

DİŞ HEKİMLİĞİ

Alanında Uluslararası alıŐmalar

Mart 2025

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. FATİH SARI

 SERÜVEN
YAYINEVİ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Mart 2025

ISBN • 978-625-5552-67-9

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.serüvenyayınevi.com

e-mail: serüvenyayınevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 42488

DİŞ HEKİMLİĞİ

ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. FATİH SARI

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

AĞIZ HASTALIKLARININ TANISINDA TÜKÜRÜK BİYOBELİRTEÇLERİ

S. Hülya ERTEN CAN, Aslı SİLKÜ—1

Bölüm 2

DİJİTAL DIŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN MATERYALLER

Muhammet FİDAN, İbrahim Erhan GELGÖR—31

Bölüm 3

TÜKÜRÜK BEZLERİNDE GÖRÜLEN BENİGN TÜMÖRLER

Şeyda ALKAN, Sedef KOTANLI, Mehmet Emin DOĞAN—47

Bölüm 4

ANTİREZORPTİF VE ANTİANJİYOGENİK İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI OSTEONEKROZ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tufan GÜZEL—63

Bölüm 5

VERTİKAL KÖK KIRIKLARINDA KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN ROLÜ

Ceren TURAN—81

Bölüm 6

ENDODONTİ-PERİODONTOLOJİ İLİŞKİSİ

Buket KORAL ÖZDEMİR—93

Bölüm 7

ROMATİZMAL HASTALIKLARIN ORAL MUKOZAYA VE TEMPORAMANDİBULAR EKLEME ETKİLERİ

İbrahim Burak YÜKSEL, Fatma ALTIPARMAK, Serkan BAHRİLLİ—113

Bölüm 8

GÜNÜMÜZÜN ZOR PROBLEMİ; HALİTOZİS DİŞ HEKİMLERİNİN ROLÜ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Merve DALDAL, Sümeyye ÇOŞKUN BAYBARS—141

Bölüm 9

REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİ

Mehmet Veysel KOTANLI, Mehmet Sinan DOĞAN, Ahmet AKAY—161

Bölüm 10

DENTAL İMPLANTLARIN KOMŞU DİŞLERİN PULPAL VE PERİODONTAL SAĞLIĞINA ETKİSİ

Helin KUŞSEVER, Cihan KÜDEN—173

Bölüm 11

KÖK KANAL TEDAVİSİ SONRASI DİŞ RESTORASYONLARINDA POST-CORE SİSTEMLERİNİN ROLÜ VE GELİŞEN TEKNOLOJİLER

Eren VAR, Cihan KÜDEN—193

Bölüm 12

SİMANLAR VE SİMANTASYON

İlker ÖZDEMİR—215

Bölüm 13

ODONTOJENİK ENFEKSİYONLARIN YAYILIMI

Dilber ÇELİK—235



Bölüm 1

AĞIZ HASTALIKLARININ TANISINDA TÜKÜRÜK BİYOBELİRTEÇLERİ

S. Hülya ERTEN CAN¹, Aşlı SİLKÜ²

1 Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Orcid No: 0000-0001-7823-7145

2 Arş. Gör., Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Orcid No: 0009-0009-1210-9867

GİRİŞ

Günümüzde tükürüğün, birçok sistemik hastalık, patolojik durum ve ağız hastalıklarının tanısındaki önemi giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Sadece diş çürükleri, periodontal hastalıklar ve oral kötü huylu lezyonlar gibi ağız hastalıklarının tespitinde değil, aynı zamanda birçok sistemik hastalığın tanısında da tükürük testleri kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, ilaç tespiti ve adli tıp alanlarında da tükürükten faydalanılmaktadır. Erken tanı, hastalıkların başarılı bir şekilde tedavi edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Demirbudak ve ark., 2010). Birçok vakada, hastalığın erken evrede teşhisi, etkili tedavi ve kontrol imkânı sunmaktadır. Ayrıca, ileride hastalanma riski taşıyan bireylerin, önceden yapılan testlerle tespit edilmesi ve bu kişilere gerekli önlemlerin alınması, koruyucu hekimlik uygulamaları için büyük bir fırsat sunmaktadır.

Hastalıkların tanısında, tedavi planlamasında ve izlenmesinde hastadan alınan anamnezden sonra birtakım testlerin yapılması gerekmektedir. Radyografi alınması, kan ve idrar tahlilleri, mikrobiyolojik testler gibi. En yaygın olarak ise rutin kan testleri istenmektedir.

Kan alma işlemi, hem sağlık çalışanları hem de hastalar için HIV, HBV gibi bulaşıcı hastalık riskleri taşımasının yanı sıra, birçok hasta grubu için rahatsızlık veren invaziv bir prosedürdür. Bu nedenle, daha kolay ulaşılabilen vücut sıvılarına yönelik ilgi giderek artmıştır. Yapılan araştırmalarda, birçok bilim insanı tükürüğü, invaziv olmayan ideal bir tanı materyali olarak önermektedir. Tükürük örneği toplama işlemi, hastalar ve sağlık çalışanları için ağrısız, kolay, ekonomik ve tamamen güvenli bir yöntemdir. Bu sebeple, tükürükteki çeşitli bileşenlerin konsantrasyonlarının analizi, pek çok oral ve sistemik hastalığın teşhisi ve takibi açısından laboratuvar süreçlerinde giderek daha fazla önem kazanmıştır. Diğer biyolojik sıvılarla kıyaslandığında, tükürük örneği almak, vücut sıvılarının toplanmasının en basit yöntemlerinden biridir (Koçdor ve Yıldırım, 2023).

Tükürük ayrıca geniş aralıkta bileşenler içeren, kolayca ulaşılabilen, alma prosedürü stressiz, kan örneklerine göre daha az bulaş riski taşıyan, saklanması, transferi kolay ve pıhtılaşma sorunu olmayan bir sıvıdır.

Tükürük; parotis, submandibular ve sublingual tükürük bezleri ile çok sayıda küçük tükürük bezlerinin salgısı ve dişeti cep sıvısından oluşmaktadır. %95 ile %98 oranında su, %2 ile %5 oranında organik ve inorganik maddelerden oluşur. İçerisinde ağız mukozası epitel hücreleri, kan hücreleri, mikroorganizmalar, immünglobulinler de dahil olmak üzere lizozim, münisler ve bir dizi antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) içermektedir. Sindirim ağızda tükürük amilaz, lipaz, ribonükleaz, proteaz gibi

enzimleri ile başlamaktadır. Tükürük ayrıca tat almaya da katkıda bulunan gustin içermektedir.

Son olarak, tükürüğün içeriğindeki müsin (glikoproteinler) yiyeceklerin lokma haline getirilerek kolayca yutulması, ağız içi yumuşak dokuların travmalardan korunması ve konuşmaya yardımcı olmak üzere ağızı kayganlaştırma gibi birçok fonksiyonları bulunmaktadır. Epidermal büyüme faktörü (EGF), antioksidanlar gibi ağızda yaraların iyileşmesinde rol oynayan bileşenlere de sahiptir. Ayrıca ağız diş sağlığında özellikle diş çürüklerinden korunmada etkili olan kalsiyum ve fosfat bileşikleriyle bikarbonat, karbonik anhidraz gibi pH düzenleyici bileşenleri de içerisinde bulunduran çok özel bir sıvıdır.

Biyobelirteçler, teşhis edilmiş ya da görüntülenmiş normal, anormal ya da biyolojik sürecin hücresel, biyokimyasal, moleküler ve genetik değişiklikleridir. DNA, RNA ya da protein molekülleri olan biyobelirteçler doku, hücre ya da kan, üre ve serebrospinal sıvı gibi vücut sıvılarından ölçülebilmektedir (Wagner ve ark., 2004, Wong ve ark., 2003). Bir biyobelirteç, salgılanan malign bir molekül olduğu gibi kanser varlığında vücudun verdiği spesifik bir cevap da olabilmektedir. Zengin içeriği ile tükürükte birçok hastalığın tanısında biyobelirteç olarak yarar sağlayabilmektedir.

Son on yılda yapılan araştırmalar sonucunda, tükürüğün tanı ve izlemede ne kadar önemli bir sıvı olduğunun anlaşılması, beraberinde rutin kullanılan yöntemlere ek olarak bazı değişik teknolojilerin de gelişimine neden olmuştur. Hastalık tanısında ve altta yatan patolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için, genel olarak 'omik' olarak adlandırılan ve birçok değişik teknolojik tabanlı araştırma yöntemi önem kazanmıştır.

Omik; genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik olarak çeşitli alt grupları temsil eden bir terimdir. Metabolomik ise; tüm küçük (<1000 amu) kimyasal bileşiklerin incelenmesi olarak tanımlanmaktadır (Başaran ve ark., 2010). Biyolojik bir sistem içinde üretilen veya tüketilen tüm bu küçük moleküllü metabolitlerin tarafsız analizini anlatmaktadır.

Genomik, farklı türlere ait genomların yapısal ve işlevsel durumlarını inceleyen bir bilim dalıdır (Bal, Budak, 2013). Genomik, kromozomların dizilenmesi tekniklerini kullanarak, organizmaların genomlarını yani tüm genetik materyalini araştıran bir biyoteknoloji alt dalı olarak da kabul edilebilir.

Proteomik, belirli koşullarda organizma, doku ve hücrelerde genler tarafından kodlanan tüm proteinlerin analizi, tanımlanması ve fonksiyonlarıyla ilgilenir (Başaran ve ark., 2010). Günümüzde, herhangi bir biyokimyasal sürecin aydınlatılmasında sadece genom analizlerinin yeterli



olmadığı, bunun yerine proteom analizlerini de içeren daha bütünsel bir değerlendirmenin daha akılcı olduğu bilinmektedir (Nenni ve ark., 2023).

Transkriptomik, hücre genomundan transkripsiyonla oluşan mRNA transkriptlerinin eş zamanlı olarak incelenmesidir (Yaman, 2015). Bu yöntem, bir örnekteki RNA miktarına göre genlerin belirli bir alt grubunun ya da tamamının ekspresyon düzeyini ölçmeyi amaçlamaktadır.

Yeni teknolojilerin gelişimi (örneğin biyoinformatik, metabolik, genomik ve proteomik) ile tükürük ilgi çekici klinik bir araç olarak önem kazanmıştır. Özellikle moleküler biyoloji, genomik ve proteomik alanlarında olan gelişmeler “salivaomics” terimini de ortaya çıkarmıştır (Wong, 2012).

Kan, çoğu hastalık ve durumun tanısının konulmasında tercih edilen ortam olmuştur. Bunun nedeni esas olarak teknolojinin sınırlamalarıdır. Ağızdan tanı kavramı, invaziv yöntemlere tercih edilmektedir. Son yıllarda, tükürük bileşenlerinin belirli hastalık durumlarına yanıt olarak belirgin şekilde değiştiği ortaya çıkmıştır. Yine de, en etkileyici olanı, tükürük biyobelirteçlerinin yalnızca ağız hastalıklarıyla değil, aynı zamanda uzak dokular ve organlarla da ilişkilendirilmesidir. Bu, ağız sıvılarının vücudun her yerinde hastalığın başlangıcını veya varlığını iletebilen moleküler ve mikrobiyal bilgi açısından önemli bir depoyu temsil edebileceğini düşündürmektedir.

