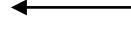


NİLÜFER ÜSTÜN



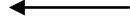
Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



DOKTORA TEZİ



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

İSTANBUL-2018



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**BİYOMİMETİK PEPTİD ESASLI REMİNERALİZASYON
AJANININ YAPAY MİNE LEZYONLARI ÜZERİNDEKİ
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

NİLÜFER ÜSTÜN

**DANIŞMAN
PROF. DR. OYA AKTÖREN**

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI
PEDODONTİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Pedodonti Doktora Programında Doktora öğrencisi Nilüfer ÜSTÜN tarafından Prof.Dr. Oya AKTÖREN'in danışmanlığında hazırlanan "Biyomimetik Peptid Esaslı Remineralizasyon Ajanının Yapay Mine Lezyonları Üzerindeki Etkinliğinin İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 21 / 11 / 2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Koray GENÇAY
İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı



Jüri-Danışman

Prof.Dr. Oya AKTÖREN
İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

Jüri

Prof.Dr. Serap AKYÜZ
Marmara Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı



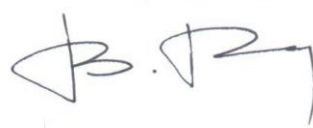

Jüri

Prof.Dr. Betül KARGÜL
Marmara Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı



Jüri

Prof.Dr.Berna TARIM
İstanbul Üniv.Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı



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 bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Nilüfer ÜSTÜN

İTHAF

Bu doktora tez çalışmasını ***aileme*** ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her konuda yol gösteren, destek ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen, kendimi öğrencisi olmaktan dolayı şanslı hissettiğim çok değerli danışman hocam **Sayın Prof. Dr. Oya Aktören'e**,

Pedodonti eğitimim süresince değerli katkı ve yardımlarını gördüğüm, Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki başta Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. Gamze Aren** olmak üzere, saygıdeğer hocalarım **Sayın Prof. Dr. Zeynep Aytepe, Sayın Prof. Dr. Koray Gençay, Sayın Prof. Dr. Figen Seymen, Sayın Prof. Dr. Elif Sepet, Sayın Prof. Dr. Elif Bahar Tuna İnce, Sayın Doç. Dr. Arzu Pınar Erdem'e, Sayın Dr. Mine Koruyucu ve Sayın Dr. Yelda Kasımoğlu'na**,

Doktora eğitimim boyunca her konuda bana destek olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım çok değerli **Sayın Dr. Yeliz Güven ve Sayın Dr. Sermin Dicle Aksakal'a**,

Çalışmanın biyokimya laboratuvar deneylerini gerçekleştirmemde bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Temel Bilimler Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı'ndan değerli hocalarım **Sayın Prof. Dr. Halime Yegane Güven ve Sayın Dr. Şule Batu'ya**,

Mikro BT çekimlerimi laboratuvarlarında gerçekleştirmemi sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Üniversitesi 3 Boyutlu Tıbbi ve Endüstriyel Tasarım Laboratuvarı'ndan (TETLAB) **Sayın Biyomüh. Göker Külüşlü'ye**,

Deneylerde kullanılan çekilmiş dişlerin temininde çokça emeği geçen çok sevgili arkadaşlarım **Sayın Dt. Pelin Sarp ve Sayın Dt. Umutcan Demiral'a**,

Doktora eğitimim boyunca sağladığı burs ile beni maddi olarak destekleyen **TÜBİTAK'a**,

Doktora eğitimim süresince yardımlarını, desteğini ve dostluğunu her zaman hissettiğim, hayatım boyunca yanımda olmasını arzu ettiğim çok sevgili **Dilek Özge Yılmaz'a**,

Doktora eğitimi gibi çok zorlu bir süreci varlığıyla keyifli kılan ve **yanımda olduğunu hissettiren sevgili çalışma arkadaşlarıma**,

Birlikte çalıştığımız yıllar boyunca desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen ***Pedodonti Anabilim Dalı çalışanlarına,***

Varlıklarının hayattaki en büyük şansım olduğuna inandığım, üzerimde sonsuz emekleri olan, doğruyu bulmamdaki en güvenilir akıl hocalarım ve attığım her adımı sağlamlaştıran yegane desteklerim, biricik ailem babam ***Sami Avcu***, annem ***Fazilet Avcu*** ve kardeşim ***Mehmet Avcu'ya,***

Beni çoğu zaman benden iyi tanıyan, sabrını, sevgisini ve desteğini asla esirgemeyen, sahip olduğum için kendimi her zaman şanslı hissettiğim, hayatıma girdiği günden itibaren ben dahil herşeyi kolaylaştıran ve güzelleştiren, canım hayat arkadaşım ***Onur Üstün'e,***

Sonsuz teşekkür ederim.

Nilüfer Üstün

İstanbul, 2018

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26202

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XVİİ
ABSTRACT.....	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Mine Dokusu.....	3
2.1.1. Mine Dokusunun Fiziksel Yapısı.....	3
2.1.2. Mine Dokusunun Kimyasal Yapısı	4
2.1.3. Mine Dokusunun Histolojik Yapısı	5
2.1.4. Mine Dokusunun Olgunlaşması.....	6
2.2. Diş Çürüğü	7
2.2.1. Çürük Oluşumda Etyolojik Faktörler.....	7
2.2.1.1. Konağa İlişkin Faktörler	8
2.2.1.2. Mikroorganizmalara İlişkin Faktörler	9
2.2.1.3. Diyete İlişkin Faktörler	10
2.2.1.4. Zamana İlişkin Faktörler	12
2.3. Çürük Oluşum Süreci ve Mekanizması	12
2.3.1. Demineralizasyon.....	12
2.3.2. Remineralizasyon.....	13
2.4. Başlangıç Mine Çürük Lezyonu ve Özellikleri	15
2.4.1. Başlangıç Mine Çürük Lezyonu Histolojisi.....	16
2.4.1.1. Yüzeysel Tabaka	16
2.4.1.2. Lezyon Gövdesi	16

2.4.1.3. Karanlık Tabaka	17
2.4.1.4. Saydam Tabaka	17
2.5. Yapay Çürük Modelleri	18
2.5.1. Bakteriyojik İn Vitro Demineralizasyon Modeli (Biyofilm Modeli)	18
2.5.2. Kimyasal Olarak Oluşturulan İn Vitro Demineralizasyon Modelleri	19
2.5.2.1. pH Siklus Modeli (Demineralizasyon ve Remineralizasyon Döngü Modeli)	19
2.5.2.2. Asit Tamponların Kullanılması ile Oluşturulan İn Vitro Demineralizasyon Modeli (Basit Demineralizasyon Modeli)	20
2.6. Başlangıç Mine Çürük Lezyonlarını Önleyici Remineralizasyon Ajanları	21
2.6.1. Mineral ve İyonlar	21
2.6.1.1. Fluorid İyonu ve Etki Mekanizması	22
2.6.1.2. Topikal Fluorid Uygulamaları	24
Duraphat Vernik (50 mg/ml)	26
2.6.2. Şeker Alkolleri	27
2.6.2.1. Sorbitol	27
2.6.2.2. İzomalt	27
2.6.2.3. Ksilitol	28
2.6.2.4. Eritrol	28
2.6.3. Bitkisel Kaynaklı Ajanlar	29
2.6.4. Nanoteknolojik Ajanlar ve Biyoaktif Materyaller	31
2.6.4.1. Biyoaktif Cam	31
2.6.4.2. Trikalsiyum Silikat	32
2.6.4.3. Nanohidroksiapatit	33
2.6.4.4. Trikalsiyum Fosfat	33
2.6.5. Kalsiyum ve Fosfat İçerikli Ajanlar	34
2.6.5.1. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)	36
• Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum FluoroFosfat (CPP-ACFP)	38
2.6.5.2. Sodyum Trimetafosfat (sTMP)	39
2.6.5.3. Kalsiyum Karbonat (CaCO ₃)	40
2.6.5.4. Dikalsiyum Fosfat Dihidrat (DCPD)	41
2.6.5.5. Kalsiyum Fosforil Oligosakkaritleri	41
2.6.6. Lazer	41

2.6.7. Ozon.....	42
2.6.8. Biyomimetik Peptid İçerikli Ajanlar.....	43
2.6.8.1. Self-Assembling Peptides (Kendiliğinden Birleşen Peptidler).....	43
2.7. Mine Çürük Lezyonlarında Demineralizasyon ve Remineralizasyon Saptanması Yöntemleri	50
2.7.1. Geleneksel Yöntemler/ Görsel ve Dokunsal (Taktıl) Yöntemler.....	50
2.7.2. İleri Çürük Saptama Yöntemleri	53
2.7.2.1. Ultrasonik Görüntüleme Sistemleri.....	53
2.7.2.2. Elektronik Çürük Mönitörü (ECM)	53
2.7.2.3. Fiberoptik Transillüminasyon (FOTI) ve Dijital Fiberoptik Transillüminasyon (DIFOTI)	54
2.7.2.4. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)	56
2.7.2.5. DIAGNOdent (Diyot Lazer Floresans).....	57
2.7.2.6. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (<i>Micro Computed Tomography</i>).....	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	64
3.1. Gereç	64
3.1.1. Diş Örneklerinin Saklama Öncesi Hazırlığında Kullanılan Araçlar	64
3.1.2. Diş Örneklerinin Deney Öncesi Hazırlığında Kullanılan Araçlar	64
3.1.3. Kullanılan Remineralizasyon Ajanları.....	64
3.1.4. Kullanılan Solüsyonlar.....	66
3.1.4.1. Demineralizasyon Solüsyonu.....	66
3.1.4.2. Yapay Tükürük Solüsyonu.....	66
3.1.5. Diş Örneklerinin Analizinde Kullanılan Cihaz ve Araçlar	66
3.2. Yöntem.....	67
3.2.1. Çalışmada Kullanılacak Diş Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması	67
3.2.2. Örneklerin Hazırlanması	68
3.2.3. Sağlıklı Mine Yüzeylerinin DIAGNOdent Cihazı ile İncelenmesi	69
3.2.4. Yapay Başlangıç Çürüğü Oluşturulması.....	70
3.2.5. Yapay Başlangıç Çürüğü Oluşturulmuş Mine Yüzeylerine Remineralizasyon Ajanı Uygulanması	71
3.2.5.1. P ₁₁ -4 Grubunda Remineralizasyon Ajanı Uygulama Prosedürü.....	71
3.2.5.2. CPP-ACPF Grubunda Remineralizasyon Ajanı Uygulama Prosedürü.....	72
3.2.5.3. NaF Grubunda Remineralizasyon Ajanı Uygulama Prosedürü	72

3.2.5.4. Kontrol Grubunda Örneklerin Yapay Tükürük Solüsyonunda Bekletilme Prosedürü.....	73
3.2.6. Demineralizasyon ve Remineralizasyon Bölgelerinin DIAGNOdent ile İncelenmesi	74
3.2.7. Demineralizasyon ve Remineralizasyon Bölgelerin μ CT ile İncelenmesi	74
3.2.8. İstatistiksel Değerlendirme	79
4. BULGULAR.....	80
4.1. DIAGNOdent Analizine İlişkin Bulgular	80
4.1.1. P ₁₁ -4 Grubu	80
4.1.2. CPP-ACFP Grubu	81
4.1.3. NaF Grubu.....	82
4.1.4. Kontrol Grubu	84
4.1.5. Gruplarda zamana bağlı olarak DIAGNOdent değerlerinde oluşan değişim miktarlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması.....	85
4.2. μ CT Analizine İlişkin Bulgular.....	87
4.2.1. P ₁₁ -4 Grubu	87
4.2.2. CPP-ACFP Grubu	88
4.2.3. NaF Grubu.....	89
4.2.4. Kontrol Grubu	90
4.2.5 Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT değerlerinde oluşan değişim miktarlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması.....	91
4.3. DIAGNOdent Değerlerindeki Değişimlerin, BMD ve Çürük Derinliği ile Korelasyonu	94
5. TARTIŞMA	96
KAYNAKLAR	136
HAM VERİLER	173
FORMLAR	1755
ETİK KURUL KARARI	1788
PATENT HAKKI İZNİ	1822
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	1833
ÖZGEÇMİŞ	1844

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Mine dokusunun fiziksel özellikleri.....	4
Tablo 2-2: Mine dokusunun yapısal özellikleri.	5
Tablo 2-3: Kalsiyum ve fosfat içerikli remineralizasyon ajanları	35
Tablo 2-4: Diş çürüğü tanısında kullanılan sistemler ve kriterler	52
Tablo 2-5: SkyScan 1174” μ CT cihazının özellikleri.....	63
Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri ve özellikleri.....	65
Tablo 3-2: Deney ve kontrol gruplarında diş yüzey örnek sayılarının dağılımı.	69
Tablo 3-3: Deney gruplarında uygulanan remineralizasyon ajanlarına ilişkin uygulanma prosedürleri	73
Tablo 4-1: P ₁₁ -4 grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi.	80
Tablo 4-2: CPP-ACFP grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi. ..	81
Tablo 4-3: NaF grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	83
Tablo 4-4: Kontrol grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi.	84
Tablo 4-5: Gruplarda DIAGNOdent değerlerinde zamana bağlı olarak oluşan değişim miktarlarına ilişkin bulguların karşılaştırılması.	86
Tablo 4-6: P ₁₁ -4 grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.....	87
Tablo 4-7: CPP-ACFP grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.	88
Tablo 4-8: NaF grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.....	89
Tablo 4-9: Kontrol grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.	90
Tablo 4-10: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT değerlerinde oluşan değişim miktarlarına ilişkin bulguların karşılaştırılması.	92
Tablo 4-11: Remineralizasyon sonrası 1. ay floresans değerler ile BMD ve çürük derinliği arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	95
Tablo 4-12: BMD ve çürük derinliği arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	95

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Hidroksiapatit yapısının şematik görünümü	8
Şekil 2-2: Çürük oluşumunda etyolojik faktörler.	9
Şekil 2-3: Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü.	14
Şekil 2-4: Mine başlangıç çürük lezyonunun çapraz kesitinin kinolin ile polarize ışık mikroskopunda incelenmesi	17
Şekil 2-5: Kendiliğinden birleşen yapıları bir fibriler ağın şematik gösterimi ve kendiliğinden birleşmiş fibrillerin peptidin primer yapısı ile olan ilişkisi.....	45
Şekil 2-6: TEM (transmisyon elektron mikroskobu) mikrografisinde P ₁₁ -4'ün uygulanması sonrası oluşan fibril yapısı.....	46
Şekil 2-7: Mine çürük lezyonunun P ₁₁ -4 ile rejenerasyonu.	47
Şekil 2-8: P ₁₁ -4 ve hidroksiapatitin nükleasyonu. P ₁₁ -4'ün oluşturduğu matriks içinde kalsiyum fosfat tuzlarının çökmesi	48
Şekil 2-9: Yapay çürüklü bir lezyonda P ₁₁ -4'ün uygulanması	48
Şekil 2-10: DIAGNOdent'in diş yüzeyine foton göndermesi ve geri yansıyan fotonları algılaması	57
Şekil 2-11: DIAGNOdent ve cihaza ilişkin probe A ve B; Kalibrasyon amacıyla cihazın yan tarafında bulunan seramik ölçek.	59
Şekil 2-12: SkyScan 1174 µCT sistemi	61
Şekil 2-13: SkyScan 1174 µCT sistemi içyapısı.....	62
Şekil 3-1: Spektrofotometre küveti ve Soğuk tamir akriliği.	65
Şekil 3-2: Remineralizasyon materyalleri.....	66
Şekil 3-3: Skyscan 1174 compact µCT.....	67
Şekil 3-4: DIAGNOdent 2095 cihazı.....	67
Şekil 3-5: Dişlerin soğuk akrilik kullanılarak spektrofotometre kuvvetlerine yerleştirilmesi.....	68
Şekil 3-6: Gruplara ayrılan ve farklı renk tırnak cilası ile kaplanmış örnekler.	69
Şekil 3-7: Örneklerde <i>baseline</i> değeri ölçümlerinin yapılması.	70
Şekil 3-8: Örneklerin demineralizasyon solüsyonunda bekletilmesi sonrası oluşan opak beyaz lezyonun görünümü.	71
Şekil 3-9: P ₁₁ -4 oligopeptide mikro-pipet yardımıyla deiyonize su enjekte edilmesi. ...	72
Şekil 3-10: Remineralizasyon ajanlarının uygulanışı	73

Şekil 3-11: Taranan görüntülerin DataViewer (Ver. 1.4.4) programı ile uzaysal olarak 3 ayrı düzlemde hizalanması.....	75
Şekil 3-12: Oluşturulan başlangıç çürüğünün CTvox programı ile görüntülenmesi.	76
Şekil 3-13: Analiz programı CTAn (Ver. 1.16.4.1+) görüntüsü.....	77
Şekil 3-14: Belirlenen çalışma alanının gösterilmesi (ROI: Region of Interest).	77
Şekil 3-15: Kesitler üzerinde yatay düzlemde ilgili alanların (Region of Interest; ROI) çizimi.	78
Şekil 3-16: Analiz programı ile belirlenen ROI içerisinde lezyon analizinin yapılması.	78
Şekil 4-1: P ₁₁ -4 grubunda demineralizasyon sonrası, 1. gün, 1. hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerlerinin değişim grafiği.....	81
Şekil 4-2: CPP-ACFP grubunda demineralizasyon sonrası, 1.gün, 1.hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerleri değişim grafiği.	82
Şekil 4-3: NaF deney grubunda demineralizasyon sonrası, 1.gün, 1.hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerleri değişim grafiği.	83
Şekil 4-4: Kontrol grubunda demineralizasyon sonrası, 1.gün, 1.hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerleri değişim grafiği.	84
Şekil 4-5: DIAGNOdent değerlerinin gruplar arasında zamana bağlı değişimi.	86
Şekil 4-6: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT BMD değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.	93
Şekil 4-7: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT hacim değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.	93
Şekil 4-8: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT alan değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.	94
Şekil 4-9: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT derinlik değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.	94

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: Kalsiyum Hidroksiapatit

μm : Mikrometre

Ca_3SiO_5 : Trikalsiyum Silikat

Si-OH : Silanol

CaCO_3 : Kalsiyum Karbonat

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$: Kalsiyum Nitrat

Ca : Kalsiyum

KH_2PO_4 : Potasyum Dihidrojen Fosfat

PO_4 : Fosfat

pH: Power of Hydrogen

NaN_3 : Sodyum Azit

KOH : Potasyum Hidroksit

KCl : Potasyum Klorür

MgCl_2 : Magnezyum Klorid

CaCl_2 : Kalsiyum Klorid

Na_3PO_4 : Trisodyum Fosfat

NaCl : Sodyum Klorid

MgCl_2 : Magnezyum Klorid

H_2SO_4 : Sülfürik Asit

NaHCO_3 : Sodyum Bikarbonat

PS: Peptid Scaffold, Peptid İskelesi

P_{11-4} : Biyomimetik oligopeptid

ppm: Parts per million, Milyonda bir birim

CaF_2 : Kalsiyum Fluorid

ATPaz: Adenozin Trifosfataz

ml: Mililitre

NaF : Sodyum Fluorid

APF: Asidüle Fosfat Fluorid

SnF₂: Kalay Fluorid

mg: Miligram

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GC: Galla Chiensis

GCE: Galla Chiensis ekstresi

HCA: Hidroksikarbonapatit

45S5: Novamin etken maddesi

H⁺: Hidrojen

nm: Nanometre

fTCP: Fonksiyonel hale getirilmiş trikalsiyum fosfat

TCP: Trikalsiyum fosfat

CPP-ACP: Kalsiyum fosfopeptid- Amorf kalsiyum fosfat

CPP: Kalsiyum fosfopeptid

ACP: Amorf kalsiyum fosfat

CPP-ACFP: Kalsiyum fosfopeptid- Amorf kalsiyum florofosfat

ACFP: Amorf kalsiyum florofosfat

mM: Milimol

sTMP: Sodyum Trimetafosfat

DCPD: Dikalsiyum Fosfat Dihidrat

POs-Ca: Çözünebilir kalsiyum içeren kalsiyum fosforil oligosakkarit

SAP: Self Assembling Peptide, Kendiliğinden Birleşen Peptid

Glu: Glutamik asit

CAPNs: Birleştirilmiş peptid nanoparçacıkları

GAG: Glikozaminoglukan

rMSC: Tavşan mezenkimal kök hücreleri

Gln: Glutamin

Arg: Arjinin

Phe: Fenilalanin

Glu: Glutamat

Trp: Triptofan

-NH₂: Amin Grubu

ERK: Ekstrand-Ricketts-Kidd Kriterleri

ICDAS: Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi

DSTM: Dundee Seçilebilir Eşik Metodu Sistemi

mhz: Megahertz

ECM: Elektronik Çürük Monitörü

FOTI: Fiberoptik Transillüminasyon Görüntüleme

DIFOTI: Dijital Fiberoptik Transillüminasyon Görüntüleme

QLF: Kantitatif Lazer Floresans

μCT: Mikro Bilgisayarlı Tomografi

CBCT: Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi

CCD: Charge Coupled Device, Yüklenme Özellikli Cihaz

°C: Santigrat derece

kvp: Kilovolt piki

μA: Mikroamper

W: Volt

ms: Milisaniye

BMD: Bone Mineral Density, Kemik Mineral Yoğunluğu

TMR: Transvers Mikroradyografi

ÖZET

Üstün N. Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pedodonti Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Amaç: Bu çalışma, biyomimetik peptid (P₁₁-4) esaslı remineralizasyon ajanının kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat (CPP-ACFP) ve sodyum florid (NaF) içerikli ajanlarla yapay mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğinin DIAGNOdent ve mikro-bilgisayarlı tomografi (µCT) yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi amacı ile gerçekleştirildi. **Gereç ve Yöntem:**Yapay mine çürüğü lezyonları çekilmiş gömük alt üçüncü büyük azı diş yüzeylerinde oluşturuldu ve örnekler rastgele 4 gruba ayrıldı(n=8): Grup1;P₁₁-4 (Curodont Repair,Credentis,İsviçre), Grup2; CPP-ACFP (MI Varnish,GCCorp.,Japonya), Grup3;NaF (DuraphatVarnish,Colgate,ABD), Grup4;yapay tükürük(kontrol). Remineralizasyon ajanları üretici firma önerilerine göre yapay çürük lezyonlarına uygulandı; örnekler 1ay süresince yapay tükürük solüsyonunda bekletildi.Yapay mine lezyonlarında oluşan demineralizasyon ve remineralizasyon DIAGNOdent(KaVo,Almanya) ve µCT(SkyScan 1174v2,Belçika) ile lezyon derinliği, alan, hacim, mineral yoğunluğu (BMD) açısından incelendi; remineralizasyon DIAGNOdent ile 1,7, ve 30.günlerde, µCT ile 30. günde değerlendirildi.Elde edilen bulgular ANOVA,Kruskal-Wallis,t,Wilcoxon testleri ile istatistiksel olarak analiz edildi. **Bulgular:** Remineralizasyonun tüm dönemlerde en fazla Grup 1’de olmak üzere sırası ile Grup2 ve Grup3’te olduğu saptandı. DIAGNOdent, BMD ve lezyon derinliğine ilişkin bulguların analizinde; Grup1’de gözlenen remineralizasyon etkinliğinin Grup3’e göre anlamlı olarak (p<0,01) daha yüksek olduğu, Grup1-Grup2 ve Grup2-Grup3 arasındaki farklılıkların ise anlamlı bulunmadığı (p>0,05) belirlendi. Grup1,2 ve 3’te µCT alan ve hacim değişim değerleri açısından anlamlı farklılıklar(p>0,05) saptanmadı. µCT ve DIAGNOdent yöntemleri arasındaki korelasyon anlamlı (p<0,01) bulundu. **Sonuç:** Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; P₁₁-4 içerikli ajanın en yüksek remineralizasyon etkinliğine sahip olduğu, CPP-ACFP içerikli ajanın remineralizasyon potansiyelinin ise NaF içerikli ajandan daha yüksek olduğu saptandı. Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının minenin yüzeyaltı lezyonlarının biyomimetik remineralizasyonunda başarı ile kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: P₁₁-4, başlangıç çürüğü, biyomimetik remineralizasyon, DIAGNOdent, µCT

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26202

ABSTRACT

Üstün N. Analysis of efficacy of the self-assembling peptide based remineralization agent on artificial enamel lesions. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pedodontics. PhD thesis. Istanbul. 2018.

Aim: The objective of this in-vitro study was to analyze and compare the biomimetic remineralizing efficacy of the self-assembling peptide (P₁₁-4) with agents containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride (CPP-ACFP) and sodium fluoride (NaF) on artificial caries lesions using DIAGNOdent and micro-computed tomography (μCT). **Methods:** Artificial enamel lesions were prepared on extracted impacted sound mandibular third molars. The samples were randomly allocated to 4 groups (n=8): Group1; P₁₁-4 (CurodontRepair, CredentisAG, Switzerland), Group2; CPP-ACFP (MIVarnish, GCo., Japan), Group3; NaF (Duraphat Varnish, Colgate, USA), Group4: artificial saliva (control). The agents were applied to demineralized surfaces according to manufacturers' instructions; all specimens were stored in artificial saliva for 1 month. Demineralization and remineralization on enamel surfaces were analysed and quantified by DIAGNOdent (KaVo, Germany) and μCT (SkyScan1174, Belgium) for lesion depth/area/volume/mineral density (MD). The remineralization efficacy of the agents was evaluated by DIAGNOdent on 1st, 7th, 30th days and by μCT on 30th day. Data was statistically analysed by ANOVA, Kruskal-Wallis, T test, Wilcoxon tests. **Results:** The highest remineralization efficacy findings in all periods were determined in Group1, followed by Group2, Group3 and Group4. The remineralization findings for fluorescence, MD, lesion depth in Group1 were found significantly higher (p<0.01) than Group3; and no significant differences (p>0.05) were found between Groups 1-2, Groups 2-3. The area and volume change values in Groups 1, 2 and 3 have shown no significance (p>0.05). A significant correlation (p<0.01) was found between μCT and DIAGNOdent methods. **Conclusion:** The data of this study has demonstrated that P₁₁-4 has showed the best remineralization efficacy, followed by CPP-ACFP and NaF. It is concluded that self-assembling peptide based remineralization agent can be used successfully for biomimetic remineralization of enamel subsurface lesions.

Key Words: P₁₁-4, initial caries, biomimetic remineralization, DIAGNOdent, μCT

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 26202

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çürüğü dünyada en yaygın görülen kronik hastalık olarak nitelendirilmekte ve önlenabilir nitelikte olmasına karşın günümüzde halen önemli bir global sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Diş çürüğünün önlenmesinin yanısıra başlangıç mine çürüğünün erken dönemde saptanarak durdurulması ve iyileştirilmesine yönelik olarak uygulanan remineralizasyon tedavileri ise günümüz koruyucu dişhekimliğinde büyük önem taşımaktadır (Gomez 2015; Pollick 2018).

Başlangıç mine çürükleri, yüzey yapısı sağlıklı mine dokusundan daha poröz nitelikte olmasına rağmen kaviteleşmenin görülmediği, mine dokusu ile sınırlı demineralize alanlar olarak tanımlanmaktadır. Araştırmacılar, başlangıç mine lezyonuna sahip olmayan bireylerin sayısının çok az olduğunu (Gomez 2015); kavitasyon gelişmemiş başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi amacı ile kapsamlı remineralizasyon esaslı koruyucu yaklaşımların bireylerde uygulanmasının ise genel sağlık ve ağız diş sağlığı açısından öneminin yüksek olduğunu vurgulamaktadırlar (Rethman ve ark. 2011; Paula ve ark. 2017). İnvaziv olmayan stratejilerin önem kazandığı günümüz koruyucu diş hekimliğinde bu yaklaşım, kavitasyon gelişmemiş demineralize alanların korunması ve iyileştirilmesi ilkesini esas almakta; başlangıç çürük lezyonlarının erken dönemde remineralizasyonu ekonomik, hasta tarafından kolay tolere edilebilen ve girişimsel olmayan uygulamalara olanak sağlamaktadır. Bu amaçla, özellikle yüksek çürük riski bulunan bireylerde demineralize lezyon varlığının kavite oluşmadan önce saptanması ve takip edilmesinin gerekli önlemlerin doğru zamanda uygulanabilmesi açısından önem taşıdığı; çürüğün saptanmasında kullanılan doğru ve güvenilir teşhis yöntemlerinin ise bireysel koruyucu stratejilerin uygulanabilmesinde anahtar rol oynadığı bildirilmektedir (Korkut ve ark. 2011; Savaş ve Küçükylmaz 2014).

Remineralizasyon tedavilerine ilişkin diş sert dokusunda teknolojinin gelişmesiyle birlikte gerçekleştirilmiş çalışmaların demineralizasyonu inhibe eden ve mine dokusunda remineralizasyon oluşturan farklı içerikli materyallerin geliştirilmesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Naveena ve ark. 2014). Çeşitli etken maddeler içeren remineralizasyon ajanlarının değerlendirildiği çalışmalar sonucunda ulaşılan en güncel ortak sonuç; ideal bir remineralizasyon materyalinin biyomimetik özellikte olması, mine matriks proteinlerine benzer yapılanmayı teşvik

edecek bir iskele yapısı oluşturabilmesi ve hidroksiapatit oluşumunu taklit edebilmesi yönünde olmuştur (Alkilzy, Santamarina ve ark. 2018). Bu özelliklere sahip peptid scaffoldların (PS) demineralize dokuya yüksek penetrasyonu, rejenerasyona uygun olarak lezyon vücudunda kendiliğinden oluşabilmesi biyomimetik yaklaşımın mine remineralizasyonunda önem kazanmasına neden olmuştur (Brunton ve ark. 2013).

Biyomimetik nano yapılı iskele olma potansiyeli gösteren PS teknolojisinin medikal ve dental yaklaşımlarda yakın geçmişte güncel klinik tedavi prosedürü olarak incelendiği görülmektedir. Belirli çevresel etkenlerin tetiklemesiyle, kendiliğinden organize olabilen oligomerik β yaprak yapısındaki PS, bir biyopolimer jenerasyon olarak tanımlanmaktadır. PS'lerin mine ekstrasellüler organik matris proteinlerine benzer yapıda organize olabilmeleri sayesinde kristal çekirdek stabilizasyonu, aktivasyon enerjisinin azaltılması ve spesifik iyonların bağlanması gibi biyomimetik bir remineralizasyon için gereksinim olan özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Biyo-rejenerasyon kapasitesi göz önünde bulundurulduğunda günümüzde biyomimetik PS esaslı remineralizasyon ajanlarının mine lezyonlarının tedavisinde uygulanması koruyucu diş hekimliği çalışmalarında umut vaat eden remineralizasyon yaklaşımları olarak görülmekte; PS içerikli biyomimetik remineralizasyon ajanlarının mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğinin farklı içerikli diğer ajanlar ile karşılaştırılarak incelendiği in-vitro araştırmalara ise gereksinim olduğu gözlenmektedir (Kirkham ve ark. 2002; Kirkham ve ark. 2007; Brunton ve ark. 2013; Schmidlin ve ark. 2016).

Bu tez çalışması, biyomimetik peptit (P₁₁-4) esaslı bir remineralizasyon ajanı olan Curodont Repair'ın yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin, sodyum florid ve kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat esaslı diğer remineralizasyon ajanları ile karşılaştırılmalı olarak sürekli dişlerde in vitro koşullarda değerlendirilmesi amacı ile gerçekleştirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mine Dokusu

Mine dokusu insan iskelet yapısındaki en sert dokudur. Üretimini ameloblast hücrelerinin üstlendiği bu yapı, ektoderm kaynaklı olup dişin anatomik kuronunun tüm dış yüzeyini kaplar. Diş minesi ameloblast hücrelerinin salgıladığı organik matriksin inorganik bileşenler ile bir araya gelmesiyle mineralize olur; dişin canlı dokuları olan pulpa ve dentinin korunabileceği mekanik dayanıklılık özellikleri gösterir. Bu nedenle, mine dokusunun korunması diş hekimlerinin en temel hedeflerinden biri olarak belirtilmektedir (Theodore ve ark. 2006; Ten Cate 2001).

2.1.1. Mine Dokusunun Fiziksel Yapısı

Kristal yapısı ve içerdiği mineral tuzları sayesinde sert bir yapıya sahip olan mine dokusu çiğneme kuvvetlerine karşı dayanıklılığı nedeniyle ağız boşluğunda fonksiyonel görev üstlenmesinin yanı sıra renk ve şekil bakımından estetik olarak da önem taşımaktadır. Sağlıklı bir mine, gri-beyaz veya sarı-beyaz tonlarında mavimsi bir renge sahiptir. Alt tabakadaki dentin dokusunun yapısı, rengi ve dış yüzeyi kaplayan mine dokusunun kalınlığı minenin optik özelliklerini değiştirebilmektedir. Diş yüzeylerinde farklı kalınlıklara sahip olan mine dokusu, insizal ve oklüzal bölgelerde daha kalındır ve koleye doğru incelenerek sement sınırında bıçak sırtına benzer bir görünümle sonlanır. Mine kalınlığına benzer olarak minenin sertliği de bulunduğu yere göre değişmektedir. Pulpaya doğru sertliği azalmaya başlar, dentin sınırında ise en azdır. Yüksek aşınma direnci ve yüksek elastisite modülüsüne sahip olan minenin çekme dayanımı düşüktür. Bu nedenle rijit ancak kırılgan bir yapıya sahiptir. Kırılgan minenin çiğneme kuvvetlerine dayanabilmesi için alt tabakada daha yüksek çekme dayanımına sahip olan dentin dokusu bulunur (Marthaler 2004; Theodore ve ark. 2006).

Transludent özellik gösteren minenin ışık geçirgenliği ise bu dokunun homojenliği ve kalsifikasyonu ile ilgilidir (Marthaler 2004). Tüm bu özelliklerinin yanında yarı seçici geçirgen olan mine kalsiyum ve iyot gibi iyonların geçişine izin vermektedir. Organik içeriği fazla olan hipomineralize alanlar (mine çatlakları, prizma kınları) aracılığıyla geçiş gerçekleşir. Zamanla mine matriksi maturasyona uğrar ve geçirgenliği azalır (Bajaj ve Arola 2009). Mine dokusunun fiziksel özellikleri Tablo 2-1'de gösterilmiştir.

Tablo 2-1: Mine dokusunun fiziksel özellikleri (Avery 2002).

Renk	Mavi-beyaz
Özgül Ağırlık	2,90 gr/cm ³
Sertlik	296
Elastisite Modülüsü	131 GN m ⁻²
Basma Direnci	76 MN m ⁻²
Germe Direnci	Düşük ve kırılğan (46 MN m ⁻²)
Refraktif İndeks	1,62
Geçirgenlik	Kısmen

2.1.2. Mine Dokusunun Kimyasal Yapısı

Diş minesi, ağırlıkça yaklaşık %2-4 organik madde, %94-96 inorganik madde ve %2 su içermektedir (Tablo 2-2). İnorganik tabaka hacimce tüm minenin %85'ini oluşturmaktadır; geri kalan kısımda ise su, lipit ve proteinler bulunmaktadır. Bu maddelerin dışında mine %1 oranında sodyum, az miktarda magnezyum ve demir iyonları ile karbonat tuzları içermektedir (Selwitz ve ark. 2007; Nanci 2018).

Organik tabakayı %40 lipitler, %58 büyük moleküllü protein kompleksleri ve serbest aminoasitler oluşturmaktadır. Mine oluşumunda görev alan enamelin ve amelogenin protein komplekslerden en önemlileridir. Serbest aminoasit olarak ise minenin yapısına katılan lösin örnek gösterilebilmektedir. Tüm bu moleküllerin oluşturduğu organik tabaka minenin kırılma dayanımı ve geçirgenliğini artırır; kristallerin arasını doldurarak birbirlerine bağlanmalarına yardımcı olur. Mine prizmaları, organik yapının kalsifikasyonu ile meydana gelir ve fibriler bir düzen içerisinde mineralize olurlar. (Selwitz ve ark. 2007; Nanci 2018).

İnorganik tabakanın büyük kısmı kalsiyum ve fosfat tuzlarının oluşturduğu hidroksiapatit kristallerinden meydana gelmektedir. Dentin, sement, kemik ve kıkırdak gibi mineralize dokularda bulunan bu kristaller 1:1,2 yapıdaki apatit bağlantı ve

($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristal düzenine sahip hekzagonal yapıda bulunur. Henüz olgunlaşmamış ara form olan ortokalsiyumfosfat molekülünün su ile tepkimesi sonucu meydana gelen hidroksiapatitler, yüksek mineralize bir yapı oluştururlar. Ağızda bulunduğu süre boyunca çevresel ve kimyasal etkilere maruz kalan hidroksiapatit yapısı zamanla heterojen ve poröz bir yapıya dönüşür. Bu düzensiz yapı kalsiyum, fosfat ve florid gibi çeşitli iyonlarla eski homojen yapısını geri kazanma potansiyeli gösterir (Ten Cate ve Featherstone 1996).

Minede bulunan suyun büyük bir kısmı hidroksiapatit kristalleri tarafından hidratasyon tabakası şeklinde bağlı tutulur, geri kalan kısmı ise organik yapı içerisinde serbest olarak kalır (Ten Cate ve Featherstone 1996; Sturdevant 2006; Theodore ve ark. 2006).

Tablo 2-2: Mine dokusunun yapısal özellikleri (Avery 2002).

Ağırlık	%96 inorganik, %2 organik, %3 su
Hacim	%89 inorganik, %2 organik, %9 su
Organik Kompozisyon	Amelogenin, Enamelin
İnorganik Kompozisyon	Hidroksiapatit kristalleri, kalsiyum karbonat, magnezyum, potasyum, florid

2.1.3. Mine Dokusunun Histolojik Yapısı

Embriyolojik süreçte ameloblast hücreleri mine formasyonuna katılır. Başlangıçta predentin üzerinde prizmasız mine-dentin membranını oluşturan ameloblastlar, günde yaklaşık 4 µm kalınlıkta mine matriksi salgılamaya devam ederler. Oluşan matriks yapı mine-dentin sınırından minenin en dış tabakasına kadar uzanan, dikey ve yatay doğrultularda dalgalanmalar meydana getirerek ilerleyen mine prizmalarını oluşturur. Ameloblastlar, ürettikleri matriks yapı ve mine proteinleri ile mine prizmalarının şekillendirilmesine yardımcı olur. Bu süreci takiben ameloblastlar, mine prizmalarının sonlandığı bölgede bir çeşit membran salgılayarak dejenerasyona uğrarlar. Prizma dış kısımlarını saran bu membran “Nasymth zarı” olarak tanımlanır (Piesco 2003).

Altıgen yapıya sahip mine prizmalarının baş ve kuyruk kısmı olup çapları yaklaşık 4 -6 μm 'dir. Mine dokusunun enine histolojik kesitlerinde anahtar deliği şeklinde gözlenen bu prizmalar mine-dentin sınırına dik, tüberkül tepelerine doğru eğimli olarak sıralanırlar. Bu eğimler farklı açılarla iç içe geçmiş prizma gruplarını oluşturur ve minenin dayanıklılığını artırır. Prizma gruplarının aralarında bulunan boşluklarda su ve organik maddeden oluşan mine matriksi bulunur. Longitudinal histolojik kesitlerde, mine prizmalarının farklı eğim yapmaları ile ışık geçirgenliklerinin farklı olmasından kaynaklanan ve servikalden insizal bölgeye uzanan, yüzeyde koyu-açık renkte gözlenen bantlar "Hunter-Schreger bantları" olarak adlandırılır (Li ve Risnes 2004).

Mineralizasyon aşamasında günlük olarak duraksamalar meydana gelir. Enine histolojik kesitler incelediğinde bu duraksamaların oluşturduğu dinlenme bölgelerinin (rest çizgileri) oluşturduğu bu çizgisel yapıya "Retzius çizgileri" adı verilir. Oklüzal bölgede mine prizmaları ile beraber dik olarak seyrederken aksiyal bölgelerde diagonal yönelim gösteren Retzius çizgileri, organik madde bakımından zengin oluşu nedeniyle mine geçirgenliğini artırarak düz yüzeyde oluşan çürüklerin lateral yönde ilerlemesinden sorumludur (Li ve Risnes 2004). Retzius çizgileri, mine dış yüzeyinde sonlanım yaptığı bölgelerde girintiler ve çıkıntılar meydana getirir. Bu girintili yapı, diş minesinde belli aralıklarla çevrelenmiş yatay çizgiler olarak görülür; bu yapı ise "Perikimati" olarak tanımlanır (Palmer ve ark. 2008).

Mine-dentin sınırında bulunan, farklı derinliklerde uzanan kısa hipomineralize oluşumlar "Mine tuğları"; benzer yapıda ancak mine yüzeyinde görülen, yarıklara benzeyen hipomineralize alanlar ise "Mine lamelleri" olarak adlandırılır. Çürük oluşumunda primer bir faktör olmadığı ancak çürüğün ilerlemesinden sorumlu oldukları bildirilmiştir (Bhaskar 1986).

2.1.4. Mine Dokusunun Olgunlaşması

Ameloblastlar mine proteinlerini salgıladıkça, kristal mine yapısı içerisinde uzamaya devam ederler; ancak genişlik ve kalınlık açısından çok az büyürler. Mine kristallerinin uzunluğu ameloblastların, mine tabakasının bir bütün olarak kalınlığını da belirleyen mine proteinlerini ne kadar üretmeye devam ettiklerine bağlı olarak değişir. Bu salgılama aşamasında gelişebilecek patolojiler sonucu mine ince veya hipoplastik oluşum gösterebilir. Ameloblastlar salgılama evresini takip eden süreçte genetik

tetikleyici uyarılar ile mine proteinlerinin salgılanmasını büyük ölçüde azaltan bir geçiş evresi geçirirler; yapısal proteinler yerine proteinazlar salgılanarak organik matriks bozulur ve ekstrasellüler matriks kaybolur. Bu değişiklikler amelogenin, ameloblastin ve enamelin gibi protein üretimini durdurarak mine kristallerinde boy uzamasını sonlandırır; kristallerin genişlik ve kalınlıklarının artmasını hızlandırır. Kristallerin çevresinde meydana gelen mineral birikimi, büyümeyi inhibe eden mine proteinlerinin yıkıma uğramasıyla hızlanarak devam eder. İnsanlarda mine kristallerinin genişlik ve kalınlıklarının arttığı bu olgunlaşma aşaması yaklaşık 3-4 yıl sürmektedir. Mine tabakasının mineralizasyonu için gerekli olan bu işlem ameloblastlar tarafından yönetilir. Olgunlaşma evresinde meydana gelen patolojik olaylar minenin normal kalınlığında ancak daha az sert (hipomatürasyon) olmasına yol açar. Fluorid iyonunun kristal yapıya dahil edildiği aşama olgunlaşma aşamasıdır (Simmer ve Hu 2001).

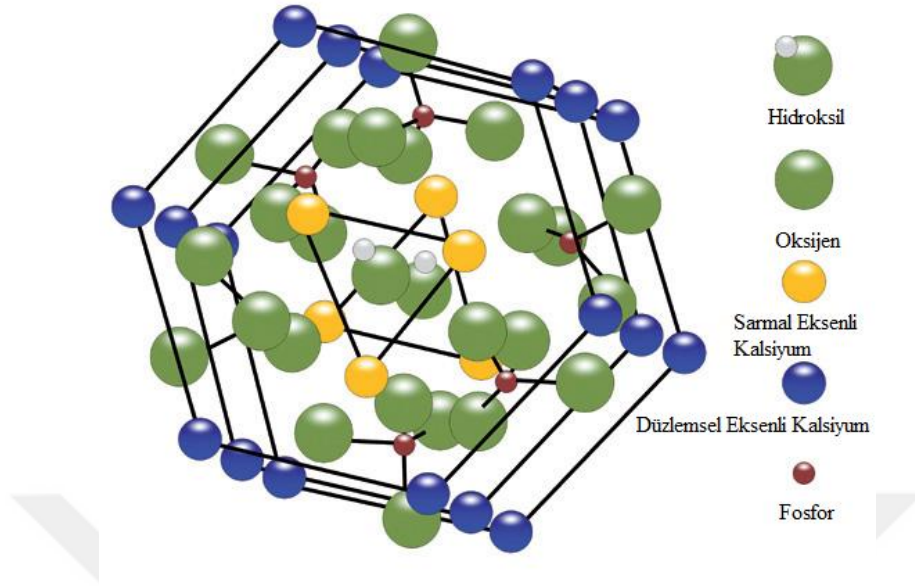
2.2. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, oral mikroorganizmaların aktivitesi ile başlayan, sert doku kaybı ile karakterize ve minenin hidroksiapatit kristallerinin (Şekil 2-1) moleküler düzeyde değişimidir. Beyaz nokta lezyonu (white spot) oluşumu, ileri aşamalarda ise dentini de içine alarak sert doku kaybıyla sonlanan bir olaylar zinciridir (Selwitz ve ark. 2007). Oral mikroorganizmaların kolonizasyonu ve çoğalması, konağa bağlı faktörler ve diyet ile ilişkilendirilen multifaktöriyel, infeksiyöz, kronik bir ağız ve diş sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Young ve Featherstone 2013).

Diş çürüğü terimi ise diş hekimliği literatüründe, çürük sürecini ve bu süreç sonucunda diş sert dokularında oluşan kavitesiz veya kaviteli lezyonların belirtilmesi için kullanılmaktadır (Kidd ve Fejerskov 2004).

2.2.1. Çürük Oluşumda Etyolojik Faktörler

Pek çok faktörün bir araya gelmesiyle oluşan diş çürüğü oluşumunda birincil faktörlere ilişkin genel görüş, *Streptococcus mutans* (S. mutans) ve laktobasiller gibi karyojenik mikroorganizmaların varlığı ile hassas bir konak ve karyojenik diyetin yeterli sürede bir arada bulunması yönündedir (Berg ve Seminario 2009). Dolaylı ve ikincil faktörler olan cinsiyet, yaş, beslenme sıklığı, tükürük, ağız hijyeni, dişin morfolojisi, bireyin sistemik sağlık durumu, eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumu gibi etkenler diş çürüğü oluşumunda bir bütün olarak değerlendirilmelidir (Hicks ve ark. 2004). Çürük oluşumuna ilişkin etyolojik faktörler Şekil 2-2’de belirtilmiştir.

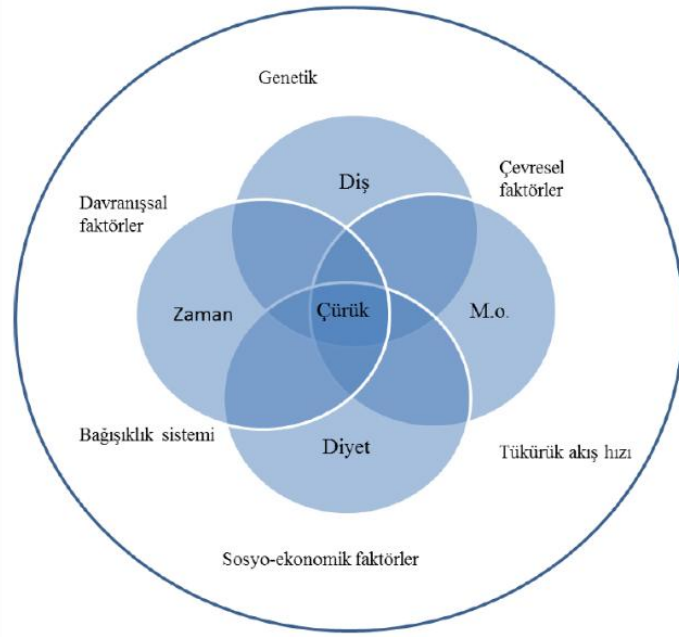


Şekil 2-1: Hidroksiapatit yapısının şematik görünümü (Brunton ve ark. 2013).

2.2.1.1. Konağa İlişkin Faktörler

Dişlere ilişkin çeşitli faktörler çürüğe yatkınlık kazandırabilmektedir. Çürük gelişimi açısından konağa bağlı faktörler; yeni sürmüş dişlerin immatür mineye sahip olması, hipomineralizasyonla karakterize mine dokusu defektleri, tükürüğün ve akış hızının az oluşu ile genetik ve immünolojik faktörlerdir. Bunların yanı sıra derin pit ve fissür yapıları, büyük ve küçük azı dişlerin ara yüzeyleri, çapraşıklıklar ve iskeletsel kapanış bozuklukları plak retansiyonuna neden olarak çürük gelişimini arttıran unsurlar olarak tanımlanmaktadır (Zero 1999).

Karışık dişlenme döneminde çürük lezyonlarının ilk başladığı alanların çoğunlukla sürekli birinci büyük azı dişlerinin oklüzal pit ve fissürler olduğu belirtilmiştir (Kidd ve ark. 1993). Dişlerin ilk sürdükleri dönemde mineralizasyonları tam olarak tamamlanamadığından iyon geçirgenlikleri fazladır ve çürüğe yatkınlardır. Diş sürmesinden sonra birkaç yıl içerisinde mine dokusunun geçirgenliği ve porozitesi azalmaktadır. Hidroksiapatitin yapısındaki sodyum ve magnezyum oranı azalarak, kalsiyum ve fosfat oranı artmaktadır. Bu nedenle sürme sonrası geçen süre ile konağın çürüğe karşı direnci arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (Zero 1999).



Şekil 2-2: Çürük oluşumunda etyolojik faktörler.

2.2.1.2. Mikroorganizmalara İlişkin Faktörler

Çürük oluşumunda mikroorganizmaların rolü yüksektir. İnsan ve hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda; germ-free (mikropsuz ortam) hayvan ve insan dişlerinde çürük gelişmediği, antibiyotiklerin çürüğün azalmasında etkili olduğu, farklı derinlikteki lezyonlardan spesifik bakteri suşları izole edildiği ve ağız florasında bulunan karyonejik bakterilerin in vitro koşullarda mine demineralizasyonuna neden olduğu saptanmıştır (Çakır ve ark. 2010).

Çürük yapıcı mikroorganizmalardan olan *S. mutans*'ın en yüksek karyojeniteye sahip olduğu kabul edilmektedir (Pinkham 1999; Harris ve ark. 2004). Çalışmalar, bir streptokok türü olan *S. mutans*'ın başlıca iki virülans faktöre sahip olduğunu göstermektedir. Bunlardan ilki plak ve mine yüzeyine adhezyon yeteneğinin yüksek oluşu, ikincisi ise asit üretme kapasitesidir. *S. mutans*, diyet ile alınan sükrozun fermentasyonu sonucu laktik asit üreterek mine matriksinin çözünmesine neden olur. Suda çözünmeyen ekstrasellüler polisakkarit üretimi ile mikroorganizmaların plağa ve mine yüzeyine adhezyonu sağlanır (Koch ve ark. 2017).

Diş çürüğü etyolojik patojenleri arasında mutans grubu streptokokların (*S. mutans*, *S. sobrinus*) yanı sıra salivarius grubu streptokoklar (*S. salivarius*, *S.*

vestibularis) ve *Streptokokkus parasanguinis*, laktobasiller (*L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. casei*, *L. paracasei*), veillonella türleri (*V. atypica*, *V. dispar*, *V. parvula*) ve aktinomiçesler bulunmaktadır (Kalesinskas ve ark. 2014). Laktobasiller özellikle derin dentin çürüklerinden izole edilmişlerdir. Asidürik ve asidojenik özellik göstermeleri nedeniyle bu bakteri türü, aktif çürük lezyonlarında ve ağız pH'nın düşük olduğu ortamlarda kolonize olarak çoğalabilmektedir. Çocuklarda dişlerin sürmesiyle beraber tüketilen karbonhidratlı besinlerin ağızda daha uzun süre kalması laktobasillerin kolonizasyonunu arttırmaktadır (Brambilla ve ark. 1999; Koch ve ark. 2017). Aktinomiçesler ise her tür glikozu fermente edebilmektedir; başlıca laktik asit, daha az miktarda suksinik, asetik asit ve çok az miktarda formik asit üretmektedirler. Yetişkinlerde subgingival mikroflorada ve kök yüzey çürüklerinden izole edilen plakta baskın olarak rastlanan aktinomiçesler, çocuklarda ise supragingival plakta bulunabilmekte ve ağız florasının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Brambilla ve ark. 1999).

Tarihsel süreçte çürük lezyonuna çoğunlukla *S. mutans* ve laktobasillerin neden olduğu belirtilmiştir (Kutsch ve Young 2011). Ancak teknolojinin gelişmesiyle birlikte çürük lezyonlarının düşünülen çürük modelinden daha karmaşık biyofilm yapısına sahip olduğu gösterilmiştir. Günümüzde bakterilerin DNA dizilim tanımlamalarının yapıldığı çalışmalarda, çürük oluşumunda yaklaşık 40 bakterinin türünün aktif rol oynadığı bildirilmiştir (Kutsch 2014). Yakın zamanda yapılan birbirinden bağımsız çalışmalarda, *Bifidobacterium* türleri, *Scardovia wiggsiae*, *Slackia exigua* ve *Propionibacterium acidifaciens* gibi organizmaların çürük lezyonundan izole edildiği bildirilmiş; çürük lezyon biyofilm modelinin daha iyi anlaşılabilmesi için eklenmesi gereken türlerin saptanmasında yeni nesil DNA ve RNA dizilimleme teknolojilerinin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (Beighton ve ark. 2010; Tanner ve ark. 2011; Wolff ve ark. 2013; Kutsch 2014).

2.2.1.3. Diyetle İlişkin Faktörler

Diyete bağlı faktörlerin çürük yapıcı temel değişkeni karbonhidrat alım sıklığıdır. Karbonhidratlar diğer bir tanımlama ile şekerler, oral mikroorganizmalar tarafından fermente edilerek metabolik asitlerin açığa çıkmasıyla çürük oluşumda rol oynar. Bu metabolik asitlerin üretilmesiyle plak pH'ı 1-3 dakika içerisinde düşmeye başlamakta ve ancak 20-40 dakika içinde nötralize olabilmektedir (Ford 2004; Harris ve

Garcia-Godoy 2004). Bu nedenle, çürük prevalansı ile şeker alım sıklığı ve şekerin ağızda kalma süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Tinanoff ve Palmer 2000). Şekerli gıdaların karyojeniteleri; karbonhidrat tipi (monosakkaritler, disakkaritler, polisakkaritler) ve miktarı, yapısındaki koruyucu komponentleri (protein, yağ, kalsiyum, fosfat, florid), fiziksel ve kimyasal yapısı (katı ya da sıvı oluşu, tamponlama kapasitesi, tükürük akış hızına etkisi, çözünürlük, pH) gibi etkenlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Özellikle küçük moleküllü monosakkarit ve disakkarit yapısındaki karyojenik besinler, plaktaki asidojen flora tarafından metabolik aktivitelerde kullanılır ve bu aktiviteler sonucu oluşan organik asitler ağız pH'ını düşürmeye başlar. Bu sırada tükürük sıvı özelliği nedeniyle hem asidik ortamı daha seyreltik hale getirmekte hem de içeriğindeki bikarbonat ve fosfat iyonları ile oluşan asidik pH'ı nötralize etmektedir. Ağız pH'ının yükseltilemediği ve kritik pH'ın (pH: 5,5) altına düştüğü durumlarda çürük süreci başlamaktadır (Pinkham 1999).

Bireylerin çürük risk faktörleri incelendiğinde, şeker tüketim sıklığının yüksek olmasının diş çürüklerinin başlıca nedenlerinden biri olduğu görülmektedir. Direkt etkilerinin yanı sıra dolaylı olarak da ağız ve diş sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olan yüksek şeker tüketiminin diyabet hastalığına neden olduğu bilinmektedir. Günümüzde diyabet, periodontal yıkım oluşması sonucu kronik periodontal hastalıkları hızlandırarak erken diş kayıplarına neden olmasına, dolayısıyla da bireyin çiğneme fonksiyonlarını yerine getirme kabiliyetinde azalmaya ve estetik sorunların oluşmasına neden olan, yanlış veya yüksek oranlarda şeker alımına bağlı olarak gelişen sistemik bir hastalıktır (Chow 2017).

Plağın karyojenitesinin azaltılmasında tükürüğün yanı sıra kalsiyum, fosfat veya floridten zengin gıdaların, protein ve yağ içeren besinlerin de etkisi olduğu bildirilmiştir. Proteinli besinler tükürükteki üre oranını yükselterek tamponlama kapasitesini arttırmaktadırlar. Proteinlerle birlikte kullanılan yağın yer aldığı besinlerin de çürük aktivitesini azaltmaya yardımcı olabileceği ancak tüm protein ve yağların çürük oluşumunu aynı derecede önleyemediği belirtilmiştir (Mundorff-Shrestha ve ark. 1994).

Şekere alternatif olarak üretilen şeker alkollerinin çürük oluşumunda koruyucu bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Araştırmacılar en çok kullanılan

şeker alkolü olan ksilitol tüketiminin başlangıç mine çürüğü lezyonlarını durdurduğu ve remineralizasyonu sağladığını bildirmişlerdir (Kühnisch, Ekstrand ve ark. 2016).

2.2.1.4. Zamana İlişkin Faktörler

Çürük oluşumu için gerekli komponentlerin (duyarlı bir konak, fermente edilebilen bir substrat ve bu substratı fermente edebilen bakteriler) bir arada belli bir süre bulunmasının gerektiği; bu sürenin ise en az 30 dakika olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, çürük oluşumunda gerekli olan bir diğer önemli faktörün de zaman olduğu bildirilmektedir (Koçanalı ve ark. 2014).

2.3. Çürük Oluşum Süreci ve Mekanizması

Plakta bulunan mikroorganizmaların oluşturduğu asitler plak yapısına katılarak hidrojen iyon oranının artmasına ve ortam pH'sının düşmesine neden olur. Artan hidrojen iyonları ağız ortamının pH'ını kritik pH seviyesinin altına düşürerek mine yapısındaki difüzyon kanallarının açılmasını sağlar ve mine yüzeyinde çözünmeler başlar (Zero 1999; Axelsson 2001).

Ağız ortamı pH'ı ile çürük sürecinin ilişkisi ilk kez Stephan tarafından yapılan çalışmada tanımlanmıştır. Çalışmada, ağzın glikoz solüsyonu ile çalkalanmasının ardından 2-4 dakika içinde ortalama pH'ın 6,5'tan 5'e düştüğü ve yaklaşık 40 dakika sonra başlangıç pH değerine yükseldiği bildirilmiştir. Farklı çürük aktiviteli bireylerin plak pH grafiklerinin karşılaştırılması sonucunda plağın asidojenik potansiyeli ve çürük oluşumu arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu, çürük aktivitesi yüksek olan bireylerde plak mikroorganizmalarının büyük bir kısmının ekstrasellüler polisakkaritlere ek olarak intrasellüler polisakkaritleri de sentez etme yeteneğine sahip olduğu ve bu durumun da ağız ortamı pH'ının sürekli düşük kalmasına yol açtığı belirtilmiştir (Stephan 1944).

Minede bulunan hidroksiapatitlerin çözünmeye başladığı kritik pH değeri 5,5 olarak kabul edilmektedir. Ancak kritik pH her birey için sabit bir değer olmamakla birlikte ağız ortamındaki tükürük tamponlama kapasitesi ve akış hızına, besinlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine, asit tipine, ortamdaki kalsiyum, fosfat ve florid konsantrasyonuna göre çürük oluşum sürecinin değişebileceği belirtilmiştir (Zero 1999).

2.3.1. Demineralizasyon

Çürük oluşumuna ortam hazırlayan etyolojik faktörlerin bir araya gelmesiyle hidroksiapatit kristallerinin çözünmesi başlar ve bu süreç demineralizasyon adını alır.

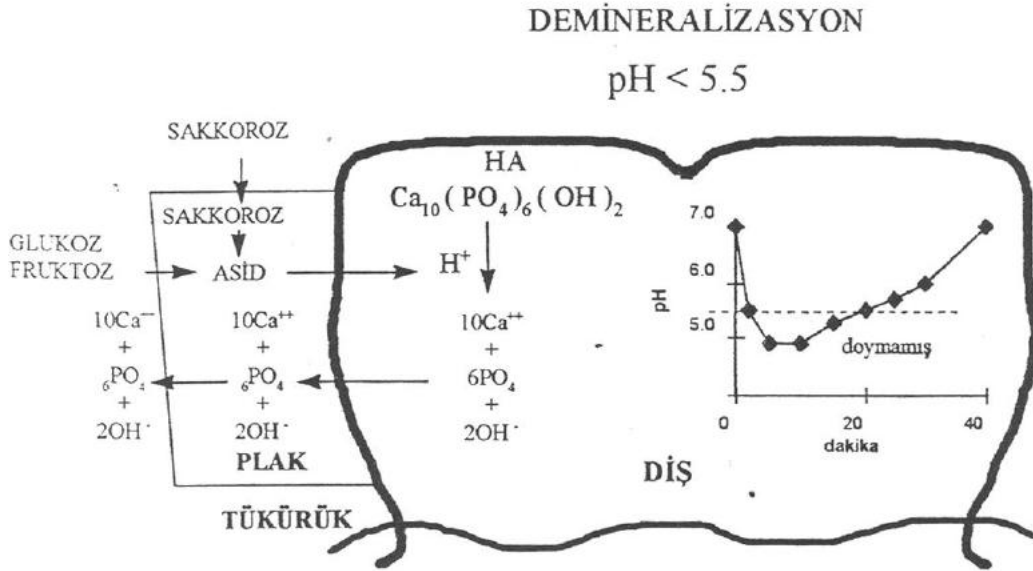
Demineralizasyon, hidrojen iyonlarının plaktan diş yüzeyine ve mineden çözünen minerallerin ise plak ve tükürük içerisine geçişi olarak tanımlanmaktadır (Chow ve Vogel 2001). Kritik pH'ın altında seyreden karyojenik koşullarda bu süreç hızlanmakta ve mine yüzeyinde kaybedilen mineral miktarı ile doğru orantılı olarak pürüzlülük ve porözitenin arttığı gözlemlenmektedir (González-Cabezas 2010). Plak pH'ında uzun süreli ve tekrarlayan düşüşlerin oluşturduğu asidik ortam, diş minesinde 20-50 µm derinliğinde mikrokannalar oluşturmaktadır; bu derinliğe ulaşan çözünmeler ise mineral kaybı sonucu mine yüzeyinde optik değişimler meydana getirmektedir. Sağlıklı mine yüzeyi, ışık altında kurutulduğunda translüsent bir görünüme sahipken demineralizasyon sonucu beyaz opak bir görünüm kazanmaktadır. Düz mine yüzeyinde demineralizasyonun en erken klinik belirtisi beyaz nokta lezyonlarıdır (Kind ve ark. 2017).

