



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**FARKLI İÇERİKLİ ÇOCUK DİŞ MACUNLARININ
ANTİBAKTERİYEL VE REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN
IN VITRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dt. Rabia Kadriye ÖZÇİFTCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ

AYDIN/2025



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**FARKLI İÇERİKLİ ÇOCUK DİŞ MACUNLARININ
ANTİBAKTERİYEL VE REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN
IN VITRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dt. Rabia Kadriye ÖZÇİFTÇİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
DHF-24012 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN/2025

KABUL VE ONAY

Çocuk Diş Hekimliği Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından 'Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi' olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 20/06/2025

Jüri Başkanı (T.D.) : Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ

Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi Diş Hekimliği
Faköltesi

Üye:

Prof. Dr. Kadriye Görkem
ULU GÜZEL

Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi Diş Hekimliği
Faköltesi

Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Bahar Melis
AKYILDIZ

Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi Diş Hekimliği
Faköltesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, çalışmamın her aşamasında sabır ve anlayış gösteren, uzmanlık öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ'e;

Akademik ve mesleki tecrübeleriyle bizlere her zaman örnek ve destek olan değerli hocalarım Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Kadriye Görkem ULU GÜZEL'e ve Pedodonti Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Sultan KELEŞ'e;

Tecrübesi, güler yüzü ve yardımsever yaklaşımıyla her zaman yanımda olan, ihtiyaç duyduğumuz her durumda desteklerini bizden esirgemeyen değerli hocam Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahar Melis AKYILDIZ'a;

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığım, bu süreci her yönüyle güzelleştiren, her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım Dt. Nazlı SEVİLMİŞ ve Dt. Eda ODABAŞ'a;

Birlikte çalıştığımız süre boyunca enerjisi, neşesi ve samimiyetiyle desteğini hissettiren sevgili Uzm. Dt. Esmâ KOCAMAN'a;

Uzmanlık eğitimim süresince motivasyon ve destekleri için, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevgili Dt. Dilek DEMİRAY, Dt. Taylan AKGÜL, Dt. Sevdegül ORHAN, Dt. Merve GÜNGÖR, Dt. Ebru ERSAN ve Dt. Melike ERDEM'e;

Tüm ADÜ Pedodonti Anabilim Dalı asistanlarına ve personellerine;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan her koşulda beni destekleyen, sevgilerini ve bana duydukları güveni her zaman hissettiren canım annem Safiye ÖZÇİFTCİ, canım babam Mustafa ÖZÇİFTCİ ve canım ablam Bihter ÖZÇİFTCİ'ye;

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diş Çürüğü.....	3
2.2. Demineralizasyon ve Remineralizasyon Süreci	4
2.3. Başlangıç Mine Çürüğü Oluşumu	6
2.4. Çürük Oluşumundan Sorumlu Mikroorganizmalar	7
2.5. Oral Hijyeninin Sağlanması Kullanılan Yöntemler	8
2.5.1. Mekanik Plak Kontrolü.....	8
2.5.2. Kimyasal Plak Kontrolü.....	8
2.6. Diş Macunları	9
2.6.1. Diş Macunlarının Yapısı.....	9
2.6.1.1. İnaktif Bileşenler	10
2.6.1.1.1. Aşındırıcılar	10
2.6.1.1.2. Nemlendiriciler	11
2.6.1.1.3. Sürfaktanlar (Sabun ve Deterjanlar)	11

2.6.1.1.4. Bağlayıcılar.....	12
2.6.1.1.5. Aroma ve Tatlandırıcılar	12
2.6.1.2. Aktif Bileşenler (Terapötik Ajanlar).....	13
2.7. Diş Macunlarının Sınıflandırılması	13
2.7.1. Çürük Önleyici Diş Macunlarında Bulunan Aktif Bileşenler	13
2.7.1.1. Florür	14
2.7.1.2. Ksilitol	17
2.7.1.3. Hidroksiapatit (HAP)	18
2.7.1.3.1. Nanohidroksiapatit (n-HAP).....	18
2.7.1.4. Arjinin Bikarbonat.....	19
2.7.1.5. Biyoaktif Cam	19
2.7.1.6. Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP).....	20
2.7.1.7. Ozon	20
2.7.1.8. Propolis.....	21
2.7.1.9. Postbiyotikler	21
2.7.1.10. Kitosan	22
2.7.2. Periodontal Hastalıklardan Korunma Amaçlı Kullanılan Diş Macunları	22
2.7.3. Hassas Dişlerin Tedavisi İçin Kullanılan Diş Macunları	23
2.7.4. Diş Beyazlatma Amacıyla Kullanılan Diş Macunları	24
2.7.5. Ağız Kokusunu Önleyici Diş Macunları	24
2.8. Yapay Çürük Oluşturma Modelleri.....	24
2.8.1. In Vivo Modeller.....	25
2.8.2. In Situ Modeller	25
2.8.3. Asit Tamponlarının Kullanıldığı Kimyasal In Vitro Demineralizasyon Modeli.....	26
2.8.4. Bakteriyel Asitlerin Kullanıldığı In Vitro Demineralizasyon Modeli	26
2.8.5. pH Siklusuna Dayalı In Vitro Demineralizasyon ve Remineralizasyon Modeli	27

2.9. Diş Macunlarının Remineralizasyon Etkinliklerinin Belirlenmesinde Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri.....	27
2.9.1. Mikrosertlik Ölçümü.....	28
2.9.2. Mikroradyografi.....	28
2.9.3. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-Bt)	28
2.9.4. Kimyasal Analiz.....	29
2.9.5. Raman Spektroskopisi.....	29
2.9.6. Polarize Işık Mikroskobu.....	30
2.9.7. Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi.....	30
2.10. In Vitro Antibakteriyel Etkinlik Belirleme Yöntemleri	31
2.10.1. Agar Difüzyon Yöntemi.....	31
2.10.2. Dilüsyon Yöntemleri.....	32
2.11. Amaç	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışmada Kullanılan Diş Macunları ve İçerikleri	33
3.2. Mikrosertlik Analizi.....	34
3.2.1. Örneklem Sayısının Belirlenmesi	34
3.2.2. Dişlerin Seçilmesi	35
3.2.3. Örneklerin Hazırlanması	35
3.2.4. Başlangıç Mikrosertlik Ölçümlerinin Yapılması.....	36
3.2.5. Demineralizasyon Aşaması Sonrası Mikrosertlik Ölçümlerinin Yapılması.....	37
3.2.6. Çalışmada Kullanılan Solüsyonlar ve İçerikleri	38
3.2.7. Çalışma Grupları	38
3.2.8. pH Siklusu Aşamaları ve Mikrosertlik Ölçümleri.....	39
3.3. Agar Difüzyon Testi.....	40
3.3.1. Deneyin Uygulanması.....	42
3.4. İstatistiksel Analiz.....	43

4. BULGULAR	44
4.1. Mikrosertlik Analizi Bulguları.....	44
4.2. Antibakteriyel Etkinlik Bulguları	46
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	68
EKLER	83
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AAPD:** Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi
- ARCPOH:** Avustralya Toplum Ağız Sağlığı Araştırma Merkezi
- ATCC:** Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- B-TCP:** Beta-trikalsiyum fosfat
- CLSI:** Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
- CPP-ACP:** Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat
- EAPD:** Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi
- EDS:** Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi
- FDA:** Gıda ve İlaç İdaresi
- HAP:** Hidroksiapatit
- HCA:** Hidroksikarbonaapatit
- ISAPP:** Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Birliği
- MBC:** Minimum bakterisidal konsantrasyon
- MIC:** Minimum inhibitör konsantrasyon
- NaMFP:** Sodyum monoflorofosfat
- NaTMP:** Sodyum trimetafosfat
- NaHMP:** Sodyum hegzametafosfat
- NaF:** Sodyum florür
- n-HAP:** Nanohidroksiapatit
- NZGG:** Yeni Zelanda Kılavuz Grubu
- RDA:** Bağıl dentin aşındırıcılığı
- REA:** Bağıl mine aşındırıcılığı
- SDA:** Sabouraud dextrose agar
- SEM:** Taramalı elektron mikroskobu
- SIGN:** İskoç Üniversitelerarası Kılavuz Ağı
- SLS:** Sodyum lauril sülfat

SnF₂: Kalay florür

TPD: Türk Pedodonti Derneği

TSB: Trypton soya broth

TSA: Trypton soya agar



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Çürük oluşumu risk faktörlerini gösteren Venn diyagramı.....	3
Şekil 2.Demineralizasyon ve remineralizasyon sırasında iyon hareketi.....	5
Şekil 3. pH siklusu aşamaları	39
Şekil 4. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin karşılaştırılması	45
Şekil 5. Diş macunlarının Streptococcus Mutans’a karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri	47
Şekil 6. Diş macunlarının Lactobacillus acidophilus’a karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri.....	47
Şekil 7. Diş macunlarının Candida Albicans’a karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri	48
Şekil 8. Diş macunlarının Enterococcus faecalis’e karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri.	48

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çalışmada kullanılan diş macunları.....	33
Resim 2. Kesme cihazı.....	35
Resim 3. Zımpara ve polisaj cihazı.....	36
Resim 4. Akrilik rezine yerleştirilen örnek	36
Resim 5. Vicker's mikrosertlik cihazı.....	37
Resim 6. Mikrosertlik ölçümünde görülen mikroskobik şekil	37
Resim 7. Çalışmada kullanılan etüv	38
Resim 8. Örneklerin yerleştirildiği silikon kaplar.....	39
Resim 9. Çalışmada kullanılan bakteri suşları	40
Resim 10. Fotometrik ölçüm cihazı	41
Resim 11. Vorteks	41
Resim 12. Otomatik pipet	42
Resim 13. Steril eküvyon ile bakterilerin besiyerine ekimi	42
Resim 14. Besiyerlerinde oluşan inhibisyon zonları.....	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diş macunlarının yaklaşık yüzdesel içeriği	10
Tablo 2. Florürlü diş macunlarının kullanımı	16
Tablo 3. Çalışmada kullanılan diş macunlarının marka, içerik ve aktif bileşenleri.....	34
Tablo 4. Başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	44
Tablo 5. İnhibisyon zon çaplarının ortalama ve standart sapma değerleri.....	46
Tablo 6. Zon değerlerinin macunlara göre karşılaştırılmasına yönelik bulgular	49



ÖZET

FARKLI İÇERİKLİ ÇOCUK DIŞ MACUNLARININ ANTİBAKTERİYEL VE REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN IN VITRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Özçiftci R, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi, Aydın, 2025

