0,63±0,23	0,72±0,19	NS
Amilaz	42,98±17,68	60,13±30,70	57,05±32,71	NS
Laktoferrin	6,91±4,63	8,88±3,63	9,83±3,86	NS

Frankl davranış skalasına göre kesin pozitif (Frankl 4) grubuna giren çocuk bulunmadığı için tabloya dahil edilmemiştir. İncelenen parametreler Frankl davranış skalasına göre sınıflandırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05) NS: Anlamsız

İncelenen parametreler arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 10’da verilmiştir, Buna göre DMFT-dft değerleri ile tükürük kortizol, α -amilaz ve laktoferrin değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,882$, $r=0,884$, $r=0,890$; $p< 0,05$) bulunmaktadır, Ayrıca tükürük kortizol ve amilaz ($r=0,884$, $p< 0,05$), kortizol ve laktoferrin arasında ($r=0,810$, $p< 0,05$) ile amilaz ve laktoferrin arasında ($r=0,820$, $p< 0,05$) anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Tablo 10: İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayıları (r değerleri)

	TAH	DMFT-dft	Kortizol	Amilaz	Laktoferrin	yaş
TAH		-0,106	-0,035	-0,163	-0,094	-0,155
DMFT-dft			0,882*	0,884*	0,890*	-0,043
Kortizol	-0,035	0,882*		0,849*	0,810*	0,164
Amilaz	-0,163	0,884*	0,849*		0,820*	0,051
Laktoferrin	-0,094	0,890*	0,810*	0,820*		-0,098
Yaş	-0,155	-0,043	0,164	0,051	-0,098	

* $p<0,05$

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diş hekimi korkusu, gerçek veya etkin bir tehlikeye karşı bir tepki ve genellikle, uyarıcı kolay bir şekilde tanımlanan, dış kaynaklı bir tehlike olarak özetlenebilir. Bu hoş olmayan fizyolojik duygular, tehlike geçtiğinde ortadan kalkmaktadır. Anksiyete ise yalnızca hasta tarafından hissedilen kişisel bir duygudur. Tehlike olsun ya da olmasın tehdit oluşturan durumlarla ilişkili hoş olmayan duyguların birleşmesi olarak tanımlanabilir. Diş hekimi anksiyetesi ise genel anksiyeteden daha spesifik ve önemli olup, kötü diş hekimi deneyimlerine karşı ortaya çıkan bir reaksiyondur. Diş hekimi korkusu ve anksiyete geniş popülasyonları etkileyen bir problemdir. Dental bakım ve tedavilerden kaçınma sebebiyle hastanın ağız sağlığını olumsuz yönde etkileyen ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Diş hekimi ve diş tedavisinden kaynaklanan anksiyete hemen her çocukta karşılaşılan bir sorundur. Çocuklarda diş hekimi korkusu hasta yönlendirilmesi bakımından sorun oluşturmaktadır. Çocuğun daha önce görmediği, diş hekimliğine ait aletler, bunların sesleri, uygulanan tedavi yöntemleri, diş çekimi, bunlarla ilgili ağrı ve acı duyma korkusu ve klinikteki yabancı personel veya daha önceden yaşadığı tıbbi ve diş hekimi deneyimlerine bağlı olarak beyaz önlük, iğne gibi bilinen objeler çocuğu duygusal yönde kötü etkilemektedir. Geçmişte olumsuz diş hekimi deneyimi yaşayan çocukların yaşamayanlara oranla daha korkulu ve kaygılı olacakları bir gerçektir. Diş hekimlerinin korkulu olan hasta grubunu en erken zamanda tanımlamaları ve özel ilgi gerektiren hastaları belirlemeleri önem taşımaktadır. Bu nedenle diş hekimi korkusunun değerlendirilmesi için bir çok metod geliştirilmiştir. Yaşları küçük hasta gruplarında kullanılabilen en yaygın yöntem olarak projektif teknikler ön plana çıkmıştır. Bu teknik ile bilinçsizce gizlenen duygular hakkında fikir elde edilebilir. Bu tip hastaların anksiyete düzeyini saptamak, onlara bu durumlarına uygun olarak yaklaşmak, hatta dental anksiyetelerine karşı bir kontrol programı ve tıbbi yöntemleri uygulamak hastanın tedavi ile ilgili tecrübelerini dolayısıyla dental sağlığını olumlu etkileyecektir (Freeman, 1985; Hosey, 1995; Chapman, 1999; Savranoglu, 2003; Alçalar ve ark., 2013).