Ulusal Diş ve Kraniofasiyal Araştırmalar Enstitüsü, bu hedeflere ulaşmak için bir yol haritası oluşturmuştur. Bu yol haritasında, tanısal ortam olarak ağız sıvılarının kullanımıyla, hastaların sağlık ve/veya hastalık durumlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Tükürük analizi kullanımının, hastanın veya klinisyenin hastalık durumunu, ilerlemesini ve tedavi etkinliğini doğrudan ve sürekli olarak değerlendirmesini sağlayacağı düşünülmüştür. Hassas analizlerin, presemptomatik tanıyı bile mümkün kılabileceği konusunda bir beklenti oluşmuştur.

Tükürük biyobelirteçlerinin tespiti bugünkü ilerlemeler ışığında elektrokimyasal metotları içermektedir. Elektrokimyasal sensörler, yüksek hassasiyet, spesifiklik ve yıkıcı olmayan metotlar olup, çeşitli biyomoleküllerin tayininde kullanılır. Hızlı, kullanımı basit, invaziv olmayan, ucuz ve biyobelirteçlerin doğru tespitini erken basamakta sağlayan metotlardır ve umut vaat etmektedirler.

Tükürükte mevcut olan beş ana tanısal biyobelirteç grubu vardır: proteinler, haberci RNA'lar, mikro RNA'lar (mi-RNA'lar), metabolik bileşikler ve mikroorganizmalar. Bu bileşenler, tükürükte hastalıkların tanısında önemli avantajlar sunmaktadırlar. Son zamanlarda, tükürük

biyobelirteçlerinin keşfi ile ortaya çıkan 'salivaomics' terimi sonrasında, Salivaomics Knowledge Base (SKB) kurulmuştur. SKB, insan tükürüğü proteomikleri, transkriptomikleri, miRNA, metabolomikleri ve mikrobiyom araştırmalarını desteklemek için oluşturulmuş bir veri deposu, yönetim sistemi ve internet kaynağıdır.

Tükürük, biyobelirteçlerinin geliştirilmesi için dikkate alınan, invaziv olmayan, kolay toplanabilen ve en uygun maliyetli vücut sıvısıdır. Sağlıklı tükürüğün proteinler, RNA ve DNA'yı içeren moleküler düzeyde profilini çıkarmak için birçok çalışma yapılmıştır. Salivaomics; 2008 yılında tanıtılmış ve hızla gelişen alanlardan biri olarak görülmektedir (Nonaka, Wong, 2023). Tükürük başlıca histatinler, amilaz, laktoferrin, peroksidazlar, müsinler, mineralizasyona yardımcı olan statherinler ve prolinden zengin proteinler, lizozim, sIgA, sindirime yardımcı olan lipazdan oluşmaktadır (Erten, 2003).

Önceleri, Salivaomics için sadece baş ve boyun ile ilişkili hastalıklar dikkate alınırken, günümüzde kolon kanseri, tip II diyabet, meme kanseri, böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer birçok hastalık tükürük belirteçlerinden tanımlanabilmektedir (Kaczor-Urbancowicz ve ark., 2017).

Tanı ve prognozda büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, oral malignitede erken tanı ve prognostik faktörler ile olası etiyolojiler hala tam olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle, bireyin yaşam kalitesini artırmayan ve 5 yıllık sağ kalım oranında bir iyileşme sağlamayan etkisiz tedavi seçenekleri mevcuttur. Salivaomics, yukarıda belirtilen dezavantajların iyileştirilmesi için en çok aranan laboratuvar tekniğidir. Tükürük miRNA'ları, lncRNA'ları ve circRNA'larının potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanımını göstermek için birçok çalışma yapılmıştır.

Salivaomics, özellikle ağız kanserinin tespiti ve yönetiminde çığır açan bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Geleneksel tanı yöntemlerine non-invaziv, verimli ve hasta dostu bir alternatif sunmaktadır. Bu yenilikçi yaklaşım, genomik biliminin sağladığı transkriptomik, proteomik, metabolomik ve mikrobiyomik kapsamlı moleküler bilgilerden yararlanmaktadır.

Tükürük biliminin büyük bir potansiyele sahip olduğu son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır.

1- Erken teşhisi mümkün kılarak, malign dönüşümü öngörmek, tedavi sonuçlarını ve hastalığın seyrini izlemek için önemli bir araçtır.



2- Tükürük toplama işleminin standardizasyonunun ve işleme protokollerinin, tanımlanması ve doğrulanması ile daha da önem kazanmıştır.

3- Özellikle ağız kanserlerinin tanısal doğruluğunu ve yönetimini geliştirmek için bir biyomolekül paneli oluşturmaya odaklanmalıdır. Çünkü tek bir biyobelirtecin tüm tanı gereksinimlerini karşılaması olası değildir.

4- Salivaomics, non-invaziv tanı yöntemlerinde devrim yaratma vadiyle ön plana çıkmaktadır.

Salivaomics veya tükürük tanısı, bir moleküler tanının bir alt kümesi olarak ön plana çıkmıştır. Hastalıkların belirlenmesinde kullanılabilen biyobelirteçler, kan ve idrarda olduğu gibi tükürükte de tespit edilebilir.

Yapılan araştırmalar sonucunda, tükürük biyobelirteçlerinin güvenilir, ölçülebilir ve biyolojik göstergeler olduğu belirlenmiştir. Tükürük proteinlerinin yaklaşık %73'ü plazmada bulunmaz, bu da tükürüğün mükemmel bir tanı aracı olduğunu göstermektedir.

Gelişmekte olan tükürük bilimi hastalıkların tanısında, izlenmesinde ve koruyucu önlemler alınmasında giderek daha önemli bir rol oynayacağını göstermektedir.

AĞIZ HASTALIKLARININ TANISINDA TÜKÜRÜK

Ağız hastalıkları denilince en yaygın olan diş çürükleri, periodontal problemler ve ağız bölgesinde bulunan çeşitli lezyonlar ve kanser türleri akla gelmektedir.

PERİODONTAL HASTALIKLARIN TANISI

Periodontal hastalıklar, dişeti, periodontal ligament, sement ve alveoler kemik gibi dişleri destekleyen yapıları etkileyen yıkıcı bir süreçtir. Epidemiyolojik araştırmalar, dünya nüfusunun üçte ikisinden fazlasının kronik periodontal hastalıklardan en az birinden etkilendiğini göstermektedir. Periodontal hastalıklar, kronik bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu bir oral inflamatuvar hastalık olarak tanımlanır (Ata ve ark., 2020). Mevcut literatürler incelendiğinde, gram-negatif anaerobik ve aerofilik bakteriler içeren dental plağın hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinde temel rol oynadığı görülmektedir.

Periodontal hastalıklar, birçok yumuşak ve sert dokuları etkileyebilen genellikle kronik olarak seyreden enfeksiyöz hastalıklardır. Günümüzde periodontal hastalıkların tanısı öncelikle klinik ve radyografik bulgulara

dayanarak yapılmaktadır. Periodontal hastalıkların tanısı için diş eti cebi sıvısı, dental plak, tükürük, biyopsiler ve kan hücreleri ile yapılan testler kullanılabilir. Karmaşık doğası göz önüne alındığında periodontal hastalıkta, tek bir hastalık belirtecinin bulunması yeterli güvenilirliği sağlayamayabilir. Ancak iki veya daha fazla belirtecin kombinasyonu bir periodontal hastalığın daha doğru değerlendirilmesi anlamına gelmektedir. Çok sayıda biyobelirteç ve tanı testi geliştirilmiş olup, bunlardan birkaçı yüksek duyarlılık, spesifiklik göstermiştir. En umut verici üç biyobelirteçler, beta-glukuronidaz (%78 tanısal doğruluk), alkalin fosfat (%77 tanısal doğruluk) ve katepsin B'dir (%99 tanısal doğruluk). Tükürük, tanı koymada önemli özelliklere sahip olsa da potansiyeli, omik teknoloji sayesinde mümkün olmuştur.

Periodontal hastalıklarla ilişkili adipokin düzeylerini inceleyen çalışmalar, yağ dokusundan salgılanan bu moleküllerin periodontal enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Ata ve ark. 2020). Tedavi sonrası bu seviyelerin normale dönmesi, adipokinlerin periodontal enfeksiyonun erken tanısında, hastalığın patogenezinin anlaşılmasında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Akut faz proteinleri (AF'ler), inflamasyon sürecinde plazma konsantrasyonları en az %25 oranında artan veya azalan proteinlerdir. Bu proteinler, inflamasyonun önemli biyolojik işaretçileridir ve iki ana gruba ayrılır: pozitif akut faz proteinleri (örneğin, C-reaktif protein (CRP), pentraksin-3 (TX-3), serum amiloid A, haptoglobulin, fibrinojen, kompleman proteinleri ve serüloplazmin) ve negatif akut faz proteinleri (örneğin, albümin ve transferrin). AF'ler, kemotaksi artırma, fagosite edilecek ajanların opsonizasyonunu destekleme, serbest oksijen radikallerine karşı koruma sağlama ve anjiyogenezi teşvik ederek yara iyileşmesine katkıda bulunma gibi önemli işlevlere sahiptir (Baş ve ark., 2023).

TX-3, sağlıklı bireylerde düşük seviyelerde bulunur ancak enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve dejeneratif hastalıklar gibi kronik inflamatuvar durumlar sırasında seviyeleri artar. TX-3, bakteriyel lipopolisakkaritler, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar uyarılara yanıt olarak periodontal doku hücreleri tarafından salgılanır. Bu özellikleriyle, son yıllarda periodontal hastalıkların tanı ve tedavisinde umut vadeden bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Yapılan kesitsel klinik çalışmalar, tükürük, diş eti cebi sıvısı ve plazma TX-3 seviyelerinin gingivitis ve periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (Baş ve ark., 2023).

Periodontitis, periodontopatojenlerin yol açtığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve diş destek veren yumuşak ve sert dokuların geri dönüşü olmayan şekilde yıkılmasıyla karakterizedir (Kıralı ve ark., 2023). Mikrobiyal dental plak hastalığının ana etiyolojik faktörüdür, ancak hastalığın ilerlemesi ve şiddeti, plak içindeki bakterilerle konak yanıtı arasındaki etkileşimlere bağlıdır. İnflamatuvar sistem, bakteriyel endotoksinler tarafından aktive edilir ve doku yıkımına yol açan inflamatuvar mediyatörler (akut faz proteinleri ve sitokinler gibi) salgılanır.

Periodontitis gelişimi sırasında, patojenler savunma hücrelerinin dokuya infiltrasyonunu artırır. Bu durum, makrofajlar, nötrofiller, T-hücreleri ve B-hücreleriyle birlikte TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6 ve IL-11 gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin artmasına yol açar. Kronik inflamasyonda, IL-1, TNF- γ ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, osteoklastları uyurarak kemik yıkımını başlatır ve bu süreçte aktif bir rol oynar.