Amaç: Çalışmamızda farklı aktif bileşenler içeren 5 adet çocuk diş macununun antibakteriyel ve remineralizasyon etkinliklerinin in vitro olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; 1000 ppm florür, ozon ve propolis içerikli Kids Ozon, 1000 ppm florürlü Oral B Pro-kids, 1000 ppm florür ve postbiyotik bileşen içeren Dentiste Junior Postbiotics, 1000 ppm florür ve hidroksiapatitli Curasept Biosmalto ve hidroksiapatit içeren Zubio diş macunları kullanılmıştır. Remineralizasyon etkinliği belirleme aşamasında daimi 3. molar dişlerinden oluşturulan 48 adet örneğin başlangıç mikrosertlik ölçümü yapıldıktan sonra 5 adet diş macunu ve negatif kontrol grubu olmak üzere 6 grup oluşturulmuş, her gruba 8 diş örneği dahil edilmiştir. Örneklerin 4 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda bekletilmesinden sonra tekrar mikrosertlik ölçümleri yapılmıştır. Ardından 14 gün boyunca pH siklusu uygulanmış, bu süreçte örnekler günde iki kez diş macunu uygulanarak her aşamada 37°C etüvde bekletilmiştir. Siklus sonrası mikrosertlik ölçümleri de yapılarak istatistiksel analizler tamamlanmıştır. Antibakteriyel etkinlik belirleme aşamasında *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* suşları kullanılarak agar difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Suşların agarlara inoküle edilmesinden sonra kuyucuklar açılmış, bu kuyucuklara diş macunları yerleştirilerek uygun koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda her diş macunu için oluşan inhibisyon zonları milimetre cinsinden ölçülerek istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda kullandığımız diş macunlarının tümü başlangıç mine çürüğü lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde remineralizasyon sağlamıştır ($p<0,05$). Remineralizasyon sonrası yüzey sertlik değerleri karşılaştırıldığında; Kids Ozon> Dentiste Junior Postbiotics> Curasept Biosmalto> Zubio> Oral B Pro-kids> Negatif kontrol olarak bulunmuştur. Ancak diş macunları arasında mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Antibakteriyel etkinlik değerlendirmesinde tüm macunlar her bir bakteri suşunda inhibisyon zonu oluşturmuştur. *Streptococcus mutans* suşu üzerinde Curasept Biosmalto, sadece Kids Ozon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek antibakteriyel etkinlik göstermiştir ($p<0,05$). Curasept Biosmalto, diğer macunlara göre daha yüksek antibakteriyel etkinlik göstermesine rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* suşları üzerinde antibakteriyel etkinlik değerlendirildiğinde macunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Diş macunlarının tüm mikroorganizmalara karşı total antibakteriyel etkinlikleri karşılaştırıldığında ise; Curasept Biosmalto> Oral B Pro-kids> Dentiste Junior Postbiotics> Zubio> Kids Ozon olarak bulunmuştur. Curasept Biosmalto, sadece Kids Ozon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla total antibakteriyel etkinlik göstermiştir ($p<0,05$). Ancak diğer macunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda yer alan tüm macunlarının başlangıç mine çürüklerinde remineralizasyon sağladığı ve antibakteriyel etkinlik gösterdiği görülmüştür. Bu diş macunlarının çocuklarda diş çürüğüne karşı klinik etkinliklerinin kanıtlanabilmesi için ilave uzun dönem takipli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel Etkinlik, Çürük, Diş Macunu, Remineralizasyon

ABSTRACT

IN VITRO EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL AND REMINERALIZATION EFFICACY OF PEDIATRIC TOOTHPASTES WITH DIFFERENT COMPOSITIONS

Özçiftci R, Aydın Adnan Menderes University Faculty of Dentistry Pediatric Dentistry,
Master Thesis, Aydın, 2025

Aim: In our study, it was aimed to evaluate in vitro the antibacterial and remineralization efficacy of five pediatric toothpastes formulated with different active ingredients.

Materials and Methods: In our study, the toothpastes evaluated included Kids Ozon (containing 1000 ppm fluoride, ozone, and propolis), Oral-B Pro-Kids (containing 1000 ppm fluoride), Dentiste Junior Postbiotics (formulated with 1000 ppm fluoride and postbiotic components), Curasept Biosmalto (including 1000 ppm fluoride and hydroxyapatite), and Zubio (a fluoride-free toothpaste containing hydroxyapatite). To assess remineralization efficacy, 48 specimens obtained from extracted third permanent molars were subjected to baseline microhardness measurement. The samples were then distributed into six groups: five experimental groups corresponding to the respective toothpastes, and one negative control group, each comprising eight samples. Following a 4-day immersion in a demineralizing solution, microhardness was remeasured. Subsequently, a 14-day pH-cycling protocol was applied, during which the toothpastes were administered twice daily, and all specimens were maintained at 37°C. Upon completion of the cycle, final microhardness measurements were performed and data were analyzed statistically. For the antibacterial evaluation, the agar diffusion method was employed using *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis*, and *Candida albicans* strains. After inoculating the agar media, wells were prepared and filled with the respective toothpaste samples, followed by incubation under standardized conditions. Inhibition zones were then measured in millimeters and subjected to statistical evaluation.

Results: In our study, all tested toothpaste formulations demonstrated statistically significant remineralization of initial enamel carious lesions ($p<0,05$). When surface microhardness values after the remineralization phase were compared, the following descending order was observed: Kids Ozon> Dentiste Junior Postbiotics> Curasept Biosmalto> Zubio> Oral-B Pro-Kids>

negative control. However, intergroup comparisons of microhardness values revealed no statistically significant differences among the toothpaste groups ($p>0,05$). In the antibacterial assessment, all toothpaste formulations produced inhibition zones against each tested microbial strain. With respect to *Streptococcus mutans*, Curasept Biosmalto exhibited a significantly larger inhibition zone compared only to the Kids Ozon group ($p<0,05$). Although Curasept Biosmalto showed relatively higher antibacterial activity compared to other formulations, the differences were not statistically significant ($p>0,05$). For the other tested strains, namely *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*, no significant differences in antibacterial efficacy were observed among the toothpaste groups ($p>0,05$). When total antibacterial effectiveness across all microorganisms was considered, the ranking was as follows: Curasept Biosmalto > Oral-B Pro-Kids > Dentiste Junior Postbiotics > Zubio > Kids Ozon. Curasept Biosmalto exhibited statistically greater total antibacterial efficacy than Kids Ozon ($p<0,05$), whereas differences among the remaining toothpaste groups were not found to be statistically significant ($p>0,05$).

Conclusion: All toothpaste formulations included in our study were found to exhibit remineralization potential on initial enamel carious lesions and demonstrated antibacterial activity under in vitro conditions. However, to establish their clinical effectiveness against dental caries in children, further long-term clinical trials with extended follow-up are warranted.

Key Words: Antibacterial Efficacy, Caries, Remineralization, Toothpaste

1.GİRİŞ

Diş çürüğü, dünya genelinde yaygın görülen ve diş dokusunu tahrip ederek hem çiğneme fonksiyonunu hem de estetik görünümü olumsuz etkileyen, bulaşıcı ve kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde özellikle çocuklar ve genç erişkinler arasında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Çürüğün ilerlemesinin erken dönemde durdurulması, ileride ortaya çıkabilecek ekonomik ve sosyal sorunları önlemektedir. Bu nedenle, koruyucu ve çürük ilerlemesini engelleyici tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği, etkinliği ve erişilebilirliği büyük önem taşımaktadır (1).

Çürük oluşumunda karyojenik mikroorganizmalar, fermente edilebilen karbonhidratlar, dental plak ve zaman gibi çeşitli faktörler temel etkenler olarak kabul edilmektedir. Bu dört faktörün en az 30 dakika boyunca bir arada bulunması, mine üzerinde yıkıcı etkilerin başlamasına neden olmaktadır. Diş çürüğü, bu faktörlerin karşılıklı etkileşimi ve konakçının duyarlılığı sonucunda meydana gelmektedir (2). Asidojenik bakteriler, ortamda bulunan sükrozu enerji kaynağı olarak kullanarak zayıf organik asitler üretirler. *Streptococcus mutans* çürük oluşumuna sebep olan birincil bakterilerden biridir (3).

Ağız florası, mikroorganizma çeşitliliği bakımından oldukça zengin bir floradır. Bu çeşitlilik, diş yüzeyinde biriken besin kalıntıları, ağız boşluğundaki aerobik ve anaerobik bölgeler, sıcaklık değişimleri ve pH düşüşü gibi faktörlerle birlikte ağız ve diş hastalıklarıyla mücadeleyi zorlaştırmaktadır (4).

İdeal bir ağız hijyenine ulaşmak için, diş çürükleri ve periodontal sorunların önlenmesi gereklidir. Özellikle çocuklarda, sadece diş fırçalama etkinliği değil uygun diş macunu kullanımı da çürüğün önlenmesine katkıda bulunmaktadır (5).

Diş hekimliğinde, çürük oluşumunu önlemek ve özellikle erken evredeki çürük lezyonlarını tedavi edebilmek amacıyla remineralizasyonu hedefleyen birçok ürün önerilmektedir (6). Son yıllarda gelişen minimal invaziv diş hekimliği anlayışıyla birlikte, diş çürüğünün klinik olarak gözlenebilen ilk belirtisi olan beyaz nokta lezyonlarının erken dönemde tespit edilmesi ve remineralizasyonu için etkili klinik yaklaşımlara olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Buna bağlı olarak, florür aracılı remineralizasyon sistemleri, Dr. H. Trendley Dean'in florür üzerine yaptığı öncü çalışmalarla temelleri atılarak kullanılmaya başlanmış ve florürün çürük önleyici bir ajan olarak keşfi, diş hekimliği alanında önemli bir

dönüm noktası olarak kabul edilmiştir. Bu keşiften sonra florür içeren ürünler hızla gelişmiş ve geniş bir kullanım alanına sahip olmuştur.

Florürlü diş macunuyla dişlerin düzenli olarak fırçalanması başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunu sağlayabilmekte ve antibakteriyel etkisiyle çürük insidansını düşürebilmektedir (7).

Çalışmamızın amacı, içeriklerinde farklı aktif bileşenler bulunan çocuk diş macunlarının in vitro ortamda antibakteriyel etkinliklerini incelemek ve çekilmiş daimî büyük azı dişlerinde yapay olarak oluşturulan çürük lezyonlarında remineralizasyon etkinliklerini mikrosertlik değerleri üzerinden değerlendirmektir.