Çalışmamıza katılan çocuklar Franklin Davranış Skalası sonuçlarına göre en fazla oranda (%68) tedaviyi kabul etmeye gönülsüz ve belirgin olmamakla beraber negatif tutum belirtisi içindeydiler. MCDAS sklasına sonuçlarına göre, çocukların büyük oranda (% 40) diş hekimine giderken endişesiz oldukları, detertraj, dolgu ve diş çekimi işlemleri sırasında az endişe duydukları bulunmuştur. Ancak çocuklar Frankl Davranış Skalasına göre kategorize edildiğinde TAH, DMFT-dft indeksleri ile tükürük kortizol, α amilaz ve laktoferrin değerleri arasında farklılık bulunmaması çocukların bu tutumlarının incelediğimiz parametreler açısından ağız diş sağlıkları ile ilişkili olmadığını gösterebilir.

Çalışmamızda dental muayene sonrası elde edilen veriler ışığında çocukların çürük, kayıp ve dolgulu diş sayıları kullanılarak hesaplanan DMFT-dft indeksleri çocukların ebeveynlerinin eğitim durumlarına göre değişiklik göstermemiştir. Dolayısıyla ebeveyn eğitiminin bu çalışmada çocukların DMFT-dft düzeyini etkilemediği görülmüştür. Bu sonuçla uyumlu çalışmalar olduğu gibi (Saied-Moallemi ve ark.,2007; Wierzbicha ve ark.,2002), uyumlu olmayan çalışmalar da yayınlanmıştır (Ahmed ve ark., 2007). Namal ve ark. (2009) annelerin eğitim düzeyinin bu çalışmada çocukların DMFT düzeyini etkilemediği bildirmiştir. Ancak çalışmamızda ebeveynler gelir düzeylerine göre orta ve düşük gelir düzeyine sahip olanlar şeklinde ayrıldıklarında, düşük gelir düzeyine sahip olan ebeveynlerin çocuklarının daha yüksek DMFT-dft indeksine sahip olduğu bulunmuştur. Sosyo-ekonomik faktörlerin DMFT indeksini önemli ölçüde etkilediği bilinmekte olup, birçok araştırma bu sonucu göstermektedir. DMFT değerlerinin sosyoekonomik faktörlerin iyileşmesi ve şehirleşme oranının artışı gibi faktörlerle ilişkili bulunmuştur (Yazıcıoğlu ve ark.,1987; Miura ve ark.,1997).

Çalışmamızda çocuklardan alınan tükürük örneklerinde TAH, laktoferrin, alfa amilaz ve kortizol düzeyleri ölçülmüştür. İncelenen bu parametreler kız ve erkek çocuklar arasında bir farklılık göstermemiştir. Çalışmamızın önemli bir bulgusu tükürük laktoferrin, kortizol ve α -amilaz düzeyleri ile DMFT-dft sonuçları arasında anlamlı derecede korelasyonlar bulunmasıdır.