Dentinin aksine, mine çürükleri yüzey altı demineralizasyon ile başlar ve lezyon gövdesinde gözenekli mineral yüzey oluşumu ile devam eder. Minede yaklaşık %30'luk demineralizasyon oluşumu sonrası sağlam yüzey geri dönüşü olmayan bir şekilde kaybedilmektedir (Kind ve ark. 2017). Mine demineralizasyonu ile öncelikli olarak interprizmatik tabakanın kaybı gerçekleşmektedir. Demineralizasyona maruz kalmış mine yüzeyinin sağlıklı mineye oranla daha az interprizmatik mineraller içerdiği bildirilmiştir (Kudiyirickal ve Ivancaková 2008). Demineralizasyonun sonraki aşamalarında ise öncelikle kalsiyumfluorid, ardından sırasıyla hidroksiapatit ve fluorohidroksiapatit kristallerinin çözüldüğü belirtilmiştir (Harris ve Garcia-Godoy 2004). Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü Şekil 2-3'te gösterilmiştir.

2.3.2. Remineralizasyon

Remineralizasyon, dışsal bir kaynaktan sağlanan kalsiyum, fosfat ve florid iyonlarının demineralize olmuş mine tabakasına çökelerek yeniden kristalize olması sonucu mineral artışının sağlanması sürecidir. Plak pH'ının 5,5'in üzerine çıkmasıyla oluşan alkali ortam, diştten çözünen iyonların tuz kompleksleri şeklinde çökmesini sağlamakta ve bu şekilde, yıkıma uğramış diş dokularının remineralizasyonu gerçekleşmektedir. Kalsiyum ve fosfat iyonları tükürük ve plakta aşırı doymuş halde bulunduğu durumlarda mine yüzeyinde depolanabildiği ve kaybedildiği bölgelerde ise tekrar çökelerek birikebildiği bildirilmiştir. Ağız ortamındaki demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri arasındaki dengenin remineralizasyon aleyhine bozulması

durumunda ise çürük meydana gelmektedir (Cury ve Tenuta 2009; Tschoppe ve ark. 2011).



Şekil 2-3: Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü.

Klinik ortamında remineralizasyonun çoğunlukla mine dış yüzeyinde gerçekleştiği bildirilmiştir. Laboratuvar çalışmaları ile bu bilgi desteklenmiş ve remineralizasyonun minenin iç kısımlarına doğru yavaşladığı ve dentinde ise remineralizasyon hızının en az olduğu belirtilmiştir (Ten Cate 2001).

Mine çürüğünün remineralize olabilmesi için yüzeyde herhangi bir kavite bulunmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Kavite olmayan opak mine lezyonu oluşmuş minedeki kristallerin seçici geçirgen yapılarını koruduğu, tükürük ve plaktaki remineralizasyondan sorumlu iyonların geçişine izin verdiği ve bu şekilde, demineralizasyona uğramış kristallerin organize olabildiği ileri sürülmüştür (Shen ve ark. 2001). Remineralize olmuş mine dış yüzeyinin sağlıklı mineye oranla demineralizasyona daha dirençli bir yapı ve bileşenlere sahip olduğu bildirilmiştir (González-Cabezas 2010). Histopatolojik olarak remineralize olmuş minede kristallerin yeniden yapılandığı; bu yeniden yapılanmış kristallerin sağlıklı mine kristallerine göre mineral miktarının fazla ve daha büyük yapıda olduğu saptanmıştır. Tüm bu özelliklerine rağmen sağlıklı mine kristallerinden farklı olarak dağınık ve rastgele

dizilim nedeniyle remineralize mine kristallerinin sağlıklı mine kadar sağlam bir yüzey oluşturmadiğı belirtilmiştir (Schroeder ve ark. 1992).

Remineralizasyon oluşumunda plak ve tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyon doygunluğuna ek olarak ortamdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökmesinde katalizör etki gösteren florid iyonunun varlığının da önemli bir etken olduğu bildirilmektedir. İn vitro çalışmalarda, en fazla remineralizasyonun meydana geldiği mine dış tabakasının floridin difüzyonundan sorumlu olduğu; başlangıç çürüklerinin remineralizasyonu için gereken fluroid miktarının ise çürük önlenmesi için gereken miktardan daha fazla olduğu belirtilmiştir (Ten Cate 2001; Gonzáles-Cabezas 2010).

2.4. Başlangıç Mine Çürük Lezyonu ve Özellikleri

Sağlıklı minenin yüzeyaltı dokularında meydana gelen mineral kaybının oluşturduğu lezyonlar, başlangıç mine çürük lezyonları olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla kole bölgesi, pit ve fissürler gibi çürüğe yatkın mine dış yüzeylerinde gözlemlenmektedir. Klinik ortamda sıklıkla plak altında kalan bölgelerde meydana gelen, yalnızca o bölgenin kurutulmasıyla ortaya çıkan, opak, tebeşirimsi yapıda, beyaz alanlar olarak tanımlanmaktadır (Kidd ve Fejerskov 2004; Roberson ve ark 2011). Bu aşamada başlangıç mine lezyonlarının gelişimsel orijinli opak görünümlerden ayırt edilmesi önem taşımaktadır. Başlangıç çürük lezyonlarında gelişimsel orijinli hipokalsifikasyonlardan farklı olarak, bölge ısıtıldığında tamamen veya kısmen opak görünüm kaybolmaktadır. Bu karakteristik görüntünün, yüzey altı dokularında meydana gelen dekalsifikasyon ile minenin içerdığı suyun hava ile yer değiştirmesi sonucu saydamlığını kaybetmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (Pinkham ve ark. 2005; Roberson ve ark. 2011).

Mine çürüğü lezyonlarının klinik olarak saptanabilmesi için yaklaşık 300-500 µm derinliğe kadar ilerlemiş olması gerekmektedir (Axelsson 2001). Bu aşamada lezyonlu bölge histolojik olarak incelendiğinde mineral kaybının ilk olarak kristal yapının merkezinde meydana geldiği bildirilmiş; bunun nedeninin ise kristallerin merkezindeki düşük yoğunluğun dışardan gelen asit difüzyonuna izin vermesi olabileceği belirtilmiştir (Roberson ve ark. 2011). Klinik muayenede ilerlemesi durmuş mine lezyonlarında parlak, sert ve düz yüzeyli; aktif mine lezyonlarında ise mat ve tebeşirimsi bir görünümle karşılaşılmaktadır (Nyvad ve ark. 1999).

2.4.1. Başlangıç Mine Çürük Lezyonu Histolojisi

Başlangıç mine lezyonları, 1973 yılında Silverstone tarafından 4 tabaka halinde tanımlanmış ve polarize ışık mikroskobu (Şekil 2-4) ile yapılan değerlendirmelerle bu görüş desteklenmiştir (Silverstone 1973; Robinson ve ark. 2000).

2.4.1.1. Yüzeysel Tabaka

Sağlıklı mineye oranla mineral içeriği %5-10 daha az olan bu tabaka başlangıç mine çürüğünün en dışında yer almaktadır. Sağlıklı mineden daha geniş porlara sahip olan yüzeysel tabakanın diğer tabakalara göre daha sert ve çözünmesi zor bir yapıda olduğu ve remineralizasyon girişimleri ile yeniden tamirinin mümkün olduğu ifade edilmiştir (Larsen 1990; Harris ve Garcia-Godoy 2004; Pinkham 2005). Yüzeyaltı dokularda kaybedilen kalsiyum ve fosfat iyonlarının repozisyonu ile daha stabil bir kalsiyumfosfat fazının oluşması sonucu bu tabakanın korunmasının mümkün olduğu belirtilmiştir. Remineralizasyon kapasitesi nedeniyle yüzeysel tabakanın, asit ataklarının etkisini azaltarak çürük ilerlemesini yavaşlatması; lezyonun bu aşamada durdurulması durumunda ise mine yüzeyinin pürüzlü fakat temizlenebilir bir sert yüzeye dönüşmesi mümkün olmaktadır.

Bu tabakanın yaklaşık derinliği 20-100 µm arasında değişmektedir. Bu nedenle, geleneksel radyografilerin yüzeysel tabakanın görüntülenmesinde yetersiz kaldığı, mikroradyografiler sayesinde yüzeysel tabakanın diğer tabakalardan ayırt edilebildiği bildirilmiştir (Anderson ve Elliott 1992).

2.4.1.2. Lezyon Gövdesi

Sağlıklı mineye oranla yaklaşık %24-60 mineral kaybı görülen bu tabaka, başlangıç mine çürüğünün en geniş tabakası olup demineralizasyonun gerçekleştiği esas alandır. Harris ve Garcia-Godoy, demineralizasyon sonrasında bu tabakadaki kristallerin mine protein matriksindeki pozisyonlarını koruduğunu belirtmişlerdir. Lezyon gövdesinin hacmini çoğunluğunu porlar oluşturmaktadır ve kapladıkları hacim periferden merkeze doğru artmaktadır. Bu porlar aynı zamanda bakteri infiltrasyonuna aracılık edebildiklerinden lezyon gövdesinde mikroorganizmalara rastlanabilmektedir (Harris ve Garcia-Godoy 2004; Pinkham 2005).

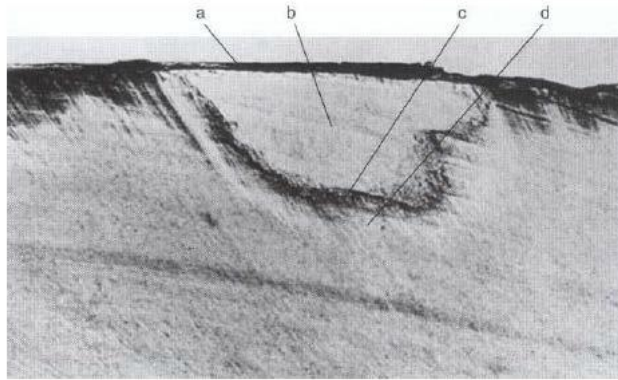
2.4.1.3. Karanlık Tabaka

Işığın geçirmediği için mikroskoptaki karanlık görünümü nedeniyle bu adı alan karanlık tabakanın %2-4'ü mikroporlardan oluşmaktadır. Lezyon gövdesindeki porlar bu bölgede mikroporlara dönüşerek devamlılık gösterir (Larsen 1990; Becker ve ark. 2002). Remineralizasyon solüsyonunda bekletilen başlangıç mine çürük lezyonlarında lezyon gövdesi ile saydam tabaka arasında gözlenebildiği belirlenen bu tabakanın genişliği ile remineralizasyonun süresi ve miktarının doğru orantılı olduğu ifade edilmiştir (Becker ve ark. 2002; Harris ve Garcia-Godoy 2004).

Sürekli dişlerdeki mine lezyonlarının %95'inde, süt dişlerin ise %85'inde gözlemlenen karanlık tabakada görülen demineralizasyon miktarı lezyon gövdesinden daha az, yüzeysel tabakadan daha fazla olmaktadır (Pinkham 2005).

2.4.1.4. Saydam Tabaka

Mine lezyonunun ilerlediği en derin bölge kabul edilen bu tabaka, polarize ışık mikroskobu altında incelendiğinde sağlıklı mine ile aynı kırılma indeksine sahip olduğundan saydam görünmektedir (Thylstrup ve Fejerskov 1994). Geniş por ve mikroporlar içeren yapısı sağlıklı mineden on kat daha pürüzlü olup, mineral kaybı yaklaşık %5-10 değerlerinde izlenmektedir. Sürekli dişlerin %50'sinde, süt dişlerinin ise %25'inde rastlanılan bu tabaka çürük lezyonunun ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir.



Şekil 2-4: Mine başlangıç çürük lezyonunun çapraz kesitinin kinolin ile polarize ışık mikroskobunda incelenmesi ($\times 100$). a:Yüzeysel tabaka, b:Lezyon gövdesi c: Karanlık tabaka, d:Saydam tabaka (Sturdevant 2006).

2.5. Yapay Çürük Modelleri

Başlangıç lezyonlarının oluşumu ve önlenmesine ilişkin mekanizmaların incelenmesini amaçlayan çalışmalarda yapay çürük lezyonu hazırlanması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla remineralizasyon ajanlarının potansiyellerini, salınımlarını, antibakteriyel özelliklerini değerlendirmek için ağız ortamının taklit edilmeye çalışıldığı çeşitli demineralizasyon sistemleri mevcuttur.

Çürük yapıcı mikroorganizmaların fermente ettikleri asitlerin (asetik asit, laktik asit ve propiyonik asit) diş sert dokularına nüfuz etmesiyle karmaşık bir süreç başlar. Birçok faktör (tükürüğün içerdiği kalsiyum ve fosfat iyonları, tükürük proteinleri, antibakteriyel ajanlar, florid gibi remineralizasyon ajanları) bir araya gelerek demineralizasyon sürecini inhibe edebilmektedir. Ancak bu süreçte tükürük, gerek içerdiği kalsiyum ve fosfat iyonları ile gerekse de demineralize alanlara remineralizasyon ajanlarını taşımada görev yaparak önemli bir role sahiptir. Laboratuvar ortamında çürük modelleri oluşturulurken demineralizasyondan sorumlu tüm faktörler mümkün olduğunca bir araya getirilmeli ve konuya ilişkin tüm bilgiler dikkatle değerlendirilmelidir (Ten Cate ve Featherstone 1991; Featherstone 1996).

2.5.1. Bakteriyolojik İn Vitro Demineralizasyon Modeli (Biyofilm Modeli)

Bu modelde diş örnekleri ağız florasında bulunan ve organik asitleri fermente edebilen bakterilerinin eklendiği solüsyonlarda bekletilirler. Çalışmalarda bakteriyolojik teknikler kullanılmadan önce diş örneklerinin sterilizasyonun önemi ve inkübasyon süresince ısısal değişikliklerin uygulanabildiği bildirilmektedir. Bakteriyel demineralizasyon sisteminde genellikle bakteri kültürleri ve hayatta kalmalarını sağlayacak besleyici ajanlar kullanılmaktadır. Yüksek karyojenite kapasitesine sahip *S. mutans* en çok kullanılan bakteri türüdür. Sukroz ve yapay tükürük ile sukrozdan oluşan Todd-Hewith bileşimi ise en sık kullanılan besleyici ajanlardır (Katz ve ark. 1986; Noorda ve ark. 1986; Gilmour ve ark. 1997).

Bu yöntem yalnızca kimyasal demineralizasyon modellerini içeren sistemlere kıyasla in vivo şartlara daha çok benzerlik gösterse de diğer metodlar kadar iyi tanımlamamıştır. Yöntemin diğer modellere göre hazırlık aşamasının ve uygulama sürecinin daha zor olduğu; kullanılan besleyici ajanların sürekli taze olması ve belirli aralıklarla değiştirilmesi gerekliliği bildirilmektedir. Ortamdaki iyonların kontrol altında tutulmaması ve pH'ın kontrolsüz bir şekilde düşmesi ise oluşturulan lezyonun

derinliğini değiştirebilmektedir. Ayrıca bakterilerle çalışmak evre araştırmacıların sağlığı ve evre açısından riskli olabilmektedir (Clarkson ve ark. 1984; Staninec ve ark. 1988).

2.5.2. Kimyasal Olarak Oluşturulan İn Vitro Demineralizasyon Modelleri

Kimyasal modeller, demineralizasyon ve remineralizasyon sürecinin taklit edilebilmesi için asit ve asit tamponlarının kullanıldığı bir yapay çürük oluşturma yöntemidir. Yu ve ark., 2014-2016 yılları arasında yapılan in vitro çalışmaların %87'sinde yapay çürük oluşturmak için kimyasal modelin kullanıldığını belirtmektedir (Yu ve ark. 2017).

2.5.2.1. pH Siklus Modeli (Demineralizasyon ve Remineralizasyon Döngü Modeli)

pH siklus modelinde, demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinin in vitro ortamlarda kombine edilmesi ile mine yüzeyinde çürük oluşum sürecinde meydana gelebilecek mineral değişim dinamiklerinin taklit edilmesi amaçlanmıştır. Bu model temel olarak iki aşamanın tekrarlanması prensibine dayanır; bu aşamalar pH'ın dūřuk olduğu asidik koşullar altında mine apatit kristallerinin çözündüğü demineralizasyon fazı ve nötr pH değeri ile mine apatit kristallerinin tamirinin gerçekleştiği remineralizasyon fazı olarak tanımlanır (Featherstone 1996). Bu iki amaca yönelik farklı solüsyonlar hazırlanmaktadır. Demineralizasyon amacı ile asetik asit, kalsiyum-fosfat içeren çeşitli asit tamponları kullanılarak pH 4-4,5 değerinde solüsyonlar, remineralizasyon amacı ile doğal tükürükteki düzeeye yakın miktarlarda kalsiyum ve fosfat gibi iyonların eklenmesiyle pH'ın yaklaşık 7 olarak hazırlandığı solüsyonlar uygulanmaktadır. Örneğin önce demineralizasyon solüsyonunda, belirli bir süre sonra remineralizasyon solüsyonda bekletilmesi; bu aşamaların ise belirli aralıklarla tekrarlanması ve solüsyonların taze olmasına dikkat edilmesi gerekliliği belirtilmektedir (Featherstone 1996; Buzalaf ve ark. 2010).

Remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda, bu yöntemin başarılı sonuçlar vermesinin yanı sıra bazı dezavantajlara sahip olduğu da bildirilmektedir. Modelin öncelikle in vivo koşulları birebir taklit edemediği vurgulanmaktadır. Oral koşullarda diş yüzeylerinin farklı hacimlerde yıkandığı ve tükürük komponentinin ise çok daha karmaşık bir kompozisyona sahip olduğu, bu nedenlerle bu modelin gerçekçi bir yüzey/solüsyon oranı vermekte yetersiz kalabildiği,

oral klirensin remineralizasyon ajanlarının topikal uygulanması sonrası tam olarak taklit edilemediği ileri sürülmektedir. Ayrıca bu modelin antibakteriyel preparatların etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda kullanılmasının uygun bir yöntem olmadığı da belirtilmektedir (Buzalaf ve ark. 2010).

2.5.2.2. Asit Tamponların Kullanılması ile Oluşturulan İn Vitro Demineralizasyon Modeli (Basit Demineralizasyon Modeli)

Kalsiyum-fosfat iyonları içeren asit jellerin ve asit tamponların kullanımı yapay çürük oluşturmada uygulanan en basit yöntemlerden biri olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntemde, demineralize lezyonların oluşturulması için remineralizasyon süreci engellenir ve çürük oluşumu süresince dengeli ve düşük bir pH değerine sahip tek bir solüsyon kullanılır (Yu ve ark. 2017). Diş örneklerinin hazırlanan solüsyon içerisinde belirli bir süre bekletilmesi sonrası oluşturulan lezyonlar histolojik açıdan incelendiğinde doğal lezyonlara benzerlik gösterebildiği belirtilmektedir (Featherstone ve Mellberg 1981, Ten Cate 1994).

Bu yöntemde, lezyon oluşturulabilmesi için hafif organik asitler, laktik asit ve asetat asit gibi asit tamponları kullanılmaktadır. Bu asitler inorganik asitlere kıyasla doğal çürüğü daha iyi taklit edebilmektedir; fosfat ve florid gibi iyonların asidik solüsyonlara eklenmesi ile çözelti doygun hale getirilerek doğal çürük lezyonlarının oluşum mekanizmasına benzer aşamalar oluşturulabilmektedir (Ten Cate ve Duijters 1983). Ancak bu solüsyonların doğru kullanılabilmesi için içerdikleri kalsiyum, fosfat ve florid konsantrasyonlarının iyi karakterize edilmesi ve dikkatle ayarlanmış pH değerine sahip olması gerekmektedir. Hidroklorik asit gibi asitlerin mine yüzeyine yeterli penetrasyon sağlayamaması ve istenen lezyon derinliğinin oluşturulamaması nedenleri ile bu yöntemde kullanımı önerilmemektedir; ancak laktik asit veya sitrik asit kullanılmasında sakınca olmadığı ileri sürülmektedir (Featherstone ve Rodgers 1981).

Yapay çürük modeli olarak bu yöntemin kullanıldığı birçok çalışma bulunmasına rağmen tükürük faktörünün ve remineralizasyon safhasının olmaması, örnek yüzeylerinde materyal kalıntılarının kalması ve asitlerin yenilenmemesi bu çalışmalarda elde edilen sonuçların doğruluğuna şüpheyle yaklaşılmasına neden olabildiği bildirilmektedir (Tsanidis ve Koulourides 1992, Donly 2004).

2.6. Başlangıç Mine Çürük Lezyonlarını Önleyici Remineralizasyon Ajanları

Çocuk diş hekimliğinde erken mine lezyonlarında mine doku yıkımının durdurulması ve tekrar remineralize edilebilmesine ilişkin koruyucu ve önleyici tedavi stratejileri önem kazanmıştır. Mine dokusunda remineralizasyonun oluşturulabilmesi ile diş yapısı güçlendirilmekte, sert dokularının bütünlüğü korunabilmekte ve girişimsel tedavi yöntemlerin uygulanması ile sonuçlanacak diş sert doku yıkımları önlenabilmektedir (Zhang 2002). Dünyada en sık görülen hastalıklardan biri olarak tanımlanan diş çürüğünün başlangıç periyodunda kaviteleşmeden durdurulması ve mine dokusunda mineral birikiminin tekrar oluşturulabilmesi için kritik pH'ın remineralizasyon lehine artırılması ve bir remineralizasyon ajanının uygulanması gereklidir. Başlangıç lezyonlarının patolojisinin gelişen teknoloji ile birlikte daha iyi anlaşılabilmesi sonucu demineralizasyonu önleyen veya demineralizasyon oluşmuş mine dokusunda kavitasyon oluşmadan sert doku oluşumunu indükleyen ajanların kullanımı önem kazanmıştır (Ehrlich ve ark. 2009; Rethman ve ark. 2011).

Araştırmacılar bir remineralizasyon ajanında bulunması gerekli bazı önemli özellikleri; diş yüzeyi altına diffüze olarak kalsiyum ve fosfat serbestlemesi, gereğinden fazla kalsiyum serbestlememesi, asidik pH düzeyinde etkili olabilmesi, tükürüğün remineralizasyon içeriğini arttırabilmesi olarak belirtmektedirler (Rethman ve ark. 2011).

Remineralizasyon ajanları içerdikleri kimyasal olarak aktif bileşiğe veya üretim yöntemlerine göre sınıflandırılmaktadır.

2.6.1. Mineral ve İyonlar

Günümüzde remineralizasyon yeteneği ispatlanmış mineral ve iyonlar *gümüş*, *demir* ve *fluorid* iyonlarıdır.

Gümüş iyonu düşük pH'ta demineralizasyonu azaltması nedeniyle diş hekimliğinde remineralizasyon ajanı olarak kullanım alanı bulmuştur. İlk olarak gümüş nitrat formu süt dişlenme döneminde çürük insidansını azaltmak amacıyla kullanılmıştır. Başarılı bulunan gümüş iyonu daha sonra sürekli dişlerde çürük önleyici ajan, hassasiyet giderici ve kavite dezenfektanı olarak kullanılmaya devam etmiştir. (Peng ve ark. 2012; Mei ve ark. 2013; Zhi ve ark. 2013). Topikal uygulamada gümüş iyonunun minenin başlangıç lezyonlarında mineral depozisyonunu sağladığı bildirilmiştir (Zhi ve ark. 2013). Gümüş diamin floridür (%38) formunda

kullanıldığında ise mineral kaybını önleyerek demineralizasyonu engellediği ve çürük yapıcı bakterilerin sayısını azalttığı görülmüştür (Mei ve ark. 2013). Gümüş iyonu içeren peraparatların karyojenik bakteriler üzerinde hem antibakteriyel hem bakterisit etkisi olduğu belirtilmektedir (Cheng ve ark. 2013; Zhang ve ark. 2013). Tüm bu avantajlarının yanısıra remineralizasyon ajanı olarak belirtilen gümüş iyonunun renkleşmeye sebep olması nedeni ile günümüzde sık tercih edilen bir ajan olmadığı bildirilmektedir (Peng ve ark. 2012).

Demir iyonunun kullanıldığı in vitro, in vivo ve in situ olarak yapılan, insan ve hayvan deneyleri sonucunda karyostatik bir özelliği olduğu belirtilmiştir. Bu iyonun apatit nükleasyonuna katılarak remineralizasyona katkı sağladığı, kalsiyumun apatit kristallerine penetrasyonunu kolaylaştırdığı, demineralize dentin ve minenin mineral yoğunluğundaki artışta rol oynadığı, demineralizasyonu inhibe ettiği ve mine üzerinde koruyucu film tabakası oluşturduğu ileri sürülmüştür (Martinhon ve ark. 2006). Demir, in vivo olarak mine yüzeyindeki bakteri kolonizasyonunu etkilemektedir; bakterilerin fosfotransferaz sistemi üzerine oluşturduğu etki sonucunda şekerin metabolize edilmesi engellenerek laktik asit oluşumunu önlemekte ve bu şekilde diş biofilminin şeker metabolizması üzerinde etkili olabilmektedir (Oppermann ve Rölla 1980). Pecharki ve ark. gerçekleştirdikleri in situ çalışmada sü kroz içeren demirin biyofilm içerisindeki *S. mutans* sayısını azalttığını göstererek demirin diş çürüğünü önleyici etkilerini vurgulamışlardır (Pecharki ve ark. 2005). Martinhon ve ark. hayvan deneylerinde, demir iyonunun sü kroza tek başına veya diğer iyonlarla kombine olarak eklenmesinin şekerin karyojenik potansiyelini azaltması üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir (Martinhon ve ark. 2006). İn vitro çalışmalar sonucu ise demir sülfatın glikoziltransferaz enzimini inhibe ettiği kanıtlanmış ve düşük pH'ta mineral çözünmesine doğrudan etki ederek demineralizasyonu inhibe ettiği belirtilmiştir (Brookes ve ark. 2004). Demir iyonuna ilişkin belirtilen bu avantajlarının yanısıra demir iyonunun ideal bir remineralizasyon ajanı olmadığı, demirin kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yüzeyine çökmesini engelleyerek demineralize mine yüzeylerinin remineralizasyonunda yetersiz kaldığı ileri sürülmüştür (Savaş ve Küçükylmaz 2014).

2.6.1.1. Fluorid İyonu ve Etki Mekanizması

Remineralizasyonda rolü olan materyaller farklı derecelerde remineralizasyon potansiyeline sahiplerdir. Fluorid içerikli preparatlar geçmişte ve günümüzde

remineralizasyon amacı ile en çok kullanılan materyaller olarak bildirilmektedir. Fluorid sistemik ya da topikal olarak uygulanarak etki göstermektedir. Fluorid iyonu, hidroksiapatit molekülü ile hızlı reaksiyona girebilmekte; plakta bulunan fosfor ve kalsiyum iyonlarının çökmesinde etkili olabilmektedir (Aktören ve ark. 2013).

Fluorid atomu elektronegatifliği ve reaktivitesi en yüksek elementtir; doğada daha çok kovalent formda ve iyonik kombinasyonlar şeklinde bulunan fluorid iyonuna nadir olarak saf halde rastlanır. Fluorid, günlük yaşamımızda genellikle küçük miktarlarda tükettiğimiz bir elementtir. Et, balık ve tahıllarda bulunmasının yanı sıra işlenmiş gıdalar olan konserve meyveler, deniz ürünleri ve siyah çayda da mevcuttur (Petersen ve Lennon 2004). Fluoridin yaklaşık %90'ı tüketildikten sonra gastrointestinal sistemde absorbe edilir (midede %25, ince bağırsağın proksimal kısmında yaklaşık %77). Absorbsiyon sonrasında fluorid kan dolaşımına katılır ve plazma proteinlerine bağlanır. Yetişkinler fluoridin yaklaşık %36'sını korurken, çocuklarda bu oran %50'dir; %99'u kemik ve diş gibi mineralize dokularda, %1'i yumuşak dokularda depolanır. Emilen fluoridin geri kalanı ise böbrekler yoluyla vücuttan atılır (Buzalaf 2014).

Sistemik fluorid uygulaması yöntemi olarak en çok suların floridlendiği görülmektedir. Az gelişmiş şehirlerde ve topluluklarda çürük oluşumunun önlenmesi için sistemik fluorid uygulamasına önem verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bazı ülkelerde suya ek olarak süte ve tuza fluorid eklenmesinin yapıldığı görülmektedir. Almanya, Fransa ve İsviçre gibi ülkelerde 1955'ten sonra fluorid eklenmiş tuzlar kullanılmaktadır. Günümüzde ise satışa sunulan tuzların %30-80'i fluorid içermektedir (Marthaler ve Petersen 2005). Fluoridli tuzlar 250 ppm, sütler ise 2,5-5 ppm fluorid içermektedir. Ancak günümüzde gıdalara fluorid eklenmesinin daha az tercih edilen bir yöntem olduğu; çeşitli çalışmalarda fluorid eklenmiş sütlerin çürükten koruduğuna ilişkin elde edilen kanıtların ise yeterli kabul edilemediği bildirilmektedir (Kanduti ve ark. 2016).

Topikal fluorid uygulamalarındaki amacın mine demineralizasyonunun engellenmesi ve remineralizasyonun sağlanması olduğu belirtilmektedir. Topikal olarak uygulanan fluoridin etkisi tükürükte optimal konsantrasyonda bulunmasıyla başlar. Oral kavitenin asidik pH'a kaymasıyla demineralizasyona maruz kalan diş minesinde hidroksiapatit molekülleri çözünmeye başlar. Erken aşamada topikal fluorid uygulamaları ile bu süreç tersine çevrilebilir. Plak ve tükürükteki fluorid diş yüzeyini

kısmen kaplayarak minenin demineralizasyonunu azaltabilir; ancak kritik pH:4,5 düzeyinin altına inildikçe açıkta kalan mine yüzeylerindeki hidroksiapatit moleküllerinin demineralizasyonu kaçınılmaz olur. Asidik ortamda çözünen florid ise hidroksiapatitlerin yapısına katılarak fluorohidroksiapatit molekülünü oluşturur. Bu şekilde, minenin dış yapısında asit ataklarına karşı doğal hidroksiapatitlerden daha dirençli bir form oluşturulmuş olur ve diş minesi karyojenik etkilere karşı daha dayanıklı hale gelir. Bunun yanı sıra florid iyonları plak ve tükürükteki kalsiyum iyonları ile birleşerek kalsiyumfluoridi (CaF_2) oluşturur. Nötral pH'da CaF_2 molekülleri plak sıvısında ve mine yüzeyi apatit kristallerinde çökelip depolanarak bir rezervuar görevi görür. Karyojenik değişimler ile beraber CaF_2 yapısı çözünerek mine yüzeyine florid serbestler. Demineralizasyonun devam etmesi halinde deşarj olmuş CaF_2 molekülleri topikal florid uygulamaları ile yeniden florid şarjı gerçekleştirir (Buzalaf ve ark. 2011; Kanduti ve ark. 2016).

Florid iyonu, bakteri metabolizması ve enzimlerini inhibe ederek plaktaki asit üretimini ve plak adezyonunu önlemesi ile dolaylı yoldan da remineralizasyona katkı sağlayabilmektedir. Tükürük ve plakta optimal konsantrasyonda bulunan florid iyonu karyojenik bakterilerin hücresel enzimlerinin (glikolitik enzimler, ATPaz) doğrudan inhibisyonunu sağlar. Hücresel membran geçirgenliğini azaltır ve bakteri sitoplazmik membran pH'nın düşüşüne neden olarak glikolizasyondaki asit üretimi azalır (Buzalaf ve ark. 2011; Kanduti ve ark. 2016).

Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi ve Amerikan Diş Hekimleri Birliği floridli su tüketiminin ve günde iki kez floridli diş macunuyla diş fırçalamanın çocuklarda çürük prevalansının azaltılmasında en etkili yöntem olduğunu onaylamakta ve çürük riski yüksek çocuklarda profesyonel fluroid uygulamalarını önermektedir (ADA 2014; AAPD 2018a; AAPD 2018b).

2.6.1.2. Topikal Fluorid Uygulamaları

Topikal fluroid uygulamalarının başlangıç mine çürüklerinin durdurulmasında ve remineralizasyonunda etkin bir yöntem olduğu belirtilmiştir (Hellwig ve Lennon 2004). Marinho ve ark. 11 derleme çalışmasının analiz edildiği araştırmalarında, topikal florid uygulamalarının okul çağındaki çocuklarda başlangıç çürüklerini lezyona bağlı olarak %12-26 oranında engellediği sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir (Marinho ve ark. 2003).

Topikal florid uygulamalarına ilişkin preparatlar bireysel ve profesyonel (diş hekimi tarafından) olarak uygulanabilmektedir. Bireysel uygulamalar için düşük florid konsantrasyonuna sahip diş macunları, gargaralar, diş ipi ve kürdanlar gibi preparatlar günlük kullanıma uygundur. 400-2500 ppm arasında değişen konsantrasyonlarda bulunan florid içerikli diş macunları remineralizasyonu arttırmaktadır. Bu remineralizasyon etkisinde macunun içerdiği florid konsantrasyonu, fırçalama süresi, fırçaya konulan macun miktarı, dışardan alınan sistemik florid miktarı ve ek olarak kullanılan floridli oral hijyen ürünlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (O'Mullane 1994; Einwig ve ark. 1995). Horst ve ark. meta analiz bulgularının değerlendirilmesi sonucunda, 2400-2800 ppm floridli diş macunu kullanan bireylerde %37 oranında yeni çürük oluşumunun önlendiği, süt ve sürekli dişlere uygulanan 1000-1500 ppm floridli diş macununun ise %12 oranında çürük ilerlemesini durdurduğu belirtmişlerdir (Horst ve ark. 2018).

Floridli gargaralar ve ağız suları, etkinliği kullanım sıklığına paralel olarak artan; özellikle yüksek çürük riski grubundaki bireylere, ağız kuruluğu veya hassasiyet şikayeti olan, ortodontik tedavi gören hastalara önerilen ürünlerdir. 45-3000 ppm arasında değişen konsantrasyonlarına göre günlük, haftada 1-3 veya yılda 3-4 defa uygulanmaktadır. En çok tercih edilen ve en etkili olduğu düşünülen preparat şekli günlük kullanıma uygun gargaralardır. Çoğunluğu 225 ppm florid içeren gargaraların 30 saniye süresince ağızda tutulması, sonrasında ise 15-30 dakika süresince herhangi sıvı ya da besin tüketilmemesi gerekmektedir. Yetişkin bireylerde 15 ml, çocuklarda 7-10 ml miktarında kullanılan gargaraların yutma ihtimali olan 6 yaşından küçük çocuklarda kullanımı ise kontraendikedir (Rugg-Gunn ve Jolán 2013). Floridli gargaraların, florid içerikli diş macunu ile kombinasyonlarının daha etkili olduğu görülmektedir. Gerçekleştirilen bir in-vitro çalışmada, 1500 ppm floridli diş macunu ile %0,02 ve %0,05'lik sodyumflorid (NaF) içeren gargaraların beraber kullanılmasında gözlenen demineralizasyondaki azalma miktarının sadece diş macunu kullanılan gruba göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (Goettsche ve ark. 2016).

Profesyonel uygulamalar için ise daha yüksek konsantrasyonda florid içeren jel, solüsyon, cila ve vernikler kullanılmaktadır. Bu preparatlar klinik şartlarında ve diş hekimleri tarafından bireyin çürük risk düzeyine göre 3, 6 ve 12 aylık periyotlar şeklinde uygulanır. Bu amaçla en sık kullanılan preparatlar jel ve solüsyon yapısındaki

% 2-4 NaF, % 1,23 asidüle fosfat fluorid (APF), % 8-10 kalay fluorid (SnF_2) ve amin fluoriddir (Horst ve ark. 2018).

Fluoridli vernikler ise özellikle yüksek risk grubundaki hastalar için en yaygın kullanılan topikal fluorid uygulamalarından biri olup, etkinlikleri kanıtlanmıştır (Øgaard ve ark. 1994). Süt ve sürekli dişlenme döneminde fluorid içerikli verniklerin çürük önleyici etkisini değerlendiren çeşitli klinik çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizler sonucu bu ajanların demineralizasyonu azalttığı ve remineralizasyonu arttırdığı konusunda ortak bir karara ulaşılmıştır (Owoturo ve ark. 2017). Vernikler diğer ajanlara göre daha uzun süre diş yüzeyinde kalması nedeni ile yavaş salınımlı fluorid rezervuarı olarak kullanılması amacı ile 1960 yılında geliştirilmiş; okul öncesi dönemdeki çocuklarda uygulanmasının kolay oluşu ve iyi tolere edildiği gerekçesiyle profesyonel olarak uygulanacak en uygun topikal fluorid ajanı olarak tanımlanmıştır (Mishra ve ark. 2017). Aynı zamanda fluoridli vernik uygulamaları, özellikle süt dişi restorasyonlarında kullanılan cam iyonomer dolgu materyallerinde fluorid yüklenmesini (reşarj) de sağladığı bildirilmiştir (Ritter ve ark 2011).

Duraphat Vernik (50 mg/ml)

Koruyucu ve remineralizasyon amacıyla en çok kullanılan vernikler %5 NaF içerikli olanlardır. (Petersson ve ark. 2004; Marinho ve ark. 2013). Duraphat Vernik (Colgate-Palmolive, ABD) 50 mg/ml’lik NaF süspansiyonudur ve 22,600 ppm fluorid içerir. Yüksek risk grubu hastalarda, braketlerin çevresinde oluşan başlangıç mine çürüklerinin iyileştirilmesinde, fissür çürüklerinin önlenmesinde ve aşırı hassas dişlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ülseratif gingivitis, stomatitis ve bronşiyal astım varlığında kontraendikedir. Uygulama öncesi diş etrafındaki plak temizlenmeli ve yüzey kurutulmalıdır. Etki etmesi istenen alana ince bir tabaka halinde uygulanır. Tedavi sonrasında dişler fırçalanmamalı ve 4 saat sıvı ya da besin tüketilmemelidir. Profilaksi amacıyla 6 ayda bir uygulama yapılabilir; yüksek risk grubunda ise 3-4 ayda bir uygulama tekrarlanabilir. Tek kullanım için önerilen dozlar; süt dişlenme dönemi için: 0,25 ml, karışık dişlenme dönemi için: 0,40 ml, sürekli dişlenme dönemi için: 0,75 ml’dir. Uygulamayı takiben birey yüksek konsantrasyonda fluorid içeren oral hijyen prosedürlerini birkaç gün boyunca uygulamamalıdır (Marinho ve ark. 2002).

Çürük profilaksisinde günümüzde en etkin ajanlardan biri kabul edilen fluoridli verniklerin güvenilirliğine ilişkin son yıllarda giderek artan fikir ayrılıkları gündeme

gelmektedir. Bu nedenle, topikal florid uygulamaları dışında da remineralizasyon özelliği bulunan farklı ajanlara yönelik çalışmaların arttığı görülmektedir (Aren 2014; Buzalaf 2014).

2.6.2. Şeker Alkolleri

Düşük molekül ağırlıklı karbonhidratların (beyaz un, beyaz şeker vb.) sıkça tüketilmesine bağlı olarak çürük prevalansında eş zamanlı bir artış söz konusu olmuştur. Düşük molekülü karbonhidratlar birçok oral patojenin metabolik asit üretiminde kullandıkları birincil kaynaktır. Bu nedenle, düşük molekül ağırlıklı karbonhidratlara alternatif olarak karyojenik olmayan şeker alkollerinin kullanımı ile çürük prevalansının azaltılması hedeflenmiştir. Şeker alkolü kullanımı ile bireyde çürük riskinin en aza indirildiği bildirilmektedir (Rodrigues ve ark. 2011). Antikaryojenik özellik gösteren şeker alkolleri plak ve tükürükteki *S. mutans* sayısını azaltmakta ve dental plak pH'ını artırarak tükürüğün tamponlama kapasitesini arttırmaktadır.

Sorbitol, izomalt, ksilitol ve eritrol remineralizasyon amacıyla kullanılan şeker alkollerine örnek olarak tanımlanabilmektedir.

2.6.2.1. Sorbitol

Sorbitol, *S. mutans* tarafından fermente edilebilmesine rağmen; sukroz, fruktoz ve glikoz ile kıyaslandığında anlamlı oranda daha az asit üretimi nedeniyle remineralizasyona katkı sağlayan 6 karbonlu bir şeker alkolüdür. Katı ve sıvı formda yiyeceklere katılmaktadır (Matsukubo ve Takaoze 2006). Metabolizasyonu ksilitolle aynı olan sorbitolün az miktarda da olsa fermente edilebilir oluşu çürük önleyici etkisinin ksilitolden daha az olduğunu gösterdiği belirtilmektedir (Roberts ve Wright 2012; Runnel ve ark. 2013).

2.6.2.2. İzomalt

İzomalt sakızlarda ve şeker içerikli ürünlerde sıklıkla kullanılan bir şeker alkolüdür. Oral mikroorganizmalar tarafından fermente edilememesi nedeni ile non-asidojenik olarak değerlendirilmektedir (Savaş ve Küçükyılmaz 2014). Bunlara ek olarak kalsiyum iyonu bağlayıcı özelliği ile hem non-asidojenik hem de non-karyojenik bir şeker alkolü olan izomalt, florid ile sinerjik özellik göstermektedir. Bu nedenle, izomaltın florid içeren ürünlere ilave edilerek kullanılmasının remineralizasyon açısından daha etkili olacağı görüşü savunulmaktadır (Takatsuka ve ark. 2008).

2.6.2.3. Ksilitol

Ksilitol çoğunlukla bitkilerden doğal yollarla elde edilen 5 karbonlu bir şeker alkolüdür. 1970'lerde hayvan deneylerinde ksilitolün demineralizasyonu önleyici etkilerinin kanıtlanmasından sonra "Turku Şeker Çalışmaları" olarak da bilinen insanlar üzerindeki ilk bilimsel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar diş plağı ile ksilitol arasındaki ilişkiyi ve tüketiminin güvenilirliğini ortaya koymuştur (Scheinin ve ark. 1975). 1975'ten günümüze kadar ksilitol, dünya genelinde kullanımı en yaygın olan şeker alkolü olarak tanımlanmaktadır. Ksilitolün yapısındaki hidroksil iyonları tükürükteki kalsiyum ve fosfat ile bağlanarak ağız ortamındaki kalsiyum düzeyinin belli bir oranda kalmasını sağlamaktadır (Mäkinen ve ark. 2005). Ksilitol, plak oluşumunu ve ekstrasellüler polisakkarit miktarını azaltıp bakteri agregasyonunu engelleyerek antimikrobiyal özellik gösterirken aynı zamanda *S. mutans* üzerinde direkt olarak asit oluşumunu inhibe etmektedir (Janakiram ve ark. 2017). Sakız, pastil, gargara ve diş macunlarına eklenerek yetişkin ve çocuklar tarafından kolay kabul edilebilir oluşu nedeniyle çürük oluşumunu önlemede aktif rol oynamaktadır (Murthykumar 2013). Aynı zamanda ksilitol içerikli sakız tüketen annelerin çocuklarına *S. mutans* geçişinin de anlamlı derecede azaldığı belirtilmektedir (Van Loveren 2004).

2.6.2.4. Eritrol

Eritrol, 4 karbonlu tetritol yapısında kalorisiz bir şeker alkolüdür. Glikoz ve sükroz fermantasyonundan meydana gelir ve sükrozun %60-80 oranında tatlılığına sahiptir (Mooradian ve ark. 2017). Kullanımı 2003 yılında Avrupa gıda bilimsel komitesinin onaylamış ve FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından "genel olarak güvenli" kabul edilmiştir (Kırzıoğlu ve Önel 2014). Çalışmalarda ksilitole benzer şekilde çürük risk faktörlerini azalttığı ve antikaryojenik bir şeker alkolü olduğu kanıtlanmıştır (Mäkinen ve ark. 2005). Ksilitole karşılaştırıldığı bazı in vitro çalışmalarda eritrolün etkinliğinin daha yüksek olduğu (Runnel ve ark. 2013; White ve ark. 2015), bazı çalışmalarda ise benzer etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir (Söderling ve Hietala-Lenkkeri 2010; Park ve ark. 2014). Dental plak ağırlığı üzerinde eritrol, ksilitol ve sorbitolün etkilerini karşılaştıran iki insan çalışmasında ise eritrol, diş plağı biyokütlesini azaltmada diğer şeker alkollerine kıyasla daha etkili bulunmuştur. Tetritol yapısı nedeniyle inhibisyon mekanizmasının ksilitolden farklı oluşu nedeniyle eritrolün

kombine kullanımındaki etkinliğinin diğer şeker alkollerinden daha fazla olacağı belirtilmektedir (Mäkinen ve ark. 2005; Honkala ve ark. 2014).

2.6.3. Bitkisel Kaynaklı Ajanlar

Diş hekimliğinde potansiyel remineralizasyon yeteneği olabilecek doğal ürünlerden türetilmiş biyolojik olarak aktif bileşiklere artan bir ilgi olduğu görülmektedir (Cheng ve ark. 2015). Doğal ürünlerdeki etkin bileşiklerin polifenol bileşiklerine ait olduğu belirtilmektedir (Yoo ve ark. 2011). Polifenol içeren doğal ürünler ile yapılan in vitro deneylerde, bazı ajanların antibakterisid etkili olduğu, bazılarının ise diş sert dokusundaki demineralizasyon ve remineralizasyonu düzenleyebileceğini göstermiştir (Ferrazzano ve ark. 2011). Çay, kahve, üzüm ekstresi, propolis, kitosan, galla chiensis ve kakao gibi farklı bitkisel içerikli ajanların etkinliklerinin çalışmalarda araştırıldığı; bazılarının ise sakızlara ve ağız sularına eklendiği bildirilmiştir (Gupta ve ark. 2014).

Çay dünya genelinde tüketimi en çok olan içecek olması ile beraber içerdiği polifenol ve polifenol tipleri ile diş çürüğünü önleyici özelliktedir. Araştırmacılar polifenol içeriklerin biyolojik aktiviteleri nedeniyle *S. mutans* ve *S. sobrinus* gibi çürük yapıcı oral patojenler ile periodontopatik bakterilerin gelişimini inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Bu etkilerin yanı sıra oral kanser, kardiyovasküler hastalık ve obezite gibi sistemik hastalıkların insidansını da azalttığı ileri sürülmektedir (Cheng ve ark. 2015).

Kahvenin diş çürüğünün önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanan çalışmalarda, antibakteriyel özelliğinin içerdiği polifenollerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Kahvenin içerdiği *Coffea canephora* ekstresinin *S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkisinin olduğu ve bakteri lizisine neden olarak ortama kalsiyum salınımının gerçekleşmesi nedenleri ile mine demineralizasyonunu inhibe edebildiği belirtilmektedir (Meckelburg ve ark. 2014).

Üzüm ve üzüm çekirdeği ekstreleri (melez çeşitler dahil olmak üzere) *S. mutans*'ın enzimatik aktivitesini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış etkili antikaryojenik ajanlardır (Yano ve ark. 2012). Üzüm çekirdeği ekstresinde bulunan protonosiyanidinlerin *S. mutans*'ın asit üretimini inhibe ettiği, demineralizasyonu azaltarak çürük lezyonlarının remineralizasyonunu artırma potansiyeli olduğu belirtilmiştir. Çürük lezyonlarının yüzeyel tabakalarında mineral birikimi sağlayabildiği

anlaşılan üzüm çekirdeği ekstresinin florid ile birlikte kullanılmasının plak oluşumunu engellediği bildirilmiştir (Furiga ve ark. 2014; Cheng ve ark. 2015).

Propolis birçok patojen mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etki göstermektedir. Başlıca bileşenleri flavonoidler, organik asitler, fenoller, çeşitli enzimler, vitaminler ve minerallerdir. Yapılan in vitro çalışmalarda propolis oral patojen bakterilerin hem glukoziltransferaz aktivitelerini azaltarak hem de üremelerini durdurarak biyofilm oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca gingival fibroblast hücrelerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, propolis sitotoksitesisi olmayan ve antibakteriyel etkili bir ajan olduğu belirtilmektedir (Kouidhi ve ark. 2010).

Kitosan bakteriyostatik ve bakterisit özelliklere sahip, kitinin deasetilasyonu ile oluşan bir biyopolimerdir. Oral kavitede organik asitleri tamponlayarak pH dengesini sağlayabilmesi sayesinde diş çürüklerinin önlenmesi amacıyla kullanılabilir (Shibasaki ve ark. 1994). Fujiwara ve ark., %2'lik kitosan solüsyonunun ideal olduğunu ve *S. mutans*'lar üzerinde yüksek derecede inhibasyon sağladığını bildirmişlerdir (Fujiwara ve ark. 2004). Kitosan ağız çalkalama sularına eklendiğinde plak miktarında azalmaya yol açarak antibakteriyel özellik sağladığı, birçok plak mikroorganizmaları üzerinde ise bakterisit etki gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, kitosan antibakteriyel bir remineralizasyon ajanı olarak kullanılabilirliği görülmektedir (Bae ve ark. 2006; Savaş ve Küçükyılmaz 2014). Reynolds ise çalışmasında kitosanın antimikrobiyal ve antiplak özelliklerine rağmen suda çözünmemesi ve gargara, diş macunları gibi oral hijyen ürünlerinin formülasyonlarında uyumsuzluk oluşturması nedenleri ile kimyasal ajan olarak kullanılmasının kısıtlı olduğunu belirtmiştir (Reynolds 2009).

Galla chiensis ekstresi (GCE) ilaç yapımında kullanılan ancak son on yılda çürük önleyici potansiyeli nedeniyle diş hekimliği çalışmalarında incelenen bir bitkisel ajandır. *Galla chiensis* (GC) çürük önleyici mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için farklı çalışmaların yürütüldüğü görülmektedir. Chu ve ark., GC bileşiklerinin remineralizasyon çözeltisinden kalsiyum iyonlarının yakalanmasında rol oynadığını, diş çürüğü lezyonunda iyileştirme potansiyeli olan bir kalsiyum iyon taşıyıcısı gibi hareket edebildiğini belirtmişlerdir (Chu ve ark. 2007). Zhang ve ark., pürüzlü morfoloji gösteren çürük lezyon yapısında, GC uygulanması sonrası nanopartikül parçacıklarının dağılım gösterdiğini, GC'nin organik matriks ve kalsiyum

arasında bağlayıcı görev üstlendiğini ileri sürmüşlerdir (Zhang ve ark. 2009). Xie ve ark. GCE'nin dental biyofilm üzerinde etkilerini incelemişler, GCE'nin mikroorganizmaların (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus rhamnosus*) gelişimini engelleyerek antiplak özellik gösterdiğini ve demineralizasyona katkı sağladığını bildirmişlerdir (Xie ve ark. 2008). Çalışmalarda GCE'nin çürük önleyici etkilerinin kanıtlanmasının yanı sıra florid ve nanohidroksiapatitle beraber kullanımının sinerjik etki yaratarak remineralizasyonu arttırdığı da belirtilmektedir (Cheng ve ark. 2010; Huang ve ark. 2010).

Kakao çekirdeği antiglukoziltransferaz aktivitesi gösteren bazı polifenoller içermektedir. Kakao çekirdeği özünün antikaryojenik potansiyeli olduğu, ancak şekerin çürük yapıcı etkisini baskılayabilecek kadar güçlü olmadığı bildirilmiştir (Ooshima ve ark. 2000). Kakao bitkisi aynı zamanda metilksantin ailesinden bir alkaloid olan teobraminin ana kaynağıdır. Teobraminin minerin kristal yapısının korunmasında etkili olduğu ve apatit formasyonu sağlayabilme özelliği ile floridla kıyaslanabilir remineralizasyon özelliklerinin bulunduğu ileri sürülmüştür (Kargul ve ark. 2012; Amaechi ve ark. 2013).

2.6.4. Nanoteknolojik Ajanlar ve Biyoaktif Materyaller

Nanoteknolojik ajanlar ve biyoaktif materyallerin kemik onarımı ve yenilenmesi alanında başarı ile kullanılması sonrası bu ajanların mine remineralizasyonundaki etkinlikleri değerlendirilmiştir.

2.6.4.1. Biyoaktif Cam

Biyoaktif cam son yıllarda diş hekimliğinde kullanım alanı gittikçe genişleyen bir biyomateryaldir ve biyoseramikler sınıfında tanımlanmaktadır. Biyoaktif camların enzimatik faaliyetleri ile üç boyutlu vasküler yapılanmayı destekleyerek mezenkimal hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olduğu, organik bağlar ile kemik dokuya bağlandığı belirtilmektedir. Kemik rejenasyonunda kullanılmasının yanı sıra antibakteriyel tedaviler, remineralizasyon, vital tedaviler, dentin hassasiyetinin giderilmesi diğer kullanım alanlarını oluşturmaktadır (Kulan ve Ulukapı 2011).

Remineralizasyona katkıları açısından incelendiğinde, biyoaktif camların en önemli özelliğinin bağlandığı doku yüzeyi ile arasında 'hidroksikarbonapatit' (HCA) tabakası oluşturması olduğu belirtilmektedir. Tükürük gibi vücut sıvıları ile ilişkisi

halinde yapısındaki sodyum, kalsiyum ve fosfor iyonlarının salınımı gerçekleşerek mine matriksindeki hidroksiapatite benzer HCA formasyonu oluşmaktadır. Bu şekilde, biyoaktif camlar uygulandığı bölgedeki minenin remineralizasyonu için gerekli komponentleri sağlayabilmekte; bu komponentlerin boyutlarının nano düzeylerine indirgenmesi ile iyon salınımı hızlandırılarak biyoaktivite arttırılabilmektedir (Kulan ve Ulukapı 2011). 45S5 formülasyonuna sahip bir biyoaktif cam olan ve diş macunlarında hassasiyet giderici ajan olarak bulunan novaminin mineyi remineralize edebildiği kanıtlanmıştır. Çalışmalarda biyoaktif camın apatit oluşturma kapasitesi nedeniyle fluoride alternatif olarak başlangıç çürüklerinin engellenmesinde kullanılabileceği (Diamanti ve ark. 2011; Golpayegani ve ark. 2012) ve *S. mutans* üzerinde antimikrobiyal etkisi olduğu belirtilmiştir (Prabhakar ve Arali 2009). Biyoaktif camların diş sert dokularında apatit oluşumunu indükleyerek remineralizasyona katkı sağladığı ve parçacık boyutunun küçülmesi ile kinetik enerjisinin artarak apatit oluşumunun hızlandığı ileri sürülmüştür. Biyoaktif camların remineralizasyon kapasitelerinin daha geniş kapsamlı olarak anlaşılabilmesi ve mineralize dokunun mekanik özelliklerinin belirlenebilmesi için gelecek çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir (Fernando ve ark. 2017).

2.6.4.2. Trikalsiyum Silikat

Trikalsiyum silikatlar biyoaktif ajan olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalar trikalsiyum silikat'ın (Ca_3SiO_5) stimüle vücut sıvıları içerisinde hızlı bir şekilde hidroksiapatit formuna dönüşerek kalsifiye doku oluşturabileceğini göstermiştir (Zhao ve ark. 2005). Trikalsiyum silikatın hidroksiapatit oluşturma mekanizmasının vücut sıvılarıyla teması ile başladığı; içerdiği kalsiyum iyonlarının sıvı içerisindeki hidrojen (H^+) iyonları ile değiştirerek yüzey tabakada silanol (Si-OH) gruplarının oluşmasına neden olur. Bu yapı, trikalsiyum silikat ve tutunduğu yüzey arasındaki tabakaya vücut sıvısında bulunan kalsiyum iyonlarını çeker. Bu şekilde, ara tabakadaki kalsiyum iyonları vücut sıvısındaki fosfat iyonlarıyla bir araya gelerek hidroksiapatit formasyonunun oluşumunu indükleyecek kadar yüksek miktarda doygunluğa ulaşmış olur (Li ve ark. 2014).

Dong ve ark. trikalsiyum silikat uygulanan mine yüzeyinde hidroksiapatit tabakası oluşabildiği ; mine örneklerinin 7 günlük inkübasyonundan sonra bu tabakanın 1,7-1,9 mikrona ulaştığını bildirmişlerdir (Dong ve ark. 2010). İnsan tükürüğü

kullanılarak yapılan inkübasyonda da trikalsiyum silikatın hidroksiapatit oluşturduğu belirtilmiştir (Dong ve ark. 2013). Wang ve ark., pH siklusu uygulayarak demineralize ettikleri mine yüzeylerinde trikalsiyum silikat ve 1000 ppm florid içeren diş macununun remineralizasyon etkinliklerini karşılaştırmışlar; iki ajanın etkinlikleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığını, ancak ajanların kombine olarak kullanılmasında remineralizasyonun anlamlı derecede yüksek olduğunu, trikalsiyum silikatın florid ile sinerjik etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Wang ve ark. 2008).

2.6.4.3. Nanohidroksiapatit

20-40 nm boyutunda hidroksiapatit partiküllerinden oluşan minenin remineralizasyonu için üretilen sentetik mikro-hidroksiapatit materyallerin diğer kalsiyum fosfat içerikli materyallere kıyasla daha az çözünürlüğe sahip olduğu; nano ölçekli sentetik hidroksiapatitler (nanohidroksiapatit) üretilmesi ile mine yüzeyinde yüksek afinite sağlanması amaçlandığı bildirilmektedir (Tschoppe ve ark. 2011). Nanohidroksiapatitlerden kalsiyum ve fosfat iyon salınımının ağız ortamı pH'nın azalması ile hızlandığı ve çürük lezyonuna daha yüksek penetrasyon sağlanarak remineralizasyon etkinliğinin arttığı belirtilmektedir (Huang ve ark. 2009; Lee ve ark. 2010).

Nanohidroksiapatitlerin cam iyonomer gibi restoratif materyallerin içine eklenmesinde ise başlangıç mine lezyonlarında demineralizasyonun azaldığı bildirilmiştir (Huang ve ark. 2009; Lee ve ark. 2010). Nanohidroksiapatit ve aminfluorid içerikli diş macunlarının mine başlangıç çürüklerinin remineralizasyondaki etkinliklerinin karşılaştırıldığı in vitro çalışmada, floridden daha başarılı bulunan nanohidroksiapatitin nötral koşullardaki etkinliğinin ise düşük olduğu belirtilmiştir. Asidik koşullarda çözünürlüğü artan nanohidroksiapatitin %10'luk solüsyonunun, %2'lik sodyumfluorid ile düşük pH'ta remineralizasyon etkinlikleri karşılaştırıldığı in vitro çalışmada, floride kıyasla daha yüksek etkinliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür (Huang ve ark. 2011; Swarup ve Rao 2012).

2.6.4.4. Trikalsiyum Fosfat

Trikalsiyum fosfat, içerdiği kalsiyum ve fosfat iyonları ile plaktaki düşük pH oranını arttırarak diş sert dokularının remineralizasyonuna katkı sağlamaktadır. Alfa ve beta olmak üzere iki formu bulunan trikalsiyum fosfatın beta formu daha az çözünürlük özelliği göstermektedir (Savaş ve Küçükyılmaz 2014). Fonksiyonel hale getirilmiş

trikalsiyum fosfat (fTCP) ise trikalsiyum fosfatın karboksilik asit ve sürfaktan gibi organik ve inorganik kısımların eklenmesiyle oluşturulmuş şekli olarak tanımlanır (Karlinsky ve ark. 2010).

Piyasada fTCP'nin %5 florid ile kombine edilmiş diş macunları (Clinpro White Varnish, 3M ESPE) bulunmaktadır. Başlangıç çürük lezyonlu mine yüzeylerinde fTCP içerikli bir diş macununun remineralizasyon etkinliğinin araştırıldığı in vitro çalışmada; fTCP'nin yüksek remineralizasyon oranına sahip olduğu ve asit ataklarına kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek direnç gösterdiği belirtilmiştir (Elkassas ve Arafa 2014). Çürük lezyonu oluşturulmuş mine yüzeylerine fTCP ve 500 ppm florid içerikli vernik uygulanan in vitro çalışmada, fTCP uygulanan grupta oluşan remineralizasyon tabakasının mikrosertliğinin florid grubundan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve yüzey pürüzlülüğünün fTCP grubunda daha fazla iyileşme gösterdiği; fTCP'nin mine prizmaları arasında daha homojen dağılma kapasitesi oluşturduğu belirtilmiştir (Memarpour ve ark. 2015). Karlinsky ve Pfarrer, florid ile fTCP'nin beraber kullanılarak oluşturdukları remineralizasyon tabakasının asit ataklara karşı direncinin tek başlarına kullanımlarına kıyasla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Florid ile kombine edildiğinde sinerjik etki meydana getirdiği belirtilen fTCP'in bu etkiyi floridin kinetiğini hızlandırarak değil iyon alımını artırarak sağladığı bildirilmiştir (Karlinsky ve Pfarrer 2012). Cochrane ve ark. ise fTCP ve florid içerikli diş macununun kullanılan diğer ajanlara (sodyum florid ve kazein fosfopeptid amorf kalsiyumfosfat içerikli MI Varnish, sodyum florid ve amorf kalsiyum fosfat içerikli Enamel Pro, sodyumfluorid ve kalsiyumfluorid içerikli Bifluorid) oranla anlamlı olarak daha düşük iyon salınımı gerçekleştirdiğini ileri sürmüşlerdir (Cochrane ve ark. 2014). Shen ve ark. fTCP içerikli diş macununun florid içerikli olana kıyasla remineralizasyon potansiyelinin daha düşük olduğu belirtmişlerdir (Shen ve ark. 2011). Araştırmacılar çalışmalarda TCP 'e ilişkin farklı sonuçların elde edildiğini, trikalsiyum fosfatın remineralizasyon kapasitesinin doğru değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu bildirmişlerdir (Ekambaram ve ark. 2017).

2.6.5. Kalsiyum ve Fosfat İçerikli Ajanlar

Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum ve fosfat iyonlarını içeren ajanların kullanılmasıyla çürük oluşum sıklığının

azaltılabileceği; etkili bir remineralizasyon için ajan içerisindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarının çözünebilir olması gerekliliği bildirilmektedir. Düşük çözünürlüğe sahip kalsiyum, fosfat içeren ajanların yüzeyaltı çürük lezyonlarının remineralizasyonlarında yetersiz kaldığı belirtilmektedir. Bu remineralizasyon ajanları içerdikleri kalsiyum ve fosfat iyonlarının formlarına göre üç grup altında sınıflandırılmaktadır; kristal yapıdaki trikalsiyum fosfat, stabilizasyonu sağlanmamış amorf kalsiyum fosfat, stabilizasyonu sağlanmış kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat içerikli ajanlar (Tablo 2-3) (Ekambaram ve ark. 2017).