Tükürükte IL-6 ve IL-17 seviyelerinin Evre III periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu ve tedavi sonrası bu seviyelerin klinik parametrelerle paralel şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, proinflamatuvar sitokinlerin, periodontal hastalıkların tanısında ve tedavi başarısının izlenmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Periodontal hastalıkların teşhisinde geleneksel yöntemler, hastalık aktivitesi ve prognozu hakkında genellikle yeterli bilgi vermez. Ancak son yıllarda sklerostin ve tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi (TWEAK) gibi biyobelirteçlerin inflamasyon ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, sklerostin ve TWEAK'ın periodontal hastalık patogenezindeki rolünü değerlendirerek, bu biyobelirteçlerin periodontal hastalık teşhisinde faydalı olabileceğini göstermektedir (Güner ve Tüter, 2023).

Periodontitis, diş destekleyen alveolar kemiğin ilerleyici yıkımı ve diş kaybıyla sonuçlanan inflamatuvar bir hastalıktır. Mikrobiyal saldırıya karşı konağın immün yanıtı arasındaki dengenin bozulmasıyla gelişir ve salgılanan sitokinler, doku yıkımına neden olur. Periodontitis yalnızca diş ve destekleyici dokuları değil, çiğneme ve konuşma fonksiyonlarını da etkileyerek bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan biyobelirteçler, hastalık riskinin değerlendirilmesinde, erken teşhiste ve daha doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Tükürük ve diş eti oluğu sıvısı (DOS), periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde değerli biyobelirteçler içermektedir. Sklerostin ve TWEAK'ın, inflamatuvar kemik yıkımında rol oynadığı düşünülen biyobelirteçler olarak, tükürük

ve DOS seviyelerinin periodontal hastalıkların teşhisinde ve değerlendirilmesinde kullanılabileceği söylenebilir (Güner ve Tüter, 2023).

DIŞ ÇÜRÜKLERİNİN TANISI

Diş çürüğü, yaygın görülen multifaktöriyel bir ağız hastalığıdır. Mine, dentin ve sementteki mineralize dokuların demineralizasyonu ile başlayan ve ilerleyerek ağrı semptomları ile diş kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Diş çürüklerinde özellikle belirli bir aşamadan sonra, geriye dönüşümü olmaması nedeni ile iyi bir ağız hijyeni ile önlemek veya erken evrelerde tanı konulması çok önemlidir. Tükürük bu amaçla kullanılacak birçok bileşenden oluşan önemli bir vücut sıvısıdır. İçerdiği moleküler yapılar, mikroorganizmalar gibi bileşenler çürük risk faktörleri için belirleyici olarak kullanılabilir. Tükürük örnekleri alınarak biyobelirteçleri analiz eden birçok çalışma bulunmaktadır. Tükürükteki en önemli çürük belirteçleri arasında mikroorganizmalar yer almaktadır. Laktobasiller, Mutans Streptokokları ve Aktinomiçeslerin bazı türleri çürüğe neden olmaktadır (Chokshi ve ark., 2016).

Statherin, sistatin, prolinden zengin proteinler (PRP), tirosinden zengin peptidler (TRP), histidinden zengin proteinler (HRP'ler) gibi proteinler minenin yapısal bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunurlar. Bu nedenle çürük tanısında önemli biyobelirteçler olarak kabul edilmektedirler.

Tükürükteki oksidatif stres de dentin sıvılarının hareketini kısıtlayarak çürük lezyonlarına neden olarak dentinin inflamatuvar yanıtını etkileyebilmektedir. Sonuç olarak, dentin bakteriyel asitlere ve yıkıma karşı daha hassas hale gelerek çürüğe eğilim artmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, tükürük glutasyonu ile diş sağlığı arasındaki ilişki de gösterilmiştir.

Müsinler, tüm tükürük proteinlerinin yaklaşık %20-30'unu oluşturan daha çok uyarılmamış tükürükte bulunan glikoproteinlerdir. İki tür müsin bulunmaktadır: MG-1 (MUC5) ve MG-2 (MUC7). Çürük aktivitesi yüksek olan bireylerde tükürük MG-1'de bir artış görülürken, MG-2 çoğunlukla çürük aktivitesi düşük olan hastalarda bulunmuştur. MG-1 tükürük viskozitesinin artmasından sorumluyken, MG-2 tükürüğün aglutinasyonuna (karyojenik bakteriler gibi mikroorganizmaların) katkıda bulunur (Mannweiler ve ark., 2003).

PRP'lerin de tükürükte müsinlere benzer işlevleri belirlenmiştir. Laktoferrin, demir iyonlarını bağlayarak şelat yapmakta, biyofilm üretiminin

ve bakteriyel büyümenin engellenmesi sağlamaktadır. Özellikle başlıca çürük etkeni olan *S. mutans*'ın metabolizması için gerekli olan demiri bağlayarak antimikrobiyal etki göstermektedir. Benzer şekilde lizozim enzimi de mikroorganizmaların hücre duvarlarında bulunan n-asetil muramik asit-muramidaz bağının yıkımına neden olarak hücre yapısının bozulması yoluyla antimikrobiyal etki gösterebilmektedir. Karbonik anhidraz VI (CAVI), tükürük pH dengesini sağlamada etki eder. Ayrıca çürük oluşumu ve dişlerde erozyonu engelleyerek, ağız sağlığı üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır. Ayrıca bikarbonat bileşikleriyle birlikte dental plağa sızmakta ve bakteriyel asitleri nötralize etme fonksiyonu ile diş çürüklerinden korunmada önemli bir rol oynamaktadır (Cevval ve ark., 2017).

Yapılan bir çalışmada, tükürük total protein, tükürük IgA ve tükürük albümin globulin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Aktif çürüklü grupta ise müsin ve tükürük C-reaktif proteini yüksek bulunmuştur. Çürüksüz grupta %95 prolinden zengin proteinler bulunurken, aktif çürüklü grupta %65 prolin protein bantları görüldü (Alamoudi ve ark., 2022). Khandelwal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tükürük albümin düzeyleri azaldıkça çürük insidansında artış olduğu belirlenmiştir. Bu korelasyon, tükürük albümininin diş bütünlüğünün korunması için çok önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bir biyobelirteç olarak albüminin diş çürüğü için bir tanı aracı olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir (Khandelwal ve Palanivelu., 2019). Murugeshappa çalışmasında, çürük ve tükürük total proteini arasında pozitif bir ilişki olduğu ve çürük ile tükürük IgA'sı arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Çürük ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon, biyobelirteçlerin diş çürüklerinin tanısında önemli rol oynar (Murugeshappa ve ark., 2018). Hedge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aktif çürüklü grupta bakır ve çinko seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir. Çürüksüz grupta ise süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi artmıştır. Total tükürük proteini, bakır ve çinko konsantrasyonu çürük ile birlikte artmıştır. Bu biyobelirteçlerin çürüklerin tanısında non-invaziv gösterge olarak kullanılabilirliğini göstermektedir (Hedge ve ark., 2014).

Aktif çürüklü grupta tükürük MUC1 proteinleri ve MUC5B protein seviyeleri kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. MUC7 seviyesinde ise az oranda düşme saptanmıştır. Sonuç olarak diş çürükleri ve tükürük müsin düzeyleri arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (Gabryel-Porowska ve ark., 2014). Yang'ın çalışmasında, çürük miktarının artışıyla tükürük proteinaz 3 enziminin azaldığını belirlemiştir (Yang ve ark., 2015). Yapılan başka bir araştırmada, aktif çürüklü bireylerin tükürük alfa amilaz düzeylerinin çürüksüz bireylerden daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır. Çürük riskinin değerlendirilmesinde

tükürük alfa amilaz düzeyinin biyobelirteç olabileceğini savunmuşlardır (Monea ve ark., 2018). Picco ve arkadaşlarının çalışması, çürüksüz çocukların tükürüklerinde karbonik anhidraz (CAVI) düzeyinin düşük olduğu, aktif çürüklü çocuklarda ise daha yüksek olması, diş çürüğünün CA VI aktivitesinden etkilendiğini göstermektedir. Tükürük CAVI, diş çürüğünün tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Picco ve ark.,2017).

Çürüksüz bireylerde tükürük statherinin aktif çürüklü olan bireylere oranla daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Yüksek IgA ise düşük çürük içeren grubun tükürüklerinde belirlenmiştir. Bu durum her iki komponentin de çürük ile korelasyonunun olduğunu göstermektedir (Angarita-Díaz ve ark., 2021), (Doifode, Damle, 2011), (Castro ve ark., 2016)

PRP, kalsiyum ve diş sağlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak statherin ve PRP seviyeleri arasındaki ters korelasyon, çürükteki rollerini göstermektedir. (Pateel ve ark., 2022)

sIgA, histatin-5 ve laktoperoksidaz (LPO) belirteçleri artan çürük ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu nedenle, diş çürüğü insidansı ve ilerlemesini potansiyel olarak teşhis ve tahmin edebilirler. Tükürükteki LPO seviyesi çürüklü grupta daha yüksek olarak tespit edilmiştir. (Ömürlü, Erten Can, 1996), (Gornowicz ve ark., 2014)

Jurczak'ın çalışmasında, aktif çürüklü olan deney grubunda, histatin-5 ve defensin-2 konsantrasyonlarında anlamlı artış kaydedilmiştir. Diş çürüğünün ilerlemesi sırasında tükürük proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişiklikler çürük başlangıcını veya ilerlemesini tespit etmek için kullanılacakları anlamına gelmektedir (Jurczak ve ark., 2015).

Makawi'nin çalışmasında, çürüksüz ve/veya düşük çürüklü grupta karbonik anhidraz (CA) daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar tükürük tampon maddelerinden fosfat için de gözlenmiştir. Fosfat tampon aktivitesi ve CA enziminin az çürüklü bireylerde daha yüksek olması diş çürüğünün tanı ve ilerlemesini tespit etmek için potansiyel biyobelirteçlerdir (Makawi ve ark., 2017).

Katolisidinler, histatinler olarak da bilinmektedir. C.albicans gibi mantarlara ve onlarla etkileşime girebilen diğer gram-negatif veya gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite göstermektedirler.

Çocuklarda yapılan bir araştırmada, tükürükteki çinko(Zn) konsantrasyonunun çürüksüz grupta aktif çürüklü gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Sejdini ve ark., 2018). Zn'nin çürük

azalması ile pozitif ilişkisi, çürük insidansını tespit etmek için kullanılabileceğini göstermiştir.