Tükürük ağız ve diş sağlığının sürdürülmesi ve özellikle mikroorganizmaların zararlı etkilerinden korunmada büyük önem taşır. Tükürük,

kandan diş etleri vasıtasıyla ağıza sızabilen veya tükürük bezlerinde sentezlenen bazı antimikrobiyal ajanlar içermekte ve bunlardan laktoferrin hem tükürükten hem de diş eti sıvısından kaynaklanabilir. Ayrıca oral kaviteye giren başta polimorfonükleer lökositler olmak üzere fagositik hücreler de önemli miktarda myeloperoksidaz, lizozim ve laktoferrin salgılayarak tükürüğün antimikrobiyal protein içeriğine katkıda bulunmaktadır (Gürten,2005; Erten,2005;Emekli ve Yarat,2008). Tükürük dahil çeşitli vücut sıvılarında bulunan, demir bağlayan bir glikoprotein olan laktoferrin oral kavitede virüs, bakteri gibi patojenlerle direkt temasa geçip organizmayı enfeksiyondan korur. Laktoferrin ağız mukozasında patojenlerle karşılaşmada ilk savunma hattında yer alır (Farnaud ve Evans, 2003; Berlutti ve ark., 2004;; Drobni ve ark., 2004; Taylor, 2014). Tükürük sekresyon hızlarındaki ve diş eti sağlığındaki bireysel farklılıklar nedeniyle tükürük antimikrobiyal faktörleri bireysel farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda tükürük laktoferrin düzeyleri ile DMFT-dft sonuçları arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikte Felizardo ve ark. (2010) Brazilya’da 12 yaşındaki okul çocuklarında yaptıkları çalışmada çocukların %58.8 inin çürüğü bulunmadığını % 63.3’ünün ise çürük deneyimi sergilediklerini ve laktoferrin konsantrasyonunun hem DMFT hem de restore dişlerle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Sikorska ve ark. (2002) 15 yaşındaki çocuklarda tükürük laktoferrin düzeylerini incelemişler ve çürük yüzey indeksi ile tükürük laktoferrin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Tükürükteki savunma faktörlerinden biri olan laktoferrinin direkt bakteriyostatik etkisi sadece demiri bağlayarak bakteriyi büyümesi için gerekli en önemli elemandan yoksun bırakmasına değil aynı zamanda bakterinin diş membranına zarar vermesi, maktrofaalarda nitrik oksit oluşturmasına dayanmaktadır (Sikorska ve ark.,2002).

α -Amilaz nişastanın sindirimini sağlayan yine tükürükte bulunan bir enzimdir ve kortizol gibi stresle yakından ilgilidir . Tükürük α -amilazının sindirim fonksiyonundaki rolünün yanı sıra ağızda bakterilerle savaşma özelliğinin olduğu da gösterilmiştir. Tükürükteki yüksek α -Amilaz konsantrasyonunun ağız sağlığı olumlu yönde etkilediği ve hem fiziksel hem de fizyolojik stres durumlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Scannapieco ve ark.,1993; Nater ve ark., 2007). Çalışmamızda tükürük α -amilazının DMFT-dft sonuçları ile güçlü ve anlamlı derecede korele

olduğu bulunmuştur. α - Amilazın plak oluşumunda rol oynayabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan önceki çalışmalarda α –amilazın enamel pelisitinin bir bileşeni olarak gösterilmiştir ve bakterilerin diş yüzeyine adezyonu için bir reseptör gibi davranabileceği öne sürülmüştür (Kraus ve ark., 1973). α – Amilaz immunokimyasal, enzimatik ve elektroforetik metodlarla da dental plakta belirlenmiştir (Birkled ve Skude, 1978). Ayrıca bu enzimin çeşitli oral streptokok türleri ile de etkileşimde olduğu gösterilmiştir (Scannapieco ve ark., 1993).