Tablo 2-3: Kalsiyum ve fosfat içerikli remineralizasyon ajanları (Ekambaram ve ark.2017)

Ürün	Üretici Firma	İçeriği
<i>Clinpro Tooth Crème</i>	3M ESPE; MN, ABD	%0,21 sodyum florid, trikalsiyum fosfat (TCP)
<i>Clinpro White Vernik</i>	3M ESPE; MN, ABD	%5 sodyum florid, TCP
<i>Enamel Pro Vernik</i>	Premier Dental Products; PA, ABD	%5 sodyum florid, ACP
<i>Tooth Mousse Crème</i>	GC; Tokyo, Japonya	CPP-ACP
<i>MI Paste</i>	GC; IL, ABD	CPP-ACP
<i>Tooth Mousse Plus Crème</i>	GC; Tokyo, Japonya	%0,09 sodyum florid, CPP-ACP
<i>MI Paste Plus</i>	GC; IL, ABD	%0,09 sodyum florid, CPP-ACP
<i>MI Vernik</i>	GC; IL, ABD	%5 sodyum florid, CPP-ACP
<i>Embrace Vernik</i>	Pulpdent; MA, ABD	%5 sodyum florid, ksilitol-kaplı kalsiyum ve fosfat

2.6.5.1. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

Kazein süt ve süt ürünlerinin içerisinde baskın olarak bulunan bir proteindir. Bu protein; α s, β ve κ kazein olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kendi içerisinde iki alt gruba ayrılan α s kazein proteini, α s1 (%79) ve α s2 (%21) olarak isimlendirilen farklı polipeptid zincirleri içermektedir. Kalsiyum, α s1 ve β kazeininde bulunan triptik fosfopeptid bağları sayesinde daha kolay bağlanmaktadır. Kazeinin çürük önlemedeki etkisinin bu triptik peptidlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Çetin ve ark. 2011).

Kazein fosfopeptidler (CPP), proteindeki kazein yapının %10'unu oluşturmaktadır; tatsız ve düşük antijenite özelliklere göstermekte ve kazeinin enzimatik reaksiyonları sonucunda CPP-ACP kompleksleri şeklinde saflaştırılabilmektedir (Cochrane ve ark. 2010). CPP'ler kazeinin yapısında bulunan Serin-Serin-Glutamat-Glutamat aminoasit küme dizilimlerinden meydana gelir. Bu çoklu fosfoseril kalıntıları yardımıyla CPP, çözeltideki kalsiyum ve fosfat iyonlarını faz transformasyonunu ve çökelmelerini önleyerek stabilize eder; kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökmesi için gerekli olan kritik formda kalmalarını sağlar. Bu iyon aktivitesi çeşitli kalsiyum fosfat fazlarının oluşumda rol oynar; hidroksiapatit, oktokalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat, amorf kalsiyum fosfat ve dikalsiyum fosfat dihidrat. Nötr ve alkali pH'ta kalsiyum ve fosfat iyonlarının aktivitesinin en yüksek olduğu formun amorf kalsiyum fosfat (ACP) kompleksleri olduğu ve doygunluğu yüksek kalsiyum fosfat çözeltilerinde ACP'nin kendiliğinden oluşabildiği bildirilmiştir (Ekambaram ve ark. 2017).

CPP-ACP teknolojisinin remineralize edici jel preparatları, diş macunları, sakızlar, ağız çalkalama suları, profesyonel kullanıma yönelik florid verniklerine eklenmesi ile gerçekleştirilen remineralizasyon çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (Ekambaram ve ark. 2017). CPP-ACP içeren ajanların başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunda kalsiyum ve fosfat iyon rezervuarı olma özelliği ile yüzey altı mineral repozisyonunu sağladığı, asidik koşullar altında tampon görevi üstlenerek hidroksiapatit formasyonunu teşvik ettiği ve plaktaki kalsiyumfosfat tuzlarının çözünürlüğünü arttırarak ağız pH'ını yükselttiği bildirilmektedir (Cai ve ark. 2009). CPP-ACP'nin antikaryojenik özelliğinin demineralizasyonu azaltması ve minenin remineralizasyonu arttırması şeklinde olduğu belirtilmektedir. CPP-ACP'in plakta serbest kalsiyum ve fosfat rezervuarı görevi gördüğü, pH düştükçe ACP'nin serbestlenmesinin artarak diş minesinin doygunluğunu

arttırdığı, pH'ın artması ile ACP salınımının durarak CPP-ACP kompleksinin yapısına katıldığı, bu şekilde serbest kalsiyum ve fosfat iyonlarının tekrar stabilize edildiği ve CPP-ACP'nin bir asit atağına karşı remineralizasyon potansiyelinin korunduğu ileri sürülmektedir. Spontan gerçekleşebilecek çökelmeleri engelleyen bu mekanizma diş taşı oluşumunu da önlemektedir (Reynolds ve ark. 2003).

Çürük önleyici özelliği doza bağlı olarak gerçekleşen CPP-ACP'nin %1'lik preparatların 500 ppm fluoride eş değer etkinlikte olduğu ve düz yüzey başlangıç çürüklerini %55, fissür çürüklerini ise %46 oranında azalttığı belirtilmiştir (Reema ve ark. 2014). %2'lik CPP-ACP içeren bir diş macununun, 2800 ppm florid içeren diş macunuyla eşdeğer remineralizasyon etkinliğine sahip olduğu bildirilmiştir (Reynolds ve ark. 2008). CPP-ACP'nin çürük önleyici oluşunun yanısıra mine üzerindeki eroziv etkinliği azalttığı ileri sürülmüştür (Manton ve ark. 2010). CPP-ACP'nin erozyon gözlenen süt dişlerindeki minedeki eroziv yıkımı engellediği; floridli diş macunları, florid vernikleri ve trikalsiyum fosfat içerikli ajanlara kıyasla daha yüksek oranda remineralizasyon potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (Memarpour ve ark. 2015).

CPP-ACP'nin etkinliğinin farklı ajanlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda CPP-ACP içeren ajanların yüksek remineralizasyon özelliği gösterdiği bildirilmiştir. CPP-ACP içeren sakızların 10 defa kullanımının ardından tükürükteki kalsiyum miktarı hesaplanmış ve ortalama %69,6'lık bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Araştırmacılar tükürük ve plaktaki kalsiyum konsantrasyonunu arttıran CPP-ACP içerikli sakızların karyostatik ve antikaryojenik etkileri olduğunu ifade etmişlerdir (Manton ve ark. 2008; Shammukha ve ark. 2012). Morgan ve ark. CPP-ACP içeren sakızın 3 ay süresince kullanılmasının çürük lezyonlarını remineralize edebildiğini belirtmişlerdir (Morgan ve ark. 2008). Bergstrand ve Twetman beyaz nokta lezyonları üzerinde 3 aylık CPP-ACP kremi uygulamasının 12 aylık NaF solüsyonu uygulamasına göre remineralizasyon açısından daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (Bergstrand ve Twetman 2011).

Remineralizasyon özelliklerinin yanı sıra CPP-ACP'in antikaryojenik, demineralizasyonu inhibe etme, plak formasyonunu azaltıcı etkileri olduğu; *S. mutans* ile *S. sobrinus*'un gelişimini ve adezyonunu engellediği, plak üzerinde antibakteriyel ve tamponlayıcı etkisi olduğu da belirtilmektedir (Reema ve ark. 2014).

Rose, *S. mutans*'ların CPP-ACP'ye afinitelerini incelediği çalışma sonucunda CPP-ACP'nin bakteriyel hücrelere yüksek afinitesi olduğunu; plaktaki kalsiyum

bağlanma bölgelerinde serbest kalsiyum ile yarışarak bakteri-plak ve bakterilerin kendi arasında oluşacak kalsiyum köprülerinin oluşmasını engellediğini bildirmiştir (Rose 2000a; Rose 2000b). Rahiotis ve ark. CPP-ACP'nin plaktaki kalsiyum bağlanma bölgeleriyle etkileştiği ve tükürük moleküllerindeki bakteriyel reseptörleri maskeleyiğini belirtmişlerdir (Rahiotis ve ark. 2008). Reema ve ark. CPP-ACP içerikli ajanların kullanımı ile bakteri kolonizasyonunun azaldığını, değişen plak kompozisyonu ile plak oluşumunun önlendiğini ve bireyin çürük riskinin azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir (Reema ve ark. 2014).

Çürük önleyici etkilerinin yanısıra CPP-ACP'in farklı amaçlar ile de uygulanabildiği öne sürülmektedir. Beyazlatma uygulaması sonrasında CPP-ACP uygulamasının, dehidrate olmuş minenin doygunluğunu arttırarak renkleşmeleri önlediği belirtilmiştir (Singh ve ark. 2010). Bakkal ve ark., büyük azı kesici hipomineralizasyonlu çürüksüz dişlere sahip çocuklarda, 1 ay süresince CPP-ACP içerikli ajan uygulanmasının remineralizasyon üzerindeki etkinliğini lazer floresans yöntem kullanarak değerlendirmişler; CPP-ACP içerikli ajanların hipomineralize yüzeylerde olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (Bakkal ve ark. 2017). Krem şeklindeki CPP-ACP içerikli preparatların dentinin adezyonunu etkilediği belirtilmiştir. Kalsiyum ve fonksiyonel monomerler arasındaki kimyasal etkileşimi arttırdığı belirtilen bu preparatın, self-etch sistemlerin dentine olan tutuculuğunu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Adebayo ve ark. 2010). CPP-ACP içerikli ajanların dentin hassasiyetini azalttığı; cam iyonomer içerikli materyallere, fissür örtücülere ve günlük sütlere eklenerek bireyin çürük riskini azaltmaya katkı sağladığı ifade edilmiştir (Reema ve ark. 2014).

- **Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum FluoroFosfat (CPP-ACFP)**

Reynolds ve ark. pH değeri 7 olan ve %1 CPP, 60 mM kalsiyumklorid, 36 mM sodyumfosfat ve 500 ppm florid içeren solüsyonunun ultrafiltrasyonu sonrası florid iyonunun yaklaşık yarısının CPP tarafından stabilize edilen yeni bir ACP fazı gözlemlenmişler ve bu yeni fazı amorf kalsiyum fluorofosfat (ACFP) kompleksi olarak tanımlamışlardır (Reynolds ve ark. 1995). Çalışmalarda CPP-ACP ile birleştirilmiş floridin çürük oluşumunu önlemede sinerjik bir etkiye sahip olduğunun kanıtlandığı bildirilmiştir (Shen ve ark. 2001; Cross ve ark. 2007). CPP'nin her bir molekülünün 25 kalsiyum iyonu, 15 fosfat iyonu ve 5 florid iyonu bağlayabildiği; CPP-ACFP

kompleksinin içeriğindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarının ağız ortamında kendiliğinden aktive olarak diş minesinin yüzey altı lezyonlarının remineralizasyonunda etkin rol oynadığı belirtilmiştir (Cross ve ark. 2005; Karlinsey ve Mackey 2009). CPP-ACP'nin etkinliğinin artırılması için florid içeren diş macunlarına katılabileceği ve yüksek çürük risk grubuna dahil çocuklarda floridli bir diş macunu ile dişlerin fırçalanmasından sonra topikal olarak uygulanabileceği ileri sürülmüştür (Andersson ve ark. 2007; Reynolds 2008).

Sudjalim ve ark. CPP-ACP'nin florid içerikli diş macunu ile beraber kullanımının ortodontik braketlerin etrafındaki başlangıç mine çürüklerinin azaltılmasında başarılı olduğunu bildirmişlerdir (Sudjalim ve ark. 2007). Jayarajan ve ark. CPP-ACP ve CPP-ACFP'nin yapay çürük lezyonu oluşturulmuş yüzeylerde remineralizasyon potansiyellerini karşılaştırmışlar ve CPP-ACFP'nin etkinliğinin daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir (Jayarajan ve ark. 2011).

GC firması CPP-ACP teknolojisini Tooth Mousse Crème, MI Paste Plus ve MI Varnish (Recaldent™; GC Corp., Japonya) adlı ticari prepratlarında kullanmıştır. Tooth Mousse Crème'nin % 10'luk CPP-ACP, MI Paste Plus'un % 10' luk CPP-ACP ve % 0,09 sodyum florid, MI Varnish'in ise % 10' luk CPP-ACP ve % 5 sodyum florid içerdiği belirtilmiştir (Ekambaram 2017).

2.6.5.2. Sodyum Trimetafosfat (sTMP)

Floridli diş macunları (1500 ppm) en yaygın kullanılan preparatlar olup diş çürüklerinin azaltılmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (Buzalaf 2014). Araştırmacılar düşük florid konsantrasyonlu diş macunlarına ise polifosfat (fosfat tuzları) eklenmesinin demineralizasyona karşı etkinliği arttırdığını öne sürmüşlerdir (Pancote ve ark. 2014; Danelon ve ark. 2017). Bu etkiyi, fosfatların kalsiyum ve kalsiyumflorür gibi katyonlarla kompleks oluşturması ve mine difüzyon katsayısını arttıran kalsiyum fosfat ve hidrojenflorür gibi nötr moleküllerin iyonik aktivitesini arttırması ile ilişkilendirmişlerdir (Cochrane ve ark. 2008). Çalışmalarda, eklenen sTMP'nin hidroksiapatit minerallerinin çözünürlüğünü azalttığı kanıtlanmıştır (Favretto ve ark. 2013; Souza ve ark. 2013).

de Castro ve ark., yaygın olarak kullanılan dan daha yüksek konsantrasyona sahip florid içerikli diş macununa (1100 ppm) %3 sTMP ekleyerek bu ajanın, in vitro olarak oluşturulan başlangıç çürüklerindeki remineralizasyon kapasitesini araştırmışlar;

çalışma sonucunda, sTMP'nin remineralizasyonu arttırdığını belirtmişlerdir (de Castro ve ark. 2015). Danelon ve ark. sTMP nanoparçacıklarının geleneksel diş macunlarına eklenmesinin remineralizasyon etkisinin yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir (Danelon ve ark. 2015). Gonçaves ve ark., sTMP'nin diş minesinde remineralizasyon artırıcı etkisine ek olarak dentin üzerindeki depozisyon etkinliğini araştırmışlardır. İn vitro yapılan çalışmada sTMP'lerin, sıgır dişlerinden elde edilen dentin matriks matelloproteinazlarına karşı antiproteolitik özellikleri olduğunu ve dentin remineralizasyonunu teşvik ettiği belirtilmiştir (Gonçaves ve ark. 2018). Favretto ve ark., sTMP içerikli diş macunlarının dentin tübüllerini tıkama kapasitesini araştırmışlar; florid içerikli diş macunlarına mikro ve nano boyutlarda sTMP ilavesinin, 1100 ppm florid içerikli diş macunlarının tek başlarına kullanılmasına kıyasla daha yüksek oranda dentin tübüllerini tıkama potansiyeli gösterdiğini bildirmişlerdir (Favretto ve ark. 2018).

2.6.5.3. Kalsiyum Karbonat (CaCO_3)

CaCO_3 , diş macunlarına aşındırıcı olarak eklenen ve aynı zamanda alkali özellik gösteren tamponlayıcı bir ajandır ve sıklıkla sodyum mono florofosfat ile beraber kullanıldığı belirtilmektedir (To-o ve ark. 2003). CaCO_3 partiküllerinin dentin ya da mine yüzeyine iyi tutunduğu ve yavaş çözünerek kalsiyumun diş yüzeyinde uzun süre salınmasına neden olarak remineralizasyona katkı sağladığı öne sürülmektedir (Goswami ve ark. 2012).

Nötral pH'ta düşük çözünürlüğe sahip olan CaCO_3 'nın ufak partikülleri diş fırçalamadan uzun bir süre sonra bile dental plakta depolanmakta ve pH düştüğünde çözünürlülüğü artarak antikaryojenik özelliklerini göstermektedir (Li ve ark. 2014). CaCO_3 'nın plak biyofilminde anlamlı olarak kalsiyum seviyesini yükselttiği; florid içeren ve içermeyen diş macunlarına kıyasla CaCO_3 'lu diş macunlarının demineralize mine yüzeyinde daha yüksek remineralizasyon oranına sahip olduğu belirtilmiştir (Joiner ve ark. 2009). Benzer şekilde bu macunların sitrik asit tedavisi görmüş hastalarda oluşan mine erozyonlarında belirgin bir azalma saptanmıştır (Hornby ve ark. 2009). Elde edilen bulgular diş macunlarına eklenen CaCO_3 'ın remineralizasyona katkı sağladığını; ancak diğer remineralizasyon ajanları ile karşılaştırılabilmesi için gelecek araştırmalara gereksinim olduğunu göstermektedir (Savaş ve Küçükylmaz 2014).

2.6.5.4. Dikalsiyum Fosfat Dihidrat (DCPD)

DCPD, florid komponentinin remineralizasyon etkinliğinin arttırılması amacıyla diş macunlarına eklenmektedir. DCPD ve floridli diş macunlarının değerlendirildiği çalışmada, DCPD ve florid bir arada kullanıldığında aralarında olumlu bir etkileşim olduğunu ve floroapatit formasyonunun daha fazla geliştiği gözlemlenmiştir (Zhang ve ark. 1995). DCPD’li macunların plak ve tükürükteki serbest kalsiyum ve fosfat seviyesini arttırarak mine başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonuna katkı sağladığı, repozisyonun daha hızlı gerçekleştiği belirtilmiştir. Geleneksel silika içerikli diş macunlarına kıyasla plaktaki kalsiyum oranını arttırdığı ve fırçalamadan 12-18 saat sonra bile oranın korunduğu bildirilmiştir (Goswami ve ark. 2012).

2.6.5.5. Kalsiyum Fosforil Oligosakkaritleri

Çözünebilir kalsiyum içeren kalsiyum fosforil oligosakkaritler (POs-Ca), patates nişastasının enzimatik hidrolizasyonu sonucu elde edilen biyolojik formda bir materyal olduğundan şekersiz sakızlara katkı maddesi olarak eklenmektedir. POs-Ca içerikli sakızların plak ve tükürükteki serbest kalsiyum seviyesini arttırarak remineralizasyonu teşvik ettiği ve yüzey altı mine lezyonlarında repozisyonu sağladığı bildirilmiştir. POs-Ca ve floridin beraber kullanıldığı ürünlerin yalnızca POs-Ca kullanılanlara göre daha fazla remineralizasyon yeteneğine sahip olduğu belirtilmiştir (Zhang ve ark. 1995; Kitasako ve ark. 2011).

2.6.6. Lazer

Ağız hijyeni önerilerini iyi uygulayamayan engelli hastalar ve ortodontik tedavi gören hastalar gibi plak retansiyonunun fazla olduğu yüksek çürük riskli bireylerde kullanılması önerildiği lazerin dişin asite karşı direncini arttırarak remineralizasyona katkı sağladığı ve çürük önleyici etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu amaçla kullanımına 1990’lı yıllarda başlandığı gözlenen lazerin mine mikrosertliğini ve düşük pH’a direnci arttırdığı ileri sürölmektedir. Koruyucu diş hekimliğinde kullanılan başlıca lazerlerin ise argon, CO₂, Nd-YAG ve erbium-YAG olduğu bildirilmektedir (Jingarwar ve ark. 2014; Khoroushi ve Kachuie 2017).

Çalışmalarda lazer kullanımının minedeki mineral yapısının indirgenerek çözünme için eşik pH değerini düşürdüğu bildirilmiştir. Yüzey morfolojisinde değişikliklere neden olan lazer ışınları mine yüzeyinde mikroboşluklar oluşturmakta; bu

mikroboşluklar serbest iyonları yakalayıp minenin yeniden remineralizasyonuna katkı sağlamaktadır. Bu mekanizma lezyonun yüzey altı dokularında meydana geldiği ve sağlam mine yüzeyinin korunduğu bildirilmektedir (Khoroushi ve Kachuie 2017). Argon lazer ışınlarının (488 nm) uygulanması ile demineralizasyonun %30-50'ye kadar azaltılabildiği ve başlangıç mine çürük gelişiminin engellenebileceği belirtilmiştir (Meeran 2013).

2.6.7. Ozon

Ozon kullanımının başlangıç çürüklerini durdurulabildiği ve dişin çürük oluşumuna daha dirençli bir yapı gösterdiği belirtilmektedir. Başlangıç pit ve fissür çürüklerinin, düz yüzey lezyonlarının ve kök çürüklerinin remineralizasyonunda kullanılabilmektedir (Arigbede ve ark. 2010). Ozon çürük dokuya kolayca nüfuz ederek karyojenik mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında rol oynamakta ve remineralizasyona dolaylı yoldan katkı sağlamaktadır. Çürük diş dokusundaki bakteri, mantar ya da virüslerin ozon yardımıyla ortadan kaldırılması sonrasında “steril” hale gelen lezyonun remineralizasyonu topikal ajan uygulaması veya hastanın evde uygulayabileceği bakım kiti ile gerçekleşmektedir (Jingarwar ve ark. 2014).

Ozon güçlü oksitleyici etkisi ile sadece bakterisit etki göstermemekte, aynı zamanda mikroorganizmaların çoğalmak ve büyümek için kullandıkları biyomoleküllerin oksidasyonunu da sağlamaktadır. Örneğin bakteri tarafından üretilen, çürük lezyonunun ilerlediğini gösteren ve güçlü asiditeye sahip pirüvat ozon uygulaması ile asetat aside ve karbondioksit oksitlenir. Asetat asit pirüvata kıyasla daha az asidiktir; bu karboksilasyon reaksiyonu, çürük lezyondaki alkali koşullara bağlı olarak mineral repozisyonuna neden olur. Ozon uygulaması sonrasında lezyonun komşu olduğu plakta asit üretmeyen mikroorganizma florası çoğalmaya başlar (Jingarwar ve ark. 2014).

Basit ve hızlı uygulanabilir oluşu ile ozon, yüseysel mine çürüklerinin remineralizasyonlarında tercih edilen bir yöntemdir; ancak kullanımı sırasında yüksek konsantrasyonlarda çalışıldığında solunumsal problemlere yol açabileceği konusunda dikkatli olunması gerekliliği vurgulanmaktadır. Ozon kullanımına ilişkin bir diğer dikkat edilmesi gereken konu ise uygulamadan hemen sonra lezyon alanının başlangıca kıyasla daha yumuşak olacağı ve restorasyonu desteklemeyeceğidir. Bu nedenle, ozon tedavisi sonrası restoratif bir girişim planlanlanıyor ise hasta öncelikle 2-3 aylık

kontrollere çağırılmalıdır; bu süreçte klinik olarak takibi yapılan lezyonda remineralizasyon süreci, lezyonun statik veya geri dönüşlü olup olmadığı ya da restorasyonu destekleyebilecek sert doku varlığı değerlendirilmelidir (Jingarwar ve ark. 2014).

2.6.8. Biyomimetik Peptid İçerikli Ajanlar

Mevcut çürük önleyici yaklaşımlar hidroksiapatitlerin demineralizasyonunu inhibe ederek, minenin çözünürlülüğünü azaltarak etki etmektedirler. Günümüz çürük önleyici ve remineralizasyon yaklaşımlarında ise tükürüğün doğal remineralizasyon sürecine etkisinin kullanılarak yüzey altı çürük lezyonu içindeki tüm hidroksiapatit kristallerinin rejenerasyonunun hedeflenmesi gerektiği bildirilmektedir (Kind ve ark. 2017).

Odontogenesiz sürecinde var olan mine matriksinin mine dokusunun olgunlaşmasını takip eden süreçte dejenere olarak yok olması nedeni ile diş çürüğünün geriye döndürülerek iyileştirilmesi mümkün olamamaktadır (Kirkham ve ark. 2000; Brookes ve ark. 2001). Biyomimetik yaklaşımda ise hidroksiapatitlerin bir primere gereksinim duymaksızın kendiliğinden oluşturulabilmesi amaçlanmaktadır (Hannig ve Hannig 2010; Carneiro ve ark. 2016). Yüzey altı çürük lezyonlarına diffüze olan biyoyumlu küçük moleküllerin, hidroksiapatit rejenerasyonunu yönlendirebilecek bir iskele oluşumu için ideal yapı taşları olduğu fikrinin öne sürülmesi sonrası (Li ve ark. 2011) konuyla ilgili yapılan araştırmalarda iskele oluşturmak için iki farklı seçenek üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu seçeneklerden birincisi; kendiliğinden oluşma yeteneğine sahip, amelogenin yapı taşı olan peptidlerin kullanılması (Ruan ve Moradian-Oldak 2015; Carneiro ve ark. 2016); ikincisi ise mine matriksinin yüzey özelliklerine sahip 3 boyutlu bir iskele yapısını bünyesinde barındıran ve kendiliğinden organize olabilen peptidlerin (self-assembling peptides) kullanılmasıdır (Kirkham ve ark. 2007).

2.6.8.1. Self-Assembling Peptides (Kendiliğinden Birleşen Peptidler)

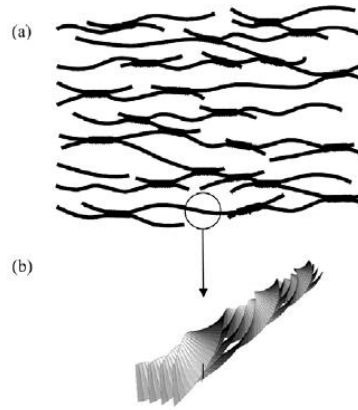
Güncel remineralizasyon yaklaşımlarında, ideal bir remineralizasyon ajanının mine matriks proteinlerine ve kristallerine benzer doku iskele yapısı oluşturabilmesi ve mineral depozisyonu yeteneklerine sahip olmasına ilişkin özellikler önem taşımaktadır (Kirkham ve ark. 2000; Kirkham ve ark. 2007). Remineralizasyon ajanı içeriğindeki peptitlerin demineralize mine dokusuna nüfuz edebilmesi ve lezyon vücudunda mine rejenerasyonuna uygun olarak kendiliğinden oluşabilmesi nedeniyle “*self-assembling*

peptide” esaslı remineralizasyon ajanlarının avantajlarının vurgulandığı görülmektedir (Brunton ve ark. 2013).

Self-assembling peptide scaffolds (SAP), peptid moleküllerin kovalent olmayan bağlar ile belli termodinamik koşullar altında spontane bir şekilde yapısal olarak kendiliğinden birleşmesi ya da düzenlenmesi ile meydana gelen yapısal oluşumlar olarak tanımlanmaktadır (Whitesides ve ark. 1991). Kendiliğinden düzenlenebilen bu yapıların örnekleri doğada da görülebilmekte; ipek, örümcek ağı, saçta bulunan keratin ve kolajen, hücredeki şaperon proteinler ve dişler örnek olarak belirtilebilmektedir (Kirkham ve ark. 2002).

Belirli çevresel etkenlerin tetiklemesiyle hiyerarşik düzende kendiliğinden birleşen oligomerik β yaprak yapısındaki peptidler, birçok uygulamada potansiyel olarak önemli rolleri olan bir biyopolimer jenerasyondur (Aggeli ve ark. 2003). Uygun çevresel koşullar altında, bu peptidler spontan olarak β yaprak yapısında tek boyutlu nanobantlar oluşturmaya başlamakta; birleşme devam ettikçe nanobantlar şeritler şeklinde sırasıyla fibrilleri, fibril çiftlerini ve fiberleri oluşturmakta; bu yapısal oluşum ise bir kenardan diğerine kenetlenerek şekilde düzenlenmektedirler. Bu reaksiyon süreci peptid yapısının temelini oluşturan intramoleküler H^+ bağları ve spesifik yan zincirler arasındaki etkileşimler ile sürdürülmektedir (Aggeli ve ark. 2001; Şekil 2-5).

Bu reaksiyon tasarımı, peptid fibriler iskeletlerini kendiliğinden birleştiren potansiyel uygulamaların merkezinde yer almaktadır; bu tasarımla ortaya çıkan 3 boyutlu yapının yüzeyi molekülün kimyasal ve fiziksel özelliklerini belirlemektedir. Oluşan yüzey, 4 Glu kalıntısı içeren ve potansiyel bir kalsiyum bağlama bölgesi sunan negatif yük kümeleri içerir. Bu nedenle, peptid fiberler (ağırlıklı olarak anyonik) hidroksiapatit kristallerinin çökmesini ve büyümesini kontrol ettiği bilinmekte olan ve memeli iskeletinde bulunan biyolojik makromolekülleri taklit edebilecek uygun bir yüzey sunmaktadır (Kirkham ve ark. 2002; Kirkham ve ark. 2007; Brunton ve ark. 2013).



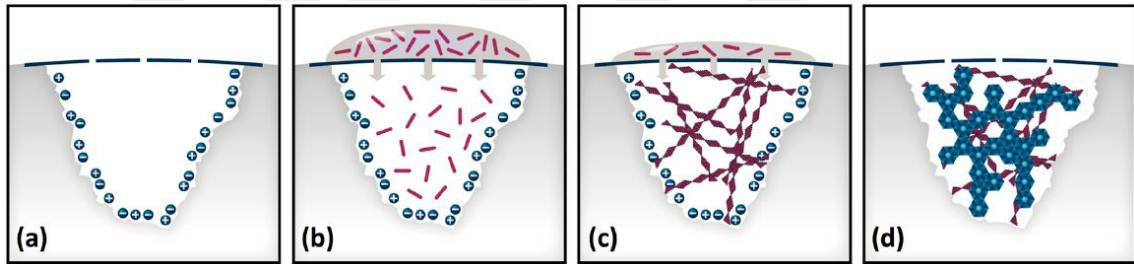
Şekil 2-5: Kendiliğinden birleşen yapı bir fibriller ağı şematik gösterimi ve kendiliğinden birleşmiş fibrillerin peptidin primer yapısı ile olan ilişkisi. (a) Birleştirilen peptidin fibriller ağı. (b) Her fibril 4 şeritten meydana gelmektedir. Şeritlerin üzerindeki ince çizgilerin her biri β yaprak yapısındaki oligopeptidleri temsil etmektedir (Aggeli ve ark. 2001).

Kendiliğinden birleşme mekanizmasının bağlı olduğu özellikler; kendiliğinden birleşme yolu, moleküler yapı ve peptit sekansı olarak sınıflandırılabilir. Bu özelliklerdeki farklılıklara göre peptidlerin kullanım alanları çeşitlendirilebilmekte ve kullanım amaçlarına göre farklı agregatlar oluşturulabilmektedir. Kendiliğinden birleşme mekanizması tetikleyicileri ise enzim reaksiyonları, çevresel koşullardaki değişimler (sıcaklık, organik çözücü eklenmesi), pH değişimi şeklinde sıralandırılabilir (Tang ve ark. 2011).

Geliştirilen peptidlerin polimer yüzeyleri üzerinde bulunan spesifik fonksiyonel grupları arasındaki mesafe kontrolü β yaprak tabakalarının özellikleri ile elde edilebilir. Çünkü β yaprak tabakaları, şeritler üzerindeki polimere özgün yan zincirler arası sabit mesafelerin oluşturulmasını sağlamaktadırlar. Bu mesafenin polimere özgün olması, iskelenin taklit ettiği dokuya benzerliği ile orantılı olarak ‘‘mirror effect’’ (ayna etkisi) kabiliyetinin artması anlamına gelmektedir. Biyomimetik-biyopolimerler olarak da kabul edilen SAP’ların malzeme bilimi, tıp ve nanoteknoloji gibi alanlarda uygulanmaya başlanması ile yeni yaklaşımların öne sürülebileceği bildirilmiştir (Meegan ve ark. 2004).

stratejide, P_{11-4} yan zincirlerindeki anyonik gruplarının kendi kendine birleşmeyi takiben yüzeyaltı lezyonlara diffüze olarak kalsiyum iyonlarını çekeceği ve hidroksiapatitin herhangi bir primere gereksinimi olmadan remineralizasyonunun sağlandığı bildirilmiştir (Kirkham ve ark. 2007; Brunton ve ark. 2013; Kind ve ark. 2017; Sousa ve ark. 2017; Şekil 2-6).

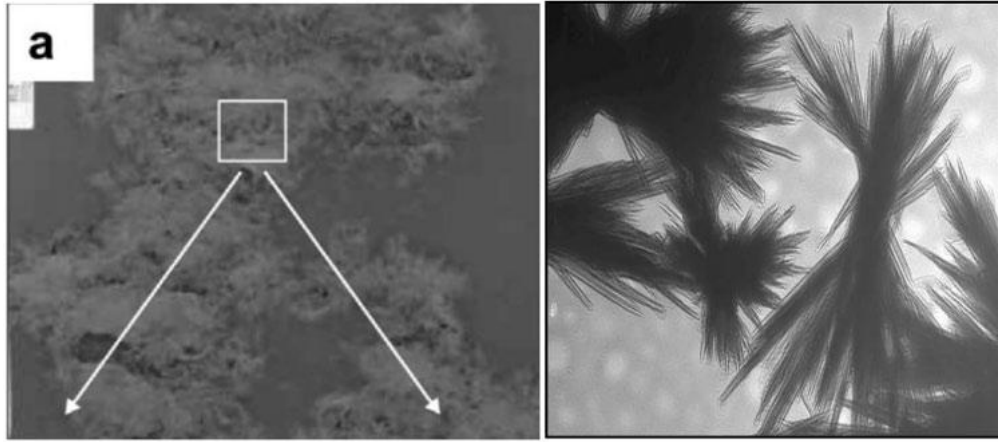
Hidroksiapatite karşı yüksek afinite ve nükleasyon potansiyeli gibi remineralizasyona uygun özellikler için tasarlanan P_{11-4} , yüzey kalsiyum bağlayıcı bölgeleri sayesinde hidroksiapatit kristallerindeki kalsiyum iyon boşluklarıyla tam olarak uyumaktadır. Kalsiyum ile uygun bir şekilde bağlanması sonucunda hidroksiapatit nükleasyonunun aktivasyon enerjisi azalarak yeni kristal oluşumu hızlanmakta ve remineralizasyon artmaktadır (Kirkham ve ark. 2007; Brunton ve ark. 2013; Şekil 2-7).



Şekil 2-7: Mine çürük lezyonunun P_{11-4} ile rejenerasyonu. (a) Çürük lezyonu. Kesikli mavi çizgi mineralize yüzey tabakasını; altındaki mavi daireler lezyondaki serbest iyonları temsil etmektedir. (b) Lezyon yüzeyine P_{11-4} uygulaması ve difüzyonu. (c) Asidik pH ile aktive olan P_{11-4} 'ün üç boyutlu iskele oluşturması. (d) Mavi altıgen şeklinde gösterilen hidroksiapatitlerin, primer olmaksızın iskele etrafında toplanarak kendiliğinden oluşması (Alkilzy, Santamarina ve ark. 2018).

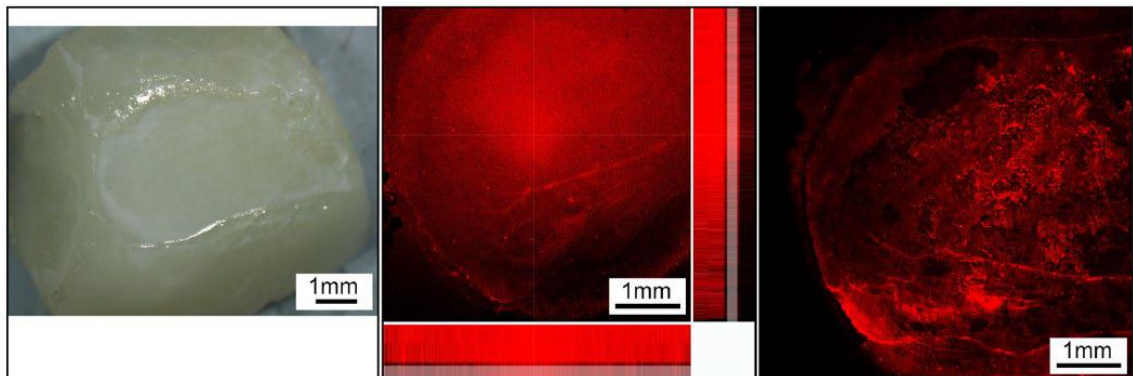
Yapay çürük oluşturularak yapılan remineralizasyon çalışmaları P_{11-4} 'ün yaklaşık %35'inin lezyon içine diffüze olarak hidroksiapatit formasyonu için kullanılabileceğini ve orjinal mine yoğunluğunun %90'ına ulaşabilen remineralizasyon kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 2-8). Araştırmacılar P_{11-4} 'ün mineral içeriğinde net bir artışa neden olduğunu ve gerekli olan minerallerin tükürük (yapay) tarafından sağlandığını belirtmişlerdir. Remineralizasyon sonucu çürük lezyon derinliğinden bağımsız olarak minenin mikrosertlik değerlerinde bir artma meydana geldiği ve lezyonun yüzey altı bölgelerini de içine alan 200 μm 'lük alanda mikrosertliğin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (Kirkham ve ark. 2007; Deyhle ve

ark. 2015; Schmidlin ve ark. 2016; Kind ve ark. 2017; Alkilzy, Santamaria ve ark. 2018).



Şekil 2-8: P₁₁-4 ve hidroksiapatitin nükleasyonu. P₁₁-4'ün oluşturduğu matriks içinde kalsiyum fosfat tuzlarının çökmesi (solda). Çökeltinin yakından görünümü (sağda), peptid fiberlerinin çevresinde iğne şeklinde hidroksiapatit kristallerinin toplanması görülmektedir (Kirkham ve ark. 2007).

P₁₁-4'ün kullanıldığı in vitro ve in vivo çalışmalarda, fiber yapısının düşük immünojenite ve yüksek biyouyumlu olduğu gösterilmiştir. Klinik etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmalarda ise başlangıç lezyonlarının gözle görülür şekilde iyileşme kaydetmesi ve herhangi bir yan etki oluşturmaması önceki bulguları destekler nitelikte olmuştur (Alkilzy, Santamaria ve ark. 2018). Curodont Repair ticari ismi ile klinik kullanıma sunulan P₁₁-4, saniyeler içinde bantlar ve şeritler oluşturarak organize olmakta; takip eden 24 saat içerisinde ise fibril ve fiber yapısı oluşturmaktadır (Aggeli ve ark. 2001; Davies ve ark. 2006; Brunton ve ark. 2013; Şekil 2-9).



Şekil 2-9: Yapay çürüklü bir lezyonda P₁₁-4'ün uygulanması. Solda başlangıç çürük lezyonunun ışık mikroskopundaki görüntüsü, ortada ise lezyonun monomerik P₁₁-4 uygulandıktan hemen sonraki konfokal mikroskopundaki görüntüsü izlenmektedir. Sağda ise P₁₁-4 liflerinin oluşumu, lezyon derinliğine ilişkin floresan yoğunluğunun konfokal mikroskopundaki görüntüsü görülmektedir (Kind ve ark. 2017).

• SAP'lerin Diğer Alanlarda Kullanımı

Son yirmi yılda, hücrel homeostazı ve doku tamirini kolaylaştırması ve uyarlanabilir biyofiziksel ve biyomekanik çevre oluşturabilmesi nedenleri ile SAP'ların farklı medikal alanlarda kullanılması üzerine çalışmalara odaklanıldığı gözlenmektedir. Yüksek tanımlı yapıları ve moleküler etkileşimleri nedeni ile SAP'ların ECM'nin doğal fibriler proteinlerine şekil, boyut ve gözeneklilik bakımından benzer fibriler nanoyapılar oluşturabildiği ve doğal ECM'ye benzer mikro ortamlar sağlamaları sayesinde de konak hücrelerin büyümesi ve farklılaşması için indüktör olarak ve nakledilen hücreler için ise taşıyıcı olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. Biyomedikal uygulamalar için şimdiye kadar tasarlanmış nanoyapılı iskele çeşitleri göz önüne alındığında SAP'ların kullanılabileceği alanların farklılık gösterdiği ve peptid nanoparçacıklarının birleştirilmesine ilişkin çalışmalara ise son yıllarda yoğunlaşıldığı gözlenmektedir (Doll ve ark. 2015).

Anyonik ve katyonik peptitlerin sudaki etkileşimleri sırasıyla parçanın iç ve dış tabakasında konumlanan birleştirilmiş peptid nanoparçacıklarının (CAPNs) oluşumuna yol açmaktadır. Çalışmalarda elde edilen bulgular SAP'ler ve CAPNs'lerin çeşitli dokular ve organlar için dolgu maddeleri veya iskele olarak mükemmel rejeneratif potansiyele sahip olduğunu desteklemektedir (Arslan ve ark. 2014). Nakledilen hücre bağlanmasını kolaylaştırması, çevresindeki rejener dokuların büyümesini teşvik etmek için tasarlanmış mikro ortamlar oluşturması, hematoma oluşumunu engellemesi ve yaralanmadan sonra akut enflamatuvar cevabı azaltan hemostat çözeltileri olarak kullanılması kullanım alanlarının bazılarını örnek olarak verilebilmektedir. Bu alanlara ek olarak yara iyileştirici (Schneider ve ark. 2008; Loo ve ark. 2014), kemik dolgu maddesi (Ozeki ve ark. 2011), pulpa (Galler ve ark. 2011) ve kırık dokusunun (He ve ark. 2014; Tatman ve ark. 2015) rejenerasyonunu sağlayan iskele yapısı olarak kullanılabileceği de belirtilmektedir.

SAP'lerin 2014 yılında antimikrobiyal nanomateriyaller olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Laverty ve ark., negatif yüklü bakteri zarlarına nüfuz etme eğilimi ve göz ardı edilebilir sitotoksikite ve hemolitik özelliklere sahip, lizin bakımından zengin, katyonik, ultra kısa SAP'leri tasarlamışlardır. Ayrıca çalışmalar SAP mikro ortamlarında kemik iliği stromal hücrelerinin zayıf immün cevap ile kondrojenik farklılaşmasına olumlu etki edebileceğini göstermiştir (Laverty ve ark. 2014).

Tanşık ve ark. glikozaminoglikan (GAG) mimetik peptit nanofiberlerinin çeşitli büyüme faktörleri ile etkileşime girebileceği ve bu nanoyapıların osteoblastik hücrelerin osteojenik aktivitesini ve mineral birikmesini arttırabileceği düşüncesi ile 2016 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, tavşan mezenkimal kök hücrelerinin (rMSC) in vitro osteojenik farklılaşmasını teşvik etmek ve bir tavşan tibial kemik defekti modelinde in vivo olarak kemik yenilenmesini ve biyomineralizasyon sürecini arttırmak için GAG-mimetik peptit nanofiberlerin potansiyelini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, onarılan kortikal kemiğin hacminin GAG-mimetik peptit jel ile enjekte edilen hayvanlarda daha yüksek olduğu ve GAG-mimetik peptit nanofiberlerin kemik rejenerasyonu için yeni bir biyoaktif platform olarak etkili bir şekilde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Tanşık ve ark. 2016).

Kyle ve ark., P₁₁₋₄'ün fizyolojik koşullar altında kimyasal olarak sentezlenmiş peptidde özdeş fiziko-kimyasal özelliklere sahip kendinden destekli bir hidrojel oluşturduğunu ve primer insan dermal fibroblastları ile test edildiğinde mükemmel sitokompatibilite gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışma, yüksek rekombinant peptid serisi düzeylerinin doku mühendisliğinde iskeleler gibi uygulamalar için basit bir prosedür kullanılarak saflaştırılabileceğini de göstermiştir (Kyle ve ark. 2010).

2.7. Mine Çürük Lezyonlarında Demineralizasyon ve Remineralizasyon Saptanması Yöntemleri

Diyetteki karbonhidratların bakteriyel fermantasyona uğraması sonucu açığa çıkan asidik ürünler diş dokusunda demineralizasyon oluşturmaktadır. Subklinik aşama olarak tanımlanan ilk aşamada diş sert dokularında sadece mineral değişikliği oluşmakta ve bu değişiklikler görsel muayene ile saptanamamaktadır. Takip eden süreçte çürük lezyonu progresiv bir sürece girerek klinik aşamaya geçer ve bu aşama başlangıç mine çürüğü lezyonu olarak değerlendirilir. Başlangıç mine çürük lezyonlarının saptanmasında görsel ve dokusal (sond ile) muayene yöntemleri olarak tanımlanan geleneksel yöntemlerden ve teknolojik ekipmanların kullanıldığı ileri yöntemlerden yararlanabilmektedir. (Selwitz ve ark. 2007; Pretty ve Ekstrand 2016).

2.7.1. Geleneksel Yöntemler/ Görsel ve Dokusal (Taktıl) Yöntemler

Geleneksel yöntemler kliniklerde en sık kullanılan çürük tespit yöntemleri olarak tanımlanır. Klinik ve radyografik görsel görüntülerin birlikte kombine uygulanması önerilir. Çürük lezyonunun klinik muayenesindeki biyolojik durumu belirli

kriterlere göre değerlendirilir. Demineralizasyona bağlı oluşan porozite ışığı daha az yansıtır; bu nedenle bir ışık kaynağı yardımı ile yapılan klinik muayenede demineralize mine dokusu daha beyaz ve opak bir görünüm, çürük sürecinden etkilenmiş dentin ise sağlam minenin altında gölge şeklinde görüntü verir. Lezyonun ilerlemesi durumunda sağlam dokunun kaybedildiği ve dişte kavitasyon olduğu gözlenir (Pretty ve Ekstrand 2016).

Çürük sürecine ilişkin farklı aşamaların ayırt edilebilmesi önem taşır. Araştırmacılar görsel muayene sonucu elde edilen verilerin sınıflandırılabilmesi ve objektif sınıflandırma yapılabilmesi için farklı sistemler geliştirmişlerdir. Bu sistemler; Ekstrand-Ricketts-Kidd kriterleri (ERK sistemi), Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi (ICDAS), Nyvad sistemi ve Dundee Seçilebilir Eşik Metodu (DSTM) olarak tanımlanabilir. Bu sistemlerde çürük lezyonunun aşamaları spesifik kriterlere göre sınıflandırılarak nümerik bir değer veya belirli bir kodlama sistemi ile tanımlanır (Pretty ve Ekstrand 2016; Tablo 2-4).

Görsel muayene mine çürüklerinin saptanmasında çoğu zaman yetersiz kalabilmektedir. Sekonder çürükler, posterior aproksimal çürükler ve erken mine çürüklerinin saptanmasında ileri çürük teşhis yöntemleri kullanılması gerekebilmektedir (Rainey 2002). Sond ile muayene ise başlangıç aşamasındaki mine demineralizasyon alanlarında geri dönüşü olmayan iatrojenik hasarlara neden olabilmektedir. Aynı zamanda karyonejik bakterilerin sond ile taşınarak başka bir dişi enfekte etme riski de bulunmaktadır (Ekstrand ve ark. 1987). Ayrıca geçici diş seperasyonu uygulanması işleminin klinikte aproksimal lezyonların saptanmasında güvenilir sonuçlar verebildiği de ileri sürülmüştür (Baelum ve ark. 2012).

Radyografler bitewing (ısıрма) tekniği başta olmak üzere en çok tercih edilen yardımcı muayene yöntemidir. Elde edilen radyografik görüntüler görsel muayene sırasında saptanamayan proksimal çürük lezyonlarını teşhis edebilmektedir. Radyograflerin lezyonların saptanmasında, lezyon derinliğinin belirlenmesinde ve lezyon takibinde klinik muayeneden daha doğru sonuçlar verdiği ancak oklüzal yüzeylerde yetersiz kaldığı belirtilmiştir (Bader ve ark. 2002; Gomez ve ark. 2012). Bitewing radyografisinde oklüzal lezyon tespit edildiğinde lezyon dentinin üçte birine ulaşmış olabilmekte ve lezyonun tedavisi remineralizasyon girişimlerinin kapsamı dışında kalabilmektedir. Aktif veya kronik çürüklerin saptanmasında yetersiz kalan

radyografik görüntülerin ayrıca kavitasyon olup olmadığına ilişkin doğru bilgiyi veremeyebileceği bildirilmektedir (Wenzel ve Kirkevang 2004).

Tablo 2-4: Diş çürüğü tanısında kullanılan sistemler ve kriterler(Pretty ve Ekstrand 2016).

ERK Sistemi	ICDAS Sistemi	Nyvad Kriterleri	DSTM
Minede hava ile kurutma sonucunda opaklık görülmemesi (>5 sn)	Sağlıklı yüzey	Sağlıklı yüzey	Sağlıklı yüzey
Islak zeminde zorlukla saptanabilen mine opaklığının kurutulduğunda belirginleşmesi	Minede görsel olarak değişim başlangıcı	Aktif (sağlam yüzey)	Beyaz nokta lezyonu
Kurutulmamış mine yüzeyinde görülebilen opaklık ve renkleşme	Minede belirgin görsel değişim	Aktif (yüzey porozitesi)	Kahverengi nokta lezyonu
Opak minenin grimsi dentin yapısına ile beraber seyreden lokalize kaybı	Lokalize mine dokusu kaybı	Aktif (kavitasyon)	Mine kavitasyonu
Dentinin ekspoz olduğu kavitasyonlar	Mine altında gölge şeklinde görülebilen dentin çürüğü	İnaktif (sağlam yüzey)	Kavitesiz dentin lezyonu
-	Dentini de içine alan belirgin kavitasyon oluşumu	İnaktif (yüzey porozitesi)	Pulpanın dahil olduğu dentin kavitasyonu
-	Dentini de içine alan belirgin ve geniş kavitasyon oluşumu	İnaktif (kavitasyon)	Kronik dentin çürüğü
-	Lezyon tipleri ile ilişkili restorasyonlu diş yüzeyleri	Restorasyon varlığı	Lezyon tipleri ile ilişkili restorasyonlu diş yüzeyleri

2.7.2. İleri Çürük Saptama Yöntemleri

Erken dönemde çürük lezyonlarının saptanması izlenecek remineralizasyon tedavilerinin başarısında önem taşımaktadır. Çürük lezyonunun objektif bir yöntem kullanılarak niteliğinin belirlenmesi ve elde edilen tüm bulguların ise değerlendirilerek bireye özgün tedavi planlamasının yapılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bireylerde çürük risk değerlendirilmesi yapılmasının ve riske bağlı alınacak bireye özgü önlemlerin planlanmasının önemi vurgulanmaktadır (Braga, Ekstrand ve ark. 2010).

Geleneksel çürük teşhis yöntemlerinin kullanımı başlangıç çürük lezyonlarının tedavilerinde geç kalınmasına neden olabilmektedir. Erken dönemde çürüğün saptanabilmesi, remineralizasyon tedavilerinin etkin bir şekilde uygulanması amacı ile teknolojinin gelişmesiyle beraber ileri teşhis yöntemleri geliştirilmiştir (Pretty ve Ekstrand 2016). Bu amaçla geliştirilen yöntemlere ultrasonik sistemler, elektriksel iletici prensibine dayanan elektronik çürük monitörü, fiberoptik transilluminasyon ve dijital fiberoptik transilluminasyon, lazer floridesans prensibine dayanan kantitatif ışık etkili floridesans ve DIAGNOdent örnek olarak gösterilebilmektedir. Bu tekniklerden bazıları diş dokusunun mineral durumuna ilişkin niceliksel veya yarı niceliksel bilgi sağlarken bazıları da lezyonun derinliğini veya şiddetini yorumlama olanağı tanımaktadır (Pretty 2006; Korkut ve ark. 2011; Gomez 2015).

2.7.2.1. Ultrasonik Görüntüleme Sistemleri

Ultrasonik görüntüleme sistemleri görüntüleme ucu (probe)'nun oluşturduğu yüksek frekanslı ses dalgalarının (1-20 mhz) dokuya uygulanması, dönen dalgaların aynı “probe” tarafından elektriksel impulslara çevrilmesi ve saptanması prensibine göre çalışmaktadır. Bu sistemin diş minesindeki başlangıç çürüğünün tanısında kullanılabileceği belirtilmektedir. Minedeki demineralizasyon ve remineralizasyonun ultrason ile değerlendirildiği bir in vivo çalışmada ise bu cihazın 50-86 mikron derinliğindeki lezyonlarda oluşan değişikliklerin saptayamadığı bildirilmiştir (Yanikoğlu ve ark. 2000; Korkut ve ark. 2011).

2.7.2.2. Elektronik Çürük Monitörü (ECM)

ECM cihazları diş dokusunun “yığın direncini” ölçmeye çalışan sabit frekanslı alternatif akım kullanma prensibine dayanmaktadır (Longbottom ve Huysman 2004). Bu prensibe göre çürüksüz mine yüzeyleri iyi bir iletken değilken, mineral kaybetmiş mine yüzeyleri daha fazla tükürük ve elektrolitler içerdiğinden ölçülebilir düzeyde bir

iletkenliğe sahiptir. Demineralizasyon ilerledikçe gözenekli yapıya dolan tükürük içerisindeki su ve iyonlar artarak elektrik iletkenliğinin de artmasına neden olmaktadır. Diş dokusundaki elektrik iletkenlik derecesi gözenekli yapının özelliğine, temas alanına, doku kalınlığına, mine hidrasyonuna ve tükürüğün iyonik içeriğine bağlı olarak değişebilmektedir (Neuhaus ve ark. 2009). Elektriksel iletkenlik prensibine göre çalışan cihazlara Caries Meter L, Vanguard Elektronik Caries Detektör ve Elektronik Caries Monitör örnek olarak verilebilir. Elektronik Caries Monitör (LODE Diagnostic, Netherlands) uygulamasında ‘Ohms’ cinsinden oluşturulmuş skalaya göre değerlendirme yapılmaktadır. 1,0–3,00 sağlıklı mine veya erken çürük başlangıcı; 3,01–6,00 mine-dentin sınırına ilerlemiş mine çürüğü; 6,01–8,00 dentin çürüğü; 8,01–13,00 derin dentin çürüğü olarak tanımlanır (Korkut ve ark. 2011).

Ashley ve ark., posterior dişlerde oklüzal başlangıç lezyonların değerlendirildiği in vitro çalışmada uygulanan ECM’nin FOTI, görsel muayene, konvansiyonel ve dijital bitewing radyografilere göre daha doğru sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (Ashley ve ark. 1998).

Gündüz ve Çelenk, ECM IV monitörün mine çürüklerinde remineralizasyonun değerlendirilmesindeki etkinliğinin araştırıldığı in vitro çalışmada, bu cihazın demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki farkı ölçebildiğini belirtmişlerdir (Gündüz ve Çelenk 2006).

ECM, in vivo ve in vitro çalışmalarda aproksimal ve oklüzal çürüklerin saptanmasında başarılı bulunmasına rağmen sınırlı kapasiteleri olduğu kabul edilmekte ve daha çok düz veya aproksimal yüzeylerde kullanımının daha kesin sonuç verdiği düşünülmektedir (Korkut ve ark. 2011). Ayrıca ECM’nin klinik görsel yöntemlerle karşılaştırıldığında yüksek sensiviteye sahip olmasına rağmen, spesifitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (Longbottom ve Huysmans 2004). Bunlara ek olarak diş üzerindeki hipermineralize alanların yanıltıcı bir faktör olabileceği ve cihazın ölçüm yapan uç kısmının diş yüzeyiyle yetersiz teması sonucu tekrarlayan analizlere neden olabileceği belirtilmektedir (Huysmans ve Longbottom 2004; Gomez ve ark. 2012).

2.7.2.3. Fiberoptik Transillüminasyon (FOTI) ve Dijital Fiberoptik Transillüminasyon (DIFOTI)

FOTI, sağlıklı ve çürük mine arasındaki kontrastı artırmak için ışık saçılımı fenomenine dayanmaktadır. Sağlıklı mine, yoğun bir şekilde bir araya gelmiş, şeffaf bir

yapı oluşturan modifiye edilmiş hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Bu sistem ile minenin iç kısmında yer alan dentin dokusu turuncu, kahverengi veya gri renklerde görülebilmektedir (Gomez 2015). Transillüminasyon yöntemi tedavi kararı vermede yardımcı bir yöntem olmasına rağmen ara yüzlerde meydana gelen çürük lezyonlarını görüntülemekte yetersiz kalabilmektedir (Neuhaus ve ark. 2009). Çalışmalarda FOTI cihazının oklüzal ve aproksimal yüzeylerdeki performansı değerlendirilmiş; yüksek özgünlüğe sahip olan bu cihazın duyarlılık düzeyinin ise düşük olduğu bildirilmiştir (Cortés ve ark 2000; Braga, Ekstrand ve ark. 2010; Braga, Mendes ve ark. 2010).

Bu cihazın dijital versiyonu olan DIFOTI sisteminde ise kızılötesine yakın (yaklaşık 780 nm) ışın demetleri kullanılır. DIFOTI ile elde edilen bulgular monitörize edilerek dijital görüntü olarak verilerin saklanmasına imkan tanır. Işın demetlerinin çıktığı fiberler, cihazın plastik tutma kolundaki uç veya sensörler yardımı ile ışığı yönlendirmekte ve incelenen diş yüzeyi her iki tarafından transillüminasyona maruz bırakılmaktadır. Yansıyan ışının oluşturduğu dijital veriler minik kameraya sahip sensörlü uçlar tarafından monitöre iletilir. FOTI'ye kıyasla görüntünün depolanabilmesi, sürecin takip edilebilerek tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi bu yöntemin avantajları olarak belirtilmektedir (Laitala ve ark. 2017).

DIFOTI etkinliğinin incelendiği çalışmalarda, DIFOTI'nin bitewing radyografi gereksinimini azalttığı ve ağız içi muayene yöntemleri ile birlikte kullanılmasında ise daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Kühnisch, Söchtig ve ark. 2016; Lara-Capi ve ark. 2017). Söchtig ve ark., DIFOTI ve radyografiler ile saptanan aproksimal çürük lezyonları arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (Söchtig ve ark. 2014). Ando ve ark., DIFOTI'nin lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceğini, oklüzal ve düz yüzeylerdeki lezyon derinliğinin elde edilen görüntü renklerinin koyuluk derecesine göre korelasyon gösterdiğini öne sürmüşlerdir (Ando 2005). Laitala ve ark., 18- 30 yaşlarında 91 bireyde azı dişlerinin proksimal yüzeylerindeki çürük varlığını klinik muayene, bitewing radyografiler ve DIFOTI ile değerlendirmişler; DIFOTI'nin mine başlangıç çürüklerinin saptanmasında başarılı bulunduğunu, günlük klinik uygulama için potansiyel bir cihaz olabileceğini belirtmişlerdir (Laitala ve ark. 2017). Abdelaziz ve ark., 376 proksimal bölgedeki çürük varlığını DIFOTI ve bitewing radyografileri ile incelemişler; DIFOTI'nin proksimal çürük lezyonlarının erken tanısında başarılı olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Abdelaziz ve ark. 2017).

DIFOTI ile mikro ve makro kırıkların saptanabildiği, iyi görüntü kalitesi alınabildiğinde ise lezyon derinliğine ilişkin bulgu elde edilebildiği bildirilmektedir. Tek seferde bir dişin görüntülenmesine olanak tanıyan bu cihazın ilgili diş hakkında bitewing radyografilerden daha ayrıntılı bilgi verdiği; ancak tekniğin zorluğu ve görüntü niteliğinin başarısız olması cihazın etkinliğini kısıtlayabildiği belirtilmektedir (Laitala ve ark. 2017). DIFOTI'nin lezyon boyutunu, derinliğini, hacim ve mineral içeriğinin objektif olarak ölçülmesinde yetersiz kalabildiği de diğer dezavantajları olarak bildirilmektedir. Ayrıca DIFOTI'nin gelişimsel bozuklukları çürük lezyonundan ayırt edemediği ve yüksek sensivite özelliğinin zaman zaman yanlış pozitif değerlere yol açabildiği de belirtilmektedir (Abogazalah ve Ando 2017).

2.7.2.4. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)

QLF, demineralizasyon ile ilişkili floresans kaybının belirlenerek ölçülmesi “mine otofloresansı” ilkesiyle çalışır. Dentinin 370 nm mavi ışıkla uyarılması sonucu lezyon varlığı ile oluşan ışık saçılımının, sarı-yeşil ışıkla oluşturduğu floresans kontrast esas alınır. Artan ışık saçılımı lezyonun parlak yeşil arka plan üzerinde koyu renk lekeler gibi görünmesine olanak tanır. Oluşan görüntü kaydedilir ve sayısallaştırılarak analiz edilir. Cihaz bitişik veya simetrik sağlıklı doku floresans değerini standart (%100) kabul ederek, ölçümü yapılan doku ile sağlıklı doku arasındaki floresans farkını yüzde cinsinden hesaplayarak değerlendirir. Floresans değerinde %5'in üzerinde azalmanın olduğu herhangi bir alan lezyon olarak kabul edilir (van der Veen ve de Josselin de Jong 2000; Pretty 2006). Yeşil floresans kaybı erken başlangıç çürük lezyonlarını; kırmızı floresans kaybı diş dokusunda bakteriyel aktivitenin arttığını ve minenin ileri derecede poröz bir hal aldığını gösterir (Korkmaz ve ark. 2014).

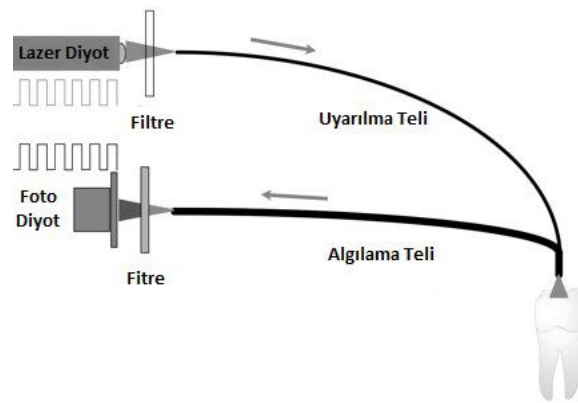
QLF'in başlangıç çürüklerinin saptanmasında tatmin edici bir güvenilirliğe ve duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (Ferreira ve ark. 2010). Ayrıca QLF florid içeren ve içermeyen preparatların kullanımı sonrası başlangıç lezyonlarında mineral içeriğindeki değişiklikleri, lezyon boyutunu ve derinliğini ölçebildiği bildirilmiştir (Feng ve ark. 2007). Pontes ve ark., düşmekte olan 50 süt azı dişini klinik ve histolojik olarak değerlendirmişler ve dentin çürüğü lezyonlarının saptanmasında QLF'in görsel muayeneye göre daha yüksek hassasiyete sahip olduğunu belirtmişlerdir (Pontes ve ark. 2017).

Yoon ve ark. arayüz çürük lezyonlarının saptanmasında QLF'in etkinliğini 102 küçük azı dışında dijital bitewing radyografiler ile karşılaştırmalı olarak in vitro olarak değerlendirmişler; QLF ve dijital radyografiler ile elde edilen bulguların yüksek korelasyon gösterdiğini, arayüz çürüğü saptanmasında QLF'in dijital radyografilere alternatif bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Yoon ve ark. 2017).