IgA diğer tüm biyobelirteçler arasında en yaygın olarak çalışılan ve çürüksüz grupta yüksek konsantrasyonlarda bulunarak negatif korelasyon olan bir biyomoleküldür. Aktif çürüklü bireylerle karşılaştırıldığında, IgA'nın koruyucu özelliklerine bir işaret olarak kabul edilebilir. Çürük miktarı az ya da çürüksüz olan bireylerin tükürük sIgA seviyesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tükürük proteinlerinin çürük patolojisindeki rolü göz önüne alındığında, son yıllarda konuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Geçtiğimiz on yıl, özellikle metodolojik araştırmalar, istatistiksel analizlerdeki farklılıklar nedeniyle çelişkili bulgulara yol açmıştır. Çalışma sonuçlarının yorumlanması sonucunda, bazı çalışmalar tükürük protein seviyeleri ile çürük arasında bir ilişki olduğunu bildirirken, bazıları ise böyle bir ilişki bulamamıştır. Tükürük proteomik çalışmalarındaki mevcut kanıtlar ve hızla ilerlemeler bu disiplinin gelecekte tükürüğün bir tanı aracı olarak geliştirilmesine yardımcı olabilecektir.

Diş çürüğü oluşumunda matriks metalloproteinazlarının (MMP) çürüğün ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülse de, proteolitik enzimlerin bu süreçteki kesin rolü ve kaynağı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), diş çürüğü lezyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynayan bir mikroorganizmadır. Bu bakteri, kolajen fibrillere benzer yapıdaki sentetik bir peptit olan FALGPA'ya bağlanarak kollajenolitik aktivite gösterir ve bu nedenle diş çürüğünde önemli bir virulans faktörü olarak kabul edilir. Bununla birlikte, mineralize dokulardaki üçlü sarmal kolajen fibrillerinin parçalanması, sentetik peptidlerin parçalanmasından çok daha karmaşık bir süreçtir. Yapılan araştırmalar, dentin matriksinin çözülmesinin mikroorganizmalara bağlı olmadığını göstermiştir. *İn vitro* çalışmalarda, kariyojenik mikroorganizmaların dentin yüzeyinde demineralizasyona neden olduğu, ancak kavite oluşumu için gerekli olan dentin kolajen matriksini parçalamadığı gözlemlenmiştir (Erikli ve Ersöz, 2011).

Çürük aktivitesi yüksek bireylerden alınan tükürük örneklerinde izole edilen mikroorganizmaların kollajenolitik aktivite göstermediği tespit edilmiştir. *İn vitro* dentin çürüğü oluşturma deneylerinde, dentin matriksinin parçalanması için ortama dışarıdan kollajenaz eklenmesi gerektiği gözlemlenmiştir. Tükürükteki asit seviyesi, MMP'lerin aktivasyonunu artırarak demineralize dentin matriksinin bozulmasına yol açar. MMP'lerin hem dentin matriksinde hem de tükürükte bulunması, bu enzimlerin dentin çürüğündeki matriks bozulmasından sorumlu olabile-

ceğini düşündürmektedir. Çürük dentindeki kollajenolitik aktivite, sağlam dentine kıyasla artmıştır. Bu artış, kollajenaz aktivatörlerinin varlığı veya kollajenaz inhibitör komplekslerinin salgılanmasındaki azalmadan kaynaklanabilir. Kollajenaz (MMP-8) ve jelatinaz (MMP-2, MMP-9) gibi enzimlerin öncül ve aktif formlarının dentin çürüğü lezyonlarında bulunduğu ve aktivasyonlarının doğal olarak gerçekleştiği gözlemlenmiştir (Erikli ve Ersöz, 2011).

Artmış MMP seviyeleri ve aktivitesi, Sjögren sendromu hastalarında ve radyoterapi sonrası tükürük salgısı azalan hastalarda da tespit edilmiştir (Yurttaş ve ark., 2022). Her iki durumda da çürük insidansında artış gözlemlenmektedir. Tetrasiklin türevleri, özellikle doksisisiklin ve kimyasal olarak modifiye edilmiş tetrasiklin, in vivo ve in vitro çalışmalarda tükürükteki MMP aktivitesini azaltmıştır. Fare molar dişleri üzerinde yapılan bir in vivo çalışmada, MMP inhibitörleri kullanılarak tükürükteki MMP aktivitesinin azaltılmasıyla dentin çürüğü gelişiminin önemli ölçüde engellendiği gösterilmiştir. Bu bulgular, çürükten korunma açısından yeni bir perspektif sunması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Organik matriksin geri dönüşümsüz yıkımının önlenmesi veya yavaşlatılmasıyla, demineralize dentinin remineralizasyonu yoluyla doğal iyileşme sağlanabilir.

MMP'lerin dentin-pulpa kompleksi, çürük patogenezi ve dentin adeziv arayüzündeki bozulmadaki rolü üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Klorheksidin, doksisisiklin ve minosiklin gibi maddelerin periodontal hastalıklarda etkili olan MMP'leri baskıladığı; tetrasiklin ve zoledronat gibi ajanların ise diş çürüğü ilerleyişindeki MMP'leri engellediği kanıtlanmıştır. MMP inhibitörlerinin çürükten korunma, pulpitis ve periodontitis tedavisinde kullanılabilirliği, araştırılmaya değer bir konu olmuştur. Ancak, bu tür klinik uygulamalara geçmeden önce mutlaka in vitro ve in vivo çalışmaların detaylı bir şekilde gerçekleştirilmesi gereklidir.

Diş çürüklerinin önlenmesi için tükürüğün içeriği kadar miktarı, akış hızı, pH'sı ve viskozitesi de önemlidir. Tükürük akış hızı yetersiz olan hastalarda tükürük, tüketilen gıdaların asitlerini temizleyemeyeceği için pH dengesi tamamen bozularak asidik hale gelecek ve çürük riskini artıracaktır.

Yapılan bir çalışmada, uyarılmamış tükürük alınarak incelendiğinde, dişlerinde erozyonu olan çocuklarda tükürük akış hızının kontrol grubundan belirgin şekilde daha düşüktür olduğu saptanmıştır. Ayrıca tükürük klorür miktarının erozyonlu çocuklarda daha yüksek olarak bulunmuştur.

Oksidatif stres, vücutta ve dokularda prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulmasını tanımlar. Reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bilinen prooksidanların oluşumu, normal aerobik yaşamın doğal bir sonucu olarak ortaya çıkar. Oksijenli ortamlarda hücrelerin varlığı ve gelişimi, güçlü antioksidan enzimler ve enzim dışı antioksidan sistemler olmadan mümkün olamaz. Aerobik yaşamda, sürekli olarak üretilen prooksidanların, antioksidanlar tarafından düzenli bir şekilde nötralize edilmesi ve böylece denge sağlanması gereklidir. Aksi takdirde, oksidatif hasar meydana gelir ve bu hasarın birikmesi, patofizyolojik süreçlerin gelişimine yol açabilir. Bu nedenle, oksidan-antioksidan dengesinin enfeksiyon hastalıklarında konak aleyhine bozulabileceği ve antioksidan destek tedavisinin bazı durumlarda faydalı olabileceği anlaşılmaktadır (Yıldırım, 1998).

Tükürükteki oksidatif stres ürünlerinin de dentin sıvılarının hareketini kısıtlayarak dentinin inflamatuvar yanıtı etkileyebildiği ve sonuç olarak, dentinin bakteriyel asitlere ve yıkıma karşı daha hassas hale geldiği belirlenmiştir (Avcı ve ark., 2014).

Diş çürükleri, dünya çapında yaygın bir şekilde görülen ve asidojenik, asidürik bakterilerin diş yüzeyinde kolonizasyonu sonucu gelişen multifaktöriyel bir enfeksiyöz hastalıktır. Kariyojenik mikroorganizmalar arasında, asit tolerans cevabı (ATR) açısından en etkili olanlar Streptococcus mutans ve Laktobasil türleridir. Bu bakteriler, düşük asidik ortamlarda bile hayatta kalabilme yetenekleri sayesinde yüksek kariyojenik özellik gösterirler. ATR mekanizmalarından biri olan malolaktik fermentasyon (MLF), S. mutans için ana alkali üretim kaynağıdır. ATR ile ilgili yapılan araştırmalarda, bu genlerin baskılanmasının antikariyojenik sonuçlara yol açtığı belirtilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına dayanarak, araştırmacılar MLF'nin de içinde yer aldığı ATR sisteminin çürük oluşumunda önemli bir rol oynadığını ve çürük önleme stratejilerinin geliştirilmesinde öncelikli hedeflerden biri olması gerektiğini vurgulamaktadırlar (Keskin & Bağlar, 2017) .

DENTAL ANKSİYETEDEN TÜKÜRÜK BİYOBELİRTEÇLERİ

Anksiyete hoş olmayan veya tehdit edici bir duruma karşı gösterilen olumsuz duygusal durum olarak tanımlanmaktadır. Dental anksiyete ise diş hekimliği ile ilgili durumlar karşısında kişilerde oluşan kaygı durumunu ifade etmektedir. Dental anksiyete özellikle ülkemizde oldukça yüksek oranda görülmekle birlikte genelde çocuklarda ve sosya ekonomik durumu ve eğitim seviyesi düşük bölgelerde daha sık rastlanmaktadır.

Dental anksiyete, dental tedaviden kaçınma ve artan diş sorunlarıyla ilişkili yaygın bir durumdur. Stresli koşullara fizyolojik bir yanıt olarak

kalp atış hızı ve kan basıncında artış, solgunluk, aşırı terleme, baş dönmesi yaratabilir ve savaş ya da kaç tepkisine yol açabilir. Dental anksiyete aynı zamanda diş tedavisini bozan ana faktörlerden biridir ve bu nedenle profesyoneller için bir zorluk teşkil eder. Bu durum bazı anketlerle ve hastanın gözlemlenmesiyle tespit edilebilmektedir. Ancak hastalardan alınan tükürük örneklerindeki stres hormonu olan kortizol ve α -amilaz enzimi seviyeleri de bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Tükürük kortizol ölçümü, adrenokortikal sistemin invaziv olmayan bir şekilde izlenmesini sağlarken, α -amilaz enzimi de stresin invaziv olmayan bir şekilde ölçülmesinde bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda stres araştırmalarında kortizol hormonu ve α -amilaz enzimi önemli birer araç haline gelmiştir. Geleneksel olarak, rutin laboratuvarlarda immunoassayler ve antikör bazlı yöntemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Şemsi, 2019).

Kortizol, adrenal korteks tarafından üretilen bir hormondur. Serum kortizol seviyelerinin sabah 7 ile sabah 8 arasında en yüksek olduğu ve gün boyunca kortizol seviyelerinin önemli ölçüde düşmektedir. Sabah salınan kortizolün %10'u vücutta kalır. Bir kişi zihinsel aktiviteye maruz kaldığında veya fiziksel stres durumunda böbreküstü bezleri artan miktarda kortizol üretir. Kortizol, metabolizmayı harekete geçirerek vücuda enerji sağlar ve zihinsel tepkileri etkileyerek koşulları değiştirir. Adrenalin ve noradrenalin gibi diğer stres hormonları ile birlikte etkisini artırarak, vücudun stresle başa çıkabilmesi için ek bir enerji artışı sağlar. Dolayısıyla stres durumlarında seviyesi artan bir hormondur.