Tükürük toplanması, çocuklardan kan alınmasına göre daha kolay ve invaziv olmayan bir işlemdir. Tükürük kortizol ölçümü stressiz toplama ve çalışma koşullarından dolayı özellikle saha çalışmaları, geniş kohort araştırmalar ve çocuklarda yapılan çalışmalarda büyük kolaylık sağlayabilmektedir. Kan ile arasındaki korelasyon da göz önünde bulundurulduğunda tükürük, serbest kortizol ölçümlerinde kana alternatif olarak kullanılabilir. Çalışmamızda dental muayene ortamının yaratmış olduğu stresin değerlendirilmesi amacıyla çocuklardan alınan tükürük örneklerinde kortizol düzeyleri incelenmiştir. Çocukların tükürük kortizol düzeyleri ile Frankl Davranış skalasına göre belirlenen durumları arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Önceki bazı çalışmalarda stres, anksiyete ve tükürük kortizol miktarları arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Shah ve ark., 2009). Krueger ve ark. (2005) yüksek anksiyeteye sahip hastaların tükürük kortizol düzeylerinin de yüksek olduğunu bildirmiştir. Brand (1999) ve Sadi ve ark. (2013) ise tükürük kortizol düzeyleri ile hastanın anksiyete düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulmamıştır. Ancak çalışmamızda tükürük kortizol düzeyleri ile DMFT-dft indeksleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak tükürük kortizolü ile α -amilaz değerleri arasında ve amilaz ile laktoferrin arasında anlamlı pozitif korelasyon tesbit edilmiştir.

Otonom sinir sistemi aktive olduğunda, adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salınımını gerçekleştirir. Norepinefrinin tükürük α -amilazının parotis ve submandibular tükürük bezlerinden sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Sadi ve ark., 2013). Tükürükteki α -amilazın otonom sinir sistem aktivitesini yansıttığı ve ölçümünün de otonom sinir sistem aktivitesinin serumda katekolaminlerin ölçümü ile kıyaslandığında non invaziv bir ölçüm şekli olduğu gösterilmiştir. Tükürükteki α -

amilazın egzersiz, soğuga maruziyet, hipertansiyon ve fizyolojik stres gibi durumlarda arttığı gösterilmiştir (Shah ve ark., 2009). Kortizol ise hipotalmik-hipofiz-adrenal eksen aktivasyonunu takiben adrenal korteksten tükürük dahil tüm vücut sıvılarına salgılanır (Brand, 1999; Sadi ve ark., 2013).

Tükürük kortizolünün stres ve aksiyeteye cevap olarak arttığı gösterilmiştir. Tükürük kortizolünün dental tedavi öncesinde de arttığı gösterilmiştir (Schafer ve ark., 2014). Kortizol ve amilazın sirkadyen bir ritmi vardır. Çalışmamızda ise Frankl Davranış Skalası ile korele olmamakla beraber tükürükte kortizol ve α -amilaz miktarları arasında pozitif güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgu her iki parametrenin de strese bağlı olarak artmasından kaynaklanabilir. Frankl Davranış Skalası ile tükürük kortizol ve α -amilazı arasında korelasyon bulunmaması stresin belirlenmesinde kullandığımız ölçüm yöntemine bağlı olabilir. Diğer çalışmalarda dental anksiyeteyi ölçmek için genelde 1969'da Norman Corah tarafından açıklanan Dental Anxiety Skalası (DAS) ölçüm yöntemi uygulanmıştır (Sadi ve ark., 2013). Brand (1999) DAS ve Visual Analogue Skalası (VAS) kullanarak dental tedavi öncesi dental anksiyete ile kortizol sekresyonu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve tükürük kortizolünün VAS ya da DAS ile korele olmadığını bildirmiştir.