Çalışmalar değerlendirildiğinde, QLF'in erken çürük lezyonlarının saptanması ve koruyucu müdahalelerin takip edilmesi için potansiyel bir araç olduğu belirtilmektedir (Gomez 2015; Khudanov ve ark. 2018). 1994 yılı sonrası kullanılmaya başlanan QLF'in klinikte demineralizasyon ve remineralizasyon ölçümlerinde başarı ile kullanılabileceği (Gonzalez-Cabezas ve ark. 2003); ancak QLF kullanımının karmaşık olması, zaman alması, pahalı olması gibi nedenlerin klinik ortamında kullanımını kısıtladığı belirtilmektedir (Korkmaz ve ark. 2014).

2.7.2.5. DIAGNOdent (Diyot Lazer Floresans)

DIAGNOdent (Kavo, Almanya) 1998 yılında lazer floresans teknolojisine sahip bir cihaz olarak kavitasyon oluşmamış başlangıç çürük lezyonlarının erken tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. DIAGNOdent ışık yayılma katsayısının farklılığını esas alan çalışma prensibine göre çalıştığı belirtilmektedir. Bu katsayının çürük diş dokusunda sağlıklı diş dokusuna oranla yüksek olduğu; çürük diş dokusunda daha kısa yol kateden ışığın bu alanda floresans ve emiliminin ise daha düşük olmasına neden olduğu bildirilmektedir (Iranzo-Cortés ve ark. 2017; Şekil 2-10).



Şekil 2-10: DIAGNOdent'in diş yüzeyine foton göndermesi ve geri yansıyan fotonları algılaması

DIAGNOdent’de “lazer diyet” (655 nm) ve “foto diyet” ile kombine olarak kullanılan “yüksek geçirgen filtre” (ileti > 680 nm) ışık kaynağı kullanılır. Optik fiber aracılığıyla cihazın oluşturduğu ışık diş dokusuna iletilir ve etrafına yerleştirilmiş olan 9 adet fiber demeti tanı işlemini gerçekleştirir. Yüksek geçirgen filtre geri saçılan ışın sinyallerini aynı uçta bulunan farklı fiber demetleri aracılığıyla toplar ve sayısal ölçümünü gerçekleştirerek monitöre ulaştırır. Monitörde okunan en yüksek değer çürük lezyonunun en derin kısmını temsil eder. Yoğunlaşan floresans değer ekranda 0-99 arasında nümerik bir değer olarak ifade edilir. Bu sistemde ölçüm yapılan bölgedeki karyojenik bakterilerin oluşturduğu porfirinlerin ve diğer mevcut kromoforların yaydığı floresans saçılmalar değerlendirilir. Monitörize edilen nümerik değer büyümesi çürük lezyonun derinliğinin arttığı anlamına gelmektedir (Shi ve ark. 2001; Attrill ve Ashley 2001; Anttonen ve ark. 2003; Iranzo-Cortés ve ark. 2017).

DIAGNOdent cihazında oklüzal fissür ve düz yüzey çürük lezyonlarının değerlendirilmesi sağlayan iki tip uç vardır; probe A ve probe B. Oklüzal fissür çürüklerinin değerlendirilmesinde kullanılan probe A pit ve fissürlere penetrasyonu arttırmak amaçlı açılı olarak tasarlanmış fiber optik uçtur; probe B (düz fiber optik uç) ise düz yüzey çürük lezyonlarının değerlendirilmesi için kullanılır. Fiber optik uçlar çürük lezyonunun olduğu tüm alan boyunca açılı bir şekilde tutularak ve dikey aksı etrafında baskı uygulamadan hareket ettirilerek kullanılmalıdır. Farklı diş dokularının mineralizasyonundaki ve rengindeki değişiklikler nedeniyle bireyin farklı dişlerinde aynı kalibrasyon değerleri kullanılmaz. Bu nedenle, her diş için farklı kalibrasyon ayarı yapılması gerekir. Öncelikle cihazın standart kalibrasyonunun cihazın yan tarafındaki seramik referans noktası kullanılarak yapılması sonrası sağlıklı diş dokusunda başlangıç (*baseline*) değeri için ölçüm yapılır. Ölçümler tedavi başında ve sonrasında yapılır. Tekrarlanan ölçümler ile değerlendirilen alanda cihaz pik değeri sistemine kaydeder. Bu değer, incelenen bölgenin floresans değerini gösterir; floresans değer ise lezyonun hangi diş dokularının etkilendiğini belirtir (Featherstone 2000; Angmar-Mansson ve ark. 2001; Aktan ve ark. 2011; Şekil 2-11). Tedavi başında ve sonrasında elde edilen verilere göre remineralizasyon tedavisi başarısı değerlendirilir (Benham ve ark. 2009).



Şekil 2-11: (A) DIAGNOdent ve cihaza ilişkin probe A ve B (B) Kalibrasyon amacıyla cihazın yan tarafında bulunan seramik ölçek.

Araştırmacılar standart bir skala oluşturmak amacı ile in vitro ve in vivo çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. İn vitro çalışmada, okluzal yüzeylerindeki çürük lezyonları DIAGNOdent cihazı ile çekilmiş 105 diş üzerinde incelenmiş, elde edilen floresans değer ölçümleri dişlerden elde edilen histolojik kesitlerle karşılaştırılmıştır. İn vivo çalışmada ise 322 dişin okluzal yüzeyinde DIAGNOdent cihazı ile elde edilen floresans değer ölçümleri bite-wing radyografiler, restoratif tedavi gereksinimi olan dişlerde kavite hazırlığı sırasında saptanan klinik bulgular, çekim endikasyonu olan dişlerde ise hazırlanan histolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmiş ve bir skala oluşturulmuştur. Monitörde okunan nümerik değer ile lezyonun hangi diş dokularının etkilendiğini belirten bu skala; “0-4=lezyon yok veya minenin dış yarısında demineralizasyon başlangıcı; 5-10= minenin yarısından fazlasının etkilendiği ancak mine ile sınırlı çürük lezyonu; 11-18= dentinin etkilendiği ancak dentinin dış yarısı ile sınırlı olduğu çürük lezyonu; >18= dentinin dış yarısından daha derine uzanan çürük lezyonu” olarak tanımlanmıştır (Lussi ve ark. 1999; Lussi ve Francescut 2003).

DIAGNOdent’in sabit ortodontik tedavi sonrası oluşan rekürrent çürükler, subgingival diş taşları, fissür örtücü altındaki çürükler ve rezidüel çürükler gibi farklı kullanım amaçlarına göre kullanılabileceği bildirilmektedir. Düz yüzey çürük lezyonlarının saptanmasında kullanılan DIAGNOdent’in etkili ve güvenilir olduğu, tekrarlanabilir ölçümler yapılmasına olanak sunduğu belirtilmektedir (Shi ve ark. 2001; Pinelli ve ark. 2002). Tekrarlanabilir ölçüm yapılmasına olanak sağlayan Diagnodent

cihazının hem in vivo hem de in vitro şartlarda başarı ile kullanılabileceği bildirilmektedir (Iranzo-Cortés ve ark. 2017).

2.7.2.6. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (*Micro Computed Tomography*)

Mikro bilgisayarlı tomografi (μ CT) 1980’li yıllarda geliştirilen, mikro-odaklı bir x-ışını kaynağına sahip (odak çapı $< 100\mu\text{m}$) tomografi sistemidir (Liu ve ark. 2012). Geleneksel bilgisayarlı tomografi sistemlerinin geliştirilmesiyle oluşan μ CT; malzeme bilimi, jeoloji, biyomedikal araştırmalar ve endüstriyel analizler gibi çok çeşitli alanlarda uygulanabilmektedir. Biyomedikal alanda, özellikle kemik ve diş gibi sert dokuların kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan bu cihazın son yıllarda diş hekimliği araştırmalarında kullanımı yaygınlaşmıştır (Hamba ve ark. 2012; Borba ve ark. 2013). Bu görüntüleme sistemi, dental sert doku örneklerinin in vitro ortamda zarar görmeden incelenmesine ve elde edilen verilerinin saklanabilmesine olanak tanımaktadır (Mitropoulos ve ark. 2010). Klinik çalışmalar için kullanımının uygun olmadığı ancak μ CT ile elde edilen laboratuvar verilerinin, özellikle başlangıç çürükleri başta olmak üzere birçok alanda diş hekimliği klinik pratiğine katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (Özkan ve ark. 2015).

Bilgisayarlı tomografi sistemleri objelerden iki boyutlu düzlemsel kesitler elde ederek dijital ortamda üç boyutlu bir görüntü elde edilmesinde olanak tanır. μ CT temelde konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile aynı çalışma prensibine sahiptir. Kendi eksenini etrafında dönen objenin farklı açıdan ve çok sayıda elde edilen transaksyonel kesitlerinin x-ışını projeksiyon görüntüleri elde edilir. Ardışık olarak birbirine eklenen bu görüntüler cihazın bağlı olduğu bilgisayarda bulunan çeşitli algoritmik formüllerin bulunduğu programlarla bir araya getirilir. Bu işlem “tomografik rekonstrüksiyon” olarak adlandırılır. μ CT daha küçük vöksel boyutuna sahip olması nedeniyle kesit kalınlığı yaklaşık 1,5 mm olan CBCT’den çok daha yüksek çözünürlükte görüntü kalitesi sağlamakta ve 10 μm ’a kadar inceliğindeki kesitlerin yüksek çözünürlüklü görüntüsü elde edebilmektedir (Bauer ve ark. 2007; Van Dessel ve ark. 2013; Acar ve ark. 2015; Van Dessel ve ark. 2016). Ancak yüksek çözünürlüklü görüntü alımı, uzun tarama süresinin oluşu ve büyük dosya boyutlarının dijital sistemde çok yer kaplaması gibi dezavantajlara sahiptir, bu durum ise çalışmalarda örnek sayısının az olmasına neden olmaktadır. Taranan görüntü ayarlarının değiştirilebilmesi, kullanıcı tarafından aynı görüntü üzerinde birden fazla analizin yapılabilmesi ve

tekrarlanabilir ölçüm olanakları sunması nedenleri ile μ CT dezavantajlarına rağmen hızlı, güvenilir sonuçlar oluşturabilen görüntüleme sistemi olarak değerlendirilmektedir (Rovaris ve ark. 2018).

Yapay çürük modellerinde μ CT cihazı kullanılarak remineralizasyonun kalitatif ve kantitatif değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalarda, μ CT cihazının incelenen bölgedeki çürük derinliği, çürük yüzey alanı ve hacmi gibi geometrik parametrelerin “Yapı Model Endeksi (*Structure Model Index-SMI*)” gibi ek tanımlayıcılarla remineralizasyon sonrası oluşan mineral yoğunluğunu yüksek güvenilirlik ile analiz edebildiği bildirilmiştir (Free ve ark. 2017; Punyanirun ve ark. 2017; Shahmoradi ve Swain 2017; Mijan ve ark. 2018; Rovaris ve ark. 2018).

Geleneksel radyografilerde oluşan iki boyutlu görüntülerde nesnel derinlik bilgisi elde edilememekte; ancak tomografi sistemleri örnek hazırlama veya kimyasal muamele içeren ön aşamalar olmaksızın üç boyutlu görüntüler alınmasına olanak sağlamaktadır (Rovaris ve ark. 2018). Kompakt bir masa üstü mikro bilgisayarlı tomografi sistemi (Şekil 2-12) olan “**SkyScan1174**” μ CT cihazına ilişkin tanımlayıcı bilgiler Tablo 2-5’te gösterilmiştir.

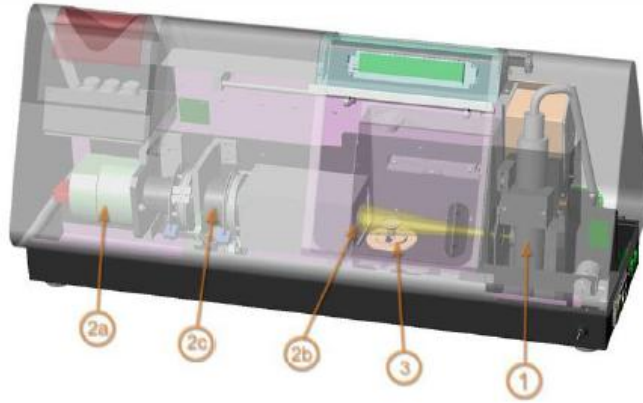


Şekil 2-12: SkyScan 1174 μ CT sistemi (SkyScan 1174 μ CT Sistemi Kullanım Kılavuzu).

X ışınları kullanılarak iki boyutlu görüntülerin üç boyutlu hale getirildiği “SkyScan 1174” μ CT cihazında alınan kesitsel görüntüler mikrometre (μ m) olarak belirtilir. Günümüzde tıbbi amaçlarla kullanılan geleneksel bilgisayarlı tomografi cihazları $1-10 \text{ mm}^3$ vokselle (hacim elemanı) boyutuna sahiptirler; ancak

“SkyScan 1174” ile uzaysal çözünürlük 7-8 derece geliştirilmiş ve voksel boyutu $1 \times 10^{-6} \text{ mm}^3$ değerine kadar indirgenmiştir. Bu şekilde, $10 \text{ }\mu\text{m}$ ’den küçük bir çözünürlüğe sahip olan “SkyScan 1174” μCT cihazı ile taranan örnekler, iç yapısında herhangi bir değişiklik olmadan tamamen yeniden oluşturulup analiz edilebilmektedir (SkyScan 1174 μCT Sistemi Kullanım Kılavuzu).

“SkyScan 1174” μCT cihazında farklı nesne yoğunluklarına çok yönlü adaptasyon için ayarlanabilir bir voltaj ve bir dizi filtre ile bir x ışını kaynağı kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak örneğin yerleştirildiği bir tabla, hassas bir (1,3 megapiksel) radyografi kamerası, radyografik görüntü sensörü (CCD sensör) ve objenin değişik açılarda x-ışını ile taranmasını sağlayan elektronik devreler sayesinde örneğin tüm hacminin birkaç dakika içinde taranmasını sağlar (Şekil 2-13). $6\text{-}30 \text{ }\mu\text{m}$ arasında değişen piksel boyutu ve $6 \text{ }\mu\text{m}$ ’a ulaşan kesitsel çözünürlüğü sayesinde nesne konumlandırılması rahatça gerçekleştirilerek görüntüler birleştirilir. Cihaz, tek bir hafıza kartı bağlantı noktası veya kablosuz internet ağı ile herhangi bir masaüstü veya dizüstü bilgisayara veri aktarımı yapabilmektedir (SkyScan 1174 μCT Sistemi Kullanım Kılavuzu).



Şekil 2-13: SkyScan 1174 μCT sistemi içyapısı (SkyScan 1174 μCT Sistemi Kullanım Kılavuzu).

X-ışını kaynağı, 2- X-ışını kamerası; (2a) CCD sensör, (2b) İnce toz parlayıcı, (2c) Makro lens ekran, 3-Taramanın yapıldığı elektronik devre

Tablo 2-5: SkyScan 1174" μ CT cihazının özellikleri (SkyScan 1174 μ CT Sistemi Kullanım Kılavuzu).

Tarama alanı	Çap: 6,5-30 mm, uzunluk 53-80 mm
X-ışını kaynağı	40 W, 20-50 KV
X-ışını dedektörü	1280x1024x12 bit kamera ve bilgisayara doğrudan bağlantı için FireWire (IEEE 1394) çıkışı.
Uzaysal çözünürlük	6-30 mikron vokselle boyutu (nominal çözünürlük), 12 mikron düşük kontrast çözünürlük (%10 MTF)
Yeniden yapılandırma algoritması	Volumetrik (konik ışın) geometrisine sahip gelişmiş Feldkamp algoritması ile yeniden yapılandırma
Tarama zamanı	512x512x512 piksel hacim için 2-15 dakika 1024x1024x1024 piksel hacim için 5-40 dakika
Radyasyon güvenliği	< 1uSv/h

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Bilimler Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13/04/2017 tarihli ve 2017/20 numaralı etik kurul onayı alındı" (Etik Kurul Kararı).

3.1. Gereç

3.1.1. Diş Örneklerinin Saklama Öncesi Hazırlığında Kullanılan Araçlar

- Dental universal küret (MEDESY, Maniago, İtalya)
- Döner Alet (KaVo, Bismarckring, Almanya)
- Polisaj fırçası (Stoddard Manufac. Co. Ltd., Hertfordshire, İngiltere)
- 2,5 X büyütme dental loupe (Keeler Ltd., Windsor, Berkshire, İngiltere)

3.1.2. Diş Örneklerinin Deney Öncesi Hazırlığında Kullanılan Araçlar

- Elmas separe (Horico, Hopf, Ringleb & Co., Berlin, Almanya)
- Spektrofotometre küveti (Tıp Kim San ADR Group, İstanbul, Türkiye) (Şekil 3-1a)
- Soğuk tamir akriliği (Imicryl Diş Malzemeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş., Konya, Türkiye) (Şekil 3-1b)
- Tırnak Cilası (Cosmoworld Kozmetik, İstanbul, Türkiye)
- Filmik çift taraflı yapışkan bant (Tesa Bant Sanay ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye)

3.1.3. Kullanılan Remineralizasyon Ajanları

Çalışmada üç farklı remineralizasyon ajanı kullanıldı (Tablo 3-1).

- P₁₁-4 içeren solüsyon (Curodont Repair; Credentis AG, Windisch, İsviçre) (Şekil 3-2a)
- %5 sodyum fluroid ve %2 CPP-ACP içeren vernik (MI VarnishTM; GC Corp., Tokyo, Japonya) (Şekil 3-2b)

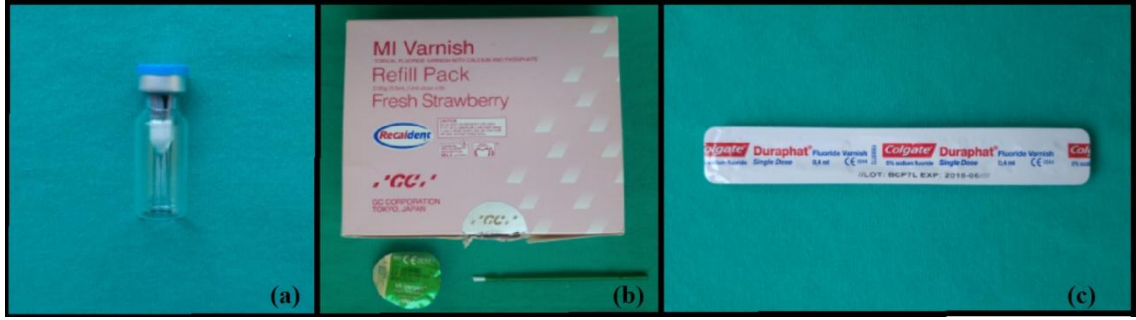
- %5 sodyum florid (%2,3 florid) içeren vernik (Duraphat Varnish; Colgate-Palmolive, ABD) (Şekil 3-2c)



Şekil 3-1: (a) Spektrofotometre küveti, (b) Soğuk tamir akriliği.

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri ve özellikleri.

Materyal	İçerik	Üretici Firma
Curodont Repair	P ₁₁ -4 oligopeptid, deiyonize su	Credentis AG, İsviçre
MI Varnish™	Polivinil asetat (%30-50), etanol (%20-30), hidrojene rosin (%10-30), sodyum florid (%1-8), CPP-ACP (%1-5), silikon dioksit (%1-5), tatlandırıcı (çilek/nane aromalı)	GC Corp., Japonya
Duraphat Varnish®	Sodyum florid (50 mg/ml), Etanol (%96), beyaz balmumu (E901), shellac (E904), koloni BP maddesi, sodyum sakkarin, mastik(mastic), tatlandırıcı	Colgate-Palmolive, ABD



Şekil 3-2: Remineralizasyon materyalleri; (a) Curodont Repair (P₁₁-4 oligopeptid), (b) MI Vernik, (c) Duraphat Vernik.

3.1.4. Kullanılan Solüsyonlar

3.1.4.1. Demineralizasyon Solüsyonu

Çalışmada kullanılan demineralizasyon solüsyonu İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Temel Bilimler Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı'nda $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 'den gelen 2 mM Ca, KH_2PO_4 'ten gelen 2 mM PO_4 içeren ve 75 mM potasyum asetat tamponu kullanılarak pH'ı 4,3 olacak şekilde hazırlandı (Oliveira ve ark. 2016).

3.1.4.2. Yapay Tükürük Solüsyonu

Çalışmada kullanılan yapay tükürük solüsyonu İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Temel Bilimler Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı'nda, 1 mM CaCl_2 , 50 mM KCl, 2 mM KH_2PO_4 , %0,01 NaN_3 ve 1 M KOH eklenerek pH'ı 7 olacak şekilde hazırlandı (Almqvist ve Lagerlof 1993).

3.1.5. Diş Örneklerinin Analizinde Kullanılan Cihaz ve Araçlar

- Mikro bilgisayarlı tomografi cihazı (Skyscan 1174 compact μCT , Konitch, Belçika) (Şekil 3-3)
- DIAGNOdent 2095 cihazı (KaVo, Biberach, Almanya) (Şekil 3-4)



Şekil 3-3: Skyscan 1174 compact µCT.



Şekil 3-4: DIAGNOdent 2095 cihazı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışmada Kullanılacak Diş Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması

Çalışmada İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yaşları 25-30 arası değişen bireylerden çekilen ve gömük olan toplam 16 adet üçüncü büyük azı dişi kullanıldı. Çekimi gerçekleştirilen tüm bireyler bu dişlerin “Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin incelenmesi” isimli doktora tez çalışmasında kullanılacağına ilişkin bilgilendirildiler; çalışmaya katıldıklarını belirten, etik kurul onaylı onam formunu imzaladılar. Çekimi gerçekleştirilen dişlerin üzerindeki organik artıklar dental scaler yardımı ile dikkatlice uzaklaştırıldı; düşük hızlı döner alete takılan polisaj fırçası ve pat ile tüm yüzeyler akan su altında temizlendi. Dişler 2,5X büyütmeli dental loupe yardımıyla minede gelişimsel defekt ya da çekim sırasında oluşabilecek hasar açısından incelendi. Gelişimsel defekt bulunmayan ve çekimde hasar oluşmamış dişler en fazla bir ay olmak üzere deney süresine kadar buzdolabında (4 °C) % 0,1 timol içeren deiyonize suda bekletildi ve solüsyon her hafta değiştirildi (Aydın ve ark. 2015).

Dişlerin kökleri mine sement sınırının 4 mm aşağısından klinik piyasemen ve elmas separe yardımı ile su soğutması altında kesildi. Dişlerin kuronal bölümleri, içerisine soğuk akrilik konulmuş spektrofotometre küvetlerine yerleştirildi ve dişler polimerizasyon oluşması için oda sıcaklığında 4 saat süresince bekletildi (Şekil 3-5). Akrilik polimerizasyonunun tamamlanmasının ardından diş örnekleri rastgele olarak gruplara ayrıldı.



Şekil 3-5: Dişlerin soğuk akrilik kullanılarak spektrofotometre küvetlerine yerleştirilmesi.

3.2.2. Örneklerin Hazırlanması

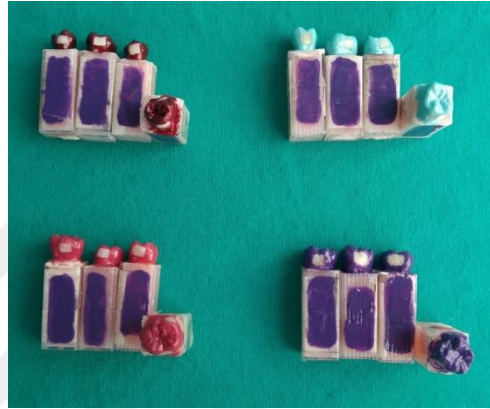
Dişlerin hem bukkal hem de lingual yüzeyleri deney amaçlı kullanıldı. Toplamda hazırlığı yapılan 16 diş örneği dörderli gruplara ayrılarak her grup için 8 adet mine yüzeyi elde edildi. Gruplara ayrılmış örnekler dahil olduğu deney grubu etiketlendi ve her birine numara verildi. Gruplara ayrılmış örneklerin bukkal ve lingual mine yüzeylerine 3x3 mm'lik kare şeklinde bir bant yapıştırıldı; geri kalan alanlar aside dayanıklı bir tırnak cilası ile iki kat kaplandı. Tırnak cilasının kurumması için 24 saat süresince oda sıcaklığında bekletilen örneklerden yapışkan bant çıkarıldı; kalıntılar etil alkollü pamuk ile temizlendi ve deney uygulamalarının yapılabileceği 3 mm²'lik bir alan elde edildi. Örneklerin bukkal ve lingual yüzeyleri ayrı etiketlenerek her deney grubunda farklı renk tırnak cilası kullanıldı (Şekil 3-6).

3.2.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada Curodont Repair (P₁₁-4), MI Vernik (CPP-ACFP), Duraphat Vernik (NaF)' in uygulanacağı 3 deney grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 4 grup ve her grupta 8 diş yüzeyi (n:8) oluşturuldu (Tablo 3-2).

Tablo 3-2: Deney ve kontrol gruplarında diş yüzey örnek sayılarının dağılımı.

Deney Grupları	n	%
P ₁₁ -4	8	(25,0)
CPP-ACFP	8	(25,0)
NaF	8	(25,0)
Kontrol	8	(25,0)

**Şekil 3-6: Gruplara ayrılan ve farklı renk tırnak cilası ile kaplanmış örnekler.**

3.2.3. Sağlıklı Mine Yüzeylerinin DIAGNOdent Cihazı ile İncelenmesi

Çalışmada yapay çürük oluşturulmuş tüm mine yüzeylerinde remineralizasyon ajanı uygulanması sonrasında meydana gelen floresans değişikliklerinin saptanabilmesi için bir referans (*baseline*) değer elde etmek amacıyla, gruplara ayrılmış sağlıklı mine yüzeyleri DIAGNOdent 2095 cihazı ile incelendi. Cihazın kullanılmasından önce tüm diş yüzeylerinde tırnak cilası ve akrilik kalıntıların bulunmadığından emin olundu; tüm yüzeyler nem standardizasyonunu sağlamak için hava su spreyi ile 10 saniye süresince hafifçe kurutuldu.

DIAGNOdent cihazının düz yüzeyler için tasarlanmış olan B tipi fiber optik ucu (*probe B*) kullanıldı. Her ölçüm öncesinde değerler, üretici firmanın önerilerine uygun olarak cihazın yan tarafında bulunan seramik standart ölçeği ile kalibre edildi. Kalibrasyon sonrası probun uç kısmı 3 mm²'lik mine yüzeylerinin merkezine hafifçe temas ettirildi ve maksimum değer elde edilene kadar dairesel hareket ile yüzeyde gezdirildi. Bu işlem her mine yüzeyi için ikişer defa tekrarlandı ve ölçümler arasında

yüzeyler hava su spreyi ile 10 saniye süresince kurutuldu; deneylerin uygulanacağı her alan için o alandaki sağlıklı mine floresans değerleri saptandı (Şekil 3-7). Ölçümler sonucu elde edilen en yüksek DIAGNOdent değerleri spektrofometre küveti üzerindeki kodlar ve etiketler dikkate alınarak kaydedildi.



Şekil 3-7: Örneklerde *baseline* değeri ölçümlerinin yapılması. Cihaz ekranında sol tarafta okunan floresans değeri (04), sağ tarafta ise cihaz tarafından otomatik olarak sabitlenen maksimum floresans değeri (05) görülmektedir.

3.2.4. Yapay Başlangıç Çürüğü Oluşturulması

DIAGNOdent ölçümleri sonrası mine yüzeyleri örneklerinde in vitro demineralizasyon modeli kullanılarak yapay çürük oluşturuldu.

Yapay başlangıç çürüğü oluşturulması için toplamda 32 yüzey olmak üzere 16 diş 72 saat süresince, her birinde 20 ml (her mine yüzeyi için 10 ml) demineralizasyon solüsyonu bulunan steril kaplarda bekletildi. Solüsyon ve kaplar her gün yenilendi ve homojen bir lezyon oluşumu sağlamak için kaplar günde birkaç kere çalkanarak örneklerin hareket etmesi sağlandı. 72 saat sonunda diş örnekleri deiyonize su ile temizlendi ve örneklerin kurutulması ardından yüzeylerde opak beyaz lezyon oluşumu gözlemlendi (Şekil 3-8). Demineralize olmuş örnek yüzeyleri DIAGNOdent ve μ CT cihazları ile incelenerek değerlendirildi. Remineralizasyon uygulamasına kadar geçen sürede dehidratasyonun önlenmesi için örnekler 20 ml deiyonize su bulunan kapaklı ilaç kapları içerisinde bekletildi.



Şekil 3-8: Örneklerin demineralizasyon solüsyonunda bekletilmesi sonrası oluşan opak beyaz lezyonun görünümü.

3.2.5. Yapay Başlangıç Çürüğü Oluşturulmuş Mine Yüzeylerine Remineralizasyon Ajanı Uygulanması

Yapay mine başlangıç çürüğü oluşturulan ve gruplara ayrılan örnekler P_{11-4} , Duraphat vernik ve MI vernik uygulaması yapıldı. Kontrol grubuna herhangi bir remineralizasyon ajanı uygulanmadı. Deney gruplarında uygulanan remineralizasyon ajanları ve uygulanma prosedürleri Tablo 3-3'te belirtilmektedir.

3.2.5.1. P_{11-4} Grubunda Remineralizasyon Ajanı Uygulama Prosedürü

P_{11-4} grubunda, Curodont Repair (Credentis AG, İsviçre) adlı ürünün etken maddesi olan ve in vitro çalışmalarda kullanılmak üzere üretilmiş P_{11-4} oligopeptid materyali kullanıldı. Hazırlığı ve örnekler üzerine uygulanma prosedürü üretici firma önerilerine uygun olarak gerçekleştirildi. Cam tüplerin içerisindeki küçük haznede plastik bir kapakla korunan ve katı fazda bulunan P_{11-4} oligopeptid maddesine mikropipet yardımıyla 0,05 ml deiyonize su enjekte edildi (Şekil 3-9). Hızlı bir reaksiyona giren P_{11-4} oligopeptidi çözünerek küçük cam tüpte solüsyon haline dönüştü. Solüsyonun homojen olmasını sağlamak için deiyonize su enjeksiyonu sırasında cam tüpler hafifçe çalkalandı. Reaksiyon sonrası her bir cam tüpte yaklaşık 5 damla solüsyon elde edilmiş oldu. Örnek yüzeylere mikropipet yardımıyla tüm demineralize alan kaplanacak şekilde yaklaşık 1-2 damla P_{11-4} uygulandı; 5 dakika süresince dış yüzeyine penetrasyonu beklenen örnekler daha sonra yapay tükürük solüsyonu bulunan kaplara

yerleştirildi. Örnekler yapay tükürük solüsyonu içeren kaplarda 30 gün süre ile bekletildi; solüsyon ve kaplar her gün yenilendi.



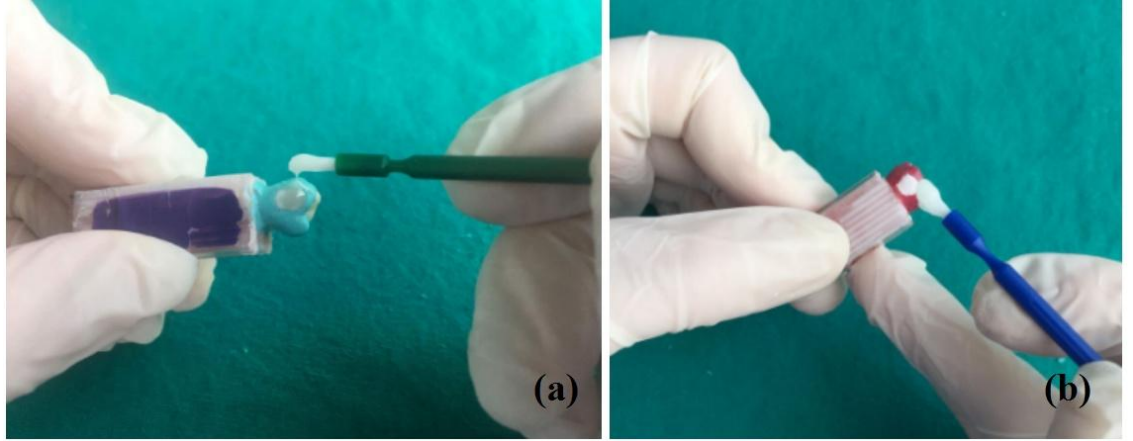
Şekil 3-9: P₁₁-4 oligopeptide mikro-pipet yardımıyla deiyonize su enjekte edilmesi.

3.2.5.2. CPP-ACPF Grubunda Remineralizasyon Ajanı Uygulama Prosedürü

CPP-ACPF grubunda, MI Varnish™ (GC Corp.,Japonya) demineralize olmuş örnek yüzeylerine özel aplikatör fırça yardımı ile ince bir vernik tabakası şeklinde üretici firma önerilerine göre uygulandı (Şekil 3-10a) ve vernik uygulanmış örnekler yapay tükürük içeren kaplara konuldu. 25 °C’de 4 saat beklendikten sonra demineralize yüzeydeki vernik tabakası bisturi ucu kullanılarak dikkatlice kaldırıldı ve yüzey %50’lik aseton solüsyonu emdirilmiş pamuklu çubuklarla temizlendi (Cardoso ve ark. 2014). Örnekler daha sonra yapay tükürük solüsyonu içeren kaplarda 30 gün süre ile bekletildi; solüsyon ve kaplar her gün yenilendi.

3.2.5.3. NaF Grubunda Remineralizasyon Ajanı Uygulama Prosedürü

NaF grubunda, Duraphat Varnish (Colgate-Palmolive, ABD) demineralize örnek yüzeylerine mikrofırça yardımı ile ince bir vernik tabakası şeklinde üretici firma önerilerine göre uygulandı (Şekil 3-10b) ve yapay tükürük içeren kaplara konuldu. 25 °C’de 4 saat beklendikten sonra demineralize yüzeydeki vernik tabakası bisturi ucu kullanılarak dikkatlice kaldırıldı ve yüzey %50’lik aseton solüsyonu emdirilmiş pamuklu çubuklarla temizlendi (Cardoso ve ark. 2014). Örnekler daha sonra yapay tükürük solüsyonu içeren kaplarda 30 gün süre ile bekletildi; solüsyon ve kaplar her gün yenilendi.



Şekil 3-10: Remineralizasyon ajanlarının uygulanışı; solda (a) MI vernik ve sağda (b) Duraphat vernik uygulanışı görülmektedir.

Tablo 3-3: Deney gruplarında uygulanan remineralizasyon ajanlarına ilişkin uygulanma prosedürleri.

<i>Grup Adı</i>	<i>Uygulanan Ajan</i>	<i>Uygulanma Prosedürü</i>
P₁₁-4	Curodont Repair (in vitro preparatı)	1-2 damla uygulandı; 5 dakika beklendi.
CPP-ACPF	MI Varnish	İnce bir tabaka halinde uygulandı; 4 saat beklendi.
NaF	Duraphat Varnish	İnce bir tabaka halinde uygulandı; 4 saat beklendi.

3.2.5.4. Kontrol Grubunda Örneklerin Yapay Tükürük Solüsyonunda Bekletilme Prosedürü

Kontrol grubuna ilişkin tüm örnekler herhangi bir remineralizasyon ajanı uygulanmadan 30 gün süresince yapay tükürük solüsyonunda bekletildi. Solüsyon ve kaplar her gün yenilendi.

3.2.6. Demineralizasyon ve Remineralizasyon Bölgelerinin DIAGNOdent ile İncelenmesi

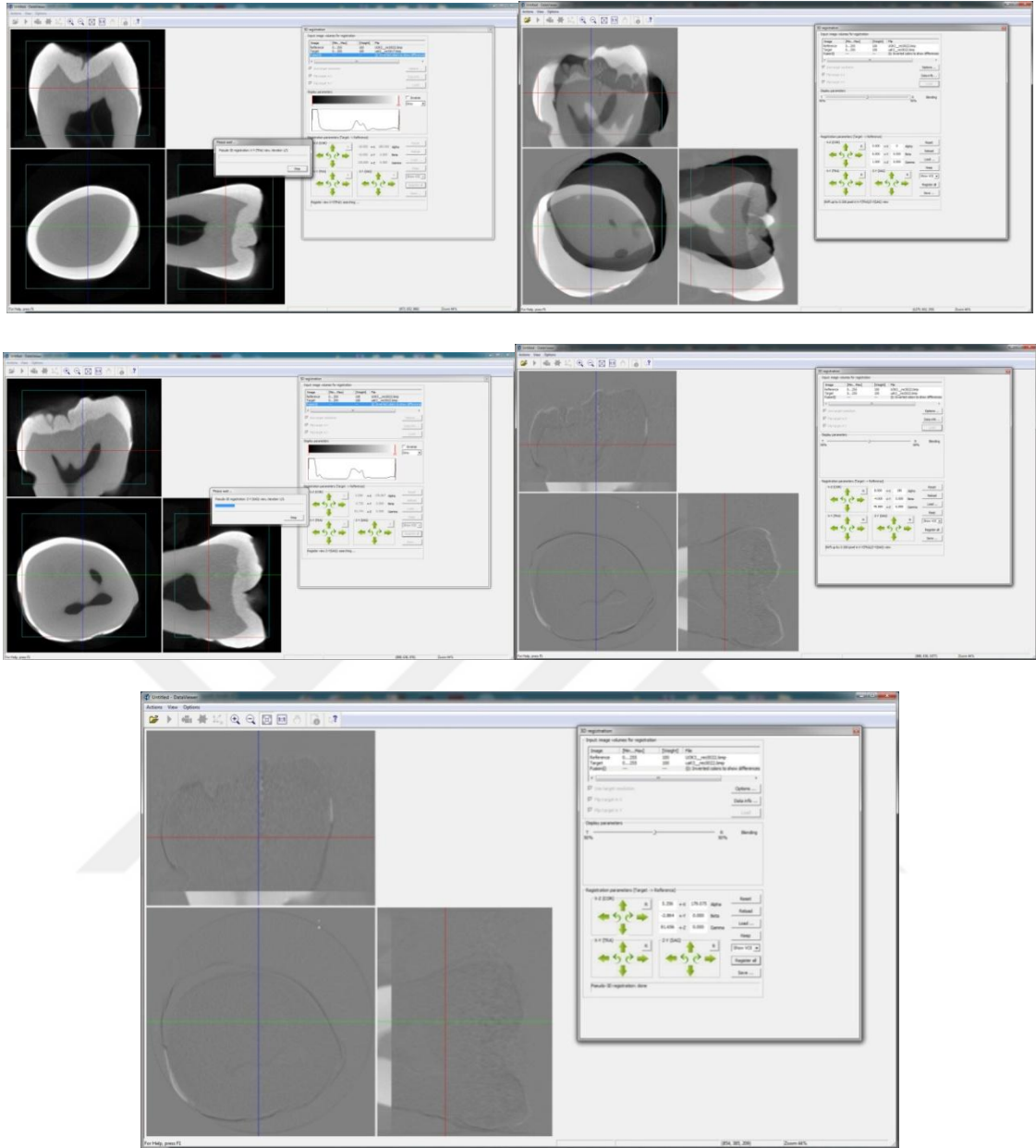
Çalışmada tüm örneklerin mine yüzeylerinde meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyona ilişkin floresans değerleri DIAGNOdent 2095 cihazı (KaVo, Almanya) kullanılarak incelendi. Yapay çürük oluşturulması sonrası demineralizasyon floresans değerleri ve remineralizasyon ajan uygulamasını takiben 1. gün, 1. hafta ve 1. ay' da remineralizasyon floresans değerleri ölçümü gerçekleştirildi.

Örnekler deiyonize su ile yıkandı; nem standardizasyonunu sağlamak için hava su spreyi ile 10 saniye boyunca hafifçe kurutuldu. DIAGNOdent cihazının B tipi fiber optik ucu (*probe B*) takıldı ve cihaz yan tarafında bulunan seramik standart ölçeği ile kalibre edildi. Kalibrasyon sonrası cihazın uç kısmı 3 mm²'lik mine yüzeylerinin merkezine hafif temas ettirildi ve maksimum değer elde edilene kadar dairesel hareket yaptırılarak yüzeyde gezdirildi. Hatalı değerlendirme yapılmaması için tırnak cilası olan bölgelerden kaçınıldı; tırnak cilası olan bölgelere temas edilmesi halinde cihaz tekrar kalibre edilerek baştan ölçüm yapıldı. Bu işlem her mine yüzeyi için ikişer defa tekrarlandı. Her ölçüm öncesinde cihazın kalibrasyonu yeniden yapıldı ve ölçümler arasında yüzeyler hava su spreyi ile 10 saniye boyunca kurutuldu. Elde edilen en yüksek DIAGNOdent değerleri spektrofometre küveti üzerindeki etiket ve numaralar dikkate alınarak kaydedildi.

Demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası yüzeylerden elde edilen değerlerden, ölçüm yapılan yüzeyin *baseline* değeri çıkarılarak floresans değer saptandı (*Fluorescence Value* = Demineralize/Remineralize alan değeri – *Baseline* değeri) Yüzeylerin floresans değeri saptanırken ortalama bir değer olmaksızın her yüzeyin kendi *baseline* değeri kullanılarak inceleme yapıldı.

3.2.7. Demineralizasyon ve Remineralizasyon Bölgelerin μ CT ile İncelenmesi

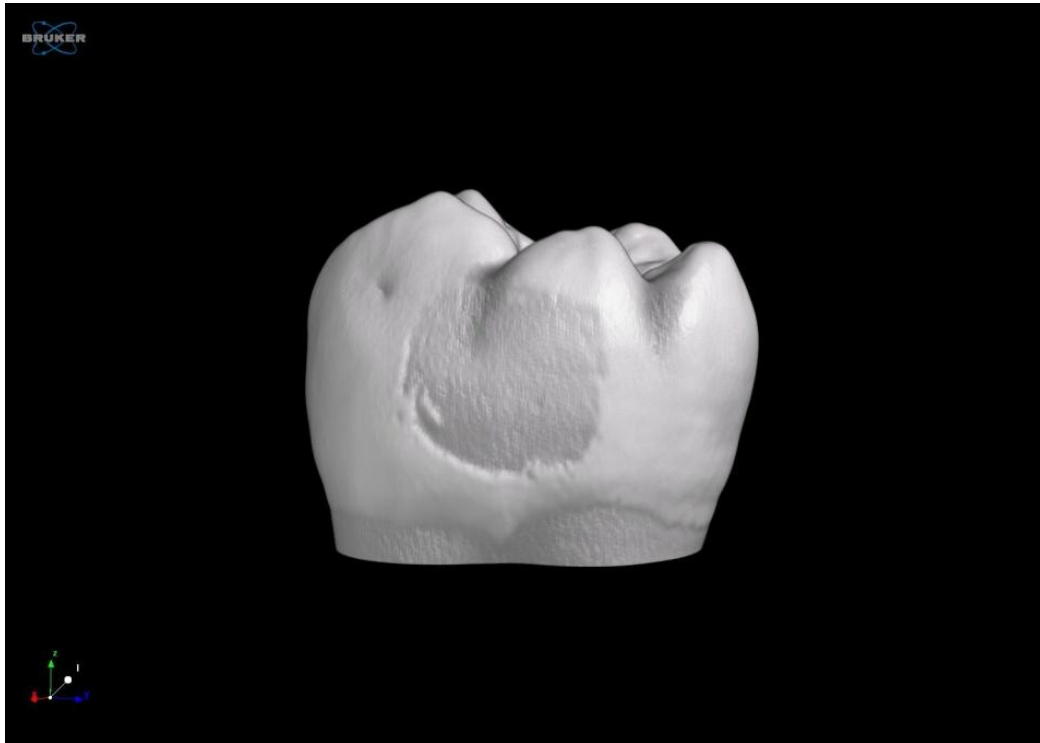
Çalışmada yapay çürük oluşturulması ve remineralizasyon ajanı uygulaması sonrası tüm örneklerin mine yüzeylerinde meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyona bağlı değişiklikler lezyon derinliği, alan, hacim ve mineral yoğunluğu açısından SkyScan 1174v2 bilgisayarlı tomografi cihazı (Kontich- Belgium) kullanılarak incelendi (Şekil 3-3). Çalışmada demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası 1. ay olmak üzere her bir diş örneğinin 2'şer kez taraması gerçekleştirildi.



Şekil 3-11: Taranan görüntülerin DataViewer (Ver. 1.4.4) programı ile uzaysal olarak 3 ayrı düzlemde hizalanması.

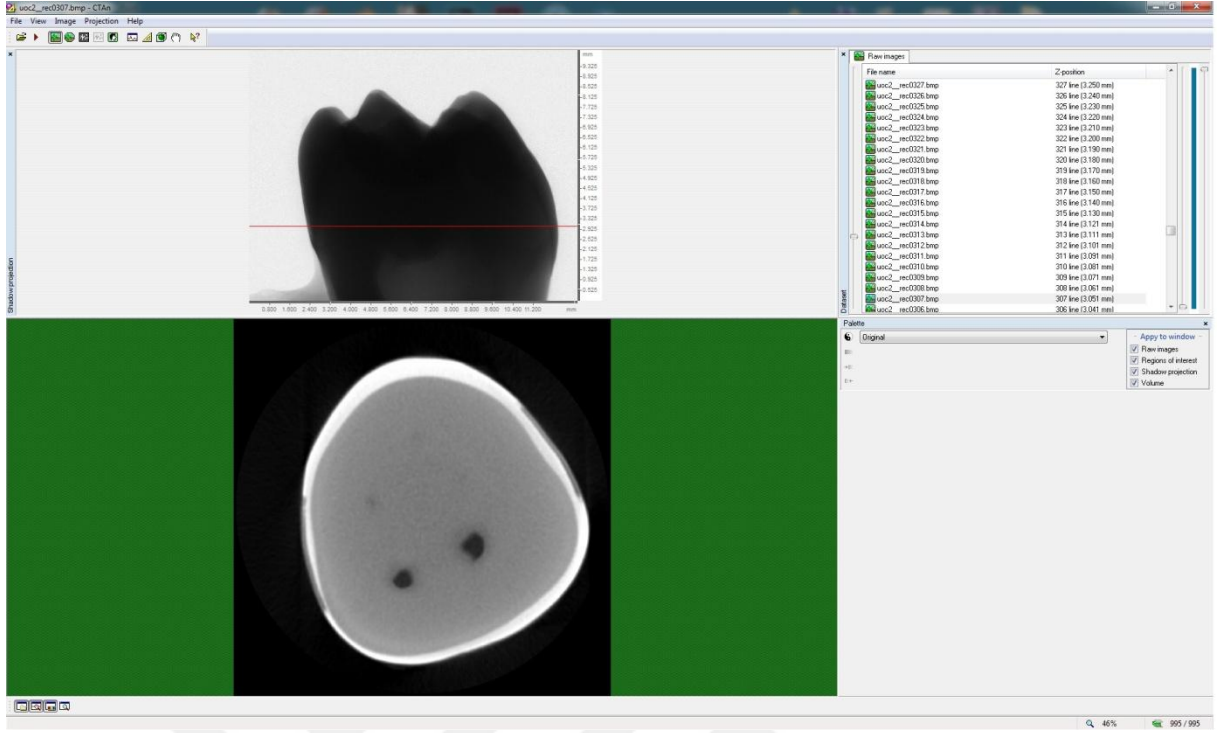
Demineralizasyon ve remineralizasyon oluşturulmuş örnekler SkyScan 1174v2 cihazında taramak üzere hazırlandı. Tarama haznesi içine sabitlenen her bir dış örneğinin tarama işlemi 50 kVp voltaj, 800 μ A akım ve 40 W güç değerlerinde 1 mm'lik Al filtre kullanılarak gerçekleştirildi. Tarama değerleri optimize edilerek 10000 ms pozlama süresi (exposure time), 1024x1304 çözünürlük ve 9,94 μ m yakınlaştırma faktörü kullanıldı. Her bir örnek yaklaşık 180 dakikada 0,75 derecelik rotasyon ile 360 derece tarandı. Tarama sonrası elde edilen TIFF formatındaki 480 ham görüntü NRecon

(Ver. 1.6.10.2) programı ile yeniden yapılandırılarak BMP formatında yaklaşık 800 adet yatay kesit elde edildi. Örneklerin demineralize ve remineralize olmuş yüzeylerine ait görüntüler standart bir analiz süreci için DataViewer (Ver. 1.4.4) programı ile uzaysal olarak 3 ayrı düzlemde (aksiyal, koronal ve sagittal) hizalama işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3-11). Örneklerde oluşturulan başlangıç çürük lezyonları ve remineralize alanların görüntülenmesi CTvox (ver. 3.1.1 r1191) programı ile gerçekleştirildi; istenen analizlerin yapılması için bu kesitlerden elde edilen görüntüler CTAn (Ver. 1.16.4.1+) programına aktarıldı (Şekil 3-12; Şekil 3-13).

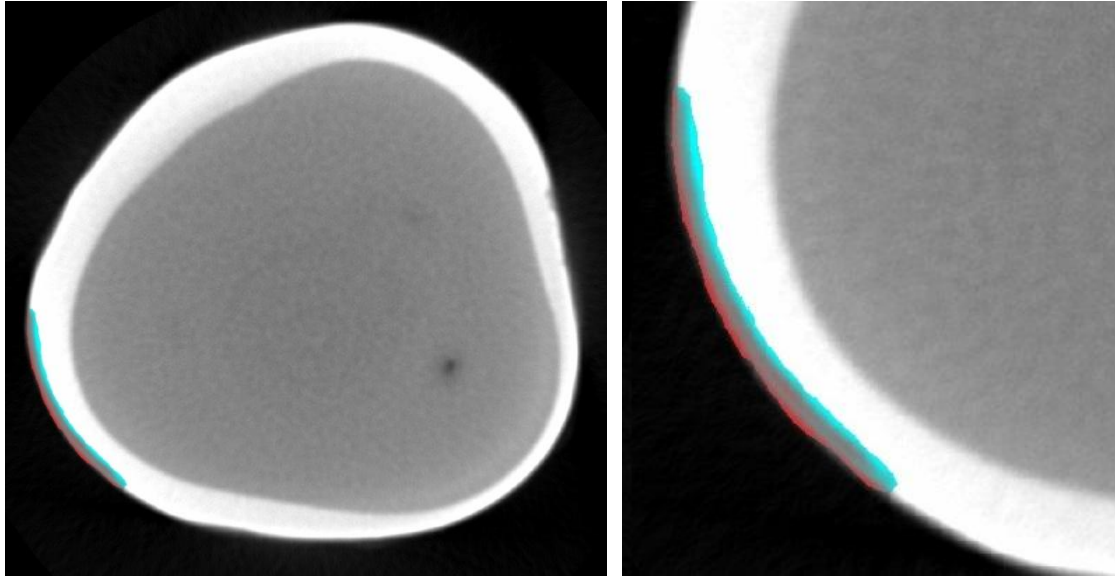


Şekil 3-12: Oluşturulan başlangıç çürüğünün CTvox programı ile görüntülenmesi.

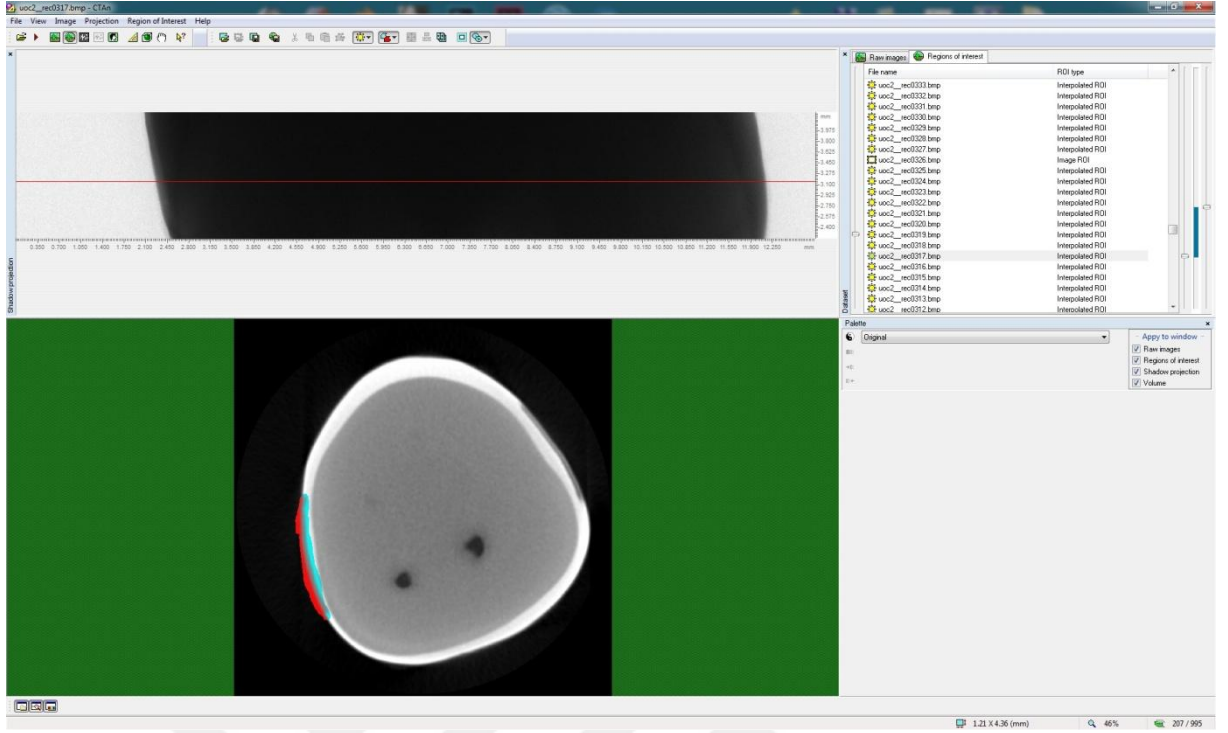
Mineral yoğunluğu (BMD) analizleri kalsiyum yoğunlukları $0,25 \text{ g/mm}^3$ ve $0,75 \text{ g/mm}^3$ CaHA kalibrasyon çubuğu (fantom) kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3-14; Şekil 3-15; Şekil 3-16).



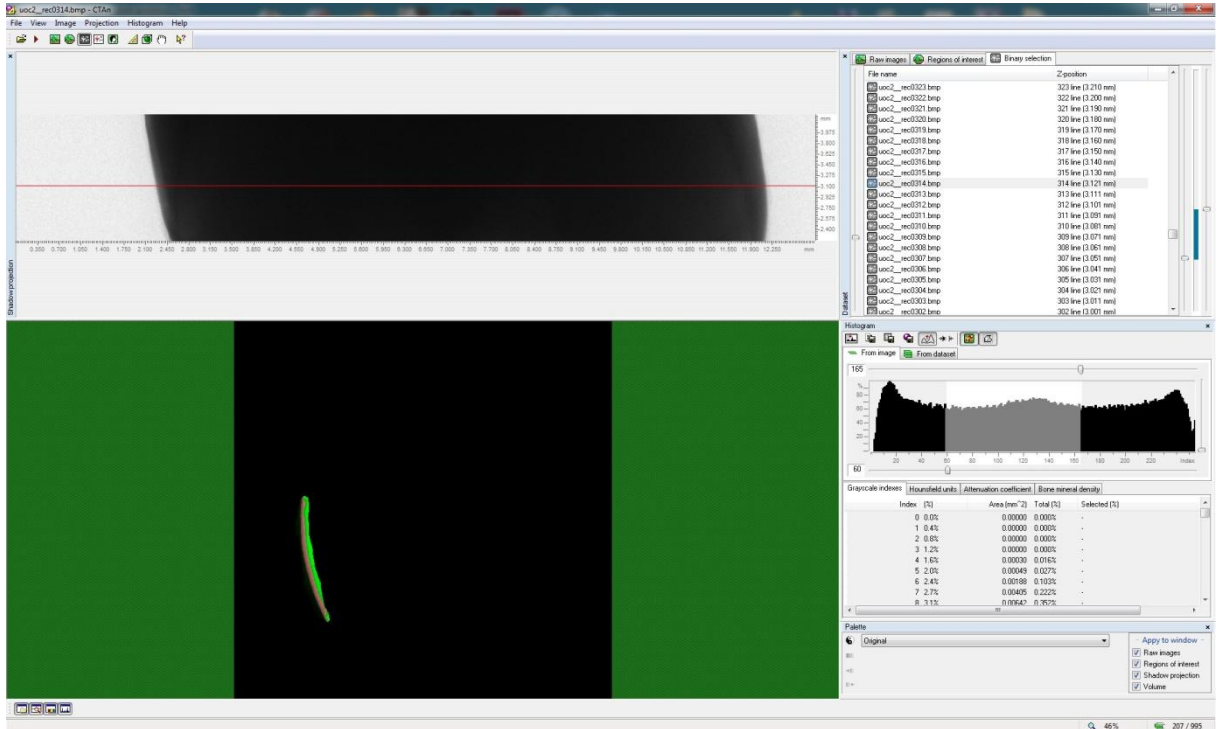
Şekil 3-13: Analiz programı CTAn (Ver. 1.16.4.1+) görüntüsü.



Şekil 3-14: Belirlenen çalışma alanının gösterilmesi (ROI: Region of Interest).



Şekil 3-15: Kesitler üzerinde yatay düzlemde ilgili alanların (Region of Interest; ROI) çizimi.



Şekil 3-16: Analiz programı ile belirlenen ROI içerisinde lezyon analizinin yapılması.

3.2.8. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde IBM SPSS (IBM SPSS, Türkiye) versiyon 15.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri ile incelendi.

Tanımlayıcı istatistiksel metod analizlerinde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri; normal dağılım gösteren verilerde iki bağımlı ölçümün karşılaştırılması için bağımlı gruplarda T Testi, ikiden fazla bağımlı ölçümün karşılaştırılması için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Anlamlılığın kaynağı kontrastların incelenmesi ile ikili karşılaştırmalar yapılarak bulundu. Gruplar arası değerlendirmelerin yapılması için Tek yönlü Anova testi, anlamlılığın kaynağının bulunması için Tamhane testi; normal dağılım göstermeyen, iki bağımlı ölçümün karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası değerlendirmelerde Kruskal Wallis testleri ve anlamlılığın kaynağının saptanmasında Mann-Whitney U testinden faydalanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. “ p ” değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, P₁₁-4 (Curodont Repair), CPP-ACFP (MI Varnish) ve NaF (Duraphat Varnish) esaslı remineralizasyon ajanlarının remineralizasyon etkinliği sürekli dişlerde in vitro koşullarda DIAGNOdent ve μ CT cihazları kullanılarak kontrol grubu (yapay tükürük) ile karşılaştırmalı olarak incelendi ve aşağıdaki bulgular elde edildi:

4.1. DIAGNOdent Analizine İlişkin Bulgular

4.1.1. P₁₁-4 Grubu

P₁₁-4 grubunda demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası 1.gün, 1.hafta ve 1. aya ilişkin floresans değerleri ve elde edilen floresans değerlerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4-1’de görülmektedir.

Tablo 4-1: P₁₁-4 grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi.

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)	p ^a
¹ Demineralize alan	11,0 $\pm$ 2,0	10,5 (9,0- 15,0)	
² 1.gün	5,5 $\pm$ 1,3	5,0 (4,0- 7,0)	<0,001
³ 1.hafta	4,6 $\pm$ 0,7	4,5 (4,0- 6,0)	
⁴ 1.ay	4,1 $\pm$ 0,4	4,0 (4,0- 5,0)	

Post Hoc analizi: 1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4; 3-4; zaman dilimlerindeki değişimler anlamlıdır.
a; Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi Testi

P₁₁-4 grubunda elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, demineralize alan ile 1.gün, 1.hafta ve 1.ay remineralizasyon floresans değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu bulundu ($p < 0,001$). İkili karşılaştırmalar sonucunda 1. gün ile 1.hafta ve 1.ay remineralizasyon floresans değerleri arasında ($p < 0,001$), 1. hafta ile 1. ay remineralizasyon floresans değerleri arasında anlamlı farklılığın olduğu saptandı ($p:0,033$).

P₁₁-4 grubunda demineralizasyon sonrası saptanan DIAGNOdent değerlerinin remineralizasyon sonrası 1 aylık deney süresi boyunca doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı belirlendi ($p < 0,001$) (Şekil 4-1).



Şekil 4-1: P₁₁₋₄ grubunda demineralizasyon sonrası, 1. gün, 1. hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerlerinin değişim grafiği.

4.1.2. CPP-ACFP Grubu

CPP-ACFP grubunda demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası 1.gün, 1.hafta ve 1.aya ilişkin floresans değerleri ve elde edilen floresans değerlerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4-2’de görülmektedir.

Tablo 4-2: CPP-ACFP grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi.

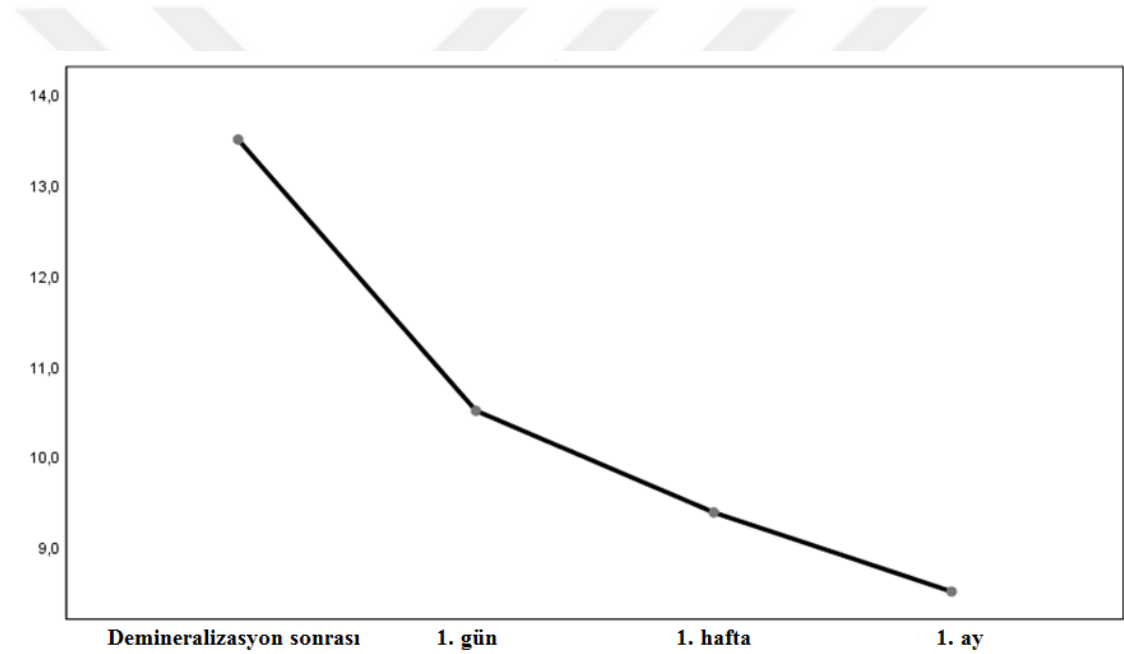
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)	p ^a
¹ Demineralize alan	13,5 $\pm$ 1,9	13,5 (11,0-17,0)	<0,001
² 1.gün	10,5 $\pm$ 2,3	9,5 (8,0-15,0)	
³ 1.hafta	9,4 $\pm$ 2,7	9,5 (6,0-14,0)	
⁴ 1.ay	8,5 $\pm$ 2,3	8,5 (5,0-13,0)	

Post hoc analizi: 1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4 zaman dilimlerindeki değişimler anlamlıdır.

^aTekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi Testi

CPP-ACFP grubunda elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, CPP-ACFP grubunda demineralize alan ile 1.gün, 1.hafta ve 1.ay remineralizasyon floresans değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu bulundu ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalar sonucunda 1.gün ile 1.hafta ($p:0,007$) ve 1.ay ($p:0,003$) remineralizasyon floresans değerleri arasında anlamlı farklılığın olduğu saptandı.

CPP-ACFP grubunda demineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerlerinin remineralizasyon sonrası 1 aylık deney süresi boyunca doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı belirlendi ($p<0,001$) (Şekil 4-2).



Şekil 4-2: CPP-ACFP grubunda demineralizasyon sonrası, 1.gün, 1.hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerleri değişim grafiği.

4.1.3. NaF Grubu

NaF grubunda demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası 1.gün, 1.hafta ve 1.aya ilişkin floresans değerleri ve elde edilen floresans değerlerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4-3’de görülmektedir.

Tablo 4-3: NaF grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi.

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)	p ^a
¹ Demineralize alan	13,8 $\pm$ 2,4	13,5 (11,0-17,0)	
² 1.gün	11,4 $\pm$ 2,7	10,5 (8,0-15,0)	<0,001
³ 1.hafta	10,4 $\pm$ 2,4	9,5 (8,0-14,0)	
⁴ 1.ay	10,1 $\pm$ 2,2	9,5 (8,0-14,0)	

Post hoc analizi: 1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4 zaman dilimlerindeki değişimler anlamlıdır.

^aTekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi Testi

NaF grubunda elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, demineralize alan ile 1.gün, 1.hafta ve 1.ay remineralizasyon floresans değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu bulundu ($p < 0,001$). İkili karşılaştırmalar sonucunda 1. gün ile 1.hafta ($p:0,001$) ve 1.ay ($p:0,005$) remineralizasyon floresans değerleri arasında anlamlı farklılığın olduğu saptandı.

NaF grubunda demineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerlerinin remineralizasyon sonrası 1 aylık deney süresi boyunca doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı belirlendi ($p < 0,001$) (Şekil 4-3).



Şekil 4-3: NaF deney grubunda demineralizasyon sonrası, 1.gün, 1.hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerleri değişim grafiği.

4.1.4. Kontrol Grubu

Kontrol grubunda demineralizasyon sonrası ve ve 1.gün, 1.hafta ve 1. aya ilişkin remineralizasyon floresans değerleri ve elde edilen floresans değerlerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4-4’de görülmektedir.

Tablo 4-4: Kontrol grubunda DIAGNOdent değerlerinin zamana bağlı değişimi.

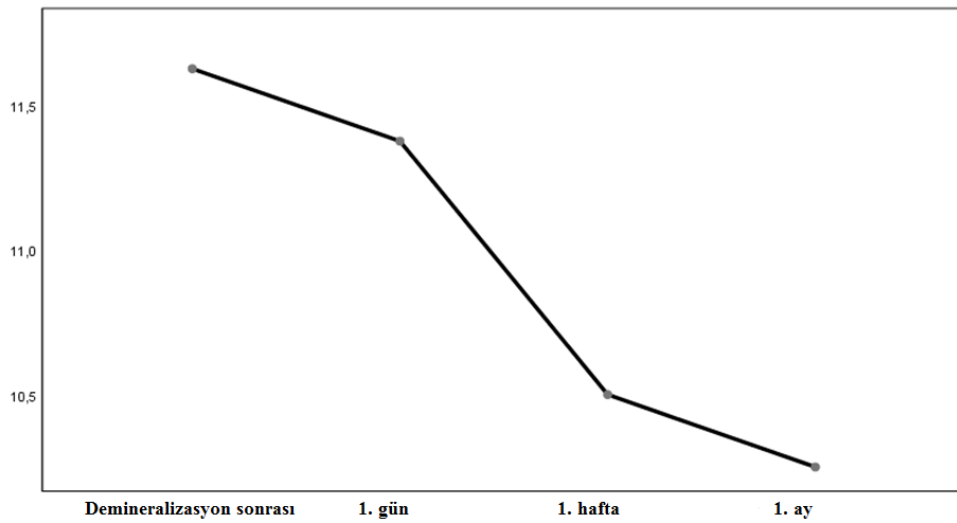
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)	p ^a
¹ Demineralize alan	11,6 $\pm$ 3,9	10,5 (7,0-17,0)	
² 1.gün	11,4 $\pm$ 3,6	10,5 (7,0-17,0)	0,009
³ 1.hafta	10,5 $\pm$ 3,1	9,5 (7,0-15,0)	
⁴ 1.ay	10,3 $\pm$ 3,0	9,0 (7,0-15,0)	

Post hoc analizi: 1-3; 1-4; 2-3; 2-4 zaman dilimlerindeki değişimler anlamlıdır.

^aTekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi Testi

Kontrol grubunda saptanan bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, demineralize alan ile 1. hafta ve 1. ay remineralizasyon floresans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulundu (p:0,009); anlamlı farklılığın 1. ay sonundaki minör azalmaya bağlı olarak olduğu belirlendi.

Kontrol grubunda, demineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerlerinin remineralizasyon sonrası 1 aylık deney süresi boyunca minör düzeyde azaldığı gözlemlendi (p:0,009) (Şekil 4-4).



Şekil 4-4: Kontrol grubunda demineralizasyon sonrası, 1.gün, 1.hafta ve 1. ay remineralizasyon DIAGNOdent değerleri değişim grafiği.

4.1.5. Gruplarda zamana bağılı olarak DIAGNOdent değerlerinde oluşan değişim miktarlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması

Gruplarda zamana bağılı olarak DIAGNOdent değerlerinde meydana gelen değişim miktarlarına ilişkin bulgular ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 4-5 ve Şekil 4-5’de görülmektedir.

Gruplarda saptanan 1.gün floresans değerlerinin karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$). Yapılan Post Hoc analizlerine göre P_{11-4} , CPP-ACFP ve NaF gruplarındaki ortalama 1.gün DIAGNOdent değerleri değişim miktarlarının (sırasıyla ortalama: 5,00; 3,00; 2,00) kontrol grubuna göre (ortalama:0,00) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla post-hoc $p<0,001$; $p:0,003$; $p:0,028$). P_{11-4} grubunun ortalama 1. gün floresans değeri değişim miktarının (ortalama:5,00), NaF grubuna göre (ortalama:2,00) anlamlı derecede yüksek olduğu ($p:0,003$); CPP-ACFP ile NaF ve P_{11-4} arasında ise anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı ($p>0,05$).

Gruplarda elde edilen 1. hafta floresans değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu ($p<0,001$). Yapılan Post Hoc analizlerine göre P_{11-4} , CPP-ACFP ve NaF gruplarındaki ortalama 1. hafta DIAGNOdent değerleri değişim miktarlarının (sırasıyla ortalama: 6,00; 4,00; 3,00) kontrol grubuna göre (ortalama:1,50) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla post hoc $p<0,001$; $p:0,002$; $p:0,024$). P_{11-4} grubunun ortalama 1. hafta floresans değeri değişim miktarının (ortalama:6,00), NaF grubuna göre (ortalama:3,00) anlamlı derecede yüksek olduğu ($p:0,006$); CPP-ACFP ile NaF ve P_{11-4} arasında ise anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı ($p>0,05$).

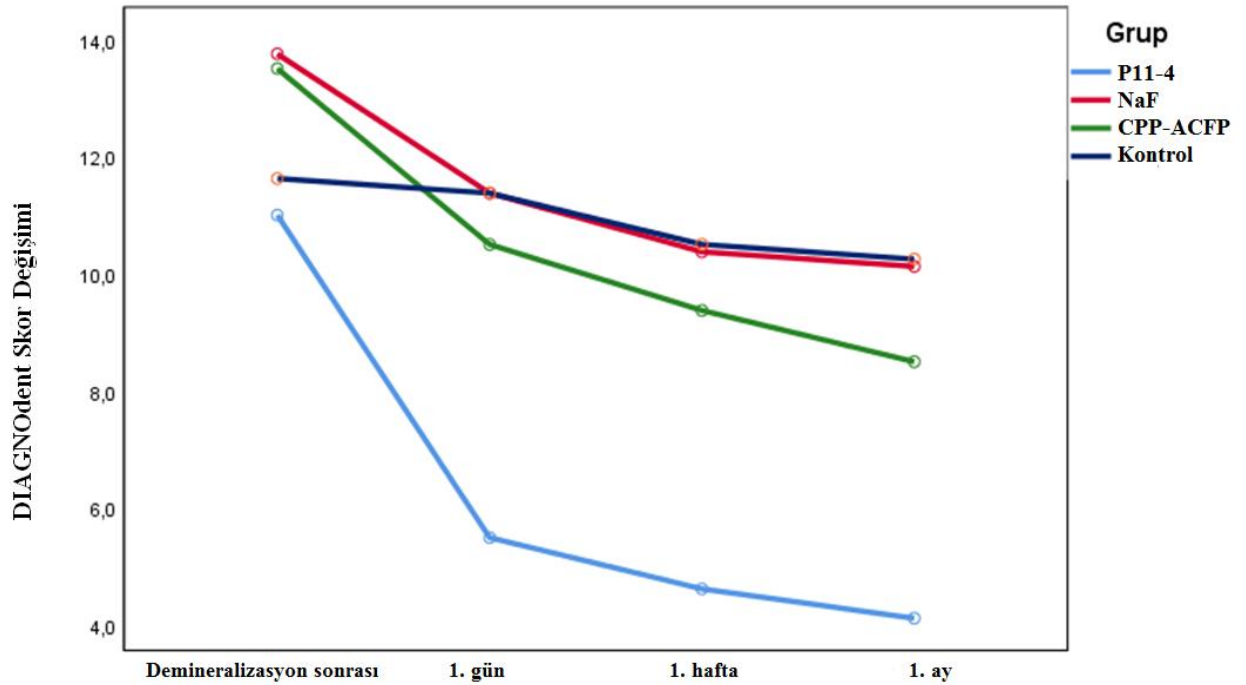
Gruplarda saptanan 1. ay floresans değerlerinin karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu ($p<0,001$). Yapılan Post Hoc analizlerine göre P_{11-4} , CPP-ACFP ve NaF gruplarındaki ortalama 1.ay DIAGNOdent değerleri değişim miktarlarının (sırasıyla ortalama:6,50; 5,00; 3,50) kontrol grubuna göre (ortalama:2,00) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla post hoc $p<0,001$; $p:0,005$; $p:0,001$). P_{11-4} grubunun ortalama 1. ay floresans değeri değişim miktarının (ortalama:6,50), NaF grubuna göre (ortalama:3,50) anlamlı derecede yüksek olduğu ($p:0,006$); CPP-ACFP ile NaF ve P_{11-4} arasında ise anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 4-5: Gruplarda DIAGNOdent değerlerinde zamana bağlı olarak oluşan değişim miktarlarına ilişkin bulguların karşılaştırılması.

	Grup	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Mak)	p*
1. gün	^a P ₁₁ -4	5,50±1,1	5,00 (5,0-8,0)	<0,001
	^b CPP-ACFP	3,00±0,8	3,00 (2,0-4,0)	
	^c NaF	2,38±0,5	2,00 (2,0-3,0)	
	^d Kontrol	0,25±0,5	0,00 (0,0-1,0)	
1. hafta	^e P ₁₁ -4	6,38±1,7	6,00 (5,0-10,0)	<0,001
	^f CPP-ACFP	4,13±1,1	4,00 (3,0-6,0)	
	^g NaF	3,38±0,5	3,00 (3,0-4,0)	
	^h Kontrol	1,13±1,0	1,50 (0,0-2,0)	
1. ay	^k P ₁₁ -4	6,88±2,0	6,50 (5,0-11,0)	<0,001
	^m CPP-ACFP	5,00±1,3	5,00 (3,0-7,0)	
	ⁿ NaF	3,63±0,7	3,50 (3,0-5,0)	
	^o Kontrol	1,38±1,2	2,00 (0,0-3,0)	

*Kruskal Wallis testi

Post hoc analizler 1. Gün: d-a; d-b; d-c; c-a; b-c, 1. Hafta: h-f; h-g; h-e; g-e, 1. Ay: o-k; o-m; o-n; n-k zaman dilimlerindeki değişimler anlamlıdır.



Şekil 4-5: DIAGNOdent değerlerinin gruplar arasında zamana bağlı değişimi.

4.2. μ CT Analizine İlişkin Bulgular

4.2.1. P₁₁-4 Grubu

P₁₁-4 grubunda, demineralize alanların ve ajan uygulanması sonrası 1.ayda oluşan remineralize alanların μ CT ile analizinde saptanan mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density: BMD) (g/cm³), hacim (mm³), alan (mm²), derinlik (x10⁻² mm) değerlerine ilişkin elde edilen bulgular ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4-6'da görülmektedir.

Tablo 4-6: P₁₁-4 grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi/ sonrası	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	(Min-Mak)	p*
BMD (g/cm³)	<i>Baseline</i>	25,28 $\pm$ 3,31	24,78	(21,53- 31,99)	<0,001^a
	Remineralizasyon	30,78 $\pm$ 3,94	31,26	(25,53- 35,82)	
Hacim (mm³)	<i>Baseline</i>	1,10 $\pm$,38	1,03	(0,61- 1,72)	0,012^b
	Remineralizasyon	0,33 $\pm$ 0,52	0,39	(0,55- 0,88)	
Alan (mm²)	<i>Baseline</i>	29,37 $\pm$ 3,44	28,67	(25,84- 35,16)	0,017^b
	Remineralizasyon	17,56 $\pm$ 8,96	17,43	(4,59- 34,57)	
Derinlik (x10⁻² mm)	<i>Baseline</i>	12,90 $\pm$ 1,25	12,80	(11,07- 14,64)	0,012^b
	Remineralizasyon	6,41 $\pm$ 1,21	6,31	(4,85- 8,17)	

^aBağımlı Gruplarda T Testi, ^bWilcoxon Testi

P₁₁-4 grubunda, remineralizasyon sonrası mineral yoğunluğuna (BMD) ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortalama: 30,78 $\pm$ 3,94) tedavi öncesi değere göre (ortalama:25,28 $\pm$ 3,31) anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (p<0,001).

P₁₁-4 grubunda, remineralizasyon sonrası çürük hacmine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca:0,39) tedavi öncesi değere göre (ortanca:1,03) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p:0,012).

P₁₁-4 grubunda, remineralizasyon sonrası çürük alanına ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortanca: 17,43) tedavi öncesi değere göre (ortanca: 28,67) anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (p:0,017).

P₁₁₋₄ grubunda, remineralizasyon sonrası çürük derinliğine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca: 6,31) tedavi öncesi değere göre (ortanca: 12,80) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p:0,012).

4.2.2. CPP-ACFP Grubu

CPP-ACFP grubunda, demineralize alanların ve ajan uygulanması sonrası 1. ayda oluşan remineralize alanların μ CT ile analizinde saptanan mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density: BMD) (g/cm^3), hacim (mm^3), alan (mm^2), derinlik ($\times 10^{-2}$ mm) değerlerine ilişkin elde edilen bulgular ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4-7’de görülmektedir.

Tablo 4-7: CPP-ACFP grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi/ sonrası	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min -Mak)	p*
BMD (g/cm^3)	<i>Baseline</i>	26,15 $\pm$ 2,75	26,59 (22,40- 29,47)	<0,001^a
	Remineralizasyon	28,33 $\pm$ 2,25	28,67 (25,14- 31,39)	
Hacim (mm^3)	<i>Baseline</i>	1,54 $\pm$ 0,42	1,52 (0,92- 2,11)	0,012^b
	Remineralizasyon	1,14 $\pm$ 0,38	1,25 (0,42- 1,54)	
Alan (mm^2)	<i>Baseline</i>	33,19 $\pm$ 2,66	33,08 (29,91- 37,74)	0,012^b
	Remineralizasyon	27,85 $\pm$ 3,90	26,68 (22,81- 33,40)	
Derinlik ($\times 10^{-2}$ mm)	<i>Baseline</i>	12,89 $\pm$ 1,66	13,40 (10,31- 14,90)	0,012^b
	Remineralizasyon	9,14 $\pm$ 1,93	8,84 (5,76- 11,78)	

^aBağımlı Gruplarda T Testi, ^bWilcoxon Testi

CPP-ACFP grubunda, remineralizasyon sonrası mineral yoğunluğuna (BMD) ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortalama:28,67 $\pm$ 2,45) tedavi öncesi değere göre (ortalama:25,63 $\pm$ 2,40) anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (p<0,001).

CPP-ACFP grubunda, remineralizasyon sonrası çürük hacmine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca:0,89) tedavi öncesi değere göre (ortanca:1,44) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p:0,012).

CPP-ACFP grubunda, remineralizasyon sonrası çürük alanına ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortanca:21,96) tedavi öncesi değere göre (ortanca:29,55) anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (p:0,012).

CPP-ACFP grubunda, remineralizasyon sonrası çürük derinliğine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca:8,05) tedavi öncesi değere göre (ortanca:12,24) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p:0,012).

4.2.3. NaF Grubu

NaF grubunda, demineralize alanların ve ajan uygulanması sonrası 1. ayda oluşan remineralize alanların μ CT ile analizinde saptanan mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density: BMD) (g/cm^3), hacim (mm^3), alan (mm^2), derinlik ($\times 10^{-2}$ mm) değerlerine ilişkin elde edilen bulgular ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4-8'de görülmektedir.

Tablo 4-8: NaF grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi/ sonrası	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)	p*
BMD (g/cm^3)	<i>Baseline</i>	26,15 $\pm$ 2,75	26,59 (22,40- 29,47)	<0,001^a
	Remineralizasyon	28,33 $\pm$ 2,25	28,67 (25,14- 31,39)	
Hacim (mm^3)	<i>Baseline</i>	1,54 $\pm$ 0,42	1,52 (0,92- 2,11)	0,012^b
	Remineralizasyon	1,14 $\pm$ 0,38	1,25 (0,42- 1,54)	
Alan (mm^2)	<i>Baseline</i>	33,19 $\pm$ 2,66	33,08 (29,91- 37,74)	0,012^b
	Remineralizasyon	27,85 $\pm$ 3,90	26,68 (22,81- 33,40)	
Derinlik ($\times 10^{-2}$ mm)	<i>Baseline</i>	12,89 $\pm$ 1,66	13,40 (10,31- 14,90)	0,012^b
	Remineralizasyon	9,14 $\pm$ 1,93	8,84 (5,76- 11,78)	

^aBağımlı Gruplarda T Testi, ^bWilcoxon Testi

NaF grubunda, remineralizasyon sonrası mineral yoğunluğuna (BMD) ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortalama: 28,33 $\pm$ 2,25) tedavi öncesi değere göre (ortalama:26,15 $\pm$ 2,75) anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (p<0,001).

NaF grubunda, remineralizasyon sonrası çürük hacmine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca:1,25) tedavi öncesi değere göre (ortanca:1,52) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p:0,012).

NaF grubunda, remineralizasyon sonrası çürük alanına ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortanca: 26,68) tedavi öncesi değere göre (ortanca:33,08) anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (p:0,012).

NaF grubunda, remineralizasyon sonrası çürük derinliğine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca:8,84) tedavi öncesi değere göre (ortanca:13,40) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p:0,012).

4.2.4. Kontrol Grubu

Kontrol grubunda, demineralize alanların ve ajan uygulanması sonrası 1.ayda oluşan remineralize alanların μ CT ile analizinde saptanan mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density: BMD) (g/cm^3), hacim (mm^3), alan (mm^2), derinlik ($\times 10^{-2}$ mm) değerlerine ilişkin elde edilen bulgular ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4-9'da görülmektedir.

Tablo 4-9: Kontrol grubunda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT analiz bulgularının karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi/ sonrası	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min -Mak)	p*
BMD (g/cm^3)	<i>Baseline</i>	18,57 $\pm$ 3,54	18,36 (14,16- 25,00)	0,005^a
	Remineralizasyon	18,66 $\pm$ 3,59	18,41 (14,17- 25,18)	
Hacim (mm^3)	<i>Baseline</i>	1,31 $\pm$ 0,33	1,42 (0,77- 1,78)	0,046^b
	Remineralizasyon	1,24 $\pm$ 0,31	1,34 (0,77- 1,70)	
Alan (mm^2)	<i>Baseline</i>	26,35 $\pm$ 6,56	25,01 (20,20- 41,03)	0,012^b
	Remineralizasyon	25,76 $\pm$ 6,91	24,68 (18,99- 40,98)	
Derinlik ($\times 10^{-2}$ mm)	<i>Baseline</i>	13,27 $\pm$ 0,51	13,10 (12,50- 14,04)	0,012^b
	Remineralizasyon	12,94 $\pm$ 0,48	12,89 (12,12- 13,81)	

^aBağımlı Gruplarda T Testi, ^bWilcoxon Testi

Kontrol grubunda, remineralizasyon sonrası mineral yoğunluğuna (BMD) ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortalama: $18,66 \pm 3,59$) tedavi öncesi değere göre (ortalama: $18,57 \pm 3,54$) anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($p:0,005$).

Kontrol grubunda, remineralizasyon sonrası çürük hacmine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca: 1,34) tedavi öncesi değere göre (ortanca: 1,42) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p:0,046$).

Kontrol grubunda, remineralizasyon sonrası çürük alanına ilişkin olarak saptanan μ CT değerinin (ortanca: 24,68) tedavi öncesi değere göre (ortanca: 25,01) anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p:0,012$).

Kontrol grubunda, remineralizasyon sonrası remineralizasyon sonrası çürük derinliğine ilişkin olarak elde edilen μ CT değerinin (ortanca: 12,89) tedavi öncesi değere göre (ortanca: 13,10) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p:0,012$).

4.2.5. Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT değerlerinde oluşan değişim miktarlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması

Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT değerlerinde meydana gelen değişim miktarlarına ilişkin bulgular ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 4-10, Şekil 4-6, Şekil 4-7, Şekil 4-8 ve Şekil 4-9’da görülmektedir.

Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT BMD değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı ($p < 0,001$). P_{11-4} , CPP-ACFP ve NaF gruplarındaki ortalama BMD değişim miktarının (sırasıyla ortalanca: 4,94; 2,83; 1,93) kontrol grubuna göre (ortalanca: 0,07) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla post hoc $p < 0,001$; $p:0,001$; $p:0,033$). P_{11-4} grubu ortalama BMD değişim miktarının (ortalanca: 4,94), NaF grubuna göre (ortalanca: 1,93) anlamlı derece yüksek olduğu saptandı ($p:0,008$). CPP-ACFP ile NaF ve P_{11-4} arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT çürük hacmi değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı ($p:0,001$). P_{11-4} , CPP-ACFP ve NaF gruplarındaki ortalama çürük hacmi değişim miktarının (sırasıyla ortalanca: -0,85; -0,54; -0,34) kontrol grubuna göre (ortalanca: -0,06) anlamlı derecede yüksek

olduğu saptandı (sırasıyla post hoc $p<0,001$; $p<0,001$; $p:0,023$). CPP-ACFP, NaF ve P₁₁-4 arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4-10: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT değerlerinde oluşan değişim miktarlarına ilişkin bulguların karşılaştırılması.

	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	(Min-Mak)	p
BMD (g/cm ³)	^a P ₁₁ -4	5,51 $\pm$ 2,34	4,94	(2,84) -(9,33)	<0,001^a
	^b CPP-ACFP	3,04 $\pm$ 0,74	2,83	(2,35) -(3,92)	
	^c NaF	2,18 $\pm$ 0,87	1,93	(1,21) -(3,51)	
	^d Kontrol	0,08 $\pm$ 0,06	0,07	(0,01) -(0,18)	
Hacim (mm ³)	^e P ₁₁ -4	-0,76 $\pm$ 0,46	-0,85	(-1,49) -(-,11)	0,001^a
	^f CPP-ACFP	-0,66 $\pm$ 0,40	-0,54	(-1,58) -(-,34)	
	^g NaF	-0,40 $\pm$ 0,26	-0,34	(-,92) -(-,07)	
	^h Kontrol	-0,07 $\pm$ 0,08	-0,06	(-,23) -(0,01)	
Alan (mm²)	^k P ₁₁ -4	-11,80 $\pm$ 8,53	-13,45	(-21,76) -(7,07)	<0,001^b
	^m CPP-ACFP	-7,76 $\pm$ 1,23	-8,20	(-9,00) -(-5,65)	
	ⁿ NaF	-5,34 $\pm$ 2,14	-6,00	(-7,78) -(-2,28)	
	^o Kontrol	-0,59 $\pm$ 0,44	-0,38	(-1,21) -(-,05)	
Derinlik (x10 ⁻² mm)	^r P ₁₁ -4	-6,49 $\pm$ 1,38	-6,46	(-8,99) -(-4,37)	<0,001^b
	^s CPP-ACFP	-4,87 $\pm$ 1,35	-4,42	(-7,16) -(-3,32)	
	^y NaF	-3,75 $\pm$ 1,13	-3,90	(-5,14) -(-2,05)	
	^z Kontrol	-0,32 $\pm$ 0,19	-0,30	(-,64) -(-,05)	

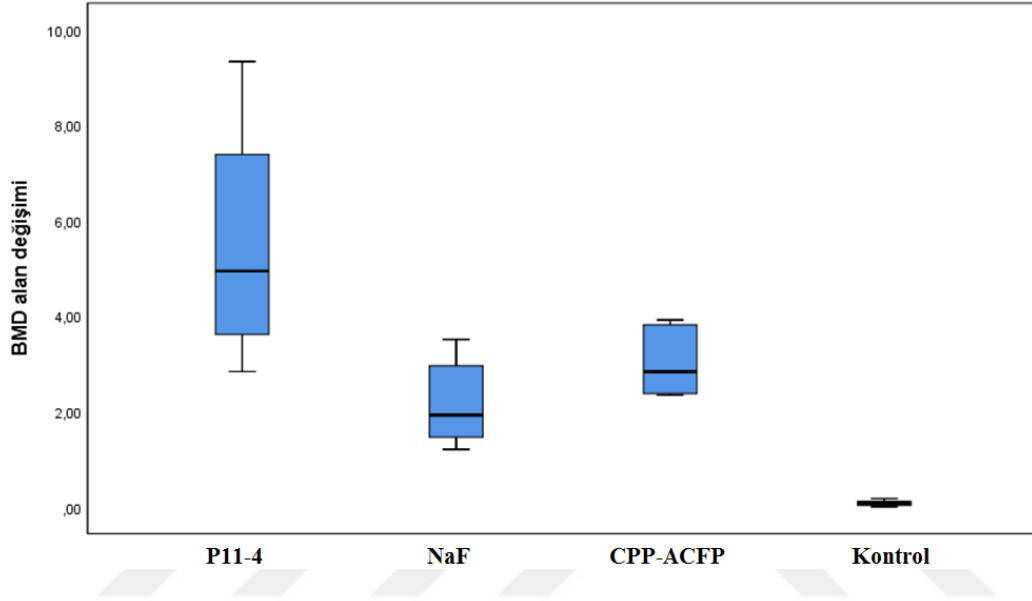
^aKruskal Wallis testi, ^bANOVA testi

Post hoc analizler BMD: d-a; d-b; d-c; a-c; Hacim: e-h; g-h; f-h; Alan: o-n; o-m; o-k; Derinlik: z-y; z-s; z-r; r-y gruplar arasındaki değişimler anlamlıdır.

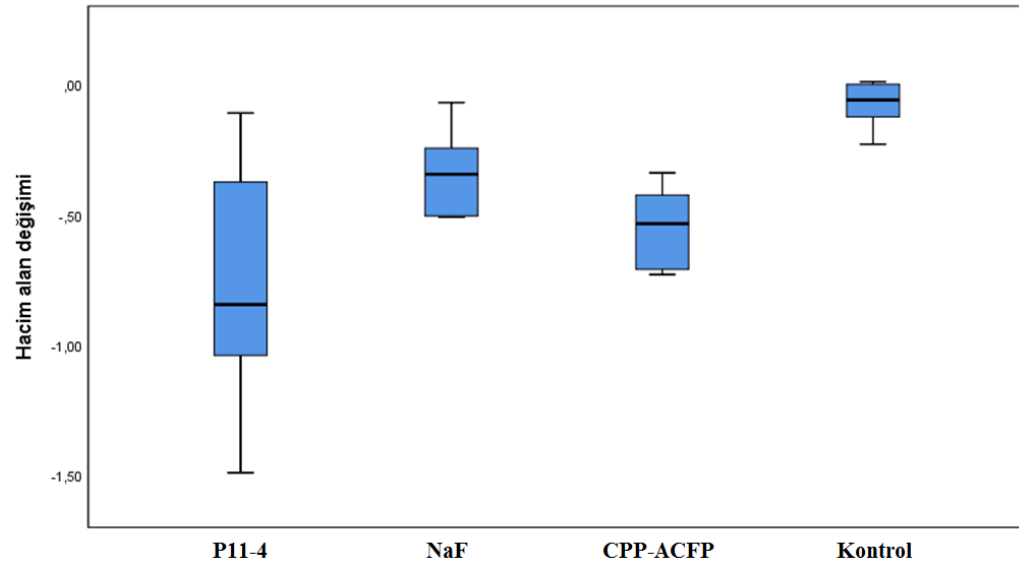
Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT çürük alanı değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0,001$). P₁₁-4, CPP-ACFP ve NaF gruplarındaki ortalama çürük alan değişim miktarının (sırasıyla ortalama: -11,80 $\pm$ 8,53; -7,76 $\pm$ 1,23; -5,34 $\pm$ 2,14) kontrol grubuna göre (ortalama:-0,59 $\pm$ 0,44) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla post hoc $p:0,044$; $p<0,001$; $p:0,002$). CPP-ACFP, NaF ve P₁₁-4 arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT çürük derinliği değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı ($p<0,001$). P₁₁-4, CPP-

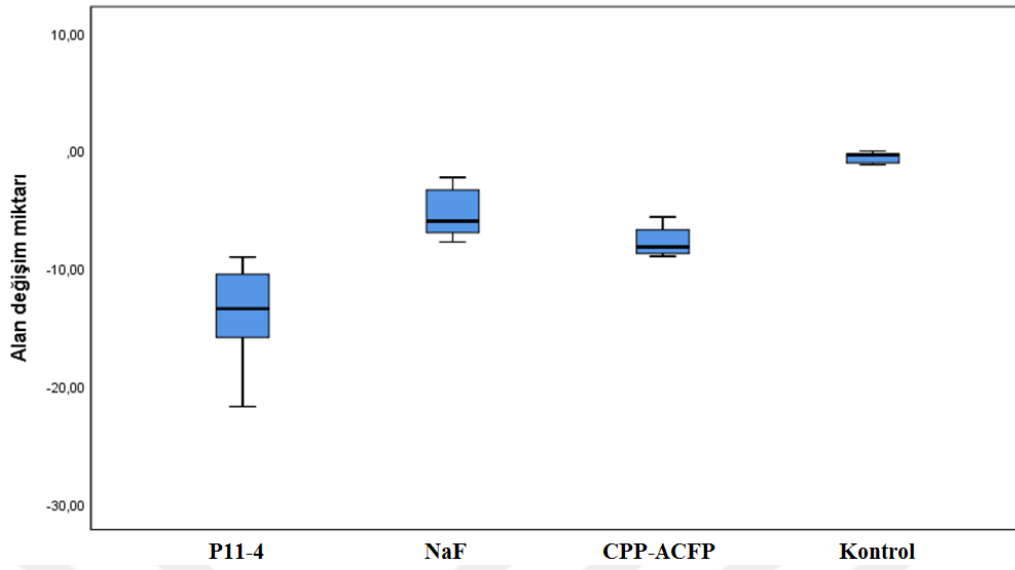
ACFP ve NaF gruplarındaki ortalama çürük derinliği değişim miktarının (sırasıyla ortalama: $-6,49 \pm 1,38$; $-4,87 \pm 1,35$; $-3,75 \pm 1,13$) kontrol grubuna göre (ortalama: $-0,32 \pm 0,19$) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). P₁₁₋₄ grubu ortalama çürük derinliği değişim miktarı (ortalama: $-6,49 \pm 1,38$), NaF grubuna göre (ortalama: $-3,75 \pm 1,13$) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p: 0,004$). CPP-ACFP ile NaF ve P₁₁₋₄ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).



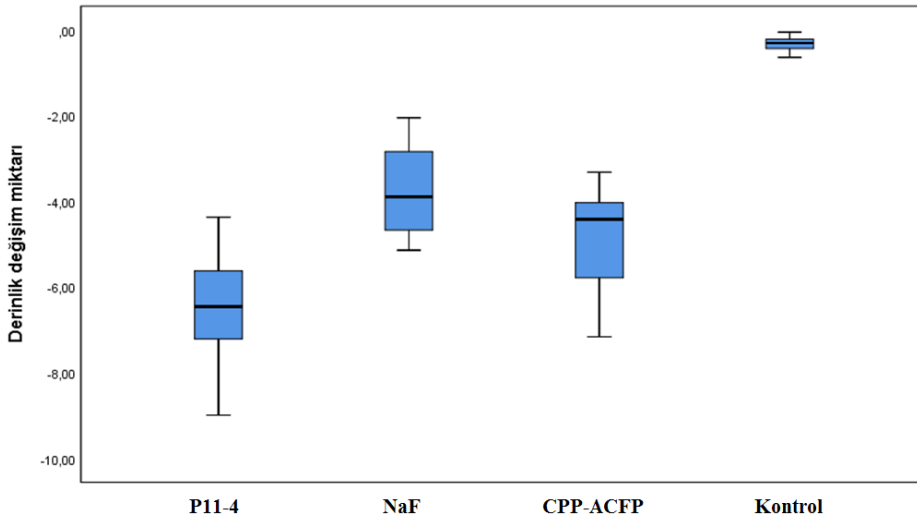
Şekil 4-6: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT BMD değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.



Şekil 4-7: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT hacim değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.



Şekil 4-8: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT alan değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.



Şekil 4-9: Gruplarda remineralizasyon öncesi ve sonrası μ CT derinlik değerlerinde saptanan değişim miktarlarının değerlendirilmesi.

4.3. DIAGNOdent Değerlerindeki Değişimlerin, BMD ve Çürük Derinliği ile Korelasyonu

DIAGNOdent ile tedavi öncesi ve remineralizasyon sonrası 1. ayda elde edilen floresans değerleri değişim miktarı ile μ CT BMD ve çürük derinliği değişimi değerleri arasındaki korelasyona ilişkin bulgular Tablo 4-11’de görülmektedir.

Remineralizasyon sonrası 1. ayda elde edilen DIAGNOdent floresans değerleri ile μ CT çürük derinliği değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r:0,479$ $p:0,006$).

Tablo 4-11: Remineralizasyon sonrası 1. ay floresans değerler ile BMD ve çürük derinliği arasındaki korelasyonun incelenmesi.

	BMD (g/cm ³)		Derinlik (x10 ⁻² mm)	
	r	p	r	p
Remineralizasyon sonrası 1. ay floresans değer	-0,260	0,151	0,479	0,006

Spearman Korelasyon Testi

BMD ve çürük derinliği değerlerinin korelasyonuna ilişkin bulgular Tablo 4-12’de görülmektedir. Remineralizasyon sonrası 1. ayda BMD ile çürük derinliği arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r:-0,527$ $p:0,002$).

Tablo 4-12: BMD ve çürük derinliği arasındaki korelasyonun incelenmesi.

	Derinlik (x10 ⁻² mm)	
	r	p
BMD (g/cm³)	-0,527	0,002

Spearman Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Başlangıç mine çürüklerinin geleneksel restoratif yöntemler yerine biyolojik ve terapötik amaçlı girişimsel olmayan yaklaşımlar ile tedavi edilmesi, kaviteleşmemiş çürük lezyonlarının remineralize edilerek diş yapısının güçlendirilmesi günümüz koruyucu dişhekimliğinde büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, çocuk dişhekimliğinde başlangıç mine çürüklerinin modern tanı yöntemleri ile erken dönemde saptanarak etkin remineralizasyon ajanları ile tedavi edilmesi ve dişlerde sert doku kaybının önlenmesinin gerçekleştirilmesi gerekli yaklaşımlar olarak vurgulanmaktadır.

Erken dönemde minede meydana gelen çürük lezyonlarının doğru olarak teşhis edilebilmesi, lezyonun iyileştirilmesinde kullanılan remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin artırılmasına ilişkin önemli faktörlerden biri olarak bildirilmektedir. Remineralizasyon tedavilerinin gerçekleştirilebildiği mine başlangıç çürüklerinin kaviteleşmeden önce saptanmasında ise geliştirilmiş tanı yöntemlerinin yararının yüksek olduğu belirtilmektedir (Rao ve Malhotra 2011). Günümüzde teknolojinin de gelişmesiyle birlikte geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek güvenilirliği olduğu kanıtlanmış çeşitli çürük tanı yöntemlerinin geliştirildiği görülmektedir. Ultrasonik sistemler, elektronik ileti prensibine dayanan çürük monitörleri, transilluminasyon ve lazer floresans prensibine dayanan sistemler gibi ileri çürük teşhis yöntemleri kullanılarak çürük lezyonu henüz başlangıç aşamasındayken saptanabilmekte; lezyon derinliği, şiddeti ve lezyonun mineral durumu niceliksel veya yarı niceliksel olarak belirlenebilmektedir (Pretty 2006; Korkut ve ark. 2011; Gomez 2015). Bu sistemlerin yanı sıra bilgisayarlı tomografi tekniğinin diş hekimliği araştırmaları amacıyla uyarlanmış şekli olan μ CT ise günümüzde in vitro çalışmalarda en çok kullanılan yöntemlerden biri olarak bildirilmektedir (Özkan ve ark. 2015).

Remineralizasyon etkinliğinin artırılması amacıyla kullanılan ajanların ve yöntemlerin geliştirilmesine yönelik yapılan çalışmalar, modern teknolojinin sağladığı olanakların artması ile birlikte hız kazanmıştır (Featherstone ve Doméjean 2012). Bir remineralizasyon ajanında bulunması gereken bazı özellikler; diş yüzeyi altına diffüze olarak kalsiyum ve fosfat serbestlemek, asidik pH düzeyinde etkili olmak, tükürüğün remineralizasyon içeriğini arttırmak olarak belirtilmektedir (Rethman ve ark. 2011).

Başlangıç mine çürüğü lezyonlarının remineralizasyonu amacı ile günümüzde florid, CPP-ACP ve CPP-ACFP gibi çeşitli ajanların sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Yüksek konsantrasyonlu florid preparatlarının uygulanması ile fluroid iyonu, oral pH düştüğü zaman salınarak ve demineralizasyon ataklarından sonra remineralizasyonu en üst düzeye çıkararak diş yüzeyinde bir kalsiyum fluroid rezervi oluşturduğu bildirilmektedir (Llena ve ark. 2015). Bu amaçla vernik şeklinde preparatlar kullanılmakta ve antikaryojenik bir ajan olan sodyum florid içeren verniklerin ise etkili sonuçlar oluşturduğu belirtilmektedir. %5'lik sodyum florid (22.600 ppm) içeriği ile altın standart olarak kabul edilen Duraphat verniğin, hem yüzey altı hem de düz yüzey başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmektedir (Cardoso ve ark. 2014). Florid, diş dokularının çürüğe karşı daha dayanıklı olmasının yanı sıra mine direncini arttırarak, maturasyonu hızlandırarak ve antimikrobiyal etkisi ile remineralizasyona katkı sağlamaktadır (Naveena ve ark. 2014). Geçmişte kalsiyum florid oluşumu, uygulamadan hemen sonra mine yüzeyinden kolayca çözünbildiği için istenmeyen bir ara form olarak düşünülmüştür. Ancak 1980'li yıllardan sonra yapılan sayısız çalışma sonucunda, kalsiyum floridin nötr pH'ta pelikül proteinleri ve sekonder fosfat tarafından stabilize edildiği kanıtlanmıştır. Düşük pH koşullarında çözünen kalsiyum florid rezervuar görevi görmekte ve bu özelliği sayesinde florid içerikli vernikler yüksek çürük riskine sahip bireylerde çürük önlenmesi amacıyla kullanılan en etkili preparatlardan biri olarak kabul edilmekte; günümüzde ise bu amaçla en sık sodyum florid içerikli vernikler kullanılmaktadır (Seppä 2004).

Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda floride alternatif ajanların araştırılması ise günümüzde hız kazanmıştır. Floridin tüm avantajlarına rağmen ideal bir remineralizasyon sisteminin daha kapsamlı yüzeyaltı remineralizasyonunu sağlayabilmesi için yalnızca florid değil, aynı zamanda biyoyararlanımı yüksek kalsiyum ve fosfat içermesi gerektirdiği de vurgulanmaktadır (Llena ve ark. 2015). Başlangıç lezyonlarına yüksek konsantrasyonlu florid uygulanması en etkili yöntem gibi düşünülse de, bu işlem lezyonun en üst tabakasında hızlı bir mineral birikimini indükleyerek alt tabakaların tam iyileşememesine neden olmaktadır (Bishara ve Ostby 2008). Son yıllarda minenin başlangıç çürük lezyonlarının tedavisine yönelik çalışmalarda, topikal floridlerin yanı sıra değişik formülasyonlarda kalsiyum ve fosfat içeren ajanların remineralizasyon kapasitesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bir süt protein

türevi olan CPP-ACP kompleksi, biyoyararlanımı yüksek kalsiyum ve fosfat iyonu içermektedir. Antikaryojenik özelliklere sahip olan bu kompleks topikal olarak uygulandığında, ACP'nin plak içine ve diş dış yüzeylerine diffüze olmasıyla mine demineralizasyonunu azaltmakta, serbest kalsiyum ve fosfat iyon aktiviteleri tamponlanıp, diş yüzeyinde aşırı doymuş bir kalsiyum-fosfat tabakası oluşturarak remineralizasyonu teşvik etmektedir (Li ve ark. 2014). Bu özelliklerine ek olarak diş kaynaklardan alınan florid iyonları ile birlikte pelikül ve plağa bağlanarak uzun süre salınım yapabilmektedir. CPP-ACP'nin içerdiği kalsiyum ve fosfat iyonlarının biyoyararlanımının yüksek oluşu ile bu iyonların demineralize mineye derin difüzyonu ve lezyonun yüzeyaltı kısımlarında yüksek konsantrasyonda iyon salınımına olanak sağlamaktadır. Son zamanlarda kalsiyum fosfat içerikli ajanların formülasyonuna, remineralizasyon kapasitesini arttırmak için sinerjik etki sağlayan fluroid eklendiği görülmektedir. CPP-ACFP'nin, hem geleneksel florid içerikli verniklere ve diş macunlarına hem de CPP-ACP'ye karşı üstün bir remineralizasyon özelliği gösterdiği düşünülmektedir (Naveena ve ark. 2014; Ekambaram ve ark. 2017). Ancak literatürler incelendiğinde kalsiyum fosfat bazlı topikal florid verniklerinin, ilave bir kalsiyum-fosfat kompleksi olmaksızın geleneksel topikal florid sistemleriyle remineralizasyon potansiyellerinin karşılaştırıldığı çalışma sayısının yetersiz olduğu ifade edilmektedir (Ekambaram ve ark. 2017).

Son yıllarda ise ideal bir mine remineralizasyon ajanının, hidroksiapatit oluşumunu taklit edebilmesi, mine matriks proteinlerine benzer kristallerin düzenlenmesine yardımcı olabilen bir peptid iskele yapısı (peptide scaffold; PS) oluşturabilmesi özelliklerine sahip olmasının gerekliliği ve avantajları vurgulanmaktadır. PS'lerin minenin başlangıç lezyonlarında kullanımı düşüncesi ile biyomimetik yaklaşımın mine remineralizasyonunda önem kazandığı dikkati çekmektedir (Kirkham ve ark. 2002). Remineralizasyon ajanı içeriğindeki PS'lerin demineralize dokuya nüfuz edebilmesi ve doku rejenerasyonuna uygun olarak lezyon gövdesinde kendiliğinden oluşabilmesi nedeniyle PS içerikli remineralizasyon ajanlarının kullanımı günümüzde büyük önem taşımaktadır (Silvertown ve ark. 2017).

Belirli çevresel etkenlerin tetiklemeyle hiyerarşik düzende kendiliğinden birleşen oligomerik β yaprak yapısındaki PS, potansiyel olarak önemli rolü olan bir biyopolimer jenerasyon olarak tanımlanmaktadır. Biyomimetik nano yapıli iskele olma

potansiyeli nedeni ile PS teknolojisine ilişkin materyallerin ve yöntemlerin farklı medikal ve dental klinik yaklaşımlarda gelecekte başarı ile uygulanabilmesi, diğer kullanılan ajanlar ile etkinliğinin güncel tanı yöntemleri kullanılarak karşılaştırılabilmesi için in vitro ve in vivo çalışmalara gereksinimin yüksek olduğu görülmektedir (Kirkham ve ark. 2002).

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada, biyomimetik bir peptit olan P₁₁-4 esaslı remineralizasyon ajanı olan Curodont Repair'in yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin CPP-ACFP içerikli MI vernik ve sodyum florid içerikli Duraphat vernik ajanlar ile karşılaştırılmalı olarak DIAGNOdent ve μ CT cihazları kullanılarak sürekli dişlerde in vitro koşullarda değerlendirilmesi amaçlandı.

Remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin değerlendirildiği in vitro çalışmalarda, ajan uygulaması yapılan yüzeyin özelliği çalışmanın sağlıklı sonuç vermesi açısından önem taşımaktadır.

Dişler sürmeden önce mine dokusunun mineralizasyonu büyük ölçüde gerçekleşmiş olmasına rağmen tamamlanmamıştır. Mine dokusu hacimce yaklaşık %13 lipid, protein ve su içermektedir. Dişler sürdükten sonra, belirli bir süre tükürük ve plaktan iyon geçişleri nedeniyle mine dokusunda mineral çökmesi devam ederek mine dokusunun mineral içeriği değişir. Tükürük ve plakta bulunan iyon ve mineraller mine dış yüzeyine penetre olur ve daha geniş kristallere sahip hidroksiapatitler meydana getirir; bu şekilde, karbonattan zengin hidroksiapatitlerin yerini aside daha dirençli hidroksiapatitler almış olur. Tüm bu değişimler mine dış tabakasının 10-30 μ m derinliğe kadar olan kısmında gerçekleşir. Bu evre, “mine dokusunun sürme sonrası olgunlaşma evresi” olarak tanımlanır (Imanishi ve Nishine 1983; Thylstrup ve Fejerskov 1994).

Sürme sonrası olgunlaşma evresinde oral mikroorganizma kaynaklı proteinler ve lipidler, tükürük, plak ve oral flora kaynaklı eksojen serum albüminleri minenin organik yapısına katılır. Oklüzyona ulaşana kadar geçen süreçte dişlerin henüz olgunlaşmamış mine yüzeyleri, geçirdikleri sayısız remineralizasyon ve demineralizasyon döngüleri nedeniyle çürük lezyonu açısından riskli kabul edilmektedir. Çevresel koşullar, floride maruz kalma ve ağız hijyeni gibi faktörler bu süreci etkilemektedir (Thylstrup ve Fejerskov 1994; Avery 2002). Minenin sürme sonrası olgunlaşma evresi ile çürük lezyon sıklığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar, sürme sonrası geçen süre ile

çürük sıklığının paralel olarak azaldığını belirtmektedir (Imanishi ve Nishine 1983; Kotsanos ve Darling 1991).

Sürmüş dişlerin yapısındaki mine dokusunun %85'ini prizmalar halinde düzenlenmiş hidroksiapatit ve fluoroapatit kristalleri oluşturmaktadır. Ağız ortamıyla ilişki içindeki bu yüzeylerde, florid alımına bağlı olarak, pH'nın 4,5-5,5 olduğu karyojenik koşullar altında hidroksiapatit kristallerinin çözündüğü ve yüzeyde fluoroapatit kristalleri birikerek oluşan yüzey altı lezyona direnç gösterdiği belirtilmektedir (Buzalaf ve ark. 2010). Buna ek olarak klinik koşullarda minenin pürüzsüz yüzeyinde meydana gelmiş erken çürük lezyonunun en dış histolojik tabakası olarak bulunan yüzeyel tabakanın oluşumunun, tükürükte bulunan florid ve proteinler gibi demineralizasyon inhibitörlerinin varlığından kaynaklanabildiği bildirilmiştir (Yu ve ark. 2017). Bu çalışmada ağız ortamıyla ilişkisi bulunmayan gömük dişlerin kullanımı ile sürme sonrası olgunlaşma evresindeki demineralizasyon ve remineralizasyon ataklarına maruz kalarak mineral içeriği değişmemiş, benzer mineral kompozisyonuna sahip mine örneklerinin elde edilmesi amaçlandı. Kullanılan diş örneklerinin mine dokusundaki maturasyon derecelerinin farklılıklar gösterebileceği düşünülerek bu farklılıkları en aza indirmek için gönüllü bireylerin yaş aralığı kısıtlı tutuldu. Bu nedenlerle, çalışma kök gelişimi tamamlanmış, gömük üçüncü büyük azı dişlerinde gerçekleştirildi.

İn vitro koşullarda başlangıç mine çürüğü oluşturularak remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin incelendiği birçok çalışmada, her bir deney grubunda 5-10 adet olmak üzere 3. büyük azı dişlerinin kullanıldığı görülmektedir (Rahiotis ve Vougiouklakis 2007; Kumar ve ark. 2008; Mohd Said ve ark. 2017). Bu çalışmada da her bir deney grubunda 4'er adet olmak üzere, bukkal ve lingual yüzeylerin kullanıldığı (n=8), yaşları 25-30 arası değişen bireylerden çekilen ve gömük olan toplam 16 adet üçüncü büyük azı dişi kullanıldı.

Çekilmiş dişlerin kullanıldığı çalışmalarda, deneyin yapılacağı zamana kadar dişlerin dehidrate olmasını önlemek için çeşitli solüsyonlar kullanılmıştır. Salin solüsyonu, distile su ve deiyonize su çalışmalarda en sık tercih edilen solüsyonlardır. Solüsyonlar beklenen süre içerisinde diş dokularına nüfuz ederek çalışma sonuçlarında istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Aydın ve ark., bu durumun önlenmesi için deiyonize suyun tercih edilmesini önermişlerdir (Aydın ve ark. 2015). Mikroorganizma

üremesini engellemek için saklama solüsyonlara sodyum hipoklorid, formol ve timol gibi kimyasallar eklenerek kullanılması gerekmektedir. %0.1'lik timol içeren saklama solüsyonunun, yapay çürük lezyonu oluşturulan bölgenin histolojik kestilerinde yıkım meydana getirmediği ve antimikrobiyal etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Fejerskov ve Ellwood 2003). Aynı zamanda iki ay süresince timol solüsyonunda bekleyen dişlerin mekanik özelliklerinde bir değişikliğin olmadığını belirtilmiştir (Aydın ve ark. 2015). Bu bilgiler ışığında çalışmada kullanılan çekilmiş dişler deney zamanına kadar (iki aydan uzun olmayacak şekilde), % 0.1 timol içeren deiyonize suda bekletildi.

Bazı araştırmacılar, yapay çürük oluşturularak remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde mine yüzeyinin aşındırılabilirliğini ya da herhangi bir hazırlık yapılmadan anatomik dokunun korunabileceğini belirtmektedirler. Düz yüzey elde edilerek oluşturulan mine yüzeylerinde yaklaşık 150 nm'lik aşındırma yapılmakta ve çürüğe daha dirençli olan aprizmatik mine tabakası kaldırılmaktadır (Ten Cate ve Dujisters 1983). Bu çalışmada ise ağız ortamını daha gerçekçi taklit edebilmek adına aprizmatik mine tabakası korunarak standart bir yüzey altı mine lezyonu oluşturulması hedeflendi.

Farklı remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin değerlendirildiği in vitro çalışmalarda başlangıç mine çürüğü lezyonlarının oluşturulması amacıyla ağız ortamının taklit edilmeye çalışıldığı çeşitli demineralizasyon sistemleri mevcuttur. Bu amaçla kullanılan modellerden biri çürük yapıcı bakterilerin fermentasyon sonucu oluşturdukları organik asitlerin kullanıldığı bakteriyolojik yöntemdir; diğeri ise in vitro çürük modellerinin en basiti olan asit tamponlarının kullanıldığı kimyasal yöntemdir. Kimyasal modelde demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları kullanılarak yapay başlangıç mine çürüğü oluşturulmaktadır. Bu süreç, diş örneklerinin sırasıyla demineralize ve remineralize edici solüsyonlara belirli sürelerde maruz bırakılması sonucunda, mine yüzeyi ile kullanılan çözeltiler arasındaki mineral akışına bağlı olarak meydana gelmektedir (Buzalaf ve ark. 2010).

Demineralizasyon modellerinde genellikle sağlıklı diş yüzeyleri substrat olarak kullanılmaktadır; ancak daha fazla demineralizasyonun elde edilmesi amacıyla yapay çürük lezyonu bulunan dişler de substrat olarak kullanılabilir. Kimyasal olarak oluşturulan in vitro çürük modellerinden biri olan demineralizasyon aşamasında kullanılan düşük pH'lı asit tamponları sayesinde yapay çürük oluşumu

gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla en yaygın kullanılan asit-tampon çözeltileri laktik asit ve asetat asittir. İnorganik asitlere kıyasla doğal çürük yapısına benzer başlangıç lezyonu oluşturmakta daha başarılı olan bu model, in vitro olarak remineralizasyon ajanların etkinliklerinin değerlendirilmesinde güvenilir olmasına rağmen üç temel noktada mekanik açıdan kısıtlılığa sahiptir; kompleks ve çeşitli ağız içi durumların taklit edilememesi, tükürük hacmi ve kompozisyonunun diş yüzey alanına etkisinin devre dışı kalması ve 100-250 µm'lik derinliğe sahip bir lezyonun oluşması klinik olarak 12 ay sürebilmekteyken bu modelde birkaç gün gibi kısa bir süre içinde meydana gelmesi (Buzalaf ve ark. 2010; Advani ve ark. 2014; Yu ve ark. 2017). Ancak hızlı bir yöntem olması, ekipman hazırlıklarının kolay olması, uygulama süresinin kolay kontrol edilebilir oluşu, demineralizasyon solüsyonunun asitliğinin ve sıcaklığının ayarlanabilir olması gibi avantajları nedeniyle birçok araştırmacı tarafından tercih edilmektedir. Kimyasal modelin kullanıldığı in vitro çalışmaların çoğunda, minede yüzey altı demineralizasyon oluşturmak için kararlı bir pH değeri olan tek bir çözelti kullanıldığı ve diş örneklerinin, pH'ı 4,4-5,0 arasında olan bu çözeltilerde 16 saat ile 28 gün arasında değişen sürelerde bekletildiği belirtilmiştir (Buzalaf ve ark. 2010; Yu ve ark. 2017).

Remineralizasyon modelinde ise yapay çürük lezyonu bulunan diş yüzeyleri substrat olarak kullanılmaktadır. Bu aşama sonunda, ajanlar ile uygulanan tedavinin sonucunda lezyonlardaki mineral kazanımı ölçülmektedir (Buzalaf ve ark. 2010). Bu iki modelin kullanımı, demineralizasyon solüsyonu ile yapay başlangıç mine çürüğü oluşturulmuş yüzeylere tedavi edici ajanlarının uygulanmasının ardından örneklerin remineralizasyon solüsyonuna maruz bırakılması şeklindedir. Bu uygulama, mineralize diş dokusunun çürük oluşumuna karşı iç direncine katkıda bulunan faktörlerin etkinliği, remineralize edici ajanların lezyon üzerindeki iyon kinetiği, diş dokularının aside karşı dirençlerinin araştırılması ve analiz edilmesine olanak sağlamaktadır (White 1995).

Kullanılan örnek dişlerin demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarına maruz bırakılma şekilleri ve süreleri çalışmanın niteliğine göre değişiklik gösterebilmektedir. Demineralizasyon ve remineralizasyonun dinamik döngülerini taklit edebilmek amacıyla en sık kullanılan yöntemlerden biri pH siklusudur. Ancak bu yöntem, genellikle diş macunu gibi topikal ajanların belirli aralıklarla tekrarlayan uygulamalarının yapılacağı zamanlarda ve ağız ortamındaki asit atakları ile tükürüğün

remineralize edici etkisinin taklit edilmesi gerektiği durumlarda kullanılmaktadır. Bu yöntemde basit demineralizasyon modeline benzer olarak, diş örneklerinin yapay çürük oluşumundan sonra asidik ve süpersatüre tampon solüsyonlarında dönüşümlü olarak bekletilmesi şeklinde uygulanır. pH siklusunda kullanılan demineralizasyon solüsyonu, yapay başlangıç çürüğü oluştururken kullanılan çözeltilere benzer olarak asetat asit veya laktik asit gibi organik asitler içermekte; remineralizasyon solüsyonu ise tükürük kompozisyonuna benzer şekilde kalsiyum ve fosfat (bazen florid) içermektedir. Diş örnekleri gün içerisinde hem demineralizasyon (3 saat, 6 saat, 17 saat/gün) hem de remineralizasyon (3 saat, 6 saat, 17 saat/gün) solüsyonunda bekletilmektedir. pH siklus modelinin kullanımı yaygın olmakla birlikte; uygulanan farklı ajanlarda aynı etken maddenin doz-yanıt ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda ve ortodontik braket etrafında oluşan başlangıç çürükleri gibi in vivo yüksek çürük riskinin taklit edilmesi gereken durumlarda daha çok tercih edildiği belirtilmiştir (Buzalaf ve ark. 2010).

Yapılan araştırmalar incelendiğinde kullanılan çözeltilerin, içinde bekletme süresi ve iyon konsantrasyonlarının çalışmanın odağına göre değiştiği belirtilmiştir. Eğer odak, uygulanan ajanların remineralizasyon etkinliklerinin üzerinde yoğunlaşmış ise örneklerin remineralizasyon solüsyonunda daha uzun süre tutulması, çözeltinin daha yüksek pH'a sahip olması, çözelti konsantrasyonu ve pH'ının değişmeden kalması gerektiği ileri sürülmüştür (Buzalaf ve ark. 2010). Bu bilgiye paralel olarak, tek seferlik remineralizasyon ajanı uygulamasını takiben yapay başlangıç çürüğü bulunan örnek dişlerdeki remineralizasyon etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, demineralizasyon aşamasından sonra ajan uygulamasının yapıldığı ve örneklerin analiz zamanına kadar remineralizasyon solüsyonunda bekletildiği görülmektedir (Jayarajan ve ark. 2011; Jablonski-Momeni ve Heinzl-Gutenbrunner 2014; Savas, Kavrik ve ark. 2016; Savas, Kucukyilmaz ve ark. 2016; Kamath ve ark. 2017; Kind ve ark. 2017). Bu uygulama şeklinin zamana bağlı değişimlerin incelendiği ve ajan uygulamasının tek sefer yapıldığı durumlarda kullanılabildiği görülmektedir (Jablonski-Momeni ve Heinzl-Gutenbrunner 2014; Savas, Kavrik ve ark. 2016).

Bu çalışmada, deney örneklerinde 3x3 mm'lik yapay çürük alanı oluşturularak, uygulanan remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin araştırılması amaçlandı. Demineralizasyon amacıyla Oliveira ve ark.'nın çalışmalarında kullandıkları pH: 4,3 olan ve asetat asit içeren bir çözelti hazırlandı; sağlıklı diş örnekleri bu çözelti içerisinde

72 saat bekletildi (Oliveira ve ark. 2016). Yapay başlangıç çürüğü meydana gelen mine yüzeylerine remineralizasyon ajanlarının tek sefer uygulanmasının ardından örnekler tükürüğün tamponlama kapasitesi taklit etmek amacı ile 30 gün süresince remineralizasyon solüsyonuna konuldu. Remineralizasyon amacıyla Almqvist ve Lagerlof'un çalışmalarında kullandıkları pH'ı 7 olan ve florid iyonu içermeyen yapay tükürük çözeltisi hazırlandı (Almqvist ve Lagerlof 1993). Her iki çözelti de Buzalaf ve ark.'nın (Buzalaf ve ark. 2010) çalışmasında vurgulandığı gibi iyon konsantrasyonu ve pH'ın değişmemesi amacıyla periyodik olarak yenilendi.

Wierichs ve ark.'nın, in vitro olarak oluşturulmuş iki farklı çürük lezyonunun derinliğini karşılaştırdığı çalışmalarında, 100-150 µm değerleri arasındaki lezyonları 'subklinik' mine çürüğü olarak değerlendirmişlerdir. Yapılan analizler sonucunda başlangıç çürük oluşum süresince, florid başta olmak üzere uygulanan remineralizasyon ajanlarının çürük önleyici etkisinin lezyonun dış 150-200 µm derinliğe kadar ulaştığını belirtmişlerdir (Wierichs ve ark. 2016). Bu çalışmada da demineralizasyon aşamasından sonra yapılan µCT analizleri sonucunda, örneklerdeki yapay başlangıç mine çürüğü derinliğinin ortalama olarak 120-132 µm değerleri arasında olduğu belirlendi. Wierichs ve ark.'nın (Wierichs ve ark. 2016) belirttikleri gibi ulaşılan bu lezyon derinliğinin yüzeyaltı mine çürüğü olarak tanımlanmasına ve uygulanan ajanların etkinliklerinin doğru bir şekilde araştırılmasına olanak sağlayacak nicelikte oluşturulduğu görüldü.