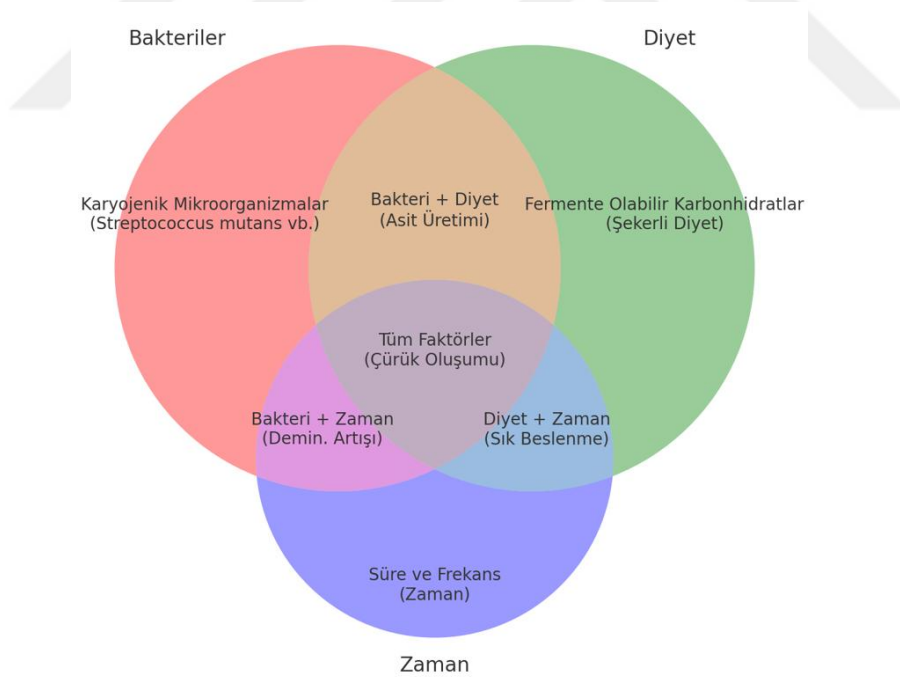


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, karyojenik oral mikroorganizmaların fermente edilebilir karbonhidratlarla uzun süreli ve karmaşık etkileşimi sonucunda diş yüzeyinde ortaya çıkan, çok faktörlü, bulaşıcı ve enfeksiyöz bir ağız hastalığıdır (8).

Diş çürüğünün oluşumunda dört temel faktör rol oynamaktadır. Bunlar; diş yapısı, karyojenik mikroorganizmalar, fermente edilebilir karbonhidratlar ve zamandır (Şekil 1). Çürük lezyonları, dişin sert dokularında meydana gelen demineralizasyon, buna bağlı yapısal değişiklikler ve pulpa dokusunda ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyonlarla kendini göstermektedir (9).



Şekil 1.Çürük oluşumu risk faktörlerini gösteren Venn diyagramı

Çürük oluşumunda en önemli etkenlerden biri, ağızda bulunan biyofilm içerisindeki *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* ve *Lactobacillus* gibi karyojenik bakterilerin baskın hale gelmesidir. Yetersiz ağız hijyeni, bu bakterilerin çoğalmasını ve plak birikimini

artırarak çürük gelişimini kolaylaştırır. Beslenme alışkanlıkları da çürük riskini önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle fermente olabilen karbonhidratlar ve rafine şekerlerin (glukoz, fruktoz, sükroz) sık ve aşırı tüketimi, ağız ortamının asidik hale gelmesine ve mineral kaybının hızlanmasına neden olmaktadır (10). Tükürük, dişlerin korunmasında önemli bir rol oynar; düşük tükürük akış hızı, zayıf tamponlama kapasitesi ve mineral içeriğinin azalması dişlerin asit saldırılarına karşı savunmasız kalmasına neden olmaktadır (11).

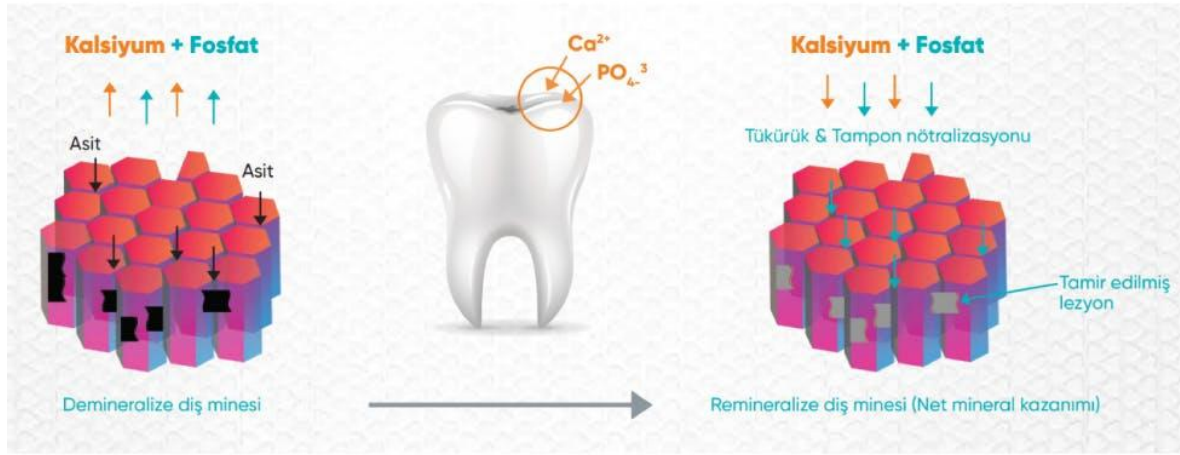
Dişin yapısal özellikleri de çürük riskini etkileyen önemli faktörler arasındadır. Derin fissürler, girintili çıkıntılı diş yüzeyleri ve çapraşık diş dizilimi plak birikimini kolaylaştırarak temizliği zorlaştırır. Ayrıca florür uygulamaları, çürük oluşumunda kritik bir rol oynar. Yetersiz florür kullanımı, diş minesinin asit saldırılarına karşı direncini azaltırken, düzenli ve dengeli florür alımı çürüğe karşı koruyucu etki göstermektedir (12). Ağız hijyenine yönelik davranışsal ve psikososyal faktörler de çürük riskini artırabilir. Sağlıksız beslenme alışkanlıkları, ağız ve diş sağlığına dair bilgi eksikliği, sigara ve alkol kullanımı gibi etkenler bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir.

Genetik ve sistemik faktörler de çürük gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, diş minesinin yapısal zayıflığı ve diyabet, Sjögren sendromu gibi sistemik hastalıklar diş sağlığını olumsuz etkileyebilir. Şeker içeren ilaçların sık kullanımı ve tükürük akışını azaltan ilaç tedavileri çürük riskini artırmaktadır (13). Ortodontik tedavi sırasında kullanılan hareketli veya sabit apareyler ve uygun olmayan dental restorasyonlar da plak birikimini kolaylaştırarak çürük oluşumunu destekleyebilir (14). Tüm bu faktörlerin bir araya gelerek oluşturduğu ortam, diş çürüğünün oluşumunu ve ilerlemesini belirlemektedir. Bu nedenle, diş çürüğünün önlenmesi için kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşımla hem biyolojik hem de çevresel risk faktörlerinin kontrol altına alınması büyük önem taşımaktadır (15).

2.2. Demineralizasyon ve Remineralizasyon Süreci

Diş mineralleri ile bakteriyel biyofilm arasındaki fizyolojik remineralizasyon ve demineralizasyon dengesinin bozulması, sürecin demineralizasyon yönünde ilerlemesine neden olmaktadır. Biyofilm içerisindeki karyojenik bakteriler, fermente edilebilir karbonhidratları metabolize ederek zayıf organik asitler üretir. Oluşan bu asitler, ağız ortamındaki pH seviyesinin kritik eşik olan 5,5'in altına düşmesine yol açarak diş minesinin mineral yapısında çözünmeye ve demineralizasyona neden olur (16). Demineralizasyon süreci, mikrobiyal dental

plakta üretilen hidrojen iyonlarının (H^+) lezyon bölgesine difüzyonu ve diş yüzeyinden çözünerek ayrılan kalsiyum, fosfat ve karbonat iyonlarının plak tabakasına geçişi ile gerçekleşir. Sürecin erken evrelerinde, diyetle veya tükürük yoluyla sağlanan kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarının yeterli düzeyde alınması, demineralizasyonun geri döndürülmesini ve remineralizasyonun başlamasını mümkün kılmaktadır (Şekil 2). Remineralizasyon sürecinde, kaybedilen mineraller farklı biyolojik ve dışsal kaynaklardan temin edilerek diş yüzeyine yeniden entegre edilir. Bu süreçte florür, florhidroksiapatit ve florapatit kristallerinin oluşumunu destekleyerek diş minesinin yapısal bütünlüğünü güçlendirir. Böylece, minenin asit saldırılarına karşı geçirgenliği azalır ve çürük oluşumuna karşı direnci artar (17).



Şekil 2. Demineralizasyon ve remineralizasyon sırasında iyon hareketi

Yeni oluşmaya başlayan mine çürüklerinde gözlenen ilk belirti, diş yüzeyinde opak ve beyaz renkli bir alanın ortaya çıkmasıdır. Asit atakları sonucu diş minesi mineral kaybına uğrar. Bu süreçte demineralize olan mine dokusunun prizma yapısında hacimsel değişiklikler meydana gelir ve mine daha gözenekli bir yapı kazanır. Mineral kaybına bağlı olarak minenin optik özellikleri de değişir ve yüzey, ışığı daha az yansıtır hale gelir. Bu optik değişimlerin sonucunda diş yüzeyinde beyaz nokta lezyonları görülür (18).

2.3. Başlangıç Mine Çürüğü Oluşumu

Başlangıç mine çürüğü, diş çürüğünün en erken evresini temsil eder. Bu lezyonlar, "beyaz nokta lezyonu" ya da "düz yüzey çürüğü" olarak da adlandırılmaktadır. Diş çürüğünün durdurulup remineralizasyonla iyileştirilebileceği erken klinik aşamadır. Mine dokusu ile sınırlı kalan bu çürüklerde, yüzey tabakası mineral açısından zengindir. Yüzeyin altındaki mine dokusu ise daha düşük mineral içermektedir (19). Beyaz nokta lezyonları, genellikle yetersiz ağız hijyenine bağlı olarak ilgili diş yüzeyinde uzun süreli plak birikimi sonucu gelişmektedir. Bu durum sürdüğünde, mikroorganizma metabolizmasıyla üretilen asitler mine tabakasına difüze olarak yüzey altı mine dokusunda demineralizasyona neden olmaktadır. Demineralizasyon süreci engellenmediği takdirde, mine yüzeyinin yapısal bütünlüğü bozulmakta ve zamanla kavite oluşumu gerçekleşmektedir. Bu lezyonlar sıklıkla kole bölgesinde gözlenmektedir. Pit, fissür ve dişlerin düz yüzeylerinde de görülebilmektedir. Lezyonun yüzeyel yapısı sağlıklı mineden daha pörözlü olmasına rağmen sond lezyon üzerinde gezdirildiğinde sağlam, sıkı, kesintisizdir. Sondla muayenede minenin yumuşak olması çürüğün dentine ilerlediğinin göstergesidir (20).