Santos ve ark. (2012) sağlıklı ve global gelişme geriliği olan dental tedavi öncesinde çocuklarda tükürük α -amilazının arttığını ama tükürük kortizolünün değişmediğini bildirmiş ve bu durumu stres sisteminin iki dalı arasındaki dengesizlik olarak değerlendirmiştir. Tükürükte α -amilaz ve kortizol asimetrisi diğer bazı hastalık ve davranış durumlarında da bildirilmiş olup durumun stres uyaranlarının tipine ve yoğunluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Örneğin van Stegeren ve ark. (2008) tükürük α -amilazının hem fizyolojik hem de fiziksel görevlerde arttığını kortizolün ise sadece fiziksel görevlerde arttığını bildirmiştir. Tükürük α -amilazının ve kortizolünün anksiyete ile korelasyonunu inceleyen daha önceki yapılan çalışmalarda da iki belirtecin yanıtları arasındaki fark belirtilmiştir. Bu çalışmalarda anksiyete artmış tükürük α -amilazı ile koreleydi ama tükürük kortizolü ile korele değildi (van Veen ve ark., 2008). Santos ve ark (2012) bu durumun HPA-eksenine göre santral sinir sistemi aktivitesindeki artış ile açıklanabileceğini bildirmiştir.

Çalışmamızın bulgularına göre tükürükte kortizol, amilaz ve laktoferrin miktarları DMFT-dft indeksleri ile anlamlı ve güçlü korelasyon göstermekteydi. Bu bulgular bu parametrelerin ağız diş sağlığını yansıtabilme potansiyellerini ortaya koymakla beraber özellikle tükürük amilaz ve kortizolünün dental anksiyeteyi gösterme amaçlı kullanılabilirliğinin ispatlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

- Ahmed NA, Astran AN, Skaug N, Peterson PE. Dental caries prevalence and risk factors among 12-year old schoolchildren from Baghdad, Iraq: a post-war survey. *Int Dent J.* 2007; 57(1):36-44.
- Alçalar N, Köseoğlu B.G, Bahadır G. Diş Hekimliği Uygulamalarına İlişkin Bilişler Ölçeği-Dbö:Üniversite Öğrencilerinde Geçerlilik Ve Güvenirlik Çalışması. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2013; 21(3)293-298.
- Alturfan EI. Tükürükte Kortizol Ölçümü. *Dental Klinik.*2013; 5:74-75.
- Berge MT, Veerkamp JSJ, Hoogstraten J. Childhood dental fear in the Netherlands: prevalence and normative data. *Comm Dent Or Epidemiol.* 2002; 30. 101-107.
- Berlutti F, Ajello M, Bosso P, Morea C, Petrucca A, Antonini G, Valenti P.Both lactoferrin and iron influence aggregation and biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Biometals Jun.*2004; 17(3):271-278.
- Birkhed D, Skude G. Relation of amylase to starch and Lycasin metabolism in human dental plaque in vitro. *Scand J Dent Res.* 1978;86(4):248-258.
- Brand HS.Anxiety and cortisol excretion correlate prior to dental treatment. *International Dent J.* 1999;49, 330–336.
- Brand HS, Ligtenberg AJ, Veerman EC. Saliva and wound healing. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:52-60.
- Brock JH. The physiology of lactoferrin. *Biochemistry and Cell Biology.* 2002; 80: 1-6.
- Buchanan H, Niven N. Validation of a Facial Image Scale to asses chield dental anxiety. *Int JPaediat D.* 2002; 12: 47-52
- Chapman HR, Kirby-Turner NC. Dental Fear in children- a proposed model. *Br Dent J.* 1999; 187:820-27.
- Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol.* 2009; 200 (1), 3-22.
- Dorn, LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol: Analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44(pt3): 281-284.
- Drobni P, Naslund J, Evander M. Lactoferrin inhibits human papillomavirus binding and uptake in vitro. *Antiviral Res.* 2004; 64: 63-68.