Young ve arkadaşları, güçlü, kısa süreli stres ve stresle mücadele arasındaki bağlantıyı inceleyen bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivitesi ile ilişkilendirmiş ve tükürük kortizolünün akut stresin biyolojik belirteci olarak önemi. Stres faktörü azaldığında, sabah tükürükteki kortizol seviyesi de düşmüştür (Young ve ark., 2021).

Stres, bağışıklık sistemini zayıflatabilir ve immünoglobulin üretimini engelleyebilir. IgA, mukoza zarlarında bulunan ve bulaşıcı bir patojen veya alerjenle temas halinde vücudun ilk savunma faktörü olan bir antikör sınıfıdır. Tükürükteki IgA seviyesi, psikolojik faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir; pozitif ruh haliyle artış gösterirken, negatif ruh hali veya stresli uyaranlarla azalabilir. Hayvan çalışmaları, IgA seviyelerinin hem uzun süreli hem de akut stres sonrasında azaldığını göstermiştir. İnsanlarda kronik stresin aktivasyonu ve bağışıklık sistemi aktivitesinin azalması tükürük IgA ve lizozim konsantrasyonundaki azalma ile ölçülebilir. Hatta algılanan stres, depresif semptomlar ve anksiyete ile

düşük tükürük immünoglobulin A seviyesi arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.

Lizozim, sürekli sentezlenen düşük molekül ağırlıklı kationik bir protein olup, monositlerden ve makrofajlardan salınarak ve insan dokularında yaygın olarak dağılmaktadır. Lizozim tükürüğe antibakteriyel özellik kazandırır ve patolojik mikroorganizmalara karşı konağın doğuştan gelen bağışıklık savunmasında rol oynar.

Bakteriyel peptidoglikan β -1,4-glikozidik bağlarını hidrolize etme yeteneğine sahip olması nedeniyle bakteri hücre duvarlarını parçalama yeteneğine de sahiptir. Hem antimikrobiyal hem de neoplastik hücreler üzerine de toksik etki oluşturabilmektedir.

Bazı çalışmalar, tükürük lizozim konsantrasyonlarının potansiyel bir stres belirteci olarak kullanılabileceğini savunmaktadırlar (Perera ve ark., 1997)(Yang ve ark., 2003). Lizozim konsantrasyonu ve strese maruz kalma arasındaki ilişki başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir. Ayrıca lizozimin strese karşı bir ilaç olarak kullanılması düşünülmektedir.

Tükürük alfa-amilazı, ağız boşluğunun ana sindirim enzimidir. Nişasta ve glikojenin hidrolizinin yanı sıra immünolojik bir işlevi de vardır. Ağız boşluğunu mikroorganizmalardan korumaktadır. Tükürük alfa-amilazı da sempatik sinir sistemini aktive eden uyarılara duyarlı bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı kişilerde, alfa-amilaz seviyeleri sabahın erken saatlerinde en düşük seviyede olup, öğleden sonra geç saatlerde en yüksek seviyededir. Strese yanıt olarak, tükürükteki alfa-amilaz konsantrasyonu aniden artar, bu da onu önemli bir tükürük biyobelirteci haline getirir. Dış tedavisi ile ilişkili anksiyetenin ölçümünde Vineetha ve arkadaşları tükürükteki alfa-amilaz aktivitesinin hastalarda arttığını göstermiştir (Vineetha ve ark., 2014).

Kromogranin A (CgA), adrenal medulla ve sempatik organlardan salınan asidik bir glikoproteindir. Tükürükte ölçülebilen akut stresin spesifik biyobelirteçidir. İnsanlarda CgA'da topluluk önünde konuşma, spor yapma gibi çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak ortaya çıkan bir tükürük biyobelirteçidir.

Fibroblast Büyüme Faktörü 2 (FGF-2), tükürük bezleri ve tükürük ile ilgili bir dizi fizyolojik faaliyette yer alan, nörorejenerasyon ve stres regülasyonuna katkıda bulunan endojen bir düzenleyicidir. Fareler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları göstermektedir ki FGF-2'nin stres ve anksiyete bozukluklarına yatkınlığın umut verici bir biyobelirteci olduğunu göstermiştir. Geniş bir sağlıklı insan grubunda yürütülen çalışmalarda, çeşitli stres uyarıları, tükürük FGF-2 seviyeleri korku/stres ifadesi ile

negatif korelasyon göstermiştir. FGF-2, bu nedenle, stresin biyolojik belirteçidir (Bryant, 2023).

AĞIZ KANSERLERİNİN TANISI

Ağız mikrobiyomu, ağız içinde yaşayan bakteri, mantar ve diğer mikroorganizmaların karmaşık ve dinamik bir topluluğunu temsil eder. Bu mikroorganizmalar simbiyotik bir denge içinde bulunur ve ağız hijyeni, genetik faktörler, çevresel etmenler, beslenme alışkanlıkları ve genel ağız sağlığı gibi çeşitli değişkenlerden etkilenir.

Ağız mikrobiyomu, oral sağlık ve homeostazın korunmasında kritik bir rol oynar. Belirli diyet bileşenlerinin sindirilmesine yardımcı olmanın yanı sıra diş yapılarının oluşumu ve korunmasında etkili olur. Aynı zamanda bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunur ve patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engelleyerek ağız ekosisteminde bir denge sağlar.

DNA dizileme teknolojilerindeki ilerlemeler, ağız mikroflorasının daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır. Bu gelişmeler sayesinde ağız mikrobiyomunun karakterizasyonu, oral ekosistem içindeki etkileşimleri ve işlevselliği, hastalık mekanizmaları, risk değerlendirmesi ve gelişimi hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir.

Ağız kanserleri, dünya genelinde en sık rastlanan altıncı kanser türü olup, baş ve boyun bölgesinde larinks kanserinden sonra ikinci en yaygın kanserdir. Erkeklerde, kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Ağız kanserlerinin %90'ından fazlasını oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) oluştururken, geri kalan %5-10'luk kısmı ise minör tükürük bezi karsinomları (adenokarsinom, adenokistik karsinom, mukoeypidermoid karsinom) ve diğer malign tümörlerden meydana gelmektedir (Coşan & Yılmaz, 2022).

Ağız kanserleri erken evrede genellikle asemptomatik olup, belirti vermeden ilerleyebilir. Bu nedenle erken tanı, sağ kalım oranını artırmada büyük önem taşır. Hastalığın erken dönem belirtileri arasında mukozada kızarıklık, büyüme ve ülserasyonlar yer alır. Tümör ilerledikçe çevre dokulara yayılım gösterebilir ve kas, kemik, lenf nodlarını etkileyebilir. Hastalar ağızda ağrı, dişlerde hareketlilik, kötü ağız kokusu (halitosis), aşırı tükürük salgısı (siyalore), kanama, konuşma güçlüğü, yutma zorluğu (disfaji) ve kulağa yansıyan ağrı gibi şikayetlerle doktora başvurabilir (Coşan & Yılmaz, 2022).

Ağız kanserlerinin kesin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın dilin lateral yüzü ve ağız tabanı gibi tükürüğün yoğun göllen-

diği bölgelerde daha sık görülmesi, tükürükle taşınan kimyasal ajanların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hücresel düzeyde, ağız kanserlerinin gelişimi hücre çoğalmasını kontrol eden genlerde meydana gelen mutasyonlara dayanır. p16, APC ve p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin bulunduğu kromozomal bölgelerde kayıplar gözlemlenmiştir (Coşan & Yılmaz, 2022).

Tükürük, proteinler, DNA, mRNA ve çeşitli metabolitler gibi klinik ve transkripsiyonel uygulamalar açısından önemli biyobelirteçler içeren bir biyolojik sıvıdır. Kanser hücrelerinin dönüşümü, hücresel proliferasyon ve farklılaşma süreçlerinde belirli genlerin yukarı ve aşağı düzenlenmesi (up-down regülasyon) ile karmaşık değişikliklere yol açar.

OSHK için tükürük biyobelirteçleri genel olarak proteomik, transkriptomik, genomik/epigenomik, metabolik ve mikrobiyota temelli olmak üzere çeşitli kategorilere ayrılır. Bu bağlamda, non-invaziv tanı testleri, tükürük proteomu, transkriptom, genom, epigenom, metabolom veya mikrobiyom analizleri yoluyla OSHK'nin tespit edilmesini sağlayabilir. Bu tür tanı yöntemleri, erken teşhise olanak tanıyarak hastaların sağ kalım oranını artırma potansiyeline sahiptir.

Tükürükte Proteomik Biyobelirteçler

Günümüzde, 2000'den fazla proteinin tükürük proteomunu oluşturduğu bilinmektedir. Yu ve arkadaşlarının çalışmalarında, mevcut literatürün dikkatlice incelenmesinin ardından, OSHK' un potansiyel biyobelirteçleri olarak 49 protein belirlemiştir (Yu ve ark., 2016).

Tükürükte Genomik Biyobelirteçler

Tümör oluşumundan belirli genetik değişiklikler sorumludur. DNA, somatik mutasyonlar, anormal promoter metilasyonu, mikrosatellit değişimleri, tümörle ilişkili viral DNA'nın varlığı ve mitokondriyal DNA mutasyonları gibi çeşitli mekanizmalarla tümöre özgü özellikler sergileyebilir. Özellikle p53 ve tümör baskılayıcı genler bu süreçte önemli rol oynar.

Araştırmalar, kromozom çiftlerinden birinde genomik materyal kaybının meydana geldiği heterozigotluk kaybının (HÖK) mevcut olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar, iyi bilinen bir tümör baskılayıcı genin yer aldığı bölgelerde HÖK'ün ortaya çıkmasının premalign lezyonların erken bir göstergesi olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle 9p, 3q, 13q ve 17p kromozomlarında sık görülen HÖK'ün, oral karsinogenez sürecinde erken evrede gerçekleştiği belirlenmiştir.

Bunun yanı sıra, mitokondriyal DNA mutasyonlarının tükürükte dökülen oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) hücrelerinin saptanmasında değerli bir biyobelirteç olduğu ortaya konmuştur.

Baş ve boyun bölgesindeki çeşitli kanserlerin gelişiminde, farklı genlerin promoter hipermetilasyonu önemli bir rol oynar. Rosas ve arkadaşları, oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) hastalarında p16, MGMT veya DAP-K genlerinden birinde anormal metilasyon tespit etmiş ve bunun hastalık nüksünün izlenmesi ve saptanmasında potansiyel bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Zhong ve arkadaşları ise OSHK hastalarının tükürüğünde telomerez pozitifliğini saptayarak, bu biyobelirtecin hastalığın takibinde kullanılıp kullanılamayacağını araştırmışlardır (Zhong ve ark., 2005). Başka bir çalışmada, OSHK'li hastaların tükürüğünde Ki67 belirtecinin arttığı, buna karşın 8-oksoguanin DNA glikozilaz, meme serin proteaz inhibitörü (Maspin) ve fosforile-Src seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir (Vargas ve ark., 2008).