Başlangıç çürük lezyonları dıştan pulpaya doğru dört tabakadan oluşmaktadır. En dıştaki yüzeyel tabaka; en sert ve çözünmesi en zor tabakadır. Bu tabakadaki porların, sağlıklı minedeki porlardan daha geniş olması sebebiyle iyon difüzyonuna geçirgendir. Böylece dış kısımdan remineralizasyon ve daha derin çürük tabakalarından yıkılan yapıların bu tabakada birikmesi ile hipermineralize hale gelmektedir. Çürüğün gövdesi, mine çürüğünün en geniş kısmını oluşturmaktadır. Sağlıklı mineye göre daha az mineral içermektedir. Bölge oldukça pörözdür. Çürüğün gövdesinde geniş olan porlar karanlık tabakada mikropor halini alır. Bu mikroporlar geniş porların içine madde birikimi yani remineralizasyonu ile oluşmaktadır. Saydam tabaka, çürük mine dokusunu normal sağlıklı mineden ayırır. Retzius çizgileri ve prizmaların enine çizgileri tümüyle yok olmuş ya da çok azalmıştır. Saydam tabaka normal mineye göre on kat daha fazla pörözdür. Geniş porlar ve mikroporlar birlikte bulunmaktadır (21).

Başlangıç çürük lezyonları hipokalsifiye mine ile karıştırılabilmektedir. Yüzeyler hava spreyi ile kurutularak muayene yapılmalıdır. Başlangıç çürük lezyonları yüzey nemli iken translusent görünürken, hava spreyi ile kurutulduklarında opak beyaz renktedir. Hipokalsifiye defektler yüzey nemli iken de opak beyaz renktedir. Her iki lezyonun da yüzeyi kavitasyonsuzdur fakat başlangıç çürük lezyonlarının yüzeyi daha yumuşak ve pörözdür. Bu

sebeple başlangıç çürük lezyonlarının yüzeyinde genellikle daha fazla dental plak birikimi görülmektedir (22).

2.4. Çürük Oluşumundan Sorumlu Mikroorganizmalar

Oral flora, oldukça zengin bir mikrobiyal çeşitliliğe sahiptir ve bu ortamdaki mevcut denge bozulduğunda başta diş çürüğü ve dişeti hastalıkları olmak üzere pek çok hastalık oluşmaktadır. *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus türleri*, *Candida albicans* ve *Staphylococcus aureus* ağız ortamında en çok karşılaşılan mikroorganizma türlerindendir. Çürük ile ilişkili başlıca mikroorganizmalar *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus* türleridir. Bu oral patojenler asit üretir ve asidik çevreyi kolayca tolere edebilir. Bu sebeple çürük açısından oldukça önemli bir yere sahiptir (23).

Streptococcus mutans, gram pozitif, yuvarlak, hareketsiz, fakültatif bakteri grubudur. Fermente edilebilir karbonhidratları metabolize ederek laktik asit üretir ve böylece ağız ortamında pH seviyesinin düşmesine neden olur. Düşük pH ortamına karşı direnç göstererek asidik koşullarda hayatta kalmayı başarır. Ayrıca, diş yüzeyine güçlü bir şekilde tutunarak dental plak oluşumunu destekler ve glukoz üretimi yoluyla biyofilmi güçlendirir.

Streptococcus sobrinus, *S. mutans* ile benzer özellikler gösteren ve diş çürüğü oluşumunda etkili olan bir diğer bakteridir. *S. sobrinus*, daha yüksek asit üretme kapasitesine sahip olup, özellikle çocuklarda ve çürük riski yüksek bireylerde daha sık izole edilmektedir.

Lactobacillus türleri, gram pozitif, sporsuz, fakültatif anaerob bakterilerdir. Çürüğün ilerleyen aşamalarında etkili olmaktadır. Bu bakteriler, özellikle derin çürüklerde ve dentin dokusunda yüksek miktarda bulunur. Asidik ortamlarda çoğalma yetenekleri oldukça yüksektir ve yoğun asit üretimleriyle demineralizasyon sürecini hızlandırırlar. Ancak çürük sürecinin başlangıç aşamasında etkileri sınırlıdır (24).

Enterococcus faecalis, dirençli apikal enfeksiyonlarda rol alan ve baskın hale gelen, kimyasal ve mekanik işlemlere dirençli, fakültatif anaerob, Gram (+) bir mikroorganizmadır (23).

Candida albicans, ağız içinde en sık rastlanan mantar türüdür ve oral mikrobiyota ile etkileşim içindedir. *Candida albicans*, özellikle *S. mutans* ile sinerjik bir etkileşim göstererek

biyofilm yapısını güçlendirir. Asit üretimini artırarak diş minesinin demineralizasyon sürecini hızlandırır (25).

2.5. Oral Hijyeninin Sağlanmasında Kullanılan Yöntemler

Plak kontrolü, diş ve çevre dokularda biriken mikrobiyal dental plağın düzenli ve etkili bir şekilde temizlenmesi ile sağlanır. Günümüzde plak kontrolünün en etkili yöntemi, diş fırçası ve arayüz temizleme araçları kullanılarak gerçekleştirilen mekanik temizlemedir. Diş macunlarına eklenen kimyasal plak inhibitörleri veya ağız gargaraları ise mekanik temizleme yöntemlerini destekleyici unsurlar olarak kullanılmaktadır. Genel olarak ağız hijyeninin sağlanmasında kullanılan ürünler; diş fırçası, diş ipi, arayüz fırçası, diş macunu, ağız gargaraları ve dil temizleyicileridir (26).

2.5.1. Mekanik Plak Kontrolü

Diş fırçalama, mikrobiyal plağın uzaklaştırılmasında en yaygın kullanılan yöntemdir. Bireyin günlük olarak uyguladığı mekanik diş temizliğinin düzenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilmesi, diş yüzeylerinde biriken supragingival plağın eliminasyonu açısından önemli bir rol oynamaktadır. Diş fırçasına ek olarak, diş ipi, ara yüz fırçaları, ağız duşları gibi ürünler mekanik plak kontrolünde kullanılabilmektedir. (27).

2.5.2. Kimyasal Plak Kontrolü

Kimyasal plak kontrolü, mikrobiyal plağın yüzeylere tutunmasını önlemek, mevcut plağı uzaklaştırmak ve etkisiz hale getirmek amacıyla kullanılan kimyasal ajanlar aracılığıyla gerçekleştirilen bir uygulamadır. Günlük ağız bakım uygulamalarına, mekanik plak kontrolüne ek olarak antimikrobiyal kemoterapötik ajanların dahil edilmesinin, plak kontrolünün etkinliğini artırdığı rapor edilmiştir (28). Kimyasal plak kontrolünde diş macunları, ağız gargaraları, jeller, sakızlar, pastiller, spreyler, vernikler gibi ürünler kullanılmaktadır. Bu ürünler arasında en sık tercih edilen ürün diş macunlarıdır (29).

2.6. Diş Macunları

Günümüzde diş macunları, günlük kullanımda en etkili kozmetik ve terapötik ajanlardan biri olup, tüm plak önleyici bileşenler arasında uygulama kolaylığı, ağza ferah bir tat vermesi, düşük maliyetli oluşu ve stabilitesi nedeniyle rutinde en yaygın kullanılan dental üründür. Diş fırçası ve diş macunu ile etkin bir plak kontrolü sağlanarak diş yüzeylerinin etkili bir şekilde temizlenmesi, ilerleyen süreçte ortaya çıkabilecek karmaşık dental tedavilerin önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Diş fırçası, mekanik temizlik yoluyla plağın uzaklaştırılmasını sağlarken, diş macunu ise çeşitli dental hastalıkların yönetimi ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Diş çürüğü, dentin hassasiyeti, gingivitis ve halitozis bu kapsamda değerlendirilebilecek durumlar arasındadır.

Diş macunları, içeriklerinde bulunan aşındırıcı ve deterjanlar sayesinde dental plağı etkin bir şekilde uzaklaştırır. Dişleri ışığı daha iyi yansıtarak estetik görünüm sağlar. Ayrıca florürler gibi remineralize edici ajanları, hassasiyet giderici veya beyazlatıcı özelliklere sahip bazı terapötik ajanları taşıyıcı görevini üstlenmektedir (30).

2.6.1. Diş Macunlarının Yapısı

Diş macunları piyasada toz, macun ve jel formunda bulunmakta olup; her diş macununun içeriği üretici firmaya göre değişkenlik göstermektedir (31). Diş macunu içeriği, aktif ve inaktif bileşenler belirli oranlarda karıştırılarak hazırlanmaktadır. Diş macunlarının aktif bileşenleri, Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından spesifik olarak terapötik etkiye sahip bileşenler olarak tanımlanmaktadır. İnaktif bileşenler ise diş macunun yapısını oluşturan diğer maddeleri içermektedir. Genel olarak bir diş macununun içeriğini aşındırıcılar, nemlendiriciler, yüzey aktif ajanlar, tatlandırıcılar, renklendiriciler, koruyucular, bağlayıcılar, su ve terapötik ajanlar oluşturmaktadır (30). Diş macununun yapısına giren en yaygın olarak bulunan maddeler Tablo 1’de yaklaşık oranlarıyla birlikte görülmektedir (32).

Tablo 1. Diş macunlarının yaklaşık yüzdesel içeriği

Diş Macunlarının İçeriği	Yüzdesi (%)
Aşındırıcılar	20-40
Su	20-40
Nemlendiriciler	20-40
Deterjanlar	1-2
Bağlayıcı Ajanlar	2
Tatlandırıcılar	2
Terapötik Ajanlar	5
Renklendiriciler ve Koruyucular	1

2.6.1.1. İnaktif Bileşenler

2.6.1.1.1. Aşındırıcılar

Ağız bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılan diş macunları, içerdikleri aşındırıcı bileşenler sayesinde dental plak ve pigmentasyonların giderilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu aşındırıcı ajanlar arasında kalsiyum karbonat, dikalsiyum fosfat, hidratlı veya susuz sodyum metafosfat, silika, alüminyum oksit, kalsiyum pirofosfat, alumina ve pomza yer almaktadır. Söz konusu aşındırıcı maddelerin çözünmez, inert, toksik olmayan ve beyaz renkte olmaları tercih edilmektedir. Organik diş macunlarında ise; eritrol, pirinç tozu, hindistancevizi unu, kalsiyum karbonat, sodyum bikarbonat gibi ajanlar kullanılmaktadır.

Diş macunlarının temizleme etkinliği ile aşındırıcılık derecesi arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır (30). Bir diş macunu formülasyonunun aşındırıcılığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan iki ölçü, bağıl dentin aşındırıcılığı (RDA) ve bağıl mine aşındırıcılığıdır (REA). Bunlar tipik olarak Hefferren tarafından detaylandırılan ve ISO 1160947 ve Amerikan Diş Hekimleri Birliği tarafından önerilen metodoloji kullanılarak değerlendirilmiştir. Yetişkin diş macunlarında RDA için üst sınır değeri 250, REA için 40'tır. Bu oranlar günlük kullanım için güvenli kabul edilir, ancak çocuklar için özellikle bir sınır belirlenmemiştir (33).

Süt dişleri ile daimi dişler arasında bulunan yapısal farklılıkların yanı sıra, çocukların diyetinde, dışsal renklenmeye en çok sebep olan etkenler arasında bulunan çay ve kahve gibi ajanların bulunmaması göz önünde bulundurulduğunda çocuk macunlarına eklenecek aşındırıcılar konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Çocukluk döneminde yüksek

aşındırıcılı diş macunu gereksinimi ancak Nasmyth zarı renklenmesi ve kromojenik bakteri renklenmeleri durumunda önem ifade etmektedir (34).