- Emekli N, Yarat A. Tükürük Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Biyokimyası. 2008; 5-32, 211-224.
- Erten H. Tükürüğün Ağız ve Diş Sağlığı Açısından Önemi ve Koruyucu Fonksiyonları. Gazi Üniversitesi Diş Hek Fak Derg. 2005;20 (1): 61-65.
- Farnaud S, Evans R: Lactoferrin a multifunctional protein with antimicrobial properties. Mol Immunol. 2003;40: 395-405.
- Felizardo KR, Gonçalves RB, Schwarcz WD, Poli-Frederico RC, Maciel SM, de Andrade FB. An evaluation of the expression profiles of salivary proteins lactoferrin and lysozyme and their association with caries experience and activity. Rev Odonto Ciênc. 2010;25(4):344-349.
- Fisher SZ, Govindasamy L, Tu C, Agbandje-McKenna M, Silverman DN, Rajaniemi HJ, McKenna R. Structure of human salivary α -amylase crystallized in a C-centered monoclinic space group. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 2006; 62 (Pt 2): 88-93.
- Folayan MO, Adekoya-Sofowara CA, Otuyemi OD, Ufomata D. Parenteral anxiety as a possible predisposing factor to child dental anxiety in patients seen in a suburban dental hospital in Nigeria. International Journal of Paediatric Dentistry. 2002; 12: 255-259.
- Freeman RE. Dental anxiety; a multifactorial aetiology. British D J. 1985; 159: 406-406.
- Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, De Palo EF. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. Clin Biochem. 2009; 42: 1205-1217.
- Greenspan FS, Gardner DG. Lange Basic and Clinical Endocrinology. Edition 7, 2004; Mc Graw Hill, USA
- Gürten V. Tükürük Biyokimyası, İşlevleri ve Ağız Sağlığı Açısından Önemi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bitirme Tezi, İzmir. 2005 (Danışman: Doç. Dr. Ferhat G. SAĞIN)
- Hara AT, Zero DT. The potential of saliva in protecting against dental erosion. Monogr Oral Sci. 2014;25:197-205.
- Harris CJ, Harris IR. An overview of dental care for the young patient: 3. treatment measures. Dent Update. 1998; 152-158.

Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary Cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuro Endocrinol.* 2009;34:163-171.

Hosey MT. Anxious Children: Coping in Dental Practice. *Dent Update.* 1995; 210-214.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-169.

Kisby L. Behaviour Management in Pedodontics. *Clin Oral Pediatrics.* 1981; 213-223.

Krueger T, Heller H, Hauffa B, Haake P, Exton M, Schedlowski M. The dental anxiety scale and effects of dental fear on salivary cortisol. *Percept Mot Skills.* 2005;100:109-117.

Kraus FW, Orstavik D, Hurst DC, Cook CH. The acquired pellicle: variability and subject-dependence of specific proteins. *J Oral Pathol.* 1973;2(3):165-73.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology.* Saunders. 2008; Edition 11. Philadelphia, USA

Kvale G, Berg E, Raadal M. The ability of Corah's Dental Anxiety Scale and Spielberger's State Anxiety Inventory to distinguish between fearful and regular Norwegian dental patients. *Acta Odont Scandinav.* 1998; 56; 105-109.

Legrand D, Pierce A, Ellass E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J. Lactoferrin structure and functions. *Adv Exp Med Biol.* 2008;606: 163-194.

Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav.* 2007; 30;90(1):43-53.

Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary diagnostics: a brief review. *ISRN Dent.* 2014; 29.

Miura H, Araki Y, Haraguchi K, Arai Y, Umenai T. Socioeconomic factors and dental caries in developing countries: a crossnational study. *Social Science & Medicine.* 1997; 44 (2): 269-272.

Morgan Ct, *Psikolojiye Giriş*, 8. Baskı, Ankara: Hacettepe Üniv. Yayınları., Metaksan Ltd., 1991, 60-61, 72-80, 223-229.

Motohashi M, Yamada H, Genkai F, Kato H, Imai T, Sato S, Sugaya A, Maeno M. Employing dmft score as a risk predictor for caries development in the permanent teeth in Japanese primary school girls. *J Oral Sci.* 2006;48(4):233-237.

- Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*.2009;34(4): 486-496.
- Nater UM, Rohleder, N, Schlotz, W., et al. Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(4): 392-401.
- Namal N, Ertem-Vehid H, Vehid S, Can G. Altı-On İki Yaş Grubu Çocukların Diş Sağlığını Etkileyen Anneye Ait Faktörlerin Araştırılması. *Çocuk Dergisi*. 2009; 9(3):123-126.
- Neverline PO, Johnssen TB. Optimism-pessimism dimension and dental anxiety in children aged 10-12 years. *Comm Dent Oral Epidemiol*. 1991; 19: 342-346.
- Paretz B. Relaxation and Hypnosis in Pediatric Dental Patients. *J Clin Pediatric Dent*.1996; 20:9: 205-207.
- Peretz B, Efrat J. Dental anxiety among young adolescent patients in Israel. *Int J Paediatric Dent*. 2002; 10: 126-132.
- Parkin SF. The assessment of two dental anxiety rating scales for children. *J Dent Children*. 1986; 269-272.
- Proctor GB, Carpenter GH. Salivary secretion: mechanism and neural regulation. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:14-29.
- Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary*. 2012; 15(1):64-70.
- Raitio M, Pienihäkkinen K, Scheinin A. Assessment of single risk indicators in relation to caries increment in adolescents. *Acta Odontol Scand*. 1996;54(2):113-117.
- Sadi H, Finkelman M, Rosenberg M. Salivary Cortisol, Salivary Alpha Amylase, and the Dental Anxiety Scale. *Anesth Prog*. 2013; 60:46.
- Saied-Moallemi Z, Murtomaa H, Tehranchi A, Virtanen JI. Oral health behavior of Iranian mothers and their 9-year/old children. *Oral Health Prev Dent*. 2007; 5(4):263-269.
- Santos MJP, Bernabe DG, Nakamune ACMS, Perri SHVP, Coelho A' vila de Aguiar SMH, Oliveira SHP. Salivary alpha amylase and cortisol levels in children with global developmental delay and their relation with the expectation of dental care and behavior during the intervention. *Res Developmental Disabilities*. 2012; 33:499–505.

Savranoglu S.Çocuklarda Dental anksiyetenin Farklı Skalalarla Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. Bitirme Tezi. Danışman: Doç.Dr.Özant Önçağ. Ege Üniversitesi. Dişhek.Fak.2003,İzmir.

Scannapieco FA, Torres G, Levine MJ. Salivary alpha-amylase: role in dental plaque and caries formation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(3-4):301-307.

Shah B, Ashok L, Sujatha G. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2009;20:288–292.

Schafer CA, Schafer JJ, Yakob M, Lima P, Camargo P, Wong DT. Saliva diagnostics: utilizing oral fluids to determine health status. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:88-98.

Sikorska M H J , Mielnik-Blaszczak M, Kapec´ E. The relationship between the levels of SigA, lactoferrin and proteinase inhibitor in saliva and permanent dentition caries in 15-year-olds. *Oral Microbiology Immunology.* 2002; 17: 272–276.

Taylor JJ. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. *ISRN Inflamm.* 2014; 22;2014:593151.

Tenuvuo J, Grahn E, Lehtonen OP, Hyypa T, Karhuvaara L, Vilja P. Antimicrobial factors in saliva:ontology and relation to oral health.*J Dent Res.*1987; 66(2):475-479.

Tenovuo J, Lehtonen O, Aaltonen A, Vilja P, Touhimaa P. Antimicrobial factors in whole saliva of human infants. *Infection and Immunity.*1986;49-53.

Teraguchi S, Wakabayashi H, Kuwata H, Yamauchi K, Tamura Y: Protection against infections by oral lactoferrin: evaluation in animal models. *Biometals.* 2004;17(3):231-4.

van 't Hof W, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV, Ligtenberg AJ. Antimicrobial defense systems in saliva. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:40-51.

van Palenstein Helderma WH, Mikx FH, Van't Hof MA, Truin G, Kalsbeek H. The value of salivary bacterial counts as a supplement to past caries experience as caries predictor in children. *Eur J Oral Sci.* 2001; 109(5):312-315.

van Stegeren A H, Wolf O T, Kindt M. Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: Impact of sex. *Int J Psychophysiology.* 2008; 69, 33–40.

van Veen J F, van Vliet IM, Derijk RH, van Pelt J, Mertens B, Zitman FG. Elevated alpha-amylase but not cortisol in generalized social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33: 1313–1321.