Remineralizasyon prosedürünün en güncel tanımı olarak "biyomimetik remineralizasyon" kavramının önem kazanması üzerine bu amaçla spontan olarak kendiliğinden organize olabilen peptid moleküllerin kullanıldığı görülmektedir. Kendiliğinden organize olabilen bir oligopeptid olan P₁₁₋₄ molekülü, diş sert dokularına derin difüzyon olanağı tanıyarak minenin yüzeyaltı lezyonlarında biyomimetik remineralizasyonu desteklemek için tasarlanmıştır. P₁₁₋₄, üç boyutlu sert doku matriksi oluşturarak büyük lif yapılar şeklinde kendi kendine bir araya gelebilen ve 11 aminoasitten oluşan küçük bir moleküldür. Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde monomerik P₁₁₋₄ uygulanması sonrası bu peptid lezyon gövdesine yayılır ve kendiliğinden organize olarak β-tabaka agregatları adını alan bir jel kıvamına dönüşür. Bu bölgedeki jel yapı organize olmaya devam ederek bir üç boyutlu fiber matriksine dönüşür. Bu şekilde, P₁₁₋₄ peptidi, oluşturduğu lifli iskele yapısı sayesinde kalsiyum

fosfat depozisyonu için uygun yüzey alanını arttırmakta ve tükürük tarafından yönetilen doğal remineralizasyon sürecine katkı sağlamaktadır (Wierichs ve ark. 2017; Schlee ve ark. 2018).

Başlangıç mine çürükleri üzerindeki remineralizasyon ajanlarının remineralize edici etkilerinin in vitro olarak incelendiği ve farklı ajanların etkinliklerinin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunduğu görülmektedir. Ancak biomimetik remineralizasyon oluşturan P₁₁-4 ile yapılan çalışmaların az sayıda olduğu; P₁₁-4'ün etkinliğinin NaF ve CPP-ACFP içerikli farklı remineralizasyon ajanları ile kıyaslandığı çalışmaların ise gerçekleştirilmemiş olması nedeniyle, bu çalışmada kendiliğinden birleşen bir peptid olan P₁₁-4 içerikli Curodont Repair, %5 NaF ile CPP-ACP içerikli MI Varnish™ ve %5 NaF içerikli Duraphat Varnish® ajanları kullanıldı.

Klinik ortamda remineralizasyon ajanlarının tek seferlik uygulamasının hem maliyeti düşürdüğü hem de zaman kaybını önlediği belirtilmektedir. Çalışmalarda yavaş salınım yapan vernik formundaki remineralizasyon ajanlarının tekrarlayan uygulamalarını ortadan kaldıracak etkinliğe sahip olduğu ve tek bir uygulamanın başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Quinonez ve ark. 2006).

Farhadian ve ark. gerçekleştirdikleri in vivo çalışmada, ortodontik nedenlerle çekim endikasyonu konulan ve başlangıç mine çürüğü bulunan küçük azı dişlerinde tek seferlik florid içerikli vernik uygulamasının etkinliğini histolojik olarak kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar florid vernik grubu dişlerin yaklaşık 90 gün sonra çekilmesi sonrası hazırlanan bukkolingual kesitlerde demineralizasyon derinliğindeki değişimleri polarize ışık mikroskobu ile değerlendirmişler, floridli verniğin demineralize alan derinliğinde kontrol grubuna göre %40 oranında anlamlı bir azalma meydana getirdiğini bildirmişlerdir (Farhadian ve ark. 2008). Todd ve ark. Duraphat ile aynı içeriğe sahip Duraflor isimli verniğin bir kez uygulanmasının oluşturduğu remineralizasyon etkinliğini yapay çürük oluşturdukları 36 adet diş üzerinde polarize ışık mikroskobu ile incelemişler; çalışma sonucunda, tek seferlik vernik uygulaması sonrası demineralizasyon derinliklerinde %50 oranında anlamlı bir azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir (Todd ve ark. 1999).

Bu tez çalışmasında da, oluşturulan yapay mine lezyonları üzerindeki P₁₁-4 (Curodont Repair), CPP-ACFP (MI Varnish) ve NaF (Duraphat Varnish) esaslı remineralizasyon ajanlarının tek seferlik uygulama sonrası gösterdikleri

remineralizasyon etkinlikleri sürekli dişlerde in vitro koşullarda kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelendi.

Çalışmada, tüm remineralizasyon ajanları başlangıç çürük lezyonlarına üretici firma önerilerine göre uygulandı. Curodont Repair örnek yüzeylere tüm demineralize alan kaplanacak şekilde, mikro-pipet yardımıyla eklenen 1-2 damla deiyonize su ile seyreltilerek uygulandı. MI ve Duraphat vernikler ise özel aplikatör fırçaları ile ince bir tabaka şeklinde demineralize alanlara uygulandı.

In vitro çalışmalarda, remineralizasyon ajanlarının uygulanması sonrası örneklerin yapay tükürük solüsyonunda deney süresince bekletilmesi önerilmektedir. Yapay tükürük solüsyonunda bekletilmesindeki amacın, örneklerin ağız içi koşulların taklit edilebileceği bir ortamda bırakılarak tükürük içerisindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarının mine yüzeylerine penetrasyonunu oluşturmak ve bu şekilde tükürüğün remineralizasyonda aktif görev almasını sağlamak olduğu belirtilmiştir (Cardoso ve ark. 2014). Bu çalışmada da, hazırlanan tüm deney ve kontrol grubu örnekleri deney süresince yapay tükürük solüsyonunda bekletildi.

Fernández ve ark., Duraphat verniğin hastada mekanik rahatsızlık oluşturmadan mine yüzeylerinde korunması gereken zamanı araştırdıkları çalışmada, 36 saat süresince sürekli yenilenen yapay tükürük solüsyonunda bekletilen mine kesitleri örneklerinde çeşitli çözünürlükte florid uygulamaları yapılması sonrası florid konsantrasyonları iyon spesifik elektrot ile analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, önerilenden daha uzun olacak şekilde 24 saate kadar Duraphat'ın diş yüzeyinde tutulmasının, bu ajanın antikaryojenik özelliklerini arttırdığı ve başlangıçta vernik içerisinde çözünmeden kalan sodyum florid partiküllerinin mine ile reaktivitesini uzatabildiği belirtilmiştir (Fernández ve ark. 2014).

Bu çalışmada, P₁₁-4 grubunda, ajanın 5 dakika süre ile diş yüzeyine penetrasyonu beklendi ve örnekler daha sonra yapay tükürük solüsyonu bulunan kaplara yerleştirildi. Duraphat ve MI Vernik gruplarında, ajanların uygulanması sonrası örnekler 4 saat süresince yapay tükürükte bekletildikten sonra yüzey üzerindeki vernik tabakası kaldırıldı ve tekrar yapay tükürük solüsyonu içeren kaplara konuldu. Çalışmada tüm örnekler, içinde bulunduğu solüsyon ve kaplar her gün yenilenerek 30 gün süre ile yapay tükürük solüsyonunda bekletildi.

Günümüzde başlangıç mine çürük lezyonlarının remineralizasyonu noninvaziv restoratif tedavilerden invaziv girişimlere kadar uzanabilen geleneksel prosedürlerin yerini almıştır. Bu yaklaşımın merkezinde çürük lezyonunun erken aşamada saptanması ve mineral kaybı derecesinin doğru olarak belirlenebilmesi yer almaktadır (Kamath ve ark. 2017). Başlangıç mine çürük lezyonlarına remineralizasyon ajanı uygulanarak yapay çürük lezyonunun derinliğindeki ve/veya mineral yoğunluğundaki değişiminin kantitatif olarak hesaplandığı in vitro çalışmalarda değişik değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır. Kantitatif ışık etkili floresans (Khudanov ve ark. 2018), diyod lazer floresans (Iranzo-Cortés ve ark. 2017), fiberoptik transillüminasyon (Gomez 2015), μ CT gibi yöntemler örnek olarak gösterilebilmektedir.

Bir tanı yönteminin değerlendirilmesinde en önemli iki kriterin çürük belirleme becerisindeki hassasiyet ve test sonuçlarının altın standartlarla değerlendirildiğindeki güvenilirliği olduğu belirtilmiştir (Leila ve ark. 2017). Noninvaziv bir yöntem olan DIAGNOdent, erken demineralizasyonu ölçmek için 655 nm'lik kırmızı ışık kullanan lazer floresans prensibine dayalı bir cihazdır; minedeki mineral değişimleri ile ilgili dolaylı yoldan bilgi edinilmesini sağlaması nedeniyle kullanımının kolay ve avantajlı olduğu belirtilmiştir. DIAGNOdent değerlerindeki artış mine yüzeyinde mineral kaybı olduğu ve çürüğün derinleştiği anlamına gelmektedir. (Iranzo-Cortés ve ark. 2017).

Oklüzal çürüklerin saptanmasında DIAGNOdent ile radyografik ve klinik bulguların karşılaştırıldığı çalışmada en yüksek Kappa değeri DIAGNOdent ile elde edildiği ileri sürülmüştür (Lussi ve Francescut 2003).

Cortés ve ark., in vitro çalışmalarında DIAGNOdent cihazının etkinliğini ICDAS II kriterleri ile karşılaştırmışlar ve elde edilen sonuçları elde edilen histolojik kesitlerin incelenmesi ile değerlendirmişlerdir. 64 adet çekilmiş dişin incelenerek gerçekleştirildiği çalışmada, DIAGNOdent'in hassasiyetinin, ICDAS II sisteminin ise özgüllüğünün daha fazla olduğu ve her iki yöntemin güvenilirliğinin ise yüksek olarak bulunduğunu; birlikte kullanıldıklarında hem daha özgül hem de daha duyarlı sonuçlara ulaşılabileceği belirtilmiştir (Iranzo-Cortés ve ark. 2017).

Castilho ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada 43 hastada çekim endikasyonu bulunan üçüncü büyük azı dişlerindeki oklüzal çürükleri ICDAS kriterleri ve DIAGNOdent ile incelemişler ve elde edilen klinik bulguları histolojik bulgular ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar ICDAS kriterlerinin ve DIAGNOdent'in oklüzal

çürüklerin saptanmasında benzer performans gösteren tekrarlanabilir yöntemler olduklarını bildirmişler, DIAGNOdent'in ICDAS'a kıyasla özgüllüğünün daha düşük olmasına rağmen mine lezyonlarının saptanma kabiliyetinin daha başarılı olduğunu vurgulamışlardır (Castilho ve ark. 2016).

Süt ve sürekli dişlerin arayüz çürüklerinin saptanmasında kullanılan DIAGNOdent'in diğer lazer floresans yöntemlerine göre daha iyi tekrarlanabilirlik özellik gösterdiği ve bitewing radyografilere göre ise daha güvenilir sonuçlar oluşturduğu bildirilmiştir (Mepparambath ve ark. 2014; de Souza ve ark. 2014; Parveen ve Wyne 2015). Süt dişlerinin oklüzal çürükleri tanısında DIAGNOdent ve ECM yöntemleri klinik ve radyografi teknikleri gibi geleneksel yöntemlerle karşılaştırılarak in vivo ve in vitro olarak değerlendirilmiş; DIAGNOdent'in geleneksel yöntemlerle kıyaslandığında yüksek tekrarlanabilirlik değerine sahip olduğu belirtilmiştir (Kucukyılmaz ve ark. 2015).

Gomez ve Gomez ve ark., geleneksel yöntemlere ek olarak DIAGNOdent kullanımı ile başlangıç çürüklerinin saptanmasında daha güvenilir sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir. Cihazın, çürük dokuları saptamada yüksek duyarlılık göstermesine rağmen daha düşük özgüllük gösterdiği, sağlıklı dokuları çürük olarak algılayabildiği bildirilmiştir (Gomez ve ark. 2012; Gomez 2015). Benzer olarak geleneksel radyografilerle kıyaslandığında daha hassas olan DIAGNOdent'in kullanıldığı diğer çalışmalarda, cihazın klinik muayenede radyografide görünmeyen çürük lezyonlarını teşhis edebildiği gösterilmiştir; ancak lazer floresans yöntemlerin görsel muayene ile kombine olarak kullanımının diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha tutarlı sonuçlar verdiği belirtilmiştir. (Iwami ve ark. 2006; Akbari ve ark. 2012; Aktan ve ark. 2012). Ayrıca çürük lezyonlarının DIAGNOdent ile değerlendirilmesinden önce yüzeyin kurutulmasının gerekli olduğu; kuru şartlarda ölçümlerin tekrarlanabilirliğinin arttığı ileri sürülmüştür (Kamath ve ark. 2017).

Bu çalışmada da bu bilgiler doğrultusunda yapay çürük lezyonlarındaki deminerelizasyonun ve ajan uygulaması sonrası remineralizasyonun değerlendirilmesi için güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçlara ulaşılmasını sağlayan lazer floresans yöntem olan DIAGNOdent tercih edildi; her bir örnek başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası aşamalarda DIAGNOdent değeri ölçülmeden önce 10 saniye süresince hava su spreyi ile kurutuldu.

In vitro çalışmalarda, çürük lezyonlarının tanısında ve sınıflandırılmasında histolojik değerdendirirnen altın standart olarak kabul edildiğı ileri sürülmektedir. Ancak kesitlerin hasar görebilmesi, kesit alımı sırasında bıçağın kalınlığına bağı olarak doku kaybının yaşanabilmesi, kesit alımı sırasında karşılaşılan diğr sorunlar ve mikroskopların etkilenen dokuları görselleştirmedeki yeteneklerinin sınırlı olabilmesi histolojik kesit inceleme yönteminin dezavantajları olarak belirtilmektedir (Özkan ve ark. 2015). Histolojik veya geleneksel çürük tanı yöntemlerinin gösterdiği kısıtlılıkların azaltılması ve bu yöntemlerin geliştirilmesi için çeşitli araştırmalar yapılarak çürüğün doğru olarak saptanabilmesi için en ideal yaklaşım şeklinin bulunmasına çalışılmaktadır. Günümüzde ise bu tür sorunların oluşmasını önleyen, yıkıcı olmayan bir görüntüleme yöntemi olan μ CT cihazı ve yönteminin in vitro çalışmalarda kullanılması önerilmektedir (Kamburoğlu ve ark. 2011; Soviero ve ark. 2012).

İdeal çürük belirleme cihazı ve yönteminin yüksek hassasiyet, özgüllük ve etkinliğe sahip olması gerektiğı belirtilmektedir. Yüksek çözünürlüklü μ CT ise kübik voksel ve izotropik çözünürlük ile üç boyutlu dış yapılarının elde edilmesinde kullanılabilen bir cihaz olarak tanımlanmaktadır. Dış boyutlarının ölçülmesi, kök kanal morfolojisinin belirlenmesi, kök kanal tedavisinde hazırlık prosedürlerinin değerdendirilmesi ve kortikal kemik boyutlarının saptanmasında μ CT 'nin başarı ile kullanılabileceğı bildirilmektedir (Özkan ve ark. 2015). Ancak yüksek çözünürlükte yapılan taramalar yüksek radyasyon gerektirdiğı için μ CT cihaz uygulamasının klinik pratiğe adapte edilemeyeceğı bildirilmiştir (Willekens ve ark. 2010). μ CT ile elde edilen görüntülerin yüksek maliyetli oluşu, uzun tarama ve yeniden yapılandırma süresine sahip olmaları gibi dezavantajlarına karşın bu cihazın; yüksek görüntü kalitesine ek olarak bu görsellerin üst üste binmeden üç boyutlu olarak yeniden yapılandırılabilmesi ve değerdendirilmesine izin vermesi nedeniyle in vitro çalışmalarda kullanıldığı görülmektedir. μ CT cihazı yapay çürük lezyonunun derinlik, alan ve hacim gibi iki boyutlu değişimlerin yanısıra mineral yoğunluğu gibi üç boyutlu değişimlerin de analizlerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır (Özkan ve ark. 2015).

Altın standart olarak kabul edilen histolojik kesit yöntemine alternatif olarak μ CT cihazının değerdendirilmesinin amaçlandığı bir in vitro çalışmada 48 adet çekilmiş süt azı dişlerinin arayüz çürükleri ICDAS yöntemi kullanılarak skorlanmış ve bu yüzeyler μ CT ile analiz edilmesinin ardından histolojik olarak incelenmiştir. Yapılan

değerlendirmeler sonucunda, μ CT'nin histolojik kesitler ile yüksek korelasyon gösterdiği, ayrıca μ CT'nin duyarlılığının ve doğruluğunun histolojik kesitlere kıyasla daha yüksek olarak saptandığı bildirilmiş; düz yüzey çürüklerinin belirlenmesinde μ CT'nin altın standart olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Soviero ve ark. 2012). Histolojik kesit yöntemine alternatif olarak μ CT cihazının değerlendirildiği bir diğer in vitro çalışmada, oklüzal çürüğe sahip çekilmiş 60 adet dişte ICDAS-II, ısıрма radyografileri ve μ CT yöntemleri histolojik görüntülerle karşılaştırılmış; μ CT'nin diğer yöntemler ile yüksek korelasyon gösterdiği, μ CT'nin çürük saptanmasında da histolojik muayeneye alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Özkan ve ark. 2015). Taylor ve ark.'nın gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada, aynı şekilde histolojik kesitler ile μ CT'nin yüksek korelasyon gösterdiği ve μ CT cihazı ile diş dert dokularının başarılı bir şekilde bölümlere ayrılabilmesi, çürük lezyonuna ilişkin üç boyutlu ölçümlerin doğru ve nesnel olarak gerçekleştirilebildiği belirtilmiştir (Taylor ve ark. 2010).

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada, in vitro olarak çürük oluşturulması ve remineralizasyon ajanı uygulaması sonrası olmak üzere lezyondaki derinlik, alan, hacim ve mineral yoğunluğu değişimlerinin kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirilmesi amacı ile μ CT cihazı kullanıldı.

P₁₁-4'ün başlangıç mine çürüğü üzerindeki remineralizasyon etkinliğini inceleyen çeşitli in vitro çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Kirkham ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları çalışmada düşük viskoziteli monomerik P₁₁-4'ün remineralizasyon etkinliğini in vitro olarak incelemişler; P₁₁-4'ün erken çürük lezyonlarının infiltrasyonunda in situ olarak mineral birikimini indükleyerek, normal histogenezi tekrar ortaya koyabilen bir biyoaktif iskele oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada, distile suda seyreltilip düşük viskoziteli olarak hazırlanmış P₁₁-4 yapay olarak ortodontik tedavi gereksinimi nedeni ile çekilmiş sürekli dişlerin üzerinde hazırlanmış demineralize lezyon alanlarına uygulanmıştır. Uygun çevresel ortamın oluşturabilmesi için inkübasyon solüsyonu çalışma boyunca 35°C'de pH 8 olacak şekilde sabit tutulmuş; 5 gün süresince düzenli olarak toplamda 4-6 uygulama yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, monomerik P₁₁-4 içeren çözelti ile yapılan tek bir uygulamanın, 5 günlük pH döngüsü sonunda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, lezyon üzerinde mineral birikimini anlamlı ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Nötr pH değerinde artmış remineralizasyona yönelik güçlü bir eğilimin

yanı sıra asidik ortamda da demineralizasyonun önemli ölçüde azalmasının değerli olduğu belirtilmiştir. 5 günlük döngü süresince P_{11-4} uygulaması ile dokuda mineral artışı gözlemlendiği; bu etkinin döngü süresinin artmasıyla azalmış olsa da lezyonlarda döngünün beşinci gününde bile mineral artışı görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan element analizi sonucu, lezyon bölgesinde Ca:P oranının anlamlı derecede arttığı ve elektron difraksiyon analiz sonucu hidroksiapatit kristalizasyon varlığı tespit edilmiştir. Kirkham ve ark.'nın bu çalışması, çevresel tetikleyicilere yanıt olarak kendiliğinden bir araya gelecek şekilde tasarlanmış, β yaprak yapısındaki peptid kullanımının üç boyutlu biyometrik iskele oluşturabildiğini kanıtlaması açısından büyük önem taşımaktadır (Kirkham ve ark. 2007).

Kind ve ark.'nın minenin yüzey altı lezyonlarında P_{11-4} 'ün etki mekanizmasını araştırdıkları çalışmada, in vitro koşullarda oluşturulmuş yapay çürüklü dişlere demineralizasyon aşamasının ardından P_{11-4} uygulanmıştır. Uygulama sonrasında örnekler 14 gün süresince yapay tükürük solüsyonunda bekletildikten sonra analiz edilmişlerdir. Başlangıç ve tedavi sonrası ölçümlerin lazer floresans yöntemler ile yapıldığı, TEM (taramalı elektron mikroskopu) ile histolojik kesitlerin incelendiği ve μ CT cihazı ile lezyon derinliğinin belirlendiği çalışma sonucunda, P_{11-4} liflerinin lezyon gövdesi boyunca olduğu ve hidroksiapatit kristallerinin çekirdek oluşumunu desteklediği gösterilmiştir. Sonuç olarak P_{11-4} 'ün minenin yüzey altı lezyonlarında rejenerasyon sağladığı belirtilmiştir (Kind ve ark. 2017).

2013 yılında P_{11-4} peptidinin “Curodont Repair” adıyla ticari bir preprat olarak üretilmesi sonrası yapılan in vitro çalışmalarda genellikle bu ajanın kendisinin veya deiyonize su ile seyreltilmiş, in vitro kullanıma uygun preparatlarının kullanıldığı görülmektedir. Momeni ve Gutenbrunner, pürüzsüz mine yüzeyinde yapay olarak oluşturulan lezyonlarda P_{11-4} 'ün in vitro remineralizasyon etkinliğinin araştırılması amacıyla demineralize edilmiş diş yüzeylerine Curodont Repair™ prepratını uygulamışlar ve lezyon yüzeylerindeki remineralizasyon etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, 40 adet çekilmiş dişin bukkal yüzeyleri demineralize edilerek işlem öncesi ve sonrası durumları iki floresans yöntem (DIAGNOdent ve VistaProof) kullanılarak saptanmış; örneklerin yüzeyleri SEM (tarayıcı elektron mikroskopu) kullanılarak değerlendirilmiştir. Demineralize edilen yüzeylere 0,05 ml deiyonize suda seyreltilmiş P_{11-4} peptidi 5 dakika süre ile uygulanmış ve örnekler 1, 8

ve 12. haftalarda incelenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, yapay olarak oluşturulmuş mine lezyonlarında Curodont Repair ile remineralizasyon oluşturulmasının mümkün olduğu bildirilmiştir. 1.hafta sonrası deney ve kontrol grupları arasında remineralizasyon bulgularında anlamlı bir farklılığın olmadığı, gruplar arasındaki ölçüm farklılıklarının 8 ve 12 hafta sonra anlamlı olduğu belirtilmiştir. Yüzey örneklerinin SEM incelemesi sonucu demineralize alanda büyük ölçüde homojen bir yapı olduğu ve bu organize yapının kristal benzeri oluşumlarla kaplı olduğu, mineralize olmuş mine yapısı ile çok benzer niteliklere sahip olduğu belirtilmiştir (Jablonski-Momeni ve Heinzl-Gutenbrunner 2014)

Takahashi ve ark., P₁₁-4 içeren Curodont Repair'in mine remineralizasyonu üzerindeki etkisini ultrasonik yayılım hızındaki değişikliklerin ölçülmesi ile incelemişler ve Curodont Repair'in mineyi remineralize etme kabiliyetine sahip bir materyal olduğunu ileri sürmüşlerdir (Takahashi ve ark. 2016).

Silvertown ve ark.erken çürük lezyonlarında P₁₁-4'ün minedeki rejenerasyon etkinliğini fototermik radyometri ve lüminesans teşhis yöntemleri olan Canary System (CS) ve Canary Lab (CL) cihazlarını kullanılarak 7, 14, 30 ve 50. günlerde in vitro olarak değerlendirmişler; 50. gün sonunda CS (p<0,01) ve CL (p<0,05) değerlerinin başlangıç skorlarına göre anlamlı derecede azaldığını, P₁₁-4'ün tek seferlik uygulanmasının remineralizasyonu teşvik ettiğini ve rejenerasyonu sağlayabildiğini belirtmişlerdir (Silvertown ve ark. 2017).

Savas ve ark., Curodont Repair'in başlangıç mine çürükleri üzerindeki remineralizasyon etkinliğini 460 çekilmiş üçüncü büyük azı dışında 1. hafta ve 1. ayda mikrosertlik analizi, enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi analizi (EDS) ve konfokal lazer tarama mikroskobu kullanılarak diğer ajanlar ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Demineralizasyon aşamalarından sonra ajan uygulamaları yapılan örnekler, başlangıç ölçümleri yapılarak deney süresine kadar yapay tükürük içinde bekletilmiştir. 1.ayın sonunda Curodont Repair uygulanan grupta kontrol grubuna göre kalsiyum/fosfat oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu; bunun yanı sıra en büyük mikrosertlik ve lezyon derinliği değişimlerinin diğer ajanlarla kıyaslandığında Curodont Repair grubuna ait olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 1. hafta sonunda ise Curodont Repair grubunda kontrol grubuna göre kalsiyum/fosfat oranlarının arttığı, floresans değerlerdeki belirgin değişim ile de lezyon derinliğinde bir azalma olduğu ileri

sürülmüş; Curodont Repair'in en başarılı ajan olduğu bildirilmiştir (Savas, Kucukyilmaz ve ark. 2016)

Günümüze kadar P₁₁-4'ün klinik etkinliğinin araştırıldığı çalışma sayısı ise kısıtlıdır. İlk klinik çalışma, Brunton ve ark.'nın 2013 yılında sınıf V mine lezyonlarına sahip, 18-65 yaş arası sağlıklı bireylerin başlangıç çürüğü bulunan dişlerinde gerçekleştirdikleri, P₁₁-4'ün tek seferlik uygulanmasının etkinliği ve klinik güvenilirliğinin araştırıldığı çalışmadır. Çalışmada, profilaksi patıyla temizlenen dişlere seyreltilmiş, düşük viskoziteli P₁₁-4 solüsyonu direkt lezyon üzerine tek damla olarak, 30 saniye süre ile uygulanmış ve uygulanan solüsyonun penetrasyonu çıplak gözle kaybolana kadar beklenmiştir. Klinik kontroller 4, 8, 30 ve 180. günlerde 3 farklı parametre dikkate alınarak yapılmıştır. Bu parametreler; klinik fotoğraflardaki lezyonun görünümüne dayanarak renk, boyut ve ilerleme olarak sınıflandırılmıştır. Bireylerden 4. gün kontrollerine kadar uygulama yapılan dişin bulunduğu bölgeyi fırçalamamaları ve klorheksidin glukonat gargara yapılması; ilk kontroller sonrasında da geleneksel ağız hijyeni prosedürlerine devam etmeleri istenmiştir. Çalışma sonucunda, P₁₁-4'ün tek seferlik uygulanmasından 30 gün sonra lezyonlarda anlamlı bir iyileşme kaydedildiği; iyileşmenin 180. güne kadar etkisini sürdürdüğü, 180. ve 30. gün bulgularının karşılaştırılmasında P₁₁-4'in majör etkisinin 30. gün sonrası meydana geldiği bildirilmiştir. Lezyon boyutu ve ilerleyişi için tedaviden sonraki ilk sekiz gün içinde iyileşme eğiliminin arttığı ancak bu farkın 30. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Lezyonlara tek seferlik yapılan P₁₁-4 uygulamasının 6. aya kadar parametre değerlerinde iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Brunton ve ark. 2013).

Schlee ve ark. yaşları 18-65 yaşlarındaki 26 hastanın, arayüz çürüğü bulunan 35 diş yüzeylerine Curodont Repair uygulaması gerçekleştirmişler ve remineralizasyon sürecini 1 yıl süre ile görsel ve radyografik teknikler kullanarak takip etmişlerdir. Çalışmada, Curodont Repair sodyum hipoklorid ve %35'lik fosforik asit ile kimyasal olarak temizlenmiş ve izole edilmiş diş yüzeylerine kullanım talimatlarına göre uygulanmış; 6 aylık değerlendirmede çürük lezyonlarının %31'inde ICDAS II kriterlerine göre daha düşük bir kodlama alacak kadar güçlü bir remineralizasyon sağlandığı, 1 yılın sonunda ise lezyonların %72'sinin gerilediği ve %14'ünün ilerlemeden durduğu saptanmıştır (Schlee ve ark. 2018).

Bu çalışmada, P₁₁-4 grubunun floresans değerlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde 1.ay sonunda DIAGNOdent skorlarında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0,001$). Bu bulgu, bildirilmiş araştırmalara paralel olarak P₁₁-4 peptidinin remineralizasyonda etkili bir ajan olduğunu göstermektedir. Analizler sonucunda başlangıca göre tüm zaman dilimlerinde floresans değerlerinde anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca 1. gün, 1. hafta ve 1. ay remineralizasyon floresans değerleri arasında ($p<0,001$) ve 1.hafta ile 1.ay remineralizasyon floresans değerleri arasında anlamlı farklılığın ($p:0,033$) olduğu saptandı. P₁₁-4'ün etkinliğinin yanısıra zamana bağlı değişimlerin de değerlendirildiği bu çalışmada P₁₁-4'ün en yüksek remineralizasyon etkinliğini 1. ayda gösterdiği belirlendi. Yapay tükürüğün tamponlama kapasitesinin de P₁₁-4'ün zaman içindeki etkinliğinin artmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. P₁₁-4'ün en yüksek remineralizasyon etkinliğinin 1. ayda saptanmış olmasına ilişkin bulgunun, Curodont Repair'in major etkisinin 1. ayda başladığını bildiren Brunton ve ark.'nın bildirdiği bulguları destekler nitelikte olduğu görülmektedir (Brunton ve ark. 2013).

DIAGNOdent değerlerindeki değişimler kontrol grubu bulguları ile karşılaştırıldığında; 1. hafta sonunda P₁₁-4 grubunda (sırasıyla ortanca: 6,00; 1,50) anlamlı farklılık ($p<0,001$) olduğu saptandı. Çalışmada elde edilen bu bulgunun Momeni ve Gutenbrunner'in çalışmasında (Jablonski-Momeni ve Heinzl-Gutenbrunner 2014) elde edilen bulgulardan farklı olduğu; kontrol grubuna göre Curodont Repair grubunda 1.hafta sonunda floresans değerlerinde belirgin bir değişim olduğunu belirten Savas ve ark.'nın çalışması ve 8. günden itibaren Curodont Repair uygulaması yapılan lezyon bölgelerinde iyileşme belirtilerinin başladığını bildiren Brunton ve ark.'nın bulguları ile ise benzerlik gösterdiği görülmektedir (Brunton ve ark. 2013; Savas, Kucukyilmaz ve ark. 2016).

Çalışmada kontrol grubuna kıyasla zamana bağlı DIAGNOdent değişimlerine ilişkin elde edilen bir diğer bulgu; P₁₁-4 grubunun 1. ay DIAGNOdent değerleri değişim miktarının (ortanca:6,50) kontrol grubuna göre (ortanca:2,00) anlamlı derecede yüksek olduğuna ilişkin bulgudur ($p<0,001$). Bu açıdan çalışma, tek seferlik P₁₁-4 uygulanmasından itibaren 50. günden önce anlamlı bir farklılığın olmadığını belirten Silvertown ve ark.'ndan farklılık göstermekte; 14. günden sonra remineralizasyonda

belirgin bir artış gösterdiği belirtilen Kind ve ark.'nın çalışması ile benzer nitelik taşımaktadır (Silvertown ve ark. 2017; Kind ve ark. 2017).

P₁₁-4 grubunda yapay çürük oluşturulması ve P₁₁-4 uygulanması sonrası yüzeylerdeki lezyon değişimi üç boyutlu olarak μ CT ile analiz edilmesi sonrası elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; lazer floresans verileri ile μ CT analiz bulgularının birbirini destekler nitelikte olduğu görüldü. Çalışmada, ortalama BMD remineralizasyon sonrası değerinin (ortalama: 30,78 $\pm$ 3,94), tedavi öncesine göre (ortalama: 25,28 $\pm$ 3,31) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Mineral yoğunluğunda saptanan bu artış, 5 günlük pH siklusu sonrası P₁₁-4 uygulamasının günden güne incelenmesi sonucu net mineral artışının gözlemlendiği Kirkham ve ark.'nın çalışması ile destekler niteliktedir (Kirkham ve ark. 2007). Çürük lezyonundaki derinlik, alan ve hacim remineralizasyon sonrası değerlerinin (sırasıyla ortanca: 6,31; 17,43; 0,39), tedavi öncesine göre (sırasıyla ortanca: 12,80; 28,67; 1,03) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (sırasıyla p:0,012; p:0,017; p:0,012). Bu bulgular, tedavi sonunda çürüğün üç boyutlu olarak küçüldüğünü ve P₁₁-4 uygulanmasıyla birlikte mineral yoğunluğundaki artışa bağlı olarak minde remineralizasyonun gerçekleştiğini gösterdi. Elde edilen sonuçlar 1.ay sonunda Curodont Repair uygulanan başlangıç mine çürüğüne sahip yüzeylerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede kalsiyum/fosfat oranının arttığı ve lezyon derinliklerinin anlamlı derecede azaldığı belirtilen Savas ve ark.'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir (Savas, Kucukyilmaz ve ark. 2016).

CPP-ACFP'nin başlangıç mine çürükleri üzerindeki remineralize edici etkinliğinin farklı ajanlar ile karşılaştırılarak incelendiği çalışmalarda başarılı sonuçlar alındığı görülmektedir.

Cohcrane ve ark. CPP-ACFP'nin minenin yüzey altı lezyonlarını yeniden remineralize edebildiğini bildirmişlerdir. CPP-ACP ve CPP-ACFP'nin iyon bileşimlerinin başlangıç mine çürükleri üzerindeki in vitro etkilerinin incelendiği çalışmada, ultrafiltrasyon sonrası CPP-stabilize ve serbest kalsiyum, fosfat ve florid iyon konsantrasyonları belirlenmiş; yüzey altı lezyonda biriken mineraller transvers mikroradyografi ve elentron mikroskopu kullanılarak analiz edilmiştir. CPP'nin pH'ın 4,5-7,0 olduğu koşullar altında yüksek oranda kalsiyum, fosfat ve florid iyonlarını stabilize ettiği ve CPP-ACFP'nin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek remineralizasyon potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca pH'ın 5,5'in altına

düştüğü asidik koşullarda, CPP-ACFP'nin CPP-ACP'ye kıyasla anlamlı derecede ($p<0.001$) daha yüksek remineralizasyon sağladığı vurgulanmıştır (Cochrane ve ark. 2014).

CPP-ACFP'nin remineralizasyondaki etkinliğinin DIAGNOdent ile araştırıldığı çeşitli çalışmalarda da CPP-ACP ve CPP-ACFP'nin remineralizasyon etkileri gösterilmiştir. Jayarajan ve ark. CPP-ACP ve CPP-ACFP içerikli ajanların remineralizasyon etkinliklerinin incelenmesi amacı ile çekilmiş 90 küçük azı dışında oluşturulan yapay mine çürüklerinde ajanları 4 dakika süresince tek sefer uygulamışlar; ajan uygulaması yapılan ve yapılmayan kontrol grubu örnekleri 1 hafta yapay tükürük solüsyonunda bekletmişlerdir. Başlangıç ölçümleri ile demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası ölçümlerinin DIAGNOdent ile yapıldığı çalışmada; kontrol grubuna göre ($1,7\pm0,7$) her iki ajanın da (CCP-ACP: $4,1\pm1,8$; CPP-ACFP: $4,8\pm1,2$) anlamlı derece ($p<0,05$) daha fazla remineralizasyona sahip olduğu, %2'lik sodyum florid ilave edilmiş CPP-ACFP'nin CPP-ACP içerikli ajandan daha fazla remineralizasyon gösterdiği belirtilmiştir (Jayarajan ve ark. 2011).

Yazicioglu ve ark., CPP-ACFP'in günlük uygulanımında oluşan remineralizasyon etkinliğini, 18-30 yaşındaki bireylerin 109 adet düz yüzey başlangıç mine çürüklerinde DIAGNOdent kullanarak kantitatif olarak incelemişlerdir. Deney grubunda 4 gün süreyle 900 ppm florid içerikli CPP-ACFP uygulaması yapılmış; ayrıca bireyler 4 haftalık deney süresince aynı diş macunu ve diş fırçası ile günde iki defa dişlerini fırçalamışlardır. 4. haftada CPP-ACFP ve kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklılık ($p<0,001$) olduğu saptanmıştır (Yazicioglu ve ark. 2017).

Mehta ve ark. CPP-ACP (GC Tooth Mousse) ve CPP-ACFP (GC Tooth Mousse Plus)'ın remineralizasyon etkinliğini lazer floresans yöntem kullanılarak 45 adet sağlıklı mineye sahip çekilmiş küçük azı dışında incelemek amacı ile materyalleri günde 1 kez 3 dakika olmak üzere toplam 21 gün süre ile uygulamışlar; 1, 7, 14 ve 21. günde mine yüzeylerini QLF kullanılarak remineralizasyon derecesi açısından değerlendirmişlerdir. CPP-ACFP 1. ve 7. gün , 7. gün ve 21. gün arasında yüksek derecede anlamlı farklılık oluşturduğunu, kontrol grubu ile kıyaslandığında ise anlamlı derecede ($p<0,01$) daha iyi remineralizasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (Mehta ve ark. 2013).

Bu çalışmada, başlangıç ve ajan uygulaması sonrası CPP-ACPF grubunun zamana bağlı DIAGNOdent değişimleri incelendiğinde; 1 aylık süre boyunca

DIAGNOdent değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu ($p<0,001$) saptandı. Bu sonuç, Yazicioglu ve ark.'nın çalışmasında (Yazicioglu ve ark. 2017) elde edilen bulgulara paralel olarak MI verniğin remineralizasyonda etkili bir ajan olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmada CPP-ACFP grubunda 1. gün ile 1. hafta ($p:0,007$) ve 1. ay ($p:0,003$) arasında farklılığın anlamlı olması açısından; CPP-ACFP içerikli ajanın 1. haftada kontrol grubuna göre DIAGNOdent remineralizasyon değerlerinde anlamlı farklılığın meydana geldiğini belirten Jayarajan ve ark.'nın bulguları ile de benzer olduğu görülmektedir (Jayarajan ve ark. 2011).

CPP-ACFP grubunun kontrol grubuna kıyasla, demineralizasyonu engelleme ve remineralizasyonu artırma potansiyeli olan bir ajan olduğu görülen bu çalışmada, 1. günde elde edilen demineralize alanlardaki floresans değişim değerlerinin kontrol grubuna göre (sırasıyla ortanca: 3,00; 0,00) $p:0,003$ düzeyinde; 1. haftada (sırasıyla ortanca: 4,00; 1,50) $p:0,002$ düzeyinde ve 1. ayda (sırasıyla ortanca: 5,00; 2,00) $p:0,005$ düzeyinde anlamlı farklılık oluşturduğu saptandı. Elde edilen bu bulguların Mehta ve ark.'nın çalışmasında (Mehta ve ark. 2013) saptanan bulgulara benzer olarak CPP-ACFP grubunun remineralizasyon etkinliğinin kontrol grubuna göre tüm zaman dilimlerinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek sonuçlar oluşturduğu belirlenmiştir.

μ CT kullanarak 900 ppm içerikli CPP-ACFP'nin remineralizasyon etkinliğini sıgır dişleri üzerinde değerlendiren Hamba ve ark., hazırlanan mine bloklarının her birine 7 gün boyunca 30 dakika süreyle CPP-ACP, CPP-ACFP ve florid içerikli ajanlar ile deiyonize su (kontrol grubu) uygulamışlardır. Araştırmacılar 24, 72 ve 120 saat boyunca pH'ı 4,5 olan demineralizasyon çözeltisinde bekletilen tüm örneklerde mineral yoğunluğu ve lezyon derinliğini μ CT ile değerlendirmişlerdir. 5. günün sonunda CPP-ACFP ve kontrol grubu arasındaki mineral yoğunluğunun anlamlı derecede farklı olduğu, ayrıca 3. günden başlayarak CPP-ACFP grubunda, kontrol ve CPP-ACP grubundan anlamlı derecede daha düşük oranda ($p<0,05$) mineral kaybı ve lezyon derinliği elde edildiği belirtilmiştir (Hamba ve ark. 2011).

Bu çalışmada CPP-ACFP grubunda saptanan DIAGNOdent ve μ CT bulguları incelendiğinde, lazer floresans verileri ile μ CT analiz sonuçlarının birbirini destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Yapay çürük oluşturulması ve MI vernik uygulanması sonrası yüzeylerdeki lezyon değişimi üç boyutlu olarak μ CT ile analiz edildiğinde

saptanan ortalama BMD remineralizasyon sonrası değer (ortalama: $28,67 \pm 2,45$), tedavi öncesi değere göre (ortalama: $25,63 \pm 2,40$) anlamlı olarak yüksek ($p < 0,001$) saptandı. Çürük lezyonundaki derinlik, alan ve hacim remineralizasyon sonrası ölçüm değerlerinin (sırasıyla ortalama: 8,05; 21,96; 0,89), tedavi öncesine göre (sırasıyla ortalama: 12,24; 29,55; 1,44) anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p: 0,012$). Elde edilen veriler incelendiğinde, 3. günden itibaren CPP-ACFP'nin diğer materyallere kıyasla daha yüksek remineralizasyon yeteneği gösterdiğini bildirilen Hamba ve ark.'nın bulguları (Hamba ve ark. 2011) ile benzer nitelikler taşıdığı; CPP-ACFP grubunda çürüğün tedavi sonunda 3 boyutlu olarak küçüldüğü ve mineral yoğunluğundaki artışa bağlı olarak mine remineralizasyonunun gerçekleştiği görüldü.

Fluorid içerikli remineralizasyon ajanlarının başlangıç çürüğü lezyonlarında geçmişten günümüze kadar klinik uygulamalarda en çok kullanılan ajanlar olduğu bilinmektedir (Seppä 2004).

Fontana ve ark. yaşları 3-4 arasında değişen ve en az bir aktif çürüğü (ICDAS kodu 3-6) olan 371 çocuğun dahil edildiği çalışmada, haftada bir olmak üzere toplamda üç defa %5'lik NaF vernik uygulamışlar; 30 ayın sonunda hastaların %51'inde aktif çürüklerin %5'lik NaF kullanılarak durdurulduğunu belirtmişlerdir (Fontana ve ark. 2018).

Wierichs ve ark. sığır dişlerinde oluşturulan yapay dentin çürükleri üzerinde Duraphat ve diğer sodyum fluorid içerikli verniklerin etkinliğini lezyon derinliği, mineral kaybı ve kolorimetrik değişiklikleri açısından görüntüleme teknikleri kullanarak incelemişler; çalışma sonucunda, Duraphat'ın demineralizasyonu azalttığını, dentin çürüğünde de remineralizasyon oluşturabildiğini ileri sürmüşlerdir (Wierichs ve ark. 2018).

Sabit ortodontik tedavi sonrası gözlenen başlangıç mine çürüklerinin tedavisinde Duraphat'ın etkinliğinin DIAGNOdent ile araştırıldığı randomize kontrollü bir klinik çalışmada, 12-22 yaşlarındaki (ortalama: $16,6 \pm 3,2$ yıl) bireylerde ortodontik tedavinin bitimi sonrası Duraphat 6 ay süresince her ay başlangıç mine çürüklerine uygulanmış; başlangıç, 3. ve 6. ayda elde edilen sonuçlar kontrol grubunda kullanılan steril salin solüsyonunun etkinliği ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç aşamasında deney grubunda $17,66 \pm 5,36$, kontrol grubunda ise $16,19 \pm 5,70$ olan DIAGNOdent değerlerinde; 3. ayda sırasıyla 5,78 ve 2,44; 6. ayda ise sırasıyla 7,56 ve 3,09 azalma olduğu saptanmıştır.

6.ayda ($p<0.01$) ve 3.ayda ($p<0.05$) Duraphat grubunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda remineralizasyon etkinliğinin fazla olduğu; topikal Duraphat uygulamasının başlangıç mine çürükleri üzerinde tedavi edici etkisinin olduğu belirtilmiştir (Du ve ark. 2012).

Bu çalışmada, NaF grubunda başlangıç ve ajan uygulaması sonrası zamana bağlı DIAGNOdent skor değişimlerinin incelenmesinde 1 aylık süre boyunca DIAGNOdent skorlarında anlamlı azalma olduğu saptandı ($p<0,001$). Bu sonuç, yapılan araştırmalara paralel olarak Duraphat'ın remineralizasyonda etkili bir ajan olduğunu gösterdi. NaF grubunda yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, 1. gün ile 1. hafta ($p:0,001$) ve 1. ay ($p:0,005$) arasında anlamlı farklılıkların olduğu görüldü. Duraphat'ın zaman içindeki etkinliğinin yapay tükürüğün tamponlama kapasitesi ile daha da arttığı belirtilebilir. NaF grubu ve kontrol grubunda saptanan bulguların karşılaştırılmasında, NaF grubundaki 1. günde elde edilen demineralize alanlardaki floresans değişim değerlerinin kontrol grubuna göre (sırasıyla ortanca: 0,00; 2,00) $p:0,028$ düzeyinde; 1. haftada (sırasıyla ortanca: 1,50; 3,00) $p:0,024$ düzeyinde ve 1.ayda (sırasıyla ortanca: 2,00; 3,50) $p:0,001$ düzeyinde anlamlı farklılıklar oluşturduğu saptandı. Bu çalışmada elde edilen bulgular Duraphat'ın demineralizasyonu engelleme potansiyeli olan bir ajan olduğunu ve remineralizasyon etkinliğinin tüm zaman dilimlerinde anlamlı olarak yüksek olduğunu belirten diğer araştırmaların bulguları ile de benzer olduğunu göstermektedir (Du ve ark. 2012; Cardoso ve ark. 2014; Fontana ve ark. 2018; Wierichs ve ark. 2018).

Son yıllarda in vitro çalışmalarda kantitatif ve kalitatif incelemelerde yüksek doğruluk oranına sahip μ CT'nin kullanımının yaygınlaşması üzerine, Duraphat'ın etkinliğinin bu cihaz ile araştırıldığı çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalara örnek olarak; μ CT cihaz prensibine benzer şekilde lezyon derinliği ve mineral yoğunluğu analizi yapılmasına imkan sunan kantitatif mikroradyografi (TMR) yönteminin kullanıldığı Øgaard ve ark.'nın çalışmaları örnek olarak verilebilir. Yapılan çalışmada ortodontik nedenlerle çekim endikasyonu konulmuş birinci küçük azı dişlerinden birine Duraphat uygulaması yapılmış, kontralateral diş ise herhangi bir uygulama yapılmayarak kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Deney süresince in vivo koşullarda başlangıç çürüklerinin oluşmasını sağlayacak ortodontik bantlar yerleştirilen dişlerde, Duraphat uygulaması tek sefer gerçekleştirilmiş ve 4 haftanın

sonunda çekilmiştir. TMR ile analiz edilen örneklerden elde edilen bulgulara göre Duraphat ile tedavi edilen başlangıç mine çürüklerindeki lezyon derinliğinin ve mineral yoğunluğunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (p: 0,02). 4 haftanın sonunda kontrol grubunda 175 µm olan lezyon derinliğinin Duraphat uygulanan deney grubunda 92 µm'a gerileyerek %48 oranında azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak Øgaard ve ark., tek seferlik Duraphat uygulanmasının başlangıç mine çürüklerini engelleyici nitelikte olduğu vurgulamışlardır (Øgaard ve ark. 1996).

Lodha ve ark., iki doz uygulanan sodyum florid (Duraphat), kalsiyum fosfat ve floro alumino- kalsiyum silikat içerikli 3 farklı ajanın demineralizasyonu inhibe edici etkisini µCT kullanarak dentin blokları üzerinde in vitro olarak karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar örneklerin yapay tükürük solüsyonunda deney süresine kadar bekletildiğini; ajanların etkinliklerini hem birbirleriyle hem de negatif kontrol grubu olarak kullandıkları deiyonize su ile karşılaştırarak mineral yoğunluğundaki değişimlerin incelendiğini bildirmişlerdir. Demineralizasyon aşamasından sonra, 1. gün ve 1. hafta sonunda olmak üzere değişik zamanlarda BMD değerlerinin karşılaştırıldığı çalışma sonucunda Duraphat, diğer ajanlara ve kontrol grubuna kıyasla daha etkin bulunmuştur (Lodha ve ark. 2014).

Ozgul ve ark., çekilmiş süt ve sürekli dişler üzerinde yapay başlangıç mine çürüğü oluşturarak bu yüzeylere rezin infiltrasyon ve Duraphat uygulaması yaparak bu ajanların hem tek hem de kombinasyonlarının etkinlikleri araştırmışlardır. Uygulama yapılan örneklerin, 1 haftalık pH siklusu sonrası lezyon derinlikleri ve mineral yoğunlukları µCT ile incelenmiştir. 1 haftanın sonunda hem süt hem de sürekli dişlerde, fizyolojik serumun kullanıldığı kontrol grubuna göre Duraphat uygulanan yapay çürüklü mine yüzeylerinin lezyon derinliği ve mineral yoğunluğundaki değişimlerin anlamlı (p<0,05) olduğu belirtilmiştir (Ozgul ve ark. 2015).

Bu çalışmada, lazer floresans verileri ile µCT analiz sonuçları beraber değerlendirildiğinde bulguların birbirini destekler nitelikte olduğu gözlenmektedir. NaF grubunda yapay çürük oluşturulmasının ve Duraphat uygulanmasının ardından yüzeylerdeki lezyon değişimi üç boyutlu olarak µCT ile analiz edildiğinde elde edilen bulguların, Duraphat kullanılarak mineral yoğunluğu ve lezyon derinliğinin araştırıldığı çalışmalarla benzer nitelikte olduğu görüldü (Øgaard ve ark. 1996; Lodha ve ark. 2014;

Ozgul ve ark. 2015). Ortalama BMD remineralizasyon sonrası ölçüm değerinin (ortalama: $28,33 \pm 2,25$), tedavi öncesine göre (ortalama: $26,15 \pm 2,75$) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Çürük lezyonundaki derinlik, alan ve hacim remineralizasyon sonrası ölçüm değerlerinin ise (sırasıyla ortalama: 8,84; 26,68; 1,25), tedavi öncesine göre (sırasıyla ortalama: 13,40; 33,08; 1,52) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p: 0,012$). Bu bulgular, tedavi sonunda çürüğün üç boyutlu olarak küçüldüğünü ve Duraphat uygulanmasıyla birlikte mineral yoğunluğundaki artışa bağlı olarak minede remineralizasyonun gerçekleştiğini gösterdi.

Amaechi ve Higham, tükürüğün mineral içeriği nedeniyle erken dönemde saptanan mine demineralizasyon alanlarında iyileştirici etkisinin olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında, sığır kesici dişlerini portakal suyunda 1 saat bekleterek mine dokusunda eroziv demineralize alanlar oluşturmuşlardır. Doğal tükürük, yapay tükürük ve remineralizasyon solüsyonu olmak üzere üç farklı deney grubu oluşturularak örnekler 28 gün bu solüsyonlarda bekletilmiştir. Doğal tükürük aynı bireyden, günün aynı saatinde, kahvaltı ve dişlerin fırçalanması öncesinde elde edilmiştir. Bu bireyin periodontal herhangi bir rahatsızlığı ve aktif çürüğü olmadığı belirtilmiştir. Santrifüj ve çeşitli işlemler sonrasında deneyde kullanılmaya hazır hale gelen doğal tükürük pH'ı referans alınarak (pH: 7,2) diğer solüsyonların pH'ı aynı olacak şekilde hazırlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan yapay tükürüğün (metil-p-hidroksibenzoat, 2.00 g / l; sodyum karboksimetil selüloz, 10.0 g / l; KCl, 8.38 mM; $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0.29 mM; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 1.13 mM; K_2HPO_4 , 4.62 mM; KH_2PO_4 , 2.40 mM) pH'ı KOH kullanılarak 7,2'ye ayarlanmıştır. Örnekler mikroradyografi ve görüntü analizi yöntemleri kullanılarak mineral kaybı ve lezyon derinliği açısından kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, deney gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p < 0,001$) mineral repozisyonunun meydana geldiği; yapay tükürük grubunda, diğer ajanlara göre daha fazla lezyon derinliği görülmesine karşın tüm deney grupları arasında mineral kayıpları açısından anlamlı bir farklılık görülmediği bildirilmiştir. Araştırmacılar tükürüğün içerdiği komponentler sayesinde minenin başlangıç çürüğü gibi sığ yüzey altı lezyonlarında ve yüzeysel eroziv dekalsifiye alanlarında remineralizasyonun gerçekleşebileceğini vurgulamışlardır (Amaechi ve Higham 2001).

Mehta ve ark. çeşitli remineralizasyon ajanların başlangıç mine çürükleri üzerindeki etkinliklerini lazer floresans yöntemi ile değerlendirmesi amacı ile

gerçekleştirdikleri çalışmada, örneklere yapay çürük oluşumu sonrası 21 gün süresince günde 1 defa remineralizasyon ajanı uygulanmıştır. Deney boyunca örnekler, yapay tükürüğün kullanıldığı yapay ağız modelinde tutulmuş ve 1, 7, 14 ve 21. günlerde QLF değerleri kaydedilmiştir. Mehta ve ark.'nın çalışmalarında kullandıkları yapay tükürük; Na_3PO_4 (3.90 mM), NaCl (4.29 mM), KCl (17.98 mM), CaCl_2 (1.1 mM), MgCl_2 (0.08 mM), H_2SO_4 (0.05 mM), NaHCO_3 (3.27 mM) ve distile suyun kullanıldığı, pH'ı 7,2 olan ve doğal insan tükürük kompozisyonuna benzer tamponlayıcı maddeler içeren bir solüsyon olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda kontrol grubunda tüm zaman dilimlerinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede ($p<0,001$) remineralizasyonun olduğu belirtilmiştir. Kontrol grubunda meydana gelen bu remineralizasyonu nedeninin ise yapay ağız modelinde kullanılan yapay tükürük olduğu belirtilmiştir (Mehta ve ark. 2013).

Ionta ve ark.'nın, in vitro protokollerde kullanılmak üzere farklı formülasyonlara sahip çeşitli yapay tükürük solüsyonlarının başlangıç mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon kapasitesini değerlendirdikleri çalışmada; sığır dişi minesi blokları 15 saniye süre ile sitrik asite (pH: 2,5) maruz bırakılması sonucunda mine yüzeyinde dekalsifikasyon oluşturulmuş ve örnekler daha sonra çeşitli komponentlere sahip 6 farklı yapay tükürük solüsyonunda (pH:7,0) 2 saat süre ile bekletilmiş ve minede meydana gelen sertlik değişimleri yüzeysel sertlik testi ile 100 μm 'lik alanda ölçülmüştür. Çalışma sonucunda tüm deney gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek oranda remineralizasyon meydana geldiği ($p<0,001$) ve tüm yapay tükürük komponentlerinin remineralizasyona katkı sağladığı ileri sürülmüştür (Ionta ve ark. 2014).

Bu çalışmada, kontrol grubunda yapay ağız modeli oluşturulması amacı ile yapay tükürük kullanıldı. 1 mM CaCl_2 , 50 mM KCl , 2 mM KH_2PO_4 , %0,01 NaN_3 , 1 M KOH eklenerek pH'ı 7 olacak şekilde hazırlanan yapay tükürük solüsyonunda örnekler 1 ay süresince bekletildi. İçerdiği tamponlayıcı maddeler ve pH değeri açısından benzer çalışmalarda remineralizasyon etkisinin olduğu kanıtlanan yapay tükürük solüsyonları ile paralel özellikler gösteren yapay tükürük solüsyonu uygulandı.

Kontrol grubuna ilişkin floresans değişim değerlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde, demineralizasyon sonrası 1 aylık sürede DIAGNOdent değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p:0,009$). 1. hafta ve 1. ay ($p:0,009$), 1. gün ile 1.

hafta (p:0,021) ve 1. ay (p:0,015) floresans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Elde edilen bulguların yapay tükürük kullanılan diğer çalışmalarda elde edilen bulgulara (Amaechi ve Higham 2001, Mehta ve ark. 2013, Ionta ve ark. 2014) paralellik gösterdiği; yapay tükürüğün remineralizasyon etkisinin bulunduğu belirlendi.

Kontrol grubunda lazer floresans verileri ile μ CT analiz sonuçları beraber değerlendirildiğinde bulguların birbirini destekler nitelikte olduğu görüldü.

Kontrol grubunda yapay çürük oluşturulması ve yapay tükürük solüsyonunda deney sonuna kadar bekletilmesinin ardından yüzeylerdeki lezyon değişiminin μ CT ile analiz edilmesi sonrası ortalama BMD remineralizasyon sonrası değerinin (ortalama: $18,66 \pm 3,59$), tedavi öncesine göre (ortalama: $18,57 \pm 3,54$) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p:0,005). Elde edilen bu bulguların Amaechi ve Higham'ın (Amaechi ve Higham 2001) 28 gün yapay tükürük içerisinde bekletilen demineralize yüzeylerinde saptanan bulgulara benzerlik gösterdiği görüldü. Çürük lezyonundaki derinlik, alan ve hacim remineralizasyon sonrası ölçüm değerlerinin (sırasıyla ortalama: 12,89; 24,68; 1,34), tedavi öncesine göre (sırasıyla ortalama: 13,10; 25,01; 1,42) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (sırasıyla p: 0,012; 0,012; 0,046). Elde edilen tüm bulgular; yapay tükürüğün remineralizasyon özelliğinin araştırıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlara paralel olarak (Amaechi ve Higham 2001, Mehta ve ark. 2013, Ionta ve ark. 2014), tedavi sonunda çürüğün üç boyutlu olarak küçüldüğünü ve yapay tükürüğün içerdiği komponentler sayesinde mineral yoğunluğundaki artışa bağlı olarak remineralizasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Bu çalışmada kullanılan Curodont Repair, MI vernik ve Duraphat verniğin birbirleriyle karşılaştırıldığı in vitro herhangi bir çalışmanın bulunmadığı; ancak bu ajanların ikili karşılaştırmalarını konu alan çeşitli çalışmaların gerçekleştirildiği gözlenmektedir. Literatürler incelendiğinde P₁₁₋₄'ün diğer remineralizasyon ajanları ile karşılaştırıldığı çalışmaların ise çok kısıtlı sayıda olduğu görülmektedir.

Duraphat ve MI verniğin farklı değerlendirme yöntemleriyle karşılaştırıldığı ve çoğunda MI verniğin daha üstün olduğunun belirtildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalara örnek olarak yapılan in vitro bir çalışmada % 0,4 CPP-ACP, 220 ppm florid ve % 0,4 CPP-ACP ile 220 ppm florid kombinasyonunun minenin yüzeyaltı lezyonlarındaki remineralizasyonu karşılaştırılmıştır. Remineralizasyon oranları

sırasıyla %14, %8 ve %19 olan analiz sonuçlarına göre en yüksek etkinliğe sahip ajanın CPP-ACP ve florid kombinasyonu olduğu belirtilmiştir (Cochrane ve ark. 2008).

Pithon ve ark.'nın in vitro çalışmasında, ortodontik braketlerin çevresinde meydana gelen başlangıç mine çürüklerinin tedavisinde CPP-ACP içerikli verniklerin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Deney gruplarında Duraphat ve MI verniğin tek seferlik uygulandığı çalışmada, sığır kesici diş yüzeylerinde oluşturulan yapay çürüklerdeki ajan uygulanması sonrası 28 günde meydana gelen iyileşmenin değerlendirmesi için optik koherens tomografi yöntemi kullanılmıştır. Araştırmacılar Duraphat ile karşılaştırıldığında MI verniğin çürük lezyon derinliğini azaltmada daha etkili bir ajan olduğunu ileri sürmüşlerdir (Pithon ve ark. 2014).

Majithia ve ark., ortodontik amaçla çekilmiş küçük azı dişlerinde oluşturulan yapay mine çürük lezyonlarında, MI vernik, %5 NaF ve ACP içeren Enamel Pro Varnish, %5 NaF içeren Flor-Opal ajanlarının remineralizasyon özelliklerini incelemiştir. Tedavi sonunda kalsiyum/fosfat oranları ve yüzey sertlik özelliklerine ilişkin üç ajan arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış ancak MI verniğin diğer iki ajana kıyasla çürük lezyonlarında daha iyi bir iyileştirme gösterdiği; tüm deney materyallerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ($p<0,05$) oluşturduğu vurgulanmıştır (Majithia ve ark. 2016).

Bayrak ve ark., florid ve CPP-ACP içerikli verniklerin mine erozyonlarını iyileştirme üzerindeki etkinliklerinin incelenmesi amacı ile modifiye trikalsiyum fosfat ve sodyum florid içerikli Clinpro White, Duraphat ve MI verniklerini sığır kesici diş mine yüzeylerinde uygulamışlardır. Çalışmada ajanların uygulanmasını takiben mine örnekleri 5 günlük eroziv siklusuna maruz bırakılmış ve yüzey pürüzlülüğü atomik kuvvet mikroskobu ile analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, en az yüzey pürüzlülüğü saptanan grupların sırası ile MI vernik ve Duraphat vernik grubu olduğu bildirilmiştir. Tüm gruplar kendi aralarında ve kontrol grubuna kıyasla yüzey pürüzlülüğünün anlamlı farklılık ($p<0,05$) gösterdiği bu çalışmada araştırmacılar, minede meydana gelen yüzeysel demineralize alanlarda CPP-ACFP içeren MI verniğin etkinliğinin yalnızca NaF içeren Duraphat vernikten daha üstün olduğunu vurgulamışlardır (Bayrak ve ark. 2017).

Literatür incelemesinde, Duraphat ve MI verniğin DIAGNOdent kullanılarak remineralizasyon etkinliklerinin karşılaştırıldığı sadece bir çalışma olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada, Llena ve ark. in vivo olarak 12 hafta süresince CPP-ACP, Duraphat ve CPP-ACFP içerikli ajanların başlangıç mine çürüğü üzerindeki etkinliklerini 6-14 yaşındaki bireylerde, ICDAS II: 0-3 değerlerine göre dahil edilen toplam 786 mine yüzeyinde incelemişlerdir. Bireylere, CPP-ACP ve CPP-ACFP içerikli ajanlar günlük olarak kullanılmış, Duraphat ise çalışanlar tarafından ayda 1 olmak üzere klinik ortamında profesyonel olarak uygulanmıştır. 4, 8 ve 12. haftalarda mine yüzeylerindeki çürük lezyonu takibi DIAGNOdent ile gerçekleştirilmiştir. 4.hafta sonunda remineralizasyonun, CPP-ACFP kullanılan mine yüzeylerinde diğer gruplara göre anlamlı derecede ($p<0.05$) daha fazla olduğu belirtilen çalışmada, CPP-ACFP içerikli ajanların 4 haftalık sürenin sonunda Duraphat'tan daha üstün remineralizasyon özelliğine sahip olduğu vurgulanmıştır (Llena ve ark. 2015).