Tükürük transkriptom belirteçleri

Tükürük transkriptom teşhisi, tükürükte geniş bir insan RNA panelinin kolayca tespit edilmesini sağlayan yenilikçi bir klinik yaklaşımdır. Bir görüşe göre, tükürükte bulunan mRNA'lar apoptotik cisimlerde, eksozomlarda veya mikroveziküllerde aktif olarak salgılanmaktadır. Son yıllarda, tükürük örneklerinde 18-24 nükleotid uzunluğundaki mikroRNA'lar ve transkripsiyon sürecini düzenleyen küçük RNA molekülleri de keşfedilmiştir.

Kodlanmayan RNA'lar

Haberci RNA'nın yanı sıra, kodlanmayan RNA (ncRNA) ailesinde de önemli değişiklikler tespit edilmiştir. İnsanlardaki toplam transkripsiyonel çıktının yaklaşık %98'i kodlanmayan RNA'lardan (ncRNA'lar) oluşmaktadır. NcRNA'lar temel olarak mikroRNA'lar ve küçük nükleolar RNA'lar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Son araştırmalar, ncRNA'ların oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) için biyobelirteç olarak öne çıktığını göstermektedir. Kısa yapıları sayesinde, idrar, kan, beyin omurilik sıvısı, ter, plevral sıvı ve tükürük gibi vücut sıvılarında daha stabil kalabildikleri için, tükürük testi açısından büyük bir potansiyel taşımaktadırlar.

MikroRNA

Kodlanmayan RNA'lar arasında mikroRNA'lar (miRNA), OSHK için en önemli biyobelirteçler arasında yer almakta olup, hastalık sürecinde en fazla değişim gösteren moleküllerdir. 19-23 nükleotid uzunluğunda,

tek sarmallı RNA molekülleri olan miRNA'lardan, insan genomunda yaklaşık 1000 farklı tür rapor edilmiştir.

OSHK ile ilişkili başlıca miRNA'lar arasında miR-125a, miR-200a, miR-31, miR-184, miR-27b ve miR-7 bulunmaktadır. Bu miRNA'lardan bazıları aşağı regülasyon, bazıları ise yukarı regülasyon gösterir. Örneğin, miR-125 ve miR-200a seviyeleri belirgin şekilde azalırken, miR-31 onkogenik bir rol oynar ve plazma ile tükürükte sıklıkla yukarı regüle edilir. Ayrıca, miR-184, oral mukozal malign transformasyonun bir belirteci olarak tanımlanmış olup, normal bireylere kıyasla OSHK hastalarında üç kat artış ve oral potansiyel malign bozukluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tükürük RNA'ları üzerine yapılan geniş çaplı bir genom araştırmasında, miR-27b'nin OSHK'un tanısında değerli bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir. Tükürükteki miRNA seviyelerinin diğer vücut sıvılarına kıyasla daha yüksek olması, bu biyobelirteçlerin analizinde büyük bir avantaj sağlamaktadır. Nitekim, yapılan çalışmalarda tükürüğün, test edilen 12 farklı vücut sıvısı arasında plazma seviyelerinden bile daha fazla miRNA içerdiği ortaya konmuştur.

Ancak tükürük RNA'sının önemli bir dezavantajı, RNAaz (RNaz) tarafından hızlı sindirime uğraması ve analiz sürecinde kullanım zorlukları yaratmasıdır. Bunun yanı sıra, OSHK hastalarının tükürüğünde RNaz aktivitesinin yüksek olduğu da belirlenmiştir.

Oral kanserli hastalarda tükürükte meydana gelen mikrobiyal değişiklikler

Yapılan araştırmalar, ağız kanserlerinin gelişiminde mikroorganizmaların rolüne dikkat çekmiştir. Kang ve ark., ağız kanseri bulunan hastalarda, kontrol gruplarına kıyasla *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Candida albicans*'ın anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (Kang ve ark., 2016). Ayrıca, Mager ve ark., OSHK hastalarının tükürüklerinde *P. gingivalis*, *P. melaninogenica* ve *S. mitis*'in yüksek seviyelerde olduğunu bulmuş ve tükürük mikroorganizmalarının OSHK'un tanılabilir göstergeleri arasında yer aldığını öne sürmüşlerdir (Mager ve ark., 2005).

Oral kandida enfeksiyonlar, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde lokalize ya da yaygın şekilde görülür. Özellikle kanser tedavisi gören bireylerde, ağızdaki mikrobiyal dengenin bozulması ve fırsatçı kandida enfeksiyonlarının gelişmesi sıkça karşılaşılan bir durumdur. Tükürük salgısının azalması, ağız hijyeninin yetersizliği, protez diş kullanımı gibi faktörler kandida yerleşimini kolaylaştırırken, kanser tedavileri,

diyabet, beslenme bozuklukları, HIV enfeksiyonu/AIDS gibi durumlar da bağışıklık sistemini baskılayarak kandidiyazis gelişimine zemin hazırlar. Ağızda kandidiyazis genellikle lokalize bir enfeksiyon olarak görülürken, daha nadir görülen non-kandidal fungal enfeksiyonlar genellikle sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak ortaya çıkar.

Sağlıklı kişilerin oral mukozasında çoğunlukla kandidalar bulunur. Ağız ve gastrointestinal sistemin normal florası olarak kabul edilir. Ağızda fungal enfeksiyonlar ile ilişkili en temel tür *C. albicans* olup patojen diğer kandida türleri arasında en virulan olanıdır. İnsanlardaki diğer patojen kandida türleri arasında *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. kyfer* ve son zamanlarda *C. dubliniensis* yer alır (Özdemir & Bilen, 2015). Ağız mukozasında kandida türleri haricinde patojen olabilen diğer mantarlar; *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Zygomycetes class*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporotrix schenckii* ve *Geotrichum candidum*'dur (Patil ve ark., 2015).

Oral submukozal fibrozis (OSF)

Kronik, inflamatuvar ve ağız mukozasında oluşan potansiyel olarak kötü huylu bir hastalıktır. Kolajen metabolizması bozukluğu sonucu, kolajen birikimiyle sonuçlanır. Klinik belirtiler hastalığın ilerlemesiyle birlikte giderek daha şiddetli hale gelir. Baharatlı yiyeceklerde yanma hissi, dil dismotilitesi dahil olmak üzere hastalık, ülserler, bukkal mukozada fibrozis ve son olarak ilerleyici ağız açıklığının kısıtlanması ile sonuçlanır. OSF'nin etiyolojisi vitamin ve demir eksikliği, bağışıklık sistemi yetersizliği, genetik yatkınlık, aşırı acı biber kullanımı, betel fıstığı çiğneme gibi nedenlerden oluşmaktadır. Patogenezi anlamak ve klinik olarak ilgili olanları belirlemek için birçok çalışmada tükürük biyobelirteçlerindeki değişiklikler araştırılmıştır.

Laktat dehidrojenaz (LDH) en yaygın kullanılan enzimlerden biridir. Vücut dokularının sitoplazmasında bulunur ve bir inflamasyon belirticidir. Bu enzim, inflamasyonun aerobik glikolizi sırasında glikozun piruvata dönüşmesi ile ortaya çıkmaktadır. Hücreler hasar gördüğünde, LDH hücre dışı boşluğa salınır. Bu nedenle, LDH seviyelerindeki değişim doku ve hücre hasarını yansıtabilmektedir.

Ayrıca, LDH hücresel enerjide önemli bir enzimdir. LDH seviyelerindeki değişim, metabolizmadaki değişiklikleri yansıtabilir. Yapılan araştırmalarda, OSF'li hastaların serum ve tükürük salgısının LDH düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Sivaramkrishnan ve ark., 2015).

Lökoplaki

Ağızdaki mukozal membranlarda beyazımsı veya grimsi lekelerin oluşması ile karakterize, dil, yanaklar, diş eti ve ağız tabanı dahil olmak üzere görülür. Bu lezyonlar genellikle ağrısız olup, kalın, sertleşmiş veya pürüzlü bir dokuya sahiptir. Lökoplakinin kesin etiyolojik faktörü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak genellikle ağız mukozasının kronik tahrişi veya iltihabı ile bağlantılıdır. Hem sigara hem de dumansız formları olmak üzere kronik tütün kullanımı, önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Lökoplaki gelişimine katkıda bulunabilecek diğer faktörler arasında alkol tüketimi, kötü ağız hijyeni, kötü yapılmış diş restorasyonlarından kaynaklanan kronik tahriş ve bazı viral enfeksiyonlar, örneğin insan papilloma virüsü (HPV) neden olmaktadır. Lökoplaki vakalarının çoğu iyi huylu olsa da, bazı lezyonlar özellikle uzun süredir devam eden veya displastik lökoplaki vakalarında skuamöz hücreli karsinoma transformasyonu potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, lökoplakisi olan bireylerin ağız kanserinden korunmak için bir sağlık uzmanı tarafından düzenli izleme ve değerlendirmesi gerekmektedir. Ağız içerisinde ve tükürük içerisinde HPV virüsünün tespiti ile ileride bu tür lökoplaki lezyonlarının gelişebileceği konusunda dikkatli olunması ve erken tanı için önem taşımaktadır.

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Hastalığın genel prevalansı hala düşük olsa da, yeni tanı konan hasta sayısındaki hızlı artış, tüm sağlık profesyonellerinin ve bireylerin dikkatli olmalarını ve erken tanı yöntemlerini uygulamalarını gerekli kılmaktadır.

Diş hekimleri ve diğer sağlık çalışanları, meslekleri gereği bazı enfeksiyon hastalıklarının bulaşma riski altında olan gruptadır. Tüberküloz, sifiliz gibi birçok bakteriyel enfeksiyonun yanı sıra AIDS ve hepatit gibi viral hastalıklar da bu grupta yer almaktadır. Özellikle viral enfeksiyonlar, gelişmekte olan ülkeler için önemli sağlık sorunlarından biridir (Güçlü ve ark., 2018).

HIV- AIDS

Son yıllarda HIV tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde enfekte hastalar erken dönemde tespit edilip tedavi edilebilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile mortalite oranları düşmekte, yaşam beklentisi uzamakta ve bulaş oranları en aza inmektedir. HIV enfekte hastalarda, ağız içi ve diş etlerinde görülebilen çeşitli lezyonlar, tekrarlayan ya da geçme-

yen oral aftlar, tükürük ve kan yoluyla bulaşması, diş hekimleri açısından büyük bir öneme sahiptir. HIV spesifik IgG antikorlarının tükürükle yapılan tanısı, serum testi kadar güvenilir sonuçlar verebilmektedir (İnce, 2019). Tükürükte bulunan virüs nedeniyle hastalığın tükürük yoluyla tespiti, önemli bir tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır.