Saxton ve Cowell (35) tarafından yürütülen çalışmalar, 55 RDA alt değerine sahip formülasyonların, yeterli temizleme kapasitesine sahipken aynı zamanda dental sert dokular üzerinde minimal aşındırıcı etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

2.6.1.1.2. Nemlendiriciler

Diş macunlarının temel bileşenlerinden biri olan su, remineralizan ajanların etkilerini gösterebilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Macunda bulunan suyun muhafaza edilmesi, uzun süreli stabilizasyonunun sağlanması ve macunun istenilen reolojik özelliklerini koruyabilmesi için nemlendirici ajanların kullanımı gereklidir. Çocuk diş macunu formülasyonlarında gliserol, polietilen glikol ve sorbitol yaygın olarak tercih edilen nemlendiriciler arasındadır. Organik diş macunlarında ise benzer işlevi yerine getirmek amacıyla doğal gliserin, organik yağlar ve aloe vera ekstraktları kullanılmaktadır. Bu doğal bileşenler, formülasyona nem tutucu özellik kazandırmanın yanı sıra, biyouyumluluk ve doğal içerik beklentilerini de karşılamaktadır (34).

2.6.1.1.3. Sürfaktanlar (Sabun ve Deterjanlar)

Diş macunu içerisinde bulunan sürfaktanlar, fırçalama esnasında köpük oluşturarak diş yüzeyinin etkin bir şekilde ıslatılmasını, macunun ağız içerisinde homojen dağılımını ve organik artıklar ile dental plağın çözünmesini kolaylaştıran bileşenlerdir. Diş macunlarında yaygın olarak kullanılan sürfaktanlar arasında, Sodium Lauril Sülfat (SLS), Cocamidopropil Betain (Tego Betain) ve Sodyum Metil Cocoil Taurat (Adinol) yer almaktadır.

Sodyum lauril sülfat (SLS), en yaygın kullanılan anyonik sürfaktanlardan biridir ve deterjan etkisine sahiptir. Kararlı bir yapıya sahip olup, düşük yüzey gerilimi sayesinde diş macununun diş yüzeyine kolayca yayılmasını ve akışkanlığını artırır. Nötr pH ortamında aktif olarak işlev görür (30). Köpük ajanı olarak işlev görmesinin yanı sıra, antimikrobiyal özellikleri sayesinde oral hijyenin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Mikroorganizmaları öldürür, yüzey enerjisini düşürür ve proteinleri denatüre eder. Yararlı etkilerine karşın, dermatit,

inflamasyon, oral mukozada irritasyon ve ülserasyon gibi çeşitli alerjik ve toksik reaksiyonlara neden olabileceği ve kanserojen etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (36).

Organik diş macunlarında sürfaktan olarak Yuka bitkisi ve Soapbark ağacından elde edilen saponin ve decyl glucoside gibi köpürücü ajanlar kullanılmaktadır (37).

2.6.1.1.4. Bağlayıcılar

Diş macununun belirli bir viskoziteye sahip olması, ürünün diş fırçasına kolayca uygulanabilmesini, fırçalama sürecinde stabilitesinin korunmasını ve istenilen yapısal özellikleri sürdürebilmesini sağlamak açısından önemlidir. Bu ajanlar, macunun tüpten kontrollü bir şekilde çıkarılmasını, fırça üzerinde yapışkanlık ve stabilite sağlayarak akışkanlığın kontrol altında tutulmasını sağlamaktadır. En sık kullanılan bağlayıcılar, karragenan, aljinat, sodyum karboksimetilselüloz, magnezyum alüminyum silikat, sodyum magnezyum silikat ve koloidal silikadır (30).

Özellikle çocuk diş macunlarında, kullanıcıların motor becerilerinin gelişim düzeyi dikkate alınarak, macunun diş fırçasına uygun miktarda ve doğru şekilde yerleştirilebilmesini kolaylaştıran formülasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Ksantan sakızı ve karajenan gibi yapışkan özellikteki polisakkaritler ile birlikte kıvam düzenleyici silikalar, istenene özelliklerin sağlanması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (38).

2.6.1.1.5. Aroma ve Tatlandırıcılar

Diş macunları, günlük ve sürekli kullanılan ağız bakım ürünleri olduğundan, tat ve aroma özellikleri tüketici tercihlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle ağızda ferah bir tat ve hoş bir koku bırakan macunlar daha fazla tercih edilmektedir. Diş macunlarında tatlandırıcı ajanlar olarak sodyum aspartam, sakkarin, sodyum siklamat ve asesülfam-K yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşenler, karyojenik mikroorganizmalar tarafından metabolize edilmez ve dolayısıyla karyojenik asit saldırılarına yol açmaksızın tat verici özellik gösterirler. Ksilitol, sorbitol ve izomalt gibi ajanlar da kullanılabilir. Tatlandırıcıların yanı sıra, mentol, nane, anason, limon ve okaliptüs gibi aroma verici bileşenler de sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle

mentol, ferahlatıcı etkisinin yanı sıra antibakteriyel aktivite de sergileyerek diş macunlarının fonksiyonel özelliklerini artırmaktadır (30).

Diş macununun tadı, çocukların diş fırçalama motivasyonunu sürdürebilmesi ve ağız bakım alışkanlıklarının sağlıklı bir şekilde gelişmesi açısından kritik bir faktördür. Farklı yaş gruplarındaki bireylerin tat duyarlılıkları değişkenlik göstermektedir. Erken çocukluk döneminde tatlı tatlar tercih edilirken, ekşi tatlar genellikle reddedilmekte, acı ve tuzlu tatlara karşı düşük duyarlılık gözlemlenmektedir. Geç ergenlik dönemine kadar olan süreçte ise acı tatlara karşı duyarlılık artarken, tatlı, tuzlu ve ekşi tatlara yönelik ilgi daha yoğun hale gelmektedir. Bu nedenle, çocuklara yönelik diş macunu formülasyonlarının geliştirilmesinde bu fizyolojik farklılıklar dikkate alınmalıdır (38).

2.6.1.2. Aktif Bileşenler (Terapötik Ajanlar)

Diş macunlarına çeşitli terapötik ajanlar dahil edilebilmektedir. Macunlar içeriklerinde bulunan aktif bileşenlere göre; çürük önleme, diştaşı birikimini azaltma, beyazlatıcı etki sağlama, ağız kokusunu giderme, anti-eroziv özellik gösterme, dentin hassasiyetini azaltma, plak oluşumunu ve bakteriyel proliferasyonu engelleme şeklinde sınıflandırılmaktadır (32).

2.7. Diş Macunlarının Sınıflandırılması

2.7.1. Çürük Önleyici Diş Macunlarında Bulunan Aktif Bileşenler

Çürüğü önlemek için diş macunlarına ilave edilen terapötik ajanlardan en çok kullanılanı florürdür. Florüre ek olarak; kalsiyum-fosfat bileşikler, beta-trikalsiyum fosfat (B-TCP), dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD), kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), biyoaktif cam, nano-hidroksiapatit ve ksilitol gibi ajanlar da bulunmaktadır.

2.7.1.1. Florür

Süt ve daimi dentisyondaki diş çürüklerinin kontrolünde mekanik plak kontrolüne ek olarak; diş macunlarında bulunan florür, etkinliği bilimsel olarak da kanıtlanan en önemli terapötik ajandır (39). Florun çürük önleyici ve remineralizasyonu destekleyici etkisi, çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Öncelikle, pelikül ve dental plak oluşumunun engellenmesi, plak içerisindeki mikroorganizmaların asit üretiminin inhibe edilmesi ve mine yapısında hidroksiapatitin yerine çürüğe daha dirençli bir yapı olan fluorohidroksiapatit oluşumunun teşvik edilmesi bu mekanizmalar arasındadır. Ayrıca, tükürükte bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yüzeyine çökerek remineralizasyon sürecini hızlandırması ve florun bakterisit özellik göstermesi, çürük oluşumunu engelleyen diğer önemli faktörlerdir (34). En yaygın formları; sodyum florür ve sodyum monoflorofosfattır. Bunların dışında amin florür ve kalay florür formları da diş macunlarında yer almaktadır (32).

Florür içeriğini artırmadan diş macunlarının etkinliğini yükseltmek amacıyla, 1100 ppm florür (F) içeren geleneksel diş macunlarına, Sodyum Monoflorofosfat (NaMFP), Sodyum Trimetafosfat (NaTMP) ve Sodyum Hegzametafosfat (NaHMP) gibi fosfat bileşikler eklenerek, çürük önleyici etkilerinin güçlendirilmesi hedeflenmektedir. Özellikle Sodyum Trimetafosfat (TMP) gibi polifosfat bileşikler, diş minesinin çözünürlüğünü değiştirme yeteneğine sahip olup, remineralizasyon sürecine doğrudan müdahale ederek mine yapısının güçlenmesine katkı sağlamaktadır. Bu tür fosfat bileşiklerinin florür ile kombinasyonu, çürük önleme mekanizmasını destekleyen sinerjik bir etki oluşturmaktadır (40). Sodyum Monoflorofosfat (NaMFP), diğer florür bileşiklerinden yapısal olarak farklılık göstermektedir. Diğer florür bileşiklerinde flor iyonu iyonik bağlarla bulunurken, NaMFP'de flor kovalent bağ ile bağlıdır. Bu özellik, NaMFP'nin üretim maliyetini düşüren kalsiyum içeren bileşikler de dahil olmak üzere çeşitli aşındırıcılarla uyumlu bir şekilde kullanılmasına olanak tanımaktadır. Buna karşın, sodyum florür aktif bileşen olarak kullanıldığında, stabilitesini koruyabilmesi için silika gibi inert aşındırıcıların kullanılması gerekmektedir, bu da üretim maliyetini artırmaktadır. Ancak her iki florür formu da çürük önleyici etkiye sahiptir (41).

Amin florür, organik florür bileşikler arasında yer almakta olup, inorganik florürlere kıyasla daha güçlü antibakteriyel özellikler göstermektedir. Ancak, tat açısından hoş olmaması ve potansiyel toksisite riski, geniş çapta kullanımını sınırlayan temel faktörler arasında bulunmaktadır (42).

Kalay florür (SnF_2), 1940'ların başından beri diş macunlarında kullanılan bir ajandır. Remineralizasyon etkisinin yanı sıra antimikrobiyal etkileri de bulunmaktadır. Kalsiyum bazlı aşındırıcılar ile birlikte kullanılabilen SnF_2 ; çürük, patojen bakteri, plak, gingivitis ve hassasiyet oluşumuna karşı koruma sağlamak amacıyla diş macunlarına eklenmektedir fakat klinik olarak kullanımı, buruk tadı ve renklenme problemleri nedeniyle sınırlandırılmıştır (32). Bu sorun, kalay florürün çok yönlü faydalarından yararlanılabilmesi amacıyla stabil hale getirilmesiyle çözülmeye çalışılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde, stabilize edilmiş içeren SnF_2 diş macunları piyasada bulunmaktadır (43).