μ CT kullanılarak Duraphat ve MI verniğin lezyon derinliği ve mineral yoğunluğu açısından karşılaştırıldığı çalışmada ise, Shahmoradi ve ark. 60 adet çekilmiş küçük azı dışında başlangıç çürükleri oluşturulması sonrası örnekleri demineralizasyon (pH:4,5) ve remineralizasyon solüsyonunda (yapay tükürük, pH:7) 3 hafta süre ile pH siklusuna maruz bırakmışlardır. Çalışmada deney gruplarında MI ve Duraphat vernik tek sefer olarak uygulanmış; remineralize minede nanomekanik özelliklerinin yanısıra μ CT ile mineral yoğunluğu ve lezyon derinliği araştırılmıştır. μ CT analizler sonrasında ortalama lezyon derinliği değerlerinin kontrol grubuna ($86\pm7.19 \mu\text{m}$) kıyasla florid içerikli vernik uygulanan mine yüzeylerinde ($67\pm7.03 \mu\text{m}$) anlamlı oranda azaldığı belirtilmiştir ($p < 0.05$). Benzer şekilde kontrol grubunun lezyon bulunan bölgedeki mineral yoğunluğu vernik uygulanan alandan %25 daha düşük olarak saptanmıştır; ancak deney gruplarının lezyon derinliği ve mineral yoğunluğu açısından karşılaştırılması sonucu gruplar arası farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşturmadığı ($p>0,05$) ancak benzer çalışmalarda elde edilen bulgulardan farklı olarak; Duraphat uygulanan grupta, lezyon derinliğindeki azalma ve lezyonlu alandaki mineral yoğunluğu ortalama değerlerinin (sırasıyla: $17.11\pm5.33 \mu\text{m}$; $0.69\pm0.38 \text{ g/cm}^3$) MI kullanılan gruba kıyasla (sırasıyla: $18.50\pm2.39 \mu\text{m}$; $0.71\pm0.32 \text{ g/cm}^3$) daha fazla olduğu saptanmıştır (Shahmoradi ve ark. 2017).

Yapılan literatür taramalarında, P₁₁-4 ile ilgili çalışmaların kısıtlı sayıda olmasının yanı sıra CPP-ACFP ile karşılaştırıldığı yalnızca tek bir çalışma bulunduğu görülmektedir. Bu çalışmada ise Soares ve ark., yapay mine çürükleri üzerinde CPP-

ACPF (%0,09 florid), P₁₁-4, biyoaktif cam ve florid eklenmiş hidroksiapatit içerikli ajanların remineralizasyon etkinliklerini yüzey mikro sertlik analizi ve SEM cihazı ile değerlendirmişlerdir. Tüm gruptaki örnekler (n=12) demineralizasyon solüsyonuna maruz bırakılmış ve ajan uygulamalarının ardından pH siklusu gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda tüm grupların kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek remineralizasyon özelliği göstermesinin yanı sıra en yüksek anlamlılığın P₁₁-4 uygulanan grupta olduğu (p<0,05), CPP-ACFP ve P₁₁-4 arasında ise anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen P₁₁-4'n daha üstün remineralizasyon potansiyeli olduğu belirtilmiştir. Soares ve ark., CPP-ACFP ve diğer ajanlara kıyasla P₁₁-4'n minenin başlangıç rklerinin tedavisinde daha etkili bir ajan olduğunu öne sürmüşlerdir (Soares ve ark. 2017).

Schmidlin ve ark., P₁₁-4 içerikli Curodont Repair, aminflorid, mine matriks türevlerinden olan Emdogain'in başlangıç mine rğ bulunan yüzeylerde oluşturdukları mekanik özelliklerini ve iyileştirme potansiyellerini 48 adet sığır kesici dişi minesinde incelemişler; ajanların tek sefer olarak uygulandığı örnekleri 1 ay süresince yapay tükürük solüsyonunda bekletmişlerdir. Remineralizasyon aşamasından sonra mikrosertlik analizi gerçekleştirilen deney gruplarında mine yüzeylerinin 25 m'lik derinlikte kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek mekanik özellik gösterdiği (p<0,05) ve Curodont Repair'in, 125 m'ye kadar yüksek mekanik özellik göstermesinin yanı sıra 200 m derinliğinde mekanik özelliklerinin florid içerikli ajana göre anlamlı derecede (p<0,05) daha üstün olduğu vurgulanmıştır (Schmidlin ve ark. 2016). Bu çalışmada da elde edilen bulguların da Schmidlin ve ark.'nın çalışmasından elde edilen sonuçlara paralellik gösterdiği, P₁₁-4 içerikli ajanın mine başlangıç lezyonlarını iyileştirmedeki kapasitesinin florid içerikli ajanlara göre daha başarılı sonuçlar oluşturduğu görülmüştür.

Alkilzy ve ark. P₁₁-4 ve florid içerikli ajanların birlikte uygulanmasının etkinliğinin incelenmesi amacı ile gerçekleştirdikleri randomize kontrollü klinik çalışmada, 5 yaşından büyük toplam 70 çocuğun sürmekte olan sürekli birinci büyük azı dişindeki oklüzal rklere (ICDAS 1-3), başlangıç aşamasında ve 3. ayda olmak üzere; deney gruplarında Curodont Repair ve Duraphat vernik kombine olarak, kontrol grubunda ise sadece Duraphat vernik uygulanmıştır. Deney ve kontrol grubundaki bireylerde DIAGNOdent kullanılarak başlangıç, 3. ve 6. ay ölçümleri yapılarak elde

edilen değerler incelenmiştir. DIAGNOdent'e ek olarak ICDAS ve Nyad sistemleri ile minedeki çürüğün durumunun takip edildiği çalışmada, 3. ve 6. aylarda ortalama DIAGNOdent skorlarının başlangıç (deney grubu: $45,2 \pm 22,9$; kontrol grubu: $33,0 \pm 16,5$) ile karşılaştırıldığında deney grubunun (sırasıyla: $29,5 \pm 18,8$; $27,2 \pm 19,3$) floresans değerlerinin zamanla azaldığı ancak kontrol grubunda bu değerlerin (sırasıyla: $31,6 \pm 21,0$; $32,6 \pm 24,9$) değişmediği belirtilmiştir. 3.ay (p: 0,039) ve 6.ay (p:0,011) arasındaki DIAGNOdent skorlarındaki değişimin deney grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu, ICDAS ve Nyad sistemlerinden elde edilen verilere paralel olarak deney grubundaki remineralizasyonun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda Alkilzy ve ark., florid ile birlikte P₁₁-4 tarafından sağlanan biyomimetik remineralizasyonun minedeki erken çürük lezyonları için basit, etkili ve noninvazif bir tedavi alternatifi olduğunu; altın standart olarak kabul edilen florid verniklerinin tek başına kullanılmasına kıyasla P₁₁-4 ile kombine edilmesinin daha yararlı olduğunu bildirmişlerdir (Alkilzy, Tarabaih ve ark. 2018).

Bu çalışmada, DIAGNOdent ile saptanan 1. gün, 1. hafta ve 1. ay floresans değerlerinin karşılaştırılmasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (p<0,001). P₁₁-4 grubunun ortanca 1. gün, 1. hafta ve 1. ay floresans değeri değişim miktarının (sırasıyla ortanca: 5,00; 6,00; 6,50), NaF grubuna göre (sırasıyla ortanca: 2,00; 3,00; 3,50) anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla p:0,003; p: 0,006; p: 0,006); CPP-ACFP ile NaF ve P₁₁-4 grupları arasında ise anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı (p>0,05).

Çalışmada saptanan bulgular incelendiğinde; CPP-ACFP içerikli ajanların 1 aylık sürenin sonunda Duraphat'tan daha üstün remineralizasyon özelliğine sahip olduğunun belirtildiği Llena ve ark.'nın çalışmasına paralel olarak, aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın MI vernik uygulanan grupta Duraphat uygulanan gruba göre daha fazla floresans değişimlerinin olduğu görüldü (Llena ve ark. 2015).

Bu çalışmada elde edilen lazer floresans verileri ve μ CT analiz sonuçları beraber değerlendirildiğinde bulguların birbirini destekler nitelikte olduğu görülmektedir. Gruplar arasındaki tedavi öncesi ve sonrası BMD, hacim, çürük alanı ve lezyon derinliği değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı (sırasıyla p<0,001; p: 0,001; p<0,001; p<0,001). Gruplar arasında anlamlı farklılığın

saptanmadığı ($p>0,05$) hacim ve çürük alanı değerlerinden farklı olarak; P_{11-4} grubu ortanca BMD ve ortalama lezyon derinliği değişim miktarının (sırasıyla ortanca: 4,94; ortalama: $-6,49 \pm 1,38$), NaF grubuna göre (sırasıyla ortanca: 1,93; ortalama: $-3,75 \pm 1,13$) anlamlı derece yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p:0,008$; $p: 0,004$). CPP-ACFP ile NaF ve P_{11-4} arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

DIAGNOdent ve μ CT bulguları beraber değerlendirildiğinde başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonun en etkin ajanın P_{11-4} içerikli Curodont Repair olduğu ve NaF içerikli Duraphat vernikten anlamlı derecede üstün remineralizasyon potansiyeline sahip olduğu belirlendi. Bu bulgular P_{11-4} içerikli ajanın yüzeyaltı lezyonları iyileştirmedeki kapasitesinin florid içerikli ajanlardan daha üstün olduğunu bildiren Schmidlin ve ark.'nın çalışma bulgularını destekler niteliktedir (Schmidlin ve ark. 2016).

Bu çalışmada saptanan tüm bulgular beraber incelendiğinde; aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın CPP-ACFP içerikli MI verniğin, Duraphat vernikten daha yüksek remineralizasyon gösterdiği belirlendi. Elde edilen bulgular diğer araştırmaların bulguları ile karşılaştırıldığında; bu çalışmada saptanan bulguların μ CT kullanarak 3 haftanın sonunda başlangıç mine çürüklerinin iyileştirilmesinde Duraphat'ın MI vernikten daha üstün olduğunu belirten Shahmoradi ve ark.'nın (Shahmoradi ve ark. 2017) sonuçlarını desteklemediği; CPP-ACFP'nin tek başına florid içerikli ajanlardan daha iyi remineralizasyon özelliklerine sahip olduğunu öne süren çalışmaların bulguları ile benzerlik gösterdiği görüldü (Python ve ark. 2014; Majithia ve ark. 2016; Bayrak ve ark. 2017).

CPP-ACFP ve NaF gruplarına benzer olarak, aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın Curodont Repair uygulanan grubun, MI vernik uygulanan gruba göre remineralizasyon özelliklerinin daha fazla olduğu saptandı. Bu bulguların, P_{11-4} 'ün minenin başlangıç çürüklerinin tedavisinde CPP-ACFP içerikli ajanlardan daha etkili olduğunu ifade eden Soares ve ark.'nın çalışmalarıyla benzerlik gösterdiği belirlendi (Soares ve ark. 2017).

Lazer floresans yöntemlerin çürük lezyonlarını belirlemedeki doğruluğunun in vitro koşullarda μ CT ile karşılaştırılarak korelasyon analizlerin gerçekleştirildiği çalışmalarda farklı sonuçların bildirildiği görülmektedir (Neves ve ark. 2011; Ko ve ark. 2017).

Shinohara ve ark. fissür ve düz yüzey çürüklerinde μ CT ve DIAGNOdent ile saptanan lezyon derinliklerinin karşılaştırılması amacı ile gerçekleştirdikleri çalışmada diş örneklerini önce DIAGNOdent ve daha sonra μ CT ile değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, hem fissür hem de düz yüzey çürüklerinde saptanan DIAGNOdent değişimleri ile μ CT değerleri arasında %5'lik anlamlılık oranı ile bir korelasyon bulunduğunu belirtmişlerdir (Shinohara ve ark. 2006).

Shi ve ark. ortodontik nedenlerle çekimi gerçekleştirilmiş 40 adet küçük azı dişlerinin ara yüzlerinde saptanan çeşitli derinlikteki çürük lezyonları DIAGNOdent ve mikroradyografiler kullanılarak kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada mikroradyografi ile saptanan çürük derinliği, mineral yoğunluğu ile DIAGNOdent değerleri arasındaki korelasyon ölçümü Spearman testi ile gerçekleştirilmiştir. Çürük derinliği ile DIAGNOdent sonuçlarının korelasyon katsayısı 0,8; mineral yoğunluğu ile DIAGNOdent sonuçlarının korelasyon katsayısı değeri 0,65; çürük lezyon derinliği ve mineral yoğunluğu korelasyon katsayısı değeri ise 0,89 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar DIAGNOdent'in klinik şartlarda kullanımının yararlı ve doğru olacağını öne sürmüşlerdir (Shi ve ark. 2001).

Bu çalışmada da benzer olarak remineralizasyon sonrası 1.ay DIAGNOdent floresans değerleri ile μ CT BMD ve μ CT çürük lezyon derinliği değişimlerinin korelasyonu Spearman testi ile incelendi. DIAGNOdent değerleri ile μ CT çürük derinliği arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon ($r:0,479$ $p:0,006$), BMD ile çürük derinliği arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r:-0,527$ $p:0,002$). Çürük derinliğinin artışına paralel olarak, çürük lezyonunun derinliğini ifade eden DIAGNOdent değerlerinin artmasının gözlenmesi sonuçların tutarlı olduğunu göstermektedir. BMD değerinin azalması, çürük lezyonunun ilerleyerek minedeki inorganik yapının bir diğer değişle mineral yoğunluğunun giderek azalması anlamına gelmektedir. Bu nedenle, BMD değerinin azalışı ile DIAGNOdent değerlerinin artması, sonuçların tutarlı olduğunu kanıtlayan bir diğer bulgudur. Bu bulgular, Shi ve ark.'nın çalışmalarında olduğu gibi DIAGNOdent'in klinik şartlarda kullanımının uygun olduğu fikrini destekler niteliktedir.

Shi ve ark., çalışmalarında korelasyon katsayıları arasındaki farklılıkların olduğunu; lezyon derinliği ile mineral yoğunluğu korelasyon katsayısının 0,89; çürük derinliği ile DIAGNOdent değerleri korelasyon katsayısının 0,8, mineral yoğunluğu ile

DIAGNOdent değerleri korelasyon katsayısının ise 0,65 olarak daha düşük saptandığını bildirmişlerdir (Shi ve ark. 2001). Bu çalışmada da, lezyon derinliği ile mineral yoğunluğu arasında korelasyon katsayısı $r:-0,527$ olarak saptanırken; çürük derinliği ile DIAGNOdent değerleri korelasyon katsayısı $r:0,479$, mineral yoğunluğu ile DIAGNOdent değerleri korelasyon katsayısı ise $r:-0,260$ olarak, Shi ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde daha düşük bulundu. DIAGNOdent'in, mineral kaybı değerlerine kıyasla lezyon derinliği ile daha güçlü bir ilişki içinde olmasının neden olduğu anlamına gelen bu bulgular; DIAGNOdent değişimlerinin, inorganik yapıdaki değişikliklere kıyasla organik içerik değişikliklerini daha fazla yansıttığını bildiren Hibst ve Paulus'un (Hibst ve Paulus 1999) bulgularını desteklediği görülmektedir.

Sonuç olarak, çocuk dişhekimliğinde başlangıç mine çürüklerinin biyolojik ve terapötik amaçlı girişimsel olmayan yaklaşımlar ile tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, başlangıç çürüklerinin erken dönemde güncel tanı yöntemleri kullanılarak doğru olarak saptanması ve uygulanan remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin yüksek olması ise remineralizasyon tedavisi başarısını etkileyen faktörler olarak vurgulanmaktadır.

Remineralizasyon etkinliğinin artırılması amacıyla kullanılan ajanların ve yaklaşımların geliştirilmesine yönelik olarak gerçekleştirilmiş çalışmalarda, mine matriks proteinlerine benzer peptid iskele yapısı oluşturabilen ve hidroksiapatit oluşumunu taklit edebilen $P_{11}-4$ 'ün mine dokusunda biyomimetik rejenerasyon meydana getirdiği bildirilmektedir. Bilinen remineralizasyon mekanizmalarından tamamen farklı olarak diş sert dokusuna derin nüfuz edebilmesi, doku rejenerasyonuna uygun olarak lezyon gövdesinde kendiliğinden oluşabilmesi ve de novo hidroksiapatit formasyonuna olanak tanınması nedenleri ile en güncel remineralizasyon ajanı olarak nitelendirilen $P_{11}-4$, günümüzde başlangıç mine çürüğü remineralizasyonunda yaygın olarak kullanılan NaF içerikli Duraphat verniğe ve Duraphat vernikten daha üstün remineralizasyon özelliklerine sahip olduğu öne sürülen CPP-ACFP içerikli MI verniğe alternatif olarak gösterilmektedir. Bu nedenlerle, bu çalışmada $P_{11}-4$ içerikli Curodont Repair'in yapay mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliği Duraphat vernik ve MI vernik ile karşılaştırılmalı olarak sürekli dişlerde in vitro koşullarda μ CT ve DIAGNOdent ile incelenerek değerlendirilmiştir.

P₁₁-4, CPP-ACFP ve NaF içerikli ajanların remineralizasyon etkinliklerinin 1. gün, 1. hafta ve 1. ayda DIAGNOdent ile ve 1. ayda μ CT ile incelenmesi sonucunda elde edilen tüm bulgular değerlendirildiğinde; remineralizasyonun en fazla P₁₁-4 grubunda olmak üzere sırası ile CPP-ACFP ve NaF gruplarında olduğu saptanmıştır. DIAGNOdent bulguları, μ CT BMD ve lezyon derinliği değişim miktarları incelendiğinde, P₁₁-4 ve NaF grupları arasında farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, P₁₁-4 ve CPP-ACFP ile CPP-ACFP ve NaF grupları arasındaki farklılıkların ise anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Deney grupları arasındaki μ CT hacim ve çürük alanı değişim değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Yapay lezyonlardaki yüzeyel tabakanın değerlendirilmesini ifade eden μ CT çürük alanı değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmaması, ajanların lezyonların yüzeyel tabakada benzer şekilde remineralizasyon etkinliği gösterdiği yönünde değerlendirilebilir; ancak lezyonun yüzeyaltı tabakaları incelendiğinde, remineralizasyon ajanlarının lezyon gövdesine difüzyon kapasitesi ile yakın ilişkili olan BMD ve lezyon derinliği değişimlerinde anlamlı farklılıklar saptanması, bu ajanların remineralizasyon ve çürük dokuya penetrasyon kapasitelerinin farklı olduğunu göstermektedir. Çalışmaya ilişkin tüm bulgular değerlendirildiğinde, lezyon gövdesine derin difüzyon özelliği ve iskele yapı çevresinde hidroksiapatit formasyonu oluşturma yeteneğine sahip Curodont Repair'in en etkin ve başarılı remineralizasyon ajanı olduğu, aralarında anlamlı farklılık olmamasına karşın MI verniğin ise Duraphat vernikten daha yüksek remineralizasyon etkinliği gösterdiği belirlenmiştir.

Günümüzde koruyucu dişhekimliği çalışmalarında ileri çürük tanı yöntemleri kullanımının önerildiği görülmektedir. İn-vitro çalışmalarda yüzeyaltı mine lezyonunda çürük derinliği, alan, hacim ve mineral yoğunluğu değişimlerini yüksek duyarlılıkta, özgüllükte belirleyebilen ve altın standart bir tanı yöntemi olarak tanımlanan μ CT; in-vivo ve in-vitro çalışmalarda, tekrarlanabilir olması, geleneksel yöntemlerle kıyaslandığında başlangıç çürüğü tanısındaki başarısının yüksek olması ancak düşük özgüllük göstermesi nedeni ile tartışmalı görüşlerin de ileri sürüldüğü gözlenen DIAGNOdent'in ileri çürük tanı yöntemleri olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. İn vitro koşullarda gerçekleştirilen bu çalışmada da lezyonlarda oluşturulan demineralizasyon ve ajanların oluşturdukları remineralizasyon μ CT, DIAGNOdent ile incelenmiş; iki yöntem arasındaki korelasyonun anlamlı olduğu, çürük tanısında ve takibinde her iki yöntemin de güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Yapay lezyonlarda remineralizasyon ajanların etkinliğine ilişkin bu çalışmada saptanan sonuçlar biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanı olan Curodont Repair'in yüzeyaltı lezyonlarının biyomimetik remineralizasyonunda başarı ile kullanılabileceğini göstermektedir; ancak remineralizasyon etkinliğinin kısıtlı sayıdaki çalışmalarda incelendiği gözlenen P₁₁-4 içerikli remineralizasyon ajanının başlangıç mine çürük lezyonlarının tedavisinde başarı ile uygulanabilmesi için etkinliğinin uzun dönemde güncel tanı yöntemleri kullanılarak değerlendirileceği in-vivo çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir.



SONUÇLAR

Bu çalışmada, biyomimetik peptit (P₁₁-4) içerikli remineralizasyon ajanının (Curodont Repair) yapay başlangıç mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin CPP-ACFP (MI Varnish™) ve NaF (Duraphat Varnish®) içerikli remineralizasyon ajanları ve yapay tükürük (kontrol grubu) ile karşılaştırılmalı olarak sürekli dişlerde DIAGNOdent ile 1. gün, 1.hafta, 1.ay ve μ CT ile 1.ay sürelerinde değerlendirilmesi sonucunda elde edilen bulgular aşağıda belirtilmektedir:

- P₁₁-4, CPP-ACFP ve NaF içerikli ajanların remineralizasyon etkinliklerinin 1.gün, 1.hafta ve 1.ayda DIAGNOdent ile incelenmesi sonucunda remineralizasyonun en fazla P₁₁-4 grubunda olmak üzere sırası ile CPP-ACFP ve NaF gruplarında olduğu saptandı.
- Remineralizasyon etkinliğinin DIAGNOdent ile 1.gün, 1.hafta ve 1.ayda değerlendirilmesi sonucunda, P₁₁-4 ve NaF grupları arasında istatistiksel olarak farklılıkların anlamlı olduğu, CPP-ACFP ve P₁₁-4 ile CPP-ACFP ve NaF grupları arasında ise farklılıkların anlamlı olmadığı belirlendi.
- Materyallerin remineralizasyon etkinliklerinin μ CT ile incelenmesi sonucunda remineralizasyonun 1.ayda en fazla P₁₁-4 grubunda olmak üzere sırası ile CPP-ACFP ve NaF gruplarında olduğu saptandı.
- μ CT analizleri sonucunda, P₁₁-4 grubu ortalama lezyon derinliği değişim miktarının (ortalama: $-6,49 \pm 1,38$), NaF grubuna göre (ortalama: $-3,75 \pm 1,13$) anlamlı derecede yüksek olduğu (p: 0,004); CPP-ACFP ve P₁₁-4 ile CPP-ACFP ve NaF arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) belirlendi.
- μ CT analizleri sonucunda, P₁₁-4 grubu ortalama BMD miktarının (ortalama: 4,94), NaF grubuna göre (ortalama: 1,93) anlamlı derece yüksek olduğu (p:0,008); CPP-ACFP ve P₁₁-4 ile CPP-ACFP ve NaF arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) saptandı.
- μ CT analizleri sonucunda, deney grupları arasındaki hacim ve çürük alanı değişim değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık (p>0,05) bulunmadı.
- Materyallerin remineralizasyon etkinliklerinin μ CT ve DIAGNOdent ile incelenmesi sonucunda, P₁₁-4, CPP-ACFP ve NaF esaslı remineralizasyon

ajanlarının yapay tükürüğün kullanıldığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek remineralizasyon gösterdiği belirlendi.

- Remineralizasyon ajanı uygulaması yapılmadan 1 ay süre ile yapay tükürük solüsyonunda bekletilen kontrol grubu örneklerinde minör oranda remineralizasyon olduğu saptandı; tükürüğün içerdiği komponentlerin başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonuna katkı sağlayabildiği gözlemlendi.
- Günümüzde in-vitro koşullarda kullanılan μ CT cihazının, özellikle başlangıç mine çürüğü lezyonlarının saptanması, kalitatif/kantitatif analizlerinin yapılmasına olanak sağlaması, lezyonda remineralizasyon sürecinde meydana gelen değişikliklerin üç boyutlu incelenmesi ve sayısal olarak belirtebilmesi nedenleri ile kesin ve doğru sonuçlar oluşturabilen, koruyucu diş hekimliği araştırmalarında başarı ile kullanılması önerilecek bir yöntem olduğu belirlendi.
- μ CT ve DIAGNOdent yöntemleri arasındaki korelasyonun anlamlı olduğu; her iki modern tanı yönteminin in vitro çalışmalarda, klinik çalışmalarda ise lazer floresans yöntemi olarak tanımlanan DIAGNOdent'in başlangıç mine çürüğü lezyonlarının tanısında ve takibinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği görüldü.
- P₁₁-4, CPP-ACFP ve NaF esaslı remineralizasyon ajanlarının yapay başlangıç mine lezyonları üzerine 1 ay sürede 1 kez uygulanmasının mine yüzeylerinde anlamlı derece remineralizasyon oluşturduğu ve bu materyallerin başlangıç mine çürüğü lezyonlarında başarı ile kullanılabileceği gözlemlendi.
- Günümüzde kısıtlı sayıdaki araştırmalarda remineralizasyon etkinliğinin incelendiği gözlenen P₁₁-4 peptid içerikli ajan olan Curodont Repair'in CPP-ACFP içerikli MI vernik ve sodyum florid içerikli Duraphat vernikten daha üstün remineralizasyon özellikleri gösterdiğinin saptanması nedeni ile başlangıç mine çürük lezyonlarının tedavisinde başarı ile kullanılabilecek bir materyal olduğu sonucuna varıldı.

Öneri:

Bu çalışma sonucunda, biyomimetik bir remineralizasyon oluşturmaya olanak sağlayan ve güncel bir ajan olan tanımlanan P₁₁-4 içerikli Curodont Repair'in in vitro koşullarda oluşturulan başlangıç mine çürüklerinde başarı ile kullanılabileceği belirlenmiştir. Günümüzde diğer remineralizasyon ajanlarına alternatif olarak gösterilen Curodont Repair'in in vitro koşullarda oluşturulmuş başlangıç mine çürüğü lezyonlarında diğer ajanlardan daha başarılı olarak bulunması, peptit içerikli materyallerin koruyucu diş hekimliği alanında remineralizasyonda oynadığı rolü göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak remineralizasyonda başarıyı etkileyen bireye ilişkin çok fazla sayıda faktörün bulunması nedeni ile P₁₁-4 içerikli materyallerin uzun dönemdeki remineralizasyondaki etkinliğini ve başarısını kanıtlayan klinik çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir. Biyomimetik peptid P₁₁-4'ün başlangıç mine çürükleri üzerindeki etkinliğinin diğer remineralizasyon materyalleri ile karşılaştırılacağı in-vivo çalışmaların gerçekleştirilmesi koruyucu diş hekimliğine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Abdelaziz, M., Krejci, I., Perneger, T., Feilzer, A., Vazquez, L. (2017). Near infrared transillumination compared with radiography to detect and monitor proximal caries: A clinical retrospective study. *Journal of Dentistry*, **70**, 40-5.

Abogazalah, N., Ando, M. (2017). Alternative methods to visual and radiographic examinations for approximal caries detection. *Journal of Oral Science*, **59(3)**, 315-22.

Acar, B., Kamburoğlu, K., Tatar, İ., Arkan, V., Çelik, H. H., Yüksel, S., Özen, T. (2015). Comparison of micro-computerized tomography and cone-beam computerized tomography in the detection of accessory canals in primary molars. *Imaging Science in Dentistry*, **45(4)**, 205-11.

Adebayo, O. A., Burrow, M. F., Tyas, M. J. (2010). Resin–dentine interfacial morphology following CPP–ACP treatment. *Journal of Dentistry*, **38(2)**, 96-105.

Advani, S., Sogi, S., Hugar, S., Indushekar, K. R., Kiran, K., Hallikerimath, S. (2014). Remineralization effects of two pediatric dentifrices and one regular dentifrice on artificial carious lesion in primary teeth: An in vitro study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, **4(2)**, 96-102.

Aggeli, A., Bell, M., Boden, N., Keen, J. N., Knowles, P. F., McLeish, T. C. B., Radford, S. E. (1997). Responsive gels formed by the spontaneous self-assembly of peptides into polymeric β -sheet tapes. *Nature*, **386(6622)**, 259-62.

Aggeli, A., Bell, M., Carrick, L. M., Fishwick, C. W., Harding, R., Mawer, P. J., Boden, N. (2003). pH as a trigger of peptide β -sheet self-assembly and reversible switching between nematic and isotropic phases. *Journal of the American Chemical Society*, **125(32)**, 9619-28.

Aggeli, A., Fytas, G., Vlassopoulos, D., McLeish, T. C., Mawer, P. J., Boden, N. (2001). Structure and dynamics of self-assembling β -sheet peptide tapes by dynamic light scattering. *Biomacromolecules*, **2(2)**, 378-88.

Akbari, M., Ahrari, F., Jafari, M. (2012). A comparative evaluation of DIAGNOdent and Caries Detector Dye in detection of residual caries in prepared cavities. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, **13(4)**, 515-20.

Aktan, A.M., Cebe, M.A., Ciftçi, M.E., Sirin, Karaarslan E. (2012). A novel LED-based device for occlusal caries detection. *Lasers in Medical Science*, **27(6)**, 1157-63.

Aktan, A.M., Cebe, M.A., Karaarslan, E.S. (2011). Okluzal çürük teşhisinde DIAGNOdent ve Caries ID çürük teşhis cihazlarının karşılaştırılması. *Cumhuriyet Dental Journal*, **14**, 21-8.

Aktören, O., Kargül, B., Eden, E., Tekçiçek, M., Özalp, N., Tuna, E.B. (2013). Çocuk dişhekimliğinde çürük risk faktörleri ve topikal florid uygulama protokolü. *Türk Dişhekimleri Birliği Dergisi*, **135**, 60-4.

Alkilzy, M., Santamaria, R. M., Schmoedel, J., Splieth, C. H. (2018). Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. *Advances in Dental Research*, **29(1)**, 42-7.

Alkilzy, M., Tarabaih, A., Santamaria, R. M., Splieth, C. H. (2018). Self-assembling peptide P11-4 and fluoride for regenerating enamel. *Journal of Dental Research*, **97(2)**, 148-54.

Almqvist, H., Lagerlof, F. (1993). Effect of intermittent delivery of fluoride to solution on root hard-tissue de-and remineralization measured by ¹²⁵I absorptiometry. *Journal of Dental Research*, **72(12)**, 1593-8.

Amaechi, B. T., Higham, S. M. (2001). In vitro remineralisation of eroded enamel lesions by saliva. *Journal of Dentistry*, **29(5)**, 371-6.

Amaechi, B. T., Porteous, N., Ramalingam, K., Mensinkai, P. K., Vasquez, R. C., Sadeghpour, A., Nakamoto, T. (2013). Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. *Caries Research*, **47(5)**, 399-405.

American Academy of Pediatric Dentistry. (2018a). Fluoride therapy. Erişim:30.04.2018

http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_FluorideTherapy.pdf

American Academy of Pediatric Dentistry. (2018b). Policy on use of fluoride. Erişim: 30.04.2018. http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/P_FluorideUse.pdf

American Dental Association Council on Scientific Affairs. (2014) Fluoride toothpaste use for young children. *The Journal of American Dental Association*, **145**(2), 190-1.

Anderson, P., Elliott, J. C. (1992). Subsurface demineralization in dental enamel and other permeable solids during acid dissolution. *Journal of Dental Research*, **71**(8), 1473-81.

Andersson, A., Sköld-Larsson, K., Haligren, A., Petersson, L. G., Twetman, S. (2007). Effect of a dental cream containing amorphous calcium phosphate complexes on white spot lesion regression assessed by laser fluorescence. *Oral Health & Preventive Dentistry*, **5**(3), 229-33.

Ando, M. (2005). Performance of digital imaging fiber-optic transillumination (DIFOTI) for detection of non-cavitated primary caries. *Journal of Dental Research*, **84**(Spec.Iss A), 12.

Angmar-Mansson, B., ten Bosch, J.J. (2001). Quantitative light-induced fluorescence (QLF): a method for assessment of incipient caries lesions. *Dentomaxillofacial Radiology*, **30**(6), 298-307.

Anttonen, V., Sjöppa, L., Hausen, H. (2003). Clinical study of the use of the laser fluorescence device DIAGNOdent for detection of occlusal caries in children. *Caries Research*, **37**(1), 17-23.

Aren, G. (2014). Çocukta floridli diş macunu kullanımının yararları ve olası riskleri. *Türk Diş Hekimleri Birliği Dergisi*, **140**, 74-9.

Arigbede, A. O., Dosumu, O. O., Shaba, O. P. (2010). Ozone therapy and restorative dentistry: a literature review. *Nigerian Dental Journal*, **18**(1), 10-4.

Arslan, E., Garip, I. C., Gulseren, G., Tekinay, A. B., Guler, M. O. (2014). Bioactive supramolecular peptide nanofibers for regenerative medicine. *Advanced Healthcare Materials*, **3**(9), 1357-76.

Ashley, P. F., Blinkhorn, A. S., Davies, R. M. (1998). Occlusal caries diagnosis: an in vitro histological validation of the Electronic Caries Monitor (ECM) and other methods. *Journal of Dentistry*, **26**(2), 83-8.

Attrill, D.C., Ashley, P.F. (2001). Occlusal caries detection in primary teeth: a comparison of DIAGNOdent with conventional methods. *British Dental Journal*, **190**(8), 440–3.

Avery, J.K. (2002). *Oral development and histology*. (3rd ed.). Michigan, USA: Thieme; 153-72.

Aydın, B., Pamir, T., Baltacı, A., Orman, M. N., Turk, T. (2015). Effect of storage solutions on microhardness of crown enamel and dentin. *European Journal of Dentistry*, **9**(2), 262-6.

Axelsson, P. (2001). Development of carious lesions. İçinde, *Diagnosis and risk prediction of dental caries*. Chicago, ABD: Quintessence Publishing Co, Inc; 181-204.

Bader, J.D., Shugars, D.A., Bonito, A.J. (2002). A systematic review of the performance of methods for identifying carious lesions. *Journal of Public Health Dentistry*, **62**(4), 201-13.

Bae, K., Jun, E. J., Lee, S. M., Paik, D. I., Kim, J. B. (2006). Effect of water-soluble reduced chitosan on Streptococcus mutans, plaque regrowth and biofilm vitality. *Clinical Oral Investigations*, **10**(2), 102-7.

Baelum, V., Hintze, H., Wenzel, A., Danielsen, B., Nyvad, B. (2012). Implications of caries diagnostic strategies for clinical management decisions. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **40**(3), 257-66.

Bajaj, D., Arola, D. (2009). Role of prism decussation on fatigue crack growth and fracture of human enamel. *Acta Biomaterialia*, **5**(8), 3045-56.

Bakkal, M., Abbasoglu, Z., Kargul, B. (2017). The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on molar-incisor hypomineralisation: a pilot study. *Oral Health & Preventive Dentistry*, **15**(2), 163-7.

Bauer, J. S., Link, T. M., Burghardt, A., Henning, T. D., Mueller, D., Majumdar, S., Prevrhal, S. (2007). Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral

computed tomography in a simulated soft-tissue environment. *Calcified Tissue International*, **80(6)**, 366-73.

Bayrak, S., Tuloglu, N., Bicer, H., Sen Tunc, E. (2017). Effect of fluoride varnish containing CPP-ACP on preventing enamel erosion. *Scanning*, **2017**, 1-7.

Becker, M. R., Paster, B. J., Leys, E. J., Moeschberger, M. L., Kenyon, S. G., Galvin, J. L., Griffen, A. L. (2002). Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*, **40(3)**, 1001-9.

Beighton, D., Al-Haboubi, M., Mantzourani, M., Gilbert, S. C., Clark, D., Zoitopoulos, L., Gallagher, J. E. (2010). Oral Bifidobacteria: caries-associated bacteria in older adults. *Journal of Dental Research*, **89(9)**, 970-4.

Benham, A.W., Campbell, P.M., Buschang, P.H. (2009). Effectiveness of pit and fissure sealants in reducing white spot lesions during orthodontic treatment. A pilot study. *The Angle Orthodontist*, **79**, 338-45.

Berg, J., Seminario, A. L. (2009). Dental caries: The disease and its clinical management. *Journal of Dental Education*, **73(4)**, 527-7.

Bergstrand, F., Twetman, S. (2011). A review on prevention and treatment of post-orthodontic white spot lesions—Evidence-based methods and emerging technologies. *The Open Dentistry Journal*, **5**, 158-62.

Bhaskar, S.N. (1986). Development and growth of the teeth. *Advances in Dental Research*, **1(3)**, 123-6.

Bishara, S. E., Ostby, A. W. (2008). White spot lesions: formation, prevention, and treatment. *In Seminars in Orthodontics*, **14(3)**, 174-82.

Borba, M., Miranda Jr, W. G., Cesar, P. F., Griggs, J. A., Bona, A. D. (2013). Evaluation of the adaptation of zirconia-based fixed partial dentures using micro-CT technology. *Brazilian Oral Research*, **27(5)**, 396-402.

Braga, M.M., Ekstrand, K.R., Martignon, S., Imparato, J.C.P., Ricketts, D.N.J., Mendes, F.M. (2010). Clinical performance of two visual scoring systems in detecting and assessing activity status of occlusal caries in primary teeth. *Caries Research*, **44(3)**, 300-8.

Braga, M.M., Mendes, F.M., Ekstrand, K.R. (2010b). Detection activity assessment and diagnosis of dental caries lesions. *Dental Clinics of North America*, **54**, 479–93.

Brambilla, E., Twetman, S., Felloni, A., Cagetti, M.G., Canegallo, L., Garcia-Godoy, F., Strohmer, L. (1999). Salivary mutans streptococci and lactobacilli in 9- and 13-year-old Italian schoolchildren and the relation to oral health. *Clinical Oral Investigations*, **3**(1), 7-10.

Brookes, S. J., Kirkham, J., Shore, R. C., Wood, S. R., Slaby, I., Robinson, C. (2001). Amelin extracellular processing and aggregation during rat incisor amelogenesis. *Archives of Oral Biology*, **46**(3), 201-8.

Brookes, S.J., Robinson, C., Shore, R.C., Kirkham, J. (2004). Inhibitory effect of metal ions on acid demineralization. *Caries Research*, **38**(4), 401-1.

Brunton, P. A., Davies, R. P. W., Burke, J. L., Smith, A., Aggeli, A., Brookes, S. J., Kirkham, J. (2013). Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides—a clinical safety trial. *British Dental Journal*, **215**(4), E6.

Buzalaf, M. A. R. (2014). Fluoride and the oral environment. *Caries Research*, **48**(2), 91-178.

Buzalaf, M. A. R., Pessan, J. P., Honório, H. M., Ten Cate, J. M. (2011). Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monographs in Oral Science*, **22**, 97-114.

Buzalaf, M.A.R., Hannas, A.R., Magalhaes, A.C., Rios, D., Honorio, H.M., Delbem, A.C. (2010). pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*, **18**(4), 316-34.

Cai, F., Shen, P., Walker, G. D., Reynolds, C., Yuan, Y., Reynolds, E. C. (2009). Remineralization of enamel subsurface lesions by chewing gum with added calcium. *Journal of Dentistry*, **37**(10), 763-8.

Carneiro, K. M., Zhai, H., Zhu, L., Horst, J. A., Sitlin, M., Nguyen, M., Ashby, P. (2016). Amyloid-like ribbons of amelogenins in enamel mineralization. *Scientific Reports*, **6**, 23105.

Cardoso, C. A. B., de Castilho, A. R. F., Salomão, P. M. A., Costa, E. N., Magalhaes, A. C., Buzalaf, M. A. R. (2014). Effect of xylitol varnishes on remineralization of artificial enamel caries lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, **42(11)**, 1495-501.

Castilho, L. S., Cotta, F., Bueno, A. C., Moreira, A. N., Ferreira, E. F., Magalhães, C. S. (2016). Validation of DIAGNOdent laser fluorescence and the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) in diagnosis of occlusal caries in permanent teeth: an in vivo study. *European Journal of Oral Sciences*, **124(2)**, 188-94.

Cheng, L., Li, J., Hao, Y., Zhou, X. (2010). Effect of compounds of *Galla Chinensis* on remineralization of enamel surface in vitro. *Archives of Oral Biology*, **55(6)**, 435-40.

Cheng, L., Li, J., He, L., Zhou, X. (2015). Natural products and caries prevention. *Caries Research*, **49(1)**, 38-45.

Cheng, L., Zhang, K., Weir, M. D., Liu, H., Zhou, X., Xu, H. H. (2013). Effects of antibacterial primers with quaternary ammonium and nano-silver on *Streptococcus mutans* impregnated in human dentin blocks. *Dental Materials*, **29(4)**, 462-72.

Chow, K. F. (2017). A Review of Excessive Sugar Metabolism on Oral and General Health. *The Chinese Journal of Dental Research*, **20(4)**, 193-8.

Chow, L. C., Vogel, G. L. (2001). Enhancing remineralization. *Operative Dentistry*, 27-38.

Chu, J. P., Li, J. Y., Hao, Y. Q., Zhou, X. D. (2007). Effect of compounds of *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel carious lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, **35(5)**, 383-7.

Clarkson, B. H., Wefel, J. S., Miller, I. (1984). A model for producing caries-like lesions in enamel and dentin using oral bacteria in vitro. *Journal of Dental Research*, **63(10)**, 1186-9.

Cochrane, N. J., Cai, F., Huq, N. L., Burrow, M. F., Reynolds, E. C. (2010). New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of Dental Research*, **89(11)**, 1187-97.

Cochrane, N. J., Saranathan, S., Cai, F., Cross, K. J., Reynolds, E. C. (2008). Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Research*, **42(2)**, 88-97.

Cochrane, N. J., Shen, P., Yuan, Y., Reynolds, E. C. (2014). Ion release from calcium and fluoride containing dental varnishes. *Australian Dental Journal*, **59(1)**, 100-5.

Cortés, D.F., Ekstrand, K.R., Elias-Boneta, A.R., Ellwood, R.P. (2000). An in vitro comparison of the ability of fibre-optic transillumination, visual inspection and radiographs to detect occlusal caries and evaluate lesion depth. *Caries Research*, **34(6)**, 443-7.

Cross, K. J., Huq, N. L., Palamara, J. E., Perich, J. W., Reynolds, E. C. (2005). Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *Journal of Biological Chemistry*, **280(15)**, 15362-9.

Cross, K. J., Huq, N. L., Reynolds, E. C. (2007). Casein phosphopeptides in oral health-chemistry and clinical applications. *Current Pharmaceutical Design*, **13(8)**, 793-800.

Cury, J. A., Tenuta, L. M. A. (2009). Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions?. *Brazilian Oral Research*, **23(1)**, 23-30.

Çakır, F.Y., Gürkan, S., Attar, N. (2010) Çürük mikrobiyolojisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **34(3)**, 78-91.

Çetin, B., Avşar, A., Ulusoy, A.T. (2011). Kazein içerikli besinler ve dental ürünler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **2011(4)**, 24-31.

Danelon, M., Pessan, J. P., Neto, F. N. S., de Camargo, E. R., Delbem, A. C. B. (2015). Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: In situ study. *Journal of Dentistry*, **43(7)**, 806-13.

Danelon, M., Pessan, J. P., Santos, V. R. D., Chiba, E. K., Garcia, L. S. G., de Camargo, E. R., Delbem, A. C. B. (2017). Fluoride toothpastes containing micrometric or nano-sized sodium trimetaphosphate reduce enamel erosion in vitro. *Acta Odontologica Scandinavica*, **76(2)**, 1-6.

Davies, R. P. W., Aggeli, A., Beevers, A. J., Boden, N., Carrick, L. M., Fishwick, C. W. G., Semenov, A. N. (2006). Self-assembling β -sheet tape forming peptides. *Supramolecular Chemistry*, **18**(5), 435-43.

de Castro, L. P., Delbem, A. C. B., Danelon, M., Passarinho, A., Percinoto, C. (2015). In vitro effect of sodium trimetaphosphate additives to conventional toothpastes on enamel demineralization. *Clinical Oral Investigations*, **19**(7), 1683-7.

de Souza, J.F., Diniz, M.B., Boldieri, T., Rodrigues, J.A., Lussi, A., de Cássia Loiola Cordeiro, R. (2014). In vitro performance of a pen-type laser fluorescence device and bitewing radiographs for approximal caries detection in permanent and primary teeth. *Indian Journal of Dental Research*, **25**(6), 702-10.

Deyhle, H., Dziadowiec, I., Kind, L., Thalmann, P., Schulz, G., Müller, B. (2015). Mineralization of early stage carious lesions in vitro—a quantitative approach. *Dentistry Journal*, **3**(4), 111-22.

Diamanti, I., Koletsi-Kounari, H., Mamai-Homata, E., Vougiouklakis, G. (2011). In vitro evaluation of fluoride and calcium sodium phosphosilicate toothpastes, on root dentine caries lesions. *Journal of Dentistry*, **39**(9), 619-28.

Doll, T. A., Dey, R., Burkhard, P. (2015). Design and optimization of peptide nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*, **13**(1), 73.

Dong, Z., Chang, J., Deng, Y., Joiner, A. (2010). In vitro remineralization of acid-etched human enamel with Ca_3SiO_5 . *Applied Surface Science*, **256**(8), 2388-91.

Dong, Z., Chang, J., Joiner, A., Sun, Y. (2013). Tricalcium silicate induces enamel remineralization in human saliva. *Journal of Dental Sciences*, **8**(4), 440-3.

Donly, K.J. (2004). Enamel and dentin demineralization inhibition of fluoride-releasing materials. *American Journal of Dentistry*, **5**(7), 275-8.

Du, M., Cheng, N., Tai, B., Jiang, H., Li, J., Bian, Z. (2012). Randomized controlled trial on fluoride varnish application for treatment of white spot lesion after fixed orthodontic treatment. *Clinical Oral Investigations*, **16**(2), 463-8.

Ehrlich, H., Koutsoukos, P. G., Demadis, K. D., Pokrovsky, O. S. (2009). Principles of demineralization: modern strategies for the isolation of organic frameworks, part II, decalcification. *Micron*, **40**(2), 169-93.

Einwag, J., Hellwig, E., Hotz, P., Städtler, P. (1995). The relative caries-inhibiting efficacy of amine fluoride and sodium fluoride in compatible dentifrices--Results of a consensus conference. *Quintessence International*, **26**(10).

Ekambaram, M., Said, S. N., Yiu, C. K. (2017). A review of enamel remineralisation potential of calcium-and phosphate-based remineralisation systems. *Oral Health & Preventive Dentistry*, **15**(5), 415-20.

Ekstrand, K., Qvist, V., Thylstrup, A. (1987). Light microscope study of the effect of probing in occlusal surfaces. *Caries Research*, **21**(4), 368-74.

Elkassas, D., Arafa, A. (2014). Remineralizing efficacy of different calcium-phosphate and fluoride based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *Journal of Dentistry*, **42**(4), 466-74.

Farhadian, N., Miresmaeili, A., Eslami, B., Mehrabi, S. (2008). Effect of fluoride varnish on enamel demineralization around brackets: an in-vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **133**(4), 95-8.

Favretto, C. O., Danelon, M., Castilho, F. C. N., Vieira, A. E. M., Delbem, A. C. B. (2013). In vitro evaluation of the effect of mouth rinse with trimetaphosphate on enamel demineralization. *Caries Research*, **47**(5), 532-8.

Favretto, C. O., Delbem, A. C. B., Moraes, J. C. S., Camargo, E. R., de Toledo, P. T. A., Pedrini, D. (2018). Dentinal tubule obliteration using toothpastes containing sodium trimetaphosphate microparticles or nanoparticles. *Clinical Oral Investigations*, doi: 10.1007/s00784-018-2384-3.

Featherstone, J. D., Doméjean, S. (2012). The role of remineralizing and anticaries agents in caries management. *Advances in Dental Research*, **24**(2), 28-31.

Featherstone, J.D. (1996). Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. *Dental Materials*, **12**(3), 194-7.

Featherstone, J.D. (2000). Caries detection and prevention with laser energy. *Dental Clinics of North America*, **44**(4), 955-69.

Featherstone, J.D., Mellberg, J.R. (1981). Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Research*, **15**(1), 109-14.

Featherstone, J.D., Rodgers, B.E. (1981). Effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. *Caries Research*, **5(15)**, 377-85.

Fejerskov, O., Ellwood, R. (2003). Clinical use of fluoride. İçinde O. Fejerskov, E.A.M. Kidd (Eds.), *Dental caries and it's clinical management*. Oxford: Blackwell; 189-222.

Feng, Y., Yin, W., Hu, D., Zhang, Y.P., Ellwood, R.P., Pretty, I.A. (2007). Assessment of autofluorescence to detect the remineralization capabilities of sodium fluoride, monofluorophosphate and non-fluoride dentifrices. A singleblind cluster randomized trial. *Caries Research*, **41(5)**, 358 -64.

Fernández, C. E., Tenuta, L. M. A., Zárate, P., Cury, J. A. (2014). Insoluble naf in duraphat® may prolong fluoride reactivity of varnish retained on dental surfaces. *Brazilian Dental Journal*, **25(2)**, 160-4.

Fernando, D., Attik, N., Pradelle-Plasse, N., Jackson, P., Grosgeat, B., Colon, P. (2017). Bioactive glass for dentin remineralization: A systematic review. *Materials Science and Engineering*, **76(1)**, 1369-77.

Ferrazzano, G.F., Amato, I., Ingenito, A., Zarrelli, A., Pinto, G., Pollio, A. (2011). Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review. *Molecules*, **16(2)**, 1486-1507.

Ferreira Zandona, A., Santiago, E., Eckert, G., Fontana, M., Ando, M., Zero, D.T. (2010). Use of ICDAS combined with quantitative light-induced fluorescence as a caries detection method. *Caries Research*, **44(3)**, 317-22.

Fontana, M., Eckert, G. J., Keels, M. A., Jackson, R., Katz, B., Levy, B. T., Levy, S. M. (2018). Fluoride use in health care settings: association with children's caries risk. *Advances in Dental Research*, **29(1)**, 24-34.

Ford T.P. (2004). Pickard's Manual of Operative Dentistry 8th edition (2003)- a book review. *European Journal of Orthodontics*, **26(1)**, 113.

Free, R. D., DeRocher, K., Stock, S. R., Keane, D., Scott-Anne, K., Bowen, W. H., Joester, D. (2017). Characterization of enamel caries lesions in rat molars using

synchrotron X-ray microtomography. *Journal of Synchrotron Radiation*, **24(5)**, 1056-64.

Fujiwara, M., Hayashi, Y., Ohara, N. (2004). Inhibitory effect of water-soluble chitosan on growth of *Streptococcus mutans*. *The New Microbiologica*, **27(1)**, 83-6.

Furiga, A., Roques, C., Badet, C. (2014). Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, **116(4)**, 761-71.

Galler, K. M., Hartgerink, J. D., Cavender, A. C., Schmalz, G., D'Souza, R. N. (2011). A customized self-assembling peptide hydrogel for dental pulp tissue engineering. *Tissue Engineering Part A*, **18(1-2)**, 176-84.

Gilmour, A. S. M., Edmunds, D. H., Newcombe, R. G. (1997). Prevalence and depth of artificial caries-like lesions adjacent to cavities prepared in roots and restored with a glass ionomer or a dentin-bonded composite material. *Journal of Dental Research*, **76(12)**, 1854-61.

Goettsche, Z. S., Ettinger, R. A., Hogan, M. M., Harless, J. D., Qian, F. (2016). NaF rinse and dentifrice concentrations on enamel lesion demineralization. *American Journal of Dentistry*, **29(5)**, 243-7.

Golpayegani, M.V., Sohrabi, A., Biria, M., Ansari, G. (2012). Remineralization effect of topical NovaMin versus sodium fluoride (1.1%) on caries-like lesions in permanent teeth. *Journal of Dentistry*, **9(1)**, 68-75.

Gomez, J. (2015). Detection and diagnosis of the early caries lesion. *BMC Oral Health*, **15(1)**, 1-3.

Gomez, J., Tellez, M., Pretty, I.A., Ellwood, R.P., Ismail, A. (2012). Non-cavitated carious lesions detection methods: a systematic review. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **41(1)**, 55-66.

Gonçalves, R. S., Scaffa, P. M. C., Giacomini, M. C., Vidal, C. D. M. P., Honório, H. M., Wang, L. (2018). Sodium trimetaphosphate as a novel strategy for matrix metalloproteinase inhibition and dentin remineralization. *Caries Research*, **52(3)**, 189-98.

González-Cabezas, C. (2010). The chemistry of caries: remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. *Dental Clinics*, **54**(3), 469-78.

Gonzalez-Cabezas, C., Fontana, M., Gomes-Moosbauer, D., Stookey, G. K. (2003). Early detection of secondary caries using quantitative, light-induced fluorescence. *Operative Dentistry-University of Washington*, **28**(4), 415-22.

Goswami, M., Saha, S., Chaitra, T. R. (2012). Latest developments in non-fluoridated remineralizing technologies. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, **30**(1), 2-6.

Gupta, D., Bhaskar, D. J., Gupta, R. K., Karim, B., Gupta, V., Punia, H., Singh, P. (2014). Effect of Terminalia chebula extract and chlorhexidine on salivary pH and periodontal health: 2 weeks randomized control trial. *Phytotherapy Research*, **28**(7), 992-8.

Gündüz, K., Çelenk, P. (2006). Mine çürüklerinin remineralizasyonunun elektronik çürük monitörü ile in vitro değerlendirilmesi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **30**(4), 18-24.

Hamba, H., Nikaido, T., Inoue, G., Sadr, A., Tagami, J. (2011). Effects of CPP-ACP with sodium fluoride on inhibition of bovine enamel demineralization: a quantitative assessment using micro-computed tomography. *Journal of Dentistry*, **39**(6), 405-13.

Hamba, H., Nikaido, T., Sadr, A., Nakashima, S., Tagami, J. (2012). Enamel lesion parameter correlations between polychromatic micro-CT and TMR. *Journal of Dental Research*, **91**(6), 586-91.

Hannig, M., Hannig, C. (2010). Nanomaterials in preventive dentistry. *Nature Nanotechnology*, **5**(8), 565-9.

Harris, N.O., Garcia-Godoy, F. (2004). *Introduction to Primary Preventive Dentistry*. (6th ed). New Jersey: Pearson Prentice Hall; 46-72.

Harris, R., Nicoll, A. D., Adair, P. M., Pine, C. M. (2004). Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dental Health*, **21**(1), 71-85.

He, B., Yuan, X., Zhou, A., Zhang, H., Jiang, D. (2014). Designer functionalised self-assembling peptide nanofibre scaffolds for cartilage tissue engineering. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **16**, e12.

Hellwig, E., Lennon, A. M. (2004). Systemic versus topical fluoride. *Caries Research*, **38(3)**, 258-262.

Hibst, R., Paulus, R. (1999). Caries detection by red excited fluorescence: investigations on fluorophores. *Caries Research*, **33(4)**, 295-9.

Hicks, J., Garcia-Godoy, F., Flaitz, C. (2004). Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, **28(1)**, 47-52.

Honkala, S., Runnel, R., Saag, M., Olak, J., Nömmela, R., Russak, S., Mäkinen, P.L., Vahlberg, T., Falony, G., Mäkinen, K., Honkala, E. (2014). Effect of erythritol and xylitol on dental caries prevention in children. *Caries Research*, **48(5)**, 482-90.

Hornby, K., Evans, M., Long, M., Joiner, A., Laucello, M., Salvaderi, A. (2009). Enamel benefits of a new hydroxyapatite containing fluoride toothpaste. *International Dental Journal*, **59(6)**, 325-31.

Horst, J. A., Tanzer, J. M., Milgrom, P. M. (2018). Fluorides and Other Preventive Strategies for Tooth Decay. *Dental Clinics*, **62(2)**, 207-34.

Huang, S. B., Gao, S. S., Yu, H. Y. (2009). Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomedical Materials*, **4(3)**, 034104(6pp).

Huang, S., Gao, S., Cheng, L., Yu, H. (2010). Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *Journal of Dentistry*, **38(10)**, 811-9.

Huang, S., Gao, S., Cheng, L., Yu, H. (2011). Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries Research*, **45(5)**, 460-8.

Huysmans, M.C., Longbottom, C. (2004). The challenges of validating diagnostic methods and selecting appropriate gold standards. *Journal of Dental Research*, **83**, C48-C52.

Imanishi, H., Nishino, M. (1983). Post eruptive maturation of immature young permanent enamel. *Journal of the International Association of Dentistry for Children*, **14(2)**, 49-54.

Ionta, F. Q., Mendonça, F. L., de Oliveira, G. C., de Alencar, C. R. B., Honorio, H. M., Magalhaes, A. C., Rios, D. (2014). In vitro assessment of artificial saliva formulations on initial enamel erosion remineralization. *Journal of Dentistry*, **42(2)**, 175-9.

Iranzo-Cortés, J. E., Terzic, S., Almerich-Silla, J. M. (2017). Diagnostic validity of ICDAS and DIAGNOdent combined: an in vitro study in pre-cavitated lesions. *Lasers in Medical Science*, **32(3)**, 543-8.

Iwami, Y., Shimizu, A., Hayashi, M., Takeshige, F., Ebisu, S. (2006). Relationship between colors of carious dentin and laser fluorescence evaluations in caries diagnosis. *Dental Materials Journal*, **25(3)**, 584-90.

Jablonski-Momeni, A., Heinzl-Gutenbrunner, M. (2014). Efficacy of the self-assembling peptide P11-4 in constructing a remineralization scaffold on artificially-induced enamel lesions on smooth surfaces. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*, **75(3)**, 175-90.

Janakiram, C., Kumar, C. D., Joseph, J. (2017). Xylitol in preventing dental caries: A systematic review and meta-analyses. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, **8(1)**, 16-21.

Jayarajan, J., Janardhanam, P., Jayakumar, P. (2011). Efficacy of CPP-ACP and CPP-ACPF on enamel remineralization-An in vitro study using scanning electron microscope and DIAGNOdent®. *Indian Journal of Dental Research*, **22(1)**, 77-82.

Jingarwar, M. M., Bajwa, N. K., Pathak, A. (2014). Minimal intervention dentistry—a new frontier in clinical dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **8(7)**, ZE04.

Joiner, A., Schäfer, F., Hornby, K., Long, M., Evans, M., Beasley, T., Abraham, P. (2009). Enhanced enamel benefits from a novel fluoride toothpaste. *International Dental Journal*, **59(4)**, 244-53.

Kalesinskas, P., Kačergius, T., Ambrozaitis, A., Pečiulienė, V., Ericson, D. (2014). Reducing dental plaque formation and caries development. A review of current methods and implications for novel pharmaceuticals. *Stomatologija*, **16(2)**, 44-52.

Kamath, P., Nayak, R., Kamath, S. U., Pai, D. (2017). A comparative evaluation of the remineralization potential of three commercially available remineralizing agents on white spot lesions in primary teeth: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, **35(3)**, 229-37.

Kamburoğlu, K., Kurt, H., Kolsuz, E., Öztaş, B., Tatar, I., Çelik, H. H. (2011). Occlusal caries depth measurements obtained by five different imaging modalities. *Journal of Digital Imaging*, **24(5)**, 804-13.

Kanduti, D., Sterbenk, P., Artnik, B. (2016). Fluoride: a review of use and effects on health. *Materia Socio-Medica*, **28(2)**, 133-7.

Kargul, B., Özcan, M., Peker, S., Nakamoto, T., Simmons, W. B., Falster, A. U. (2012). Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health and Preventive Dentistry*, **10(3)**, 275-82.

Karlinsey, R. L., Mackey, A. C. (2009). Solid-state preparation and dental application of an organically modified calcium phosphate. *Journal of Materials Science*, **44(1)**, 346-9.

Karlinsey, R. L., Mackey, A. C., Walker, E. R., Frederick, K. E. (2010). Surfactant-modified β -TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **21(7)**, 2009-20.

Karlinsey, R. L., Pfarrer, A. M. (2012). Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Advances in Dental Research*, **24(2)**, 48-52.

Katz, S., Park, K. K., Stookey, G. K., Schemehorn, B. R. (1986). Development and initial testing of a model for in vitro formation of pit and fissure caries. *Caries Research*, **20(5)**, 424-8.

Khoroushi, M., Kachuie, M. (2017). Prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients. *Contemporary Clinical Dentistry*, **8(1)**, 11-9.

Khudanov, B., Jung, H. I., Kahharova, D., Lee, J. W., Hamidov, I., Lee, E. S., Kim, B. I. (2018). Effect of an oral health education program based on the use of quantitative light-induced fluorescence technology in Uzbekistan adolescents. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **21**, 379-84.

Kırzioğlu, Z., Önel, S. Ö. (2014). Diş çürüklerini önlemede kullanılan alternatif materyaller. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **24(9)**, 104-12.

Kidd, E. A. M., Ricketts, D. N. J., Pitts, N. B. (1993). Occlusal caries diagnosis: a changing challenge for clinicians and epidemiologists. *Journal of Dentistry*, **21(6)**, 323-31.

Kidd, E.A, Fejerskov, O. (2004) What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *Journal of Dental Research*, **83**, C35-C38.

Kind, L., Stevanovic, S., Wuttig, S., Wimberger, S., Hofer, J., Müller, B., Pieses, U. (2017). Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide. *Journal of Dental Research*, **96(7)**, 790-7.

Kirkham, J., Brookes, S. J., Shore, R. C., Wood, S. R., Smith, D. A., Zhang, J., Robinson, C. (2002). Physico-chemical properties of crystal surfaces in matrix–mineral interactions during mammalian biomineralisation. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **7(1-2)**, 124-32.

Kirkham, J., Firth, A., Vernals, D., Boden, N., Robinson, C., Shore, R. C., Brookes, S.J., Aggeli, A. (2007). Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *Journal of Dental Research*, **86(5)**, 426-30.

Kirkham, J., Zhang, J., Brookes, S. J., Shore, R. C., Wood, S. R., Smith, D. A., Wallwork, M.L., Ryu, O.H., Robinson, C. (2000). Evidence for charge domains on developing enamel crystal surfaces. *Journal of Dental Research*, **79(12)**, 1943-7.

Kitasako, Y., Tanaka, M., Sadr, A., Hamba, H., Ikeda, M., Tagami, J. (2011). Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ. *Journal of Dentistry*, **39(11)**, 771-9.

Ko, C. C., Yi, D. H., Lee, D. J., Kwon, J., Garcia-Godoy, F., Kwon, Y. H. (2017). Diagnosis and staging of caries using spectral factors derived from the blue laser-induced autofluorescence spectrum. *Journal of Dentistry*, **67**, 77-83.

Koch, G., Poulsen, S., Espelid, I., Haubek, D. (2017). *Pediatric dentistry: a clinical approach*. (3rd ed.). West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Inc;102-14.

Koçanalı, B., Ak, A. T., Çoğulu, D. (2014). Çocuklarda diş çürüğüne neden olan faktörlerin incelenmesi. *Pediatric Research*, **1(2)**, 76-9.

Korkmaz, Y. N., Büyük, S. K., Yağcı, A. (2014). Ortodontik tedaviyle oluşan beyaz nokta lezyonları, teşhis yöntemleri ve kantitatif ışık etkili floresans (QLF). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **24(3)**, 146-53.

Korkut, B., Tağtekin, D. A., Yanıkoğlu, F. Ç. (2011). Diş çürüklerinin erken teşhisi ve teşhiste yeni yöntemler: QLF, Diagnodent, elektriksel iletkenlik ve ultrasonik sistem. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **32**, 55-67.

Kotsanos, N., Darling, A. I. (1991). Influence of post-eruptive age of enamel on its susceptibility to artificial caries. *Caries Research*, **25(4)**, 241-50.

Kouidhi, B., Zmantar, T., Bakhrouf, A. (2010). Anti-cariogenic and anti-biofilms activity of Tunisian propolis extract and its potential protective effect against cancer cells proliferation. *Anaerobe*, **16(6)**, 566-71.

Kucukyilmaz, E., Sener, Y., Botsali, M. S. (2015). In vivo and in vitro performance of conventional methods, DIAGNOdent, and an Electronic Caries Monitor for occlusal caries detection in primary teeth. *Pediatric Dentistry*, **37(4)**, 14(E)-22(E).

Kudiyirickal, M. G., Ivancaková, R. (2008). Early enamel lesion. Part II. Histomorphology and prevention. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, **51(3)**, 151-6.

Kulan, M., Ulukapı, I. (2011). Bioactive glasses in Dentistry. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **45(1)**, 65-9.

Kumar, V. L. N., Itthagarun, A., King, N. M. (2008). The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of artificial caries-like lesions: An in vitro study. *Australian Dental Journal*, **53(1)**, 34-40.

Kutsch, V. K. (2014). Dental caries: an updated medical model of risk assessment. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **111(4)**, 280-5.

Kutsch, V. K., Young, D. A. (2011). New directions in the etiology of dental caries disease. *Journal of the California Dental Association*, **39(10)**, 716-21.

Kühnisch, J, Ekstrand, K,R, Pretty, I, Twetman, S, van Loveren, C, Gizani, S, Spyridonos Loizidou, M. (2016) Best clinical practice guidance for management of early caries lesions in children and young adults: an EAPD policy document. *European Archives of Paediatric Dentistry*, **17(1)**, 3-12.

Kühnisch, J., Söchtig, F., Pitchika, V., Laubender, R., Neuhaus, K. W., Lussi, A., Hickel, R. (2016). In vivo validation of near-infrared light transillumination for interproximal dentin caries detection. *Clinical Oral Investigations*, **20(4)**, 821-9.

Kyle, S., Aggeli, A., Ingham, E., McPherson, M. J. (2010). Recombinant self-assembling peptides as biomaterials for tissue engineering. *Biomaterials*, **31(36)**, 9395-405.

Laitala, M. L., Piipari, L., Sämpi, N., Korhonen, M., Pesonen, P., Joensuu, T., Anttonen, V. (2017). Validity of digital imaging of fiber-optic transillumination in caries detection on proximal tooth surfaces. *International Journal of Dentistry*, **2017**, 1-6.

Lara-Capi, C., Cagetti, M. G., Lingström, P., Lai, G., Cocco, F., Simark-Mattsson, C., Campus, G. (2017). Digital transillumination in caries detection versus radiographic and clinical methods: an in-vivo study. *Dentomaxillofacial Radiology*, **46(4)**, 1-8.

Larsen, M. J. (1990). Chemical events during tooth dissolution. *Journal of Dental Research*, **69(2)**, 575-80.

Lavery, G., McCloskey, A. P., Gilmore, B. F., Jones, D. S., Zhou, J., Xu, B. (2014). Ultrashort cationic naphthalene-derived self-assembled peptides as antimicrobial nanomaterials. *Biomacromolecules*, **15(9)**, 3429-39.

Lee, J. J., Lee, Y. K., Choi, B. J., Lee, J. H., Choi, H. J., Son, H. K., Hwang, J.W., Kim, S. O. (2010). Physical properties of resin-reinforced glass ionomer cement modified with micro and nano-hydroxyapatite. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **10(8)**, 5270-6.

Leila, B., Nemati, S., Neda, H., Khanehmasjedi, M. (2017). The effect of MIPaste Plus and Reminpro on incipient caries using DIAGNOdent and SEM: an in vitro study. *Journal of the National Medical Association*, **109**(3), 192-7.

Li, C., Risnes, S. (2004). SEM observations of Retzius lines and prism cross-striations in human dental enamel after different acid etching regimes. *Archives of Oral Biology*, **49**(1), 45-52.

Li, R., Guo, W., Yang, B., Guo, L., Sheng, L., Chen, G., Chen, Y. (2011). Human treated dentin matrix as a natural scaffold for complete human dentin tissue regeneration. *Biomaterials*, **32**(20), 4525-38.

Li, X., Wang, J., Joiner, A., Chang, J. (2014). The remineralisation of enamel: a review of the literature. *Journal of Dentistry*, **42**(1), 12-20.

Liu, B. Y., Lo, E. C. M., Li, C. M. T. (2012). Effect of silver and fluoride ions on enamel demineralization: a quantitative study using micro-computed tomography. *Australian Dental Journal*, **57**(1), 65-70.

Llena, C., Leyda, A. M., Forner, L. (2015). CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *European Journal of Paediatric Dentistry*, **16**(3), 181-6.

Lodha, E., Hamba, H., Nakashima, S., Sadr, A., Nikaido, T., Tagami, J. (2014). Effect of different desensitizers on inhibition of bovine dentin demineralization: micro-computed tomography assessment. *European Journal of Oral Sciences*, **122**(6), 404-10.

Longbottom, C., Huysmans, M.C. (2004). Electrical measurements for use in caries clinical trials. *Journal of Dental Research*, **83**, C76-C79.

Loo, Y., Wong, Y. C., Cai, E. Z., Ang, C. H., Raju, A., Lakshmanan, A., Hauser, C. A. (2014). Ultrashort peptide nanofibrous hydrogels for the acceleration of healing of burn wounds. *Biomaterials*, **35**(17), 4805-14.

Lussi, A., Francescut, P. (2003). Performance of conventional and new methods for the detection of occlusal caries in deciduous teeth. *Caries Research*, **37**(1), 2-7.

Lussi, A., Imwinkelried, S., Pitts, N. B., Longbottom, C., Reich, E. (1999). Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Research*, **33**(4), 261-6.

Majithia, U., Venkataraghavan, K., Choudhary, P., Trivedi, K., Shah, S., Virda, M. (2016). Comparative evaluation of application of different fluoride varnishes on artificial early enamel lesion: An in vitro study. *Indian Journal of Dental Research*, **27**(5), 521-7.

Mäkinen, K. K., Saag, M., Isotupa, K. P., Olak, J., Nömmela, R., Söderling, E., Mäkinen, P. L. (2005). Similarity of the Effects of Erythritol and Xylitol on Some Risk Factors of Dental Caries. *Caries Research*, **39**(3), 207-15.

Manton, D. J., Cai, F., Yuan, Y., Walker, G. D., Cochrane, N. J., Reynolds, C., Reynolds, E. C. (2010). Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate added to acidic beverages on enamel erosion in vitro. *Australian Dental Journal*, **55**(3), 275-9.

Manton, D. J., Walker, G. D., Cai, F., Cochrane, N. J., Shen, P., Reynolds, E. C. (2008). Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by the use of three commercially available sugar-free gums. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **18**(4), 284-90.

Marinho, V.C., Higgins, J. P., Logan, S., Sheiham, A. (2002). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **(3)**, 1-6.

Marinho, V.C., Higgins, J., Logan, S., Sheiham, A. (2003). Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **(4)**, 1-4.

Marinho, V.C., Worthington, H.V., Walsh, T., Clarkson, J.E. (2013). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **(7)**, 1-5.

Marthaler, T. M. (2004). Changes in dental caries 1953–2003. *Caries Research*, **38**(3), 173-81.

Marthaler, T. M., Petersen, P. E. (2005). Salt fluoridation—an alternative in automatic prevention of dental caries. *International Dental Journal*, **55(6)**, 351-8.

Martinhon, C. C. R., de Moraes Italiani, F., de Magalhães Padilha, P., Bijella, M. F. T. B., Delbem, A. C. B., Buzalaf, M. A. R. (2006). Effect of iron on bovine enamel and on the composition of the dental biofilm formed “in situ”. *Archives of Oral Biology*, **51(6)**, 471-475.

Matsukubo, T., Takazoe, I. (2006). Sucrose substitutes and their role in caries prevention. *International Dental Journal*, **56(3)**, 119-30.

Meckelburg, N., Pinto, K. C., Farah, A., Iorio, N. L. P., Pierro, V. S. S., Santos, K. R. N., Antonio, A. G. (2014). Antibacterial effect of coffee: calcium concentration in a culture containing teeth/biofilm exposed to *Coffea Canephora* aqueous extract. *Letters in Applied Microbiology*, **59(3)**, 342-7.

Meegan, J. E., Aggeli, A., Boden, N., Brydson, R., Brown, A. P., Carrick, L., Ansell, R. J. (2004). Designed self-assembled β -sheet peptide fibrils as templates for silica nanotubes. *Advanced Functional Materials*, **14(1)**, 31-7.

Meeran, N. A. (2013). Iatrogenic possibilities of orthodontic treatment and modalities of prevention. *Journal of Orthodontic Science*, **2(3)**, 73-9.

Mehta, R., Nandlal, B., Prashanth, S. (2013). Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on artificial enamel white spot lesion: An in vitro light fluorescence study. *Indian Journal of Dental Research*, **24(6)**, 681-9.

Mei, M. L., Li, Q. L., Chu, C. H., Lo, E. M., Samaranayake, L. P. (2013). Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **12(4)**, 1-7.

Memarpour, M., Soltanimehr, E., Sattarahmady, N. (2015). Efficacy of calcium-and fluoride-containing materials for the remineralization of primary teeth with early enamel lesion. *Microscopy Research and Technique*, **78(9)**, 801-6.

Mepparambath, R., Bhat, S.S., Hegde, S.K., Anjana, G., Sunil, M., Mathew, S. (2014). Comparison of proximal caries detection in primary teeth between laser

fluorescence and bitewing radiography: An in vivo study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, **7(3)**, 163-67.

Mijan, M. C., Frencken, J. E., Schwass, D. R., Chaves, S. B., Leal, S. C. (2018). Microcomputed tomography evaluation of dentine mineral concentration in primary molars managed by three treatment protocols. *Caries Research*, **52(4)**, 303-11.

Mishra, P., Fareed, N., Battur, H., Khanagar, S., Bhat, M. A., Palaniswamy, J. (2017). Role of fluoride varnish in preventing early childhood caries: A systematic review. *Dental Research Journal*, **14(3)**, 169-76.

Mitropoulos, P., Rahiotis, C., Stamatakis, H., Kakaboura, A. (2010). Diagnostic performance of the visual caries classification system ICDAS II versus radiography and micro-computed tomography for proximal caries detection: an in vitro study. *Journal of Dentistry*, **38(11)**, 859-67.

Mohd Said, S. N., Ekambaram, M., Yiu, C. K. (2017). Effect of different fluoride varnishes on remineralization of artificial enamel carious lesions. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **27(3)**, 163-73.

Mooradian, A. D., Smith, M., Tokuda, M. (2017). The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN*, **18**, 1-8.

Morgan, M. V., Adams, G. G., Bailey, D. L., Tsao, C. E., Fischman, S. L., Reynolds, E. C. (2008). The anticariogenic effect of sugar-free gum containing CPP-ACP nanocomplexes on approximal caries determined using digital bitewing radiography. *Caries Research*, **42(3)**, 171-84.

Mundorff-Shrestha, S. A., Featherstone, J. D. B., Eisenberg, A. D., Cowles, E., Curzon, M. E. J., Espeland, M. A., Shields, C. P. (1994). Cariogenic potential of foods. *Caries Research*, **28(2)**, 106-15.

Murthykumar, K. (2013). The impact of milk with xylitol on dental caries: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **5(9)**, 178-80.

Nanci, A. (2018). *Ten Cate's oral histology: development, structure, and function*. (9th ed.). St. Louis, ABD: Elsevier; 70-94.

Naveena, P., Nagarathana, C., Sakunthala, B. K. (2014). Remineralizing Agent—Then and Now—An Update. *Dentistry*, **4(9)**, 1-5.

Neuhaus, K.W., Longbottom, C., Ellwood, R., Lussi, A. (2009). Novel lesion detection aids. *Monographs in Oral Science*, **21(2)**, 52-62.

Neves, A. A., Coutinho, E., De Munck, J., Lambrechts, P., Van Meerbeek, B. (2011). Does DIAGNOdent provide a reliable caries-removal endpoint?. *Journal of Dentistry*, **39(5)**, 351-60.

Noorda, W. D., Van Montfort, A. M. A. P., Purdell-Lewis, D. J., Weerkamp, A. H. (1986). Developmental and metabolic aspects of a monobacterial plaque of streptococcus mutans C 67-1 grown on human enamel slabs in an artificial mouth model. *Caries Research*, **20(4)**, 300-7.

Nyvad, B., Machiulskiene, V., Bælum, V. (1999). Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Research*, **33(4)**, 252-60.

Øgaard, B., Duschner, H., Ruben, J., Arends, J. (1996). Microradiography and confocal laser scanning microscopy applied to enamel lesions formed in vivo with and without fluoride varnish treatment. *European Journal of Oral Sciences*, **104(4)**, 378-83.

Øgaard, B., Seppä, L., Rolla, G. (1994). Professional topical fluoride applications—clinical efficacy and mechanism of action. *Advances in Dental Research*, **8(2)**, 190-201.

Oliveira, P. R. A., Fonseca, A. B. M., Silva, E. M., Coutinho, T. C. L., Tostes, M. A. (2016). Remineralizing potential of CPP-ACP creams with and without fluoride in artificial enamel lesions. *Australian Dental Journal*, **61(1)**, 45-52.

O'Mullane, D. M. (1994). Introduction and rationale for the use of fluoride for caries prevention. *International Dental Journal*, **44(3-1)**, 257-61.

Ooshima, T., Osaka, Y., Sasaki, H., Osawa, K., Yasuda, H., Matsumoto, M. (2000). Cariostatic activity of cacao mass extract. *Archives of Oral Biology*, **45(9)**, 805-8.

Oppermann, R.V., Rölla, G. (1980). Effect of some polyvalent cations on the acidogenicity of dental plaque in vivo. *Caries Research*, **14**, 422-7.

Owoturo, O. E., Loto, A. O., Awotile, A. O., Oyapero, A., Ebigwei, S. O. (2017). Comparison of two different forms of varnishes in the treatment of dentine hypersensitivity: A subject-blind clinical study in Lagos State university teaching hospital. *Archives of Medicine and Health Sciences*, **5(2)**, 191-9.

Ozeki, M., Kuroda, S., Kon, K., Kasugai, S. (2011). Differentiation of bone marrow stromal cells into osteoblasts in a self-assembling peptide hydrogel: in vitro and in vivo studies. *Journal of Biomaterials Applications*, **25(7)**, 663-84.

Ozgul, B. M., Orhan, K., Oz, F. T. (2015). Micro-computed tomographic analysis of progression of artificial enamel lesions in primary and permanent teeth after resin infiltration. *Journal of Oral Science*, **57(3)**, 177-83.

Özkan, G., Kanlı, A., Başeren, N.M., Arslan, U., Tatar, İ. (2015). Validation of micro-computed tomography for occlusal caries detection: an in vitro study. *Brazilian Oral Research*, **29(1)**, 1-7.

Palmer, L. C., Newcomb, C. J., Kaltz, S. R., Spoerke, E. D., Stupp, S. I. (2008). Biomimetic systems for hydroxyapatite mineralization inspired by bone and enamel. *Chemical Reviews*, **108(11)**, 4754-83.

Pancote, L. P., Manarelli, M. M., Danelon, M., Delbem, A. C. B. (2014). Effect of fluoride gels supplemented with sodium trimetaphosphate on enamel erosion and abrasion: in vitro study. *Archives of Oral Biology*, **59(3)**, 336-40.

Park, Y. N., Jeong, S. S., Zeng, J., Kim, S. H., Hong, S. J., Ohk, S. H., Choi, C. H. (2014). Anti-cariogenic effects of erythritol on growth and adhesion of *Streptococcus mutans*. *Food Science and Biotechnology*, **23(5)**, 1587-91.

Parveen, K., Wyne, A. H. (2015). Methods for caries detection: An overview. *Pakistan Oral & Dental Journal*, **35(4)**, 666-9.

Paula, A. B. P., Fernandes, A. R., Coelho, A. S., Marto, C. M., Ferreira, M. M., Caramelo, F., Carrilho, E. (2017). Therapies for white spot lesions—a systematic review. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, **17(1)**, 23-38.

Pecharki, G.D., Paes Leme, A.F., Tabchoury, C.M., Del Bel Cury, A.A., Rosalen, P.L., Bowen, W.H. (2005). Effect of sucrose containing iron (II) on dental biofilm and enamel demineralization in situ. *Caries Research*, **39(2)**, 123-9.

Peng, J. Y., Botelho, M. G., Matinlinna, J. P. (2012). Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *Journal of Dentistry*, **40**(7), 531-41.

Petersen, P. E., Lennon, M. A. (2004). Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **32**(5), 319-21.

Petersson, L., Twetman, S., Dahlgren, H., Norlund, A., Holm, A. K., Nordenram, G., Axelsson, S. (2004). Professional fluoride varnish treatment for caries control: a systematic review of clinical trials. *Acta Odontologica Scandinavica*, **62**(3), 170-6.

Piesco, N.P. (2003). Oral development and histology. *Journal of Dental Research*, **3**(1), 153-71.

Pinelli, C., Campos Serra, M., de Castro Monteiro Loffredo, L. (2002). Validity and reproducibility of a laser fluorescence system for detecting the activity of white-spot lesions on free smooth surfaces in vivo. *Caries Research*, **36**(1), 19-24.

Pinkham, J.R. (1999). *Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence*. (3rd ed.). Copenhagen: Munksgaard; 174-6.

Pinkham, J.R., Casamassimo, P.S., Fields, H.W., McTigue, D.J., Nowak, A.J. (2005). *Pediatric Dentistry. Infancy through adolescence*. (4th ed.). Missouri, ABD: Elsevier Saunders; 199-203.

Pithon, M. M., Dos Santos, M. J., Andrade, C. S., Leão Filho, J. C. B., Braz, A. K. S., de Araujo, R. E., Maia, L. C. (2014). Effectiveness of varnish with CPP-ACP in prevention of caries lesions around orthodontic brackets: an OCT evaluation. *European Journal of Orthodontics*, **37**(2), 177-82.

Pollick, H. (2018). The role of fluoride in the prevention of tooth decay. *Pediatric Clinics*, **65**(5), 923-40.

Pontes, L.R.A., Novaes, T.F., Moro, B.L.P., Braga M.M., Mendes, F.M. (2017). Clinical performance of fluorescence-based methods for detection of occlusal caries lesions in primary teeth. *Brazilian Oral Research*, **31**, e91.

Prabhakar, A. R., Arali, V. (2009). Comparison of the remineralizing effects of sodium fluoride and bioactive glass using bioerodible gel systems. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, **3(4)**, 117-21.

Pretty, I.A. (2006). Caries detection and diagnosis: novel technologies. *Journal of Dentistry*, **34(10)**, 727-39.

Pretty, I.A., Ekstrand, K.R. (2016). Detection and monitoring of early caries lesions: a review. *European Archives of Paediatric Dentistry*, **17(1)**, 13-25.

Punyanirun, K., Yospiboonwong, T., Kunapinun, T., Thanyasrisung, P., Trairatvorakul, C. (2017). Silver diamine fluoride remineralized artificial incipient caries in permanent teeth after bacterial pH-cycling in-vitro. *Journal of Dentistry*, **69(2018)**, 55-9.

Quinonez, R. B., Stearns, S. C., Talekar, B. S., Rozier, R. G., Downs, S. M. (2006). Simulating cost-effectiveness of fluoride varnish during well-child visits for Medicaid-enrolled children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, **160(2)**, 164-70.

Rahiotis, C., Vougiouklakis, G., Eliades, G. (2008). Characterization of oral films formed in the presence of a CPP-ACP agent: an in situ study. *Journal of Dentistry*, **36(4)**, 272-80.

Rahiotis, C., Vougiouklakis, G. (2007). Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *Journal of Dentistry*, **35(8)**, 695-8.

Rainey, J. T. (2002). Air abrasion: an emerging standard of care in conservative operative dentistry. *Dental Clinics of North America*, **46(2)**, 185-209.

Rao, A., Malhotra, N. (2011). The role of remineralizing agents in dentistry: a review. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, **32(6)**, 26-33.

Reema, S. D., Lahiri, P. K., Roy, S. S. (2014). Review of casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate. *Chinese Journal of Dental Research*, **17(1)**, 7-14.

Rethman, M. P., Beltrán-Aguilar, E. D., Billings, R. J., Burne, R. A., Clark, M., Donly, K. J., Stamm, J. W. (2011). Nonfluoride caries-preventive agents: executive

summary of evidence-based clinical recommendations. *The Journal of the American Dental Association*, **142**(9), 1065-71.

Reynolds, E. C., Cai, F., Cochrane, N. J., Shen, P., Walker, G. D., Morgan, M. V., Reynolds, C. (2008). Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*, **87**(4), 344-8.

Reynolds, E. C., Cai, F., Shen, P., Walker, G. D. (2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of Dental Research*, **82**(3), 206-11.

Reynolds, E. C., Cain, C. J., Webber, E. L., Black, C. L., Riley, P. F., Johnson, I. H., Perich, J. W. (1995). Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *Journal of Dental Research*, **74**(6), 1272-9.

Ritter, A. V., Roberts, M. W., Timothy Wright, J. (2011). Managing early stages of dental caries. *Journal of Cosmetic Dentistry*, **26**(4), 80.

Roberson, T.M., Heyman, H.O., Swift, E.J. (2011). *Introduction to Art and Science of Operative Dentistry*. (5th ed.). St.Louis, ABD: Mosby Co; 67-134.

Roberts, M. W., Wright, J. T. (2012). Nonnutritive, low caloric substitutes for food sugars: clinical implications for addressing the incidence of dental caries and overweight/obesity. *International Journal of Dentistry*, **2012**, 1-8.

Robinson, C., Shore, R. C., Brookes, S. J., Strafford, S., Wood, S. R., Kirkham, J. (2000). The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, **11**(4), 481-95.

Rodrigues, J. A., Lussi, A., Seemann, R., Neuhaus, K. W. (2011). Prevention of crown and root caries in adults. *Periodontology 2000*, **55**(1), 231-49.

Rose, R. K. (2000a). Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Archives of Oral Biology*, **45**(7), 569-75.

Rose, R. K. (2000b). Binding characteristics of *Streptococcus mutans* for calcium and casein phosphopeptide. *Caries Research*, **34**(5), 427-31.

Rovaris, K., Ferreira, L. M., Sousa, T. O., Peroni, L. V., Freitas, D. Q., Wenzel, A., Haite-Neto, F. (2018). Feasibility of micro-computed tomography to detect and classify proximal caries lesions in vitro. *Dental Research Journal*, **15**(2), 123-9.

Ruan, Q., Moradian-Oldak, J. (2015). Amelogenin and enamel biomimetics. *Journal of Materials Chemistry B*, **3**(16), 3112-29.

Rugg-Gunn, A., Jolán, B. (2013). Fluoride toothpastes and fluoride mouthrinses for home use. *Acta Medica Academica*, **42**(2), 168-78.

Runnel, R., Mäkinen, K.K., Honkala, S., Olak, J., Mäkinen, P.L., Nömmela, R., Vahlberg, T., Honkala, E., Saag, M. (2013). Effect of three-year consumption of erythritol, xylitol and sorbitol candies on various plaque and salivary caries-related variables. *Journal of Dentistry*, **41**(12), 1236-44.

Savas, S., Kavrik, F., Kucukyilmaz, E. (2016). Evaluation of the remineralization capacity of CPP-ACP containing fluoride varnish by different quantitative methods. *Journal of Applied Oral Science*, **24**(3), 198-203.

Savas, S., Kucukyilmaz, E., Celik, E. U. (2016). Effects of remineralization agents on artificial carious lesions. *Pediatric Dentistry*, **38**(7), 511-8.

Savaş, S., Küçükylmaz, E. (2014). Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **24**(9), 113-25.

Scheinin, A., Mäkinen, K. K., Tammissalo, E., Rekola, M. (1975). Turku sugar studies XVIII: incidence of dental caries in relation to 1-year consumption of Xylitol chewing gum. *Acta Odontologica Scandinavica*, **33**(5), 269-78.

Schlee, M., Schad, T., Koch, J. H., Cattin, P. C., Rathe, F. (2018). Clinical performance of self-assembling peptide P11-4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, **9**(1), 120-7.

Schmidlin, P., Zobrist, K., Attin, T., Wegehaupt, F. (2016). In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides. *Journal of Applied Oral Science*, **24**(1), 31-6.

Schneider, A., Garlick, J. A., Egles, C. (2008). Self-assembling peptide nanofiber scaffolds accelerate wound healing. *PloS one*, **3(1)**, e1410.

Schroeder, H.E., Luder, H.U., Bosshardt, D.D. (1992). Morphological and labeling evidence supporting and extending a modern theory of tooth eruption. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin*, **102**, 20-31.

Selwitz, R. H., Ismail, A. I., Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *The Lancet*, **369(9555)**, 51-9.

Seppä, L. (2004). Fluoride varnishes in caries prevention. *Medical Principles and Practice*, **13(6)**, 307-11.

Shahmoradi, M., Hunter, N., Swain, M. (2017). Efficacy of fluoride varnishes with added calcium phosphate in the protection of the structural and mechanical properties of enamel. *BioMed Research International*, **2017**, 1-7.

Shahmoradi, M., Swain, M. V. (2017). Micro-CT analysis of naturally arrested brown spot enamel lesions. *Journal of Dentistry*, **56**, 105-11.

Shammukha, G., Jethmalani, S. B., Basavaraj, N., Gowdar, I., Sakari, S. B., Boppani, N. (2012). Evaluation of changes in salivary concentration calcium by CPP-ACP containing chewing gum—A clinical trial. *International Journal of Oral Science*, **1**, 1-7.

Shen, P., Cai, F., Nowicki, A., Vincent, J., Reynolds, E. C. (2001). Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*, **80(12)**, 2066-70.

Shen, P., Manton, D. J., Cochrane, N. J., Walker, G. D., Yuan, Y., Reynolds, C., Reynolds, E. C. (2011). Effect of added calcium phosphate on enamel remineralization by fluoride in a randomized controlled in situ trial. *Journal of Dentistry*, **39(7)**, 518-25.

Shi, X.Q., Tranaeus, S., Angmar-Mansson, B. (2001). Validation of DIAGNOdent for quantification of smooth-surface caries: an in vitro study. *Acta Odontologica Scandinavica*, **59(2)**, 74-8.

Shibasaki, K., Sano, H., Matsukubo, T., Takaesu, Y. (1994). Effects of low molecular chitosan on pH changes in human dental plaque. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, **35(1)**, 33-9.

Shinohara, T., Takase, Y., Amagai, T., Haruyama, C., Igarashi, A., Kukidome, N., Hirai, Y. (2006). Criteria for a diagnosis of caries through the DIAGNOdent. *Photomedicine and Laser Surgery*, **24(1)**, 50-8.

Silverstone, L. M. (1973). Structure of carious enamel, including the early lesion. *Oral Sciences Reviews*, **3**, 100-60.

Silvertown, J. D., Wong, B. P., Sivagurunathan, K. S., Abrams, S. H., Kirkham, J., Amaechi, B. T. (2017). Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P11-4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, **8(4)**, 1-19.

Simmer, J. P., Hu, J. C. (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of Dental Education*, **65(9)**, 896-905.

Singh, R. D., Ram, S. M., Shetty, O., Chand, P., Yadav, R. (2010). Efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to prevent stain absorption on freshly bleached enamel: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*, **13(2)**, 76-9.

Skyscan 1174 μ CT Sistemi Kullanım Kılavuzu. Erişim 02.10.2018 <https://ekilavuz.com/skyscan-skyscan-1174-mikrotomografi-tomografi-cihazi--71d5a913b1370fd7>

Soares, R., De Ataide, I. D. N., Fernandes, M., Lambor, R. (2017). Assessment of enamel remineralisation after treatment with four different remineralising agents: a scanning electron microscopy (SEM) study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, **11(4)**, ZC136.

Sousa, J., Carvalho, R.G., Barbosa-Martins, L.F., Tersariol, I.L., Nascimento, F.D., Puppini-Rontani, R.M. (2017). Peptide P11-4 acts as a nucleator of hydroxyapatite crystals formation. *Journal of Dental Research*, **96(A)**, 3297-7.

Souza, J. A. S., Amaral, J. G. D., Moraes, J. C. S., Sassaki, K. T., Delbem, A. C. B. (2013). Effect of sodium trimetaphosphate on hydroxyapatite solubility: an in vitro study. *Brazilian Dental Journal*, **24**(3), 235-40.

Soviero, V. M., Leal, S. C., Silva, R. C., Azevedo, R. B. (2012). Validity of MicroCT for in vitro detection of proximal carious lesions in primary molars. *Journal of Dentistry*, **40**(1), 35-40.

Söchtig, F., Hickel, R., Kühnisch, J. (2014). Caries detection and diagnostics with near-infrared light transillumination: Clinical experiences. *Quintessence International*, **45**(6), 531-8.

Söderling, E. M., Hietala-Lenkkeri, A. M. (2010). Xylitol and erythritol decrease adherence of polysaccharide-producing oral streptococci. *Current Microbiology*, **60**(1), 25-9.

Staninec, M., Giles, W.S., Saiku, J.M., Hattori, M. (1988). Caries penetration and cement thickness of three luting agents. *International Journal of Prosthodontic*, **3**(1), 259-63.

Stephan, R. M. (1944). Intra-oral hydrogen-ion concentrations associated with dental caries activity. *Journal of Dental Research*, **23**(4), 257-66.

Sturdevant, J.R. (2006). Clinical significance of dental anatomy, histology, physiology, and occlusion. İçinde T.M. Roberson, H.O. Heymann, E.J. Swift (Eds.), *Art and Science of Operative Dentistry*. (5th ed.). St Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 17-64.

Sudjalim, T. R., Woods, M. G., Manton, D. J., Reynolds, E. C. (2007). Prevention of demineralization around orthodontic brackets in vitro. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **131**(6), 705-e1.

Swarup, J. S., Rao, A. (2012). Enamel surface remineralization: Using synthetic nanohydroxyapatite. *Contemporary Clinical Dentistry*, **3**(4), 433-6.

Takahashi, F., Kurokawa, H., Shibasaki, S., Kawamoto, R., Murayama, R., Miyazaki, M. (2016). Ultrasonic assessment of the effects of self-assembling peptide scaffolds on preventing enamel demineralization. *Acta Odontologica Scandinavica*, **74**(2), 142-7.

Takatsuka, T., Exterkate, R. A., Jacob, M. (2008). Effects of isomalt on enamel de-and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. *Clinical Oral Investigations*, **12**(2), 173-77.

Tang, C., Ulijn, R. V., Saiani, A. (2011). Effect of glycine substitution on fmoc–diphenylalanine self-assembly and gelation properties. *Langmuir*, **27**(23), 14438-49.

Tanner, A. C. R., Mathney, J. M. J., Kent, R. L., Chalmers, N. I., Hughes, C. V., Loo, C. Y., Papadopolou, E. (2011). Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*, **49**(4), 1464-74.

Tanşık, G., Kılıç, E., Beter, M., Demiralp, B., Şendur, G. K., Can, N., Tekinay, A. B. (2016). A glycosaminoglycan mimetic peptide nanofiber gel as an osteoinductive scaffold. *Biomaterials Science*, **4**(9), 1328-39.

Tatman, P. D., Gerull, W., Sweeney-Easter, S., Davis, J. I., Gee, A. O., Kim, D. H. (2015). Multiscale biofabrication of articular cartilage: bioinspired and biomimetic approaches. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **21**(6), 543-59.

Taylor, A. M., Satterthwaite, J. D., Ellwood, R. P., Pretty, I. A. (2010). An automated assessment algorithm for micro-CT images of occlusal caries. *The Surgeon*, **8**(6), 334-40.

Ten Cate, J. M. (2001). Remineralization of caries lesions extending into dentin. *Journal of Dental Research*, **80**(5), 1407-11.

Ten Cate, J. M., Duijsters, P. P. E. (1983). Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. *Caries Research*, **17**(3), 193-9.

Ten Cate, J. M., Featherstone, J. D. B. (1991). Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, **2**(3), 283-96.

Ten Cate, J.M. (1994). In situ models, physico-chemical aspects. *Advances in Dental Research*, **2**(8), 125-33.

Ten Cate, J.M., Featherstone, J.D.B. (1996). Physicochemical aspects of fluoride enamel interactions. İçinde O. Fejerskov, J. Ekstrand, B.A. Burt (Eds), *Fluoride in Dentistry*. (2nd ed.). Copenhagen, Munksgaard; 252-69.

Theodore, R., Harold, O.H., Edward, J.S. (2006). *Sturdevant's and science of operative dentistry*. (6th ed.). St. Louis, ABD: Mosby; 17-63.

Thylstrup, A., Fejerskov A. (1994). *Textbook Of Clinical Cariology*. (2nd ed.). Copenhagen, Munksgaard; 111-57.

Tinanoff, N., Palmer, C. A. (2000). Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *Journal of Public Health Dentistry*, **60(3)**, 197-206.

Todd, M. A., Staley, R. N., Kanellis, M. J., Donly, K. J., Wefel, J. S. (1999). Effect of a fluoride varnish on demineralization adjacent to orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **116(2)**, 159-67.

To-o, K., Kamasaka, H., Nishimura, T., Kuriki, T., Saeki, S., Nakabou, Y. (2003). Absorbability of calcium from calcium-bound phosphoryl oligosaccharides in comparison with that from various calcium compounds in the rat ligated jejunum loop. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **67(8)**, 1713-8.

Tsanidis, V., Koulourides, T. (1992). An in vitro model for assessment of fluoride uptake from glass-ionomer cements by dentin and its effect on acid resistance. *Journal of Dental Research*, **1(71)**, 7-12.

Tschoppe, P., Zandim, D. L., Martus, P., Kielbassa, A. M. (2011). Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *Journal of Dentistry*, **39(6)**, 430-7.

Van der Veen, M.H., de Josselin de Jong, E. (2000). Monographs in Oral Science. İçinde R.V. Faller (Ed.), Application of quantitative light-induced fluorescence for assessing early caries lesions. In: *Assessment of oral health: diagnostic techniques and validation criteria*. Basel, Switzerland: Karger; **17**, 144–62.

Van Dessel, J., Huang, Y., Depypere, M., Rubira-Bullen, I., Maes, F., Jacobs, R. (2013). A comparative evaluation of cone beam CT and micro-CT on trabecular bone structures in the human mandible. *Dentomaxillofacial Radiology*, **42(8)**, 20130145.

Van Dessel, J., Nicolielo, L. F., Huang, Y., Slagmolen, P., Politis, C., Lambrichts, I., Jacobs, R. (2016). Quantification of bone quality using different cone

beam computed tomography devices: accuracy assessment for edentulous human mandibles. *European Journal of Oral Implantology*, **9(4)**, 411-24.

Van Loveren, C. (2004). Sugar alcohols: what is the evidence for caries-preventive and caries-therapeutic effects?. *Caries Research*, **38(3)**, 286-93.

Wang, X., Sun, H., Chang, J. (2008). Characterization of $\text{Ca}_3\text{SiO}_5/\text{CaCl}_2$ composite cement for dental application. *Dental Materials*, **24(1)**, 74-82.

Wenzel, A., Kirkevang, L. L. (2004). Students' attitudes to digital radiography and measurement accuracy of two digital systems in connection with root canal treatment. *European Journal of Dental Education*, **8(4)**, 167-71.

White, D. J. (1995). The application of in vitro models to research on demineralization and remineralization of the teeth. *Advances in Dental Research*, **9(3)**, 175-193.

White, K., Le, C., Cannon, M.L., Kabat, W., Vorachek, A., Merchant, M., Amin, Rajan. (2015). Inhibition of *Streptococcus mutans* and *sobrinus* by xylitol and erythritol (poster: 93rd General Session of the International Association for Dental Research). *Journal of Dental Research*, **94(A)**, 2561-1.

Whitesides, G. M., Mathias, J. P., Seto, C. T. (1991). Molecular self-assembly and nanochemistry: a chemical strategy for the synthesis of nanostructures. *Science*, **254(5036)**, 1312-9.

Wierichs, R. J., Kogel, J., Lausch, J., Esteves-Oliveira, M., Meyer-Lueckel, H. (2017). Effects of self-assembling peptide P11-4, fluorides, and caries infiltration on artificial enamel caries lesions in vitro. *Caries Research*, **51(5)**, 451-9.

Wierichs, R. J., Lausch, J., Meyer-Lueckel, H., Esteves-Oliveira, M. (2016). Re- and demineralization characteristics of enamel depending on baseline mineral loss and lesion depth in situ. *Caries Research*, **50(2)**, 141-50.

Wierichs, R. J., Stausberg, S., Lausch, J., Meyer-Lueckel, H., Esteves-Oliveira, M. (2018). Caries-preventive effect of NaF, NaF plus TCP, NaF plus CPP-ACP, and SDF varnishes on sound dentin and artificial dentin caries in vitro. *Caries Research*, **52(3)**, 199-211.

Willekens, I., Buls, N., Lahoutte, T., Baeyens, L., Vanhove, C., Caveliers, V., de Mey, J. (2010). Evaluation of the radiation dose in micro-CT with optimization of the scan protocol. *Contrast Media & Molecular Imaging*, **5(4)**, 201-7.

Wolff, D., Frese, C., Maier-Kraus, T., Krueger, T., Wolff, B. (2013). Bacterial biofilm composition in caries and caries-free subjects. *Caries Research*, **47(1)**, 69-77.

Xie, Q., Li, J., Zhou, X. (2008). Anticaries effect of compounds extracted from *Galla chinensis* in a multispecies biofilm model. *Molecular Oral Microbiology*, **23(6)**, 459-65.

Yanıkoğlu, F. Ç., Öztürk, F., Hayran, O., Analoui, M., Stookey, G. K. (2000). Detection of natural white spot caries lesions by an ultrasonic system. *Caries Research*, **34(3)**, 225-32.

Yano, A., Kikuchi, S., Takahashi, T., Kohama, K., Yoshida, Y. (2012). Inhibitory effects of the phenolic fraction from the pomace of *Vitis coignetiae* on biofilm formation by *Streptococcus mutans*. *Archives of Oral Biology*, **57(6)**, 711-9.

Yazicioğlu, O., Yaman, B. C., Güler, A., Koray, F. (2017). Quantitative evaluation of the enamel caries which were treated with casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **20(6)**, 686-92.

Yoo, S., Murata, R. M., Duarte, S. (2011). Antimicrobial traits of tea-and cranberry-derived polyphenols against *Streptococcus mutans*. *Caries Research*, **45(4)**, 327-35.

Yoon, H. I., Yoo, M. J., Park, E. J. (2017). Detection of proximal caries using quantitative light-induced fluorescence-digital and laser fluorescence: a comparative study. *The Journal of Advanced Prosthodontics*, **9(6)**, 432-8.

Young, D. A., Featherstone, J. D. (2013). Caries management by risk assessment. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **41(1)**, e53-e63.

Yu, O. Y., Mei, M. L., Zhao, I. S., Lo, E. C. M., Chu, C. H. (2017). Effects of fluoride on two chemical models of enamel demineralization. *Materials*, **10(11)**, E1245.

Zero, D. T. (1999). Dental caries process. *Dental Clinics of North America*, **43(4)**, 635-64.

Zhang, K., Li, F., Imazato, S., Cheng, L., Liu, H., Arola, D. D., Xu, H. H. (2013). Dual antibacterial agents of nano-silver and 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide in dental adhesive to inhibit caries. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **101(6)**, 929-938.

Zhang, L. L., Li, J. Y., Zhou, X. D., Cui, F. Z., Li, W. (2009). Effects of *Galla chinensis* on the surface topography of initial enamel carious lesion: an atomic force microscopy study. *Scanning*, **31(5)**, 195-203.

Zhang, S. (2002). Emerging biological materials through molecular self-assembly. *Biotechnology Advances*, **20(5-6)**, 321-39.

Zhang, Y. P., Din, C. S., Miller, S., Nathoo, S. A., Gaffar, A. (1995). Intra-oral remineralization of enamel with a MFP/DCPD and MFP/silica dentifrice using surface microhardness. *The Journal of Clinical Dentistry*, **6(2)**, 148-53.

Zhao, W., Wang, J., Zhai, W., Wang, Z., Chang, J. (2005). The self-setting properties and in vitro bioactivity of tricalcium silicate. *Biomaterials*, **26(31)**, 6113-21.

Zhi, Q. H., Lo, E. C. M., Kwok, A. C. Y. (2013). An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Australian Dental Journal*, **58(1)**, 50-6.

HAM VERİLER

Tablo 1: DIAGNOdent Analizine İlişkin Ham Veriler

		Sağlıklı alan	Demin. Alan	Demin. Floresans	1. Gün		1. Hafta		1. Ay	
					Remin alan	Remin. Floresans	Remin. alan	Remin. Floresans	Remin. Alan	Remin. Floresans
Curodont	1a	3	8	5	5	2	4	1	4	1
	1b	3	8	5	4	1	4	1	4	1
	2a	3	12	9	7	4	5	2	4	1
	2b	3	15	12	7	4	5	2	4	1
	3a	3	11	8	5	2	4	1	4	1
	3b	3	12	9	7	4	6	3	5	2
	4a	4	6	2	5	1	5	1	4	0
	4b	4	6	2	4	0	4	0	4	0
Duraphat	1a	4	11	7	10	6	8	4	7	3
	1b	4	13	9	10	6	8	4	7	3
	2a	3	13	10	10	7	9	6	7	4
	2b	3	11	8	10	7	7	4	5	2
	3a	2	17	15	14	12	10	8	8	6
	3b	2	14	12	12	10	9	7	6	4
	4a	3	18	15	13	10	10	7	9	6
	4b	3	15	12	10	7	8	5	8	5
MI	1a	3	10	7	9	6	8	5	8	5
	1b	3	11	8	8	5	6	3	6	3
	2a	3	13	10	12	9	11	8	10	7
	2b	3	14	11	10	7	10	7	9	6
	3a	4	12	8	9	5	9	5	9	5
	3b	4	11	7	9	5	7	3	7	3
	4a	3	15	12	12	9	11	8	10	7
	4b	3	17	14	15	12	14	11	13	10
Kontrol	1a	2	8	6	8	6	8	6	7	5
	1b	2	9	7	9	7	9	7	8	6
	2a	4	16	12	15	11	13	9	11	7
	2b	4	17	13	17	13	14	10	14	10
	3a	3	11	8	11	8	10	7	9	6
	3b	3	7	4	7	4	7	4	6	3
	4a	4	13	9	10	6	8	4	7	3
	4b	4	15	11	14	10	11	7	11	7

Floresans Value= Alan değeri – Sağlıklı alan

Demineralizasyon floresans Value= Çürük oluşumu sonrasında oluşan floresans farklılık

Remineralizasyon floresans Value= Ajan uygulanmasının ardından oluşan floresans farklılık

Tablo 2: µCT Analizine İlişkin Ham Veriler

		BMD		HACİM		ALAN		DERİNLİK	
		Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası
MI	MI1a	24,19367	27,45840	1,68174	1,30984	33,26533	24,72233	0,16258	0,11911
	MI1b	24,81182	28,68333	1,49113	1,15781	29,22541	20,23121	0,16108	0,11921
	MI2a	22,68710	26,45805	1,76589	1,07318	24,08640	15,08894	0,12568	0,05434
	MI2b	24,17873	26,53571	1,38701	0,91580	29,88309	21,54631	0,12457	0,07968
	MI3a	26,31602	28,66655	0,86771	0,13981	28,28029	21,53840	0,11458	0,06542
	MI3b	24,58177	26,90060	1,03217	0,47823	28,02201	22,37013	0,11316	0,04656
	MI4a	29,16809	33,08088	1,04720	0,53903	33,41981	26,67713	0,11844	0,08524
	MI4b	29,19563	31,60031	2,45333	0,87144	33,75666	25,70404	0,12028	0,08143
	Ortalama	25,64160	28,67298	1,46577	0,81064	29,99238	22,23481	0,13005	0,08138
Duraphat	D1a	23,54123	26,79069	0,92069	0,42471	32,52000	24,74210	0,10580	0,05763
	D1b	25,10039	27,77144	1,16862	0,78019	31,70272	25,23983	0,10310	0,08263
	D2a	22,40044	25,91974	1,36166	1,07656	33,99562	27,79455	0,13222	0,08086
	D2b	23,76137	25,14983	1,37553	1,30160	35,68214	33,45840	0,12522	0,08623
	D3a	28,36319	29,57288	2,11366	1,19428	37,74505	31,94452	0,14020	0,11781
	D3b	29,47127	31,39307	1,69158	1,49213	30,30178	22,81199	0,13993	0,10556
	D4a	28,07172	30,01063	2,05412	1,54199	33,64840	31,28411	0,13580	0,09066
	D4b	28,53648	30,08959	1,67230	1,36691	29,90547	25,57194	0,14910	0,11014
	Ortalama	26,15576	28,33723	1,54477	1,14730	33,18765	27,85593	0,12892	0,09144
Curodont	C1a	21,53846	26,46480	1,72382	0,61804	31,92984	18,03841	0,14641	0,05651
	C1b	22,13076	25,53498	1,52695	0,46716	35,16654	20,15956	0,13681	0,08171
	C2a	27,47434	33,94648	1,22681	0,01229	29,83866	16,82984	0,14285	0,07108
	C2b	31,99824	35,82951	0,61836	0,17186	32,12963	20,13456	0,13091	0,05854
	C3a	25,36298	28,20871	0,99787	0,88975	27,50809	14,57984	0,11071	0,04854
	C3b	23,98411	29,00081	0,70895	0,22014	25,84789	16,78488	0,11869	0,05171
	C4a	24,19641	33,52624	1,06546	0,69959	26,35079	12,59490	0,12511	0,06775
	C4b	25,55971	33,85621	0,94156	0,44441	26,20639	17,44658	0,12061	0,07691
	Ortalama	25,28063	30,79597	1,10122	0,44041	29,37223	17,07107	0,12901	0,06409
Kontrol	K1a	15,23180	15,26884	1,77912	1,70043	28,52981	28,25447	0,13500	0,13010
	K1b	14,16625	14,17809	1,51082	1,28080	41,03384	40,98451	0,13875	0,13241
	K2a	18,50619	18,54291	1,42773	1,39252	23,00397	21,95619	0,12910	0,12864
	K2b	18,22654	18,27501	1,03369	1,03512	25,12684	24,84036	0,13100	0,12885
	K3a	21,76913	21,88468	1,48533	1,38882	26,98412	26,59469	0,13102	0,12882
	K3b	25,00810	25,18239	1,04510	0,89953	24,89330	24,51651	0,13101	0,12719
	K4a	16,39748	16,49936	1,42115	1,42108	21,04894	19,98485	0,14041	0,13805
	K4b	19,33542	19,46631	0,77147	0,76819	20,19838	18,98760	0,12501	0,12121
	Ortalama	18,58011	18,66220	1,30930	1,23581	26,35240	25,76490	0,13266	0,12941

FORMLAR

HASTA ONAM FORMU

T.C.
İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

KATILIMCILAR İÇİN GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

Araştırma yürütücüsü: Prof. Dr. Oya Aktören

Araştırma adı: Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin incelenmesi

Sizin İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından yürütülen bu çalışmaya katılmasını arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler sizin çalışmaya katılmanızın kolaylaştırılması ve öneminin anlaşılabilmesi için hazırlanmıştır.

Araştırmanın Amacı ve Önemi: Bu araştırmanın sonucunda peptid içerikli ajanların minenin başlangıç lezyonları üzerindeki tedavi edici etkilerinin tespiti ve diğer ajanlarla karşılaştırılmasıyla klinik uygulamalardaki kullanım potansiyelinin belirlenmesi beklenmektedir. Bu bulgular sonucunda mine remineralizasyonunun biyomimetik yaklaşımla sağlanmasının öneminin vurgulanması hedeflenmektedir. Ayrıca sonuçlar atomik kuvvet mikroskobu, enerji dağılım spektroskopisi ve lazer floresans gibi birtakım cihazlar ile analiz edilerek kullanılan ajanların etkilerinin daha kapsamlı incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gerçekleştirilecek İşlemler: Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda cerrahi olarak çekim endikasyonu konmuş gömük 3. büyük azı dişinizin çekimi gerçekleştirildikten sonra çekilen dişiniz uygun saklama solüsyonlarında deney süreci başlayana dek muhafaza edilip çalışmaya dahil edilecektir. Bu çalışmaya katılıp katılmamanız tamamen sizin kendi iradeniz ile vereceğiniz karara bağlıdır.

Katılımın süresi: Bu çalışmaya katılmaya karar vererseniz cerrahi çekim işleminin bitmesinin ardından çekilen gömük 3. büyük azı dişinizin uygun saklama solüsyonunun bulunduğu kaplara konması yaklaşık 3 dakika sürecektir.

Potansiyel Risk ve Sorunlar: Bu çalışmanın herhangi bir riskinin söz konusu olmayacağı düşünülmektedir.

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

Kurumumuzun Sorumluluk Sınırları: Herhangi bir fiziksel yaralanma oluşmaması için gereken her türlü özen ve hassasiyet gösterilecektir. Cerrahi işlemler esnasında oluşacak herhangi bir komplikasyondan dolayı kurumumuz sorumluluk kabul etmemektedir. Fakat oluşacak zararlar konusunda yardımcı olmak için elimizden gelen gayret gösterilecektir.

Çalışmadan çıkmak: İstedığınız takdirde başlangıçta çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. İsteddiğiniz takdirde araştırmacıya haber vererek çalışma kapsamı dışında kalabileceği gibi araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı da bırakılabilirsiniz. Çalışma kapsamı

Tarih/ Versiyon: BELGE TARİHİ YAZINIZ

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 4	13.06.2013/IUDHFKA EK04	1/3

dışında kalmanız İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi'nin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir.

Mali Sorumluluk: Katılımcı, araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecektir. Ayrıca katılımcıya da bir ödeme yapılmayacaktır.

Sorularınız: Sizin çalışma ile ilgili sorularınız en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorularınızı doğrudan Prof. Dr. Oya Aktören' e sorabileceğiniz gibi gerekirse 0-212-414 20 20 no'lu telefonu da kullanabilirsiniz.

Bu proje İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul komitesi tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır. Bu proje ile ilgili sorularınız gerekirse önceden telefon ile randevu olarak komiteye de yöneltebilirsiniz.

HASTA VELİSİNİN BEYANI

Sayın Prof. Dr. Oya Aktören tarafından İ.Ü. Diş Hekimliği Fak. Pedodonti A.D.'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramızda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimizin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabiliriz.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle kendimde meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında, çalışma ile ilgili bir sağlık sorunu oluştuğunda; mesai saatleri içinde, Prof. Dr. Oya Aktören'i, 0212 414 20 20'dan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih/ Versiyon: BELGE TARİHİ YAZINIZ

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 4	13.06.2013/IUDHFKA EK04	2/3

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Nilüfer Avcu

Görevi: Doktora Öğrencisi

Adresi: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı

Tel.-Faks: 0212 4142020/30283 0212 5340807

Tarih ve İmza:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin,

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı 34093

Çapa/ İstanbul, Türkiye

Tel: 0212 4142020/30317

Faks: 0212 5340807

e-mail : niluferavcu@gmail.com

Tarih/ Versiyon: BELGE TARİHİ YAZINIZ

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su	Sayfa
Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Form 4	13.06.2013/TUDHFKA EK04	3/3

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı :171

13.04.2017

Konu :Prof. Dr. Oya Aktören

Sayın Prof. Dr. Oya AKTÖREN
Pedodonti Anabilim Dalı

İlgi: Pedodonti Anabilim Dalının 06/04/2017 gün ve 133486 sayılı yazısı.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2017/20 dosya nolu "Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin incelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 13/04/2017 tarih ve 51 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk Haznedaroğlu
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Eki: İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/20

Z-ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	TELEFON	4142020-30326
	FAKS	4142564
	E-POSTA	disheketikkurul@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Oya Aktören		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pedodonti Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Prof. Dr. Oya Aktören		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
				ULUSLARARASI ☐

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:



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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/20

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.04.2017	2017/20	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.04.2017	2017/20	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	X				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DiĞER:	X	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst yazı ve Akademik Kurul Kararı, TÜBİTAK a başvurulacağına dair yazı, izin yazısı, literatür örneği, taahhütname, özgeçmiş, cd,			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:171	Tarih: 13.04.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. FARUK HAZNEDAROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu	Endodonti	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN)	E X K ☐	E ☐ H X	E X H ☐	
Prof. Dr. Gamze Aren	Pedodonti	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN Y.)	E ☐ K X	E ☐ H X	E X H ☐	
Prof. Dr. Levent Ertuğrul	Fizyoloji	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E X K ☐	E ☐ H X	E X H ☐	
Prof. Dr. Mustafa Demirci	Diş Hastalıkları ve Tedavisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E X K ☐	E ☐ H X	E X H ☐	
Prof. Dr. İlknur Özcan	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K X	E ☐ H X	E ☐ H X	
Prof. Dr. Funda Yalçın	Periodontoloji	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K X	E ☐ H X	E X H ☐	
Prof. Dr. Nil Cura	Ortodonti	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K X	E ☐ H X	E X H ☐	
Prof. Dr. Fatma Gülbahar Işık	Protetik Diş Tedavisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K X	E ☐ H X	E X H ☐	
Doç. Dr. Yusuf Emes	Ağız, Diş-Çene Hastalıkları Cerrahisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E X K ☐	E ☐ H X	E X H ☐	

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyomimetik peptid esaslı remineralizasyon ajanının yapay mine lezyonları üzerindeki etkinliğinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/20

Op. Dr. Ahmet Kocakuşak	Genel Cerrah	S.B Haseki Eğitim	E X	K ☐	E ☐	H X	E ☐	H X	
Y.Doç.Dr. Pembe Çağatay	Biyoistatistik	I.Ü. Sağlık Hizmetleri Mes.Yük Okulu	E ☐	KX	E ☐	H X	E ☐	H X	
Doç.Dr.Güçlü Akyürek	Hukuk	MEF.Ü.Hukuk Fak	E X	K ☐	E ☐	H X	E ☐	H X	
Y.Doç.Dr.Zeliha Pala Kara	Farmakoloji	I.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☐	KX	E ☐	H X	E X	H ☐	
Zahide Yonca Onur	Finansman	MDT Müh. LTD	E ☐	KX	E ☐	H X	E X	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:



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

PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI



BİYOMİMETİK PEPTİD ESASLI REMİNERALİZASYON AJANININ YAPAY MİNE LEZYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ



1 / 1



BİYOMİMETİK PEPTİD ESASLI REMİNERALİZASYON
AJANININ YAPAY MİNE LEZYONLARI ÜZERİNDEKİ
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA

NİLÜFER ÜSTÜN

DANIŞMAN
PROF. DR. OYA AKTÖREN

PEDODONTİ ANABİLİM DALI
PEDODONTİ PROGRAMI



Eşleşmelere Genel Bakış



%3



1

Selçuk SIZMAZ, Müge ...
Yayın

%<1



2

dfd.atauni.edu.tr
İnternet Kaynağı

%<1



3

acikarsiv.ankara.edu.tr
İnternet Kaynağı

%<1



4

Istanbul University' ne ...
Öğrenci Yazılı Ödevi

%<1



5

www.openaccess.hace...
İnternet Kaynağı

%<1



6

YEŞİLYURT, Gökhan. "Pr...
Yayın

%<1



7

xa.yimg.com
İnternet Kaynağı

%<1



8

acikarsiv.export.gov
İnternet Kaynağı

%<1



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nilüfer	Soyadı	Üstün
Doğ.Yeri	Tekirdağ	Doğ.Tar.	14.05.1991
Uyruğu	TC	TC Kim No	36934079348
Email	niluferavcu@gmail.com	Tel	05057127445

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı	2018
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lisans		
Lise	Tekirdağ Ebru Naim Fen Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi		YÖKDİL/ 86,25

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	94,52	91,54	88,07
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office (Word, Powerpoint)	Çok iyi
IBM SSPS	Orta

SCI, SSCE İNDEKLERİNE GİREN DERGİLERDE YAYIMLANAN MAKALE VE BİLDİRİLER

1. Guven Y, Aksakal SD, Avcu N, Unsal G, Tuna EB, Aktoren O. Success rates of pulpotomies in primary molars using calcium silicate-based materials: A randomized control trial. BioMed Research International, Volume 2017 (2017), Issue Suppl.S2, Article ID 4059703, pp.1-7.
2. Güven Y, Aksakal S, Avcu N, Aktoren O. Assessment of infraoccluded primary molars in pediatric dentistry clinic. International Journal of Paediatric Dentistry 2017; 27(Suppl. S2):25-26, OR10/11.03.
3. Güven Y, Aksakal D, Avcu N, Unsal G, Tuna EB, Aktoren O. Comparison of the success rates of four different pulpotomy techniques. International Dental Journal (IDJ) 2017;67(Suppl 1):93-93,FC178.

DİĞER DERGİLERDE YAYIMLANAN MAKALE VE BİLDİRİLER

1. Üstün N, Aktören O. Remineralizing efficacy of the self-assembling peptide p11-4 on artificial caries lesions: a quantitative assessment using µct. International Association of Paediatric Dentistry Regional Meeting & 25th Congress of Turkish Society of Paediatric Dentistry, Congress Book 2018; 56, OP- 027. (Oral Presentation)
2. Topuz AM, Üstün N, Aktören O, Külekçi G. Assessment of antibacterial properties of fissure sealant materials. Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2018; 24 (Suppl 2): 150-0 (S161). (Oral Presentation)
3. Topuz AM, Üstün N, Aktören O. Clinical success of fissure sealant materials used in initial caries lesions. International Congress On Preventive Dentistry. Abstract Book 2018; 59, O-0125. (Oral Presentation)
4. Koruyucu M, Birant S, Özcan H, İlisulu C, Kasımoğlu Y, Üstün N, Kocaaydın S, Dinç D, Usta G, Akay C, Bekiroğlu N, Seymen F. Investigation the level of knowledge of the community about oral and dental health. International

Congress On Preventive Dentistry. Abstract Book 2018; 39, O-0055. (Oral Presentation)

5. Üstün N, Aktören O. Çocuk dişhekimliğinde elektronik apeks bulucuların kullanımı. Türk Dişhekimleri Birliği Dergisi: Dişhekimliğinde Klinik 2018; 8(1): 49-52.
6. Avcu N, Aksakal D, Çankaya AB, Aktören O. Treatment approach of dentigerous cyst in 10-year-old boy: case report. Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2017; 23(Suppl 1): 259; P096.
7. Avcu N, Aksakal D, Aktören O. Multidisciplinary management of root fractured incisors: a 2-year follow up. Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2017; 23(Suppl 1): S258; P095.
8. Avcu N, Güven Y, Kasımoğlu Y, Aktören O. Management of fractured young permanent incisors: a case report. Turkish Dental Association 22nd International Dental Congress. Abstract Book 2016; 274, PP-073.
9. Uluğ D, Avcu N, Erdem AP, Erdem MA, Aktören O. Süpernümerer diş nedeniyle gömük kalmış üst kesici dişin tedavisi: Olgu Sunumu. 22. Türk Pedodonti Derneği Kongresi Özet Kitabı 2015; 157, PS-098.

KATILDIĞI ULUSLARARASI ve ULUSAL BİLİMSEL KONGRELER

1. International Association of Paediatric Dentistry Regional Meeting & 25th Congress of Turkish Society of Paediatric Dentistry, Oct. 12-14, 2018, Istanbul.
2. 24th International Dental Congress of Turkish Dental Association, Sept. 27-30, 2018, Ankara.
3. International Congress on Preventive Dentistry, Erzurum, March 5-8, 2018.
4. 23rd International Dental Congress of Turkish Dental Association, Sept. 21-24, 2017, Istanbul.
5. 22nd International Dental Congress of Turkish Dental Association, May 19-21 2016, Izmir.

6. Türk Pedodonti Derneği 22. Bilimsel Kongresi, 2-5 Kasım 2015, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
7. Türk Diş Hekimleri Birliği 5. Ulusal Öğrenci Kongresi, 16-17 Nisan, 2011, Antalya.
8. Türk Diş Hekimleri Birliği 4. Ulusal Öğrenci Kongresi, 3-4 Nisan, 2010, Konya.

KATILDIĞI KURSLAR/ EĞİTİMLER

1. LM Aktivatör Kursu, 17 Ekim, 2018, İstanbul.
2. IBM SPSS ile İstatistiksel Veri Analizi Kursu, 11 Ekim, 2018, İstanbul.
3. Pediatrik Diş Hekimliğinde Estetik Kuronlar Eğitimi, 20 Mayıs, 2018, İstanbul.
4. Pediatrik Diş Hekimliğinde Pulpa Tedavileri Eğitimi, 20 Mayıs, 2018, İstanbul.
5. Dental Travmatoloji Güncelleme Eğitimi, 7 Ocak, 2018, Ankara.
6. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İntihal Etiği ve Yayın Çalıştayı, 10 Nisan, 2017, İstanbul.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Müzik, Tiyatro.