Hepatit Enfeksiyonları

Hepatit-B enfeksiyonu dünya genelinde yaygın bir şekilde görülmektedir. Enfeksiyon, genellikle nüfus yoğunluğunun fazla olduğu ve hijyen koşullarının kötü olduğu bölgelerde daha sık rastlanmaktadır. Enfeksiyonun en önemli kaynağını taşıyıcılar ve hastalığın akut evresindeki bireyler oluşturmaktadır. Enfekte bir kişinin kanı ile temas, hastalığın bulaşmasının en yaygın yoludur. Bunun yanı sıra, virüs tükürük ve diğer vücut salgıları aracılığıyla da bulaşabilir. Taşıyıcı ya da hasta bireylerin kanyla yakın teması olan sağlık çalışanları, Hepatit-B için yüksek risk grubundadır. Bu hastalığın tanısında tükürükte virüsün varlığının tespiti önemli bir rol oynamaktadır. Diş hekimleri ve öğrencilerinin bu konuda bilgilendirilip aşılanmış olmaları büyük önem taşımaktadır.

Sitomegalovirüs Enfeksiyonu (CMV)

Sitomegalovirüs (CMV), tüm dünyada yaygın olarak görülen bir virüs olmakla birlikte, prevalansı coğrafi bölge, sosyoekonomik koşullar ve yaşa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte CMV ile karşılaşma oranı artar. Türkiye’de erişkin yaş grubunda CMV ile karşılaşma oranı yaklaşık %90’dır. Gebelik döneminde, CMV negatif anne adaylarında primer enfeksiyon veya CMV pozitif olanlarda reaktivasyon ya da reenfeksiyon sonrası virüsün fetüse vertikal bulaşma riski bulunmaktadır. Konjenital CMV (KCMV) enfeksiyonu, ciddi malformasyonlara, gelişim geriliğine ve çocuklarda genetik olmayan nörosensöriyel işitme kaybının en önemli nedenlerinden birine yol açabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, KCMV’nin farklı ülkelerde %0.15-2.0 oranında görüldüğünü ortaya koymuştur. Çoğu hasta doğum sonrası asemptomatik seyreder ve bu dönemde yapılan tarama testleriyle tanı konulabilir. KCMV tanısında, doğumdan sonraki ilk üç haftada alınan kan, idrar ve tükürük örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Rt-PCR) yöntemiyle virüs DNA’sının tespiti, yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığı için tercih edilen tanı yöntemidir (Zeytinoglu ve ark., 2019).

CMV, tükürük, idrar, cinsel temas, plasental transfer, anne sütü, kan transfüzyonu, solid organ nakli ve kemik iliği nakli gibi çeşitli yollarla bulaşabilir. Primer enfeksiyonun ardından virüs, monositler, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, vasküler endotel hücreleri, böbrek epitel hücreleri ve tükürük bezleri gibi farklı dokularda latent (gizli) olarak kalır.

CMV enfeksiyonu, diğer herpes virüsleri gibi primer enfeksiyon, latent enfeksiyon ve reaktivasyon evreleri şeklinde ilerler.

CMV ile enfekte lökositler plasental bariyeri aşarak umbilikal kord aracılığıyla fetal dolaşıma katılır. Virüs önce plasental dokuyu, ardından amniyotik hücreleri enfekte eder. Enfekte amniyotik hücrelerin fetüs tarafından aspirasyonu sonucunda fetal orofarenkste çoğalan virüs, dolaşım yoluyla hedef organlara yayılır.

CMV Tanısında Tükürüğün Rolü:

Doğum – İlk 3 Hafta: Tükürük veya idrarda PCR ile CMV DNA saptanması en kritik tanı dönemidir.

3. Hafta – 1 Yıl: Tükürük veya idrarda PCR ile CMV DNA tespiti ve CMV IgG titresinde artış gözlemlenebilir. Konjenital ve postnatal enfeksiyon ayırımı için dried blood spot (DBS) testi önerilse de, bu test ülkemizde uygulanmamaktadır.

1 Yıldan Sonra: Tükürük veya idrarda PCR ile CMV DNA saptanması ve CMV IgG titresinde artış gözlemlenebilir. Ancak bu dönemde DBS testi sağlıklı sonuç vermediğinden, saptanan bulgular genellikle postnatal enfeksiyonla ilişkilidir (Baş ve ark., 2016)

Sonuç olarak, tükürük, CMV tanısında önemli bir biyobelirteçtir ve erken teşhiste değerli bir tanı aracı olarak kullanılabilir.

Kabakulak

Kabakulak, özellikle parotis bezinin ağırlı şişliği ile karakterize, mumps virüsünün neden olduğu sistemik bir viral enfeksiyon hastalığıdır. Mumps virüsü, paramiksovirus ailesine ait tek zincirli bir RNA virüsüdür ve genellikle çocuklar ile genç erişkinlerde hastalığa yol açar. Kabakulak, menenjit, ensefalit, orşit, epididimit, pankreatit, miyokardit, artrit, tirodit, işitme kaybı ve dakriyoadenit gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Presternal ödem ise kabakulağın nadir görülen ve kendiliğinden iyileşebilen bir komplikasyondur. Hastalığın tanısında, tükürük örneklerinde mumps virüsünün tespiti önemli bir rol oynar.

Diğer Viral Enfeksiyonlar

Viral hastalıkların tanısında kullanılan yöntemler, patojenin türüne göre farklılık gösterebilir. Bu tanı yöntemleri; direkt patojenin tespiti, patojenin nükleik asidinin (DNA/RNA) belirlenmesi veya konak antijen düzeylerindeki artışın ölçülmesi gibi çeşitli tekniklerle gerçekleştirilebilir. Örneğin, peptik ülserin önemli bir risk faktörü olan *Helicobacter pylori*

lori, genellikle pahalı ve invaziv bir yöntem olan gastrik mukozal biyopsi ile saptanır. Bununla birlikte, *H. pylori*'nin rDNA dizisinin tükürük örneklerinde PCR yöntemi ile güvenilir bir şekilde tespit edilebilmesi, tükürüğün gelecekte *H. pylori* tanısında ucuz ve rutin bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Mycobacterium tuberculosis tanısında, tükürük örneklerinde PCR ile bakteriyel DNA tespiti yapılmasının, direkt tanı yöntemlerine kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, HPV, herpes virüs, herpes simpleks virüs (HSV), Epstein-Barr virüs (EBV), kızamık virüsü ve kabakulak virüsü gibi patojenlerin tanısında, PCR ile DNA tespiti veya artmış IgG antikor seviyelerinin ölçülmesi gibi yöntemlerin kullanılabilmesi belirtilmektedir (Araz ve ark., 2013).

SONUÇ

Tükürük, ağız ve diş sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Tükürük içerdiği çeşitli bileşenleri ile birçok fonksiyonu yerine getirmektedir (Erten & Kamak, 2016). Diş yüzeylerinin demineralizasyonunu engelleme, diş aşınmasına karşı koruma ve minerin remineralizasyonuna yardımcı olma başta olmak üzere birçok görev üstlenmiştir. Tükürük belirteçlerinin çürük tanısı veya tahmininde de kullanılmasına yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Ancak, mevcut bilgilere rağmen, akademisyenler arasında henüz bir uzlaşma sağlanamamıştır. Dişler sürekli olarak tükürük ile temas halinde olması nedeniyle, tükürük bileşenleri kaçınılmaz olarak diş çürüklerinin oluşmasında ve ilerlemesinde temel bir rol oynamaktadırlar. Bu durumda tükürüğü diş çürüklerinin tanı ve ilerlemesinin izlenmesinde önemli bir biyobelirteç olduğu gerçeğini ortaya çıkarmaktadır. Aynı durum periodontal hastalıkların tanı ve izlenmesi için de geçerlidir. Yine ağız içerisindeki yumuşak dokularda görülen kanser ve/veya diğer lezyonlar için tükürük iyi bir biyobelirteçtir. Aynı zamanda ağız bölgesinde görülen diğer mikroorganizmaların neden olduğu patolojik durumlar için de önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi yönünde araştırmalar mevcuttur. Yine dental anksiyetesi bulunan ve özellikle beraberinde sistemik hastalıkları bulunan hastalarda daha da önemli olan stres biyobelirteçleri tükürük içinde saptanabilmektedir. Tüm bu bilgilerin ışığında gelecekte tükürük biyobelirteçleri sayesinde birçok ağız ve dişlere ait hastalıkların erken tanısının gerçekleştirilmesinin mümkün olacağını düşünmekteyiz. Tükürük diğer hastalıkların da tanısında kullanılacak, invaziv olmayan yöntemlerle kolayca alınabilen, içeriği oldukça zengin parametrelerden oluşan çok önemli hayati bir sıvıdır.

KAYNAKLAR

1. Alamoudi, A., Alamoudi, R., Gazzaz, Y., & Alqahtani, A. (2022). Role of Salivary Biomarkers in Diagnosis and Detection of Dental Caries: A Systematic Review. *Diagnostics* 2022, 12, 3080. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published.
2. Angarita-Díaz, M. P., Simon-Soro, A., Forero, D., Balcázar, F., Sarmiento, L., Romero, E., & Mira, A. (2021). Evaluation of possible biomarkers for caries risk in children 6 to 12 years of age. *Journal of Oral Microbiology*, 13(1), 1956219.
3. Araz, M., Güven, Y., & Aktören, O. (2013). Tükürük Biyomarkerlarının Erken Tanıdaki Rolü-The Role of Salivary Biomarkers in Early Diagnostics. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 47(2), 73-80.
4. Ata, Ö. Ş., Özkan, Y., & Çanakçı, C. F. (2020). Periodontal Enfeksiyonun Teşhis ve Prognozunda Umut Vadeden Biyobelirteçler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 30(3), 499-506.
5. Avcı, E. M. R. E., Akarslan, Z. Z., Erten, H., & Coskun-Cevher, S. (2014). Oxidative stress and cellular immunity in patients with recurrent aphthous ulcers. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(5), 355-360.
6. Bal, S. H., & Budak, F. (2013). Genomik, proteomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 39(1), 65-69.
7. Baş, E. T., Kundak, K., Doğan, B., & Kuru, L. (2023). Gingivitisli Hastalarda Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Tükürük PTX-3 Seviyesine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Aydın Dental Journal*, 9(1), 1-14.
8. Baş, E. K., Uslu S., Bülbül, A. (2016) Konjenital Sitomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 8(6), 5-9.
9. Başaran, E., Aras, S., & Cansaran-duman, D. (2010). Genomik, proteomik, metabolomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67(2), 85-96.
10. Bryant, E. (2023). The Association Between Human Salivary Fibroblast Growth Factor-2 and Stress, Anxiety and Depression (Doctoral dissertation, University of New South Wales (Australia)).
11. Castro, R. J., Herrera, R., & Giacaman, R. A. (2016). Salivary protein characteristics from saliva of carious lesion-free and high caries adults. *Acta odontológica Latinoamericana*, 29(2), 178-185.
12. Cevval Özkoçak, B. B., Şirin Karaarslan, E., & Aytaç, F. (2017). Tükürük Proteinleri ve Çürük Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 23(1).
13. Chokshi, A., Mahesh, P., Sharada, P., Chokshi, K., Anupriya, S., & Ashwini, B. K. (2016). A correlative study of the levels of salivary Streptococcus mutans, lactobacilli and Actinomyces with dental caries experience in subjects with mixed and permanent dentition. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 20(1), 25-28.