Sodyum florür (NaF), diş macunlarında kullanılan en yaygın florür bileşiklerinden biridir. Florürlü diş macunlarının geliştirilmesi, 20. yüzyılın ortalarında çürük insidansındaki artışı önlemek için başlamış olup, NaF'ın remineralizasyon sürecini desteklediği ve demineralizasyonu engellediği bilimsel olarak kanıtlanmıştır. NaF, hidroksiapatit yapısına doğrudan bağlanarak florür iyonlarının mine yüzeyine entegrasyonunu sağlar ve mineyi asidik çözücülere karşı daha dirençli hale getiren fluorapatit oluşumunu teşvik eder. NaF, diğer florür bileşikleriyle karşılaştırıldığında yüksek çözünürlüğü sayesinde florür iyonlarını hızla serbest bırakma avantajına sahiptir. Günümüzde NaF, etkinliği ve stabilitesi nedeniyle diş macunları, ağız gargaraları ve profesyonel florür uygulamalarında en yaygın kullanılan florür bileşiklerinden biri olmaya devam etmektedir (44).

Florürün etkinliği üzerinde belirleyici olan en önemli faktörlerden biri, diş macunundaki konsantrasyonudur. Florür miktarı, tüketiciler için anlaşılır hale getirilmesi amacıyla milyonda bir birim (ppm) cinsinden ifade edilmektedir. Günümüzde, diş macunlarında bulunan toplam florür miktarı 1500 ppm ile sınırlandırılmıştır. Daha yüksek florür içeriğine sahip diş macunları ilaç kategorisinde değerlendirilmelidir ve yalnızca 10 yaş ve üzeri bireylerde, özellikle yüksek çürük riski taşıyanlar, ağız kuruluğu problemi yaşayanlar ve yaygın kök yüzeyi çürükleri gözlenen bireylerde kullanımı önerilmektedir (30). Bebekler ve çocuklarda diş macunu kullanımı, diş çürüklerini önlemek ve kontrol altına almak amacıyla önerilmektedir. Çocuk diş macunları genellikle 500–1000 ppm florür içermektedir. Ancak, 6 yaşından küçük çocukların diş macununu yutma eğilimleri nedeniyle, 1000 ppm'in altında, 450-500 ppm florür içeren diş macunları önerilmektedir. Ayrıca, çocuğun florür maruziyeti dikkate alınarak, uygun florür seviyesine ebeveyn ve diş hekiminin birlikte karar vermelidir (45).

Diş macunu miktarı, ebeveyn kontrolünde belirlenmeli ve 2 yaşından küçük çocuklar için pirinç tanesi, 2-6 yaş arasındaki çocuklar için ise bezelye tanesi büyüklüğünde olmalıdır.

Fırçalama sonrası çocukların ağızlarını çalkalayıp kalan macun ve köpüğü tükürmeleri önemlidir. Altı yaş ve üzeri, yüksek çürük riski taşıyan çocuklar, diş macununu tükürebildikleri için yetişkinlerle aynı miktarda florür içeren (1450 ppm) diş macunu kullanmaları önerilmektedir (46). Florürlü diş macunu kullanımı ile ilgili çeşitli kuruluşların farklı tavsiyeleri Tablo 2’de gösterilmektedir (32).

Tablo 2. Florürlü diş macunlarının kullanımı

TPD (Türk Pedodonti Derneği)	-6 ay-2 yaş 500 ppm F günde 2 kez sürüntü şeklinde, -2-6 yaş arası 1000 + ppm F günde 2 kez yarım bezelye büyüklüğünde, -6 yaş ve üstü 1450 ppm F günde 2 kez bezelye büyüklüğünde diş macunu kullanmalıdır.
AAPD (Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi)	-3 yaşından küçük çocuklar için sürüntü (sıyırma) şeklinde ya da pirinç tanesi kadar diş macunu kullanılmalıdır. -3-6 yaş arası çocuklarda bezelye tanesi büyüklüğünde diş macununa geçilmelidir. -Dişler günde 2 kez fırçalanmalı ve durulama minimumda tutulmalıdır. -Diş macununda F konsantrasyonu ile ilgili öneri yoktur.
ARCPOH (Avustralya Toplum Ağız Sağlığı Araştırma Merkezi)	-Bebeklerin dişleri ilk sürdüğü zamandan (yaklaşık altı aylık) 17 aylık döneme kadar, sorumlu bir yetişkin tarafından temizlenmelidir, ancak diş macunu kullanılmamalıdır. -18 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklar, günde 2 kez ‘bezelye büyüklüğünde’ F konsantrasyonu 500-550 ppm arasında olan diş macunu ile fırçalamalıdır. Diş macunu her zaman sorumlu bir yetişkinin gözetiminde kullanılmalı, çocuklar tükürmeli, yutmamalı ve durulanmamalıdır. Küçük çocukların diş macunu yemelerine izin verilmemelidir. -6 yaş ve daha büyük çocuklarda günde 2 kez, fırçalamadan sonra tükürmeleri ve durulamalarının engellemeleri şartıyla 1000–1500 ppm arasında F içeren standart diş macunu ile fırçalamalıdır. -F’li su tüketmeyen çocuklar ve çürük riski yüksek olan çocuklar için, daha önce belirtilenden daha yüksek konsantrasyonda F’li diş macunu kullanmaları için önerilerde bulunulabilir.

EAPD (Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi)	-Dişlerin ilk sürdüğü zamandan 2 yaşına kadar çocuklar için “pirinç tanesi büyüklüğünde” 1000 ppm F içeren diş macunu kullanılarak günde 2 kez fırçalama önerilir. -2-6 yaş arası çocuklar günde 2 kez “bezelye büyüklüğünde” 1000 ppm F içeren diş macunu ile fırçalanmalıdır. 2-6 yaş arası çocuklar için, bireysel çürük riskine bağlı olarak 1000+ ppm F konsantrasyonları düşünülebilir. -6 yaş ve üzeri çocuklar, tam fırça uzunluğu kadar 1450 ppm F içeren diş macunu kullanarak günde 2 kez fırçalamalıdır
NZGG (Yeni Zelanda Kılavuz Grubu)	-Her yaştan çocuklar için 1000 ppm F diş macunu kullanılmasını önerir. -6 yaşından küçük çocuklar için sürüntü şeklinde, daha büyük yaştaki çocuklar için "bezelye büyüklüğündeki" miktarda diş macunu kullanılması önerilir
Public Health England (İngiltere Halk Sağlığı)	-3 yaşın altındaki çocuklar, sürüntü şeklinde diş macunu kullanmalıdır. -3-6 yaş arası çocuklar, bezelye büyüklüğünde diş macunu kullanmalıdır. -Ebeveynler / bakıcılar, çocukları en az 7 yaşına gelene kadar diş fırçalamalı veya denetlemelidir
SIGN (İskoç Üniversitelerarası Kılavuz Ağı)	- Günde en az 2 kez diş fırçalama önerilir -18 yaşından küçük çocuklar 1000-1500 ppm F diş macunu kullanmalıdır. -10-16 yaşları arasında ve çürük gelişimi riski yüksek olan çocuklara 2,800 ppm F konsantrasyonunda diş macunu kullanılması tavsiye edilir.

2.7.1.2. Ksilitol

Ksilitol, tatlandırıcı özelliği olan, karyojenik bakteriler tarafından fermente edilememesi nedeniyle çürük oluşumunu önleyici etkiye sahip bir şeker alkolüdür. Karyojenik bakterilerin diş yüzeyine tutunmasını engelleyerek plak oluşumunu azaltırken tükürük akış hızını ve tamponlama kapasitesini artırarak oral ortamın pH dengesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır (47). Ksilitolün, diş macunlarında aktif bileşen olabilmesi için %10 konsantrasyonda ve NaF veya NaMFP ile birlikte bulunması gerekmektedir (30).

2.7.1.3. Hidroksiapatit (HAP)

Hidroksiapatit, biyolojik dokular içerisinde önemli bir mineral olup, özellikle kemik ve diş dokularında temel bileşenlerden biri olarak bulunmaktadır. Diş minesinin yaklaşık %97'sini, dentinin %70'ini ve kemiğin ise %60'ını oluşturmaktadır (48). Kalsiyum apatitin doğal olarak oluşan bir formu olup, kimyasal formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ şeklindedir. Bu bileşikte yer alan hidroksil grubu, belirli koşullar altında flor veya klor iyonları ile yer değiştirerek sırasıyla fluorapatit ya da klorapatit formuna dönüşebilmektedir. Bu dönüşüm, özellikle diş yapısının dayanıklılığını artıran önemli bir biyokimyasal süreçtir (49). Hidroksiapatitin insan dişi ile benzer kristal yapıya sahip olması diş macunlarında aktif bileşen olarak kullanımını yaygınlaştırmıştır.

Hidroksiapatit, tıp ve diş hekimliği alanında geniş bir kullanım yelpazesine sahip olup, günümüzde diş macunları ve ağız gargaralarında farklı formlarda yer almakta ve çürük önleme ile remineralizasyon amacıyla çeşitli konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Ağız sağlığı ürünlerinde saf hidroksiapatit ve çinko hidroksiapatit olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır (50). Partikül formundaki hidroksiapatit, diş macunları, ağız bakım suları ve gargaralara eklenerek uygulanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan klorheksidin, stannöz tuzlar ve kuarterner amonyum bileşikler gibi antibakteriyel ajanların aksine, hidroksiapatit belirgin bir antimikrobiyal etki oluşturmada ve renk değişikliği gibi istenmeyen yan etkilere yol açmadan bakterilerin mine yüzeyine tutunmasını azaltmaktadır (51).

2.7.1.3.1. Nanohidroksiapatit (n-HAP)

Biyouyumlu ve biyoaktif bir materyal olan nanohidroksiapatit, diş macunlarında yaygın olarak kullanılan antikaryojenik ajanlardan biri haline gelmiştir. Mine kristalleri ile kimyasal ve yapısal benzerlik taşımakta ve macun ile krem formülasyonlarında kullanımı remineralizasyon etkisi göstermektedir. n-HAP'ın önemli avantajı boyutudur, çünkü nano boyutlu parçacıklar daha iyi çözünür ve daha hızlı bir reaksiyon sağlar. Ek olarak, bu boyuttaki partiküller, mine yüzeyinde bulunan defektlere daha iyi uyum sağlar ve demineralizasyonun ilerlemesini önler (52). Nano partiküller, dentin kaynaklı ağrıların giderilmesine yardımcı olmanın yanı sıra, dentin hassasiyetinin tedavisinde de etkili ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Kimyasal yapılarının dişin inorganik bileşimiyle benzerlik göstermesi nedeniyle, mine

yüzeyindeki kristal yapılı porları ve açığa çıkmış dentin tübüllerini kaplayarak yaklaşık 1-2 mikrometre kalınlığında bir tabaka oluşturur ve remineralizasyon sürecini destekleyerek dentin hassasiyetinin azalmasını sağlar. Florüre kıyasla antikaryojenik etkisi daha düşük olmasına rağmen, remineralizasyon sürecinde daha etkin olduğu bilinmektedir. Remineralizasyon sonrası daha pürüzsüz bir yüzey oluşturduğu bildirilmiştir (53).