Wei SHY. Managing the patient and parents in dental practice. In: *Pediatric Dentistry-Philadelphia: Lea & Febiger*, 1988: 164.

Wierzbicka M, Peterson PE, Szatko F, Dybizbanska E, Kalo I. Changing Oral health status and oral health behaviour of schoolchildren in Poland. *Community Dent Health* 2002; 19(4):243-50.

Wynn RL. *Clinical Pediatric Dentistry Protocols, Gen. Dent. The Journal of Pedodontics Inc.* 2nd Edition 1994-1995; 42: 116-117.

Yazıcıoğlu B, Yazıcıoğlu N, Bumin MA, Ulusoy M. Farklı iki sosyo-ekonomik düzeyde diş sağlığına ait karşılaştırmalı prevalans çalışması. *Ankara Üniversitesi Diş Hek Fak Derg.* 1987; 14 (2): 137-143.

Yıldırım S. Tükürükteki amilaz aktivitesine sigaranın etkileri. *İstanbul Üniversitesi Diş Hek Fak Derg.* 1993; 27(2) : 138-142.

9. ETİK KURUL ONAYI





T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu


PROJENİN ADI: Süt ve Karışık Dişlenme Dönemindeki Çocuklarda Tükürük Laktoferrin, Kortizol ve α -Amilaz Düzeylerinin Anksiyete İle İlişkisinin Değerlendirilmesi
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Doç. Dr. Ebru Işık ALTURFAN
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR: Betül ÖZTÜRK
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 06.01.2012 – 10

Sayın Doç. Dr. Ebru Işık ALTURFAN

10 protokol nolu "Süt ve Karışık Dişlenme Dönemindeki Çocuklarda Tükürük Laktoferrin, Kortizol ve α -Amilaz Düzeylerinin Anksiyete İle İlişkisinin Değerlendirilmesi" isimli projeniz Enstitümüzün ön değerlendirme komisyonunda incelenmiş ve araştırmanın Komisyonumuzun ön değerlendirme kriterlerine uygunluğuna karar verilmiştir.


Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG
Komisyon Başkanı


Doç. Dr. Ebru Işık ALTURFAN
Komisyon Başkan Yardımcısı


Prof. Dr. Serap AKYÜZ


Prof. Dr. Gül AYANOĞLU DÜLGER

Prof. Dr. Aysel PEHLİVAN

Prof. Dr. Refika ERSU

Doç. Dr. Oğuzhan DEYNELİ

Doç. Dr. Asım CİNGİ

Doç. Dr. Mustafa TAŞDEMİR


Yrd. Doç. Dr. Murat ÇEKİN


Öğr. Gör. Dr. Tolga GÜVEN

Marmara Üniversitesi Haydarpaşa Kampüsü
34688 Üsküdar İSTANBUL

0 (216) 414 44 23
0 (216) 414 44 23/12 (Faks)

saglikogrenci@marmara.edu.tr
http://saglik.marmara.edu.tr

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Betül	Soyadı	Korkmaz
Doğum Yeri	Erzurum	Doğum Tarihi	15/04/1987
Uyruğu	TC	Tel	0506 880 77 58
E-mail	betulkorkmaz87@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi	2010
Lise	Süleyman Nazif Yabancı Dil Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretmen	Söğütlü Çeşme İlköğretim Okulu	2010-2011
2.	Öğretmen	Yenimahalle İlköğretim Okulu	2011
3.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce			

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	50							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı		70	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin