

← Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2021

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 .



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

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

ÇOCUKLARDA KULLANILAN NANO
HİDROKSİAPATİTLİ DİŞ MACUNU İLE FARKLI
İÇERİKLİ DİŞ MACUNLARININ REMİNERALİZASYON
ETKİNLİĞİNİN *İN VİTRO* OLARAK İNCELENMESİ

DANIŞMAN

PEDODONTİ ANABİLİM DALI
PEDODONTİ PROGRAMI

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI



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.



İTHAF



TEŞEKKÜR



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XVİ
ABSTRACT	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Minenin Yapısı ve Histolojisi	2
2.1.1. Süt Dişi Minesi ile Sürekli Diş Minesi Arasındaki Farklılıklar.....	4
2.2. Diş Çürüğü	5
2.2.1. Çürük Oluşumunda Etyolojik Faktörler.....	6
2.2.2. Çürük Oluşumunda Etken Plak Hipotezleri.....	8
2.2.3. Kritik pH	9
2.2.4. Çürük Oluşumu	11
2.2.4.1. Demineralizasyon.....	11
2.2.4.2. Remineralizasyon.....	12
2.3. Başlangıç Mine Çürükleri	13
2.3.1. Başlangıç Mine Çürüklerinin Klinik Görüntüsü.....	14
2.3.2. Başlangıç Mine Çürüklerinin Histolojik Yapısı	14
2.3.2.1. Saydam Tabaka	15
2.3.2.2. Karanlık Tabaka	15
2.3.2.3. Lezyon Gövdesi	15
2.3.2.4. Yüzeyel Tabaka.....	16
2.4. Yapay Çürük Modelleri	16
2.4.1. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı <i>İn Vitro</i> Demineralizasyon Modeli (Biyofilm Modeli)	16

2.4.2. Kimyasal Çürük Modelleri	17
2.4.2.1. Basit Demineralizasyon Modeli (Asit Tamponların Kullanıldığı <i>In Vitro</i> Demineralizasyon Modeli).....	18
2.4.2.2. pH Döngüsünün Kullanıldığı <i>in vitro</i> Demineralizasyon/Remineralizasyon Modelleri	19
2.4.3. <i>In vivo</i> Hayvan Modelleri	19
2.4.4. İnsan Çenesinde <i>in situ</i> Çalışmalar	20
2.5. Başlangıç Mine Çürüklerinin Tanı ve İnceleme Yöntemleri.....	20
2.5.1. Geleneksel Yöntemler.....	20
2.5.1.1. Gözle Muayene	21
2.5.1.2. Sond ile Muayene.....	21
2.5.1.3. Radyografik Teknikler	21
2.5.2. Diğer Teknolojik Çürük Saptama Yöntemleri.....	22
2.5.2.1. Mikroradyografi	22
2.5.2.2. Tuned-Aperture Bilgisayarlı Tomografi (TABT)	23
2.5.2.3. Optik Koherens Tomografisi.....	23
2.5.2.4. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT).....	24
2.5.2.5. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT / μ BT)	24
2.5.2.6. Elektronik Çürük Monitörü.....	25
2.5.2.7. Fiber Optik Transillüminasyon (FOTI).....	25
2.5.2.8. Lazer Floresans	26
2.5.2.9. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)	26
2.5.2.10. DIAGNOdent (Diyot Lazer Floresans).....	27
2.5.2.11. Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscopy-SEM) ...	27
2.5.2.12. Taramalı Elektron Mikroskobu/Enerji Dağılım Spektrometresi (SEM/EDS)	29
2.6. Başlangıç Mine Çürüklerinin Tedavisi	29
2.7. Başlangıç Mine Çürüklerinin Tedavisinde Bireylerin Kendi Başına Uygulayabileceği Remineralizasyon Yöntemleri	30
2.7.1. Gargaralar	30
2.7.2. Sakızlar	30
2.7.3. Diş Macunları.....	31
2.8. Diş Macunları İçeriğinde Kullanılan Çürük Önleyici Ajanlar.....	33

2.8.1. Florür.....	33
2.8.2. Kazein fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP).....	34
2.8.3. Nano-hidroksiapatit.....	35
2.8.4. Trikalsiyum Fosfat (TCP)	37
2.8.5. Ksilitol.....	38
2.8.6. Arjinin Biyokarbonat	38
2.8.7. NovaMin® (Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat Biyoaktif Cam)	39
2.8.8. Enamelon	39
2.8.9. Kitosan	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Diş Seçimi.....	40
3.2. Örneklerin Hazırlanması.....	41
3.2.1. Başlangıç Mine Çürüklerinin Oluşturulması	42
3.2.2. Çalışma Gruplarının Hazırlanması.....	43
3.3. Çalışmada Remineralizasyon Etkinliği Karşılaştırılacak Diş Macunları.....	44
3.4. Örneklerin Taramalı Elektron Mikroskopunda (SEM) İncelenmesi	45
3.5. Örneklerin Taramalı Elektron Mikroskobu/Enerji Dağılım Spektrometresi (SEM/EDS) ile İncelenmesi.....	46
3.6. Örneklerin İstatistiksel Değerlendirmeleri.....	46
4. BULGULAR.....	48
4.1. SEM Görüntülerine Ait Bulgular.....	48
4.2. SEM/EDS İncelemelerine Ait Bulgular ve Bulguların İstatistiksel Değerlendirmeleri	54
5. TARTIŞMA	71
KAYNAKLAR	84
HAM VERİLER	115
FORMLAR	120
ETİK KURUL KARARI	123
PATENT HAKKI İZNİ	124
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	125
ÖZGEÇMİŞ	126

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Küresel Hastalık Yüğü çalışması, Türkiye Sağlık Bakanlığı raporu.....	5
Tablo 2-2: Hidroksiapatit içetrikli macunlar.....	37
Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan diş macunlarının içeriğı.....	45
Tablo 4-1: Sağlam mine yüzeylerine ait element analizleri.....	60
Tablo 4-2: Başlangıç mine çürükleri oluşturulmuş demineralizasyon yüzeylerine ait element analizleri.....	60
Tablo 4-3: Flor grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon değetleri.....	61
Tablo 4-4: nHA grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeylerinde element analizlerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 4-5: CPP-ACP grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeylerinde element analizlerinin karşılaştırılması	63
Tablo 4-6: Flor grubunun remineralizasyon değetlerinin sağlam mine yüzey değetleri ile karşılaştırılması.....	65
Tablo 4-7: nHA grubunun remineralizasyon değetlerinin sağlam mine yüzey değetleri ile karşılaştırılması. P %at değetinin anlamlı farklılık göstermesi.....	65
Tablo 4-8: CPP-ACP grubunun remineralizasyon değetlerinin sağlam mine yüzey değetleri ile karşılaştırılması.....	66
Tablo 4-9: nHA ve Flor gruplarının remineralizasyon değetlerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 4-10: CPP-ACP ve nHA gruplarının remineralizasyon değetlerinin karşılaştırılması.....	67
Tablo 4-11: CPP-ACP ve Flor gruplarının remineralizasyon değetlerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 4-12: Tüm grupların birbirleri ile remineralizasyon yüzey değetleri açısından karşılaştırılması.....	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Diş çürüğü oluşumuna etken faktörler.	6
Şekil 2-2: Modifiye edilmiş Keyes Diyagramı.	7
Şekil 2-3: Üst keser dişlerin labial yüzeyindeki çürük aktivitesi farklı gruplarda şeker alımını takiben değişen pH eğrileri, Stephan Eğrisi.	10
Şekil 2-4: Diş yüzeyindeki demineralizasyon ve remineralizasyonda iyon değişimleri...13	
Şekil 2-5: SEM’de görüntü elde etmek için gönderilen birincil elektronların (PE) yüzey özelliklerine göre çarpıştıktan sonra ikincil elektronlar (SE) ve yansıyan elektronlar (RE) olarak yüzeyden ayrılması.	28
Şekil 3-1: Çalışmadaki çekilmiş süt dişlerinin polisaj fırçası ile temizlenmesi.	41
Şekil 3-2: Dişlerin akriliğe gömülmesi.	41
Şekil 3-3: Dişlerin bukkal yüzeyinde çalışma alanlarının hazırlanması.	42
Şekil 3-4: Grupların dişlerin bukkal yüzeylerinde oluşturulması.	42
Şekil 3-5: Tüm örneklerin hazırlanması ve çalışmada kullanılan etüv cihazı.....	43
Şekil 3-6: Remineralizasyon uygulanacak 1x3 mm’lik yüzeyin hazırlanması.....	43
Şekil 3-7: Çalışmada kullanılan diş macunları.	44
Şekil 3-8: Örneklerin SEM’de inceleme için hazırlanması.	46
Şekil 3-9: Çalışma kullanılan Taramalı elektron mikroskobu, Quanta Feg 250.....	47
Şekil 4-1: Kontrol grubuna ait sağlam mine yapısının x1000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	49
Şekil 4-2: Kontrol grubuna ait sağlam mine yapısının x4000 büyütmedeki SEM görüntüsü ve minedeki prizmaların anahtar deliğine benzer şeklindeki dizilimleri.	49
Şekil 4-3: Başlangıç yüzey çürüğünün x1000 büyütmedeki SEM görüntüsü. Yüzeyde oluşan heterojen çukurcukların izlenmesi.	50
Şekil 4-4: Başlangıç yüzey çürüğünün x4000 büyütmede SEM görüntüsü. Mine prizmalarının anahtar deliği görüntüsünün kaybolması.	50

Şekil 4-5: Florür içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin yüzeyinde meydana gelen remineralizasyonun x1000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	51
Şekil 4-6: Florür içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin yüzeyinde gelen remineralizasyonun x4000 büyütmedeki SEM görüntüsü.	51
Şekil 4-7: nHA içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin yüzeyinde meydana gelen remineralizasyonun x1000 büyütmede SEM görüntüsü.	52
Şekil 4-8: nHA içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin yüzeyinde meydana gelen remineralizasyonun x4000 büyütmede SEM görüntüsü.	52
Şekil 4-9: nHA içerikli diş macunu ile elde edilen remineralizasyonun sağlam minedeki anahtar deliği yapısına benzeyen görüntüsü, x4000 büyütme.....	53
Şekil 4-10: CPP-ACP içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin remineralizasyonunda elde edilen homojen kalsifikasyonların görüntüsü, x1000 büyütme.	53
Şekil 4-11: CPP-ACP içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin remineralizasyon görüntüsünün x4000 büyütmede görüntülenmesi.	54
Şekil 4-12: Kontrol yüzeylerine ait yüzey spektrumu, ilk tarama.	55
Şekil 4-13: Kontrol yüzeylerine ait yüzey spektrumu, ikinci tarama.	55
Şekil 4-14: Başlangıç çürüğü elde edilen demineralizasyon yüzeyine ait element spektrumunun ilk taraması.....	56
Şekil 4-15: Başlangıç çürüğü elde edilen demineralizasyon yüzeyine ait element spektrumunun ikinci taraması.	56
Şekil 4-16: Flor grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ilk taraması.....	57
Şekil 4-17: Flor grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ikinci taraması.....	57
Şekil 4-18: nHA grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ilk taraması.....	58
Şekil 4-19: nHA grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ikinci taraması.	58
Şekil 4-20: CPP-ACP grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ilk taraması.	59

Şekil 4-21: CPP-ACP grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ikinci taraması.	59
Şekil 4-22: Flor grubundaki P %wt değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.	61
Şekil 4-23: Flor grubundaki P %at değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.	62
Şekil 4-24: CPP-ACP grubundaki Ca %at değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.	63
Şekil 4-25: CPP-ACP grubundaki P %wt değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.	64
Şekil 4-26: CPP-ACP grubundaki P %at değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.	64
Şekil 4-27: nHA grubuna ait remineralizasyon P %at değerlerinin sağlam mine yüzeyine ait değerlerden anlamlı olarak yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.	66
Şekil 4-28: Tüm gruplar arasında remineralizasyon yüzeyine ait P %at ve %wt değerlerinin grafikte gösterilmesi.	69
Şekil 4-29: Tüm gruplar arasında remineralizasyon yüzeyine ait Ca %at ve %wt değerlerinin grafikte gösterilmesi.	69
Şekil 4-30: Tüm gruplar arasında remineralizasyon yüzeyine ait Ca/P %at ve %wt değerlerinin grafikte gösterilmesi.	70

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

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

HA: Hidroksiapatit

nHA / nHAP : Nano-hidroksiapatit

CPP-ACP: Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat

CPP-ACPF: Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat florür

SEM: Taramalı elektron mikroskobu

SEM/EDS: Taramalı elektron mikroskobu/Enerji dağılım spektrometresi

MMP 20: Enamelisin

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

O: Oksijen

H: Hidrojen

F: Flor

Na: Sodyum

C: Karbon

He: Helyum

Li: Lityum

PO_4 : Fosfat

nm: Nanometre

HCA: Karbonat apatit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

AAPD: Amerikan Pedodonti Birliği

pH: Power of hydrogen (asit-baz birimi)

EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit

ERK: Ekstrand-Ricketts-Kidd çürük tanı yöntemi

ICDAS: Uluslararası Çürük Belirleme ve Değerlendirme Sistemi

ICCMS: Uluslararası Çürük Sınıflama ve Tedavi Sistemi

TMR: Transvers mikroradyografi

LMR: Longitudinal mikroradyografi

WIM: Dalga boyuna bağlı olmayan mikroradyografi

μm : Mikrometre

mm: Milimetre

TABT: Tuned-Aperture bilgisayarlı tomografi

OKT: Optik koherens tomografi

NIR: Kızılötesine yakın ışık

KIBT: Konik ışıklı bilgisayarlı tomografi

Mikro-BT / μBT : Mikro bilgisayarlı tomografi

FOTI: Fiber optik transillüminasyon

DIFOTI: Dijital fiber optik transillüminasyon

NILT: Kızılötesine yakın ışık transillüminasyon

CCD: Algılayıcı

QLF: Kantitatif ışık etkili floresans

DIAGNOdent: Diyot lazer floresans

PE: Birincil electron

SE: İkincil electron

RE: Yansıyan elektron

E : Elektron

eV: Elektrovolt

ADA: Amerikan Diş Hekimleri Birliği

CHX: Klorheksidin

NaF: Sodyum florür

SnF₂: Kalay florür

ppm: Milyonda bir birim

SLS: Sodyum lauril sülfat

APF: Asidüle fosfat florür

ACP: Amorf kalsiyum fosfat

ACFP: Amorf kalsiyum florid fosfat

CPP: Kazein fosfopeptit

Ca/P: Kalsiyumun elementlerinin fosfor elementlerine oranı

ZnCO₃: Çinko karbonat

TCP: Trikalsiyum fosfat

βTCP: Beta trikalsiyum fosfat

fTCP: Fonksiyonel trikalsiyum fosfat

in vitro: Laboratuvar koşullarında

in vivo: Canlı koşullarında

in situ: Hücre koşullarında

DFS: Decay-filling-surface (çürük ve dolgulu yüzeyler)

Novamin: Kalsiyum sodyum fosfosilikat biyoaktif cam

°C: Derece birimi

μM: Mikromol

M: Mol

kV: Elektrik grilim birimi-kilowatt

%at: Atomik yüzde

%wt: Kütlesel yüzde

p: İstatistiksel anlam değeri

OHPPs: Ağız ve diş sağlığı geliştirici programlar

IQ: Zeka katsayısı

ÖZET

Mutlu, E. Çocuklarda kullanılan nano-hidroksiapatitli diş macunu ile farklı içerikli diş macunlarının remineralizasyon etkinliğinin *in vitro* olarak incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pedodonti ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2021.

Amaç: Bu çalışma, nano-hidroksiapatit (nHA) esaslı diş macununun kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) ve sodyum florid (NaF) içerikli diş macunları ile yapay mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve enerji dağılım spektrometresi (SEM/EDS) yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi amacı ile gerçekleştirildi. **Gereç ve Yöntem:** Çekilmiş süt dişleri üzerinde oluşturulan pencereler 3 bölüme ayrıldı ve orta kısımları (kontrol yüzeyi) her dişte örtüldü. Pencerelerde açık kalan yüzeylerde yapay çürükler oluşturuldu ve dişler rastgele 3 gruba ayrıldı (n=10): 1. grup; nHA içerikli macun (Natural toothpaste, Splat, Rusya), 2. grup; CPP-ACP içerikli macun (MI Paste ONE, GC, Amerika), 3. grup; NaF içerikli macun (Oral-B Kids, Oral-B, Almanya). Dişler pH siklusuna alınmadan önce yapay çürük oluşturulan birer yüzey her dişte örtülerek her grup için açık kalan yüzeyler farklı diş macunları ile fırçalandı. Açılan pencerelerin yüzey topografik incelemeleri için SEM’de görüntüler alındı. Yüzey element analizleri için SEM/EDS ile spektrumlar elde edildi. Element analizi bulguları Mann Whitney U ve Kruskal Wallis yöntemleriyle istatistiksel olarak incelendi. **Bulgular:** Element analizi sonucunda flor grubunun P %at ve P %wt değerleri demineralizasyon yüzeylere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). CPP-ACP içerikli macun ile remineralizasyon sağlanan yüzeylerde Ca %at, P %at ve P %wt değerleri demineralizasyon yüzeylerine oranlı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Tüm grupların element analizleri sağlam mineye yakın olarak tespit edildi. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında flor grubuna ait P %at ve P %wt değerlerinin remineralizasyon yüzeyinde anlamlı olarak yüksek olduğu; nHA ve CPP-ACP gruplarının birbirlerine göre anlamlı farklılık göstermediği bulundu. **Sonuç:** Tüm materyallerin remineralizasyon sağladığı, flor grubunun daha yüksek remineralizasyon değerleri gösterdiği tespit edilmiştir. nHA grubunun SEM görüntülerinde yüzey topografik özelliklerinin doğal mineye en yakın olması, bu ajanın farklı konsantrasyonlarda değerlendirilerek geliştirilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Remineralizasyon, diş macunu, nanohidroksiapatit, SEM, florür.

ABSTRACT

Mutlu, E. Remineralization efficiency of dentifrices used for children containing nano-hydroxyapatite and different ingredients: an *in vitro* evaluation. İstanbul University, Institute of Health Science, Pedodontics. Doctorate thesis. İstanbul. 2021.

Aim: The aim of this study is to evaluate remineralization efficiency of nano-hydroxyapatite containing dentifrices comparing to phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) and fluoride containing dentifrices using scanning electron microscopy (SEM) and energy dispersive spectrometry (SEM/EDX). **Methods:** 30 extracted primary teeth were used. 3x3 mm² window areas were created on buccal side of teeth and vertically divided in 3 subgroups for every subject. Middle sections were covered and used as control groups. Artificial caries-like lesions were created and teeth were separated in 3 groups randomly (n=10): group 1; nHA containing dentifrice (Natural toothpaste, Splat, Russia), Group 2; CPP-ACP containing dentifrice (MI Paste ONE, GC, U.S.) and group 3; NaF containing dentifrice (Oral-B Kids, Oral-B, Germany). One more open surface covered before starting pH cycle and teeth were brushed with dentifrices twice daily. Coatings were removed and images were taken under different magnifications by SEM. Elemental spectrums were obtained using SEM/EDX. Statistical analyses were obtained with Mann Whitney U and Kruskal Wallis techniques. **Results:** P at% and P wt% values were statistically significant for fluoride group in remineralization surfaces comparing to demineralization surfaces ($p<0.05$). Ca at%, P at% and P wt% values were statistically significant for CPP-ACP group in remineralization surfaces ($p<0,05$). All remineralization values for each group were similar to those control enamel surfaces. When three groups were compared P at% and P wt% values for fluoride group were higher than nHA and CPP-ACP groups and between nHA and CPP-ACP groups values were statistically insignificant. **Conclusion:** Remineralization was observed in all groups, remineralization values of fluoride group were higher compared to others. The surface topographic features of the nHA group in the SEM images are closest to the natural enamel, suggesting that this agent can be developed by evaluating it at different concentrations.

Key words: Remineralization, dentifrice, nano-hydroxyapatite, SEM, fluoride.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çürükleri; yaş, cinsiyet veya etnik köken gözetmeksizin tüm toplumu etkileyen multifaktöriyel bir hastalıktır¹. Minedeki translüenslik minenin remineralizasyon oranı ile direkt ilgili olduğundan, demineralizasyonun ilk klinik belirtisi beyaz lezyonlar olarak görülmektedir².

Diş fırçalama ve diğer mekanik temizlik araçları plak kontrolünde en güvenilir yöntemler olarak görülmektedir³. Diş çürüğünün önlenmesinde ise bu mekanik temizliğe ek olarak antikaryojenik ajanların kombinasyonu gerekli olmaktadır⁴.

Süt dişlerinin sürekli dişlere göre organik içeriğinin daha fazla, inorganik içeriğinin daha az, mine kalınlığının sürekli dişlerin minesinin yarısı olduğu ve bu nedenlerle de çürük oluşumuna daha duyarlı olduğu bildirilmektedir^{5,6}. Geçmişten günümüze başlangıç mine çürüklerinin tedavisinde, diş macunu içeriğinde etkin madde olarak florür tercih edilmektedir⁷. Nano-hidroksiapatit (nHA) içeren diş macunları ise antikaryojenik ve hassasiyet önleyici etkileri olduğu, dişin doğal translüent beyazlığını ve parlaklığını koruduğu bildirilerek kullanılmaya başlanmıştır⁸. Yeterli miktarda kalsiyum ve fosfat iyonları (kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP)) florid iyonlarıyla birleştirildiğinde, bu kombinasyonun başlangıç mine lezyonlarında önemli ölçüde remineralizasyon sağlayabileceği de bildirilmektedir⁹.

Bu tez çalışmasının amacı, diş macunlarında nHA kullanımının süt dişlerindeki başlangıç mine çürüklerinin tedavisinde etkinliğinin enerji dağılım spektrometre bağlantılı taramalı elektron mikroskobu (SEM/EDS) kullanılarak yüzeyde biriken kalsiyum ve fosfat iyonlarının miktarlarının kantitatif ölçülmesi ve demineralizasyon sonrası mine yüzey topografik değişimlerin taramalı elektron mikroskobuyla (SEM) görüntülenerek diğer remineralizasyon ajanlarını içeren diş macunlarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Minenin Yapısı ve Histolojisi

Dental mine, diş kuronlarını örten vücuttaki en yüksek oranda mineralize ve en sert dokudur¹⁰. Vücuttaki diğer mineralize sert dokulardan (örneğin kemik ve dentin) ayrı olarak rezorbsiyon ve remodelling süreçlerine katılmaz; kollajen olmayan, epitelyal doku kökenli bir yapıya sahiptir^{11,12}.

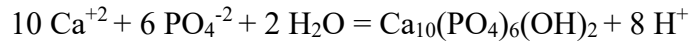
Pulpa ve dentin dokularının korunmasında mine dokusu görev almaktadır. Estetiğin sağlanması, dişin form ve renk özelliklerinin belirlenmesinde mine oldukça önemlidir. Rengi genel olarak sarıya yakın beyaz veya griye yakın beyaz olarak tanımlanmakta; altındaki dentin dokusunun renk özelliklerini yüzeye yansıtmaktadır. Kristal yapısının homojenliği ve kalsifikasyon derecesi ise minenin saydamlığını belirleyici olmaktadır¹³.

Mine, içeriği ameloblastlar tarafından salgılanan ve düzenlenen belli bir matriks içinde oluşan yüksek oranda organize edilmiş hidroksiapatit (HA) kristallerinden oluşmaktadır. Sekretuvar ameloblastlar (uzun sekretuvar hücreler) matriks formasyon oluşturma fonksiyonlarını tamamlarken hem boyut hem şekil olarak değişikliğe uğrarlar ve fonksiyonları da sekresyondan rezorpsiyon ve transportasyona (kısa, kenarları fırırlı eriyebilen hücreler) devrim göstermektedir¹⁴. Ameloblastlar, kuron oluşumu tamamlandıktan sonra fonksiyonel yeteneklerini tamamen kaybetmektedir. Bu sebeple formasyon sonrası mine dokusu tamir yeteneğine sahip olmamaktadır ve sadece mineral kaybı ya da kazancına izin vermektedir¹⁰. Ameloblastlar değıştikçe mine matriksi protein ve su kaybederek kalsifiye olmaya başlamaktadır¹⁵.

Mine matriks proteinleri, hidrofobik amelogeninlerden ve ameloblastin, enamelin ve tuftelin içeren amelogenin olmayan proteinlerden oluşan non-kollajenöz yapıdaki proteinlerdir¹⁶. Mineral birikim evresinde, mine proteinazları enamelinin (MMP-20) ve kallikrein, protein bakımından zengin matriksin seçici parçalanma ve ayrışma işleminde aktif olarak rol almaktadırlar. Maturasyon (olgunlaşma) aşaması boyunca, başlangıçta protein bakımından zengin mine matriksi, proteazlar tarafından parçalanır ve önceden varolan apatit kristalleri üzerine mineral birikimi başlatarak minenin genişlik ve kalınlık olarak büyümesi devam etmektedir¹⁷.

Minede biomineralizasyon matriksi protein sentezi, salgılanması, iyon taşınması ve nihayetinde protein matriksinin emiliminde aktif rol oynayan ameloblastlar tarafından sürekli olarak salgılanır ve birleştirilir. Dental minede bu süreçler şu şekilde gerçekleşmektedir: (i) salgılayıcı ameloblastlar ve mine-dentin bağlantısının mine alanını sınırlandırması, (ii) salgılanan amelogenin proteinlerinin toplanıp, supramoleküler bir yapısal çerçeve oluşturması, (iii) kalsiyum ve fosfat iyonlarının ekstrasellüler matrikse ameloblastlar tarafından taşınıp aşırı doymuş bir yapı elde edilmesi, (iv) kristallerin önceden var olan dentin matriksinde veya amelogenin olmayan matriks molekülleri tarafından çekirdeklendirilmesi, (v) matriks tarafından kristal büyümesinin, morfolojisinin ve oryantasyonunun kontrol edilmesi, (vi) ilk kristal büyümesinin durmasıyla dolaylı olarak nihai bozulma ve matriksin erimesi, (vii) son olarak, mine içerisinde kontrollü protein yapımı ve kaybıyla birlikte fiziksel bir sertleşmenin meydana geldiği “maturasyon (olgunlaşma)” adımı¹¹.

İlk mine kristalitleri, dentin kristallerinden ayrılmıştır. Bu ilk mineral fazın, sonrasında HA formasyonu sağlayacak iki boyutlu oktakalsiyumfosfat öncülü olduğu düşünülmektedir. HA kristallerini oluşturan reaksiyonun denklemi ise şöyledir:



Dişlerde oluşan mineral yapı kalsiyum HA [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] ile yakından ilişkilidir ancak kristal yapısında fosfat yerine geçen karbonat gibi safsızlıklar içerir¹². Mine yapısındaki HA kristallerinin genişliği 55-90 nm, kalınlığı 24,5-30 nm ve uzunluğu 10-1000 nm olup, vücuttaki diğer sert doku kristallerinden yaklaşık 10 kat daha büyüktür. HA kristalleri elektron mikroskopunda görüntülenebilmektedir^{8,12}. Hacimsel olarak mine dokusunun %85'i minerallerden (HA kristalleri), %3'ü protein ve lipidlerden (organik maddeler), %12'lik kısmı ise su moleküllerinden oluşmaktadır. Var olan su moleküllerinin dörtte birlik kısmı HA kristallerine bağlı iken diğer kısmı HA kristallerini çepeçevre sarmaktadır¹⁸.

Maturasyonunu tamamlamış diş minesi, birbirine neredeyse paralel olacak şekilde yerleşmiş nanorod (nanoprizma) benzeri kalsiyum HA kristallerinden oluşan, oldukça düzenlenmiş mikro mimari birimler olan mine prizmalarından meydana gelmektedir¹⁹. Mine prizmaları, çapları ortalama 50 nanometre (nm) olan ve heksagonal yapı sergileyen 1000 adet HA kristalinden oluşmaktadır. Bu yapı mine kalınlığı boyunca devam eder ve

minenin özgün fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Prizmalar arasındaki boşluklar geniş olup, su ve organik maddeden oluşan matriks yapısı ile doldurulmuştur²⁰.

Mine prizmaları arasında bulunan boşluklar “por” olarak adlandırılmakta ve bu porlar minenin sertlik, yoğunluk gibi özelliklerini belirlemektedir²¹. Bu nedenle minenin yapısı “mikroporöz” yapı olarak düşünülebilmektedir. Asit atakları sonucu HA kristali çözünmekte, mikroporlarda boyut artışı meydana gelmektedir. Mine insan vücudundaki en sert doku olmasına rağmen çeşitli iyonlar, bakteriler, asit moleküllerinin geçişi gözlenebilmektedir. Böylelikle prizmalar ve kristaller arasında çatlaklar veya mikroskobik aralıklar oluşabilmekte ve sızıntıya izin verebilmektedir^{21,22}.

Minedeki kristallerin oluşum aşamasında öncelikle karbonat apatit formu (HCA) meydana gelmektedir. Böylelikle olgun mine kristallerinin kor (çekirdek) kısmında periferik oranla daha çok karbonata rastlanılmaktadır. HCA, asit atakları karşısında daha dirençsiz bir yapı göstermektedir. Bu nedenle karyojenik ataklar sonucu demineralizasyon süreci HA kristallerinin çekirdeğinden başlayıp periferik doğru ilerlemektedir²³.

2.1.1. Süt Dişi Minesi ile Sürekli Diş Minesi Arasındaki Farklılıklar

Organik ve inorganik yapıları incelendiğinde süt dişi minesi ile sürekli diş minesi arasında farklılıklar bulunmaktadır. Süt dişi minesinin %92-93’ünü inorganik yapı oluştururken bu oran sürekli diş minesinde %98 olmaktadır²⁴. Daha az inorganik yapıya sahip süt dişi minesi morfolojik olarak da farklılık göstermektedir ve sürekli diş minesine oranla daha fazla difüzyona izin vermektedir²⁵. Süt dişi minesinin en dış katmanındaki mine densesitesi daha az iken mine-sement birleşiminde sürekli diş ile belirgin bir farklılık gözlenmemektedir²⁶.

Süt dişlerinin mine-sement birleşimindeki mine prizmaları dik olarak sıralanırken sürekli dişlerde aynı bölgedeki prizmalar yatay konumlanmakta; tüberkül tepelerinde ise her ikisinde de mine prizmaları ısırma yüzeylerine dik açı yapacak şekilde bulunmaktadır. Bu nedenle de asitleme işlemi sürekli dişlerden daha uzun sürmektedir²⁷. Aynı şekilde aprizmatik tabakanın sürekli dişlerden daha kalın olması da asitleme süresini uzatan bir etken olmaktadır²⁸. Sürekli dişlerdeki aprizmatik tabaka daha çok aşınmanın az olduğu ara yüzler ve servikal bölgede gözlenmektedir²⁹.

2.2. Diş Çürüğü

Çürük, diş üzerindeki plakta biriken bakterilerin fermente edilebilen karbonhidratı kullanması sonucu meydana gelen asidik yapı ile diş materyalinin yıkımı şeklinde ortaya çıkan enfeksiyöz bir hastalıktır^{30,31}.

Çoğu endüstrileşmiş ülkenin çocuklarının ve yetişkinlerinin %60-%90'ında major bir sağlık sorunu olması ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün birikimlerine rağmen, diş çürüğü halen ihmal edilmiş bir konudur³². Devam eden Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na (Global Burden of Disease Study, GBD) oral sağlık başlığı eklendiğinde, ağız hastalıklarının prevalansının oldukça yüksek olduğu ve 3.9 milyar insanı etkilediği görülmüştür³³. Tablo 2-1'de bu çalışma kapsamında ele alınan diğer hastalık başlıklarının devamında Türkiye raporundaki ağız hastalıklarının sıralaması ve içeriği kısaca verilmektedir³⁴. Diş çürüğü çocukluk çağında en sık görülmekte ve uzun süre sağlık durumunu etkilemesi nedeni ile kronik hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya genelinde en çok artış 2-5 yaş arasında görüldüğü için bu yaş grubu öncelikli olarak ele alınmalıdır³⁵⁻³⁷. Düşük çürük riski, gelişmekte olan ülkelerde gözlenirken, yüksek çürük riski ise gelişmiş ülkelerde daha fazla olarak bildirilmektedir³⁸.

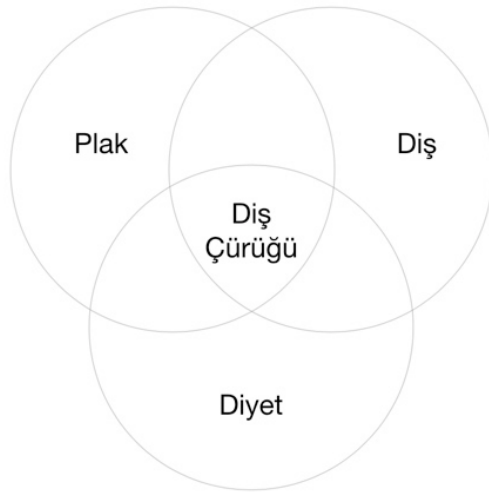
Tablo 2-1: Küresel Hastalık Yüğü çalışması, Türkiye Sağlık Bakanlığı raporu

GBD Nedenleri	
II. Bulaşıcı olmayan hastalıklar (devam)	
G. Kardiyovasküler hastalıklar	N. Oral koşullar
H. Solunum yolu hastalıkları	1. Diş çürükleri
I. Sindirim yolu hastalıkları	2. Periodontal hastalıklar
J. Üriner sistem hastalıkları	3. Dişsizlik ve diğer ağız hastalıkları
K. Deri hastalıkları	
L. Kas sistemi hastalıkları	
M. Doğumsal anomaliler	

2.2.1. Çürük Oluşumunda Etyolojik Faktörler

Diş çürüğünün oluşum mekanizmasının açıklanabilmesi adına çok fazla teori ortaya atılmıştır. Bunların en eskisi ise çürüğün ve ağrının oluşmasına neden olacak diş kurtlarının dişin içinde yaşadığının düşünülmesidir³⁹. 1700'lerin sonlarında ortaya atılan “canlı teori” ile hasar görmüş dişin merkezinde meydana gelen enflamasyonun diş yüzeyine etki ettiği ve yüzeyde lezyon oluşturduğu öne sürülmüştür. 1835'te Robertson adlı araştırmacı çürük oluşumunda besin birikimi ve fermantasyonun rol oynadığını bildirmiştir⁴⁰. 1890 yılında Miller tarafından oluşturulan “kemoparazitik teori” değişerek günümüze gelmiştir. Bu teori ile diş materyali kaynaklı limon tuzuna benzer yapıların çürük prosesinde ilk aşama olduğu düşünülmüşse de diş plağının görevi ve bakteri kaynaklı ürünlerin nedeni olduğu açıklanamamıştır⁴¹. Bu teorinin ışığında, Black GV'nin de içinde bulunduğu çalışmalar neticesinde jelatinöz plak keşfedilerek günümüzdeki anlayışa ulaşılmış ve plağın çürüklere neden olan asitlerin kaynağı olduğu düşüncesi geliştirilebilmiştir⁴².

Çürük oluşumu 1960 yılında ilk kez şematize edildiğinde sadece 3 faktörün etkili olduğu düşünülmektedir⁴³. Şekil 2-1'de gösterilmektedir.



Şekil 2-1: Diş çürüğü oluşumuna etken faktörler

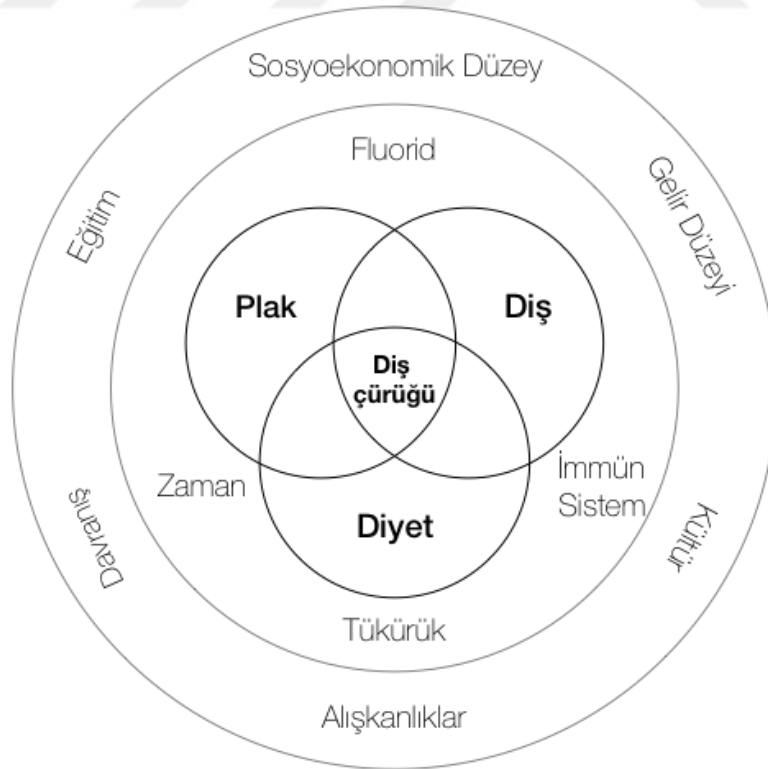
Ancak biyofilm oluşumunun tek başına çürük gelişimi için yeterli olmadığı ve biyofilm içerisinde gelişen mikrobiyatanın önemi anlaşılmıştır. Diş çürüğünün oluşabilmesi için; konak (diş), karyojenik mikroorganizmalar (*Streptococcus mutans* ve

laktobasil gibi), fermente olabilen karbonhidratlar ve zaman gerekmektedir. Faktörlerden birinin eksikliğinde çürük meydana gelmeyecektir⁴⁴⁻⁴⁷.

Karyojenik bir dental biofilm diş yüzeyinde oluşmadıkça ve karbonhidrat, şeker ağırlıklı beslenme devam etmedikçe çürük oluşmayacaktır; böylelikle çürüğün beslenmeye ve mikrobiyoma bağlılığı unutulmamalıdır⁴⁸. Modern çürük konsepti, çürük oluşumunun davranışsal, çevresel, bakteriyel ve genetik etkenlere bağlı bir süreç olduğunu göstermektedir^{22,49}. Çürük prosesinin multifaktöriyel özelliği bu etkenlerin birbirlerinden bağımsız olmadığını ortaya koymaktadır⁵⁰.

Modern dentisyonun morfolojisi yıllar içerisinde değişen diyet alışkanlıklarımız ışığında evrilmiştir⁵¹. Hızlı diş kayıplarının sorumlusunun besinlerin şeker içeriğinin artması ve yumuşaması hatta sıvı tüketimin tercihi ile dişlerin öğütme işlemine gerek kalmaması olarak görülmektedir⁵⁰.

Tükürük ve plak gibi ağız içi sıvılarının kimyasal özellikleri, mine materyalinin fizikokimyasal bütünlüğünü etkilemektedir. Plağın ve ağız ortamının pH'sı, ağız içinde bulunan serbest fosfat, kalsiyum ve florid iyonlarının miktarı HA kristallerinin yapısı için önemlidir⁵².



Şekil 2-2: Modifiye edilmiş Keyes Diyagramı

Demineralizasyon başladığı gibi değil, belli bir süreden sonra çürük olduğu için zaman faktörü önemlidir. Çürük lezyonu aylar hatta yıllar boyunca devam edebildiği için çürük, kronik bir hastalık olarak tanımlanabilmektedir. Karyojenik besinlerin ağızda kalma süresi uzadıkça çürük oluşumu kolaylaşmaktadır^{53,54}.

İlerleyen dönemde ise çürük oluşumunun sadece bu faktörle sınırlı kalmadığı ve ağız hijyen alışkanlıkları, tükürüğün özellikleri, tamponlama kapasitesi, karyojenik bakteri etkinliği, tüketilen karbonhidrat tipi, diş yapılarının fizikokimyasal karakteristiği, HA'nın asit ataklarına direnci gibi faktörlerden de etkilendiğini anlatmak üzere Keyes halkaları modifiye edilerek daha kapsamlı bir şema (Şekil 2-2) oluşturulmuştur⁵⁵.

Çürük oluşumunda, diğer hastalıkların çoğunda da olduğu gibi sosyal faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir. Bireyin mesleği, maddi gelir durumu ve eğitim düzeyi sosyoekonomik statüyü belirlemektedir. Birçok çalışmada sosyoekonomik durum ile diş çürüğü arasında korelasyonun yüksek olduğu bildirilmektedir⁵⁶⁻⁵⁸. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan bireylerde karyojenik beslenmeye karşı bilincin artması ile çürük etkinliğinin azaldığı, oral bakım alışkanlıklarının artırıldığı gözlenmektedir⁵⁹.

2.2.2. Çürük Oluşumunda Etken Plak Hipotezleri

Çürüğün etiyolojisi incelenirken 3 major hipotezden söz edilebilmektedir: non-spesifik, spesifik ve ekolojik plak hipotezleri.

- Non-spesifik plak hipotezi, plakta bulunan tüm mikroorganizmaların toplam aktivitesinin sonucunda çürük oluştuğunu savunmaktadır⁶⁰. Günümüzde yetersiz kaldığı için kabul görmemektedir.
- Spesifik plak hipotezi, Loesche tarafından tanımlanmış olup *Streptococcus mutans*'in temel alındığı sadece bazı mikroorganizmaların varlığı ile çürük oluşumunu savunan hipotezdir⁶¹. Buna göre tüm mikroorganizmalar eş seviyede patojen değildir. *Streptococcus mutans*, çürüğün başlaması ve ilerlemesi için önemli özelliklere sahiptir⁶². HA'e adsorbe olmuş tükürük glikoproteinlerinin birçoğunu metabolize edebilmektedir. Karbonhidrat kaynağı artığında asit üretimi için substrat görevi görececek polisakkaritler üretebilmektedir⁶³. Asidüriktir, düşük pH değerinde çokça asit oluşturabilmektedir^{64,65}. Asidojeniktir, sukrozdan

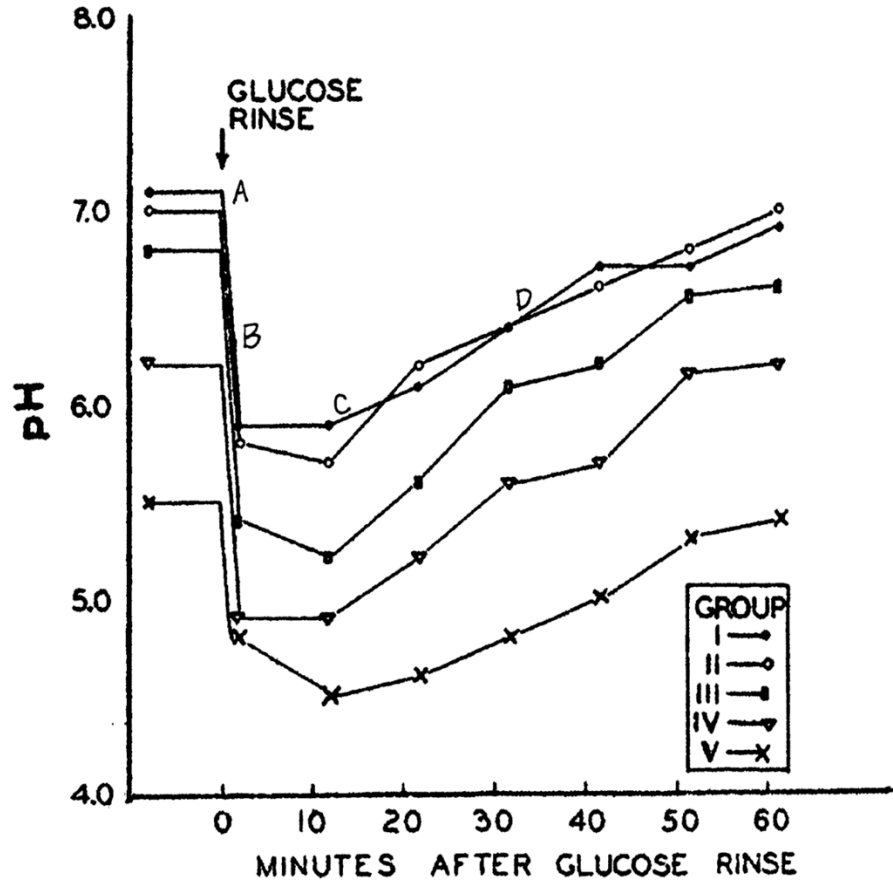
çokça asit üretmekte ve plaktaki diğer mikroorganizmaların çoğundan daha hızlı bu işi yapabilmektedir^{64,66,67}.

- Ekolojik plak hipotezi, 1994 yılında ilk olarak formüle edilmiştir⁶⁸. Ekolojik hipoteze göre, ortamdaki değişiklikler, yerleşik mikrofloranın bileşimindeki değişiklikler nedeniyle bir bölgeyi hastalığa yatkın hale getirebilmektedir⁶⁹⁻⁷⁴. Bu felsefede, oral bakteriler belirli patojenik özellikler nedeniyle kendi yaşam alanlarını seçmezler - kısmen kendi oluşturdukları bir ortam tarafından seçilirler⁷⁵. Bireyin yeme alışkanlıklarındaki, immün sistemindeki vb. gibi lokal etkenlerin değişmesiyle mevcut mikrofloradaki değişimler nihayetinde çürük meydana gelmektedir⁷⁶. Halen etkinliğini koruyan hipotez budur.

2.2.3. Kritik pH

“Kritik pH” konsepti, Stephan adlı araştırmacı tarafından tanıtılmıştır⁷⁷. Farklı gruplardaki çürük aktivitesi ile pH değişimlerinin arasındaki bağlantıyı çözenin en etkin yönteminin, pH değerlerini “tahmini kritik dekalsifiye eden pH seviyesi”ne göre sınıflandırmak olduğunu önermiştir. Araştırmacı ilk olarak 5,0 pH değerini öne sürmüştür. Mine tabakasının pH 5,5’e kadar çözünmeye başlamıyor oluşu ‘kritik pH’ kavramını ortaya çıkarmıştır⁷⁸. Dawes, mine çözünmesinde etkili başka birçok faktör olduğunu işaret etmiştir⁷⁹. Plak sıvısındaki kalsiyum, fosfor ve florür seviyesi major belirleyiciler arasındadır⁸⁰. Stephan tarafından belirtildiği gibi, kritik pH değeri kişiden kişiye ve diştten dişe değişkenlik gösterebilmektedir⁷⁸.

Stephan eğrisi anlaşılması için 4 fazla incelenmektedir. Şekil 2-3’ görülen tablodaki A fazı; 12 saat boyunca şekere maruz kalmamış plak pH’ını ifade etmektedir⁷⁷. B fazı, şeker ile ağzın çalkalanmasını takiben ilk pH düşünü; C fazı ise zamanla kritik pH’a doğru plak pH’ının değişimini göstermektedir. D fazında ise pH’ın yükselmesi ile kritik değerlerin üstüne çıkan plak pH’ı izlenmektedir⁷⁸. Stephan ve diğer araştırmacılar, 12 saatten uzun süre şekere maruz kalmayan çürüğe sahip bireylerdeki plak pH’sının çürüğü olmayan bireylere oranla çok daha düşük değerde olduğunu bildirmektedirler^{77,78}.



Şekil 2-3: Üst keser dişlerin labial yüzeyindeki çürük aktivitesi farklı gruplarda şeker alımını takiben değişen pH eğrileri, Stephan Eğrisi.

Dental plakta mevcut bulunan bir çok mikroorganizmanın intrasellüler polisakkarit sentezleme kapasitesi mevcuttur⁸¹. Bu şekilde de asit metabolize edilmesi sonucu düşük pH değeri korunmaya devam edecektir⁸²⁻⁸⁴. Diş çürüklerinin varlığıyla yakından ilişkilendirilen hücre içi polisakkarit depolayan mikroorganizma popülasyonu, başlangıçta çürüğü mevcut bireylerin 12 saat açlık sonrasında bile plak pH'sının düşüklüğünü açıklayabilmektedir⁷⁸.

Şeker alımını takiben (glukoz veya sukroz) plaktaki asit üretiminin artışı pH'ın hızla azalmasıyla gözlenmektedir⁸⁵. Laktik ve asetik asit, üretilen bir çok asit türünün içerisinde en hızlı meydana gelmektedir^{86,87}. Şeker var olmaya devam ettikçe pH değeri düşük kalmakta ve plaktaki asit üretimi devam etmektedir. 3,9 gibi düşük pH değerlerinin de gözlenebileceği bildirilmektedir⁷⁸.

2.2.4. Çürük Oluşumu

Normal şartlarda demineralizasyon ve remineralizasyon olayları birbirini belirli bir denge içerisinde izlemektedir. Güncel yaklaşımlar ışığında çürük oluşumu, dengenin demineralizasyon lehinde bozulması ile mineral yapısında geri dönüşümsüz kayıplara neden olarak kavite oluşumunun meydana gelmesidir^{45,88,89}. Diş çürükleri biyofilm bakterilerinin fermente edilebilen şekeri metabolize etmesi sonucu ortaya çıkan laktik asit atakları ile mine yüzeyinde ve mine altı yüzeyde başlamaktadır. Şekerin metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan laktik asitin çürük başlangıcında predominant ve prosesi başlatan esas ürün olduğu düşünülmektedir⁹⁰.

2.2.4.1. Demineralizasyon

Tükürük ve ağız sıvıları normal fiziksel koşullar altında, minedeki mevcut hidroksiapatit ve florapatite göre doymuş kabul edilmektedir. Kritik pH (5,5)'nın altında ve tekrarlayan asit atakları nedeniyle ağız sıvıları ve mine arasındaki doyumluk dengesi bozulmaktadır^{91,92}. Demineralizasyonda plakta bulunan hidrojen iyonları mineye, minedeki mineraller ise çözünerek tükürük ve plağa geçmeye başlamaktadır⁹³. Biyofilm içeriğindeki asit artmaya devam ettikçe, pH düşmeye başlamakta ve biyofilm-mine arası yüzey doyumluğunu kaybederek diş yüzeyinde demineralize alanlar ortaya çıkmaktadır⁸⁹. HA kristallerinin asit ataklarından etkilenen ilk bölgesi interprizmatik aralıklar olmaktadır²². Bu alanlarda meydana gelen mineral kayıpları porözitenin ve mine kristalleri arası mesafenin artmasına, yüzey sertliğinin azalmasına neden olarak asidin daha derinlere ulaşmasına imkan sağlamaktadır; böylelikle yüzey altı demineralizasyonu başlamaktadır⁹⁴.

Demineralizasyon sürecinde tekrarlayan asit atakları ve pH'daki sürekli düşüş ile minedeki 20 ile 50 µm derinliğindeki mikrokannalar oluşmakta ve mine yüzeyindeki çözümler optik değişimler meydana getirmektedir. Bunun sonucunda kurutulan mine yüzeyi parlaklığını kaybederek mat, opak, beyaz bir görünüm almaktadır. Bu görünüm demineralizasyonun sürecinin ilk klinik belirti olarak karşımıza çıkmaktadır⁹⁵.

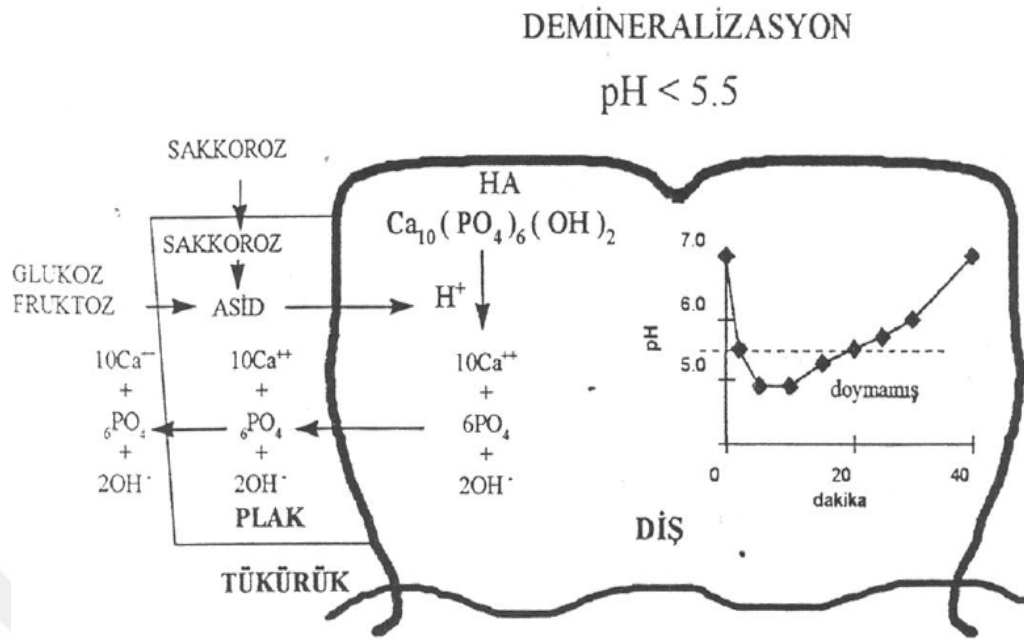
Belli bir seviyeye kadar geri dönüşü kabul edilen mine yüzey çürükleri, demineralizasyonun %30'u aşması ile geri dönüşümsüz bir hal almaktadır⁹⁵. İleri aşamalarında demineralizasyonda önce kalsiyumfluorür, ardından HA ve florohidroksiapatitler çözülmeye başlamaktadır⁹⁶.

2.2.4.2. Remineralizasyon

Remineralizasyon süreci, minerallerin iyonik formlarından tekrar HA kristalleri oluşturmasını sağlayan doğal bir iyileşme mekanizmasıdır⁹⁷. Ağızdaki şeker, yutma refleksi ve tükürüğün seyreltici özelliği ile temizlendiğinde; biofilmdeki asidite tükürüğün tamponlama kapasitesi sayesinde nötrale olabilmektedir. Biofilm sıvısının pH'ı nötraleiteye yaklaştıkça kalsiyum, fosfat ve florid iyonları açısından doğgunluğa ulaşılmaya başlanmakta; böylece demineralizasyon engellenmekte ve tekrar mineral depolanması (remineralizasyon) avantajlı hale gelmektedir (şekil 2-4)⁹⁸. Çürük oluşumunun dinamik yapısı sayesinde, hastalık henüz subklinik dönemde iken (özellikle de florür varlığında) ilerlemesi durdurulabilmekte veya süreç tersine döndürülebilmektedir⁵⁰.

Yapılan laboratuvar çalışmaları ile remineralizasyonun mine dış yüzeyinde başladığı, en hızlı dış yüzeyde gözlendiği, mine alt yüzeyine ilerledikçe yavaşladığı ve dentin tabakasında ise en yavaş hızda olduğu belirlenmiřtir⁹⁹.

Demineralizasyonun %30 sınırını geçmediği ve kavitasyon gözlenmeyen mine yüzeyinde remineralizasyon gerçekteşmektedir. Minedeki HA kristallerinin seçici geçirgen yapısı kavitasyon gözlenmeyen beyaz mine lezyonlarında bozulmamakta ve böylelikle tükürük ve plak içerisindeki remineralizasyon gerçekteştirecek iyon geçişine izin vererek organize olabilmektedir¹⁰⁰. Araştırmalar, remineralizasyon gösteren mine yapısının doğal mine kristallerine oranla daha dirençli bir yapıda olduğunu bildirmektedir¹⁰¹. Yeniden yapılanmış olan remineralize mine kristalleri histopatolojik olarak incelendiğinde, doğal mine kristallerinden daha büyük olduğu ve daha fazla mineral içerdiği belirlenmiştir. Ancak sağlam minedeki kristal dizilimlerinin aksine, remineralize mide kristallerinin düzensiz dağılması asit atakları karşısında sağlam mineye oranla daha desteksiz bir yapı sergilemektedir¹⁰².



Şekil 2-4: Diş yüzeyindeki demineralizasyon ve remineralizasyonda iyon değişimleri.

Çürük mekanizması klinik olarak ele alındığında çürüğün ilerlemesi veya geri döndürülmesi patolojik ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin korunması ya da hangi yöne değiştiği ile anlaşılmaktadır^{103,104}. Bu koruyucu faktörler sağlıklı beslenme, florür içerikli diş macunu ile günde iki kez diş fırçalamak, profesyonel topikal florür uygulamaları, önleyici ve terapötik fissür örtücü uygulamaları, tükürüğün normal fonksiyonunda olması iken; patolojik faktörler ise şeker içerikli gıdaların sık tüketilmesi, yetersiz florür alımı, eksik oral hijyen ve tükürük disfonksiyonları olmaktadır. Çürük risk grupları belirlenirken patolojik ve koruyucu faktörler değerlendirilerek düşük, orta veya yüksek çürük risk grupları tespit edilebilmektedir⁵⁰.

2.3. Başlangıç Mine Çürükleri

Çürüğün ilk safhası, başlangıç mine çürüğü olarak adlandırılmaktadır. Lezyonlar çoğu zaman kole bölgesinde izlenmektedir. Klinik muayenede mine yüzeyinde herhangi bir kesinti yoktur, ancak sağlıklı mineden daha pörözlü bir yapıya sahiptir¹⁰⁵. Başlangıç mine çürüklerinin alt tabakalarında demineralizasyonun devam ettiği ve bu nedenle erken teşhisi yapılamazsa kaviteleşimin gerçekleşip mine yüzeyinin kırılacağı bilinmektedir. Erken teşhis sayesinde daha küçük ve daha az maliyetli restorasyonlar yapılabilir¹⁰⁶.

2.3.1. Başlangıç Mine Çürüklerinin Klinik Görüntüsü

Çürüğün başlamasına sebep olan asit atakları, mikro kanallar sayesinde 20-50 µm derinliğe ulaşarak mineral kaybına sebep olmaktadır. Bu değişim sondla muayenede sağlam gibi görünün minenin optik değişimler geçirmesine neden olmaktadır¹⁰⁷.

Aktif mine çürüğünün ilk safhalardaki, kurutulmuş mine yüzeyinin tebeşirimsi görüntüsü ‘beyaz nokta lezyonu’ olarak tanımlanmaktadır. Mine yüzeyinin bu şekilde beyaz ve opak görünmesinin nedeni artmış poröziteye bağlı yüzeydeki translusensliğinin kaybolmasıdır¹⁰⁸.

Bu opak görünümün nedeni ise, en dıştaki 0,03 mm kalınlıktaki mine yüzeyinin bozulmadan porözlü yapıya sahip alt tabakanın su ve havayla dolması sonucu minedeki optik değişimlerdir^{79,109-111}.

Sağlam mine incelendiğinde yüzeye gelen ışınların küçük bir kısmı translusensi sayesinde yansırken büyük çoğunluğu mineden geçerek dentinden yansımaktadır. Lezyon alt tabakada büyüyüp porözite arttığında ise refraktif indekslerin farklılığından dolayı çevredeki ışık dış yüzeyinde sapmaya ve yansımaya uğramaktadır. Kurutulan mine yüzeyinin beyaz görünümün temelini ise bu durum oluşturmaktadır^{79,110,111}.

Genellikle plak ile kaplı beyaz nokta lezyonlarının farkedilmesi güç olabilmektedir. Beyaz nokta lezyonlarında kavitasyon gerçekleşebileceği gibi durum tersine döndürülerek lezyon iyileşebilmektedir. Başlangıç mine çürüklerinde radyografik görüntü alınamamaktadır. Klinikte muayene sırasında beyaz nokta lezyonlarının sondla muayenesinde yüzey çizilmemeli ve mine yapısı bozulmamalıdır; bu şekilde uygun hijyen koşullarında tükürük akışı ve topikal florür uygulamaları ile iyileşebilmektedir⁷⁹.

2.3.2. Başlangıç Mine Çürüklerinin Histolojik Yapısı

Başlangıç mine çürükleri histolojik açıdan incelendiğinde, lezyona ait 4 farklı tabakadan söz edilmektedir²³. Bu tabakalar içten dışa doğru:

- Saydam tabaka
- Karanlık tabaka
- Lezyon gövdesi
- Yüzeyel tabaka şeklindedir²³.

2.3.2.1. Saydam Tabaka

Çürük lezyonunun en derin tabakasına saydam tabaka denmektedir⁹¹. Bu şekilde adlandırılmasının nedeni ise minenin kırılma indeksine eş olan kinolin sıvısı ile doldurulan porların ışık mikroskobu altında şeffaf bir görünüme sahip olmasıdır²². Bu tabakada asit penetrasyonu daha yeni gelişmektedir ve bu sayede por hacmi/mineral kaybı %1-2 olarak bildirilmektedir⁹¹.

Süt dişlerindeki başlangıç mine çürüklerinde bu tabakaya %25 oranında, sürekli dişlerde ise %50 oranında rastlanmaktadır¹¹².

2.3.2.2. Karanlık Tabaka

Saydam tabakanın üstünde yer alan tabaka, karanlık tabaka olarak adlandırılmaktadır²². Bu tabakada hem remineralizasyon hem de demineralizasyon gerçekleştiği bildirilmektedir. Remineralizasyon gerçekleştiğinde porlar küçülmekte ve mikropor şeklini almaktadır¹⁰⁵. Mikroporların incelenmesinde kinolin sıvısının geçememesi ve ışık mikroskobunda karanlık bir görüntü oluşturması nedeniyle karanlık tabaka olarak adlandırılmaktadır. Klinik incelemede ise hava dolu olan porların opak bir görüntü verdiği ifade edilmektedir^{22,47}.

Bu tabakanın büyüklüğü her çürükte farklı olarak izlenmektedir. Büyüklüğü remineralizasyonun etkinliği ile doğru orantılıdır^{22,23}. Yavaş ilerleyen çürük lezyonlarında remineralizasyon daha hızlı olacağından karanlık tabaka daha geniş, aktif veya hızlı ilerleyen çürüklerde ise karanlık tabaka daha ince olmaktadır⁴⁷.

Süt dişleri ve sürekli dişlerdeki karanlık tabaka görülme oranları incelendiğinde sırasıyla %85 ve %95 olarak rapor edilmiştir¹¹³.

2.3.2.3. Lezyon Gövdesi

Bu tabaka çürüğün gövdesi olarak da adlandırılmaktadır. Saydam bir görünüme sahiptir ve hacmi diğer tabakalarla karşılaştırıldığında en büyüktür. En poröz ve dolayısıyla mineral kaybının en çok olduğu tabakadır¹¹⁴. Mikroporların artan genişliği sayesinde bakteri invazyonu kolaylaşmıştır. SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) incelemelerinde bu bölgede bakteri tespit edilmiştir⁴⁷.

Lezyon gövdesi tabakasının porları periferde %5 civarında merkezinde ise %25 artış göstermektedir¹¹². Mineral kaybı incelendiğinde ise sağlam mine tabakasına oranla %24 mineral kaybı söz konusudur¹¹⁵.

2.3.2.4. Yüzeyel Tabaka

Yaklaşık 20 µm kalığında olan yüzeyel tabakadan ‘hipermineralize’ tabaka olarak bahsetmek mümkündür^{105,108,116}. Sağlam mine yüzeyi ile kıyaslandığında porözitesi artmış olmasına karşın yüzeyaltı tabakalarla karşılaştırıldığında başlangıç mine çürüklerinde en az demineralizasyona uğramış bölgedir^{105,108,117}.

In vitro çalışmalarda, lezyon bölgesindeki yüzeyaltı tabakalarda demineralizasyon sırasında çözünen Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarının birikmesiyle yüzeyel tabakada remineralizasyon sağladıkları bildirilmiştir¹¹⁸.

Lezyon gövdesinden çok daha az yaklaşık %5 mineral kaybı meydana gelmektedir¹¹⁹. Çürük lezyonun ilk safhalarında yüzeyel bölgenin etkilenmediği mikroradyografi incelemelerinde gösterilmiştir¹¹⁴.

Başlangıç mine çürüğü bulunan diş örneklerinde gerçekleştirilen *in situ* bir çalışmada, macun ile diş fırçalama sayesinde kaybolan yüzey sertliğinin %20’sinin geri kazanılabildiği ifade edilmiştir¹²⁰. Bu nedenle başlangıç mine çürüklerinin tekrar remineralize olmasını sağlamak mümkündür. Bu lezyonların tedavisinde koruyucu uygulamalar önemli yer tutmakta, lezyonu yavaşlatabildikleri gibi tamamen durdurmaları da mümkün olmaktadır. Geri kazanılan mine yüzeyi sağlam mineye kıyasla pürüzlü olsa da sert bir yapıya sahip olmaktadır¹²¹.

2.4. Yapay Çürük Modelleri

Yapay çürük modelleri, diş çürüklerinin demineralizasyon ve remineralizasyon mekanizmalarının anlaşılması için oluşturulmuş çalışma modelleridir. Farklı türlerde *in vitro* ve *in situ* çalışmalar yapılmış ve bu konuda en çok *in vitro* araştırmalar tercih edilmiştir¹²².

Çürük modelleri oluşturulurken hem demineralizasyonda (asit atakları) hem de remineralizasyonda (Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonları, tükürüğün tamponlayıcı kapasitesi, antibakteriyeller, remineralize edici ajanlar) görevli tüm faktörler göz önüne alınarak, gerçeğe yakın koşulları oluşturmaya çalışmak esastır^{94,103}.

2.4.1. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı *In Vitro* Demineralizasyon Modeli (Biyofilm Modeli)

Biyofilm modelinde amaçlanan, ağız mikroflorasında asit üretebilen bakterilen mevcut olduğu solüsyonlarda diş örnekleri üzerinde yapay çürük oluşturmaya

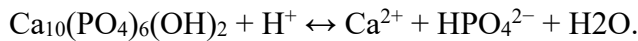
çalışılmasıdır. Glukoz, fruktoz ve sukroz gibi karbonhidratlar bakteriler tarafından fermente edilerek asit üretilir ve çürük prosesini başlatacak demineralizasyon sağlanır¹²³.

Karyojenik özellikleri düşünüldüğünde bu tür çalışmalarda en çok *Streptococcus mutans* bakterileri kullanılmaktadır. Bu bakterilerin metabolik ürünlerine maruz bırakılan mine örnekleri üzerinde çürük lezyonu oluşturulmaktadır¹²⁴.

Çalışmalar planlanırken *in vivo* koşullara mümkün olduğunca benzerlik sağlanmaya çalışılmaktadır. Biyofilm modeli *in vivo* koşullara en yakın kabul edilse de uygulanmasındaki zorluklar (bakteri metabolik ürünlerinin sürekli değiştirilmesi ve taze olma zorunluluğu) nedeniyle çalışmalarda iyi tanımlanmamaktadır. Başlangıç mine çürüğü yapay olarak elde edilmeye çalışılırken pH kontrolü oldukça önemlidir. Lezyon derinliğinin belli bir noktada sınırlandırılması için biyofilm modelinin uygunluğu çelişkiler yaratmaktadır^{125,126}.

2.4.2. Kimyasal Çürük Modelleri

Kimyasal modeller çürük oluşumunu taklit etmek için demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini başlatan/durduran asit ve asit tamponlarıyla çalışmaktadır. Biyofilm modelindeki zorlukların elimine edilerek olayın basitleştirilmesi esastır. Bakteri kaynaklı çalışma tasarımıındaki hatalar ekarte edilip, çürük sürecinin kimyasal düzeyine yoğunlaşmıştır¹²⁷. Asit düzeyi düştüğünde minedeki hidroksiapatitler çözünmeye başlamaktadır. Hidroksiapatitin çözünmeye başlaması minede demineralizasyon oluşturmaktadır. Bu durum basitçe bir kimyasal reaksiyonla açıklanabilmektedir:



Bu reaksiyonda soldan sağa geçiş, demineralizasyon sürecinin kimyasal gösterimidir. Kalsiyum (Ca^{2+}), fosfat (PO_4^{3-}) ve hidroksil (OH^-) iyonlarının akümüülasyonu ise tükürükte doyumluğa ulaşılmasını sağlayarak demineralizasyonu yavaşlatmaktadır. pH düzeyinin artması da reaksiyonun sağdan sola geçerek remineralizasyonu stimüle etmektedir. Bu yapay çürük modelinin en önemli avantajı deneylerin tekrarlanabilirliğidir; bunun yanı sıra çalışma maliyetleri daha düşüktür, uygulama kolaylığı mevcuttur, zaman tasarrufu sağlanmaktadır. Dezavantaj ise çürük sürecinin mikrobiyolojik yönlerinin kimyasal çürük modelleriyle yansıtılamamasıdır¹²⁴.

2.4.2.1. Basit Demineralizasyon Modeli (Asit Tamponların Kullanıldığı *In Vitro* Demineralizasyon Modeli)

Basit demineralizasyon modelleri pH değeri kritik değerin altında tek bir asit formu veya çürük oluşumunda etkili bir kaç asit formunun birlikte hazırlandığı bir solüsyon kullanılarak elde edilen yapay çürük modelleridir. En kolay uygulanabilecek yöntemlerden biri olarak bildirilmektedir¹²⁴. Oluşturulan yapay çürük lezyonlarının, gerçek çürük oluşumuna benzerliği olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{128,129}. Yöntemde tercih edilen asitler genellikle laktik asit ve asetik asit gibi hafif organik asitlerdir. İnorganik asitlerin kullanımına kıyasla oluşan yapay çürük lezyonunun gerçek mine çürüklerini daha iyi taklit ettiği bildirilmektedir. Mine yüzeyinde çalışma alanları belirlenerek solüsyonda bekletilen diş örnekleri üzerinde yapay çürük elde edilmektedir^{124,130}.

Yüzey altı lezyonlarının oluşturulabilmesi için kullanılacak asit solüsyonunun pH değerinin 4,4 – 5,0 arasında olması gerektiği bildirilmektedir. Hidroklorik asit, fosforik asit ve sitrik asit gibi inorganik asitlerin pH değeri 1,0'a düşük olabildiğinden sadece erozyon çalışmalarına uygun görülmektedir¹²⁴. Aynı zamanda, bu inorganik asitlerin yüzey penetrasyonunun yapay çürük oluşumuna uygun olmaması ve gerçek mine çürüklerine benzer yeterli lezyon derinliğini oluşturamaması çürük araştırmalarında tercih edilmemelerine neden olmaktadır¹³¹.

Asit jel tekniği olarak da bilinen başka bir basit demineralizasyon modelinde ise çürük benzeri lezyon oluşturulabilmesi amacıyla karboksimetilselüloz bazlı laktik asit ve etilen diamin tetra asetik (EDTA) asit kullanılmaktadır¹³². Bu yöntemde, mineral doygunluğa ulaşıldığında demineralizasyon süreci durmaktadır. Asit jelinin kıvamı ve miktarı, substrat veya diş yüzeyinde gerçekleşecek mineralizasyon doygunluk sürecini etkilemektedir. Aynı şekilde diş yüzeyi ve jel arasındaki temas alanı da mineralizasyon sürecini değiştirmektedir. İyonların difüzyon hızları, demineralizasyon solüsyonları ile gerçekleştirilen çalışmalara oranla daha yavaş olmaktadır¹³³. Karboksimetilselüloz bazlı laktik asit, kalsiyum ile bağlanıp demineralizasyon süreci yavaşlayabilmektedir¹³⁴. EDTA, karboksimetilselüloz bazlı asit jel ile aynı sürede substrat yüzeyinde bekletildiğinde neredeyse tüm mineralin kaybolduğu ve lezyonun beklenilenden çok daha fazla derin olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle de EDTA mine çürüklerini taklit eden yüzeyaltı lezyonları oluşturmak amaçlı kullanılmamaktadır¹³².

Basit demineralizasyon modelinin tercih edildiği çalışmalarda substrat yüzeyinde solüsyon veya jel kalıntılarının olabilmesi, asitlerin sürekli yenilenme ihtiyacı, tükürük faktörünün tam olarak çalışmaya adapte edilememesi gibi faktörler dezavantaj olarak kabul edilmektedir^{135,136}.

2.4.2.2. pH Döngüsünün Kullanıldığı *in vitro* Demineralizasyon/Remineralizasyon Modelleri

İlk olarak 1982 yılında ortaya çıkan pH döngüsü modeli, ağız ortamındaki asit ataklarını taklit etmeye çalışarak nötral pH'da bulunan örneklerin periyodik olarak asite maruz bırakılması işlemidir¹³⁷. Beslenme sırasındaki şeker alımını takiben ortaya çıkan asidik ortamı yani *in vivo* koşulları yansıtmayı amaçlamaktadır. pH döngüsü modelinin en önemli avantajı, gerçek çürük oluşumu sürecindeki mineral kazanç ve kayıplarını çalışmaya entegre edebilmesidir. Diğer bir avantajı ise yüksek derecede bilimsel kontrol sayesinde değişkenler azaltılarak az sayıda örnekle çalışılmasına imkan vermesidir¹³⁸.

Modelin çalışma prensibi, örneklerin önce pH değeri 4-4,5 olan solüsyonda bekletilip ardından pH değeri 7 olan solüsyona transfer edilmesi ve bu döngünün tekrar edilmesidir. pH'ı düşük olan solüsyon demineralizasyon sürecini başlatabilecek asitlerden ve kalsiyum tamponundan; pH'ı yüksek olan solüsyon ise tükürük içeriğinin taklit edilmesi amacıyla kalsiyum ve fosfat iyonlarından oluşmaktadır. İşlem sürecinde solüsyonların doğru pH değerinde olduklarının kontrol edilmesi önemlidir^{138,139}. Döngünün süresi günlerden aylara kadar farklılık gösterebilmektedir¹⁴⁰.

Bu yöntemin kısıtlamaları arasında, *in vivo* koşulları gerçeğe yakın taklit edememesi gösterilmektedir. Tükürük içeriğinin kompleks yapısı, diş yüzeylerinin gerçekte ağız ortamında maruz kaldıkları tamponlayıcı faktörlerin değişkenliği bu modelde yeterince yansıtılamamaktadır¹³⁸.

2.4.3. *In vivo* Hayvan Modelleri

Diş hekimliği gibi bir çok sağlık alanında hayvan modelleri yıllardır kullanılmaktadır. Çürük çalışmalarında denenen hayvan modelleri ile açıklanabilen bilimsel sorular olduğu gibi beraberinde birçok çelişki getirmektedir. İnsan dişlerinde meydana gelen çürük lezyonlarının etkilendiği faktörler hayvan çalışmalarında yeterince incelenememekte; diş materyalleri arasında mineralizasyon ve yapı farklılıkları da yeterli sonuç alınamamasına sebep olmaktadır^{141,142}.

2.4.4. İnsan Çenesinde *in situ* Çalışmalar

In situ çalışmalar gerçekte en değerli sonuçlara ulaşılmasına imkan vermekle beraber çok iyi tasarlanmalıdır. Araştırmaya dahil edilen modellerin kontrolünün sağlanması ve geri dönüşlerin dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar diş hekimliğinde daha çok ağız bakım ürünlerinin değerlendirilmesinde, remineralizasyon araştırmalarında, çürük çalışmalarında tercih edilmektedir¹⁴³.

2.5. Başlangıç Mine Çürüklerinin Tanı ve İnceleme Yöntemleri

Başlangıç çürüklerinin erken tespit ve tanısı, tedavisinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Bu yöntemler geleneksel olarak klinikte yapılan gözle, sondla ve radyografi ile muayene olabildiği gibi; gelişen teknolojinin diş hekimliğine entegrasyonu ile imkan verilen diğer dijital/teknolojik yöntemler olabilmektedir^{144,145}.

2.5.1. Geleneksel Yöntemler

Klinik pratiğinde en çok kullanılan yöntemler geleneksel yöntemler olmaktadır. Bu yöntemler çoğu zaman birlikte yapıldığında doğru tanıya varmak mümkün olacaktır. Geleneksel yöntemlerde araştırmacılara çürüğün derinliği ve klinik tablonun ciddiyeti hakkında kolaylık sağlanması fikri ile birçok çürük sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler çürüğü tanımlarken farklı şekilde ele alınarak kod veya numaralandırma ile derecelerini belirtmişlerdir¹⁴⁵.

Ekstrand-Ricketts-Kidd (ERK) Sistemi'nde çürükler 0'dan 4'e kadar numaralandırılmıştır. 0 değeri, mine hava ile 5 saniyeden fazla kurutulduğunda opak görüntü vermeyen histopatolojik olarak çürük aktivitesi bulunmayan sağlam mine yüzeyini ifade etmektedir. 1 değeri, mine yüzeyi kurutulduğunda beyaz opasite varlığını (çürük aktivitesi aktif durumda) ; 1a değeri ise mine yüzeyi kurutulduğunda kahverengi opasite varlığını ifade etmektedir. 2 değeri, kurutmaya gerek kalmadan gözlenebilen beyaz opasite varlığını; 2a değeri kurutmaya gerek kalmadan gözlenebilen kahverengi opasite varlığını ifade etmektedir. 3 değeri, sınırlı bir bölgede mine kaybı ile opak beyaz lezyonunu veya mine altından gri yansıyan dentin renkleşmesini ifade etmektedir. 4 değeri ise, opak veya renkleşme ile gözlenen kavite varlığını ifade etmektedir¹⁴⁶.

Bir diğer sistem olan Nyvad Kriterleri ise düşük çürük riskli toplumlarda kullanılmak üzere çürüğün aktif olup olmaması yönünden incelemek için ortaya çıkmıştır. Bu sistemde çürük lezyonları/diş yüzeyleri 0'dan 9'a kadar numaralandırılarak

çürüğün tipi belirlenmiştir. 0 değeri, sağlam mine olarak kabul edilmektedir. 1 değeri, aktif opak lezyon mevcut bozulmamış mineyi ifade; 2 değeri, mine ile sınırlı aktif çürük lezyonunu; 3 değeri, gözle tespit edilebilen mine/dentinde kavitasyonu mevcut aktif çürüğü; 4 değeri, sağlam mineda renklenmeye sebep olmuş inaktif çürüğü; 5 değeri, yüzey bütünlüğü bozulmuş ancak mineda sınırlı kalmış inaktif çürüğü; 6 değeri, kavitasyonu mevcut ancak parlak yüzeye sahip inaktif çürük lezyonunu ifade etmektedir. 7 değeri, dolgu varlığını; 8 değeri, dolguya ek olarak aktif çürük varlığını ve son olarak 9 değeri ise dolguya ek olarak inaktif çürük varlığını ifade etmektedir¹⁴⁷.

ICDAS (International Caries Detection and Assessment System) Sistemi ile yüzeyden derine doğru çürüğün tanımını yapmakta ve kodlar ile ifade etmektedir. Aynı zamanda tedavi planlamasında etkili olacak hasta tabanlı bilgileri de içeren ICCMS (International Caries Classification and Management System) Sistemi ile çok yönlü olarak çürüğün tanısını, gelişimini ve yönetimini ele almaktadır. ICDAS skorları çürük lezyonunun histopatolojik olarak gelişimi incelenerek tanımlanmıştır. Skorlar 0 ile 6 arasında verilmektedir¹⁴⁸.

2.5.1.1. Gözle Muayene

Klinikte ışık altında ayna ile yapılan muayene yöntemidir. Hava ile kurutulan mine yüzeyinde başlangıç mine çürüğünün tespit edilebilmesi için opak lezyon varlığı gerekmektedir⁸⁸. Gözle muayenenin olumsuz yönü ise lezyon derinliğinin sınırlı düzeyde anlaşılabilmesidir¹⁴⁹.

2.5.1.2. Sond ile Muayene

Mine yüzeyindeki bozulmaların anlaşılmasında kullanılmak üzere DSÖ sondu önerilmektedir. Sondun ucundaki 0,5 mm genişliğindeki bir küre, bu incelemeye imkan tanımaktadır. ICDAS ve Nyvad gibi çürük sınıflama sistemlerinde ucu küt sond kullanılabilmektedir¹⁵⁰.

2.5.1.3. Radyografik Teknikler

Klinik muayenenin doğruluğunun saptanmasında radyografiler tercih edilmektedir. Özellikle ara yüz çürüklerinin varlığı gözle yapılan muayenenin yetersiz kaldığı durumlarda bitewing (ısıрма) radyografilerinin yardımı ile tanımlanabilmektedir^{151,152}. Geleneksel radyografilerin yetersiz kaldığı noktaların elimine edilmesi için dijital radyografi yöntemleri geliştirilmiştir¹⁵³. Dijital

radyografilerin günlük pratiğe katılması ile radyasyon dozu düşürülmüş, geleneksel radyografilerdeki banyo solüsyonun yarattığı kirlilik önlenmiştir. Kolay arşivleme imkanı bulunan dijital radyografiler ile görüntü daha net elde edilmekte ve bilgisayar ekranında görüntülenebilmektedir¹⁵⁴.

2.5.2. Diğer Teknolojik Çürük Saptama Yöntemleri

Son yıllarda çürük lezyonlarının ilerleyişinin değiştiği bildirilmektedir. Kaviteyi bulunmayan lezyonların ilerleyişinin yavaşladığı ve tespit edilen bu lezyonların koruyucu uygulamalarla durdurulabildiği ifade edilmektedir^{155,156}. Geleneksel yöntemlerle kombinlenen daha hassas tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle çürük lezyonlarının tespitinin geliştirildiği ve hekimlere girişimsel olmayan tedavi seçenekleri sunduğu düşünülmektedir¹⁵⁶.

2.5.2.1. Mikroradyografi

Mineral kaybının kantitatif olarak incelenebilmesine imkan veren bir radyografik tekniktir¹⁵⁷. En çok bilinen mikroradyografi tekniği transvers mikroradyografi (TMR) 'dır. Bu yöntemde incelenecek diş materyalleri 90-200 µm kalınlığında kesilerek, kalibrasyon sağlayan kademeli blok ile radyografik film üzerine yerleştirilerek monokromatik X-ışınları ile ışınlanmaktadır. Mineral içeriği ölçülmek üzere densitometre kullanılmakta ve mineral kaybı Angmar formülü ile hacimce % veya kg.m^{-3} olarak hesaplanmaktadır¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Bu teknikte mine örneklerinin harabiyete uğramaları nedeni ile başka incelemelerde kullanılamamaktadır. Diğer teknikleri ise longitudinal mikroradyografi (LMR) ve dalga boyuna bağlı olmayan mikroradyografi (WIM) olarak adlandırılmaktadır¹⁵⁷.

Longitudinal mikroradyografide, kullanılan diş materyalleri dişin anatomik yüzeyine paralel olarak uzunlamasına kesilmektedir. Örneklerin kalınlığı yaklaşık olarak 0,5 mm olmaktadır. Örnekler film üzerinde yer düzlemine paralel yerleştirilerek ışınlanmaktadır^{157,162}.

Dalga boyuna bağlı olmayan mikroradyografide de transvers mikroradyografiden farklı olarak polikromatik yüksek enerjili X-ışınları kullanılmaktadır. Mine yüzeyinde herhangi bir tahribat yaratmadan mineral içeriğinin ölçülmesine imkan tanımaktadır. Teknikte alışımdan elde edilmiş bir kademeli referans bloğu kullanılmaktadır. 0,3 ile 0,6 mm kalınlığındaki mine ve dentin örneklerinde doğal kurvatürlü yüzeyler olsun veya

olmasın birim alandaki mineral içeriğini ölçme kapasitesine sahiptir. LMR tekniğinde ve WIM tekniğinde çalışma örneklerine herhangi bir zarar verilmektedir^{157,163}.

2.5.2.2. Tuned-Aperture Bilgisayarlı Tomografi (TABT)

Tuned-aperture bilgisayarlı tomografi farklı açılardan elde edilen görüntülerin bilgisayar ortamında 3 boyutlu hale getirilmesi ile elde edilmektedir^{164,165}. Geleneksel radyografilerle karşılaştırıldığında daha az radyasyon ile görüntü imkanı veren TABT sistemi dijital sensör sayesinde esas görüntüyü oluşturmaktadır¹⁶⁶. Geleneksel radyografilerin başlangıç çürüklerini görüntülemeledeki kısıtlamalarını kaldıracağı ve doğru teşhise yardımcı olacağı bildiren çalışmalar mevcuttur^{165,167}.

Özellikle endodonti alanında azı dişlerin değişken kanal yapılarının incelenmesinde faydalı bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Bazı travma vakalarında görülen vertikal kırıklarda, 2 boyutlu geleneksel radyografik yöntemlerle teşhis edilemeyen parçaların yer değiştirmedeği durumlarda dahi tanıda etkili olduğu düşünülmektedir^{165,168}.

2.5.2.3. Optik Koherens Tomografisi

Optik koherens tomografi (OKT), yumuşak doku ve diş materyallerinin farklı optik karakteristik özelliklerinden faydalanarak kızılötesine yakın (near infrared, NIR) kabul edilen bir ışık sayesinde görüntü elde edilen yöntemdir¹⁶⁹⁻¹⁷⁴. Michelson interferometresi ile dokuya ait kesitsel görüntüler elde edilmektedir^{170,175}. Yöntemde, örneğe gönderilen ışığın farklı derinliklerde yansıma miktarının değişmesi kullanılarak görüntü oluşturulmaktadır¹⁷⁶. Farklı kesitlerde meydana çıkan görüntüler birleştirilerek 3 boyutlu forma dönüştürülmektedir. Çalışma prensibi açısından ultrasona benzetilebilmektedir; ultrasonda yansıyan ses dalgalarının farklılıkları değerlendirilirken OKT’de ışığın yansıması kullanılmaktadır. Elde edilen görüntüler siyah beyaz veya renkli olabilmektedir¹⁷⁷.

Genellikle oftalmatoloji alanında kullanımı yaygındır. Diş hekimliğinde sert doku incelemelerinde kullanılmaya başlanması esnek fiber sondların geliştirilmesiyle mümkün olmuştur^{169,174,177,178}. Sağlam mine dokusu ile başlangıç çürükleri arasında minede meydana gelen değişimlerde mine dokusunun mineral yapısında su varlığının artışı sayesinde çürük lezyonları NIR ışınlarının yansımasındaki ve transillüminasyonundaki farklılıklarla rahatça ortaya konabilmektedir¹⁷⁹.

OKT'nin sadece demineralize dokunun tanısında değil remineralizasyon çalışmalarında da kullanılabileceği bildirilmektedir¹⁷¹. Aynı zamanda ICDAS değerlendirmelerinde klinikte destekleyici olarak başlangıç mine çürüklerinin tanısında yardımcı olacağı bildirilmektedir¹⁸⁰. Sadece *in vitro* çalışmalarda değil *in vivo* çalışmalar ve klinik pratiğinde OKT kullanımı ile restorasyon altındaki sekonder çürüklerin, marjinal adaptasyondaki bozulmaların değerlendirilebileceği düşünülmektedir¹⁷¹.

2.5.2.4. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)

90'lı yılların sonlarına doğru geliştirilen konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT)¹⁸¹, medikal bilgisayarlı tomografiden daha az radyasyon ile küçük alanlarda kaliteli 3 boyutlu görüntü verebilen bir sistemdir^{182,183}. Sistem, konik şekilde ışın yayarak incelenen bölge etrafında dönen bir cihaz sayesinde çalışmaktadır ve elde edilen görüntüler silindirik bir yapıya dönüştürülmektedir^{184,185}. Panoramik röntgenle kıyaslandığında ise yaklaşık 4-15 kat daha fazla radyasyon yaymaktadır¹⁸⁶. Diş hekimliğinde kullanımının, özellikle endodonti alanında süperpozisyona uğramış kök kanallarının incelenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu teknik sayesinde kök kanalları incelenirken farklı açılardan bir çok periapikal röntgen alınmasına gerek kalmamaktadır¹⁸⁷.

2.5.2.5. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT / μ BT)

Mikro Bilgisayarlı Tomografi (μ BT) medikal bilgisayarlı tomografi çalışma prensiplerini kullanarak bir sintilatör veya x ışınlarına duyarlı dedektör dizisi üzerinde projeksiyon görüntüsü oluşturulmasını sağlayan bir sistemdir¹⁸⁸. Kemik morfolojisini incelemek için daha çok tercih edilmeye başlanan μ BT, histopatolojik incelemelerde elde edilen iki boyutlu görüntü yerine üç boyutlu hacimsel bir görüntü sağlamaktadır¹⁸⁹. İncelenen örnekte ön hazırlık, aşındırma vs gibi girişimsel bir işlem yapmadan üç boyutlu bilgi sağlarken iç rekonstrüksiyonunun da radyografik görüntülerle yapılmasına imkan vermektedir. Örneğin mineral yapısını ölçerek kemik dansitesi hakkında inceleme yapmak μ BT ile mümkün olmaktadır¹⁹⁰.

Resimler görüntülerin oluşmasını sağlayan birim yapılara piksel denmektedir. Üç boyutlu görüntülerde ise piksellerin yerini vokseller almaktadır. Voksel X,Y ve Z koordinatlarına sahiptir¹⁹¹. KIBT ile karşılaştırıldığında daha küçük voksel yapısına

sahip olan μ BT ile 10 μ m kalınlığındaki kesitlerde dahi yüksek çözünürlükte görüntü oluşturulabilmektedir¹⁹²⁻¹⁹⁵.

Esas olarak iki tip μ BT bulunmaktadır. Birincisi, paralel monokromatik x-ışını üretebilen senkrotron radyasyon μ BT cihazları; ikincisi ise polikromatik x-ışınları üretebilen masaüstü/ticari μ BT cihazlarıdır. Polikromatik X-ışınları üretebilen cihazlarla mineral yoğunluğunun kantitatif değerlendirmesi yapılabilmektedir^{196,197}.

Elde edilen görüntüler tekrar analiz edilebilmekte, farklı ölçümler dijital ortamda gerçekleştirilebilmektedir. Ancak dosya verilerinin çok yer kaplaması, taramanın yavaş olması gibi dezavantajları nedeniyle az örnekle çalışmaya imkan verebilmektedir¹⁹⁸.

2.5.2.6. Elektronik Çürük Monitörü

Ölçümün esasında, sağlam mine ile demineralize mine dokusu arasındaki farklılıkların dokunun elektrik iletkenliğini değiştirmesi yatmaktadır. Demineralize mine dokusunda ağız ortamına iyon geçişinin artması ile elektrik iletkenliğinin artış gösterdiği düşünülmektedir. Yapılan bir çürük araştırmasında, hanüz kavitasyonun gerçekleşmediği başlangıç mine çürüklerinde (beyaz nokta lezyonu) dahi elektriksel iletkenliğinin değiştiği bildirilmiştir¹⁹⁹. Radyasyona gerek duyulmadan tek seferde tüm diş yüzeyinin taranabilmesi, istenildiğinde tekrarlanabilir olması sistemin avantajları arasında gösterilmektedir²⁰⁰. Ancak hipoplazi veya hipokalsifikasyon alanlarını ayırt edememesi, çürüğün derinliği hakkında bilgi vermemesi ve aktif veya inaktif olarak çürüğün yapısının anlaşılabilmesi sistemin dezavantajları sayılmaktadır²⁰¹.

2.5.2.7. Fiber Optik Transillüminasyon (FOTI)

Çürük araştırmalarında radyasyona alternatif olarak kullanılmaya başlanan transillüminasyon yöntemleri, materyallerin ışık geçirgenliğinin incelenmesi prensibine dayanmaktadır^{202,203}. En eski çürük araştırma yöntemlerinden biri olan transillüminasyonla sağlam ve demineralize mine dokusu arasındaki yapısal farklılıklar gösterilebilmektedir^{202,204}. Demineralizasyon nedeniyle minenin ışık geçirgenliği azalmaktadır, bunun bir sonucu olarak da gözle muayene sırasında ışık altında çürük olan bölgeler normal mineden daha koyu yansımaktadır²⁰⁵.

Transillüminasyondan yararlanılan ilk sistem, görünür ışığın kullanıldığı fiber optik transillüminasyon (FOTI) sistemidir. Daha sonra teknolojinin gelişmesiyle dijital kayıt imkanı sağlayan dijital fiber optik transillüminasyon (DIFOTI) ortaya çıkmıştır. Bu

sistemlerde kullanılan görünür ışığın limitasyonlarının ekarte edilip daha derin lezyonların görüntülenmesine imkan sağlayan kızılötesine yakın ışık kullanılmaya başlanmış ve kızılötesine yakın ışık transillüminasyon (Near Infrared Light Transillumination, NILT) sistemi ortaya çıkmıştır ^{205,206}.

FOTI, kantitatif olmayan bir inceleme yöntemidir. Özellikle klinikte arayüz çürüklerinin değerlendirilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir¹⁴⁵. Çocuk hastalarda, röntgen çekimi sırasında kooperasyonun elde edilemediği durumlarda değerlendirme için dental radyografilere alternatif olabileceği bildirilmiştir ²⁰⁷.

DIFOTI sisteminde ise, FOTI sistemine ek olarak mevcut şarj eşleştirmeli cihaz (charge-coupled device, CCD) kamera ile ışık verildikten sonra dışın arka tarafındaki ekranda görüntü oluşturulmaktadır. Bu şekilde farklı zamanlarda elde edilen görüntülerin karşılaştırılabilir olması değerlendirmeyi detaylandırmaktadır ²⁰⁸. DIFOTI sisteminin geleneksel radyograflerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, başlangıç mine çürüklerinin tanısında daha etkili olduğu bildirilmektedir ²⁰⁹.

NILT sisteminin DIFOTI sistemindeki görünür ışıktan daha uzun dalga boyuna sahip ışık kaynağı kullandığı bildirilmektedir. Kullanılan kızılötesi ışık sayesinde daha derin lezyonlarda inceleme yapılabilmektedir ^{210,211}.

2.5.2.8. Lazer Floresans

Bu yöntem, diş dokularının ışığı absorbe etme özelliğinden yararlanarak inceleme yapmaktadır. Sağlam mine dokusu ile demineralize mine doku arasında yapısal farklılıklar nedeniyle absorbe edilen ışık miktarı değişmektedir. Mineral içeriğinin azaldığı alanlarda indüklenen floresans miktarı da azalmaktadır ²¹².

2.5.2.9. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)

Lazer floresans yönteminin kantitatif olarak değerlendirildiği Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF) yöntemi, yaklaşık 488 nm dalga boyunda lazer ışığı kullanılarak mine veya dentindeki indüklenen floresansın ölçüldüğü sistemdir. Bir çok araştırmada, bu dalga boyundaki lazer (argon lazer ışık kaynağı) kullanıldığında azalan floresans ile minedeki demineralizasyon miktarı arasında korelasyon gösterilmiştir²¹³. Floresans kaybının yeşil olması başlangıç çürüklerini, kırmızı olması ise minedeki porözitenin artarak bakteriyel aktivitenin bulunduğunu endike etmektedir ²¹⁴.

QLF sisteminin daha çok ulaşılabilir alanlarda ve başlangıç mine çürüklerini incelemede etkili olduğu bildirilmektedir ²¹⁵⁻²¹⁸. Daha az olmakla beraber, fissür ve pit çürüklerinde inceleme yöntemi olarak QLF kullanılan araştırmalar bulunmaktadır ²¹⁹⁻²²¹. Arayüz çürüklerinin incelemesinde dijital radyografiler ile karşılaştırılan QLF sisteminin, diital radyografilere alternatif bir yöntem olabileceği bildirilmiştir ²²².

Başlangıç mine çürükleri üzerinde araştırmada kullanılan QLF sisteminin 25 µm derinliğe kadar doğru ölçüm imkanı verdiği; 100 µm'den derin lezyonlarda ölçüm yapılamadığı bildirilmektedir ^{200,213,223}. Hipomineralize alanlar veya dişte bulunan içsel renklemelerin ölçümü yanılttığı, klinik muayene olmadan doğru tanının QLF ile konulamayacağı; ölçüm yapılan yüzeyin nemli veya fazla kuru olmasından, morfoloji ve farklı anatomik özelliklerden ölçümlerin etkilenebileceği bildirilmektedir ^{200,213}. Bunlara ek olarak pahalı bir sistem olması, kullanımının günlük pratiğe çok uygun olmaması ve incelemenin uzun sürmesi gibi dezavantajları olduğu bildirilmektedir ²¹⁴.

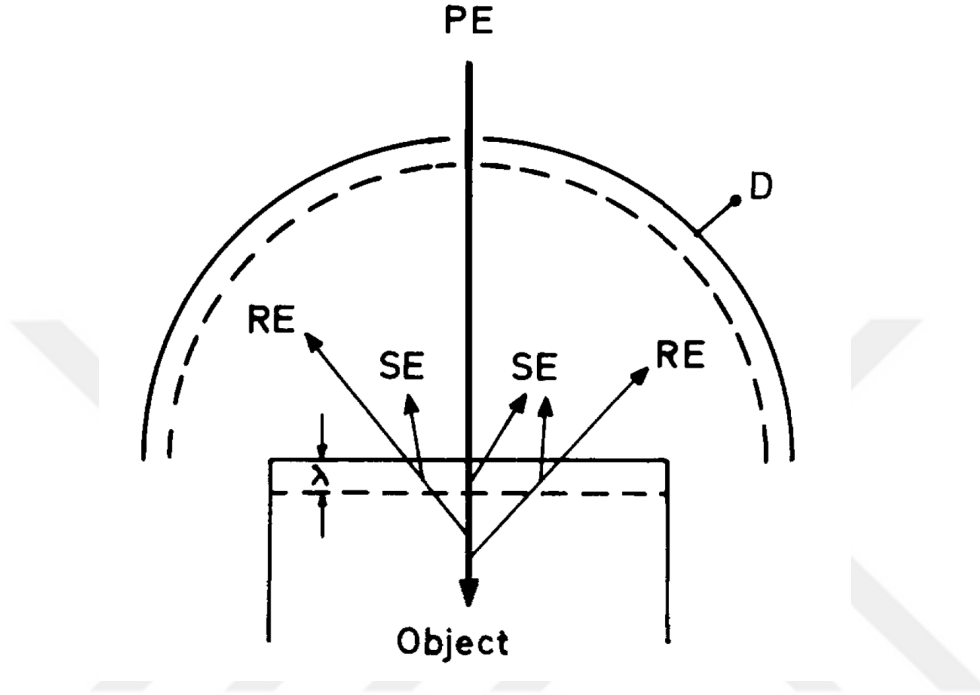
2.5.2.10. DIAGNOdent (Diyot Lazer Floresans)

DIAGNOdent, hasta başında inceleme yapmaya imkan sağlayan ve pil ile çalışan diyet lazer floresans sistemidir. Cihaz, dişin oklüzal yüzeyine yönlendirilen bir fiber optik uçtan 655 nm dalga boyuna sahip ışık yaymaktadır. İkinci bir fiber optik uç ise yansıyan floresanı alarak sayısal bir değere dönüştürmektedir ve değer cihazın monitöründe gösterilmektedir. Ölçüm yapılabilmesi için diş yüzeyinin plak ve diğer birikintilerden temizlenmiş olması gerekmektedir; aksi takdirde ölçümde sapmalar olabilmektedir. 5-25 arası değerler başlangıç mine çürüklerini endike ederken 35'ten yüksek değerler dentinde lezyon varlığı ifade etmektedir ²¹³. Shi ve ark., yaptıkları çalışmada cihazın minedeki çürüklerden dentin çürüklerinde daha duyarlı ve doğru sonuçlar verdiğini bildirmektedir ²²⁴.

2.5.2.11. Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscopy-SEM)

Yüzey topografik özelliklerin araştırıldığı bu teknikte, bir elektron ışını yüzeyin doğal özelliklerine ve elektrona göre değişen çokça faktöre dayanarak incelenecek yüzeyle çarpıştırılarak yüzey taraması gerçekleştirilir; yanıtlar bir dedektör tarafından toplanır ve görüntü elde edilir²²⁵. Birincil elektronlar (Primary electrons-PE) ile yüzey bombalandıktan sonra, görüntülerin oluşmasını sağlayan ve enerjileri $E_{SE} \leq 50$ eV olan yavaş ikincil elektronlardır (Secondary electrons-SE)²²⁶. SEM x50 ile x10.000

büyütmede yüzey incelemesi yapılmasına imkan tanımaktadır ²²⁷. PE ve SE'ların yansımaları Şekil 2-5'te gösterilmiştir²²⁶. İncelemede herhangi bir ışık kullanımının olmaması dental materyallerin genellikle açık renkte olmasından dolayı optik mikroskoplardaki inceleme zorluklarını ortadan kaldırmaktadır ²²⁸.



Şekil 2-5: SEM’de görüntü elde etmek için gönderilen birincil elektronların (PE) yüzey özelliklerine göre çarpıştıktan sonra ikincil elektronlar (SE) ve yansıyan elektronlar (RE) olarak yüzeyden ayrılması.

SEM’in çalışabilmesi için en temel gereklilik, mikroskop içindeki vakum sisteminin kontrolü ve işletilebilmesidir. Mikroskobun elektron ışın üretim biriminde katot (tungsten telinden, Lanthanum hexaboride (LaB6 veya Cerium hexaboride (CeB6) ‘ten oluşan), Wehnelt silindiri ve pozitif yüklü anottan oluşmaktadır. Elektron ışının üretilmesinde kullanılabilen voltaj, incelenecek yüzeye bağlı olarak çokça değişkenlik gösterebilmektedir. Biyolojik numunelerin incelenmesinde genellikle 10kV enerji tercih edilmektedir. Voltajın yükselmesi görüntünün detayını artırsa da aynı oranda örnek üzerindeki ısıyı da artırmaktadır ²²⁹.

İnceleme yapılacak örnekler mikroskoba yerleştirilebilecek boyutta olmalı, vakum sırasında mikroskopta stabil kalabilmeli ve elektriksel olarak iletken olmalıdır. Çoğu mineral içerikli biyolojik örneğin iletkenliği için metal ile kaplanması gerekebilmektedir ²²⁹.

Yapılan birçok araştırma, başlangıç çürüklerinin görüntülenmesinde SEM incelemesinin altın standart olarak kabul edildiğini bildirmektedir ²³⁰⁻²³⁷.

2.5.2.12. Taramalı Elektron Mikroskobu/Enerji Dağılım Spektrometresi (SEM/EDS)

Enerji dağılım spektrometre tekniği, SEM’de incelenmekte olan materyallerin yüzeyinde element mikroanalizi yapılmasını sağlamaktadır²³⁸. Elektronların uyarımı sayesinde x-ışınlarında meydana gelen değişimler ile periyodik tabloda yer alan tüm elementlerin (H, He ve Li haricindeki) tanımlaması ve miktarlarının ölçülmesi mümkün olmaktadır²³⁹. Her bir elementin X-ışınları karşısında kendi karakteristik özellikleriyle diğer elementlerden ayrılması sistemin temel prensibidir. X-ışını emiliminin uyarılması için, yüksek enerjili ışın partikülleri veya X-ışını örnek yüzeyine doğrultulmaktadır. Atomlardaki uyarılmamış elektronlara doğrultulan ışıma ile enerji seviyesini değiştirerek iç yörüngeye geçer ve yerinde bir boşluk kalır. Kalan boşluğun yerini alan X-ışını, enerji seviyeleri arasında fark yaratmaktadır ve bu farklılık spektrometre aracılığı ile tespit edilmektedir. Her elementte farklı enerji seviyesinde meydana gelen bu farklılıkların karakterizasyonu incelenen örneğin yüzeydeki element kompozisyonu hakkında bilgi vermektedir ²³⁸.

Yüzey taramalarında, incelenen yüzeyin topografik özellikleri x-ışınlarının emisyonunda değişikliklere ve sonuçların etkilenmesine yol açabilmektedir ²³⁹.

2.6. Başlangıç Mine Çürüklerinin Tedavisi

Remineralizasyon ve demineralizasyon devinimi içinde devam ettikçe oluşan mineral yapısı başlangıçtakinden daha dayanıklıdır, bu durum aslında sürme sonrası maturasyonun da bir parçasıdır. Uygun koşullar sağlandığında (kalsiyum ve fosfat iyonları açısından oral sıvılar doygun ve pH değeri kritik değerin üzerindeyken) remineralizasyon meydana gelecektir²⁴⁰. Son dönemde diş çürüklerinin kabul gören yönetimi, kavitasyon başlamadan erken dönemde başlangıç mine çürüklerinin teşhis edilmesi ve koruyucu uygulamalarla ilerlemenin önlenmesi şeklindedir²⁴¹.

Biyomimetik ve rejeneratif biyolojiye duyulan ilgi sayesinde, geleneksel dolgu materyallerinde uzaklaşmış; çürük lezyonlarının remineralizasyon ve onarımında yeni materyallere fırsat tanınmıştır. Remineralizasyon ajanının idealde lezyon yüzeyine hızlıca çökmesi ve demineralize dokudan daha sert bir yapıda, daha stabil ve asitte daha az çözünen bir apatit formuna dönüşmesi beklenmektedir¹²⁰.

Non-invaziv koruyucu uygulamalar ile kavitasyon başlamamış başlangıç çürükleri durdurulabilmektedir²⁴².

2.7. Başlangıç Mine Çürüklerinin Tedavisinde Bireylerin Kendi Başına Uygulayabileceği Remineralizasyon Yöntemleri

2.7.1. Gargaralar

Ağız gargaraları kimyasal ve antimikrobiyal içeriklerine; terapötik veya kozmetik nedenli üretimlerine göre sınıflandırılabilir. Kozmetik amaçlı üretenlerin sadece halitozise geçici olarak çözüm sunduğu bildirilmektedir²⁴³. Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA) Bilim Enstitüsü setilpiridinyum klorür, klorheksidin (CHX), bazı uçucu yağlar (ökaliptüs, mentol, metil salisilat, timol) ve florürün gargaraların içinde etkin madde olarak kullanımının etkinliğini doğrulayarak belgelemiştir²⁴⁴. Ancak CHX dışındaki terapötik ajanların antiplak etkinliğinin çürükleri önlemede yeterince etkili olup olmadığı konusunda kanıtların yeterli olmadığı bildirilmektedir¹²⁰.

Ağız gargaralarında florür kullanımının çürüklerin önlenmesinde etkili bir araç olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur^{109,245-247}. Çocuklarda florürlü ağız gargaralarının kullanımı sonucu yeni çürüklerin oluşumunda yaklaşık %35 azalma olmaktadır²⁴⁸⁻²⁵¹. Özellikle veli kontrolünde günlük %0.05'lik NaF (226 ppm F) ve hafta bir veya iki kez %0.2'lik NaF (900 ppm F) içeren gargaraların kullanımı etkili bulunmuştur²⁴⁹.

Florürlü ağız gargaralarının (226 ppm F) kullanımından sonra ağız sıvılarındaki fluroid miktarının özellikle ilk iki saat içinde florürlü diş macunu (1100 ppm F) ile fırçalamadan sonraki seviyelerinin oranına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durumun nedeni olarak fırçalama işleminden sonra ağzın çeşme suyu ile çalkalanması olarak gösterilmekte ve fırçalama sonrası florürlü ağız gargarasının kullanımının faydalı olacağı düşünülmektedir¹²⁰.

2.7.2. Sakızlar

Şeker içermeyen sakızların, ağız bakım ürünü olarak kullanılmasının faydalı olacağını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır²⁵²⁻²⁵⁵. Sakız içeriğine farmasötik olarak etkin maddelerin katılımının, oral sıvılara bu maddelerin geçişinde uygun bir araç olduğu düşünülse de kısıtlayıcı bir çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler; sakızdan terapötik

maddenin salınımının süresi, satış iznindeki kısıtlamalar ve de tüketicinin kabulünde yaşanacak problemlerdir^{252,256}.

Sakız içeriğine florid katılımı Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından kabul edilse de yayımlanan çalışmalarda florid içermeyen macunların tercih edilmesi sakızlardaki florid kullanımının gerçek dünyadaki etkinliğinin anlaşılmasını sınırlandırmaktadır^{257,258}.

In vitro çalışmalarda ksilitol kullanımının plağın azaltılmasında, plak asidojenitesinin düşürülmesinde ve çürük oluşumunun azaltılmasında etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak bu konudaki diğer poliollere karşı klinik etkinliği destekleyen yeterli kanıt gösterilmemektedir²⁵⁶. 6 aylık bir çalışmanın sonuçlarına göre ksilitol ve sorbitol plak asidojenitesini azaltmakta ve ksilitol kullanımı sonrası oral *Streptococcus mutans* sayılarındaki azalma sorbitolden anlamlı derece az olmaktadır²⁵⁹.

Sakızların remineralizasyon etkinliğinin artırılmasındaki bir başka yaklaşım ise içeriğine uygun antikaryojenik etkili kalsiyum, kalsiyum fosfat tuzları veya kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) gibi kazein-kalsiyum konjugatları eklemektir²⁶⁰⁻²⁶². Kalsiyum laktat içerikli ve plasebo (etkin madde içermeyen) sakız kullanılan bir çalışma 6 saatlik demineralizasyon alanlarında kalsiyum laktat içerikli sakızın çiğnenmesi sonucu yüzey sertlik değerlerindeki yükselme anlamlı farklılık gösterse de başlangıç çürüklerinde karşılaştırıldığında elde edilen farkın anlamlı olmadığı bildirilmektedir²⁵⁶.

2.7.3. Diş Macunları

Diş macunları, bireysel olarak uygulanabilecek en kolay remineralizasyon araçlarından biri olarak tanımlanabilmektedir²⁶³. Toplum ağız diş sağlığı uygulamaları kapsamında bireye yönelik yöntemlerden en uygunu da bireylere diş fırçalama alışkanlığının kazandırılması olmaktadır²⁶⁴.

Amerikadaki macunların neredeyse %95'inin florid içerdiği ve Marinho ve ark.'larının yaptığı kantitatif meta-analiz sonucu elde edilen verilerin diş macunlarında florid kullanımının etkinliği hakkındaki kanıtların yeterli olduğu bildirilmektedir^{120,249}. Genel olarak florid içeren bir diş macunun yapısı aşağıdaki gibi şekillenmektedir. Aşındırıcı ajan olarak kullanılan silikalar, magnezyum ve karbonat, alüminyum oksitler,

sodyum hidrojen karbonat ya da sodyum hekzametafosfat plak temizliğinde ve diş yüzeyindeki renklemelerin giderilmesinde kullanılmaktadır ^{265,266}.

- Bağlayıcı olarak aljinat esaslı ya da selüloz içerikli sabitleyiciler kullanılmaktadır.
- Sabunlar veya deterjanlar ,örneğin sodyum lauril sülfat (SLS), diş yüzeyinin ıslanabilirliğini artırmaktadır.
- Nemlendiriciler macunun yapısına katılarak kurumasını önlerken kıvamının da daha yumuşak olmasını sağlamaktadır. Bu ajanlar gliserin, sorbitol, ksilitol vb. olabilmektedir.
- Mentol, nane yağı, tarçın gibi tatlandırıcılar katılarak macun tatlandırılmaktadır.
- Raf ömrünün uzatılması için paraben eklenebilmektedir.
- Aspartam, sakkarin gibi tatlandırıcılar eklenmektedir.
- Titanyum oksit, patent mavisi, klorofilin ve kinolin sarısı gibi renklendiricilerle diş macununun rengi düzenlenmektedir.

Diş macunlarının birincil amacı mekanik temizlik ile diş yüzeylerindeki plağı ve gıda birikintilerini temizleyerek, diş renklemelerin aşındırıcılar sayesinde eliminasyonunu sağlamaktır^{267,268}. Diş macununun aşındırıcı içeriğine, aşındırıcı partiküllerin şekline ve büyüklüğüne göre; bireyin fırçalama tekniğine, fırçaya uyguladığı baskıya, fırçanın kıllarının sertliğine, sayısına ve de yönüne bağlı olarak dişlerin aşındırılma miktarı değişmektedir⁹⁶. Pelikılın aşınmalara karşı diş koruduğu bildirilmektedir, fırçala ile pelikıl tamamen uzaklaştırılmamakta; böylelikle mine ve dentinde aşınmaya karşı koruyucu etkisi devam etmektedir ^{264,269}.

SLS ($C_{12}H_{25}NaO_4S$), sülfürik asit monododesil ester sodyum tuzu şeklinde dizayn edilen kararlı yapıda bir deterjandır ve diş macununun diş yüzeyinde akmasını sağlayacak şekilde düşük bir yüzey gerilimi mevcuttur. SLS'nin mikroorganizmaları öldürebildiği ve protein denatürasyonu sağlayarak antimikrobiyal etkinliği olduğu bildirilmektedir. En çok tercih edilen konsantrasyon oranı %0.5-2 'dir²⁷⁰. Ancak bazı üreticiler daha az irite edici deterjanları kullanmaya başlamıştır ve SLS'nin rekürrent aftöz ülserlere neden olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır²⁷¹⁻²⁷⁴.

2.8. Diş Macunları İçeriğinde Kullanılan Çürük Önleyici Ajanlar

2.8.1. Florür

Florür, tüm dünyada kabul gören ve çürük önleyici esas aktif materyal olarak tanınan en önemli materyaldir. Florürün ağız ortamında günün her saati mevcut olması, bunun da bireyin şikayetine ve ihtiyacına yönelik mümkün olan minimum dozlarla sağlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Diş macunları, florür uygulanması için en uygun yollardan biridir^{275,276}. Floridli diş macunlarının süt dişlenme dönemindeki çürükleri %37, kalıcı dişlenme dönemindeki çürükleri %24 oranında azalttığı bildirilmektedir²⁷⁷. Diş fırçalama etkinliğinin günde mutlaka iki kez gerçekleştirilmesi, fırçalama sonrasında ise çok fazla su ile çalkama yapılmaması önerilmektedir. Ortamda bulunan florid iyonları, remineralizasyonda hidroksiapatit kristalleri ile reaksiyona girerek kalsiyum ve fosfat iyonlarının mine yüzeyine çökmesini sağlamaktadır. Florapatit formasyonu ile hidroksiapatitten daha dirençli bir yapı oluşmaktadır^{278,279}.

Macun içeriğine florür çok çeşitli şekillerde katılabilmektedir. En yaygın olarak sodyum florid (NaF), sodyum monoflorofosfat (Na_2FPO_3), amin florid ($\text{C}_{27}\text{H}_{60}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$), stannöz florid (SnF_2) formlarında ve bu formların kombinasyonu olarak kullanılabilmektedir²⁷⁶. Florid tuzlarının birbirlerine üstünlükleri bir çok çalışmanın araştırma konusu olmaktadır^{280,281} ancak yapılan bir sistematik derleme sonucu etkinliklerinin eşit olduğu bildirilmektedir²⁷⁷.

Diş macunlarının içeriğine ilk olarak 1945 yılında %0,1 'lik NaF katılmıştır²⁸². Bileşiğin nötr pH'sı ve kabul edilebilir tadı sayesinde bireysel kullanımda en çok tercih edilen florid bileşiği haline gelmiştir. Devam eden yıllarda SnF_2 , antikaryojenik etkinliği kanıtlanırsa da tadından ve dişlerde renklenmeye sebep olduğundan dolayı çok fazla tercih edilmemiştir^{283,284}. 1960'lı yıllarda tanıtılan asidüle fosfat florür (APF), yapısındaki düşük pH sayesinde kalsiyum iyonları salınmasını sağlayarak plak inhibisyonu ve gingivitis oluşumunun engellenmesinde rol almıştır^{283,285}.

Çocuklarda çürük önleyici etkinliği sağlayabilmek amacıyla kullanılan diş macunu içeriğinin 500 ppm florid dozunda yeterli olacağı düşünülmekte ve bu seviyenin florozis oluşması riskini engelleyeceği öngörülmekteydi²⁸⁶⁻²⁸⁸. Ancak güncel kanıtlar diş macunlarının antikaryojenik etkinliği için 1000-1500 ppm florid içermesi gerektiğini bildirmektedir²⁸⁹⁻²⁹¹. 450-500 ppm florid içeren macunların antikaryojenik etkinliğinin kanıtları ise orta seviye olarak değerlendirilmektedir²⁹⁰.

Oh ve ark.'larının yaptıkları sistematik derleme, 1985 ve 2015 yılları arasında florür uygulama mekanizmalarındaki tüm gelişmelere rağmen sulara florid katılması ve diş macunlarında florid kullanılması halen en çok tercih edilen yöntem olarak bildirilmektedir. Aynı araştırmanın sonuçları, floridli diş macunları ve verniklerin genel olarak plağın kaldırılması ve demineralizasyonun engellenerek remineralizasyonun artırılması amacıyla kullanıldığını ortaya koymaktadır²⁹².

2.8.2. Kazein fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

Amorf kalsiyum fosfat (ACP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), kalsiyum tuzları ve fosfat tuzlarının aynı sistem içinde ayrı ayrı ağız ortamında salınım yapılmasına imkan veren sistemdir. Tuzlar tükürük ile birleştğinde çözünerek ortama kalsiyum ve fosfat iyonları salınmaktadır. Sistemde florür varlığında, amorf kalsiyum florid fosfat (ACFP) meydana gelmektedir. Ancak bu formların (ACP ve ACFP) stabilitesi yüksek değildir. Hızlıca termodinamik olarak daha stabil olan kristal faza geçmektedirler ve bu yapının sağlamlığının az olduğu bildirilmektedir^{262,293,294}.

Kazein fosfopeptit (CPP), fosfoprotein yapısında bir süt derivativesidir. Yapısı Serin-Serin-Glutamat-Glutamat aminoasit diziliminden oluşmaktadır ve bu yapı sayesinde, yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum ve fosfat iyonlarının stabilizasyonunu sağlayabilmektedir²⁹⁵. pH değerleri asidik ve bazik olduğunda da CPP sayesinde iyon stabilizasyonu sağlanabilmektedir. CPP sayesinde ACP ve ACFP nanokompleksleri stabilize edilerek kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) ve kazein fosfopeptit amorf kalsiyum florid fosfat (CPP-ACPF) elde edilmektedir^{9,296}.

CPP-ACP içeren preparatların, yüzey altı lezyonlarda mineral repozisyonu sağlayarak pH değerlerinin düştüğü durumlarda kalsiyum ve fosfat rezervuarı görevi üstlenerek hidroksiapatit formasyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir²⁹⁷. Çürük önleyici etkinliğinin florid içeren macunlarla karşılaştırıldığında düşük yüzdelerde dahi florid içeren macunlarla eş etkinlik gösterdiği, fissür ve düz yüzey çürüklerinde azalma sağladığı bildirilmektedir²⁹⁸. Süt dişlerindeki erozyonun engellenebildiği; floridli diş macunları, trikalsiyum fosfat içeren preparatlar ve florür verniklerden daha yüksek seviyede remineralizasyon sağladığı bildirilmiştir²⁹⁹.

Plak tutulumunu önleyerek, plakta gelişecek bakteriler (*Streptococcus sobrinus* ve *Streptococcus mutans*) üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Streptococcus mutans bakterilerinin kendi aralarındaki ve plak üzerindeki bağlanma kapasitelerini azaltarak, antibakteriyel özellikte olduğu bildirilmektedir^{298,300,301}.

Recaldent™ teknolojisi adıyla tanınan CPP-ACP içerikli koruyucu verniklerin araştırıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. Recaldent™'in klinik etkinliğinin desteklendiği araştırmaların çoğunun in situ modeller kullanılarak tek bir laboratuvar tarafından yürütüldüğü bildirilmektedir³⁰². Bağımsız gerçekleştirilecek ve klinik durumları modelleyecek farklı yöntemlerle araştırılmasına, Consort Beyanı'nın standartlarını karşılayan randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^{302,303}.

Recaldent™ teknolojisi GC Corporation tarafından Amerika ve Japonya'da MI Paste® adıyla, Avrupa ve Avusturalya'da Tooth Mousse™ adıyla %10 CPP-ACP içeren preparatlar şeklinde bulunmaktadır³⁰⁴. Bu tez çalışmasında kullanılan MI Paste® ONE, Recaldent™ teknolojisi içeren ilk diş macunu formudur ve henüz ürünün kendi laboratuvar araştırmaları dışında yayınlanmış çalışma mevcut değildir.

2.8.3. Nano-hidroksiapatit

Biyomimetik kavramı, doğal olanı taklit etme ve doğal olanın mekanizmasını yansıtmaktan ortaya çıkmaktadır. Doğada bulunan hidroksiapatit kristallerinin sert dokulardaki (kemik ve diş dokuları) hidroksiapatit yapısına benzerliği sentetik kristallerin medikal alanlarda kullanımını sağlamıştır. Üretilen hidroksiapatit kristalleri biyoaktif materyaller olarak tanımlanabilmekte, osseointegrasyonu sağlama ve kemik büyümesini destekleme gibi özelliklere sahip olmaktadır^{305,306}. Dental dokulardaki hidroksiapatit yapısı ile sentetik hidroksiapatit yapıları çok yakın olduğu için, sentetik hidroksiapatitler biyouyumlu materyaller olarak da adlandırılabilir³⁰⁷.

Nano-hidroksiapatitlerin üretimi çok farklı metotlarla sağlanabilmektedir. Metot değiştikçe, sentezlenen nHA kristallerinin boyutları değişmektedir³⁰⁸. Sitokiometrik üretim için, sol-jel tekniği önerilmektedir ve bu teknikle Ca/P oranı (1,67) doğal mine yapısına (Ca/P oranı yüzeyden uzak bölgelerde yaklaşık 1,6) yakın şekilde elde edilebilmektedir^{308,309}. Fakat bu yöntemle elde edilen kristallerin sentezi sırasında kimyasal miktarları doğru belirlenmediğinde ikincil kalsiyum fosfat fazı ortaya çıkabilmektedir³⁰⁸. Sol-jel tekniğinde çözücü olarak etanol kullanan Kuriakose ve ark.'ları 8-10 nm boyutlarında HA kristali sentezlendiğini bildirmişlerdir³¹⁰.

Nano boyutlu parçacıkların morfolojik, yapısal kristal özelliklerinin dental apatit formuyla benzerliği kanıtlanmıştır³¹¹. Yapılan son çalışmalar nHA içerikli materyallerin başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyon potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir^{230,231}.

nHA kristalinin kimyasal yapısı ve morfolojik özelliklerinin başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunda etkili faktörler oldukları bildirilmektedir. Konsantrasyonu arttıkça, materyalin nHA yüzdesi ve içerdiği nHA miktarının da artışı ile, Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonlarındaki birikme miktarları da artmaktadır; bu durum remineralizasyon etkinliğinin artması olarak değerlendirilmektedir²³⁰. Kim ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada, NaF ağız gargaralarına eklenen nHA konsantrasyonu arttığında incelenen örneklerin yüzey sertlik derecelerinde artış olduğunu bildirmektedir³¹². Ancak çalışmadaki remineralizasyonda etkin olarak gösterilen konsantrasyon oranları (%15 nHA) günlük kullanımdaki diş macunları ve ağız gargaralarına entegre edilebilecek seviyenin çok üstünde olduğu için nHA içeren üründe kaçınılmayacak kümeleşmelere neden olacaktır^{230,312}.

Tschoppe ve ark.'ları farklı içeriklere sahip nHA eklentili diş macunlarının remineralizasyon etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmada, tüm sonuçlar incelendiğinde nHA içeriğinin tek başına remineralizasyonu artırmada anlamlı derece farklılık olmadığını bildirmektedir³¹³. Ancak yine de daha önceden bildirilen başka çalışmalarda da olduğu gibi, nHA veya $ZnCO_3$ eklentili nHA varlığında lezyon içinde kristal büyümesinin indüklendiğinin mikroradyografik sonuçlar ile elde edilebildiğini düşünmektedirler^{233,305,313}. Huang ve ark.'larının aksine ürün içerisindeki nHA konsantrasyonun da sonuçlarını etkilemediğini bildirmişlerdir²³⁰. Aynı çalışmada, CPP-ACP içeren ürünlerle plak inhibisyonu değerlendirildiğinde, nHA içeren diş macunlarının plağın oluşumunu anlamlı derece azalttığı ve nHA içerikli macunlar için bu özelliğin odak noktası olabileceği rapor edilmektedir³¹³.

De Melo Alencar ve ark. nHA içeren ürünlerin dentin hipersensitivitesine olan etkisinin araştırıldığı çalışmaları derleyerek bir sistemik derleme ve meta-analiz çalışması gerçekleştirmişlerdir. Değerlendirmeye alınan randomize kontrollü çalışmaların bazılarında nHA'in hipersensitivitenin tedavisinde anlamlı sonuçlar elde edilse de çoğunda çalışmaya katılan diğer gruplar ile farklılık elde edilemediği bildirilmektedir³¹⁴.

Piyasada bulunan HA içerikli macunlar Tablo 2-2’de listelenmiştir ³¹⁴:

Tablo 2-2: Hidroksiapatit içerikli macunlar

Ürünün adı	Üretici Firma	Ülke
Aclaim TM	Group Pharmaceuticals	Hindistan
Nano-P®	FGM-Dentscare	Brazilya
Cavex Bite & White®	ExSense, Cavex	Hollanda
NanoXIM®	Fluidinova Technologies	Portekiz
PrevDent® toothpaste	Prev Dent	Amerika
Apagard	Sangi Co. Ltd.	Japonya
Splat	Splat Global	Rusya

nHA içerikli ürünlerin, mine yapısına benzer özellikleri sayesinde remineralizasyonda umut verici oldukları düşünülse de çalışma mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Bazı araştırmacılar, meydana gelen minedeki poröz alanlara nHA çökmesi sonucu remineralizasyon geliştiğini düşünmektedir^{7,315,316}. Başka bir grup araştırmacı ise, CPP-ACP gibi depo görevi görerek kalsiyum iyonlarının gerekli durumlarda ortama salınımını sağladığını bildirmektedir³¹⁷⁻³¹⁹. Bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ve yüksek kanıt değeri sağlayacak meta-analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.8.4. Trikalsiyum Fosfat (TCP)

Çözünürlük özelliklerine göre alfa ve beta şeklinde sınıflanan Trikalsiyum fosfat, içeriğindeki kalsiyum ve fosfat iyonları sayesinde ağız sıvıları ile etkileşime girdiğinde iyon salarak ortam pH’sını yükseltmekte ve remineralizasyonda rol almaktadır ³²⁰. Beta Trikalsiyum fosfatın (β TCP), florür ve fonksiyonel TCP (fTCP) birleştirilerek diş macunları ve diğer remineralizasyon ajanlarının yapısına katılması sağlanmıştır ^{321,322}. fTCP ise sürfaktan ve karboksilik asitin TCP yapısına eklenmesi ile ortaya çıkmıştır ³²³. fTCP’nin ortaya çıkmasını sağlayan iki esas sebep bulunmaktadır; erken TCP-florür etkileşiminin bariyer mekanizması ile önlenmesi ve uygulama sonrası hedeflenmiş TCP iletiminin sağlanması ³²⁴. Clinpro™ Tooth Crème market adıyla %0.21 ‘lik sodyum florid (950 ppm) kombinasyonu diş macunu olarak piyasada bulunmaktadır ³²⁵.

TCP, Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum florid fosfat (CPP-ACPF) ve nHA içerikli diş macunlarının SEM/EDS analizleri ile incelendiği bir araştırmada, TCP’nin florid ile kombine formunun demineralizasyon sonrası Ca/P kitle yüzdesini artırdığı

bildirilmektedir. CPP-ACPF ve TCP içeren macunlardaki sinerjik antikaryojenik etki sayesinde asit atakları karşısında ağız ortamına kalsiyum ve fosfat iyonları sağlandığı ve bu sistemlerin diş yüzeyine yavaş ve lokalize iyon salınımı yapabilen çok iyi araçlar olduğu düşünülmektedir ³²⁵.

2.8.5. Ksilitol

Yapısal olarak bir şeker alkolü olan Ksilitol, doğal yollarla elde edilebilmektedir. Şeker alkollerinin *in vitro*, *in vivo* ve hayvan çalışmalarında hipo-asidojenik oldukları ve karyojenik etkinliklerinin olmadığı gösterilmiştir³²⁶. Ksilitolün çürük önleyici etkinliğinin başlıca iki yolu vardır. Birinci yol, basitçe karyojenik şekerlerin dietteki yerini şeker alkollerinin alması ve böylece çürük oluşumunun azaltılmasıdır. İkinci yol ise ksilitol içerikli ürünlerin tükürük artırmadaki etkinliğidir. Ksilitol içerikli sakızların çiğnenmesi veya pastillerin tüketilmesi, tükürük stimülasyonu sağlayarak tükürüğün çürük oluşumundaki etken mekanizmaları devreye girecektir ³²⁷⁻³²⁹. Bu mekanizmalar tükürüğün mekanik temizlik sağlaması, kalsiyum, fosfat ve florid iyonlarının mine yüzeyine taşınması, yapısındaki karbonat, fosfat ve proteinler ile tamponlayıcı görevi görmesi ve son olarak antibakteriyel etkinlik göstermesidir ^{330,331}.

Ksilitol, çürüklerin oluşumunda birincil kabul edilen *Streptococcus mutans* bakterilerin enerji kaynağı olarak kullanabileceği bir şeker grubu olmadığı bildirilmektedir. Ancak uzun dönemde *in vivo* çalışmaların yetersizliği nedeni ile bu durumun antikaryojenik etkinliğine yeterli kanıt bulunamamaktadır. Bu süreçte, *Streptococcus mutans* bakterileri ksilitole dirençli hale gelebilmektedir ³³².

Riley ve ark. yaptıkları sistematik derlemede değerlendirme kriterlerini sağlayan iki klinik çalışma ve bir meta-analizin sonucunda %10'luk ksilitolün, florlülü diş macunlarına eklenmesinin DFS (çürüklü ve dolgulu yüzey sayısı) değerlerinde %13'lük bir azalma sağlayacağı sonucuna varmışlardır ³³³.

2.8.6. Arjinin Biyokarbonat

Amino asit yapısındaki arjinin biyokarbonat, kalsiyum karbonat partiküllerini mine üzerine çekme görevi görmektedir. Kalsiyum karbonat yapısı çözünürken hem ortamın pH değeri bir miktar artmakta hem de ortaya çıkan kalsiyum remineralizasyonda rol oynamaktadır. Materyalin içeriğindeki arjinin, plak ve ağız sıvılarında fermente olurken de pH değeri artmaktadır ^{334,335}.

2.8.7. NovaMin® (Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat Biyoaktif Cam)

NovaMin® teknoloji, hipersensitivite ve açılmış dentin tübüllerinin tıkanması amacı ile ortaya çıkmıştır³³⁶. Ağız ortamına giren bu materyal sodyum, kalsiyum ve fosfat salınımı yaparak ağız sıvıları ile reaksiyona girmektedir ve kristallin hidroksikarbonat apatit formasyonu oluşturarak doğal mineye yapısal ve kimyasal benzerlikte bir tabaka oluşturmaktadır. Materyalin cam yapısı, kalsiyum ve fosfat iyonlarını koruma görevini üstlenmektedir. NovaMin'in florür ile kombine kullanımının asit ataklarına karşı demineralizasyonu önleyerek, mine ve dentinde remineralizasyonu arttıracağı bildirilmektedir³³⁷. Ancak daha çok *in vitro* çalışmalar mevcuttur ve randomize kontrollü deneylerle etkinliğinin kanıtlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır²⁴⁰.

2.8.8. Enamelon

Amorf yapıdaki kalsiyum fosfatın, kalsiyum fosfat ve kalsiyum hidroksiapatitten daha çözünabilir olduğu bildirilmektedir³³⁸. *In vitro* çalışmalar ve hayvan çalışmaları remineralizasyonun florün yüksek kalsiyum ve fosfat iyonu varlığında kullanımı ile daha iyi olduğunu; mine sertliğinin artacağını göstermektedir³³⁹⁻³⁴². Enamelon, florlü diş macunlarına katılan kalsiyum ve fosfatı stabile eden; florid iyonlarından ayrı tutan iki fazlı bir sistemdir. Diş yüzeyine uygulama yapılacak ana kadar kalsiyumun fosfat ve florid iyonlarından ayrı tutulmasının faydalı olacağı bildirilmektedir³⁴³. Bu konuyla ilgili yapılan bir çok çalışma, iki fazlı macunların florür alımını arttıracağını, mine çözünürlüğünü azaltacağını ve geleneksel diş macunlarından daha etkili olacağını bildirmektedir³⁴⁴⁻³⁴⁶.

2.8.9. Kitosan

Biyopolimer yapısındaki kitosan, β - (1>4) -2-asetamid-D-glukoz bağlantılı β - (1->4) -2-amino-D-glukoz kalıntılarından oluşmaktadır. Geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Antimikrobiyal aktivitesini, bakterilerin kolonizasyonunu önleyerek oral mukoza ve diş yüzeylerine yapışmasını engelleyerek göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde ise dental biyofilm oluşumunun engellmesi ile demineralizasyonu inhibe edeceği öngörülmektedir³⁴⁷⁻³⁴⁹. Kitosan, Mucores mantarında ekstrakte birkaç adımda ekstrakte edilerek elde edilmektedir. Mantardan elde edilen bu kitosanın alerjik reaksiyonlar oluşturmayaacağı bildirilmektedir^{348,350-353}. Toksik olmayan yapısı ile macun içeriğinde güvenli bir remineralizasyon ajanı olabileceği ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir³⁵⁴.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasının etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24/04/2019 tarihli 2019/39 sayı numarasıyla kabul edildi (Etik Kurul Kararı).

Çalışmada kullanılacak olan çekilmiş süt dişleri İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız ve Diş Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı'ndan ortodontik, restoratif vb. nedenlerle önceden çekim kararı verilmiş dişlerden oluşturulmuş olup, çekilen süt dişlerinin çalışmada kullanılabilmesi için katılımcıların velilerine süt dişlerinin ‘‘Çocuklarda kullanılan nano-hidroksiapatitli diş macunu ile farklı içerikli diş macunlarının remineralizasyon etkinliğinin *in vitro* olarak incelenmesi’’ adlı doktora tezinde kullanılacağına bilgisi verilip aydınlatılmış onam formu imzalatılarak izinleri alındı.

3.1. Diş Seçimi

Çalışmada kullanılacak olan dişlerin süt azı dişlerinden seçilmesi ve her bir çalışma grubu için 10 adet süt dişi kullanılması kararlaştırıldı.

In vitro koşullarda gerçekleştirilecek bu tez çalışmasında çekim endikasyonu önceden konulmuş 30 adet süt ikinci azı dişi kullanıldı. Diş yüzeylerinde herhangi bir çürük, çatlak, kırık veya yapısal bozukluk olmadığı dişler araştırmaya kabul edilmeden önce dental loupe (Keeler Ltd., Windsor, Berkshire, İngiltere) aracılığı ile 2,5X büyütme altında inceledi ve çalışmaya dahil edildi.

Diş yüzeylerindeki birikintiler dental scaler ile uzaklaştırıldıktan sonra bir mikromotor ve polisaj fırçası (Stoddard Manufac. Co. Ltd., Hertfordshire, İngiltere) yardımı ile akan su altında dikkatlice temizlendi (Şekil 3-1). 2 aydan fazla olmamak koşulu ile %0,1'lik timol solüsyonu içinde deneyler başlayana kadar 4°C'de buzdolabında bekletildi ³⁵⁵.



Şekil 3-1: Çalışmadaki çekilmiş süt dişlerinin polisaj fırçası ile temizlenmesi.

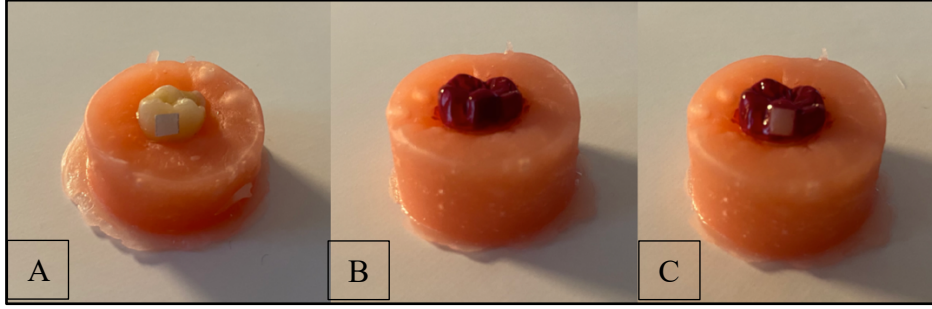
3.2. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak dişler üzerinde uygulama yapılmadan önce, dişler kole seviyesinin üzerinde kalacak şekilde akriliğe (Imicryl Diş Malzemeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş., Konya, Türkiye) gömüldü (Şekil 3-2). Örneklerin eşit şekilde akriliğe gömülebilmesi için çapı 2 cm olan daire kalıplar kullanıldı.



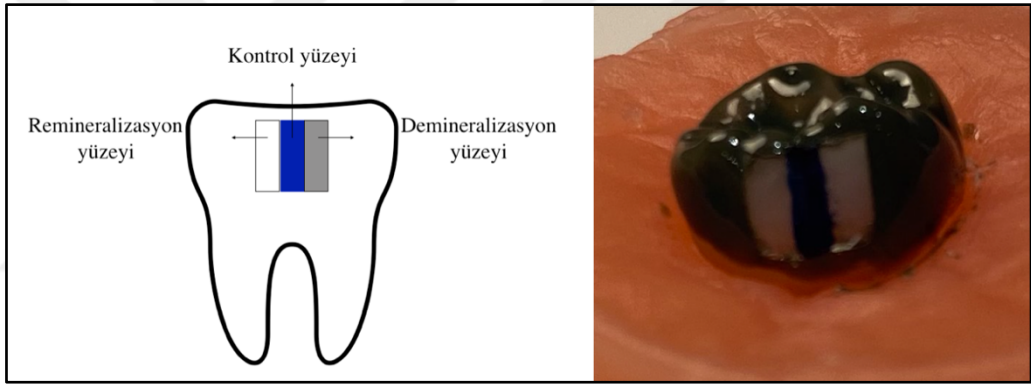
Şekil 3-2: Dişlerin akriliğe gömülmesi.

Tez çalışmasında kullanılacak örneklerin hazırlığında ilk olarak süt dişlerinin bukkal yüzeylerinde 3x3 mm'lik çalışma alanları oluşturuldu ve geriye kalan diş yüzeyleri 2 kat aside dayanıklı tırnak cilası (Euromonitor, Reinventing Global Color Cosmetics, Londra, İngiltere) ile kaplandı (Şekil 3-3). 3x3 mm'lik yapışkan bantlar yardımı ile her dişin bukkal yüzeyinde eşit büyüklükte çalışma alanları elde edildi.