2.7.1.4. Arjinin Bikarbonat

Arjinin bikarbonat, kalsiyum karbonat parçacıkları içeren bir amino asittir ve mineral yüzeyine yapışma özelliğine sahiptir. Kalsiyum karbonat çözüldüğünde, açığa çıkan kalsiyum remineralizasyon için kullanılabilirken, karbonat salınımı yerel pH seviyesinde hafif bir artışa neden olabilmektedir (54). Yamashita ve ark. (55) tarafından yapılan çalışmada, arjinin ve florür kombinasyonunun demineralize edilmiş sıgır mine blokları üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu araştırma, arjininin florür ile birlikte kullanıldığında, yalnızca florüre kıyasla florür alımını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir.

2.7.1.5. Biyoaktif Cam

Biyolojik ortamda hidroksikarbonapatit (HCA) benzeri bir tabaka oluşturabilen materyaller biyoaktif materyaller olarak tanımlanmaktadır. Biyoaktif cam (BC), kalsiyum, sodyum, fosfat ve silikat içeren bir malzeme olup, tükürük gibi sulu çözeltilerle temas ettiğinde hücreler ve dokularla hızla etkileşime girerek HCA benzeri bir tabaka oluşturur (56). Başlangıçta kemik rejenerasyonu amacıyla geliştirilen bu camlar, kemiğin kimyasal bileşimi ile mine yapısı arasındaki benzerlik nedeniyle diş hekimliğinde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde özellikle remineralizasyon sürecini desteklemek amacıyla diş macunlarında aktif bileşen olarak yer almaktadır (30).

2.7.1.6. Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

Kazein, süt, yoğurt ve peynir gibi besinlerde doğal olarak bulunan ve inek sütündeki toplam proteinlerin yaklaşık %78'ini oluşturan partiküler bir proteindir. Yapısında bulunan fosfopeptit bağları sayesinde kalsiyum ve fosfat iyonlarına bağlanarak CPP-ACP kompleksi oluşturur. Bu kompleks, kalsiyum ve fosfat iyonlarının bir depo şeklinde tutulmasını sağlayarak demineralizasyonu azaltır ve remineralizasyon sürecini destekler. Ayrıca, bakteriyel adezyonu engelleyerek mine yüzeyinin korunmasına katkıda bulunur (57). Reynolds tarafından süt proteininden geliştirilen bu ajan, amorf kalsiyum fosfatı (ACP), CPP-ACP komplekslerine dönüştürerek stabilize etmektedir. Bu stabilizasyon, nötr pH ortamında yüksek oranda yüklü durumda bulunan asidik bölgelerin oluşmasını sağlamakta ve CPP bileşeni, Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Se^{2+} gibi iyonları bağlayarak remineralizasyon sürecine katkıda bulunmaktadır (58).

2.7.1.7. Ozon

Ozon, kendine özgü keskin bir kokuya sahip, mavi renkte bir gazdır. Işık spektrumunda yer alan zararlı ultraviyole ışınlarını absorbe ederek canlıları bu radyasyondan koruma görevi üstlenir. Antimikrobiyal özellikleri nedeniyle ozon, ilk olarak 1856 yılında ameliyathanelerin dezenfeksiyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Ozonun insan vücudunda antimikrobiyal, antienflamatuar ve analjezik, immunostimülatör, antihipoksik, biyoenerjetik ve biyosentetik (karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının aktivasyonu) etkileri vardır (59). Ozonun antimikrobiyal etkisi, mikrobiyal hücre bileşenlerinin oksidasyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır (60). Sağlıklı vücut hücreleri, süperoksit dismutaz, katalaz ve hidrolaz gibi serbest radikal yakalayıcı enzimler içerdiğinden, ozonun bu hücrelere zarar vermesi engellenir. Ancak, bu koruyucu mekanizmayı kaybetmiş kanser hücreleri gibi sağlıklı hücreler ile antioksidan veya radikal yakalayıcı sistemlerden yoksun olan bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler ozonun oksidatif etkisiyle yok edilmektedir. Ozonun güçlü oksidan potansiyeli, bakterilerin hücre duvarlarını ve sitoplazmik zarlarını tahrip ederek mikroorganizmaların inaktive edilmesine katkı sağlar (61).

Ozon, çürük lezyonunda bulunan asidojenik bakterileri ve bakterilerin ekolojik ortamlarını ortadan kaldırarak asit üretimini durdurur. Böylece metabolik denge remineralizasyon yönüne kayar ve bakterilerin remineralizasyon sürecinden sonra lezyon içine

geçmesi engellenir. Ozon asidojenik bakteriler tarafından üretilen en güçlü asitlerden biri olan pirüvik asidi parçalayarak, daha az asidik özellik gösteren asetik asit ve karbondioksit'e dönüştürür. Bu dönüşüm, çürük lezyonundaki proteinlerin oksidasyonunu destekler ve ortamın daha alkali hâle gelmesini sağlayarak mineral emilimini artırır (62). Ozon, molar kesici hipomineralizasyonu tedavisinde hipersensitiviteyi azaltmak amacıyla diğer remineralize edici ajanlarla, özellikle florür, CPP-ACP ve CPP-ACP + florür kombinasyonlarıyla birlikte kullanılmaktadır. CPP-ACP'nin MIH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olup, ozon uygulamasının bu etkinliği artırarak daha uzun süreli remineralizasyon sağladığı gösterilmiştir (63). Ayrıca, ozonun florürlü diş macunuyla birlikte uygulanması, oksalatlarla kombinasyonuna kıyasla dentin tübüllerinin tıkanmasını daha fazla artırmakta ve hipersensitiviteyi azaltmada etkili bir destekleyici ajan olarak değerlendirilmektedir (64).

2.7.1.8. Propolis

Propolis, arıların kovani inşa etmek ve sürdürmek için kullandıkları çeşitli biyolojik özelliklere sahip bir maddedir. Antibakteriyel, antifungal, antiviral, immünmodülatör ve antioksidan etkilere sahip, doğal olarak oluşan, flavonoid açısından zengin reçineli bir üründür. Bitki bazlı bir ajan olan propolis, yüksek biyoyumluluğa sahip olup terapötik etkileri bulunmaktadır (65). Oral kavitede bulunan karyojenik ve periodontopatojen bakteriler üzerinde içeriğinde bulunan çeşitli bileşenler (apigenin ve trans-trans farnesol) sayesinde etkin bir antimikrobiyal etkiye sahiptir. Propolis koruyucu diş hekimliğinde etkili ve alternatif bir ajan olarak değerlendirilmektedir (66).

2.7.1.9. Postbiyotikler

Postbiyotikler, canlılığını yitirmiş mikroorganizmalar ile bu mikroorganizmaların yapısal bileşenleri veya metabolitlerini içeren, konak sağlığına fayda sağlayan biyolojik ajanlar olarak tanımlanmaktadır. 2021 yılında Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Birliği (ISAPP) tarafından yayımlanan bildiriye göre, postbiyotiklerin etkileri yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı olmayıp; ağız, deri ve üst solunum yolları gibi çeşitli mukozal yüzeylerde de ortaya çıkabilmektedir (67).

Canlı probiyotiklere kıyasla postbiyotiklerin, üretim sürecindeki stabilite avantajı, ısıl işleme dayanıklılığı ve immünolojik açıdan güvenli profilleri ile öne çıktığı belirtilmektedir. Bu özellikler, onları ağız bakım ürünlerine entegre edilmeye uygun hale getirmektedir (68).

Diş hekimliği alanında postbiyotiklerin kullanımına yönelik artan ilgi doğrultusunda, laktik asit bakterilerinden elde edilen ferment filtratların potansiyel biyolojik etkileri araştırılmaktadır. Özellikle *Lactobacillus paracasei* kökenli inaktive hücrelerin ve ferment filtratların inflamasyon üzerinde düzenleyici etkiler gösterebildiği ve oral mikrobiyotayı dengelemeye katkı sağlayabildiği bildirilmektedir (69).

2.7.1.10. Kitosan

Kitosan, deniz kabuklularının (özellikle karides ve yengeç) dış iskeletlerinde bulunan kitinin deasetilasyonu ile elde edilen doğal bir polisakkarittir. Kimyasal yapısı itibarıyla selüloza benzeyen bu lifsel makromolekül, sindirilemez özellik göstermektedir (70). Antibakteriyel etkinliği, biyolojik olarak parçalanabilir yapısı, toksik olmaması ve kimyasal modifikasyona elverişli olması, kitosanı çeşitli biyomedikal ve dental uygulamalarda kullanılabilir kılmaktadır (71).

Pozitif yüklü yapısı sayesinde kitosan, demineralize mine yüzeyinde bulunan negatif yüklerle elektrostatik etkileşime girerek yüzeye tutunma kapasitesine sahiptir. Ayrıca, kitosanın mine dokusunun daha derin katmanlarına penetre olabildiği ve bu sayede mineral iyonlarını lezyonun iç bölgelerine taşıyabilme potansiyeli taşıdığı ileri sürülmektedir (72).

2.7.2. Periodontal Hastalıklardan Korunma Amaçlı Kullanılan Diş Macunları

Plak ve diş taşı oluşumuna neden olan bakterilerin büyümesinin önlenmesi amacıyla diş macunlarına triklosan, klorheksidin, hidrojen peroksit, karbonat, povidon iyodine, çinko sitrat, doğal bitki özütleri gibi çeşitli antiseptik ve antibakteriyel maddeler eklenmiştir (73). Bitkisel içerikli diş macunları genellikle sanguinarin özü, propolis, tesbih ağacı, karanfil, aloe vera, yeşil çay, misvak ağacı, papatya, ekinezya, kitosan, mür ve ateş çiçeği gibi doğal özütler içermektedir. Bu bileşenlerden papatya özütü antiinflamatuvar etki gösterirken, ekinezya özütü bağışıklık sistemini uyarıcı özellikleriyle bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, bitkisel özütler

içeren diş macunlarının antibakteriyel etkinliğinin, klorheksidin içeren diş macunlarıyla karşılaştırıldığında benzer düzeyde olabileceğini ortaya koymuştur. Bu durum, bitkisel içerikli ürünlerin ağız sağlığını destekleyici alternatifler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (74).