14. Coşan, G., & Yılmaz, S. (2022). Oral Kanserlerin Tanısında Tükürük Biyobelirteçlerinin Rolü. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 8(2), 218-224.
15. Demirbudak, Y., Şirin, Ş., Barut, O., Özcan, İ., & Erdem, T. (2010). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda tükürük sodyum ve potasyum değerlerinde meydana gelen değişiklikler. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 44(3), 153-158.
16. Doifode, D., & Damle, S. G. (2011). Comparison of salivary IgA levels in caries free and caries active children. *International Journal of Clinical Dental Science*, 2(1).
17. Erikli, H., & Ersöz E. (2011). Matrix metalloproteinases: effects on dental tissues and caries. *Cumhuriyet Dent J.*;14(3):246-257.
18. Erten, H. (2003). Tükürüğün ağız-diş sağlığı bakımından önemi ve koruyucu fonksiyonları. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 20(2), 61-65.
19. Erten, H., & Kamak, H. (2016). Diş Çürüğü ve Tükürük. *Türkiye Klinikleri Restorative Dentistry-Special Topics*, 2(1), 20-27.
20. Gabryel-Porowska, H., Gornowicz, A., Bielawska, A., Wójcicka, A., Maciorkowska, E., Grabowska, S. Z., & Bielawski, K. (2014). Mucin levels in saliva of adolescents with dental caries. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 72.
21. Gornowicz, A., Tokajuk, G., Bielawska, A., Maciorkowska, E., Jabłoński, R., Wójcicka, A., & Bielawski, K. (2014). The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 1095.
22. Güçlü, Z. A., Hidayet, Z., Günay Canpolat, D., & Doğruel, F. (2018). Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran çocuk hastalarda Hepatit B, C ve HIV seroprevalansı. *Yeditepe J Dent*, 14, 81-4.
23. Güner, E., & Tüter, G. (2023). Sklerostin ve TWEAK'in Periodontitis Teşhisindeki Rolü. *Selcuk Dental Journal*, 10(1), 130-133.
24. Hegde, M. N., Raksha Bhat, R. B., Ashwitha Punja, A. P., & Chitharanjan Shetty, C. S. (2014). Correlation between dental caries and salivary albumin in adult Indian population-an in vivo study.
25. İnce, N. (2019). Diş Hekimlerinin HIV/AIDS ve Oral Lezyonlar Hakkındaki Bilgi Düzeyi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Konuralp Medical Journal*, 11(2), 202-207.
26. Jurczak, A., Kościelniak, D., Papież, M., Vyhouskaya, P., & Krzyściak, W. (2015). A study on β -defensin-2 and histatin-5 as a diagnostic marker of early childhood caries progression. *Biological research*, 48, 1-9.
27. Kaczor-Urbanowicz, K. E., Martín Carreras-Presas, C., Kaczor, T., Tu, M., Wei, F., Garcia-Godoy, F., & Wong, D. T. (2017). Emerging technologies for salivaomics in cancer detection. *Journal of cellular and molecular medicine*, 21(4), 640-647.

28. Kang, J., He, Y., Hetzl, D., Jiang, H. Q., Jun, M. K., Jun, M. S., ... & McCullough, M. J. (2016). A candid assessment of the link between oral *Candida* containing biofilms and oral cancer. *Advances in Microbiology*, 6(02), 115.
29. Keskin, E., & Bağlar, S. (2017). Acid Tolerance Responce Of Cariogenic Microorganisms And Malolactic Fermentation. *Cumhuriyet Dental Journal*, 20(2), 132-144.
30. Khandelwal, A., & Palanivelu, A. (2019). Correlation between dental caries and salivary albumin in adult population in Chennai: An in vivo study. *Brazilian Dental Science*, 22(2), 228-233.
31. Kırالی, B., Kundak, K., Dogan, B., & Kuru, L. (2023). Evre 3 Derece B Periodontitis Hastalarında Başlangıç Periodontal Tedavinin Tükürük IL-6 ve IL-17 Seviyelerine Etkisi. *European Journal of Research in Dentistry*, 7(2), 59-64.
32. Koçdor, H., & Yıldırım, A. (2023). Tükürük Biyopsisi ve Hastalıkların Tanısındaki Önemi. *Türkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics*, 16(1), 52-67.
33. Mager, D. L., Haffajee, A. D., Devlin, P. M., Norris, C. M., Posner, M. R., & Goodson, J. M. (2005). The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *Journal of translational medicine*, 3, 1-8.
34. Makawi, Y., El-Masry, E., & El-Din, H. M. (2017). Salivary carbonic anhydrase, pH and phosphate buffer concentrations as potential biomarkers of caries risk in children. *Journal of Unexplored Medical Data*, Volume, 2, 10.
35. Mannweiler, S., Beham, A., & Langner, C. (2003). MUC1 and MUC2 expression in salivary gland tumors and in non-neoplastic salivary gland tissue. *Apmis*, 111(10), 978-984.
36. Monea, M., Vlad, R., & Stoica, A. (2018). Analysis of salivary level of alpha-amylase as a risk factor for dental caries. *Acta Medica Transilvanica*, 23(1), 93-95.
37. Murugesappa, D. G., Math, S. Y., Kalra, D., & Redder, P. (2018). Microbial, biochemical & immunological assessment of dental caries. *Annals of Medical and Health Sciences Research* | Volume, 8(5).
38. Nenni, M., Çelebier, M., & Süslü, İ. (2020). Proteomik Çalışmalara Genel Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 40(1), 48-58.
39. Nonaka, T., & Wong, D. T. (2023). Saliva diagnostics: salivaomics, saliva exosomics, and saliva liquid biopsy. *The Journal of the American Dental Association*, 154(8), 696-704.
40. Ömürlü, H., Erten Can, H. & Can, M. (1996). Çürüğe dirençli ve çürüğe eğilimli bireylerin tükürük peroksidaz düzeylerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Dergisi*, 71(2).
41. Özdemir, Ş., & Bilen, H., (2015). 2015 - TR DİZİN - DERLEME - TUR - Oral Candidiazis ve Diğer Fungal Hastalıklar. *Oral Candidiasis and Other*

- Fungal Infection. In: Oral Mukoza Hastalıkları.. TURKIYE KLINIKLERI DERMATOLOJI , vol.8, no.4, 35-38.
42. Pateel, D. G. S., Gunjal, S., & Dutta, S. (2022). Association of salivary statherin, calcium, and proline-rich proteins: A potential predictive marker of dental caries. *Contemporary clinical dentistry*, 13(1), 84-89.
 43. Patil, S., Rao, R. S., Majumdar, B., & Anil, S. (2015). Clinical appearance of oral Candida infection and therapeutic strategies. *Frontiers in microbiology*, 6, 1391.
 44. Perera, S., Uddin, M., & Hayes, J. A. (1997). Salivary lysozyme: A noninvasive marker for the study of the effects of stress on natural immunity. *International journal of behavioral medicine*, 4, 170-178.
 45. Picco, D. D. C. R., Lopes, L. M., Rocha Marques, M., Line, S. R. P., Parisotto, T. M., & Nobre dos Santos, M. (2017). Children with a higher activity of carbonic anhydrase VI in saliva are more likely to develop dental caries. *Caries Research*, 51(4), 394-401.
 46. Sejdini, M., Begzati, A., Salihu, S., Krasniqi, S., Berisha, N., & Aliu, N. (2018). The role and impact of salivary Zn levels on dental caries. *International Journal of Dentistry*, 2018(1), 8137915.
 47. Sivaramkrishnan, M., Sivapathasundharam, B., & Jananni, M. (2015). Evaluation of lactate dehydrogenase enzyme activity in saliva and serum of oral submucous fibrosis patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(6), 449-452.
 48. Şemsi, R. (2019). Genç erişkin bireylerde strese bağlı tükürük kortizol ve amilaz düzeylerinin farklı biyokimyasal analiz yöntemleri ile karşılaştırılması (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
 49. Wagner, P. D., Verma, M., & Srivastava, S. (2004). Challenges for biomarkers in cancer detection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1022(1), 9-16.
 50. Wong, D. T. (2012). Salivaomics. *The Journal of the American Dental Association*, 143, 19S-24S.
 51. Wong, L. J. C., Lueth, M., Li, X. N., Lau, C. C., & Vogel, H. (2003). Detection of mitochondrial DNA mutations in the tumor and cerebrospinal fluid of medulloblastoma patients. *Cancer research*, 63(14), 3866-3871.
 52. Vargas, P. A., Cheng, Y., Barrett, A. W., Craig, G. T., & Speight, P. M. (2008). Expression of Mcm-2, Ki-67 and geminin in benign and malignant salivary gland tumours. *Journal of oral pathology & medicine*, 37(5), 309-318.
 53. Vineetha, R., Pai, K. M., Vengal, M., Gopalakrishna, K., & Narayanakurup, D. (2014). Usefulness of salivary alpha amylase as a biomarker of chronic stress and stress related oral mucosal changes—a pilot study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6(2), e132.
 54. Yaman, Ö. (2015). Hekimlikte Metabolomik Çalışmalara Genel Bir Bakış. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 3(1), 33-46.
 55. Yang, Y., Koh, D., Ng, V., Lee, C. Y., Chan, G., Dong, F., ... & Chia, S. E. (2002). Self perceived work related stress and the relation with salivary IgA

- and lysozyme among emergency department nurses. *Occupational and Environmental Medicine*, 59(12), 836-841.
56. Yang, T. Y., Zhou, W. J., Du, Y., Wu, S. T., Yuan, W. W., Yu, Y., ... & Zhang, P. (2015). Role of saliva proteinase 3 in dental caries. *International Journal of Oral Science*, 7(3), 174-178.
57. Yıldırım, T. (1998). İnfeksiyon Hastalıklarında Oksidatif Stres ve Antioksidan Tedavi. *Flora Dergisi*, 3(4), 224-234.
58. Young, E. S., Doom, J. R., Farrell, A. K., Carlson, E. A., Englund, M. M., Miller, G. E., ... & Simpson, J. A. (2021). Life stress and cortisol reactivity: An exploratory analysis of the effects of stress exposure across life on HPA-axis functioning. *Development and psychopathology*, 33(1), 301-312.
59. Yu, J. S., Chen, Y. T., Chiang, W. F., Hsiao, Y. C., Chu, L. J., See, L. C., ... & Hartwell, L. H. (2016). Saliva protein biomarkers to detect oral squamous cell carcinoma in a high-risk population in Taiwan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(41), 11549-11554.
60. Yurttaş, M., Bozdemir, E., & Karagöz, B. (2022). ORAL BULGU VEREN OTOİMMÜN HASTALIKLAR. *Dental and Medical Journal-Review*, 4(2), 103-115.
61. Zhong, L. P., Chen, G. F., Xu, Z. F., Zhang, X., Ping, F. Y., & Zhao, S. F. (2005). Detection of telomerase activity in saliva from oral squamous cell carcinoma patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34(5), 566-570.