Şekil 3-3: Dişlerin bukkal yüzeyinde çalışma alanlarının hazırlanması. A,yapışkan bant ile çalışma alanı belirlenmesi. B, dişin cila ile kaplanması. C, bantın sökülmesi.

Bukkal yüzeylerde hazırlanan 3x3 mm'lik alanlar dikey yönde 3 parçaya bölünerek 3x1 mm'lik remineralizasyon, kontrol ve demineralizasyon grupları oluşturuldu (Şekil 3-4). Bu şekilde çalışmada kullanılacak diş macunlarının başlangıç mine çürükleri üzerindeki etkinliği araştırılması planlandı.

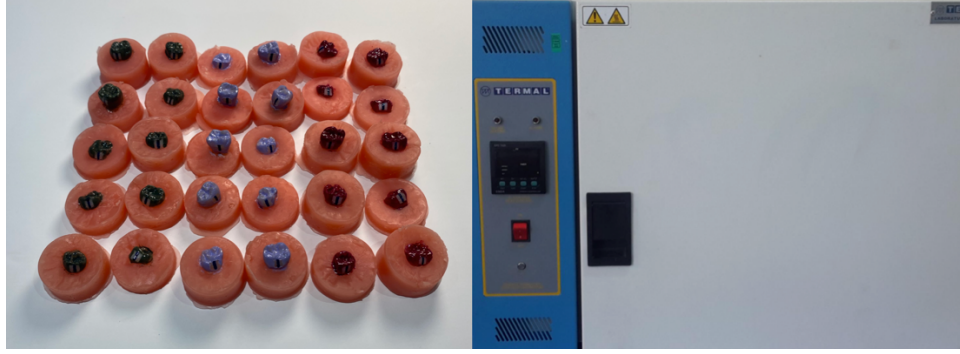


Şekil 3-4: Grupların dişlerin bukkal yüzeylerinde oluşturulması.

3.2.1. Başlangıç Mine Çürüklerinin Oluşturulması

Her örnek için çalışma yüzeyleri Şekil 3-4'te gösterildiği gibi orta 1x3 mm'lik alan hiçbir işlem görmeden tırnak cilası ile kapatıldı. Bu şekilde elde edilen kontrol yüzeyi dışındaki açıkta alan 1x3 mm'lik sağ ve sol iki yüzey önceden hazırlanmış demineralizasyon solüsyonuna tabi tutuldu. Çalışmada kullanılan yapay çürük oluşturacak demineralizasyon solüsyonu Oliveira ve ark.³⁵⁶'nın çalışmasındaki demineralizasyon solüsyonundan örnek alınarak İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı'nda hazırlandı. Solüsyon PO_4 içeren 75 mM potasyum asetat tamponu kullanılarak $Ca(NO_3)_2$ 'den gelen 2 mM Ca, KH_2PO_4 'ten gelen 2 mM PO_4 ile pH'ı 4.3 olarak elde edildi.

Tüm örnekler pH'ı 4.3 olan demineralizasyon solüsyonu içerisinde 72 saat süreyle etüvde 37°C'de bekletildi (Şekil 3-5). Böylece başlangıç mine çürükleri oluşturuldu.



Şekil 3-5: Töm örneğlerin hazırlanması ve çalışmada kullanılan etüv cihazı.

3.2.2. Çalışma Gruplarının Hazırlanması

Örneğlerin kullanılacak diş macunları için gruplara ayrılması için 10'ar diş rastgele seçildi ve karışmamaları için gruplardaki dişler 3 farklı renkteki tırnak cilası ile kaplandı. Başlangıç mine çürükleri oluşturulduktan sonra demineralizasyon yüzeyleri de 2 kat tırnak cilası ile kaplanarak sadece remineralizasyon yapılacak 1x3 mm'lik son yüzey açıkta bırakıldı (Şekil 3-6).



Şekil 3-6: Remineralizasyon uygulanacak 1x3 mm'lik yüzeyin hazırlanması.

Örneğlerin ağız ortamındaki koşulların taklit edilebilmesi amacıyla diş macunu ile çalışma yüzeylerinin fırçalanması süresince pH döngüsüne tabi tutulmasına karar verildi. Bu sebeple pH döngüsü için 2 farklı solüsyon (remineralizasyon ve demineralizasyon solüsyonları) hazırlandı. Örneğler Altan ve ark.'larının³⁵⁷ çalışmasında olduğu gibi 24 saati tamamlayacak şekilde 16 saat remineralizasyon solüsyonunda, 6 saat demineralizasyon solüsyonunda ve her bir örnek için 2'şer dakikalık fırçalama uygulaması ile pH döngüsüne tabii tutuldu. Fırçalama etkinliği demineralizasyon süresinin başlamasından önce ve sonra olacak şekilde yapıldı. Solüsyonlar Almqvist ve ark.³⁵⁸'lerinin çalışmasından örnek alınarak hazırlandı. pH döngüsünde kullanılacak remineralizasyon solüsyonu pH'ı 7,0 olacak şekilde 1 μM $CaCl_2$, 50 μM KCl , 2 μM KH_2PO_4 , %0,01 NaN_3 ve 1 M KOH eklenerek elde edildi. Demineralizasyon solüsyonu

ise pH'ı 4,4 olacak şekilde 2,2 μM CaCl_2 , 2,2 μM NaH_2PO_4 , 0,05 μM asetik asite KOH eklenerek hazırlandı. Kullanılan solüsyonların tazeliğinin korunması için solüsyonlar 2 günde bir değiştirildi ve pH metre yardımı ile doğru pH'da oldukları kontrol edildi.

3.3. Çalışmada Remineralizasyon Etkinliği Karşılaştırılacak Diş Macunları

Bu çalışmada başlangıç çürükleri üzerinde remineralizasyon etkinliği incelenmek üzere 3 farklı diş macunu kullanıldı (Şekil 3-7).



Şekil 3-7: Çalışmada kullanılan diş macunları.

Örnekler demineralizasyon solüsyonundan çıkarıldıktan sonra ve demineralizasyon solüsyonuna konulmadan önce olacak şekilde günde 2 kez diş macunları ile fırçalandı. Her bir örnek için eşit miktarda macun 2 dakika boyunca standart boy mikro-fırça (TPC Advanced Technology, Inc., Los Angeles, Amerika) ile uygulandı ve pH siklusu süresince (7 gün) işlemlere devam edildi. Fırçalama sonrası her bir örnek distile su ile yıkanarak tekrar solüsyona yerleştirildi.

Çalışmada hidroksiapatit içerikli macun olarak Splat markasının Natural Toothpaste isimli macunu (nHA grubu) (Şekil 3-7, a), CPP-ACP içerikli macun olarak GC markasının MI Paste ONE isimli macunu (CPP-ACP grubu) (Şekil 3-7, b) ve florür içerikli macun olarak Oral-B markasının Oral B-Kids macunu (flor grubu) (Şekil 3-7, c) kullanıldı. Macunların içerikleri Tablo 3-1'de verilmiştir.

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan diş macunlarının içeriği.

Diş Macunu Adı	Marka	İçerik
Natural toothpaste (nHA grubu)	Splat Global,Rusya	Calcium hydroxyapatite, Hydrogenated starch hydrolysate, Glycerin, Hydrated silica, cellulose gum, Lactoferrin, Lactoperoxidase, Glucose oxidase, Aroma, Aloe barbadensis leaf extract, Xanthan gum, Cocamidopropyl betaine, Lonicera caprifolium flower extract, Lonicera Japonica flower extract, Sodium benzoate, Potassium sorbate, Arginine, Capsanthin, Cl 75470, Maltitol, Citric acid, Pentylene glycol
MI Paste ONE (CPP-ACP grubu)	GC, Amerika	RECALDENT™ (CPP-ACP) Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, Sorbitol, CMC-Na, Propylene glycol, Silicon dioxide, Titanium dioxide, Xylitol, Phosphoric acid, Methyl salicylate, Sodium saccharin, Ethyl p-hydroxybenzoate, Butyl p- hydroxybenzoate, Sodium-N-lauroyl sarcosinate, Sodium fluoride (1100 ppm)
Oral-B Kids (Flor Grubu)	Oral B, Almanya	Sodium fluoride (1100 ppm), Sorbitol, Hydrated silica, Sodium lauryl sulfate, Trisodium phosphate, Cellulose gum, Sodium phosphate, Sodium saccharin, Carbomer, Limonene, Polysorbate 80, Sodium Hydroxide, Cl 42090

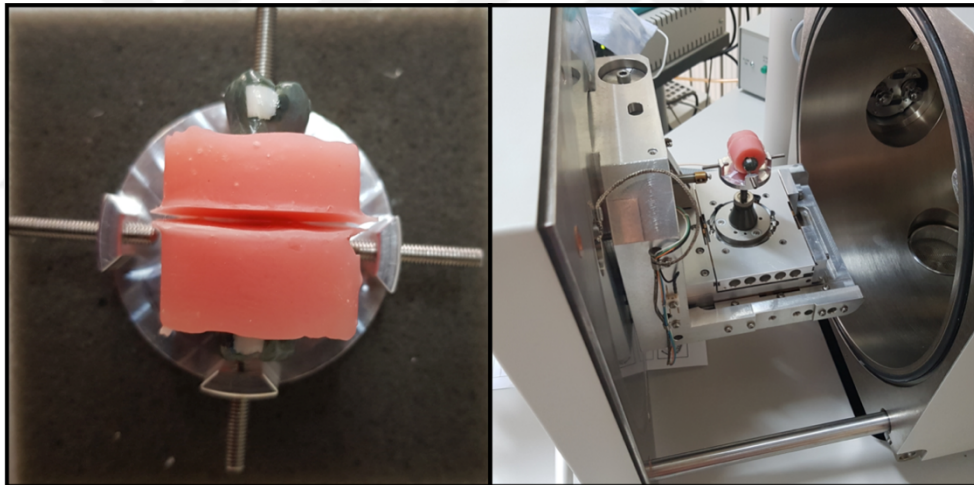
3.4. Örneklerin Taramalı Elektron Mikroskopunda (SEM) İncelenmesi

Taramalı elektron mikroskobu incelemeleri için pH siklusunun ardından örnekler distile su ile yıkandıktan sonra bir gün boyunca kurumaya bırakıldı. İncelemeler Tekirdağ Üniversitesi Merkez Laboratuvarı (NABİLTEM)’ nda gerçekleştirildi. Örneklerin vestibül yüzeylerinin cihazda doğru konumlanabilmesi için, örnekler bir mil yardımıyla sabitlendi (Şekil 3-8). Elektron Mikroskobu’nda (Quanta FEG 250, Hillsboro, Oregon,

Amerika) (Şekil 3-9) her örnek üzerindeki üç farklı bölgeden x1000 ve x4000 büyütmede toplam 7 adet görüntü alındı.

3.5. Örneklerin Taramalı Elektron Mikroskobu/Enerji Dağılım Spektrometresi (SEM/EDS) ile İncelenmesi

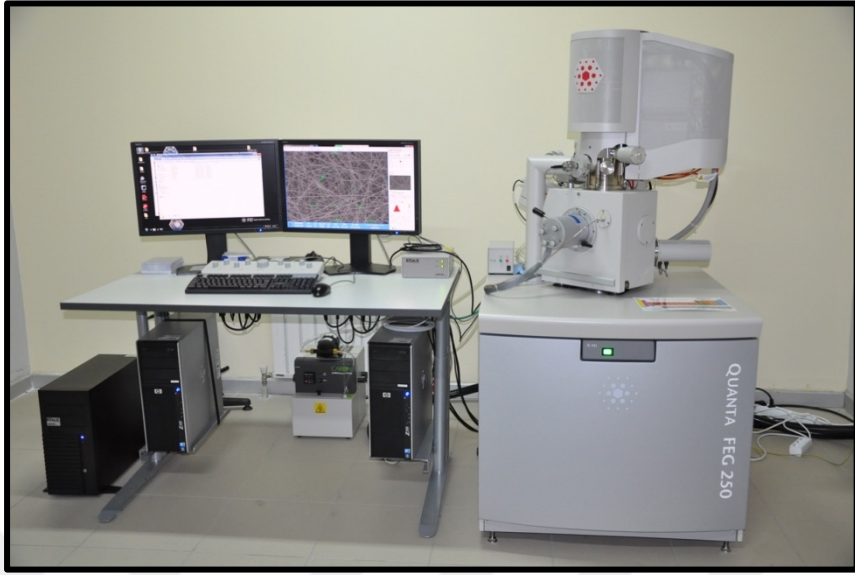
Çalışmada örneklerin enerji dağılım spektroskopisi ile element dağılımlarının görüntülenmesi Tekirdağ Üniversitesi Merkez Laboratuvarı (NABİLTEM)' nda gerçekleştirildi. Örnekler üzerindeki farklı demineralizasyon, remineralizasyon ve kontrol yüzeylerinin her biri x4000 büyütmede 30kV altında SEM (Quanta Feg 250, Hillsboro, Oregon, Amerika) cihazında SDD Apollo X dedektörü ile incelendi. EDS analizi ile yüzey taramaları yapılan örneklerin element dağılımları atom yüzdesi (%at) ve elementlerin kütleli yüzdesine (%wt) göre belirlendi. İncelenmek üzere Ca, F, Na, P, C ve O elementleri değerlendirildi. Her bir diş örneği için 6 adet yüzey tarama grafiği elde edildi.



Şekil 3-8: Örneklerin SEM’de inceleme için hazırlanması.

3.6. Örneklerin İstatistiksel Değerlendirmeleri

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. ‘p’ değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



Şekil 3-9: Çalışma kullanılan Taramalı elektron mikroskobu, Quanta Feg 250.

4. BULGULAR

4.1. SEM Görüntülerine Ait Bulgular

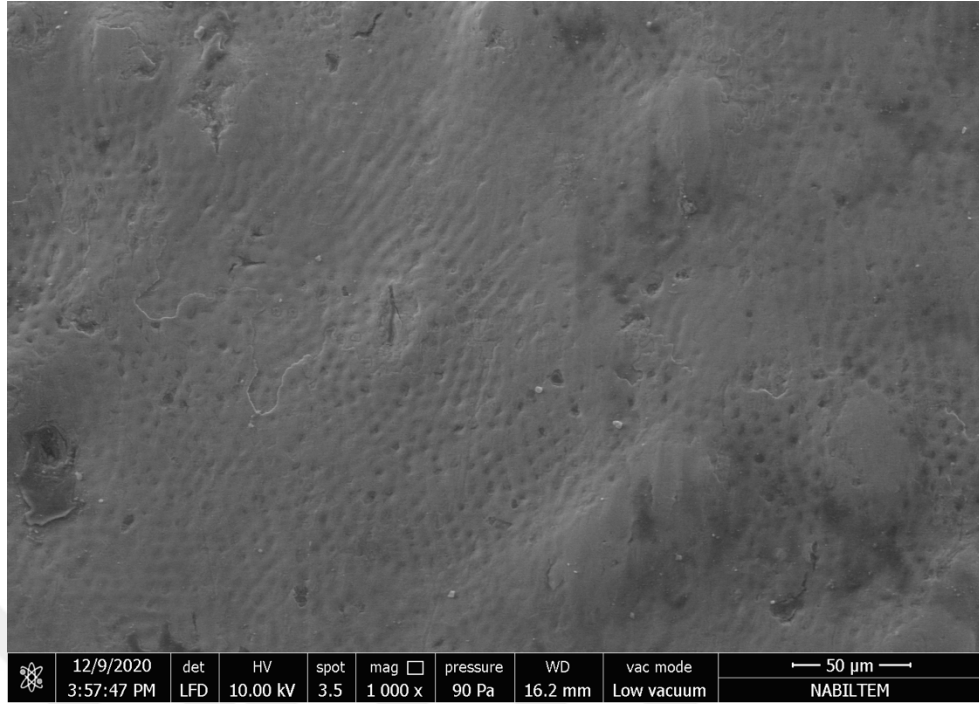
Bu tez çalışmasında remineralizasyon etkinliği değerlendirilmek üzere kullanılacak diş macunlarının minenin topografik özellikleri üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için her örnekte oluşturulan orta 1x3'lük kısımdaki kontrol yüzeylerinde x1000 ve x4000 büyütmede düzgün dizilimli ve bütünlüğü bozulmayan mine prizmalarının anahtar deliği şeklindeki yapısı görüntülenmiştir (Şekil 4-1 ve Şekil 4-2)

Örneklerde başlangıç çürükleri oluşturulduktan sonra alınan x1000 ve x4000 büyütmedeki SEM görüntülerinde anahtar deliği yapısının kaybolduğu ve mine prizmalarında düzensizlikler ortaya çıktığı izlenmiştir. Bu bozulmalarının tüm düzeyde homojen olmadığı bazı bölgelerde daha geniş çukurcukların görüldüğü kaydedilmiştir. Demineralizasyonla birlikte mikroporlar ortaya çıkmıştır ve yüzey tabakası ilk baştaki yapısını kaybetmiştir (Şekil 4-3 ve Şekil 4-4).

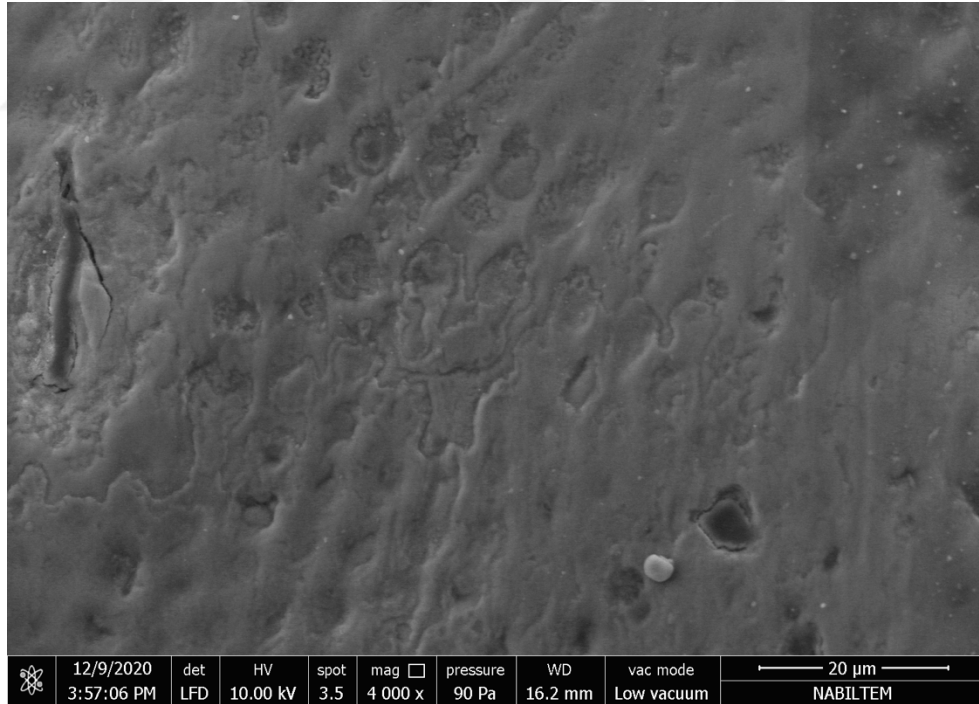
Başlangıç çürüklerinin oluşturulmasından sonra 2 hafta boyunca pH döngüsüne tabii tutulup, remineralizasyon amaçlı florür içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin SEM görüntüleri incelendiğinde yüzeyin farklı bölgelerinde gruplar halinde birikintiler olduğu izlenmiştir. Oluşan remineralizasyonun heterojen bir yapı gösterdiği söylenebilmektedir. Tüm yüzey örtülenememiştir (Şekil 4-5 ve Şekil 4-6).

nHA içerikli diş macunu ile fırçalanan örnekler, x1000 ve x4000 büyütmede incelendiğinde başlangıç çürüklü yüzeylerdeki mikroporlar üzerinde kalsifye çöküntüler olduğu gözlenmiştir. Çöküntülerin homojenitesi florür grubu ile benzer miktardadır ve bazı alanlarda diş yüzeyi tam olarak örtülenememiştir (Şekil 4-7 ve 4-8) Bazı örneklerde x4000 büyütmede anahtar deliği yapısına benzer özellikte yüzey topografisi olduğu gözlenebilmektedir (Şekil 4-9).

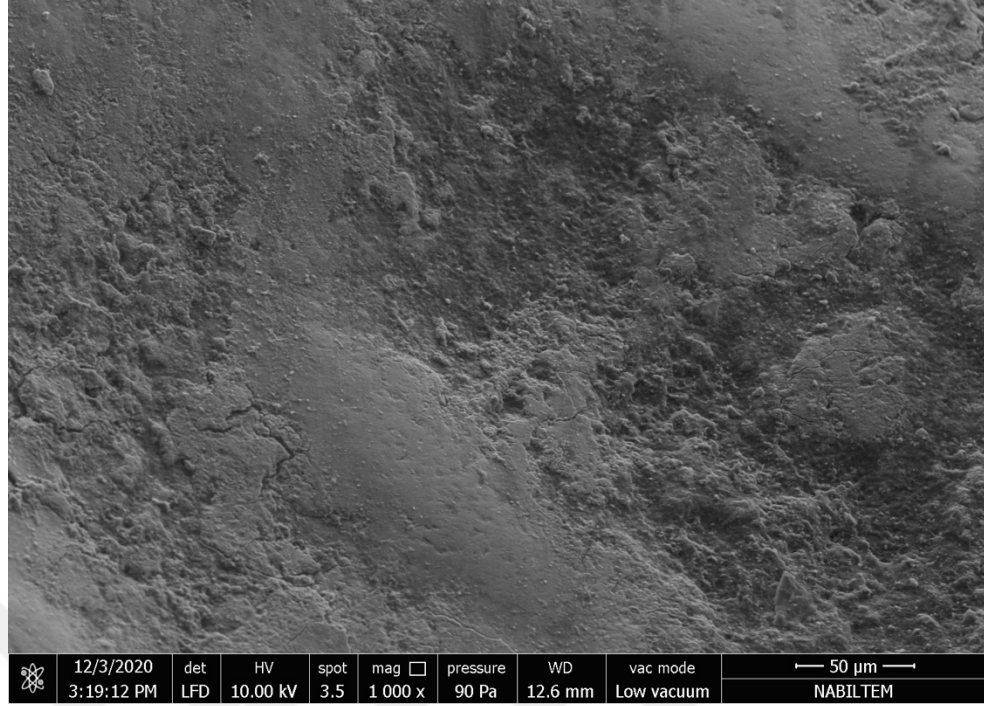
CPP-ACP içerikli diş macunu ile fırçalanan örnekler, x1000 ve x4000 büyütmede incelendiğinde daha homojen yapıda globüller elde edilmiştir. Yüzeyin çoğu örnekte diğer macunlarla fırçalanan örneklere kıyasla daha iyi örtüldüğü belirtilmektedir. Kalsifikasyonlar sayesinde yüzeyde az miktarda porözite gözlenmektedir (Şekil 4-10 ve Şekil 4-11).



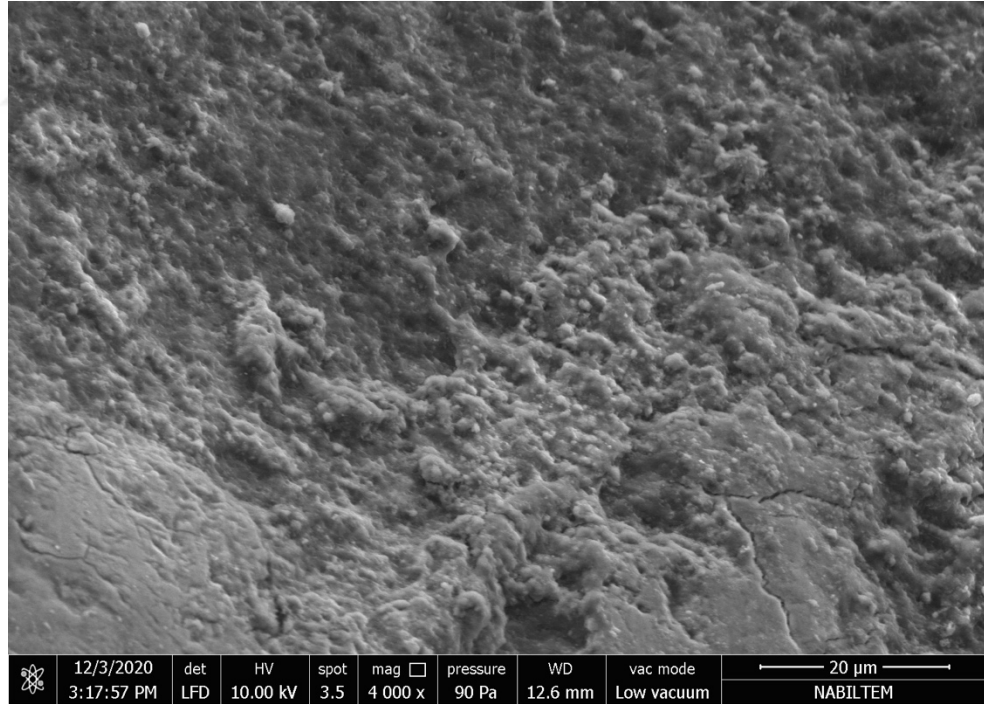
Şekil 4-1: Kontrol grubuna ait sağlam mine yapısının x1000 büyütmedeki SEM görüntüsü.



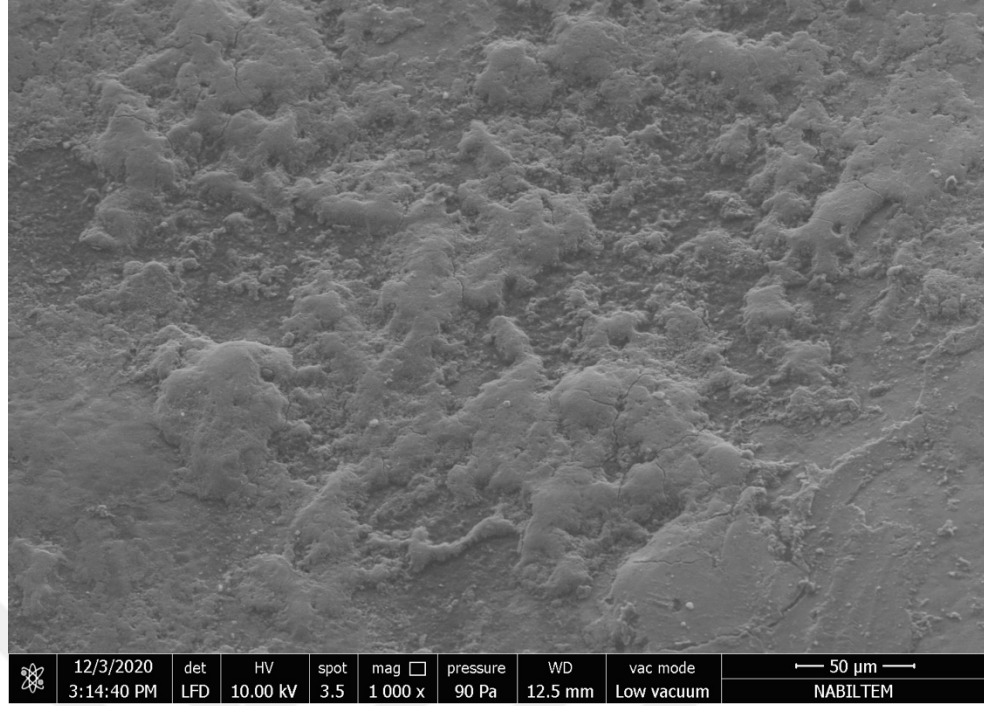
Şekil 4-2: Kontrol grubuna ait sağlam mine yapısının x4000 büyütmedeki SEM görüntüsü ve minedeki prizmaların anahtar deliğine benzer şeklindeki dizilimleri.



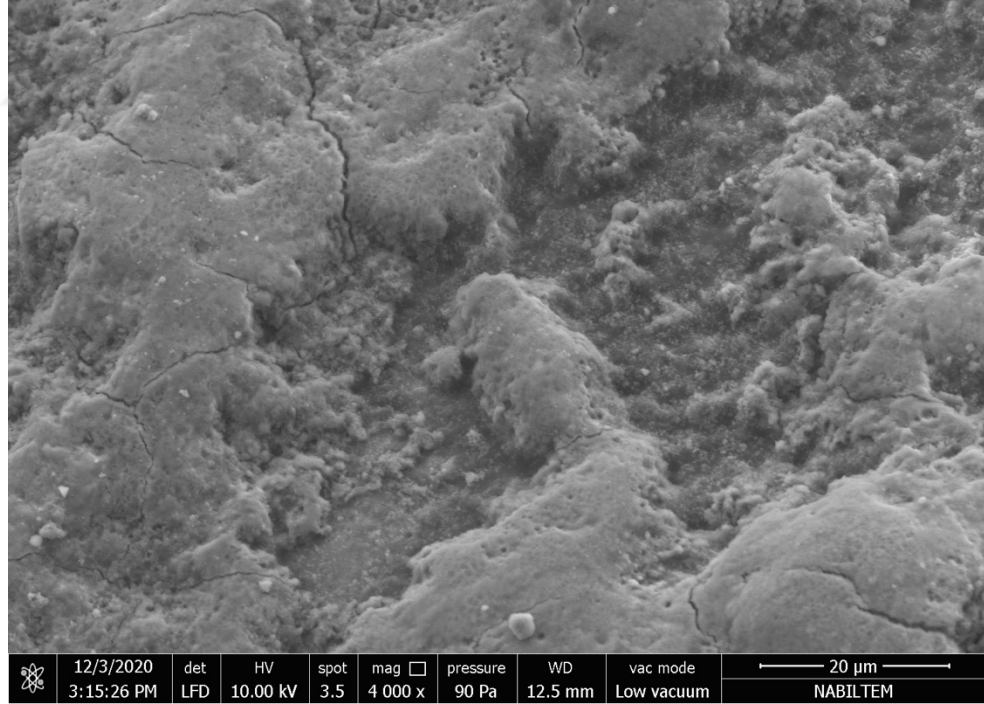
Şekil 4-3: Başlangıç yüzey çürüğünün x1000 büyütmedeki SEM görüntüsü. Yüzeyde oluşan heterojen çukurcukların izlenmesi.



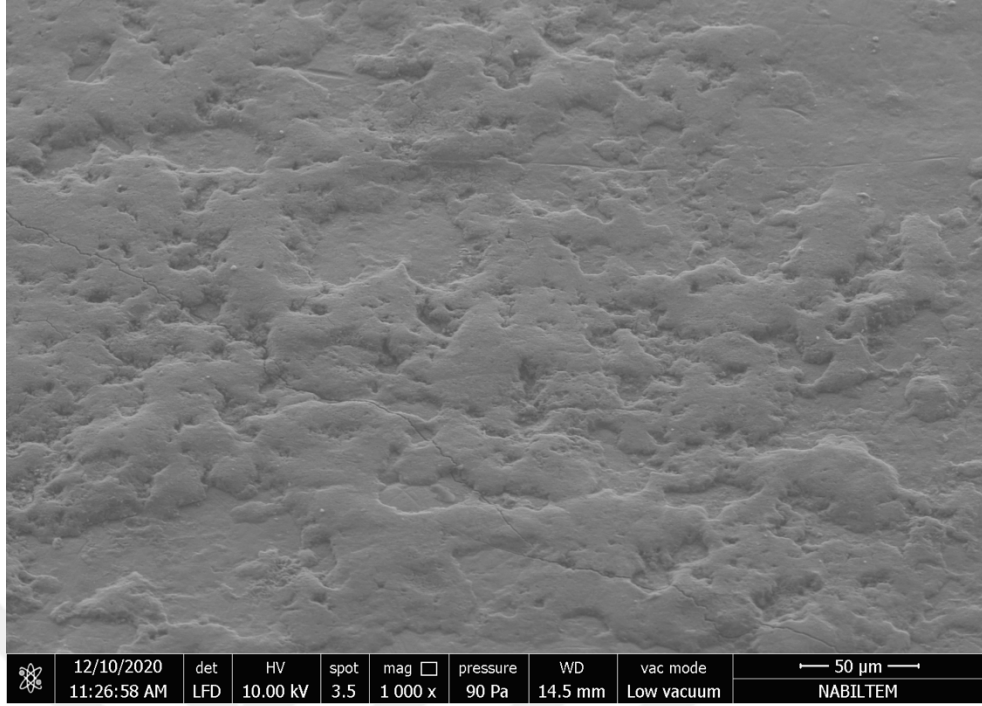
Şekil 4-4: Başlangıç yüzey çürüğünün x4000 büyütmede SEM görüntüsü. Mine prizmalarının anahtar deliği görüntüsünün kaybolması.



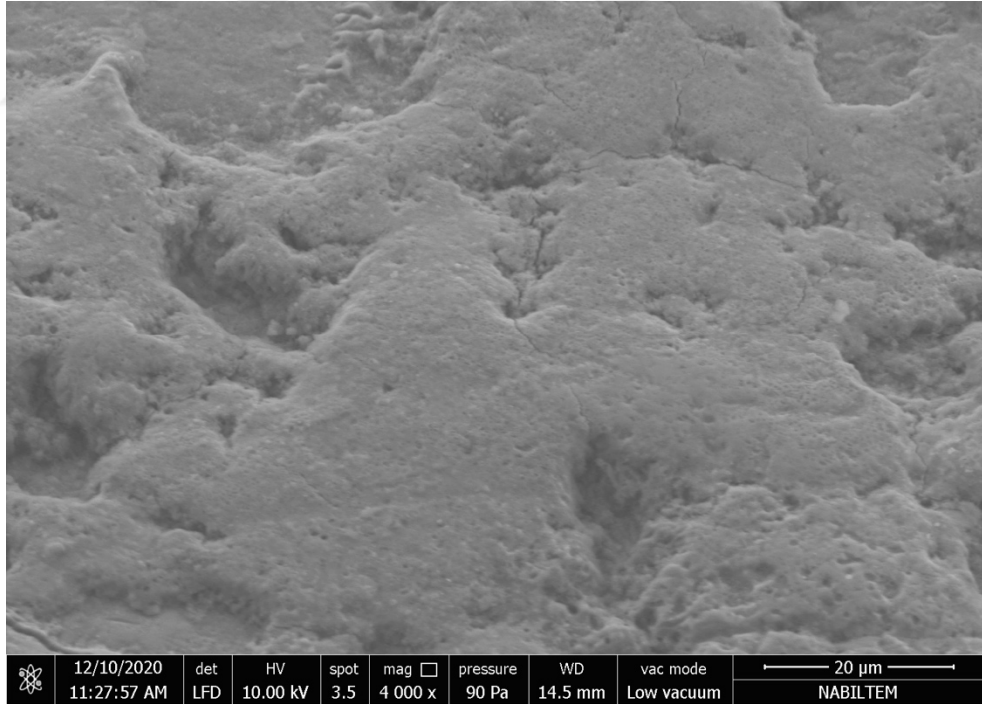
Şekil 4-5: Florür içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin yüzeyinde meydana gelen remineralizasyonun x1000 büyütmedeki SEM görüntüsü.



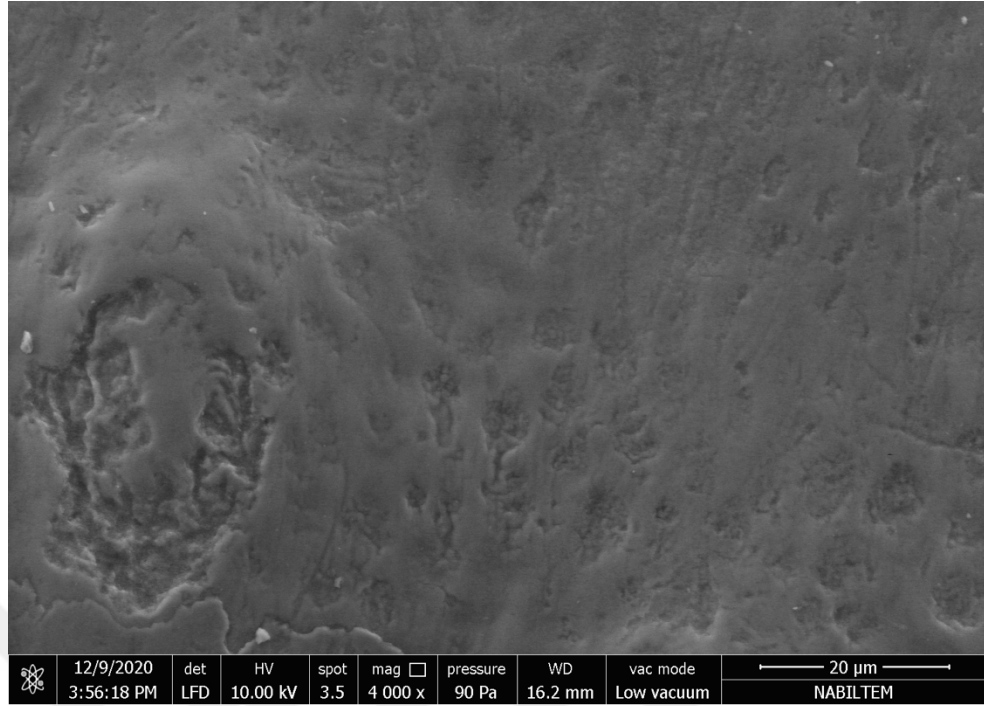
Şekil 4-6: Florür içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin yüzeyinde meydana gelen remineralizasyonun x4000 büyütmede SEM görüntüsü.



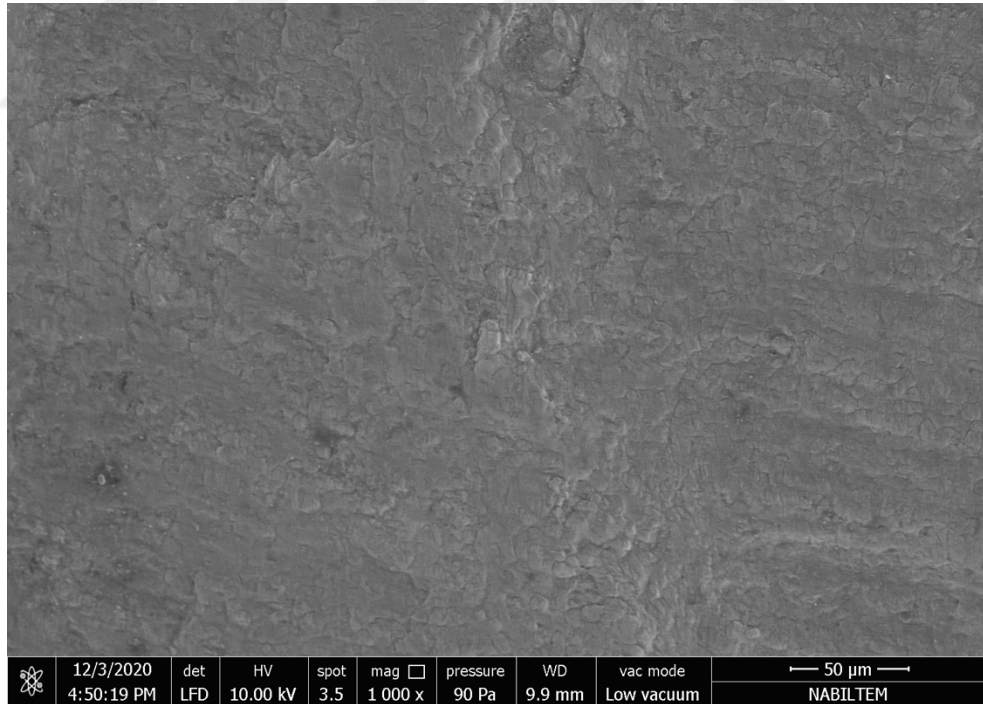
Şekil 4-7: nHA içerikli diş macunu ile fırçаланan örneklerin yüzeyinde meydana gelen remineralizasyonun x1000 büyütmede SEM görüntüsü.



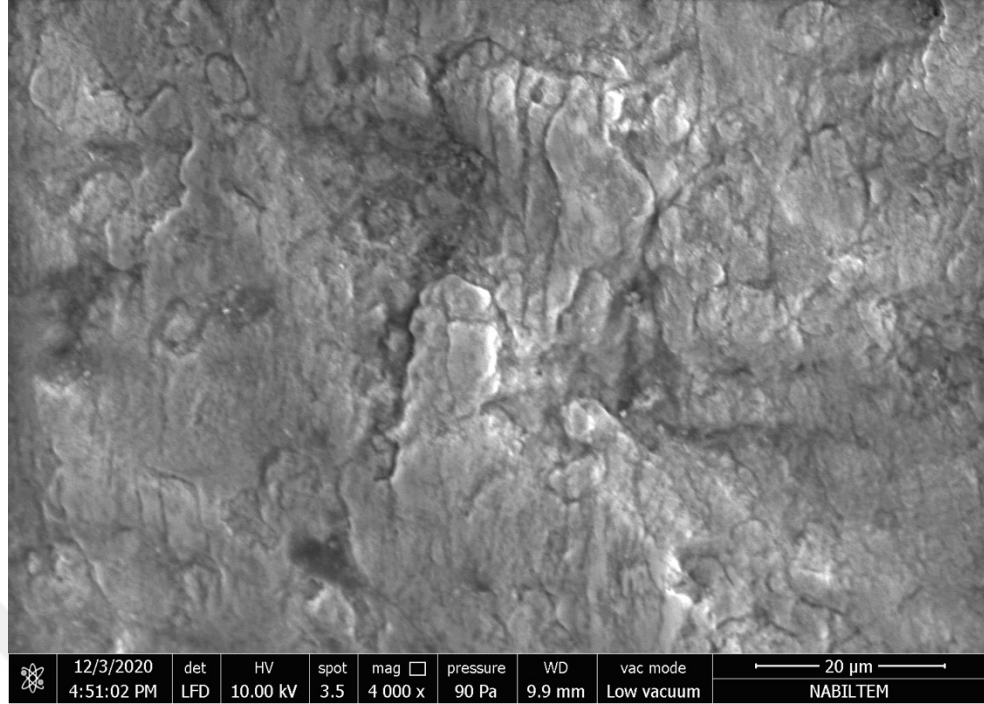
Şekil 4-8: nHA içerikli diş macunu ile fırçаланan örneklerin yüzeyinde meydana gelen remineralizasyonun x4000 büyütmede SEM görüntüsü.



Şekil 4-9: nHA içerikli diş macunu ile elde edilen remineralizasyonun sağlam minedeki anahtar deliği yapısına benzeyen görüntüsü, x4000 büyütme.



Şekil 4-10: CPP-ACP içerikli diş macunu ile fırçalanmış örneklerin remineralizasyonunda elde edilen homojen kalsifikasyonların görüntüsü, x1000 büyütme.

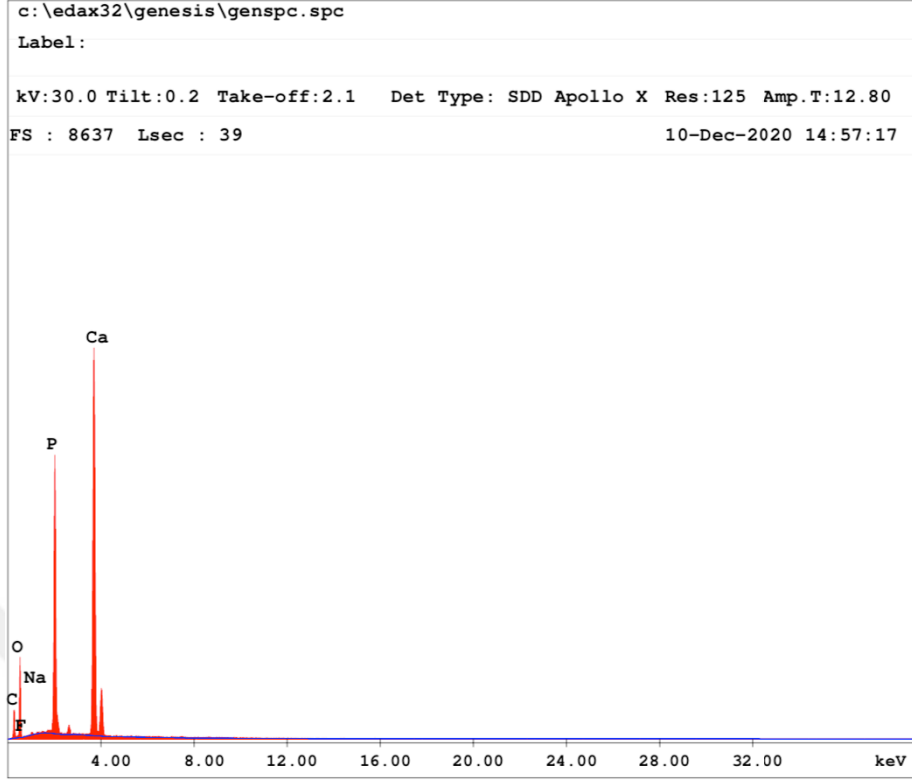


Şekil 4-11: CPP-ACP içerikli diş macunu ile fırçalanan örneklerin remineralizasyon görüntüsünün x4000 büyütmede görüntülenmesi.

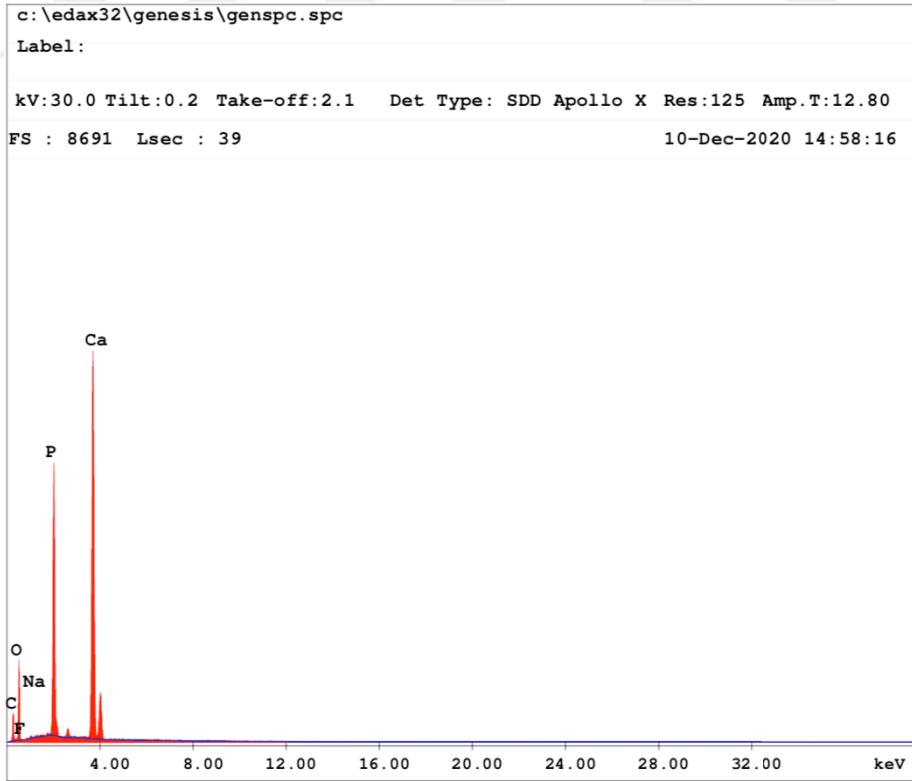
4.2. SEM/EDS İncelemelerine Ait Bulgular ve Bulguların İstatistiksel Değerlendirmeleri

Bu tez çalışmasında tüm yüzeylere ait element analizleri değerlendirilirken hem atomik (%at) hem de kütleli (%wt) incelemeler gerçekleştirilmiş, örneklerin yüzeyindeki Ca (Kalsiyum), P (Fosfor), F (Flor), Na (Sodyum), O (Oksijen) ve C (Karbon) elementlerinin dağılımları kaydedilmiştir. Element analizinde, elementlerin kolay adlandırılabilmesi için bu elementler tercih edilmiştir. İstatistiksel analizlerde ise yüzeydeki Ca, P, F elementlerinin %at ve %wt değerleri karşılaştırılmış; Ca/P oranı %at ve %wt olarak değerlendirilmiştir.

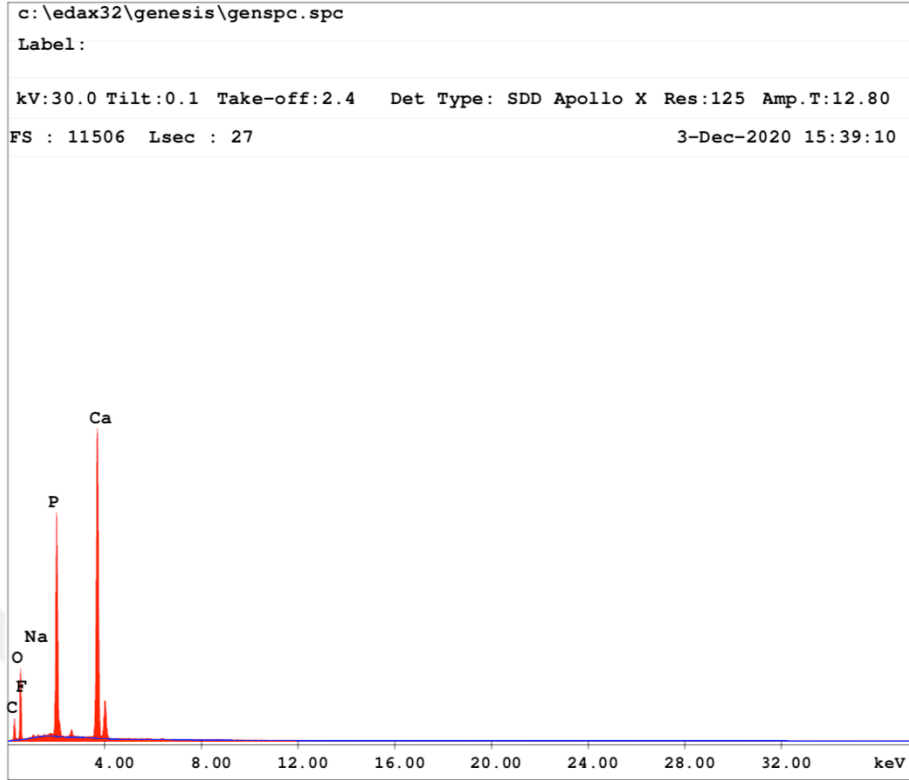
Her bir yüzey için SEM/EDS analiz spektrumları yüzeyde ikişer kez tarama yapılarak elde edilmiştir. Elementlerin istatistiksel analizlerinde bu spektrum değerlerinin ortalamaları kullanılmıştır. Kontrol yüzeylerine ait spektrumlar Şekil 4-12 ve Şekil 4-13'te; demineralizasyon yüzeylerine asit spektrumlar Şekil 4-14 ve Şekil 4-15'te; flor grubuna ait remineralizasyon spektrumları Şekil 4-16 ve Şekil 4-17'de; nHA grubuna ait remineralizasyon spektrumları Şekil 4-18 ve Şekil 4-19'da; CPP-ACP grubuna ait remineralizasyon spektrumları ise Şekil 4-20 ve Şekil 4-21'de verilmiştir.



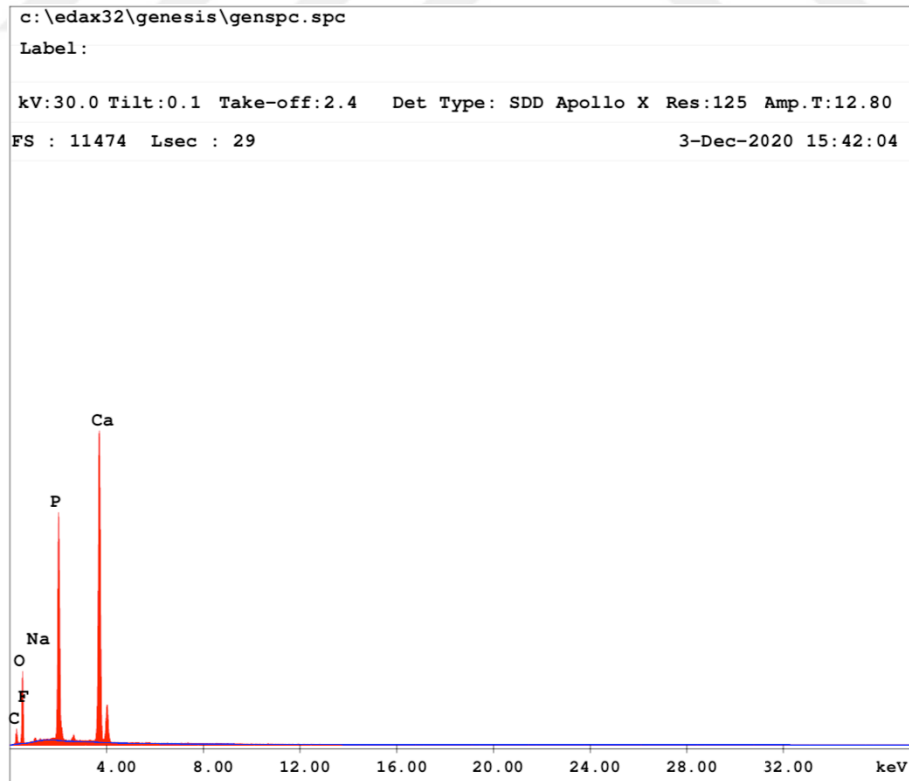
Şekil 4-12: Kontrol yüzeylerine ait yüzey spektrumu, ilk tarama.



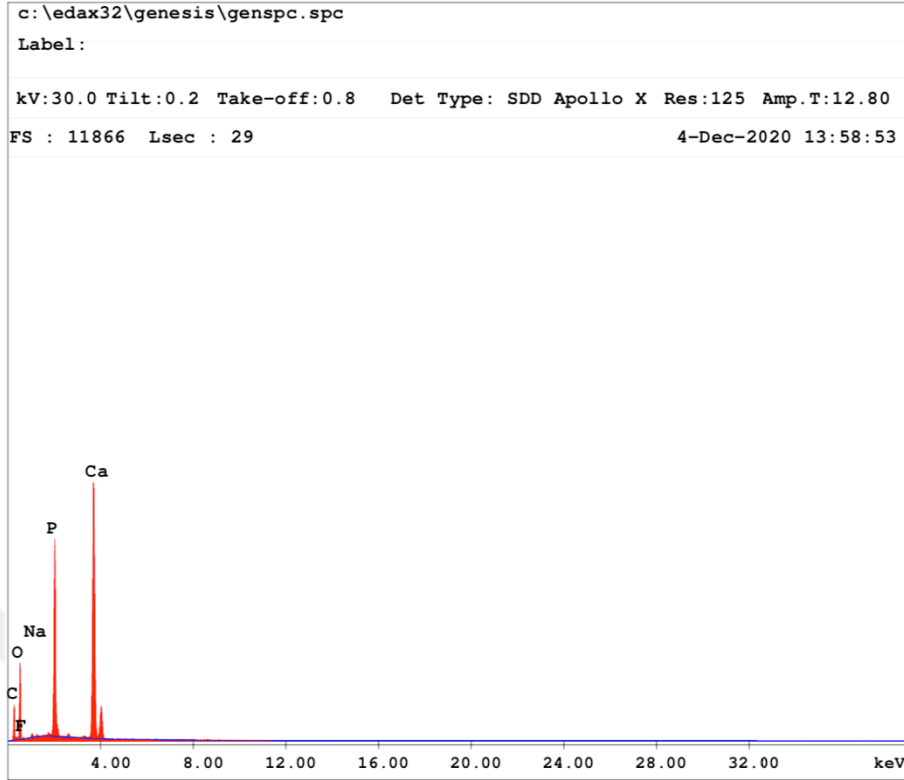
Şekil 4-13: Kontrol yüzeylerine ait yüzey spektrumu, ikinci tarama.



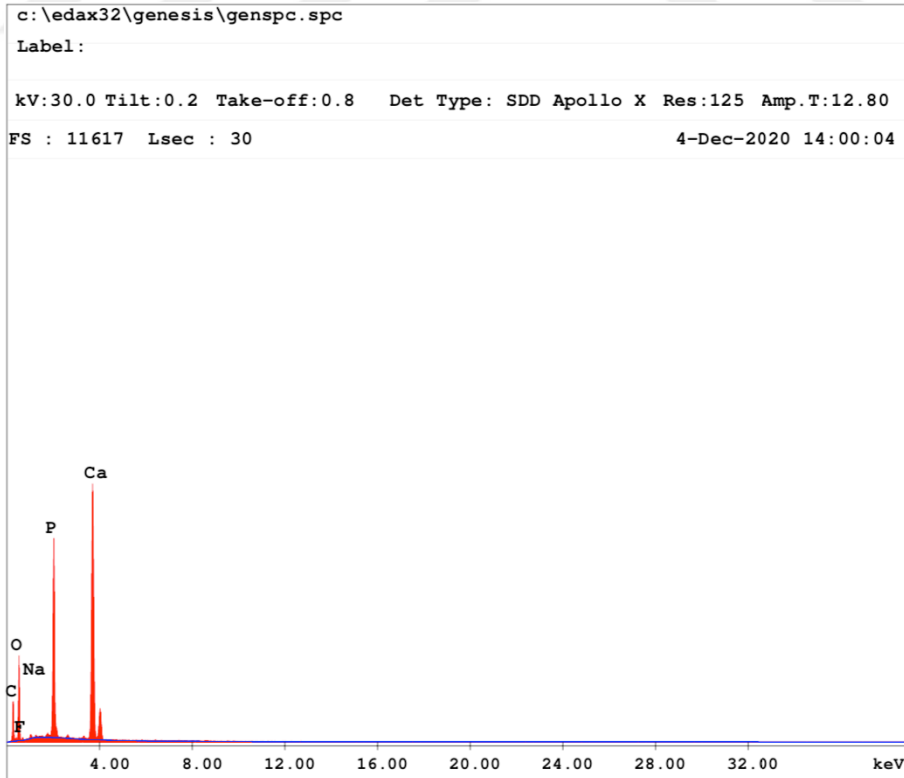
Şekil 4-14: Başlangıç çürüğü elde edilen demineralizasyon yüzeyine ait element spektrumunun ilk taraması.



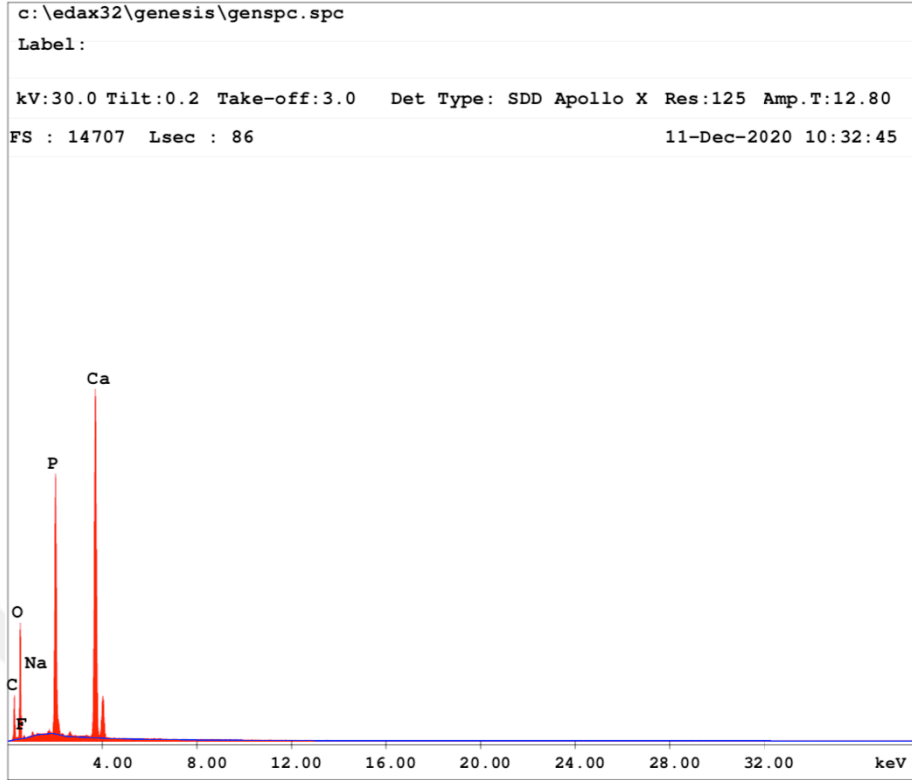
Şekil 4-15: Başlangıç çürüğü elde edilen demineralizasyon yüzeyine ait element spektrumunun ikinci taraması.



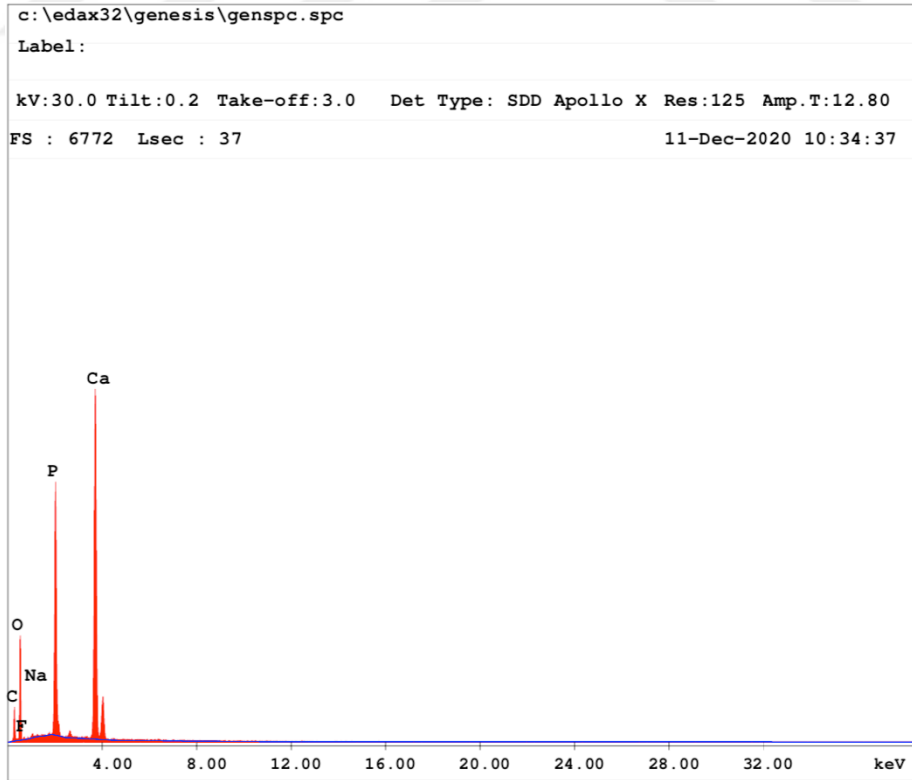
Şekil 4-16: Flor grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ilk taraması.



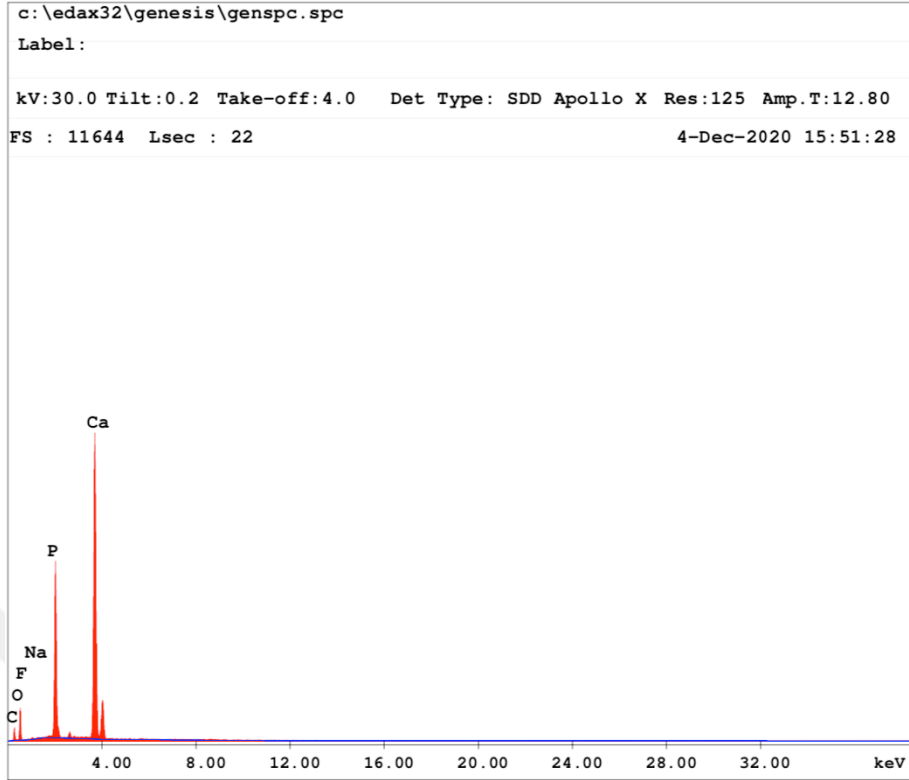
Şekil 4-17: Flor grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ikinci taraması.



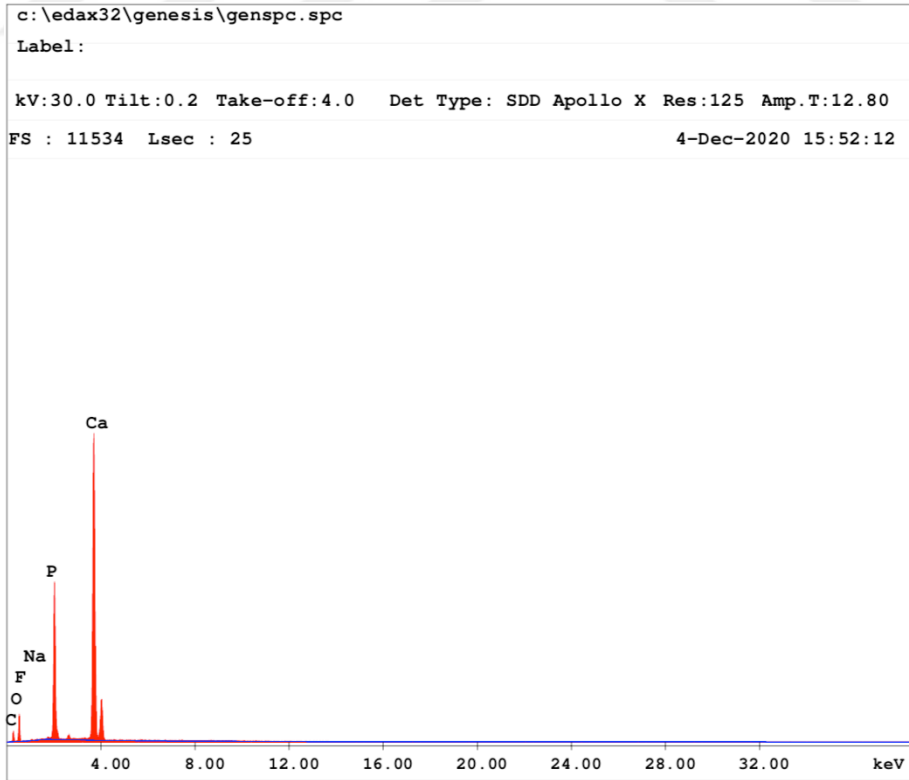
Şekil 4-18: nHA grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ilk taraması.



Şekil 4-19: nHA grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ikinci taraması.



Şekil 4-20: CPP-ACP grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ilk taraması.



Şekil 4-21: CPP-ACP grubuna ait remineralizasyon yüzeyinin element spektrumunun ikinci taraması.

Tüm örneklerdeki kontrol yüzeylerinin Ca, P, F ve Ca/P değerlerinin %at ve %wt değerleri Tablo 4-1’de gösterilmektedir.

Tablo 4-1: Sağlam mine yüzeylerine ait element analizleri.

		CPP-ACP			nHA			Flor		
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan
Kontrol	Ca %wt	11,09	±3,80	10,43	10,39	±2,10	11,11	12,87	±2,77	13,52
	Ca %at	4,66	±1,75	4,27	4,37	±0,96	4,70	5,71	±1,41	6,16
	P %wt	13,04	±2,68	13,80	14,14	±1,68	14,71	16,19	±1,98	16,72
	P %at	7,07	±1,71	7,51	7,71	±1,11	8,08	9,13	±1,42	9,39
	F %wt	0,48	±0,39	0,40	0,41	±0,28	0,37	0,30	±0,17	0,29
	F %at	0,41	±0,32	0,36	0,36	±0,24	0,33	0,27	±0,16	0,26
	Ca/P %wt	0,84	±0,17	0,79	0,73	±0,09	0,73	0,79	±0,11	0,78
	Ca/P %at	0,65	±0,13	0,61	0,56	±0,07	0,57	0,62	±0,08	0,63

Tüm örneklerdeki demineralizasyon yüzeylerine ait Ca, P, F ve Ca/P değerlerinin %at ve %wt değerleri Tablo 4-2’de gösterilmektedir.

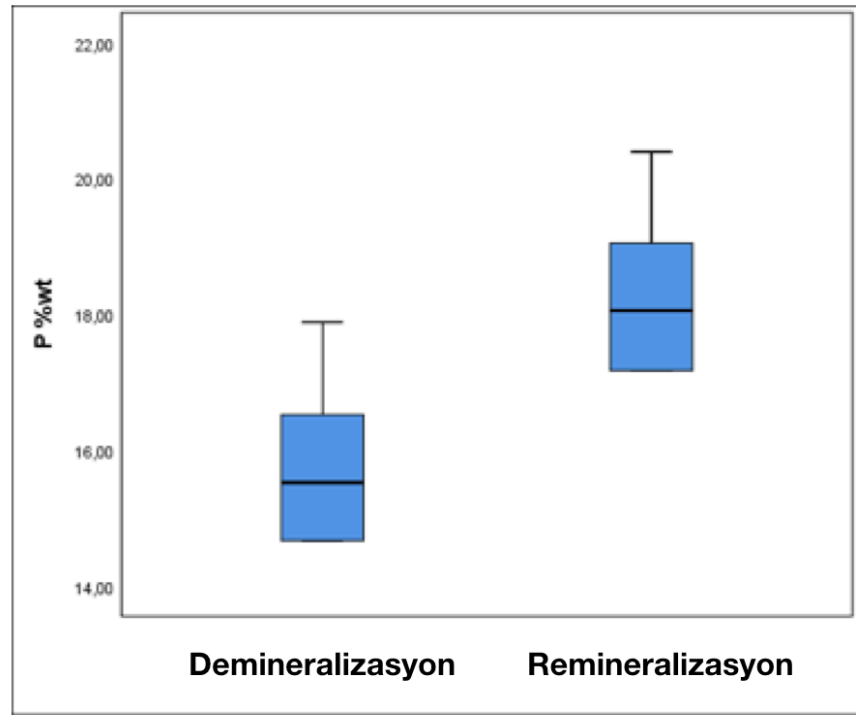
Tablo 4-2: Başlangıç mine çürükleri oluşturulmuş demineralizasyon yüzeylerine ait element analizleri.

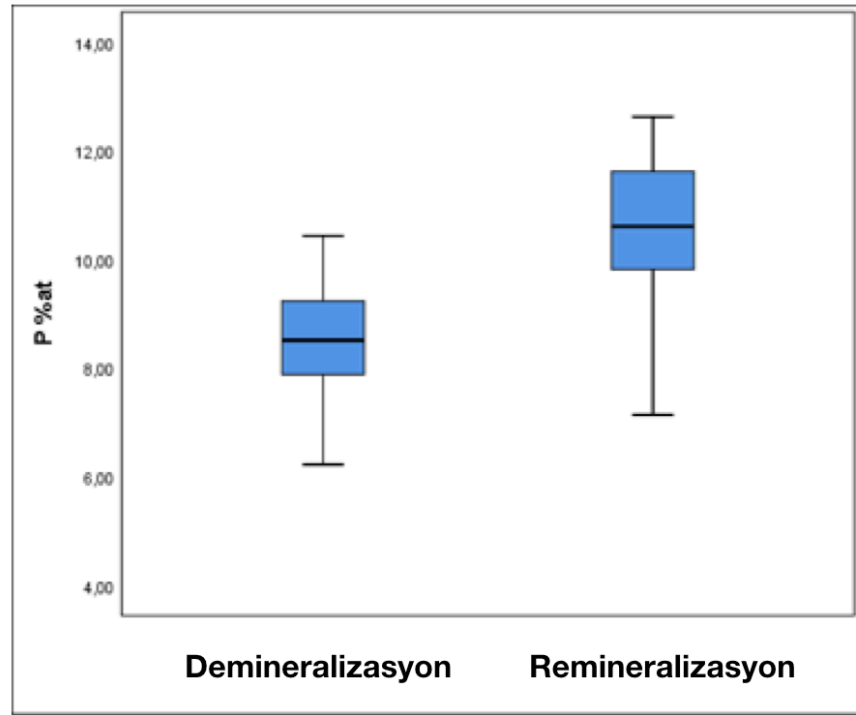
		CPP-ACP			nHA			Flor		
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan
Demineralizasyon	Ca %wt	10,09	±3,56	9,48	10,29	±3,33	11,22	12,14	±2,82	12,55
	Ca %at	4,17	±1,59	3,87	4,33	±1,56	4,80	5,18	±1,35	5,40
	P %wt	12,30	±2,16	12,50	13,61	±2,97	14,33	15,00	±2,32	15,53
	P %at	6,57	±1,32	6,75	7,38	±1,96	7,78	8,26	±1,58	8,52
	F %wt	0,48	±0,46	0,41	0,33	±0,21	0,28	0,24	±0,12	0,24
	F %at	0,41	±0,40	0,36	0,29	±0,17	0,24	0,21	±0,11	0,21
	Ca/P %wt	0,80	±0,17	0,76	0,74	±0,12	0,73	0,80	±0,09	0,82
	Ca/P %at	0,62	±0,13	0,59	0,57	±0,09	0,56	0,62	±0,07	0,64

Flor grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeyleri arasındaki Ca, P, F ve Ca/P değerlerinin %wt ve %at değerleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Buna göre Flor grubuna ait remineralizasyon değerlendirmelerinde P %wt ve P %at değerlerinde demineralizasyon yüzeyine göre anlamlı farklılık olduğu ve değerlerin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-3, Şekil 4-22, Şekil 4-23).

Tablo 4-3: Flor grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon değerleri (p<0,05).

Flor	Demineralizasyon			Remineralizasyon			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ca %wt	12,14	±2,82	12,55	14,25	±3,68	14,32	0,174
Ca %at	5,18	±1,35	5,40	6,50	±1,94	6,52	0,076
P %wt	15,00	±2,32	15,53	17,55	±2,49	18,06	0,019
P %at	8,26	±1,58	8,52	10,30	±1,91	10,61	0,016
F %wt	0,24	±0,12	0,24	0,48	±0,45	0,31	0,186
F %at	0,21	±0,11	0,21	0,45	±0,39	0,30	0,058
Ca/P %wt	0,80	±0,09	0,82	0,80	±0,11	0,79	1,000
Ca/P %at	0,62	±0,07	0,64	0,62	±0,08	0,61	1,000

**Şekil 4-22: Flor grubundaki P %wt değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.**



Şekil 4-23: Flor grubundaki P %at değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.

nHA grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeyleri arasındaki Ca, P, F ve Ca/P değerlerinin %wt ve %at değerleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Buna göre nHAgubuna ait remineralizasyon değerlendirmelerinde iki yüzey arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4-4).

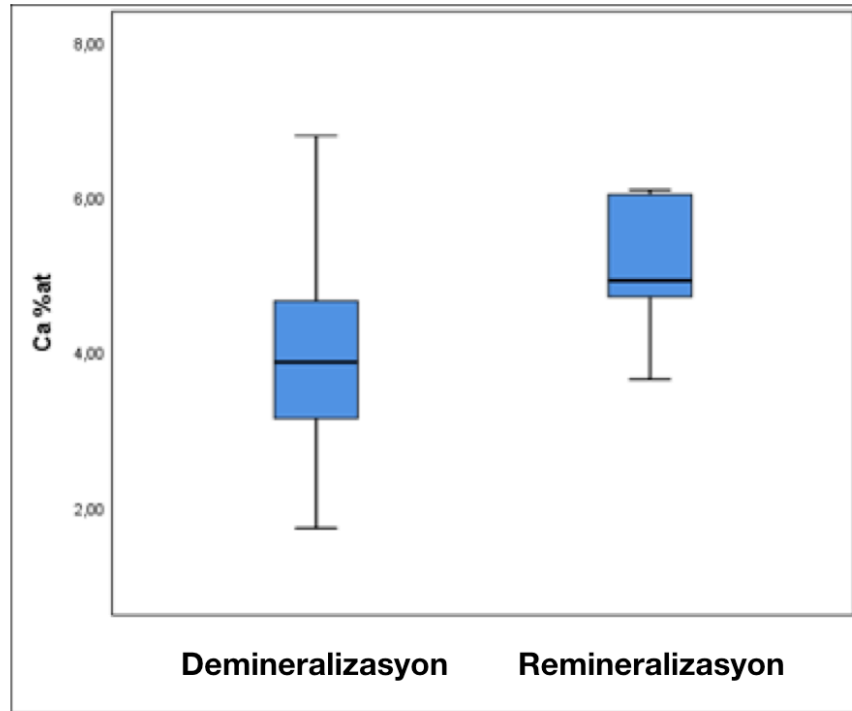
Tablo 4-4: nHA grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeylerinde element analizlerinin karşılaştırılması.

nHA	Demineralizasyon			Remineralizasyon			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ca %wt	10,29	±3,33	11,22	11,90	±2,95	11,53	0,406
Ca %at	4,33	±1,56	4,80	5,22	±1,49	5,04	0,326
P %wt	13,61	±2,97	14,33	15,74	±1,93	15,93	0,112
P %at	7,38	±1,96	7,78	8,90	±1,39	8,95	0,131
F %wt	0,33	±0,21	0,28	0,37	±0,36	0,29	0,910
F %at	0,29	±0,17	0,24	0,34	±0,32	0,26	0,940
Ca/P %wt	0,74	±0,12	0,73	0,75	±0,09	0,72	1,000
Ca/P %at	0,57	±0,09	0,56	0,58	±0,07	0,56	1,000

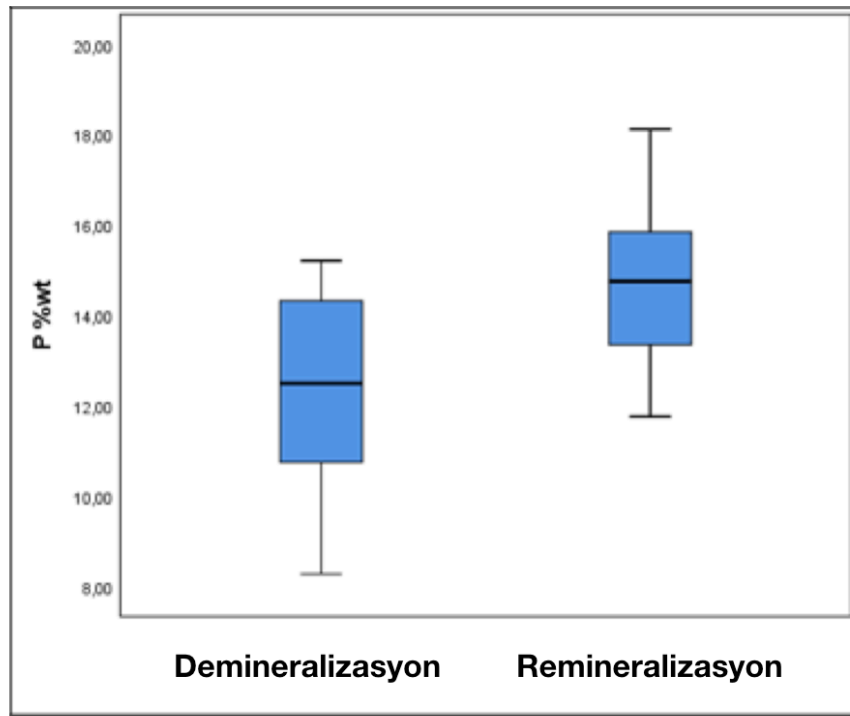
CPP-ACP grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeyleri arasındaki Ca, P, F ve Ca/P değerlerinin %wt ve %at değerleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Buna göre $p < 0,05$ kabul edildiğinde Ca %at, P %wt ve P %at değerleri remineralizasyon yüzeylerinde demineralizasyon yüzeylerine göre anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4-5, Şekil 4-24, Şekil 4-25, Şekil 4-26).

Tablo 4-5: CPP-ACP grubuna ait demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeylerinde element analizlerinin karşılaştırılması ($p < 0,05$).

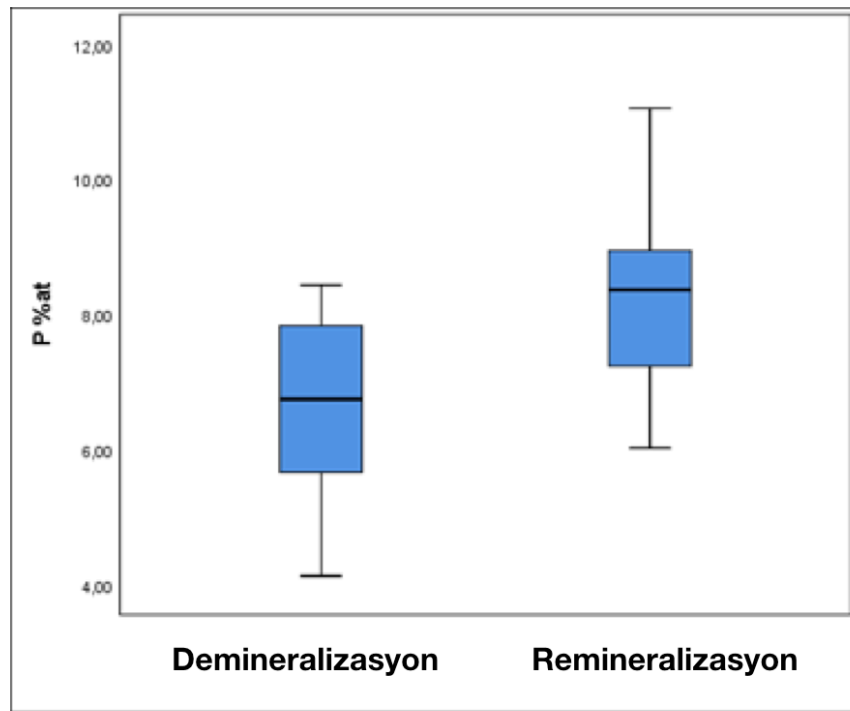
CPP-ACP	Demineralizasyon			Remineralizasyon			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ca %wt	10,09	$\pm 3,56$	9,48	12,69	$\pm 3,46$	11,72	0,059
Ca %at	4,17	$\pm 1,59$	3,87	5,55	$\pm 1,79$	4,92	0,049
P %wt	12,30	$\pm 2,16$	12,50	14,70	$\pm 2,08$	14,76	0,034
P %at	6,57	$\pm 1,32$	6,75	8,29	$\pm 1,53$	8,37	0,019
F %wt	0,48	$\pm 0,46$	0,41	0,42	$\pm 0,35$	0,31	1,000
F %at	0,41	$\pm 0,40$	0,36	0,38	$\pm 0,32$	0,27	0,820
Ca/P %wt	0,80	$\pm 0,17$	0,76	0,86	$\pm 0,16$	0,81	0,364
Ca/P %at	0,62	$\pm 0,13$	0,59	0,67	$\pm 0,13$	0,63	0,364



Şekil 4-24: CPP-ACP grubundaki Ca %at değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.



Şekil 4-25: CPP-ACP grubundaki P %wt değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.



Şekil 4-26: CPP-ACP grubundaki P %at değerlerinin remineralizasyon yüzeylerinde daha yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.

Flor grubuna ait remineralizasyon yüzeylerinin Ca, P, F ve Ca/P değerleri ve kontrol grubunun Ca, P, F ve Ca/P değerleri %wt ve %at olarak karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4-6).

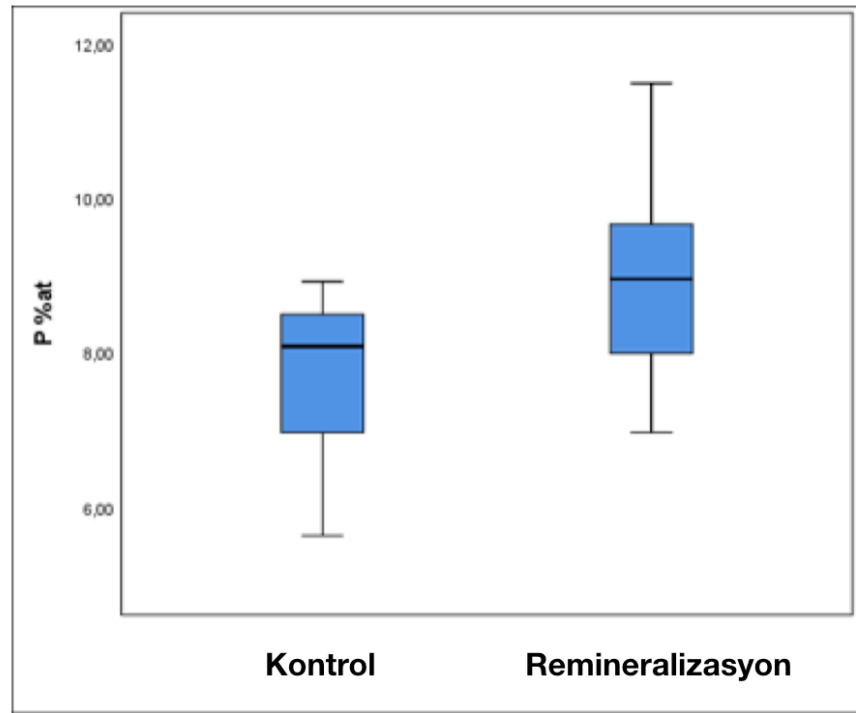
Tablo 4-6: Flor grubunun remineralizasyon değerlerinin sağlam mine yüzey değerleri ile karşılaştırılması.

Flor	Kontrol			Remineralizasyon			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ca %wt	12,87	±2,77	13,52	14,25	±3,68	14,32	0,450
Ca %at	5,71	±1,41	6,16	6,50	±1,94	6,52	0,290
P %wt	16,19	±1,98	16,72	17,55	±2,49	18,06	0,070
P %at	9,13	±1,42	9,39	10,30	±1,91	10,61	0,059
F %wt	0,30	±0,17	0,29	0,48	±0,45	0,31	0,449
F %at	0,27	±0,16	0,26	0,45	±0,39	0,30	0,472
Ca/P %wt	0,79	±0,11	0,78	0,80	±0,11	0,79	0,821
Ca/P %at	0,62	±0,08	0,63	0,62	±0,08	0,61	0,940

nHA grubuna ait remineralizasyon yüzeylerinin Ca, P, F ve Ca/P değerleri ve kontrol grubunun Ca, P, F ve Ca/P değerleri %wt ve %at olarak karşılaştırılmıştır ve nHA grubunda kontrol ve remineralizasyon yüzeyleri arasında P %at değerinin remineralizasyon yüzeylerinde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4-7, Şekil 4-27).

Tablo 4-7: nHA grubunun remineralizasyon değerlerinin sağlam mine yüzey değerleri ile karşılaştırılması. P %at değerinin anlamlı farklılık göstermesi (p<0,05).

nHA	Kontrol			Remineralizasyon			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ca %wt	10,39	±2,10	11,11	11,90	±2,95	11,53	0,364
Ca %at	4,37	±0,96	4,70	5,22	±1,49	5,04	0,151
P %wt	14,14	±1,68	14,71	15,74	±1,93	15,93	0,082
P %at	7,71	±1,11	8,08	8,90	±1,39	8,95	0,049
F %wt	0,41	±0,28	0,37	0,37	±0,36	0,29	0,405
F %at	0,36	±0,24	0,33	0,34	±0,32	0,26	0,545
Ca/P %wt	0,73	±0,09	0,73	0,75	±0,09	0,72	0,821
Ca/P %at	0,56	±0,07	0,57	0,58	±0,07	0,56	0,880



Şekil 4-27: nHA grubuna ait remineralizasyon P %at değerlerinin sağlam mine yüzeyine ait değerlerden anlamlı olarak yüksek bulunmasının grafikte gösterimi.

CPP-ACP grubuna ait remineralizasyon yüzeylerinin Ca, P, F ve Ca/P değerleri ve kontrol grubunun Ca, P, F ve Ca/P değerleri %wt ve %at olarak karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: CPP-ACP grubunun remineralizasyon değerlerinin sağlam mine yüzey değerleri ile karşılaştırılması.

CPP-ACP	Kontrol			Remineralizasyon			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Ca %wt	11,09	±3,80	10,43	12,69	±3,46	11,72	0,199
Ca %at	4,66	±1,75	4,27	5,55	±1,79	4,92	0,199
P %wt	13,04	±2,68	13,80	14,70	±2,08	14,76	0,151
P %at	7,07	±1,71	7,51	8,29	±1,53	8,37	0,131
F %wt	0,48	±0,39	0,40	0,42	±0,35	0,31	0,791
F %at	0,41	±0,32	0,36	0,38	±0,32	0,27	0,820
Ca/P %wt	0,84	±0,17	0,79	0,86	±0,16	0,81	0,545
Ca/P %at	0,65	±0,13	0,61	0,67	±0,13	0,63	0,545

Çalışmada incelenen diş macunlarının remineralizasyon değerleri ikili gruplar şeklinde karşılaştırıldığında Flor grubunun remineralizasyon P %wt ve P %at değerlerinin nHA grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: nHA ve Flor gruplarının remineralizasyon değerlerinin karşılaştırılması.

		nHA			Flor			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Remineralizasyon	Ca %wt	11,90	±2,95	11,53	14,25	±3,68	14,32	0,131
	Ca %at	5,22	±1,49	5,04	6,50	±1,94	6,52	0,096
	P %wt	15,74	±1,93	15,93	17,55	±2,49	18,06	0,041
	P %at	8,90	±1,39	8,95	10,30	±1,91	10,61	0,045
	F %wt	0,37	±0,36	0,29	0,48	±0,45	0,31	0,520
	F %at	0,34	±0,32	0,26	0,45	±0,39	0,30	0,384
	Ca/P %wt	0,75	±0,09	0,72	0,80	±0,11	0,79	0,257
	Ca/P %at	0,58	±0,07	0,56	0,62	±0,08	0,61	0,257

nHA ve CPP-ACP grupları karşılaştırıldığında remineralizasyon yüzeylerinde Ca, P, F ve Ca/P %at ve %wt değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: CPP-ACP ve nHA gruplarının remineralizasyon değerlerinin karşılaştırılması.

		CPP-ACP			nHA			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Remineralizasyon	Ca %wt	12,69	±3,46	11,72	11,90	±2,95	11,53	0,597
	Ca %at	5,55	±1,79	4,92	5,22	±1,49	5,04	0,791
	P %wt	14,70	±2,08	14,76	15,74	±1,93	15,93	0,290
	P %at	8,29	±1,53	8,37	8,90	±1,39	8,95	0,326
	F %wt	0,42	±0,35	0,31	0,37	±0,36	0,29	0,791
	F %at	0,38	±0,32	0,27	0,34	±0,32	0,26	0,850
	Ca/P %wt	0,86	±0,16	0,81	0,75	±0,09	0,72	0,112
	Ca/P %at	0,67	±0,13	0,63	0,58	±0,07	0,56	0,112

Flor ve CPP-ACP gruplarının remineralizasyon yüzeylerinde Ca, P, F ve Ca/P %at ve %wt değerleri karşılaştırıldığında Flor grubuna ait P %wt ve P %at değerlerinin CPP-ACP grubuna oranla anlamlı derece yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.11).

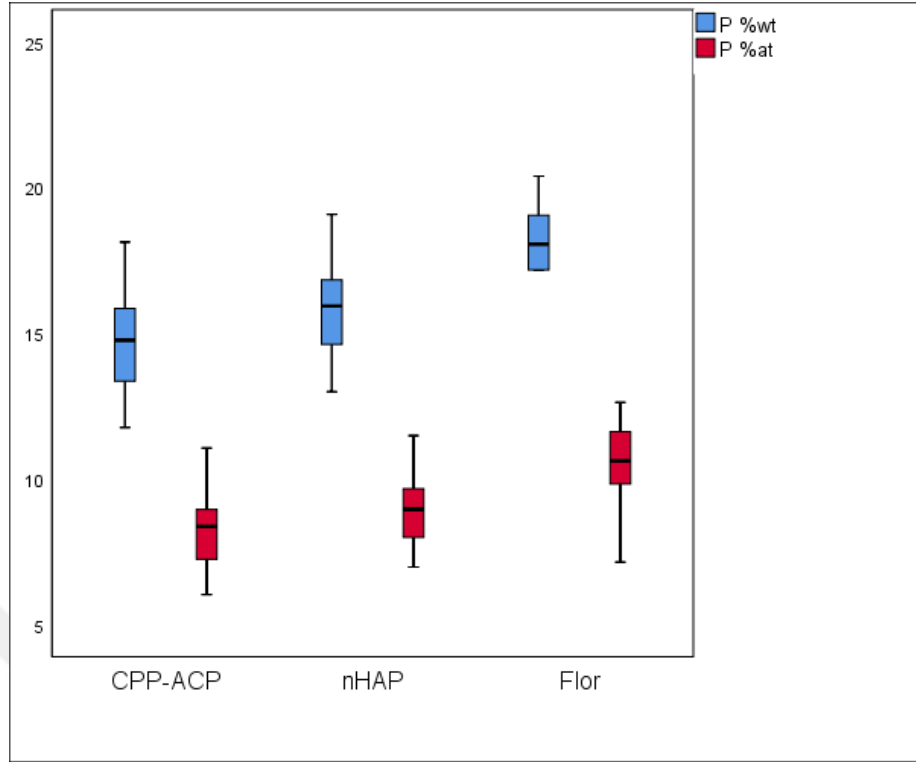
Tablo 4-11: CPP-ACP ve Flor gruplarının remineralizasyon değerlerinin karşılaştırılması.

		CPP-ACP			Flor			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Remineralizasyon	Ca %wt	12,69	±3,46	11,72	14,25	±3,68	14,32	0,131
	Ca %at	5,55	±1,79	4,92	6,50	±1,94	6,52	0,131
	P %wt	14,70	±2,08	14,76	17,55	±2,49	18,06	0,019
	P %at	8,29	±1,53	8,37	10,30	±1,91	10,61	0,028
	F %wt	0,42	±0,35	0,31	0,48	±0,45	0,31	0,705
	F %at	0,38	±0,32	0,27	0,45	±0,39	0,30	0,570
	Ca/P %wt	0,86	±0,16	0,81	0,80	±0,11	0,79	0,364
	Ca/P %at	0,67	±0,13	0,63	0,62	±0,08	0,61	0,364

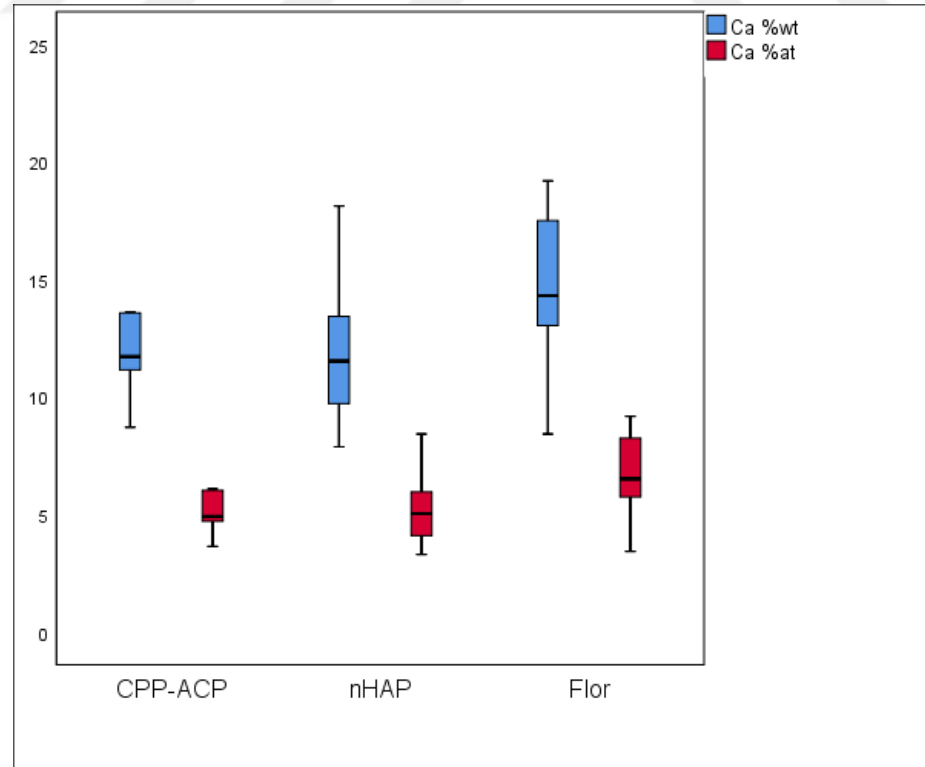
Tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, Flor grubuna ait remineralizasyon P %wt ve P %at değerlerinin, diğer iki gruba oranla anlamlı derece yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4-12).

Tablo 4-12: Tüm grupların birbirleri ile remineralizasyon yüzey değerleri açısından karşılaştırılması.

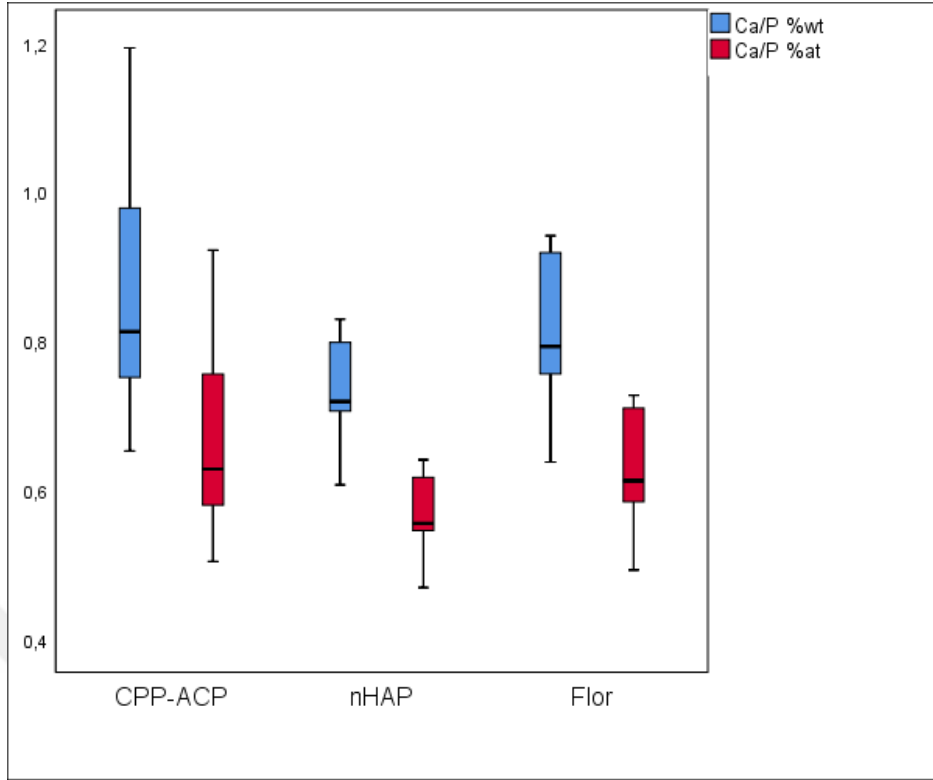
		CPP-ACP			nHA			Flor			p
		Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Remineralizasyon	Ca %wt	12,69	±3,46	11,72	11,90	±2,95	11,53	14,25	±3,68	14,32	0,200
	Ca %at	5,55	±1,79	4,92	5,22	±1,49	5,04	6,50	±1,94	6,52	0,177
	P %wt	14,70	±2,08	14,76	15,74	±1,93	15,93	17,55	±2,49	18,06	0,028
	P %at	8,29	±1,53	8,37	8,90	±1,39	8,95	10,30	±1,91	10,61	0,039
	F %wt	0,42	±0,35	0,31	0,37	±0,36	0,29	0,48	±0,45	0,31	0,809
	F %at	0,38	±0,32	0,27	0,34	±0,32	0,26	0,45	±0,39	0,30	0,686
	Ca/P %wt	0,86	±0,16	0,81	0,75	±0,09	0,72	0,80	±0,11	0,79	0,213
	Ca/P %at	0,67	±0,13	0,63	0,58	±0,07	0,56	0,62	±0,08	0,61	0,213



Şekil 4-28: Tüm gruplar arasında remineralizasyon yüzeyine ait P %at ve %wt değerlerinin grafikte gösterilmesi.



Şekil 4-29: Tüm gruplar arasında remineralizasyon yüzeyine ait Ca %at ve %wt değerlerinin grafikte gösterilmesi.



Şekil 4-30: Tüm gruplar arasında remineralizasyon yüzeyine ait Ca/P %at ve %wt değerlerinin grafikte gösterilmesi.

5. TARTIŞMA

Başlangıç çürükleri ve tedavisi hakkında çok fazla araştırma yapılmasına rağmen diş çürükleri günümüzde halen en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri olmaktadır^{35,37,359}. Koruyucu diş hekimliği, çürüklerin başlamadan tespiti ve tedavisi temelinde gelişmektedir. Geleneksel çürük tedavi süreçlerindeki dental materyal kaybının doldurulması prensibinin yerini koruyucu uygulamalardaki yüzey bozulması gerçekleşmeden mineralizasyonun artırılması sağlanarak tedavi eden non-invaziv yaklaşımlar almaktadır¹⁰⁴. Genç sürekli ve süt dişlerindeki mine dokusunun mineral yapısındaki farklılıklar ve inorganik yapının daha az olması, çürüklerin ilerlemesinin hızlanmasında kolaylaştırıcı faktör olmaktadır ve bu noktada koruyucu uygulamaların değeri artmaktadır⁵.

Diş çürüklerinin dinamik yapısı birbirini sürekli takip eden demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinden oluşmaktadır. Yeterli süre devam eden demineralizasyon süreci sonucunda ise belirli anatomik bölgelerde başlangıç çürükleri izlenmektedir. Çürük oluşumunun önlenmesi, lezyonların gelişimini etkileyen patolojik ve koruyucu faktörlerin dengelenmesi ile sağlanmaktadır. Koruyucu faktörler, çürük lezyonunun durmasını sağlayarak remineralizasyonu desteklemektedir⁵⁰. Çürüğün ilk safhası olarak kabul edilen başlangıç çürüklerinde, en dıştaki yüzeyel tabakanın bozulmamış olması non-invaziv tedavilerin uygulanmasına olanak sağlamaktadır^{105,106}.

Diş çürüklerinin tedavisinin dünya çapında ekonomik boyutlarının düşünülmesi, ağız sağlığı hastalıklarının maliyetine ilişkin güvenilir halk sağlığı kararlarına ulaşmada sağlık otoritelerine hizmet edecektir³⁶⁰. Ağız hastalıklarının bir çok genel sağlık sorunu ile ilişkilerinin kanıtlaması sonucu ağız sağlığının geliştirilmesi, genel sağlığın iyileştirilmesinde önemli bir rol almaktadır. Ağız hastalıklarının dünya genelinde 3,58 milyar insanı etkilediği ve sürekli dişlerdeki çürüklerin bu hastalıkların başında yer aldığı; 486 milyon çocuğun ise süt dişlerindeki çürüklerden etkilendiği bildirilmektedir³³. Sorunun boyutu da göz önüne alındığında diş çürüklerinin tedavisi birçok ülkenin sağlık hizmeti bütçelerinin büyük bölümünü kapsamaktadır. Kolombiya’da gerçekleştirilen bir çalışmada 2011 yılına ait dental tedavilerin ekonomik etkisi hesaplanmış ve her bir vatandaş için yaklaşık 1,46 Amerikan doları harcandığı anlaşılmıştır. Bu maliyetin ve diş çürüğü yaygınlığının azaltılması için uygun maliyetli ağız sağlığı politikaları hazırlanması gerekmektedir³⁶¹. Çocuklardaki dental giderlerin tahmin edilebilmesi için

Tıbbi Harcamalar Panel Araştırmaları (the Medical Expenditure Panel Survey) 2006'da 5 yaşından küçük çocukların %19'unun 729 milyon dolarlık dental tedavi harcamasının olduğunu bildirmiştir ³⁶². Fraihat ve ark.'ları ağız ve diş sağlığı uygulamalarının uygun maliyetli olmasını sağlayacak ağız ve diş sağlığı geliştirici programları (OHPPs – Oral Health Promotion Programms) incelediklerinde, OHPPs'lerin daha çok denetimli diş fırçalama tekniklerine odaklandıklarını, uygun floridli diş macunu türlerinin kullanılarak sağlıklı davranışların izlendiğini ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarından kaçınarak düzenli diş hekimi kontrollerini gerçekleştirmelerini sağlayarak ağız ve diş sağlığı eğitimi uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bu meta-analizin sonucunda diş çürüklerinin sağlık sistemi ve ülke ekonomisi üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak çocuklarda çürük önleyici yöntemlerin daha çok araştırmaya ihtiyaç duyduğunu ifade etmişlerdir ³⁶⁰. Bu tez çalışmasında da toplumun en kolay ulaşabileceği bireysel ağız ve diş sağlığı bakım ürünü olarak diş macunları tercih edilmiş ve diş macunlarının çürük önleyici/engelleyici etkileri araştırılmıştır.

Süt ve sürekli dişlerin remineralizasyonlarında farklılıklar görülebilmektedir. Süt dişlerinin mineral yapılarının farklılıklarından kaynaklı olarak çeşitli ajanlarla mineral yoğunluğu kalıcı dişlerden farklı olarak değişebilmektedir. Gavrila ve ark.'ları farklı ppm içerikli floridli macunlar ile hidroksiapatit ve florür içerikli (Remin Pro, Voco) jelin remineralizasyon etkinliğini karşılaştırmışlardır. Örneklerdeki iyon değişimleri SEM/EDS dedektörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Süt dişleri ve sürekli dişlerdeki kalsiyum ve fosfat birikimlerinin birbirlerinden farklı olduğunu ve süt dişlerindeki iyon birikiminin sürekli dişlere kıyasla biraz daha az olduğu bildirilmiştir³⁶³. Süt dişlerinin minesindeki organik içerik kalıcı dişlerden daha fazladır ve bu nedenle başlangıç çürüklerine daha yatkındırlar. Süt dişlerinde oluşturulan yapay çürük lezyonlarında daha poröz bir yapı elde edilmektedir³⁶⁴. Bu farklılıklar göz önüne alınarak bu tez çalışmasında da çocuklara yönelik macunların süt dişlerindeki etkinliğinin anlaşılabilmesi için örnekler çekilmiş süt dişleri olarak tercih edilmiştir.

Güç analizi yönetimine³⁶⁵ göre çalışma grubundaki etkinin yaklaşık (40.40 ± 14.70) birimlik bir fark yaratacağı varsayılarak etki büyüklüğü 2,75 olarak hesaplanmıştır. G.Power 3.0 paket program yardımıyla tip 1 hata (alfa) %5 ve güç (1-beta) %95 alındığında her bir grup için 5 örneklemin yeterli olacağı varsayılmaktadır. Buna göre %10 fire düşünülerek her bir grup için 6 örneklem sayısı ve üzeri yeterli

olacağı kararlaştırılmıştır. Örneklerin mikroskopik incelemelerinde yaşanabilecek hatalar göz önüne alındığında gruptaki örnek sayısının 10 olmasına karar verilmiştir.

Remineralizasyon tükürük enzimlerinin etkisi, proteinler, pelikül ve dental plak yapısı ve ağız ortamındaki ek florürden etkilenmektedir ve *in vitro* çalışmalar bu durumları tam olarak yansıtamamaktadır. Ancak *in vitro* çalışmalar, remineralizasyonu etkileyen her bir faktörün çok iyi kontrol edilebilmesine imkan vererek daha istikrarlı ve kabul edilebilir sonuçlar alınmasını sağlamaktadır ³⁶⁶. Her bir değişkenin etkisinin incelenebilmesine imkan vermesi nedeniyle çoğu remineralizasyon çalışması *in vitro* yöntemleri tercih etmektedir ^{7,231,232}. Bu tez çalışmasında da bu koşullar göz önünde bulundurularak *in vitro* inceleme yöntemi tercih edilmiştir.

Çekilmiş insan dişleri, *in vitro* dental çalışmalar için önemli bir yere sahiptir. Çekimlerini takiben, doğal formlarının korunabilmesi için %100 nemli bir ortam sağlanmalıdır. En kolay yöntemler ise çekilmiş dişlerin deiyonize su, timol ve Hanks'in saklama solüsyonu gibi aköz sıvılarda bekletilmesidir. Çekilmiş dişlerin saklama koşulları, diş dokularının mekanik özelliklerini etkileyebilmektedir. Mekanik özellikler diş dokuları için mineral içeriği ile ilgilidir ve aköz solüsyonlar dişlerin hidrasyonunu sağlarken mineral akışının devam etmesine imkan sağlamaktadır³⁵⁵. Fejerskov ve ark.'ları çekilmiş dişlerin %0.1'lik timol solüsyonunda bekletilmesinin işlem uygulanmış diş yüzeylerine negatif etki yapmadan antimikrobiyal etkinlik sağlayarak dişlerin ilk koşullarında saklanması uygun olacağını bildirmişlerdir ²⁴².

Yu ve ark.'ları yaptıkları sistematik derleme, çürük araştırmalarında kullanılan demineralizasyon yöntemlerini incelemişler ve çalışmaların %62'sinde basit demineralizasyon modellerinin (kimyasal çürük modelleri) tercih edildiğini bildirmişlerdir¹²⁴. Birçok araştırmacının basit kimyasal çürük modellerini tercih etmesinin sebebi, işlem basamaklarını azaltması ve zaman tasarrufu sağlamasıdır ve bu şekilde elde edilen yapay çürük lezyonlarının gerçek çürük lezyonlarına benzerliği kabul görmektedir ¹³². Bu yöntemde asidite, zaman, ortam sıcaklığı, mineral konsantrasyonu ve mineral çözünme inhibitörleri gibi faktörlerle oynanarak oluşan demineralizasyonun miktarı, lezyonun derinliği kontrol edilebilmektedir ^{132,367}. Bu tez çalışmasında da Oliveira ve ark.'larının çalışmasından örnek alınan asetik asit tamponu kullanılarak elde edilen ve pH değeri 4,3 olan demineralizasyon solüsyonu ile başlangıç çürükleri elde edilmiştir ³⁵⁶.

In vitro çalışma modelleri, *in vivo* çürük çalışmaları için köprü görevi gördüğünden klinik koşullarını olabildiğince yansıtmalıdır. Demineralizasyon ve remineralizasyon sürekli devinim halindedir (pH döngüsü) ve yalnızca diş macunu veya ağız gargaraları gibi ürünlerin kısa süreli uygulamaları sırasında kesintiye uğramaktadır. Buradan yola çıkılarak, remineralizasyon materyallerinin etkililiğinin araştırılmasında ve çürük çalışmalarında kullanılacak çalışma modelleri pH siklusu üzerinde durmaktadır. pH siklus modeli, diş macunları endüstrisi ve bilim insanları tarafından hayvan testlerine uygun bir alternatif olarak kabul görmüştür³⁶⁸. pH siklus yöntemi, yapay çürük lezyonu bulunan veya sağlam diş yüzeylerinin kalsiyum fosfat çözeltileri kullanılarak diş fırçalama işlemlerine, demineralizasyon dönemlerine ve stimüle edilmiş tükürük etkileşimine (remineralizasyon dönemi) maruz bırakıldığı laboratuvar deneyidir³⁶⁹. pH siklus yönteminde planlanan bir çalışmada klinik olarak etkinliği kanıtlanmış pozitif kontrol grubu ve florid içermeyen negatif kontrol grupları içermelidir. Böylece negatif kontrol gruplarında çürüğün ilerlediği ve pozitif kontrol grubunda çürüğün durduğu veya remineralizasyon geliştiği görüntülenmektedir³⁶⁸. Bu tez çalışmasında, ağız ortamındaki iyon değişimleri ve dinamik demineralizasyon-remineralizasyon süreçlerinin taklit edilebilmesi için Almqvist ve ark.'larının³⁵⁸ önerilerine uygun kalsiyum fosfat çözeltileri ile hazırlanmış solüsyonlar ile pH siklus modeli tercih edilmiştir. Çalışmada pozitif kontrol grubu olarak 1100 ppm florür içeren diş macunu (Oral-B Kids, Oral-B, Almanya) kullanılmış, diş yüzeylerinde hazırlanan pencere yöntemi ile orta kısımlara herhangi bir uygulama yapılmayarak negatif kontrol oluşturulmuştur.

pH döngüsünün süresi, diş yüzeyinde oluşturulan lezyonların derinliğini etkileyebilmektedir. Bir çok remineralizasyon çalışmasında kalıcı dişler kullanıldığında pH döngüsünün 10 gün olması kararlaştırılmıştır³⁷⁰⁻³⁷³. Süt dişlerinin mineral yapısındaki farklılıklar değerlendirildiğinde, Thaveesengpanich ve ark.'ları 8.günden sonra pH siklusunun devam etmesinin lezyon üzerinde negatif etkileri olduğu bildirilmektedir³⁷⁴. Materyallerin etkinliğinin yanıltıcı sonuçlar doğurmaması için bu sürenin 7 günden fazla olmaması gerektiği bildirilmektedir³⁷⁴⁻³⁷⁶. Süt dişlerinin düşük pH değerindeki demineralizasyon solüsyonundan etkilenmemesi ve pH siklusunun süresinin artırılması için solüsyonlara florid ilavesi önerilmiştir³⁷⁴. Ancak bu tez çalışmasında kullanılacak remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin doğru olarak anlaşılması için ilave florürden kaçınılmıştır ve Ekambaram ve ark.'larının³⁷⁷ çalışmasında olduğu gibi pH siklusunun 7 gün süreyle yapılmasına karar verilmiştir.

Remineralizasyon çalışmalarında etkinliği karşılaştırılan remineralizasyon ajanına uygun aplikatör veya fırça kullanılması gerekmektedir. Bu tez çalışmasında Zhao ve ark³⁷⁸'lerinin çalışmasında olduğu gibi küçük çalışma alanına uygun ve her fırçalamada değiştirilerek deformasyona uğramayacak mikro fırçalar ile uygulama yapılmasına karar verilmiştir.

Girişimsel olmayan ve uygulaması kolay floridli diş macunları, vernikler ve ağız gargaraları gibi remineralizasyon ajanları başlangıç mine çürüklerinin tedavisinde en çok tercih edilen uygulamalardır³⁷⁹⁻³⁸¹. Son yıllarda başka aktif içeriğe sahip remineralizasyon ajanları geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) içeren ve florürlü bioaktif cam ile kombine edilebilen materyaller verilebilmektedir^{382,383}. Başlangıç mine çürüklerinin önlenmesinde ve tedavisinde en uygun ve etkili remineralizasyon kombinasyonunun seçilmesi önem kazanmaktadır. Bir çok meta-analiz remineralizasyon ajanlarının etkinliğini araştırmıştır ancak sonuçlar tartışmalıdır ve önerilecek remineralizasyon ajanı üzerinde fikir birliği bulunmamaktadır^{381,384-389}. Güncel remineralizasyon araştırmalarına konu olan CPP-ACP içerikli remineralizasyon ajanlarının, uzun yıllardır etkinliği araştırılan florür içerikli diş macunları ile karşılaştırılmasının yeni materyallerin etkinliğinin anlaşılmasında faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu tez çalışmasında kullanılan CPP-ACP içerikli diş macunu formasyonunun (MI Paste ONE, GC, Amerika) karşılaştırıldığı başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Florür içerikli remineralizasyon ajanları, uzun yıllardır araştırılmakta ve etkinliği kabul edilmektedir. Tükürük içeriğindeki florür, minedeki demineralizasyon-remineralizasyon dengesini remineralizasyona doğru kaydırmaktadır ve florürle güçlendirilmiş kalsiyum fosfatın çökmesi ile minede florapatit formasyonu oluşumu desteklenmektedir¹²⁰. Her bir florapatit kristali için 2 F⁻ iyonuna karşılık 10 Ca⁺² ve 6 PO₄⁻² gerekmektedir. Remineralizasyon için ortamdaki kalsiyum ve fosfat iyonları belirleyici olabilmektedir¹. Florür, remineralizasyon etkinliğini florapatit oluşumu ile yüzey sertliğini artırarak göstermektedir³⁹⁰. Florürün bireylere en kolay ulaştırılma seçeneği olarak diş macunları işaret edilmektedir²⁶⁴. Ancak yanlış dozlarda kronik florür kullanımının genel sağlık sistemi üzerinde negatif etkilerinin olduğu bildirilmektedir²³⁰. Özellikle gelişimin erken evrelerinde yüksek dozda florüre maruz kalan çocuklarda bilişsel problemlerin ortaya çıkabileceğini, içme sularındaki yüksek florür içeriğinin

düşük IQ ile ilişkilendirilebileceğini bildiren çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; florür maruziyeti ile potansiyel insan nörotoksitenin değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır³⁹¹. İçme sularının florürlenmesi halen önerilse de yeni gelişen topikal remineralizasyon ajanları ile arasındaki çürük önleyici etkinliğin anlamlı farklılık göstermediği bildirilmektedir^{392,393}.

Etken madde olarak hidroksiapatit apatit içerikli materyallerin ağız bakım ürünlerinde kullanımının tüm yaş gruplarında, yenidoğanlar ve çocuklarda, florozis riski içermediği için uygun olduğu bildirilmektedir^{394,395}. *In situ* yöntemle yapılmış bir çalışmada hidroksiapatit içerikli diş macununun başlangıç mine çürüklerinde 500 ppm florür içerikli diş macunu kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada karşılaştırılan aminflorid içerikli diş macununa kıyasla daha derindeki lezyonlarda remineralizasyon sağladığı bildirilmektedir³⁹⁶. Amaechi ve ark.'ları yaptıkları *in vitro* çalışmada, pH siklusu yöntemi kullanarak hidroksiapatit içerikli ağız bakım jeli (Karex, Dr. Kurt Wolf GmbH & Co. KG., Biefeld, Almanya) ve florürlü ağız bakım jelini (Elmex, CP GABA GmbH, Hamburg, Almanya) karşılaştırmışlardır. Sonuçlar, %15 hidroksiapatit içerikli ağız bakım jelinin başlangıç çürüklerini önlemede etkisinin florürlü jel kadar başarılı olduğunu göstermektedir³⁹⁷. Bu tez çalışmasında da etkinliği değerlendirilmek üzere hidroksiapatit içeren çocuk diş macunu (Natural toothpaste ,Splat Global, Rusya) tercih edilmiştir.

Arends ve ark.'ları demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirilmesi için ortaya çıkan teknikleri derlediklerinde inceleme tekniklerini mineral yoğunluğunu ölçmesi, mineral yoğunluğundaki değişimi hesaplaması, örnek hazırlığı gerektirmesi ve örneğe verilen zarar şeklinde sınıflandırmışlardır. Bu çalışmalar mikroradyografi teknikleri, yüzey sertlik değerlendirmeleri, ışık ile yapılan incelemeler ve iodin ile yapılan incelemelerdir. Birçoğu yüzey aşındırması ve örnek hazırlığı gerektirmektedir¹⁵⁷. Bazı çalışmalar mikroradyografi ile değerlendirme için yüzey hazırlığı aşamasında örneklerin kullanılamaz hale geldiğini bildirmişlerdir^{232,313}. Başlangıç mine lezyonlarının, minenin üst tabakasına zarar verilmeden hassas bir şekilde görüntülenebilmesi için SEM analizinin uygun olduğu düşünülmektedir. SEM ile mine yüzeyinin topografik incelemeleri gerçekleştirilebilmektedir³⁹⁸. Bu tez çalışmasında da sağlam mine yüzeyi, demineralize mine yüzeyi ve remineralizasyon sonrası mine yüzeyinin görüntülerinin incelenebilmesi için SEM tercih edilmiştir.

SEM ile enerji dağılım spektrometresi (EDS) dedektörünün kombinasyonu sayesinde minenin mikro yapılarının nitel ve nicel incelemelerinin yapılabileceği bildirilmektedir. Diş yüzeyinde meydana gelen remineralizasyon miktarının, yüzeyde çökelen Ca ve PO₄ iyonlarının miktarı ile ölçülmesi, en eski çürük çalışmalarından itibaren kullanılmaktadır³⁰⁹. Bu tez çalışmasında SEM/EDS incelemeleri ile mine yüzeyindeki element analizleri gerçekleştirilerek Ca, P, F, C, O ve Na elementlerinin kütle hacim (%wt) ve atomik (%at) oranları tespit edilmiştir. Remineralizasyon değerlendirilmesinde incelemek üzere istatistik analizlerde ise birçok çalışmada olduğu gibi Ca, P, F ve Ca/P değerlerinden yararlanılmıştır^{325,363,399}.

Vicente ve ark.'ları HA içerikli diş macunu (Vitis Anticaries, Denataid, İspanya) ile florür ve hidroksiapatit içeren remineralizasyon ajanlarının (Remin Pro, Voco, Almanya) kombinasyonunun kullanılarak yapay çürükler üzerindeki remineralizasyon etkinliklerini inceledikleri çalışmalarında, kontrol grubu (macunsuz fırçalama yapılan grup) ile HA grubu arasında Ca, P miktarları ve Ca/P oranlarında anlamlı farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Ca/P oranlarını X-ray mikrofloresans yöntemi ile tespit etmelerinin nedenini ise SEM/EDS incelemelerine oranla bu yöntemde daha derin lezyonlardaki element miktarlarının hesaplanabildiğini bildirmişlerdir. Yüzey topografik incelemelerinde ise bu çalışmada olduğu gibi SEM kullanılmıştır⁴⁰⁰.

Bu çalışmada, Huang ve ark.'larının çalışmasında olduğu gibi sağlam mine yüzeyinin pürüzsüz ve bütünlük gösteren yapısı başlangıç çürükleri oluşturulmadan ve pH döngüsüne başlanmadan önceki mine yüzeyinin SEM'de incelenmesi sonucu görüntülenmektedir²³⁰. Başlangıç çürükleri oluşturulan yüzeylerin incelenmesi sonucu pürüzsüz yapının kaybolduğu ve bir çok mikro gözenek ortaya çıktığı görülmüştür.

Minedeki porlara penetre olan nHA şablon görevi göreceği ve mine kalsiyum kristallerindeki boşluklara oral sıvılardan Ca²⁺ ile PO₄³⁻ iyonlarını çekerek kristal bütünlüğünü ve büyümesini sağlayacağı bildirilmektedir. Nano-hidroksiapatitin kimyasal özellikleri ve morfolojik yapısının başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. *İn vitro* bir çalışmada sığır dişleri üzerinde nano-hidroksiapatitin farklı konsantrasyonları ve NaF içerikli remineralizasyon ajanları pH döngüsü kullanılarak karşılaştırılmıştır. Örneklerin SEM incelemelerinde, nano-hidroksiapatit gruplarının hepsinde yapay başlangıç çürüklerinde oluşturulan mikroporların ve defektlerin azaldığı bildirilmiştir²³⁰. Bu tez çalışmasının SEM

görüntüleri incelendiğinde, Huang ve ark.'larının²³⁰ sonuçlarına benzer şekilde hidroksiapatitli diş macunu ile fırçalanan yüzeylerde mikroporların azaldığı ve globüler çökelmeler oluştuğu gözlenmiştir.

Vijayasankari ve ark.'larının yaptıkları çalışmada %1'lik nHA içerikli ticari diş macunu (Aclaim®, Group pharmaceuticals Ltd, Goregaon West, Mumbai., India), %1'lik nHA içerikli deney ajanı, %10'luk nHA içerikli deney ajanı, CPP-ACP içerikli remineralizasyon ajanı (Tooth Mousse, GC Europe Inc., Leuven, Belgium) ve kontrol grupları yapay çürük oluşturulan yüzeylerdeki remineralizasyon etkinlikleri açısından SEM/EDS kullanılarak karşılaştırılmışlardır. Örneklere 14 günlük pH siklusunda günde 2 kez olmak üzere remineralizasyon ajanları ile uygulama yapılmıştır. Tüm remineralizasyon ajanları ile uygulanan yüzeylerde Ca %wt ve P %wt değerlerinde artış görülmüştür. P %wt değerlerinde demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeyleri arasında artış anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CPP-ACP içerikli ajanı ile elde edilen artış ile %10'luk nano-hidroksiapatit içeren deney ajanı arasında P %wt değerlerinde anlamlı farklılık görülmüştür⁴⁰¹. Bu tez çalışmanın sonuçlarında CPP-ACP ve nHA gruplarında demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeyleri arasındaki Ca %wt, %at ve P %wt, %at değerlendirildiğinde, CPP-ACP grubundaki Ca %at, P %at ve P %wt değerleri demineralizasyon yüzeylere oranla anlamlı artış göstermiştir. nHA grubundaki Ca %at, %wt ve P %at, %wt değerlerindeki artış görülmüş ancak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Tüm remineralizasyon yüzeylerindeki Ca ve P iyonlarının %wt değerlerinin artışı Vijayasankari ve ark.'larının çalışmasının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Swarup ve ark.'ları nano-hidroksiapatit ve NaF içeren remineralizasyon ajanlarının başlangıç çürükleri üzerindeki etkinliğini incelemek üzere gerçekleştirdikleri çalışmalarında, yüzey değerlendirmesi için SEM ve SEM/EDS kullanmışlardır. SEM görüntülerinde demineralizasyon sonrası meydana gelen poröz yapının NaF içeren ajanla remineralizasyonu sonrası CaF₂ globülleri ile depozisyona uğradığını; nano-hidroksiapatitli ajan ile remineralizasyon sonrası ise apatit kristalleri birikimi sayesinde poröz yapının daha homojenik kaybolduğunu bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri Swarup ve ark.'larının sonuçları ile benzerlik göstermektedir⁴⁰². Ancak bu çalışmada nano-hidroksiapatitli macun ile elde edilen remineralizasyondaki kristal apatit yapısı tam olarak

izlenememiştir. NaF ile izlenen globüler birikimlerin görüntüleri, nano-hidroksiapatit ile elde edilen yüzeyden daha heterojenik bir yapıya sahip olarak bulunmuştur.

Oliveira ve ark.'larının yaptıkları remineralizasyon çalışmasında CPP-ACP içerikli jel MI Paste (Recaldent™, GC Corporation Tokyo, Japonya), MI Paste Plus (Recaldent™ 900 ppm as NaF, GC Corporation Tokyo, Japonya), Crest™ Cavity Protection (1.100 ppmF NaF; Procter & Gamble, Amerika) ve kontrol (yapay tükürük) grupları ile çekilmiş insan dişleri üzerinde materyallerin remineralizasyon etkinlikleri araştırılmıştır. SEM incelemelerinde en homojen görüntünün MI Paste Plus grubunda olduğunu bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında kullanılan CPP-ACP içerikli diş macunu MI Paste ONE (GC, Amerika), 1100 ppm NaF içeriği ile Oliveira ve ark.'larının çalışmasındaki sonuçlara benzer yüzey özellikleri göstermiştir³⁵⁶. Ancak bu tezdeki macunun kullanıldığı başka araştırma olmadığı için tam karşılaştırma yapılamamaktadır.

Swarup ve ark.'larının çalışmasında SEM/EDS ile yüzeylerin Ca/P oranları değerlendirildiğinde iki grup için de Ca/P oranlarında anlamlı farklılık olduğu bildirilmektedir⁴⁰². Roveri ve ark.'ları ürettikleri sentetik karbonat-hidroksiapatit yapıdaki nanokristallerin %37'lik ortofosforik asitle elde edilen yüzeylerde çok kısa sürede bile örtme sağladığını bildirmişlerdir. Yüzey Ca/P oranlarının karbonat-hidroksiapatitli materyal ile etkileşimi sonrası artış göstereceğini ancak yine de doğal mineye yaklaşmadığını tespit etmişlerdir. Bu durumun tükürüğün remineralizasyondaki etkisini sağlayamadıkları için ortaya çıktığını ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada florür uygulanan yüzeylerin Ca/P oranlarının da biyolojik mine yüzeyindeki oranlara yaklaşmadığını belirtmişlerdir³⁰⁵. Bu çalışmanın sonuçlarında ise Ca/P oranlarında hiçbir grup için anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Altan ve ark.'ları 2019 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında 4 farklı diş macununun remineralizasyon etkinliklerini SEM görüntüleri ve SEM/EDS element analizi yöntemlerini kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada incelenen diş macunları florürlü macun (Pronamel, Sensodyne GlaxoSmithKlein, Warren, Amerika), CPP-ACP içerikli ajan (Recaldent™, GC, Japonya), arjinin içerikli macun (ProRelief, Colgate Palmolive, New York, Amerika) ve bioaktif cam içeren diş macunu (NovaMin, GlaxoSmithKlein, Warren, Amerika) şeklindedir. Araştırmada incelenecek çekilmiş dişler üzerinde 3x3 mm'lik pencereler açılmış ve 72 saat asetik asit tamponu ile hazırlanmış demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek yapay başlangıç mine çürükleri

elde edilmiştir. Çalışma sonunda tüm örneklerdeki Ca ve P elementlerin %wt değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı artış göstermiştir. CPP-ACP grubundaki Ca ve P %wt değerlerindeki artışın diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildiği bildirilmiştir³⁵⁷. Bu tez çalışmasının element analizleri değerlendirildiğinde tüm grupların demineralizasyon yüzeylerine göre remineralizasyon yüzeylerinde Ca ve P elementlerinin %wt ve %at değerleri artmıştır. Hidroksiapatit grubunda bu değer artışı anlamlı olmamakla beraber; flor grubundaki P %at ve P%wt değerlerinin artışı ve CPP-ACP grubundaki Ca %at, P %wt ve P %at değerlerinin artışı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Remineralizasyon yüzeylerindeki element değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında işlem görmemiş mine yüzeyindeki Ca ve P %at ve %wt değerleri ile arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Aynı çalışmada Altan ve ark.'ları florürlü diş macunu ile oluşturulan remineralizasyon yüzeyinin SEM görüntülerinde homojen bir yapı elde edildiğini ve mineral depolandığını bildirmektedir. CPP-ACP ile elde edilen remineralizasyon yüzeylerinin daha heterojen olduğunu ve bazı pitlerin minerallerle tam doldurulamadığını bildirmektedir. Bu tez çalışmasının sonuçları Altan ve ark.'larının aksine florürlü diş macunu ile heterojen bir yapı elde edilirken CPP-ACP içerikli macun ile daha homojen bir yapı elde edildiğini ortaya koymaktadır³⁵⁷. Bu tez çalışmasında kullanılan CPP-ACP içerikli macunun 1100 ppm NaF içeriğinin sonuçları etkileyebilecek bir parametre olduğu düşünülmektedir.

Kamath ve ark.'ları süt dişlerini kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında nano-hidroksiapatit (nHA) içerikli remineralizasyon ajanı (Reminpro, Voco, Almanya), CPP-ACPF içerikli remineralizasyon ajanı (Tooth Mousse Plus, GC Corporation, Tokyo, Japonya), trikalsiyum fosfat (fTCP) içerikli remineralizasyon ajanı (Clinpro™, 3M ESPE, Amerika) ve florürlü diş macununu (Colgate, Colgate-Palmolive, Hindistan) karşılaştırmışlardır. Diş yüzeylerinde 3x3 mm'lik pencereler oluşturularak yapay çürükler elde edilmiş 14 günlük süreçte örnekler yapay tükürük sıvısında bekletilirken günde 2 kez olmak üzere sabah-akşam pamuk pelet yardımı ile fırçalanmıştır. Remineralizasyon sonrası yüzeydeki Ca ve P elementlerinin artışı SEM/EDS kullanılarak değerlendirilmiş ve en çok mineral artışının fTCP grubunda olduğunu, ondan sonra ise sırasıyla nHA, CPP-ACPF ve florürlü diş macununda görüldüğünü; gruplar arasındaki mineral artışlarında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında Ca ve P elementlerinin tüm macunlarda remineralizasyon yüzeylerinde artışı bulunmuştur. Bu artış Kamath ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde anlamlı farklılık

belirtmemektedir. Ancak Kamath ve ark.'ların çalışmasının aksine bu tez çalışmasında P %wt ve P %at değerlerinde en çok artış flor grubunda görülmüştür³⁹⁸. Nano-hidroksiapatit ve CPP-ACP grubundaki element değişimleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Hegde ve ark.'ları CPP-ACP'nin mine yüzeylerindeki Ca ve P element değişimlerini inceleyebilmek için, demineralizasyon solüsyonu ile oluşturulan yapay çürük lezyonlarında 1. grupta 7 günlük, 2. grupta 14 günlük, 3. grupta 21, 4. grupta 28 ve 5. grupta 35 günlük uygulama yapmışlardır. Hegde ve ark.'larının⁴⁰³ 2007'deki çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde 7 günlük uygulama sonrasında Ca ve P elementlerinin %wt değerlerinde artış görülmüştür ve bu artış uygulama günü arttıkça artarak devam etmiştir⁴⁰⁴. Bu tez çalışmasında da Ca ve P elementlerinin artışı demineralizasyon yüzeylerine oranla yüksek bulunmuştur ve bu farklılık anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p < 0,05$).

Thimmaiah ve ark.'ları CPP-ACP içerikli remineralizasyon jelini (Totth Mousse Plus®, Recaldent GC, Tokyo, Japonya), trikalsiyum fosfat ve florür içerikli remineralizasyon jelini (Clinpro™ Tooth Creme, 3M ESPE, Amerika) ve nano-hidroksiapatit içerikli diş macununu (Aclaim®, Group Pharmaceuticals, Hindistan) yapay başlangıç çürüklerin üzerindeki etkinliğini incelemek üzere SEM/EDS değerlendirmelerini kullanarak karşılaştırmışlardır. Ca/P oranlarındaki değişimlerin incelendiği çalışmada CPP-ACPF grubunda en yüksek sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Sonuçları ile bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar Ca/P oranlarındaki değişim açısından benzerlik göstermemektedir. SEM görüntülerinde demineralizasyon yüzeylerindeki mikroporöz yapının, remineralizasyon sonrası azalma göstermesi bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir³²⁵.

SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, nano-hidroksiapatit (nHA) içerikli diş macunu (Natural Toothpaste, Splat, Rusya) yapay başlangıç mine çürükleri üzerindeki etkinliğinin CPP-ACP içerikli diş macunu (MI Paste ONE, GC, Amerika) ve florürlü diş macunu (Oral-B Kids, Oral-B, Almanya) ile karşılaştırılması sonucu SEM ve SEM/EDS değerlendirmeleri bulguları aşağıdaki gibidir:

- Bu tez çalışmasının sonuçlarına göre, tüm gruplarda Ca %wt, Ca %at, P %wt ve P %at değerlerinde demineralizasyon yüzeylerine oranla remineralizasyon yüzeylerinde artış görülmüştür.
- nHA grubundaki element değişimleri kontrol yüzeyleri ($8,08 \pm 1,11$) ve remineralizasyon yüzeyleri ($8,95 \pm 1,39$) arasında karşılaştırıldığında, remineralizasyon yüzeylerinde P %at değerinin anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Bu değer artışı tek başına anlam ifade etmese de, sağlam mine yüzeyi ile remineralizasyon yüzeyi arasındaki benzer değerler nano hidroksiapatitin macun içerisinde günlük kullanımda etkili olacağını düşündürmektedir. SEM değerlendirmelerinde, nano-hidroksiapatit grubunda sağlam mine yüzeyine benzer mineral yapısı izlenmiştir.
- nHA grubunun demineralizasyon ve remineralizasyon yüzeyleri arasındaki karşılaştırmada element değişimleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).
- CPP-ACP grubunda remineralizasyon yüzeylerinde Ca %at ($4,92 \pm 1,79$), P %at ($8,37 \pm 1,53$) ve P %wt ($14,76 \pm 2,08$) değerlerinde demineralizasyon yüzeylerindeki Ca %at ($3,87 \pm 1,59$), P %at ($6,75 \pm 1,32$) ve P %wt ($12,50 \pm 2,16$) değerlerine oranla anlamlı artış tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Değerler sağlam mine yüzeylerindeki element analizleri ile benzerlik göstermektedir.
- CPP-ACP grubuna ait remineralizasyon değerleri kontrol grubundaki sağlam mine yüzeylerinin element değerleri ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiş ve anlamlı farklılık değerlendirilmemiştir ($p > 0,05$).

- Flor grubunda remineralizasyon yüzeylerindeki P %at ($10,61 \pm 1,91$) ve P %wt ($18,06 \pm 2,49$) değerlerinde demineralizasyon yüzeylerindeki P %at ($8,52 \pm 1,58$) ve P %wt ($15,53 \pm 2,32$) değerlerine oranla anlamlı artış izlenmiştir ($p < 0,05$).
- Flor grubuna ait remineralizasyon değerleri kontrol grubundaki sağlam mine yüzeylerinin element değerleri ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiş ve anlamlı farklılık değerlendirilmemiştir ($p > 0,05$).
- İkili karşılaştırmalar incelendiğinde nHA ile CPP-ACP grupları arasındaki remineralizasyon, demineralizasyon ve kontrol yüzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$). Flor ve nHA grupları arasında remineralizasyon yüzeylerinde flor grubuna ait P %wt ve P %at değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$). Flor ve CPP-ACP gruplarının remineralizasyon yüzeylerinde flor grubuna ait P %wt ve P %at değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).
- Üç grup tüm yüzeylerde birbirleri ile karşılaştırıldığında; kontrol ve demineralizasyon yüzeylerinde beklenildiği gibi anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). Remineralizasyon yüzeylerinde ise flor grubuna ait P %at ve P %wt değerlerinde diğer gruplara oranla anlamlı farklılık görülmüştür ($p < 0,05$).
- Çalışmanın sonuçlarında F element değişimlerinde hiçbir grupta ve yüzeyde anlamlı farklılık görülmemiştir. Aynı şekilde Ca/P oranlarında da gruplar veya yüzeyler arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,05$). Ca/P oranlarının diğer çalışmalardan farklı olmasının nedeninin, EDS incelemesinde tespit edilen elementlerin farklılık göstermesi olarak değerlendirilmiştir.
- SEM analizleri sonucunda tüm örneklerin remineralizasyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Örneklerin hepsinin remineralizasyon yüzeylerinde globüler birikimler tespit edilmiştir. En homojen görüntülerin CPP-ACP grubunda olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: Scientific evidence? *Aust Dent J.* 2008;53(3):268-273.
2. Summitt JB, Robbins JW, Hilton TJ, Schwartz RS. *Fundamentals of Operative Dentistry: A Contemporary Approach.* 3rd ed. Quintessence; 2006.
3. L  e H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. *Int Dent J.* 2000;50(3):129-139.
4. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Aust Dent J.* 2000;45(4):235-245.
5. Mortimer K V. The relationship of deciduous enamel structure to dental disease. *Caries Res.* 1970;4(3):206-223.
6. Brown LJ, Wall TP, Lazar V. Trends in total caries experience: Permanent and primary teeth. *J Am Dent Assoc.* 2000;45(4):235-245.
7. Mielczarek A, Michalik J. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on enamel surface remineralization. An in vitro study. *Am J Dent.* 2014;27(6):287-290.
8. Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol.* 2010;5(8):565-569.
9. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res.* 2008;42(2):88-97.
10. Hu JCC, Chun YHP, Al Hazzazzi T, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs.* 2007;186(1):78-85.
11. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol.* 1999;126(3):270-299.
12. Simmer JP, Hu JCC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ.* 2001;65(9):896-905.
13. Marthaler TM. Changes in dental caries 1953-2003. *Caries Res.* 2003;38(3):173-181.
14. Reith EJ, Cotty VF. The absorptive activity of ameloblasts during the maturation of enamel. *Anat Rec.* 1967;157(4):577-587.
15. Bhaskar SN, Orban BJ. Enamel. In: *Orban's Oral Histology and Embryology.* Saint Louis Ill: Mosby; 1980.

16. Zeichner-David M. Is there more to enamel matrix proteins than biomineralization? *Matrix Biol.* 2001;20(5):307-316.
17. Smith CE, Pompura JR, Borenstein S, Fazel A, Nanci A. Degradation and loss of matrix proteins from developing enamel. *Anat Rec.* 1989;224(2):292-316.
18. Ogaard B. Effects of fluoride on caries development and progression in vivo. *J Dent Res.* 1990;69(SPEC. ISS. FEB.):813-819.
19. Stack M. *Tooth Enamel: Its Composition, Properties, and Fundamental Structure Report of the Proceedings.* Bristol, England: J. Wright; 1965.
20. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Bonass WA, Shore RC. The chemistry of enamel development. *Int J Dev Biol.* 1995;39(1):145-152.
21. Ramirez Rozzi F. Enamel structure and development and its application in hominid evolution and taxonomy. *J Hum Evol.* 1998;35:327-330.
22. Fejerskov O, Thylstrup A. Clinical and Pathological Features of Dental Caries. In: *Textbook of Clinical Cariology.* 2nd ed. Munksgaard; 1994:111-157.
23. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkham J. The chemistry of enamel caries. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11:481-495.
24. White SN, Luo W, Paine ML, Fong H, Sarikaya M, Snead ML. Biological organization of hydroxyapatite crystallites into a fibrous continuum toughens and controls anisotropy in human enamel. *J Dent Res.* 2001;80(1):321-326.
25. Lindén LÅ, Björkman S, Hattab F. The diffusion in vitro of fluoride and chlorhexidine in the enamel of human deciduous and permanent teeth. *Arch Oral Biol.* 1986;31(1):33-37.
26. Wilson PR, Beynon AD. Mineralization differences between human deciduous and permanent enamel measured by quantitative microradiography. *Arch Oral Biol.* 1989;34(2):85-88.
27. Küçükeşmen Ç, Erdoğan Y. Süt ve daimi dişlerde bağlayıcı ajanların etkinliği, biyouyumluluğu ve sitotoksitesi. *Med J Suleyman Demirel Univ.* 2009;16(1):48-55.
28. Ten Cate AR. Dentin-pulp complex. In: *Oral Histology: Development, Structure and Function.* CV Mosby; 1989:157-196.
29. Pashley DH, Tay FR. Aggressiveness of contemporary self-etching adhesives: Part II: etching effects on unground enamel. *Dent Mater.* 2001;17(5):430-444.
30. Scheie AA, Arneberg P, Ørstavik D, Afseth J. Microbial composition, pH-

- depressing capacity and acidogenicity of 3-week smooth surface plaque developed on sucrose-regulated diets in man. *Caries Res.* 1984;(18):74-86.
31. Margolis HC, Moreno EC. Composition and cariogenic potential of dental plaque fluid. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1994;5:1-25.
 32. Broadbent JM, Thomson WM, Poulton R. Trajectory patterns of dental caries experience in the permanent dentition to the fourth decade of life. *J Dent Res.* 2008;87(1):69-72.
 33. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res.* 2013;92(7):592-597.
 34. Turkey Ministry of Health. National Burden of Disease and Cost Effectiveness Project Burden of Disease Final Report. 2004;(12):216-220.
 35. AAPD. American Academy of Pediatric Dentistry reference manual 2014–2015. *Pediatr Dent.* 2014;36(6 reference manual):1-140.
 36. Dye BA, Arevalo O, Vargas CM. Trends in paediatric dental caries by poverty status in the United States, 1988–1994 and 1999–2004. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20(2):132-143.
 37. U.S. Department of Health and Human Services Oral Health Coordinating Committee. U.S. Department of Health and Human Services Oral Health Strategic Framework, 2014–2017. *Public Health Rep.* 2016;131:242-257.
 38. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ.* 2005;83:661-669.
 39. Ring ME. *Dentistry: An Illustrated History.* (Harry N, ed.). New York: Abradale Press/Harry N. Abrams; 1992.
 40. Robertson W. *A Practical Treatise on the Diseases of the Teeth, in Which the Origin and Nature of Decay Are Explained: And the Means of Prevention Pointed Out.* Texas: University of Texas Health Sciences Center; 1993.
 41. Miller WD. *The Micro-Organisms of the Human Mouth: The Local and General Diseases Which Are Caused by Them.* Philadelphia, PA, USA: S. Karger; 1890.
 42. Black G V. Dr. Blacks conclusions reviewed again. *Dent Cosm.* 1898;40:440-447.
 43. Keyes P, Jordan H. Factors influencing initiation, transmission and inhibition of dental caries. Mechanisms of hard tissue destruction. In: *Mechanisms of Hard Tissue Destruction.* Harris RJ. New York: Academic Press; 1963:261-283.

44. Bayırlı G, Şirin Ş. *Konservatif Diş Tedavisi*. İstanbul; Dünya Tıp Kitabevi; 1982.
45. Koray F. *Diş Çürükleri*. İstanbul; Altın Matbaacılık; 1981.
46. Harris R, Nicoll AD, Adair PM, Pine CM. Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dent Health*. 2004;21(1):71-85.
47. Newbrun E. Histopathology of Dental Caries. In: *Cariology*. 3rd ed. Chicago: Quintessence Publishing Co; 1989:248-258.
48. Zero DT, Fontana M, Martínez-Mier EA, et al. The biology, prevention, diagnosis and treatment of dental caries: scientific advances in the United States. *J Am Dent Assoc*. 2009;140:25-34.
49. Murdoch-Kinch CA, McLEAN ME. Minimally invasive dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(1):87-95.
50. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3. doi:10.1038/nrdp.2017.30
51. Koussoulakou DS, Margaritis LH, Koussoulakos SL. A curriculum vitae of teeth: evolution, generation, regeneration. *Int J Biol Sci*. 2009;5(3):226.
52. Axelsson P. Development of carious lesion. In: *Diagnosis and Risk Prediction of Dental Caries*. Vol 2. Karlstad: Quintessence Publishing Co; 2001:181-204.
53. Bowden GHW. The microbial ecology of dental caries. *Microb Ecol Health Dis*. 2000;12(3):138-148.
54. Reich E, Lussi A, Newbrun E. Caries-risk assessment. *Int Dent J*. 1999;49(1):15-26.
55. Ten Cate B. The need for antibacterial approaches to improve caries control. *Adv Dent Res*. 2009;21(1):8-12.
56. Watt R, Sheiham A. Inequalities in oral health: a review of the evidence and recommendations for action. *Br Dent J*. 1999;187(1):6-12.
57. Anderson M. Risk assessment and epidemiology of dental caries: review of the literature. *Pediatr Dent*. 2002;24(5):377-385.
58. Bratthall D, Hänsel Petersson G. Cariogram—a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005;33(4):256-264.
59. Kwan SYL, Petersen PE, Pine CM, Borutta A. Health-promoting schools: an opportunity for oral health promotion. *Bull World Health Organ*. 2005;83:677-

- 685.
60. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol*. 2008;46(4):1407-1417.
 61. Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev*. 1976;9:65-107.
 62. Emilson C, Krasse BO. Support for and implications of the specific plaque hypothesis. *Eur J Oral Sci*. 1985;93(2):96-104.
 63. Cowman RA, Schaefer SJ, Fitzgerald RJ. Specificity of utilization of human salivary proteins for growth by oral streptococci. *Caries Res*. 1979;13(4):181-189.
 64. Van H, Houte VAN. Bacterial specificity in the etiology of dental caries. *Int Dent J*. 1980;30:305-326.
 65. Harper DS, Loesche WJ. Effect of pH upon sucrose and glucose catabolism by the various genogroups of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res*. 1983;62(5):526-531.
 66. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev*. 1980;44(2):331-384.
 67. Van der Hoeven JS, Franken HCM. Production of acids in rat dental plaque with or without *Streptococcus mutans*. *Caries Res*. 1982;16(5):375-383.
 68. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*. 1994;8(2):263-271.
 69. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J*. 2013;7(5):1016-1025.
 70. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):203-217.
 71. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):317-329.
 72. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol*. 2014;29(6):248-257.
 73. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology*. 2003;149(2):279-294.
 74. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the

- caries process. *Caries Res.* 2008;42(6):409-418.
75. Manji F, Dahlen G, Fejerskov O. Caries and periodontitis: contesting the conventional wisdom on their aetiology. *Caries Res.* 2018;52(6):548-564.
 76. Çakır FY, Gürkan S, Attar N. Çürük mikrobiyolojisi. *H Diş Hek Fak Derg.* 2010;34(3):78-91.
 77. Stephan RM. Intra-oral hydrogen-ion concentrations associated with dental caries activity. *J Dent Res.* 1944;23(4):257-266.
 78. Bowen WH. The Stephan curve revisited. *Odontology.* 2013;101(1):2-8.
 79. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *Journal-Canadian Dent Assoc.* 2003;69(11):722-725.
 80. Shellis RP, Dibdin GH. Analysis of the buffering systems in dental plaque. *J Dent Res.* 1988;67(2):438-446.
 81. Minah GE, Loesche WJ. Sucrose metabolism by prominent members of the flora isolated from cariogenic and non-cariogenic dental plaques. *Infect Immun.* 1977;17(1):55-61.
 82. Tanzer JM, Freedman ML. Genetic alterations of *Streptococcus mutans*' virulence. In: *Secretory Immunity and Infection*. Springer; 1978:661-672.
 83. Gibbons RJ, Socransky SS. Intracellular polysaccharide storage by organisms in dental plaques: its relation to dental caries and microbial ecology of the oral cavity. *Arch Oral Biol.* 1962;7(1):73-80.
 84. Spatafora G, Rohrer K, Barnard D, Michalek S. A *Streptococcus mutans* mutant that synthesizes elevated levels of intracellular polysaccharide is hypercariogenic in vivo. *Infect Immun.* 1995;63(7):2556-2563.
 85. Higham SM, Edgar WM. Human dental plaque pH, and the organic acid and free amino acid profiles in plaque fluid, after sucrose rinsing. *Arch Oral Biol.* 1989;34(5):329-334.
 86. Geddes DAM. The production of l (+) and d (-) lactic acid and volatile acids by human dental plaque and the effect of plaque buffering and acidic strength on pH. *Arch Oral Biol.* 1972;17(3):537-545.
 87. Geddes DAM. Acids produced by human dental plaque metabolism in situ. *Caries Res.* 1975;9(2):98-109.
 88. Kidd EAM, Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *J Dent Res.*

- 2004;83(1):35-38.
89. Zero DT. Dental caries process. *Dent Clin North Am.* 1999;43(4):635-664.
 90. Takahashi N. Microbial ecosystem in the oral cavity: Metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases. *Int Congr Ser.* 2005;1284:103-112.
 91. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent.* 2004;28(1):47-52.
 92. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *J Clin Pediatr Dent.* 2005;28(2):119-124.
 93. Chow LC, Vogel GL. Enhancing remineralization. *Oper Dent.* 2001;6:27-38.
 94. Ten Cate JM, Featherstone JDB. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2:283-296.
 95. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide. *J Dent Res.* 2017;96(7):790-797.
 96. Harris NO, Garcia-Godoy F. *Primary Preventive Dentistry*. 6th ed. London: Upper Saddle River, NJ: Pearson Education; 2004.
 97. Hemagaran G, Neelakantan P. Remineralization of the tooth structure-the future of dentistry. *Int J PharmTech Res.* 2014;6(2):487-493.
 98. Cury J. Fluoride therapy. In: *Advanced Operative Dentistry*. L.N. Barat. Chicago: Quintessence Publishing; 1993:43-67.
 99. Ten Cate JM. Remineralization of caries lesions extending into dentin. *J Dent Res.* 2001;80(5):1407-1411.
 100. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res.* 2001;80(12):2066-2070.
 101. González-Cabezas C. The chemistry of caries: remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. *Dent Clin.* 2010;54(3):469-478.
 102. Schroeder HE, Luder HU, Bosshardt DD. Morphological and labeling evidence supporting and extending a modern theory of tooth eruption. *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin.* 1992;102(1):20-31.

103. Featherstone JDB. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27(1):31-40.
104. Featherstone JDB. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(7):887-899.
105. Çelik EU, Yazkan B, Katırcı G. BAŞLANGIÇ ÇÜRÜK LEZYONLARININ TEDAVİSİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2011;2011(1):48-56.
106. Arends J, Christoffersen J. Invited review article: the nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res.* 1986;65(1):2-11.
107. Pearce EI. Relationship between demineralization events in dental enamel and the pH and mineral content of plaque. *Proc Finn Dent Soc.* 1991;87(4):527-539.
108. Düzdar L, Menteş A, Okar İ. SÜT DİŞİ MİNESİNİN BEYAZ LEZYONLARININ TARAMA ELEKTRON MİKROSKOPTA (SEM) İNCELENMESİ A SCANNING ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF WHITE SPOT LESIONS IN THE ENAMEL OF PRIMARY TEETH. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2012;26(3):131-134.
109. Akkurt MD, Polat GG, Altun C, Başak F. Methods of Diagnosis And Treatment of White Spot Lesions. *ADO J Clin Sci.* 2010;4(2):536-544.
110. Gughani N, Pandit IK, Gupta M, Josan R. Caries infiltration of noncavitated white spot lesions: A novel approach for immediate esthetic improvement. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(2):199-202.
111. Neres ÉY, Moda MD, Chiba EK, Briso ALF, Pessan JP, Fagundes TC. Microhardness and roughness of infiltrated white spot lesions submitted to different challenges. *Oper Dent.* 2017;42(4):428-435.
112. Lundeen T, Roberson T. *Textbook of Cariology.* 1st ed. Munksgaard; 1983.
113. Hörsted-Bindslev P, Mjör IA. *Modern Concepts in Operative Dentistry.* Copenhagen: Munksgaard; 1988.
114. Darling AI. The Selective Attack of Caries on the Dental Enamel: Charles Tomes Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 21st July 1961. *Ann R Coll Surg Engl.* 1961;29(6):354-369.
115. Theodore R, Harold O, JS E. *Studevant's and Science of Operative Dentistry.* 5th ed. St. Louis: Mosby; 2006.
116. Ingram GS, Silverstone LM. A chemical and histological study of artificial caries in human dental enamel in vitro. *Caries Res.* 1981;15(5):393-398.

117. Holmen L, Thylstrup A, Årtun J. Clinical and histological features observed during arrestment of active enamel carious lesions in vivo. *Caries Res.* 1987;21(6):546-554.
118. Anderson P, Elliott JC. Subsurface demineralization in dental enamel and other permeable solids during acid dissolution. *J Dent Res.* 1992;71(8):1473-1481.
119. Yıkılğan İ, Kılıç HS. Diş Çürüğü ve Diş Sert Dokuları. *Türkiye Klin Restoratif Diş Tedavisi-Özel Konular.* 2016;2(1):5-8.
120. Zero DT. Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. In: *BMC Oral Health.* Vol 6. Springer; 2006:1-9.
121. Autio-Gold JT, Courts F. Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(9):1247-1253.
122. Akyıldız BM. Nano gümüş florürün farklı flor ajanları ile karşılaştırmalı olarak remineralizasyon etkisinin değerlendirilmesi. 2016.
123. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:4743.
124. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo EC-M, Chu C-H. A review of the common models used in mechanistic studies on demineralization-remineralization for cariology research. *Dent J.* 2017;5(2):20.
125. Clarkson BH, Wefel JS, Miller I. A model for producing caries-like lesions in enamel and dentin using oral bacteria in vitro. *J Dent Res.* 1984;63(10):1186-1189.
126. Staninec M, Giles WS, Saiku JM, Hattori M. Caries Penetration and Cement Thickness of Three Luting Agents. *Int J Prosthodont.* 1988;1(3):259-263.
127. Skucha-Nowak M, Gibas M, Tanasiewicz M, Twardawa H, Szklarski T. Natural and Controlled Demineralization for Study Purposes in Minimally Invasive Dentistry. *Adv Clin Exp Med Off organ Wroclaw Med Univ.* 2015;24(5):891-898.
128. Ten Cate JM. In situ models, physico-chemical aspects. *Adv Dent Res.* 1994;8(2):125-133.
129. Featherstone JDB, Mellberg JR. Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Res.* 1981;15(1):109-114.
130. Ten Cate JM, Duijsters PPE. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. *Caries Res.* 1983;17(3):193-199.
131. Featherstone JDB, Rodgers BE. Effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. *Caries Res.* 1981;15(5):377-385.

132. Schwendicke F, Eggers K, Meyer-Lueckel H, et al. In vitro Induction of residual caries lesions in dentin: comparative mineral loss and nano-hardness analysis. *Caries Res.* 2015;49(3):259-265.
133. Moron BM, Comar LP, Wiegand A, et al. Different protocols to produce artificial dentine carious lesions in vitro and in situ: hardness and mineral content correlation. *Caries Res.* 2013;47(2):162-170.
134. Lynch RJM, Ten Cate JM. The effect of lesion characteristics at baseline on subsequent de-and remineralisation behaviour. *Caries Res.* 2006;40(6):530-535.
135. Tzanidis V, Koulourides T. An in vitro model for assessment of fluoride uptake from glass-ionomer cements by dentin and its effect on acid resistance. *J Dent Res.* 1992;71(1):7-12.
136. Donly KJ. Enamel and dentin demineralization inhibition of fluoride-releasing materials. *Am J Dent.* 1994;7(5):275-278.
137. Ten Cate JM, Duijsters PPE. Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Res.* 1982;16(3):201-210.
138. Buzalaf MAR, Hannas AR, Magalhães AC, Rios D, Honório HM, Delbem ACB. pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(4):316-334.
139. Featherstone JDB. Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. *Dent Mater.* 1996;12(3):194-197.
140. Zhao IS, Mei ML, Li Q, Lo ECM, Chu C. Arresting simulated dentine caries with adjunctive application of silver nitrate solution and sodium fluoride varnish: an in vitro study. *Int Dent J.* 2017;67(4):206-214.
141. Bowen WH. Rodent model in caries research. *Odontology.* 2013;101(1):9-14.
142. Navia JM. Evaluation of nutritional and dietary factors that modify animal caries. *J Dent Res.* 1970;49(6):1213-1227.
143. Featherstone JDB, Zero DT. An in situ Model for Simultaneous Assessment of Inhibition of Demineralization and Enhancement of Remineralization. *J Dent Res.* 1992;71(3):804-810.
144. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007;369(9555):51-59.
145. Pretty IA, Ekstrand KR. Detection and monitoring of early caries lesions: a review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016;17(1):13-25.
146. Ekstrand KR, Ricketts DNJ, Kidd EAM. Occlusal caries: pathology, diagnosis and

- logical management. *Dent Update*. 2001;28(8):380-387.
147. Nyvad B, Baelum V. Nyvad criteria for caries lesion activity and severity assessment: a validated approach for clinical management and research. *Caries Res*. 2018;52(5):397-405.
 148. Pitts NB, Ekstrand KR, Foundation I. International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and its International Caries Classification and Management System (ICCMS)—methods for staging of the caries process and enabling dentists to manage caries. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(1):41-52.
 149. Ekstrand KR, Kuzmina I, Bjørndal L, Thylstrup A. Relationship between external and histologic features of progressive stages of caries in the occlusal fossa. *Caries Res*. 1995;29(4):243-250.
 150. Braga MM, Mendes FM, Ekstrand KR. Detection activity assessment and diagnosis of dental caries lesions. *Dent Clin*. 2010;54(3):479-493.
 151. Gomez J, Tellez M, Pretty IA, Ellwood RP, Ismail AI. Non-cavitated carious lesions detection methods: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(1):55-66.
 152. Bader JD, Shugars DA, Bonito AJ. A systematic review of the performance of methods for identifying carious lesions. *J Public Health Dent*. 2002;62(4):201-213.
 153. Kidd EAM, Ricketts DNJ, Pitts NB. Occlusal caries diagnosis: a changing challenge for clinicians and epidemiologists. *J Dent*. 1993;21(6):323-331.
 154. Lussi A. Comparison of different methods for the diagnosis of fissure caries without cavitation. *Caries Res*. 1993;27(5):409-416.
 155. Baelum V, Heidmann J, Nyvad B. Dental caries paradigms in diagnosis and diagnostic research. *Eur J Oral Sci*. 2006;114(4):263-277.
 156. Chesters RK, Pitts NB, Matuliene G, et al. An abbreviated caries clinical trial design validated over 24 months. *J Dent Res*. 2002;81(9):637-640.
 157. Arends J, Ten Bosch JJ. Demineralization and remineralization evaluation techniques. *J Dent Res*. 1992;71(3):924-928.
 158. Angmar B, Carlström D, Glas JE. The mineralization of normal human enamel. *J Ultrastruct Res*. 1963;8:12-23.
 159. Groeneveld A, Arends J. Influence of pH and demineralization time on mineral

- content, thickness of surface layer and depth of artificial caries lesions. *Dent CARIES*. 1975;9:36-44.
160. Arends J, Ten Bosch JJ. In vivo De- and Remineralization of Dental Enamel. In: Leach SA, ed. *Factors Relating to Demineralization and Remineralization of the Teeth*. Oxford: IRL Press; 1985:1-11.
 161. de JOSSELIN DE JONG E. Optimized microcomputer guided quantitative microradiography on dental mineral slice. *Phys Med Biol*. 1987;32:106-110.
 162. Schlüter N, Hara A, Shellis RP, Ganss C. Methods for the measurement and characterization of erosion in enamel and dentine. *Caries Res*. 2011;45(1):13-23.
 163. Herkströter FM, Noordmans J, Ten Bosch JJ. Wavelength-independent microradiography: Its use to measure mineral changes in curved and thick samples. *Caries Res*. 1990;24:342-344.
 164. Webber RL, Horton RA, Tyndall DA, Ludlow JB. Tuned-aperture computed tomography (TACT). Theory and application for three-dimensional dento-alveolar imaging. *Dentomaxillofacial Radiol*. 1997;26(1):53-62.
 165. Webber RL, Messura JK. An in vivo comparison of diagnostic information obtained from tuned-aperture computed tomography and conventional dental radiographic imaging modalities. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1999;88(2):239-247.
 166. Tyndall DA, Clifton TL, Webber RL, Ludlow JB, Horton RA. TACT imaging of primary caries. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1997;84(2):214-225.
 167. Shi XQ, Han P, Welander U, Angmar-Månsson B. Tuned-aperture computed tomography for detection of occlusal caries. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2001;30(1):45-49.
 168. Nair MK. Diagnostic accuracy of Tuned Aperture Computed Tomography (TACT). *Swed Dent J*. 2003;(159):1-93.
 169. Hsieh Y-S, Ho Y-C, Lee S-Y, et al. Dental optical coherence tomography. *Sensors*. 2013;13(7):8928-8949.
 170. Shimada Y, Sadr A, Sumi Y, Tagami J. Application of optical coherence tomography (OCT) for diagnosis of caries, cracks, and defects of restorations. *Curr oral Heal reports*. 2015;2(2):73-80.
 171. Yavuz B, Kargül B. Erken Çürük Lezyonlarının Görüntülenmesinde ve

- Değerlendirilmesinde Optik Koherens Tomografi (OCT)'nin Kullanımı. *Türkiye Klin Pediatr Dent Top.* 2019;5(3):38-44.
172. Alsayed EZ, Hariri I, Sadr A, et al. Optical coherence tomography for evaluation of enamel and protective coatings. *Dent Mater J.* 2015;34(1):98-107.
 173. Kang H, Darling CL, Fried D. Nondestructive monitoring of the repair of enamel artificial lesions by an acidic remineralization model using polarization-sensitive optical coherence tomography. *Dent Mater.* 2012;28(5):488-494.
 174. Lenton P, Rudney J, Chen R, Fok A, Aparicio C, Jones RS. Imaging in vivo secondary caries and ex vivo dental biofilms using cross-polarization optical coherence tomography. *Dent Mater.* 2012;28(7):792-800.
 175. Nakagawa H, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y. Validation of swept source optical coherence tomography (SS-OCT) for the diagnosis of smooth surface caries in vitro. *J Dent.* 2013;41(1):80-89.
 176. Mumcuoglu T, Erdurman C, Durukan AH. Principles and novel clinical applications of optical coherence tomography. *TURK Oftalmol DERGISI-TURKISH J Ophthalmol.* 2008;38(2):168-175.
 177. Wilder-Smith P, Holtzman J, Epstein J, Le A. Optical diagnostics in the oral cavity: an overview. *Oral Dis.* 2010;16(8):717-728.
 178. Jones RS, Fried D. Remineralization of enamel caries can decrease optical reflectivity. *J Dent Res.* 2006;85(9):804-808.
 179. Machoy M, Seeliger J, Szyszka-Sommerfeld L, Koprowski R, Gedrange T, Woźniak K. The use of optical coherence tomography in dental diagnostics: a state-of-the-art review. *J Healthc Eng.* 2017:Article ID 7560645.
 180. Kitasako Y, Sadr A, Shimada Y, Ikeda M, Sumi Y, Tagami J. Remineralization capacity of carious and non-carious white spot lesions: clinical evaluation using ICDAS and SS-OCT. *Clin Oral Investig.* 2019;23(2):863-872.
 181. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Martini PT, Andreis IAB. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *Eur Radiol.* 1998;8(9):1558-1564.
 182. Mah JK, Danforth RA, Bumann A, Hatcher D. Radiation absorbed in maxillofacial imaging with a new dental computed tomography device. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2003;96(4):508-513.
 183. Tsiklakis K, Donta C, Gavala S, Karayianni K, Kamenopoulou V, Hourdakakis CJ.

- Dose reduction in maxillofacial imaging using low dose Cone Beam CT. *Eur J Radiol.* 2005;56(3):413-417.
184. Danforth RA, Dus I, Mah J. 3-D volume imaging for dentistry: a new dimension. *J Calif Dent Assoc.* 2003;31(11):817-823.
 185. Winter AA, Pollack AS, Frommer HH, Koenig L. Cone beam volumetric tomography vs. medical CT scanners. *N Y State Dent J.* 2005;71(4):28-33.
 186. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: NewTom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2003;32(4):229-234.
 187. Lofthag-Hansen S, Huuonen S, Gröndahl K, Gröndahl H-G. Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;103(1):114-119.
 188. Metscher BD. MicroCT for comparative morphology: simple staining methods allow high-contrast 3D imaging of diverse non-mineralized animal tissues. *BMC Physiol.* 2009;9(11):1-14.
 189. Tjong W, Nirody J, Burghardt AJ, Carballido-Gamio J, Kazakia GJ. Structural analysis of cortical porosity applied to HR-pQCT data. *Med Phys.* 2014;41(1):Article ID 13701.
 190. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J bone Miner Res.* 2010;25(7):1468-1486.
 191. Cotton TP, Geisler TM, Holden DT, Schwartz SA, Schindler WG. Endodontic applications of cone-beam volumetric tomography. *J Endod.* 2007;33(9):1121-1132.
 192. Bauer JS, Link TM, Burghardt A, et al. Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(6):366-373.
 193. Van Dessel J, Huang Y, Depypere M, Rubira-Bullen I, Maes F, Jacobs R. A comparative evaluation of cone beam CT and micro-CT on trabecular bone structures in the human mandible. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2013;42(8):Article ID 20130145.
 194. Van Dessel J, Nicolielo LF, Huang Y, et al. Quantification of bone quality using

- different cone beam computed tomography devices: Accuracy assessment for edentulous human mandibles. *Eur J Oral Implant.* 2016;9(4):411-424.
195. Acar B, Kamburoğlu K, Tatar İ, et al. Comparison of micro-computerized tomography and cone-beam computerized tomography in the detection of accessory canals in primary molars. *Imaging Sci Dent.* 2015;45(4):205-211.
 196. Wong FSL, Elliott JC, Davis GR, Anderson P. X-ray microtomographic study of mineral distribution in enamel of mandibular rat incisors. *J Anat.* 2000;196(3):405-413.
 197. Dowker SEP, Elliott JC, Davis GR, Wilson RM, Cloetens P. Synchrotron x-ray microtomographic investigation of mineral concentrations at micrometre scale in sound and carious enamel. *Caries Res.* 2004;38(6):514-522.
 198. Rovaris K, Ferreira LM, Sousa TO, et al. Feasibility of micro-computed tomography to detect and classify proximal caries lesions in vitro. *Dent Res J (Isfahan).* 2018;15(2):123-129.
 199. Lussi A, Imwinkelried S, Pitts NB, Longbottom C, Reich E. Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res.* 1999;33(4):261-266.
 200. Stookey GK, Jackson RD, Zandona AG, Analoui M. Dental caries diagnosis. *Dent Clin North Am.* 1999;43(4):665-677.
 201. Ersöz E, Oktay N. Alternatif çürük teşhis yöntemleri. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg.* 2002;12(2):56-63.
 202. Berg SC, Stahl JM, Lien W, Slack CM, Vandewalle KS. A clinical study comparing digital radiography and near-infrared transillumination in caries detection. *J Esthet Restor Dent.* 2018;30(1):39-44.
 203. Neuhaus KW, Lussi A. Carious Lesion Diagnosis: Methods, Problems, Thresholds. In: *Caries Excavation: Evolution of Treating Cavitated Carious Lesions.* Karger Publishers; 2018;27:24-31.
 204. Abdelaziz M, Krejci I, Perneger T, Feilzer A, Vazquez L. Near infrared transillumination compared with radiography to detect and monitor proximal caries: A clinical retrospective study. *J Dent.* 2018;70:40-45.
 205. Abogazalah N, Eckert GJ, Ando M. In vitro visual and visible light transillumination methods for detection of natural non-cavitated approximal caries. *Clin Oral Investig.* 2019;23(3):1287-1294.

206. Eden E. *Evidence-Based Caries Prevention*. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
207. Chawla N, Messer LB, Adams GG, Manton DJ. An in vitro comparison of detection methods for approximal carious lesions in primary molars. *Caries Res*. 2012;46(2):161-169.
208. Karlsson L. Caries detection methods based on changes in optical properties between healthy and carious tissue. *Int J Dent*. 2010:Article ID 270729.
209. Astvaldsdottir A, Åhlund K, Holbrook WP, De Verdier B, Tranæus S. Approximal caries detection by DIFOTI: in vitro comparison of diagnostic accuracy/efficacy with film and digital radiography. *Int J Dent*. 2012;2012.
210. Ozkan G, Guzel KGU. Clinical evaluation of near-infrared light transillumination in approximal dentin caries detection. *Lasers Med Sci*. 2017;32(6):1417-1422.
211. Baltacioglu IH, Orhan K. Comparison of diagnostic methods for early interproximal caries detection with near-infrared light transillumination: an in vivo study. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):1-7.
212. Van der Veen MH, de Jong E de J. Application of quantitative light-induced fluorescence for assessing early caries lesions. In: *Assessment of Oral Health*. Vol 17. Karger Publishers; 2000:144-162.
213. Tam LE, McComb D. Diagnosis of occlusal caries: Part II. Recent diagnostic technologies. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 2001;67(8):459-464.
214. Korkmaz YN, Büyük S, YAĞCI A. Ortodontik tedaviyle oluşan beyaz nokta lezyonları, teşhis yöntemleri ve kantitatif ışık etkili floresans (QLF). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg*. 2015;24(3):146-153.
215. Al-Khateeb S, Ten CJM. Angmer. MB, Josselin DJDE, Sundström G., Exterkate, RAM, et. al.: Quantification of Formation and demineralization of artificial enamel lesion with a new portable fluorescence device. *Caries Res*. 1997;11:502-506.
216. Emami Z, Al-Khateeb S, de Josselin de Jong E, Sundström F, Trollås K, Angmar-Månsson B. Mineral loss in incipient caries lesions quantified with laser fluorescence and longitudinal microradiography: a methodologic study. *Acta Odontol Scand*. 1996;54(1):8-13.
217. Hall AF, DeSchepper E, Ando M, Stookey GK. In vitro studies of laser fluorescence for detection and quantification of mineral loss from dental caries. *Adv Dent Res*. 1997;11(4):507-514.

218. Lagerweij MD, Van der Veen MH, Ando M, Lukantsova L, Stookey GK. The validity and repeatability of three light-induced fluorescence systems: An in vitro study. *Caries Res.* 1999;33(3):220-226.
219. Zandoná AGF, Analoui M, Beiswanger BB, et al. An in vitro comparison between laser fluorescence and visual examination for detection of demineralization in occlusal pits and fissures. *Caries Res.* 1998;32(3):210-218.
220. Zandona AGF, Analoui M, Schemehorn BR, Eckert GJ, Stookey GK. Laser fluorescence detection of demineralization in artificial occlusal fissures. *Caries Res.* 1998;32(1):31-40.
221. Hafström-björkman U, Sundström F, Angmar-Månsson B. Initial caries diagnosis in rat molars, using laser fluorescence. *Acta Odontol Scand.* 1991;49(1):27-33.
222. Yoon H-I, Yoo M-J, Park E-J. Detection of proximal caries using quantitative light-induced fluorescence-digital and laser fluorescence: a comparative study. *J Adv Prosthodont.* 2017;9(6):432-438.
223. Fasihinia H, Khalesi M, Gholami L. Dental caries diagnostic methods. *Avicenna J Dent Res.* 2010;2(1):1-12.
224. Shi X-Q, Welander U, Angmar-Månsson B. Occlusal caries detection with KaVo DIAGNOdent and radiography: an in vitro comparison. *Caries Res.* 2000;34(2):151-158.
225. Saghiri MA, Asgar K, Lotfi M, et al. Back-scattered and secondary electron images of scanning electron microscopy in dentistry: a new method for surface analysis. *Acta Odontol Scand.* 2012;70(6):603-609.
226. Seiler H. Secondary electron emission in the scanning electron microscope. *J Appl Phys.* 1983;54(11):1-18.
227. Stewart ADG, Boyde A. Ion etching of dental tissues in a scanning electron microscope. *Nature.* 1962;196(4849):81-82.
228. Paradella TC, Bottino MA. Scanning Electron Microscopy in modern dentistry research. *Brazilian Dent Sci.* 2012;15(2):43-48.
229. Dunlap M, Adaskaveg JE. Introduction to the scanning electron microscope: Theory, practise & procedures. In: *Facility for Advance Instrumentation*. Vol 52. Sacramento, California, USA: University of California Davis; 1997.
230. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater.* 2009;4(3):Article

ID 34104.

231. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *J Dent*. 2010;38(10):811-819.
232. Nakashima S, Yoshie M, Sano H, Bahar A. Effect of a test dentifrice containing nano-sized calcium carbonate on remineralization of enamel lesions in vitro. *J Oral Sci*. 2009;51(1):69-77.
233. Roveri N, Foresti E, Lelli M, Lesci IG. Recent advancements in preventing teeth health hazard: the daily use of hydroxyapatite instead of fluoride. *Recent Pat Biomed Eng*. 2009;2(3):197-215.
234. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent*. 2011;22(5):139-143.
235. Chen L, Liang K, Li J, Wu D, Zhou X, Li J. Regeneration of biomimetic hydroxyapatite on etched human enamel by anionic PAMAM template in vitro. *Arch Oral Biol*. 2013;58(8):975-980.
236. Patil N, Choudhari S, Kulkarni S, Joshi SR. Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *J Conserv Dent JCD*. 2013;16(2):116-120.
237. Lelli M, Putignano A, Marchetti M, et al. Remineralization and repair of enamel surface by biomimetic Zn-carbonate hydroxyapatite containing toothpaste: a comparative in vivo study. *Front Physiol*. 2014;5(Article 333):1-7.
238. Goldstein JI, Newbury DE, Michael JR, Ritchie NWM, Scott JHJ, Joy DC. *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*. Springer; 2017.
239. Newbury DE, Ritchie NWM. Is scanning electron microscopy/energy dispersive X-ray spectrometry (SEM/EDS) quantitative? *Scanning*. 2013;35(3):141-168.
240. Amaechi BT, Van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. In: *Toothpastes*. Karger Publishers; 2013;23:15-26.
241. Horowitz AM. A report on the NIH consensus development conference on diagnosis and management of dental caries throughout life. *J Dent Res*. 2004;83(1):15-17.
242. Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM. Clinical and histological manifestations of dental caries. In: *Dental Caries*. Blackwell Publishing; 2003:71-97.
243. Parashar A. Mouthwashes and their use in different oral conditions. *Sch J Dent Sci*.

- 2015;2(2B):186-191.
244. ADA (Amerikan Dental Association). *Oral Health Topics: Mouthwash (Mouthrinse)*; 2019.
 245. Iijima M, Du C, Abbott C, Doi Y, Moradian-Oldak J. Control of apatite crystal growth by the co-operative effect of a recombinant porcine amelogenin and fluoride. *Eur J Oral Sci.* 2006;114:304-307.
 246. Hannig C, Gaeding A, Basche S, Richter G, Helbig R, Hannig M. Effect of conventional mouthrinses on initial bioadhesion to enamel and dentin in situ. *Caries Res.* 2013;47(2):150-161.
 247. Souza BM, Lima LLM, Comar LP, Buzalaf MAR, Magalhães AC. Effect of experimental mouthrinses containing the combination of NaF and TiF₄ on enamel erosive wear in vitro. *Arch Oral Biol.* 2014;59(6):621-624.
 248. Adair SM. The role of fluoride mouthrinses in the control of dental caries: a brief review. *Pediatr Dent.* 1998;20(2):101-104.
 249. Marinho VCC, Chong LY, Worthington H V, Walsh T. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(7):1-138.
 250. Altenburger MJ, Schirrmeister JF, Wrbas K-T, Hellwig E. Remineralization of artificial interproximal carious lesions using a fluoride mouthrinse. *Am J Dent.* 2007;20(6):385-389.
 251. Ercan E, Baglar S, Colak H. Diş hekimliğinde topikal florür uygulama metotları. *Cumhur Dent J.* 2011;13(1):27-33.
 252. Imfeld T. Chewing gum—facts and fiction: a review of gum-chewing and oral health. *Crit Rev oral Biol Med.* 1999;10(3):405-419.
 253. Burt BA. The use of sorbitol-and xylitol-sweetened chewing gum in caries control. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(2):190-196.
 254. Mickenautsch S, Leal SC, Yengopal V, Bezerra AC, Cruvinel V. Sugar-free chewing gum and dental caries: a systematic review. *J Appl Oral Sci.* 2007;15(2):83-88.
 255. Deshpande A, Jadad AR. The impact of polyol-containing chewing gums on dental caries: a systematic review of original randomized controlled trials and observational studies. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(12):1602-1614.
 256. Dodds MWJ, Chidichimo D, Haas MS. Delivery of active agents from chewing

- gum for improved remineralization. *Adv Dent Res*. 2012;24(2):58-62.
257. Lamb WJ, Corpron RE, More FG, Beltran ED, Strachan DS, Kowalski CJ. In situ remineralization of subsurface enamel lesion after the use of a fluoride chewing gum. *Caries Res*. 1993;27(2):111-116.
 258. Sjögren K, Ruben J, Lingström P, Lundberg A-B, Birkhed D. Fluoride and urea chewing gums in an intra-oral experimental caries model. *Caries Res*. 2002;36(1):64-69.
 259. Campus G, Cagetti MG, Sacco G, Solinas G, Mastroberardino S, Lingström P. Six months of daily high-dose xylitol in high-risk schoolchildren: a randomized clinical trial on plaque pH and salivary mutans streptococci. *Caries Res*. 2009;43(6):455-461.
 260. Chow LC, Takagi S, Shern RJ, Chow TH, Takagi KK, Sieck BA. Effects on whole saliva of chewing gums containing calcium phosphates. *J Dent Res*. 1994;73(1):26-32.
 261. Vogel GL, Zhang Z, Carey CM, Ly A, Chow LC, Proskin HM. Composition of plaque and saliva following a sucrose challenge and use of an a-tricalcium-phosphate-containing chewing gum. *J Dent Res*. 1998;77(3):518-524.
 262. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *J Dent Res*. 2010;89(11):1187-1197.
 263. Adair SM. Evidence-based use of fluoride in contemporary pediatric dental practice. *Pediatr Dent*. 2006;28(2):133-142.
 264. Dağ C, Özalp N. Ağız-diş sağlığının vazgeçilmezi: diş macunları. *Acta Odontol Turc*. 2013;30(3):149-156.
 265. ADA (American Dental Association). *Cleaning Your Teeth and Gums (Oral Hygiene)*; 2002.
 266. Hitz IL, Lambrecht JT. Oral care. *Curr Probl Dermatol*. 2011;40:107-115.
 267. Clarkson JJ, McLoughlin J. Role of fluoride in oral health promotion. *Int Dent J*. 2000;50(3):119-128.
 268. Claydon NCA, Moran J, Bosma ML, Shirodaria S, Addy M, Newcombe R. Clinical study to compare the effectiveness of a test whitening toothpaste with a commercial whitening toothpaste at inhibiting dental stain. *J Clin Periodontol*. 2004;31(12):1088-1091.
 269. Dyer D, Addy M, Newcombe RG. Studies in vitro of abrasion by different manual

- toothbrush heads and a standard toothpaste. *J Clin Periodontol*. 2000;27(2):99-103.
270. Herlofson BB, Barkvoll P. Oral mucosal desquamation caused by two toothpaste detergents in an experimental model. *Eur J Oral Sci*. 1996;104(1):21-26.
 271. Searls JC, Berg CA. The influence of dentifrice detergents on oral epithelial slough. *Dent Hyg (Chic)*. 1986;60(1):20-23.
 272. Hoogendoorn H, Scholtes W. Influence of the activation of the lactoperoxidase system in saliva on the initiation of caries and chronic, recurrent aphthes. I. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 1979;86(1):36-39.
 273. Healy CM, Paterson M, Joyston-Bechal S, Williams DM, Thornhill MH. The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Dis*. 1999;5(1):39-43.
 274. Shim YJ, Choi J, Ahn H, Kwon J. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis*. 2012;18(7):655-660.
 275. Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *Eur J Oral Sci*. 1996;104(4):416-422.
 276. Lippert F. An introduction to toothpaste-its purpose, history and ingredients. In: *Toothpastes*. Karger Publishers; 2013;23:1-14.
 277. Marinho VCC, Higgins J, Logan S, Sheiham A. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(1).
 278. Arends J, Smits M, Ruben JL, Christoffersen J. Combined effect of xylitol and fluoride on enamel demineralization in vitro. *Caries Res*. 1990;24(4):256-257.
 279. Zhi QH, Lo ECM, Kwok ACY. An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Aust Dent J*. 2013;58(1):50-56.
 280. Stookey GK, DePaola PF, Featherstone JDB, et al. A critical review of the relative anticaries efficacy of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate dentifrices. *Caries Res*. 1993;27(4):337-360.
 281. Garcia-Godoy F. Clinical significance of the conclusions from the International Scientific Assembly on the Comparative Anticaries Efficacy of Sodium Fluoride and Sodium Monofluorophosphate Dentifrices. *Am J Dent*. 1993;6(4):106-111.

282. Ripa LW. Rinses for the control of dental caries. *Int Dent J.* 1992;42(4):263-269.
283. Axelsson P. Use of fluorides. In: *Preventive Materials, Methods and Programs.* Quintessence Publishing Co; 2004:263-369.
284. Newbrun E. Fluoride in caries prevention and remineralization of partially demineralized enamel and dentin. In: *Tissue Preservation in Caries Treatment.* 1st ed. Albrektsson: Quintessence Publishing Co; 2001:76-84.
285. Wellock WD, Brudevold F. A study of acidulated fluoride solutions—II: The caries inhibiting effect of single annual topical applications of an acidic fluoride and phosphate solution. A two year experience. *Arch Oral Biol.* 1963;8(2):179-182.
286. Evans RW, Dennison PJ. The Caries Management System: an evidence-based preventive strategy for dental practitioners. Application for children and adolescents. *Aust Dent J.* 2009;54(4):381-389.
287. Winter GB, Holt RD, Williams BF. Clinical trial of a low-fluoride toothpaste for young children. *Int Dent J.* 1989;39(4):227-235.
288. Holt RD. The pattern of caries in a group of 5-year-old children and in the same cohort at 9 years of age. *Community Dent Health.* 1995;12(2):93-99.
289. Walsh T, Worthington H V, Glenny A, Appelbe P, Marinho VCC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;20(1).
290. Walsh T, Worthington H V, Glenny A, Marinho VCC, Jeroncic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;(3).
291. Wong MCM, Clarkson J, Glenny A-M, et al. Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *J Dent Res.* 2011;90(5):573-579.
292. Oh HJ, Oh HW, Lee DW, et al. Chronologic trends in studies on fluoride mechanisms of action. *J Dent Res.* 2017;96(12):1353-1360.
293. Tung MS, Eichmiller F. Amorphous Calcium Phosphates for Tooth. *Compendium.* 2004;25(1):9-13.
294. Chow LC, Takagi S, Vogel GL. Amorphous calcium phosphate: the contention of bone. *J Dent Res.* 1998;77(1):6-7.
295. Ekambaram M, Mohd Said SNB, Yiu CKY. A review of enamel remineralisation potential of calcium-and phosphate-based remineralisation systems. *Oral Heal*

- Prev Dent.* 2017;15(5):415-420.
296. Cross KJ, Huq NL, Palamara JE, Perich JW, Reynolds EC. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem.* 2005;280(15):15362-15369.
 297. Cai F, Shen P, Walker GD, Reynolds C, Yuan Y, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by chewing gum with added calcium. *J Dent.* 2009;37(10):763-768.
 298. Reema SD, Lahiri PK, Roy S Sen. Review of casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate. *Chin J Dent Res.* 2014;17(1):7-14.
 299. Memarpour M, Soltanimehr E, Sattarahmady N. Efficacy of calcium-and fluoride-containing materials for the remineralization of primary teeth with early enamel lesion. *Microsc Res Tech.* 2015;78(9):801-806.
 300. Rose RK. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Arch Oral Biol.* 2000;45(7):569-575.
 301. Rose RK. Binding characteristics of *Streptococcus mutans* for calcium and casein phosphopeptide. *Caries Res.* 2000;34(5):427-431.
 302. Zero DT. Recaldent™—evidence for clinical activity. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):30-34.
 303. Moher D, Schulz KF, Altman DG, Group C. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Clin Oral Investig.* 2003;7(1):2-7.
 304. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):25-29.
 305. Roveri N, Battistella E, Bianchi CL, et al. Surface enamel remineralization: biomimetic apatite nanocrystals and fluoride ions different effects. *J Nanomater.* 2009;2009:Article ID 746383.
 306. Grenho L, Barros J, Ferreira C, et al. In vitro antimicrobial activity and biocompatibility of propolis containing nanohydroxyapatite. *Biomed Mater.* 2015;10(2):Article ID 25004.
 307. Tin-Oo M, Gopalakrishnan V, Samsuddin AR, Al Salihi KA, Shamsuria O. Antibacterial property of locally produced hydroxyapatite. *Arch Orofac Sci.* 2007;2(1):41-44.
 308. Zafer E. Çeşitli iyonlar eklenmiş nano-hidroksiapatitler: üretim yöntemleri, iç yapı,

- mekanik ve biyouyumluluk özellikleri yönlerinden incelenmesi. *Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Derg.* 2011;3(1):55-65.
309. Arends J, Ten Cate JM. Tooth enamel remineralization. *J Cryst Growth.* 1981;53(1):135-147.
 310. Kuriakose TA, Kalkura SN, Palanichamy M, et al. Synthesis of stoichiometric nano crystalline hydroxyapatite by ethanol-based sol-gel technique at low temperature. *J Cryst Growth.* 2004;263(1-4):517-523.
 311. Vandiver J, Dean D, Patel N, Bonfield W, Ortiz C. Nanoscale variation in surface charge of synthetic hydroxyapatite detected by chemically and spatially specific high-resolution force spectroscopy. *Biomaterials.* 2005;26(3):271-283.
 312. Kim MY, Kwon HK, Choi CH, Kim BI. Combined effects of nano-hydroxyapatite and NaF on remineralization of early caries lesion. In: *Key Engineering Materials.* Vol 330. Trans Tech Publ; 2007:1347-1350.
 313. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent.* 2011;39(6):430-437.
 314. de Melo Alencar C, de Paula BLF, Ortiz MIG, Magno MB, Silva CM, Maia LC. Clinical efficacy of nano-hydroxyapatite in dentin hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2019;82:11-21.
 315. Jeong SH, Jang SO, Kim KN, Kwon HK, Park YD, Kim BI. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. In: *Key Engineering Materials.* Vol 309. Trans Tech Publ; 2006:537-540.
 316. Li L, Pan H, Tao J, et al. Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks. *J Mater Chem.* 2008;18(34):4079-4084.
 317. Lv KL, Zhang JX, Meng XC, Li XY. Remineralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries. In: *Key Engineering Materials.* Vol 330. Trans Tech Publ; 2007:267-270.
 318. Onuma K, Yamagishi K, Oyane A. Nucleation and growth of hydroxyapatite nanocrystals for nondestructive repair of early caries lesions. *J Cryst Growth.* 2005;282(1-2):199-207.
 319. Yamagishi K, Onuma K, Suzuki T, et al. A synthetic enamel for rapid tooth repair. *Nature.* 2005;433(7028):819.
 320. Savaş S, Küçükyılmaz E. Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.*

- 2014;24(3):113-125.
321. Pfarrer AM, Karlinsey RL. Challenges of implementing new remineralization technologies. *Adv Dent Res*. 2009;21(1):79-82.
 322. Karlinsey RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res*. 2012;24(2):48-52.
 323. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Surfactant-modified β -TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(7):2009-2020.
 324. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Preparation, characterization and in vitro efficacy of an acid-modified β -TCP material for dental hard-tissue remineralization. *Acta Biomater*. 2010;6(3):969-978.
 325. Thimmaiah C, Shetty P, Shetty SB, Natarajan S, Thomas N-A. Comparative analysis of the remineralization potential of CPP-ACP with Fluoride, Tri-Calcium Phosphate and Nano Hydroxyapatite using SEM/EDX-An in vitro study. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(12):1120-1126.
 326. Van Loveren C. Sugar alcohols: what is the evidence for caries-preventive and caries-therapeutic effects? *Caries Res*. 2004;38(3):286-293.
 327. Dowd FJ. Saliva and dental caries. *Dent Clin North Am*. 1999;43(4):579-597.
 328. Lamanda A, Cheaib Z, Turgut MD, Lussi A. Protein buffering in model systems and in whole human saliva. *PLoS One*. 2007;2:e263.
 329. Ruhl S. The scientific exploration of saliva in the post-proteomic era: from database back to basic function. *Expert Rev Proteomics*. 2012;9(1):85-96.
 330. Marsh P, Martin M, Rogers H, Williams D, Wilson M. *Oral Microbiology*. 6th ed. Churchill Livingstone; 2016.
 331. Vadeboncoeur C, Trahan L, Mouton C, Mayrand D. Effect of xylitol on the growth and glycolysis of acidogenic oral bacteria. *J Dent Res*. 1983;62(8):882-884.
 332. Trahan L, Mouton C. Selection for *Streptococcus mutans* with an altered xylitol transport capacity in chronic xylitol consumers. *J Dent Res*. 1987;66(5):982-988.
 333. Riley P, Moore D, Ahmed F, Sharif MO, Worthington H V. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3).
 334. Kleinberg I. Effect of varying sediment and glucose concentrations on the pH and acid production in human salivary sediment mixtures. *Arch Oral Biol*.

- 1967;12(12):1457-1473.
335. Lamberts BL, Pederson ED, Shklair IL. Salivary pH-rise activities in caries-free and caries-active naval recruits. *Arch Oral Biol.* 1983;28(7):605-608.
 336. Du Min Q, Bian Z, Jiang H, et al. Clinical evaluation of a dentifrice containing calcium sodium phosphosilicate (novamin) for the treatment of dentin hypersensitivity. *Am J Dent.* 2008;21(4):210-214.
 337. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®): remineralization potential. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):35-39.
 338. Eichmiller FC. Promising new dental materials on the horizon. *Compend Contin Educ Dent (Jamesburg, NJ 1995).* 1997;18(3):254-256.
 339. Tanzer JM, Grant L, Thompson A. Remineralization by a novel dentifrice. *J Dent Res.* 1997;76(Special issue):134-139.
 340. Wolinsky L, Gnagne-Agnero N, Winston A. An in vitro assessment and a pilot clinical study of electrical resistance of demineralized enamel. *J Clin Dent.* 1999;10(1):40-43.
 341. Schemehorn BR, Orban JC, Wood GD, Fischer GM, Winston AE. Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. *J Clin Dent.* 1999;10:13-16.
 342. Tanzer JM. Caries inhibition in rats by a remineralizing dentifrice (vol 31, pg 288, 1997). *CARIES Res.* 1997;31(5):404-409.
 343. Winston AE, Bhaskar SN. Caries prevention in the 21st century. *J Am Dent Assoc.* 1998;129(11):1579-1587.
 344. Schemehorn BR, Wood GD, Winston AE. Bio-availability of fluoride in remineralizing toothpaste containing calcium salt. *J Dent Res.* 1998;77(Special issue A):657-664.
 345. Munoz CA, Feller R, Haglund A, Winston A, Triol C. Strengthening of tooth enamel by remineralizing toothpaste. *J Dent Res.* 1998;77(Special issue A):242-247.
 346. Kardos S, Shi B, Sipos T. The in vitro demineralization prevention potential of a NaF calcium phosphate containing dentifrice under various experimental conditions. *J Dent Res.* 1998;77(Special issue A):246.
 347. Costa EM, Silva S, Tavarria FK, Pintado MM. Study of the effects of chitosan upon *Streptococcus mutans* adherence and biofilm formation. *Anaerobe.* 2013;20:27-31.

348. Costa EM, Silva S, Veiga M, Tavaría FK, Pintado MM. A review of chitosan's effect on oral biofilms: perspectives from the tube to the mouth. *J Oral Biosci.* 2017;59(4):205-210.
349. Verkaik MJ, Busscher HJ, Jager D, Slomp AM, Abbas F, Van Der Mei HC. Efficacy of natural antimicrobials in toothpaste formulations against oral biofilms in vitro. *J Dent.* 2011;39(3):218-224.
350. Arnaud TMS, de Barros Neto B, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel de-mineralization: an in vitro evaluation. *J Dent.* 2010;38(11):848-852.
351. Berger LRR, Stamford TCM, de Oliveira KÁR, et al. Chitosan produced from *Mucorales* fungi using agroindustrial by-products and its efficacy to inhibit *Colletotrichum* species. *Int J Biol Macromol.* 2018;108:635-641.
352. Chang AKT, Frias Jr RR, Alvarez L V, Bigol UG, Guzman JPMD. Comparative antibacterial activity of commercial chitosan and chitosan extracted from *Auricularia* sp. *Biocatal Agric Biotechnol.* 2019;17:189-195.
353. Perinelli DR, Fagioli L, Campana R, et al. Chitosan-based nanosystems and their exploited antimicrobial activity. *Eur J Pharm Sci.* 2018;117:8-20.
354. Resende AHM, Farias JM, Silva DDB, et al. Application of biosurfactants and chitosan in toothpaste formulation. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2019;181:77-84.
355. Aydın B, Pamir T, Baltacı A, Orman MN, Turk T. Effect of storage solutions on microhardness of crown enamel and dentin. *Eur J Dent.* 2015;9(2):262-266.
356. Oliveira PRA, Fonseca ABM, Silva EM, Coutinho TCL, Tostes MA. Remineralizing potential of CPP-ACP creams with and without fluoride in artificial enamel lesions. *Aust Dent J.* 2016;61(1):45-52.
357. Altan H, Göztaş Z, Kahraman K, Kuş M, Tosun G. Inhibition Effects of Different Toothpastes on Demineralisation of Incipient Enamel Lesions. *Oral Heal Prev Dent.* 2019;17:179-185.
358. Almqvist H, Lagerlof F. Effect of intermittent delivery of fluoride to solution on root hard-tissue de-and remineralization measured by ¹²⁵I absorptiometry. *J Dent Res.* 1993;72(12):1593-1598.
359. Featherstone JDB. Caries prevention and reversal based on the caries balance. *Pediatr Dent.* 2006;28(2):128-132.
360. Fraihat N, Madae'en S, Bencze Z, Herczeg A, Varga O. Clinical effectiveness and

- cost-effectiveness of oral-health promotion in dental caries prevention among children: Systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2668.
361. Robles A, Upegui A, Simbaqueba E, Zarama P. A First study to determine the Economic impact of Dental Cavities in Colombia for 2011. *Value Heal*. 2015;18(3):69-73.
 362. Brown E. Children's Dental Visits and Expenses, United States, 2003. In: *Agency for Health Research and Quality*. Rockville, MD, USA; 2006:1-7.
 363. Gavrilă L, Maxim A, Balan A, et al. Comparative study regarding the effect of different remineralizing products on primary and permanent teeth enamel caries lesions. *Rev Chim*. 2015;66(8):1159-1161.
 364. Gangwar A, Jha KK, Thakur J, Nath M. In Vitro evaluation of remineralization potential of novamin on artificially induced carious lesions in primary teeth using scanning electron microscope and vickers hardness. *Indian J Dent Res*. 2019;30(4):590-594.
 365. Kul S. Klinik araştırmalarda örnek genişliği belirleme. *Ekstraplevral*. 2011:129-132.
 366. Ma X, Lin X, Zhong T, Xie F. Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):1-11.
 367. Marquezan M, Corrêa FNP, Sanabe ME, et al. Artificial methods of dentine caries induction: A hardness and morphological comparative study. *Arch Oral Biol*. 2009;54(12):1111-1117.
 368. Amaechi BT. Protocols to Study Dental Caries In Vitro: pH Cycling Models. In: *Odontogenesis*. Springer; 2019:379-392.
 369. Featherstone JD, Stookey GK, Kaminski MA, Faller R V. Recommendation for a non-animal alternative to rat caries testing. *Am J Dent*. 2011;24(5):289-294.
 370. Ten Cate J, Buijs M, Damen J. pH-cycling of enamel and dentin lesions in the presence of low concentrations of fluoride. *Eur J Oral Sci*. 1995;103(6):362-367.
 371. Itthagarun A, Wei SHY, Wefel JS. De/remineralisation from different commercial dentifrices: a pH-cycling study. *Int Dent J*. 1997;47(6):321-328.
 372. Rana R, Itthagarun A, King NM. Effects of dentifrices on artificial caries like

- lesions: an in vitro pH cycling study. *Int Dent J.* 2007;57(4):243-248.
373. Itthagarun A, King NM, Cheung Y-M. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on artificial enamel carious lesion progression: an in-vitro pH-cycling study. *Hong Kong Dent J.* 2010;7(2):61-66.
 374. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King NM, Wefel JS. The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *Int Dent J.* 2005;55(4):217-223.
 375. Boyde A, Fortelius M, Lester KS, Martin LB. Basis of the structure and development of mammalian enamel as seen by scanning electron microscopy. *Scanning Microsc.* 1988;2(3):1479-1490.
 376. Itthagarun A, King NM, Rana R. Effects of child formula dentifrices on artificial caries like lesions using in vitro pH-cycling: preliminary results. *Int Dent J.* 2007;57(5):307-313.
 377. Ekambaram M, Itthagarun A, King NM. Comparison of the remineralizing potential of child formula dentifrices. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(2):132-140.
 378. Zhao IS, Yin IX, Mei ML, et al. Remineralising dentine caries using sodium fluoride with silver nanoparticles: an in vitro study. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:2829-2839.
 379. Geiger AM, Gorelick L, Gwinnett AJ, Benson BJ. Reducing white spot lesions in orthodontic populations with fluoride rinsing. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1992;101(5):403-407.
 380. Geiger AM, Gorelick L, Gwinnett AJ, Griswold PG. The effect of a fluoride program on white spot formation during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1988;93(1):29-37.
 381. Benson PE, Parkin N, Dyer F, Millett DT, Furness S, Germain P. *Fluorides for the Prevention of Early Tooth Decay (Demineralised White Lesions) during Fixed Brace Treatment.* John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
 382. Bailey DL, Adams GG, Tsao CE, et al. Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *J Dent Res.* 2009;88(12):1148-1153.
 383. Milly H, Festy F, Watson TF, Thompson I, Banerjee A. Enamel white spot lesions can remineralise using bio-active glass and polyacrylic acid-modified bio-active glass powders. *J Dent.* 2014;42(2):158-166.
 384. Chen H, Liu X, Dai J, Jiang Z, Guo T, Ding Y. Effect of remineralizing agents on

- white spot lesions after orthodontic treatment: a systematic review. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2013;143(3):376-382.
385. Lopatiene K, Borisovaite M, Lapenaite E. Prevention and treatment of white spot lesions during and after treatment with fixed orthodontic appliances: a systematic literature review. *J Oral Maxillofac Res*. 2016;7(2).
 386. Höchli D, Hersberger-Zurfluh M, Papageorgiou SN, Eliades T. Interventions for orthodontically induced white spot lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod*. 2017;39(2):122-133.
 387. Sonesson M, Bergstrand F, Gizani S, Twetman S. Management of post-orthodontic white spot lesions: an updated systematic review. *Eur J Orthod*. 2017;39(2):116-121.
 388. Fernández-Ferrer L, Vicente-Ruiz M, García-Sanz V, et al. Enamel remineralization therapies for treating postorthodontic white-spot lesions: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2018;149(9):778-786.
 389. Sardana D, Zhang J, Ekambaram M, Yang Y, McGrath CP, Yiu CKY. Effectiveness of professional fluorides against enamel white spot lesions during fixed orthodontic treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2019;82:1-10.
 390. Nobre-dos-Santos M, Rodrigues LKA, Del-Bel-Cury AA, Cury JA. In situ effect of a dentifrice with low fluoride concentration and low pH on enamel remineralization and fluoride uptake. *J Oral Sci*. 2007;49(2):147-154.
 391. Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environ Heal*. 2019;18(1):1-17.
 392. U.S. Department of Health and Human Services Federal Panel on Community Water Fluoridation. U.S. Public Health Service recommendation for fluoride concentration in drinking water for the prevention of dental caries. *Public Health Rep*. 2015;130(4):318-331.
 393. Cheng KK, Chalmers I, Sheldon TA. Adding fluoride to water supplies. *Bmj*. 2007;335(7622):699-702.
 394. Epple M. Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate. *Acta Biomater*. 2018;77:1-14.
 395. Meyer F, Enax J. Early childhood caries: epidemiology, aetiology, and prevention. *Int J Dent*. 2018;2018:1-7.

396. Amaechi BT, AbdulAzees PA, Alshareif DO, et al. Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children. *BDJ open*. 2019;5(1):1-9.
397. Amaechi BT, AbdulAzees PA, Okoye LO, Meyer F, Enax J. Comparison of hydroxyapatite and fluoride oral care gels for remineralization of initial caries: a pH-cycling study. *BDJ open*. 2020;6(1):1-7.
398. Kamath P, Nayak R, Kamath SU, Pai D. A comparative evaluation of the remineralization potential of three commercially available remineralizing agents on white spot lesions in primary teeth: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2017;35(3):229-237.
399. Tatar E, Toptancı İR. Evaluation of the effectiveness of remineralization preparations used in paediatric dentistry practices. *Int Dent Res*. 2019;9(3):138-144.
400. Vicente A, Ortiz-Ruiz AJ, González-Paz BM, Martínez-Beneyto Y, Bravo-González LA. Effectiveness of a toothpaste and a serum containing calcium silicate on protecting the enamel after interproximal reduction against demineralization. *Sci Rep*. 2021;11(1):834-841.
401. Vijayasankari V, Asokan S, GeethaPriya PR. Evaluation of remineralisation potential of experimental nano hydroxyapatite pastes using scanning electron microscope with energy dispersive X-ray analysis: an in-vitro trial. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20(6):529-536.
402. Swarup JS, Rao A. Enamel surface remineralization: Using synthetic nanohydroxyapatite. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(4):433-436.
403. Hegde MN, Shetty S, Pardal D. Remineralization of enamel sub-surface lesion using casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate (CPP-ACP)-a quantitative energy dispersive X-ray analysis (EDAX). *J Conserv Dent*. 2007;10(1):19-25.
404. Hegde MN, Moany A. Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: A quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: An in vitro study. *J Conserv Dent JCD*. 2012;15(1):61-67.

HAM VERİLER

No	Sample	Grup	Taraf	Scan 1							
				Ca wt	Ca at	P wt	P at	F wt	F at	Ca/P wt	Ca/P at
1	Sample1	CPP-ACP	Orta	17,34	7,48	15,20	8,48	0,00	0,00	1,14	0,88
2	Sample1	CPP-ACP	Sağ	15,84	6,81	15,34	8,54	0,00	0,00	1,03	0,80
3	Sample1	CPP-ACP	Sol	13,16	5,78	15,77	8,96	0,30	0,28	0,83	0,65
4	Sample2	CPP-ACP	Orta	11,97	5,09	15,28	8,41	0,13	0,12	0,78	0,61
5	Sample2	CPP-ACP	Sağ	11,18	4,65	14,70	7,90	0,21	0,18	0,76	0,59
6	Sample2	CPP-ACP	Sol	13,70	6,16	17,18	9,99	0,00	0,00	0,80	0,62
7	Sample3	CPP-ACP	Orta	10,73	4,26	12,68	6,51	0,00	0,00	0,85	0,65
8	Sample3	CPP-ACP	Sağ	7,74	3,03	11,42	5,79	0,00	0,00	0,68	0,52
9	Sample3	CPP-ACP	Sol	12,17	4,86	12,10	6,25	0,45	0,38	1,01	0,78
10	Sample4	CPP-ACP	Orta	17,43	7,55	14,94	8,37	0,21	0,19	1,17	0,90
11	Sample4	CPP-ACP	Sağ	16,14	6,84	14,42	7,91	0,00	0,00	1,12	0,86
12	Sample4	CPP-ACP	Sol	20,44	9,53	18,10	10,92	0,00	0,00	1,13	0,87
13	Sample5	CPP-ACP	Orta	10,06	4,23	13,31	7,24	0,18	0,16	0,76	0,58
14	Sample5	CPP-ACP	Sağ	9,25	3,85	12,64	6,81	0,42	0,37	0,73	0,57
15	Sample5	CPP-ACP	Sol	10,62	4,56	14,08	7,83	0,00	0,00	0,75	0,58
16	Sample6	CPP-ACP	Orta	10,09	4,24	14,36	7,80	0,39	0,34	0,70	0,54
17	Sample6	CPP-ACP	Sağ	10,02	4,12	13,40	7,13	0,35	0,30	0,75	0,58
18	Sample6	CPP-ACP	Sol	11,15	4,86	15,84	8,94	0,74	0,68	0,70	0,54
19	Sample7	CPP-ACP	Orta	7,24	2,95	11,64	6,14	0,42	0,36	0,62	0,48
20	Sample7	CPP-ACP	Sağ	4,48	1,73	8,27	4,13	0,48	0,39	0,54	0,42
21	Sample7	CPP-ACP	Sol	8,61	3,60	13,20	7,14	0,00	0,00	0,65	0,50
22	Sample8	CPP-ACP	Orta	7,73	3,07	9,90	5,08	0,43	0,36	0,78	0,60
23	Sample8	CPP-ACP	Sağ	9,88	4,15	12,59	6,85	0,96	0,85	0,78	0,61
24	Sample8	CPP-ACP	Sol	13,29	5,88	15,17	8,69	0,86	0,80	0,88	0,68
25	Sample9	CPP-ACP	Orta	6,36	2,44	7,72	3,83	1,51	1,23	0,82	0,64
26	Sample9	CPP-ACP	Sağ	9,31	3,84	10,51	6,14	1,97	1,71	0,89	0,63
27	Sample9	CPP-ACP	Sol	11,64	4,91	11,74	6,41	1,27	1,13	0,99	0,77
28	Sample10	CPP-ACP	Orta	12,01	5,31	15,26	8,73	0,53	0,49	0,79	0,61
29	Sample10	CPP-ACP	Sağ	7,88	3,12	10,39	5,32	0,92	0,77	0,76	0,59
30	Sample10	CPP-ACP	Sol	11,33	4,87	14,14	7,87	0,74	0,67	0,80	0,62
31	Sample1	nHAP	Orta	6,11	2,46	10,82	5,64	0,29	0,24	0,56	0,44
32	Sample1	nHAP	Sağ	4,94	1,91	8,96	4,47	0,36	0,29	0,55	0,43
33	Sample1	nHAP	Sol	7,79	3,26	12,84	6,95	0,22	0,20	0,61	0,47
34	Sample2	nHAP	Orta	8,98	3,68	13,34	7,08	0,00	0,00	0,67	0,52
35	Sample2	nHAP	Sağ	8,39	3,38	12,59	6,56	0,33	0,28	0,67	0,52
36	Sample2	nHAP	Sol	9,79	4,14	14,68	8,05	0,00	0,00	0,67	0,51
37	Sample3	nHAP	Orta	10,91	4,67	14,63	8,11	0,52	0,47	0,75	0,58
38	Sample3	nHAP	Sağ	11,95	5,37	16,67	9,61	0,30	0,28	0,72	0,56
39	Sample3	nHAP	Sol	11,26	4,91	15,62	8,82	0,29	0,27	0,72	0,56
40	Sample4	nHAP	Orta	11,49	5,00	15,04	8,47	0,63	0,58	0,76	0,59

41	Sample4	nHAP	Sağ	7,25	2,77	9,83	4,86	0,35	0,28	0,74	0,57
42	Sample4	nHAP	Sol	10,64	4,65	15,04	8,51	0,63	0,58	0,71	0,55
43	Sample5	nHAP	Orta	12,52	5,39	16,09	8,97	0,44	0,40	0,78	0,60
44	Sample5	nHAP	Sağ	11,66	4,79	13,27	7,06	0,61	0,53	0,88	0,68
45	Sample5	nHAP	Sol	14,81	6,63	17,76	10,29	0,32	0,30	0,83	0,64
46	Sample6	nHAP	Orta	12,36	5,08	13,75	7,32	0,42	0,36	0,90	0,69
47	Sample6	nHAP	Sağ	15,79	6,82	16,16	9,04	0,28	0,26	0,98	0,75
48	Sample6	nHAP	Sol	17,96	8,34	19,01	11,42	0,44	0,43	0,94	0,73
49	Sample7	nHAP	Orta	8,26	3,36	12,44	6,54	0,92	0,79	0,66	0,51
50	Sample7	nHAP	Sağ	6,68	2,62	10,49	5,32	0,56	0,47	0,64	0,49
51	Sample7	nHAP	Sol	8,45	3,45	12,31	6,51	1,37	1,18	0,69	0,53
52	Sample8	nHAP	Orta	11,52	4,68	14,73	8,00	0,58	0,51	0,78	0,59
53	Sample8	nHAP	Sağ	11,67	4,96	15,14	8,31	0,34	0,31	0,77	0,60
54	Sample8	nHAP	Sol	13,49	5,99	16,89	9,70	0,00	0,00	0,80	0,62
55	Sample9	nHAP	Orta	11,19	4,82	15,74	8,77	0,21	0,19	0,71	0,55
56	Sample9	nHAP	Sağ	10,98	4,77	15,92	8,94	0,14	0,13	0,69	0,53
57	Sample9	nHAP	Sol	11,54	5,04	16,20	9,14	0,22	0,20	0,71	0,55
58	Sample10	nHAP	Orta	11,05	4,70	15,18	8,35	0,34	0,31	0,73	0,56
59	Sample10	nHAP	Sağ	12,85	5,52	16,69	9,28	0,00	0,00	0,77	0,59
60	Sample10	nHAP	Sol	12,15	5,24	16,13	9,01	0,17	0,15	0,75	0,58
61	Sample1	Flor	Orta	14,87	6,46	16,81	9,46	0,42	0,39	0,88	0,68
62	Sample1	Flor	Sağ	14,46	6,17	16,09	8,89	0,32	0,29	0,90	0,69
63	Sample1	Flor	Sol	19,22	9,22	20,41	12,67	0,30	0,30	0,94	0,73
64	Sample2	Flor	Orta	15,47	6,85	17,67	10,13	0,00	0,00	0,88	0,68
65	Sample2	Flor	Sağ	15,36	6,69	16,85	9,50	0,25	0,23	0,91	0,70
66	Sample2	Flor	Sol	18,68	8,86	19,97	12,25	0,28	0,28	0,94	0,72
67	Sample3	Flor	Orta	16,43	7,33	16,78	9,69	0,50	0,47	0,98	0,76
68	Sample3	Flor	Sağ	12,75	5,44	15,00	8,29	0,51	0,46	0,85	0,66
69	Sample3	Flor	Sol	17,38	8,17	18,96	11,53	0,25	0,24	0,92	0,71
70	Sample4	Flor	Orta	12,12	5,35	16,34	9,34	0,66	0,61	0,74	0,57
71	Sample4	Flor	Sağ	12,40	5,38	15,93	8,94	0,46	0,42	0,78	0,60
72	Sample4	Flor	Sol	14,54	6,63	18,02	10,64	1,17	1,12	0,81	0,62
73	Sample5	Flor	Orta	13,59	5,85	16,60	9,25	0,00	0,00	0,82	0,63
74	Sample5	Flor	Sağ	12,71	5,30	14,97	8,08	0,28	0,24	0,85	0,66
75	Sample5	Flor	Sol	14,61	6,66	18,38	10,84	0,62	0,59	0,79	0,61
76	Sample6	Flor	Orta	15,59	7,18	18,85	11,24	0,12	0,11	0,83	0,64
77	Sample6	Flor	Sağ	14,55	6,55	17,75	10,34	0,28	0,26	0,82	0,63
78	Sample6	Flor	Sol	14,31	6,61	18,81	11,25	0,16	0,15	0,76	0,59
79	Sample7	Flor	Orta	15,20	6,84	17,87	10,41	0,00	0,00	0,85	0,66
80	Sample7	Flor	Sağ	14,44	6,33	16,97	9,62	0,21	0,19	0,85	0,66
81	Sample7	Flor	Sol	14,61	6,61	17,98	10,53	0,00	0,00	0,81	0,63
82	Sample8	Flor	Orta	11,07	4,73	16,17	8,94	0,72	0,65	0,68	0,53
83	Sample8	Flor	Sağ	5,48	2,08	9,54	4,69	0,24	0,19	0,57	0,44
84	Sample8	Flor	Sol	8,80	3,61	13,65	7,25	1,28	1,11	0,64	0,50

85	Sample9	Flor	Orta	7,60	3,05	11,52	5,98	0,22	0,19	0,66	0,51
86	Sample9	Flor	Sağ	8,36	3,39	11,51	6,05	0,25	0,21	0,73	0,56
87	Sample9	Flor	Sol	8,65	3,62	13,37	7,24	0,31	0,27	0,65	0,50
88	Sample10	Flor	Orta	9,12	3,73	13,39	7,08	0,35	0,30	0,68	0,53
89	Sample10	Flor	Sağ	10,80	4,49	14,74	7,93	0,00	0,00	0,73	0,57
90	Sample10	Flor	Sol	12,88	5,67	17,17	9,79	0,25	0,23	0,75	0,58

Scan 2											
No	Sample	Grup	Taraf	Ca wt	Ca at	P wt	P at	F wt	F at	Ca/P wt	Ca/P at
1	Sample1	CPP-ACP	Orta	17,40	7,55	15,07	8,46	0,43	0,39	1,15	0,89
2	Sample1	CPP-ACP	Sağ	15,86	6,77	15,09	8,34	0,00	0,00	1,05	0,81
3	Sample1	CPP-ACP	Sol	12,50	5,45	15,40	8,68	0,18	0,17	0,81	0,63
4	Sample2	CPP-ACP	Orta	13,12	5,71	16,20	9,13	0,61	0,56	0,81	0,63
5	Sample2	CPP-ACP	Sağ	11,27	4,67	14,59	7,83	0,20	0,18	0,77	0,60
6	Sample2	CPP-ACP	Sol	13,45	6,02	16,86	9,76	0,21	0,20	0,80	0,62
7	Sample3	CPP-ACP	Orta	10,83	4,31	12,58	6,48	0,00	0,00	0,86	0,67
8	Sample3	CPP-ACP	Sağ	7,38	2,88	10,97	5,54	0,47	0,38	0,67	0,52
9	Sample3	CPP-ACP	Sol	11,64	4,57	11,43	5,80	0,29	0,24	1,02	0,79
10	Sample4	CPP-ACP	Orta	16,87	7,29	15,43	8,63	0,00	0,00	1,09	0,84
11	Sample4	CPP-ACP	Sağ	15,92	6,71	14,24	7,76	0,00	0,00	1,12	0,86
12	Sample4	CPP-ACP	Sol	22,82	10,87	18,15	11,19	0,23	0,23	1,26	0,97
13	Sample5	CPP-ACP	Orta	9,53	3,98	12,94	6,98	0,45	0,39	0,74	0,57
14	Sample5	CPP-ACP	Sağ	8,87	3,68	12,37	6,64	0,26	0,23	0,72	0,55
15	Sample5	CPP-ACP	Sol	10,37	4,43	13,86	7,67	0,00	0,00	0,75	0,58
16	Sample6	CPP-ACP	Orta	10,08	4,28	14,57	8,00	0,86	0,77	0,69	0,54
17	Sample6	CPP-ACP	Sağ	9,35	3,80	12,89	6,78	0,71	0,61	0,73	0,56
18	Sample6	CPP-ACP	Sol	11,16	4,87	15,86	8,96	0,44	0,41	0,70	0,54
19	Sample7	CPP-ACP	Orta	7,27	2,96	11,65	6,14	0,45	0,39	0,62	0,48
20	Sample7	CPP-ACP	Sağ	4,49	1,73	8,28	4,13	0,79	0,64	0,54	0,42
21	Sample7	CPP-ACP	Sol	8,82	3,70	13,51	7,34	0,44	0,39	0,65	0,50
22	Sample8	CPP-ACP	Orta	7,57	2,99	9,48	4,84	1,03	0,86	0,80	0,62
23	Sample8	CPP-ACP	Sağ	9,77	4,08	12,38	6,69	0,00	0,00	0,79	0,61
24	Sample8	CPP-ACP	Sol	13,93	6,18	15,21	8,74	0,55	0,52	0,92	0,71
25	Sample9	CPP-ACP	Orta	6,43	2,45	7,65	3,77	1,23	0,99	0,84	0,65
26	Sample9	CPP-ACP	Sağ	9,22	3,73	10,99	5,75	1,21	1,03	0,84	0,65
27	Sample9	CPP-ACP	Sol	11,43	4,83	11,84	6,48	0,77	0,69	0,97	0,75
28	Sample10	CPP-ACP	Orta	11,68	5,13	14,88	8,45	0,73	0,67	0,78	0,61
29	Sample10	CPP-ACP	Sağ	8,01	3,17	10,57	5,42	0,57	0,47	0,76	0,58
30	Sample10	CPP-ACP	Sol	11,65	5,07	14,51	8,17	0,98	0,90	0,80	0,62
31	Sample1	nHAP	Orta	6,06	2,43	10,83	5,63	0,13	0,11	0,56	0,43
32	Sample1	nHAP	Sağ	4,82	1,85	8,64	4,30	0,18	0,14	0,56	0,43
33	Sample1	nHAP	Sol	7,98	3,34	13,14	7,12	0,43	0,38	0,61	0,47
34	Sample2	nHAP	Orta	8,60	3,52	12,97	6,86	0,00	0,00	0,66	0,51
35	Sample2	nHAP	Sağ	8,64	3,49	12,96	6,78	0,14	0,12	0,67	0,51

36	Sample2	nHAP	Sol	9,64	4,06	14,55	7,93	0,00	0,00	0,66	0,51
37	Sample3	nHAP	Orta	10,95	4,71	14,70	8,18	0,32	0,29	0,74	0,58
38	Sample3	nHAP	Sağ	12,25	5,49	16,91	9,80	0,31	0,29	0,72	0,56
39	Sample3	nHAP	Sol	11,34	4,96	15,91	9,02	0,00	0,00	0,71	0,55
40	Sample4	nHAP	Orta	11,66	5,09	15,10	8,52	0,40	0,37	0,77	0,60
41	Sample4	nHAP	Sağ	7,21	2,75	9,89	4,88	0,22	0,18	0,73	0,56
42	Sample4	nHAP	Sol	10,89	4,78	14,84	8,44	0,75	0,69	0,73	0,57
43	Sample5	nHAP	Orta	12,56	5,41	15,91	8,87	0,26	0,23	0,79	0,61
44	Sample5	nHAP	Sağ	12,99	5,46	14,31	7,79	0,48	0,43	0,91	0,70
45	Sample5	nHAP	Sol	14,46	6,44	17,54	10,11	0,36	0,34	0,82	0,64
46	Sample6	nHAP	Orta	12,63	5,20	13,98	7,45	0,26	0,22	0,90	0,70
47	Sample6	nHAP	Sağ	15,63	6,77	16,00	8,96	0,27	0,25	0,98	0,76
48	Sample6	nHAP	Sol	18,29	8,52	19,15	11,54	0,35	0,34	0,96	0,74
49	Sample7	nHAP	Orta	7,61	3,05	11,64	6,03	1,15	0,97	0,65	0,51
50	Sample7	nHAP	Sağ	6,85	2,70	10,65	5,43	0,97	0,80	0,64	0,50
51	Sample7	nHAP	Sol	9,92	4,17	13,67	7,43	1,14	1,01	0,73	0,56
52	Sample8	nHAP	Orta	11,21	4,70	14,79	8,04	0,66	0,59	0,76	0,58
53	Sample8	nHAP	Sağ	11,12	4,67	14,62	7,95	0,51	0,46	0,76	0,59
54	Sample8	nHAP	Sol	13,37	5,93	16,76	9,62	0,43	0,40	0,80	0,62
55	Sample9	nHAP	Orta	11,19	4,82	15,71	8,77	0,24	0,22	0,71	0,55
56	Sample9	nHAP	Sağ	11,12	4,81	15,76	8,83	0,00	0,00	0,71	0,54
57	Sample9	nHAP	Sol	11,97	5,26	16,60	9,44	0,00	0,00	0,72	0,56
58	Sample10	nHAP	Orta	11,01	4,70	15,45	8,54	0,43	0,39	0,71	0,55
59	Sample10	nHAP	Sağ	12,95	5,62	16,73	9,40	0,22	0,20	0,77	0,60
60	Sample10	nHAP	Sol	12,19	5,25	16,07	8,96	0,33	0,30	0,76	0,59
61	Sample1	Flor	Orta	14,75	6,38	16,57	9,28	0,14	0,13	0,89	0,69
62	Sample1	Flor	Sağ	14,36	6,13	15,91	8,79	0,17	0,16	0,90	0,70
63	Sample1	Flor	Sol	19,17	9,14	20,38	12,58	0,15	0,15	0,94	0,73
64	Sample2	Flor	Orta	13,71	5,88	16,28	9,04	0,00	0,00	0,84	0,65
65	Sample2	Flor	Sağ	14,58	6,24	16,20	8,97	0,28	0,25	0,90	0,70
66	Sample2	Flor	Sol	18,38	8,67	19,95	12,18	0,18	0,18	0,92	0,71
67	Sample3	Flor	Orta	16,64	7,35	16,71	9,55	0,12	0,11	1,00	0,77
68	Sample3	Flor	Sağ	12,42	5,26	14,76	8,09	0,44	0,39	0,84	0,65
69	Sample3	Flor	Sol	17,62	8,33	19,14	11,71	0,41	0,41	0,92	0,71
70	Sample4	Flor	Orta	11,96	5,25	16,14	9,17	0,20	0,19	0,74	0,57
71	Sample4	Flor	Sağ	12,63	5,51	16,22	9,16	0,29	0,27	0,78	0,60
72	Sample4	Flor	Sol	13,83	6,24	17,74	10,36	0,58	0,55	0,78	0,60
73	Sample5	Flor	Orta	13,90	6,05	16,96	9,55	0,39	0,36	0,82	0,63
74	Sample5	Flor	Sağ	12,05	5,01	15,13	8,13	0,20	0,18	0,80	0,62
75	Sample5	Flor	Sol	14,28	6,47	18,09	10,60	0,61	0,58	0,79	0,61
76	Sample6	Flor	Orta	11,00	6,84	18,53	10,93	0,63	0,60	0,59	0,63
77	Sample6	Flor	Sağ	14,99	6,76	18,02	10,53	0,00	0,00	0,83	0,64
78	Sample6	Flor	Sol	13,85	6,36	18,44	10,95	0,43	0,42	0,75	0,58
79	Sample7	Flor	Orta	15,78	7,14	18,13	10,61	0,28	0,26	0,87	0,67

80	Sample7	Flor	Sağ	13,53	5,91	16,61	9,38	0,00	0,00	0,81	0,63
81	Sample7	Flor	Sol	14,54	6,48	17,56	10,13	0,00	0,00	0,83	0,64
82	Sample8	Flor	Orta	10,94	4,70	16,21	9,01	0,58	0,53	0,67	0,52
83	Sample8	Flor	Sağ	7,16	2,78	11,04	5,55	0,16	0,13	0,65	0,50
84	Sample8	Flor	Sol	8,06	3,26	12,78	6,69	1,87	1,59	0,63	0,49
85	Sample9	Flor	Orta	8,26	3,37	12,35	6,52	0,34	0,29	0,67	0,52
86	Sample9	Flor	Sağ	9,10	3,73	12,07	6,40	0,26	0,22	0,75	0,58
87	Sample9	Flor	Sol	8,40	3,50	13,05	7,04	0,59	0,52	0,64	0,50
88	Sample10	Flor	Orta	9,49	3,92	13,98	7,46	0,24	0,21	0,68	0,53
89	Sample10	Flor	Sağ	10,64	4,41	14,60	7,84	0,16	0,14	0,73	0,56
90	Sample10	Flor	Sol	13,19	5,84	17,18	9,85	0,23	0,22	0,77	0,59



FORMLAR

KATILIMCI İÇİN GÖNÜLLÜ ONAM VE BİLGİLENDİRME FORMU

I-

Araştırmanın Adı: Çocuklarda kullanılan nano-hidroksiapatitli diş macunu ile farklı içerikli diş macunlarının remineralizasyon etkinliğinin in-vitro olarak incelenmesi

Sizin İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı tarafından yürütülen bu çalışmaya katılmanızı 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:

Çalışmamızın amacı çocuklar için kullanılan diş macunlarının yeni başlayan çürüklerdeki etkisinin incelenmesidir. Ortaya çıkan sonuçlar diş macunu seçiminde etkili olacak ve velilere yol gösterici olabilecektir.

Neler Uygulanacak:

Çekim kararı verilmiş veya düşme vakti gelmiş 2. Süt azı dişlerinin çekimi İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Hastalıkları ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecektir.

Nasıl Uygulanacak:

Çekimi tamamlanan diş solüsyon içerisinde laboratuvar ortamına aktarılacak ve çalışma laboratuvar ortamında gerçekleştirilecektir. Hiçbir hastadan özellikle çalışmada kullanılmak amacıyla diş çekimi yapılması durumu söz konusu değildir. Bu çalışmaya katılıp katılmamanız tamamen sizin kendi iradeniz ile vereceğiniz karara bağlıdır.

Potansiyel Risk ve Sorunlar:

Çalışmamız çekimi tamamlanmış dişler üzerinde olacağından hasta için herhangi bir risk söz konusu değildir.

Katılımın Süresi:

Hasta birey/çocuk için herhangi bir katılım süresi söz konusu değildir.

II-

Hastaların olası yararları:

Hastaların rutin işlemleri planlandığı gibi, çalışmamızdan bağımsız olarak devam edecektir.

Reddetme hakkı:

Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Katılmak mecburiyetinde değilsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır.

Çalışmadan Çıkmak:

İstediğiniz takdirde başlangıçta çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. İstediğiniz takdirde önceden araştırmacıya haber vererek çalışma kapsamı dışında kalabileceğiniz gibi araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı da bırakılabilirsiniz. Çalışma kapsamı dışında kalmanız Diş

Tarih/ Versiyon: 19/04/2019

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 4	13.06.2013/İÜDHFKA EK04	1/3

Hekimliği Fakültesinin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir.

Çalışmadan çekilmek:

Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilecek ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilecektir.

Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda:

Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınızın tedavisinde bir aksama olmayacaktır.

Mali Sorumluluk:

Katılımcı, araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecektir. Ayrıca katılımcıya da bir ödeme yapılmayacaktır.

Gönüllüden alınacak numunelerin (serum vs.) yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacağına belirtilmesi:

Sizden alınacak diş veya dişler yalnızca adı geçen bu çalışmada kullanılacaktır.

Gizlilik:

Bu konudaki tüm kayıtlar gizli tutulacaktır. Herhangi bir yayında isminiz geçmeyecektir.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dok. Öğr. Dt. Elis Mutlu tarafından İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla 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 tutulabilirim. 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 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 bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dok. Öğr. Dt. Elis Mutlu'ya 05459191666 no'lu telefondan ve Pedodonti Ana Bilim Dalı Çapa/İstanbul'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.

Tarih/ Versiyon: 19/04/2019

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 4	13.06.2013/İÜDHFA EK04	2/3

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

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.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

**Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih**

**Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi
(varsa telefon no., faks no,...)**

**Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon
no., faks no,...)**

Tarih/ Versiyon: 19/04/2019

Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu Form 4	Rev. Tarihi / No.su: 13.06.2013/İÜDHFKA EK04	Sayfa 3/3
--	----------------------	--	--------------

ETİK KURUL KARARI

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ÇOCUKLARDA KULLANILAN NANO HİDROKSİAPATİTLİ DİŞ MACUNU İLE FARKLI İÇERİKLİ DİŞ MACUNLARININ REMİNERALİZASYON ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO OLARAK İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 5	% 4	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
3	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
4	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	dent.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