Anti-plak etkili diş macunları genelde triklosan, SLS, çinko ve kalay gibi metal iyonları, esansiyel yağlar ve klorheksidin gibi ajanlar içermektedir. Diş taşı oluşumunu azaltıcı etkili diş macunlarında pirofosfat, çinko sitrat, çinko klorit gibi aktif bileşenler bulunmaktadır. Bu bileşenler, tükürükteki kalsiyum seviyesini dengeleyerek kalsiyum-fosfat çökmesini önlemekte ve böylece diş taşlarının oluşumunu azaltmaya yardımcı olmaktadır (73). Kalay florürlü diş macunlarının diş taşı oluşumunu önlediği, dental plak, gingivitis ve ağız kokusunu azalttıkları bildirilmiştir (75).

2.7.3. Hassas Dişlerin Tedavisi İçin Kullanılan Diş Macunları

Dentin aşırı hassasiyetinin tedavisinde kullanılan diş macunlarına potasyum tuzları eklenerek, sinir iletim mekanizması üzerinde bloke edici etki sağlanmakta ve böylece hassasiyetin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Potasyum iyonları, dentin tübülleri boyunca sinir uçlarının uyarılabilirliğini azaltarak ağrı iletimini engelleyici bir rol oynamaktadır. Stronsiyum iyonları, diş yüzeyine çökerek dentin tübüllerinin tıkanmasını sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Kalay florür, alüminyum, potasyum, ferrik oksalatlar ve florür bileşikleri günümüzde dentin aşırı hassasiyetinin giderilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan aktif bileşenler arasında yer almaktadır (73).

Arginin ve kalsiyum karbonat içeren diş macunları, dentin hassasiyeti olan bireyler için sıkça önerilmektedir. %8 arginin, kalsiyum karbonat ve 1450 ppm florür içeren diş macununun (Pro-Relief, Colgate-Palmolive), dentin tübüllerini tıkayıcı etki göstererek hassasiyetin azalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (76). Kalsiyum sodyum fosfosilikat, trikalsiyum fosfat, CPP-ACP, biyoaktif cam ve nanohidroksiapatitler de dentin tübüllerinin açık olan ağızlarını kapatarak dentin aşırı hassasiyetini azaltıcı etki göstermektedir (77).

2.7.4. Diş Beyazlatma Amacıyla Kullanılan Diş Macunları

Diş macunlarına dışsal lekelerin uzaklaştırılması için abraziv maddeler ve kimyasal ajanlar eklenmiştir. Beyazlatıcı özellik taşıyan diş macunları, farklı partikül boyutlarına sahip çeşitli aşındırıcı bileşenler içermektedir. Bunlar arasında kalsiyum karbonat, dikalsiyum fosfat dehidrat, kalsiyum pirofosfat, alümina ve sodyum bikarbonat gibi bileşikler bulunmaktadır. Ayrıca, beyazlatıcı etkilerini artırmak amacıyla hidrojen peroksit, kalsiyum peroksit, sodyum sitrat ve sodyum pirofosfat gibi kimyasal ajanlar eklenmektedir. Optik beyazlatma etkisi sağlamak için ise, mavi kovanin gibi ışığı yansıtıcı bileşenler dahil edilerek dişlerin daha beyaz görünmesi hedeflenmektedir (78).

Karbonat içeren diş macunlarının diş lekelerini gidermede etkili ve güvenilir olduğu, hidroksiapatit içerenlerin ise dişlerin parlaklığını ve beyazlığını artırdığı bildirilmiştir (79). Beyazlatma tedavisi sırasında ve sonrasında, diş hekimleri tarafından beyazlatıcı diş macunlarının kullanımı sıklıkla önerilmektedir. Ancak, bu macunların etkisi geçicidir ve aşındırıcı yapıları nedeniyle sürekli olarak kullanılmamalıdır (73).

2.7.5. Ağız Kokusunu Önleyici Diş Macunları

Ağız kokusu, anaerobik gram negatif bakterilerin oral kavitede tutulmasından kaynaklanmaktadır. Kullanılan çeşitli ilaçlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği, diyabet gibi hastalıklar ağız kokusuna neden olabilmektedir. Triklosan/ko-polimer/sodyum florür, klorheksidin, tetrasodyum pirofosfat, NaHMP, klor dioksit, SnF_2 ve çinko içeren diş macunları, bakterilerin ürettiği uçucu sülfür bileşiklerinin oluşumunu azaltarak ağız kokusunun giderilmesinde etkili olmaktadır (30).

2.8. Yapay Çürük Oluşturma Modelleri

Çürük oluşumunun mekanizmalarını ve çürükten korunma yöntemlerini anlamak amacıyla, mine dokusunda yapay çürük lezyonları oluşturulması önemli bir araştırma yöntemidir. Diş hekimliğinde, remineralizasyon, florür salınımı ve antibakteriyel etkilerin incelenmesine yönelik yapay çürük modelleri kullanılmaktadır. Çürük oluşumunda en yaygın

yöntemlerden biri asit ile demineralizasyondur. Asit kaynaklı lezyonlar, asidin kaynağına bağlı olarak kimyasal ya da bakteriyel yollarla meydana gelebilmektedir (80).

2.8.1. In Vivo Modeller

Hayvan ve insan modelleri kullanılarak gerçekleştirilen in vivo çalışmalar, çürük oluşumu ve korunma mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir yer tutmaktadır. Hayvan çalışmalarında sıklıkla kobay fareleri tercih edilse de, diş boyutlarının küçük olması ve tükürük bileşiminin insanlardan farklılık göstermesi gibi faktörler nedeniyle dikkatli planlama gerekmektedir (81). Bu yöntemin etik kaygılar, maliyet ve zaman gereksinimi gibi bazı dezavantajları bulunmakla birlikte, deney öncesinde kullanılan materyallerin hayvan sağlığı üzerindeki olası etkilerinin değerlendirilmesi zorunludur. Hayvan ve insan tükürük özellikleri arasındaki farklılıklar göz önünde bulundurularak sonuçların dikkatle yorumlanması gerekmektedir (80).

2.8.2. In Situ Modeller

İn situ çalışmalar, diş çürükleri üzerine yapılan araştırmalarda, in vitro çalışmalara kıyasla daha az etik kaygı yaratmaları nedeniyle tercih edilebilmektedir. Bu yöntem, demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini hassas bir şekilde değerlendirmek için kullanılır ve klinik çalışmalara göre zaman açısından avantaj sağlar. Kontrollü in situ modeller, diş macunlarının etkinliğini test etmek amacıyla geliştirilmiş olup, kısa veya uzun dönemli olarak planlanabilir (82). Bu çalışmalarda, mine veya dentin blokları kesitler halinde hazırlanarak hareketli apareyler yardımıyla belirli bir süre boyunca ağız ortamında incelenir. Yöntem, yalnızca sağlam mine ve dentin dokularında demineralizasyon sürecini değil, kısmen demineralize dokularda remineralizasyonu değerlendirmek için de kullanılabilir. Ayrıca, dental materyallerin flor salınımı, antibakteriyel etkisi ve ağız ortamına uyumu gibi faktörlerin analizinde de önemli bir rol oynar. Ancak, yüksek maliyetli, zaman alıcı ve sonuçların metodolojik değişikliklerden doğrudan etkilenebildiği bir yöntem olması nedeniyle, elde edilen bulgular dikkatle yorumlanmalıdır (66).

2.8.3. Asit Tamponlarının Kullanıldığı Kimyasal In Vitro Demineralizasyon Modeli

Diş sert dokularında çürük oluşum mekanizmalarının laboratuvar ortamında incelenebilmesi ve remineralizasyon süreçlerinin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli in vitro modeller geliştirilmiştir. Bu modellerden biri olan asit tamponlarının kullanıldığı kimyasal demineralizasyon modeli, bakteriyel etkileşimlerden bağımsız olarak yalnızca kimyasal süreçler aracılığıyla mine ve dentin dokularında mineral kaybını simüle etmeyi hedeflemektedir. Bu modelde, belirli bir pH aralığında kontrol edilen asit tampon çözeltileri (örneğin, laktat tamponu, asetat tamponu veya fosfat-sitrat tamponu) kullanılarak diş sert dokuları belirlenen süre boyunca demineralizasyona maruz bırakılmaktadır. Uygulanan solüsyonun pH değeri, iyonik bileşimi ve temas süresi gibi parametreler, doğal çürük oluşum sürecini taklit edebilmek adına dikkatle ayarlanmaktadır (83). Kimyasal demineralizasyon modelleri, standardize edilebilen koşullarda yüksek tekrarlanabilirlik sağlaması ve bakteriyel faktörlerden bağımsız olarak demineralizasyon süreçlerinin doğrudan analiz edilmesine olanak tanınması nedeniyle tercih edilebilmektedir (84). Ancak, bu yöntemin ağız ortamının biyolojik dinamiklerini tam olarak yansıtamadığı ve bakteriyel metabolizmanın etkilerini göz ardı ettiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, elde edilen verilerin klinik ortama uyarlanmasında dikkatli olunmalıdır (85).

2.8.4. Bakteriyel Asitlerin Kullanıldığı In Vitro Demineralizasyon Modeli

Bakteriyolojik demineralizasyon modelleri, çürük oluşumunu taklit etmek amacıyla geliştirilmiş olup, asit üretiminin bakteriler tarafından sağlandığı sistemlerdir. Çalışmalarda genellikle steril edilen dişler belirli bir süre kariyojenik mikroorganizmalar ve besiyeri içeren ortama maruz bırakılmaktadır. En yaygın kullanılan mikroorganizma *Streptococcus mutans* olup, yüksek asit üretme kapasitesi nedeniyle çürük oluşumunda kritik rol oynamaktadır (80).

Bu model, çürük oluşum sürecinin biyolojik olarak daha gerçekçi bir şekilde taklit edilmesini sağlar ve kimyasal demineralizasyon modellerine kıyasla in vivo koşullara daha yakın sonuçlar sunar. Ayrıca, çürük lezyonlarının gelişimini kademeli olarak inceleme imkanı tanır. Ancak, bakteriyel büyümenin kontrolü zor olup, standartlaştırılması güçtür. Besiyeri ortamlarının düzenli olarak yenilenmesi gerekir ve biyogüvenlik riski taşımaktadır. Klinik

koşulları tam olarak yansıtamaması nedeniyle, diğer yöntemlerle birlikte kullanılması önerilmektedir (66).

2.8.5. pH Siklusuna Dayalı In Vitro Demineralizasyon ve Remineralizasyon Modeli

Diş çürüğü oluşum sürecinin laboratuvar ortamında modellenmesi ve remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen in vitro yöntemlerden biri de pH siklusu modelidir. Bu model, doğal ağız ortamında meydana gelen pH değişimlerini simüle ederek, mine ve dentin dokularındaki mineral kaybı ve kazanımı süreçlerini kontrollü koşullarda incelemeye olanak tanımaktadır (86). Diş macunlarının ve remineralizasyon ajanlarının etkinliğini değerlendirmek için kontrollü ve tekrarlanabilir koşullar sağlaması nedeniyle en güvenilir ve tercih edilen yöntemlerden biridir. Ancak, plak biyofilmi, bakteri metabolizması ve bireysel tükürük faktörleri gibi biyolojik değişkenleri içermemesi, klinik koşulları tam olarak yansıtmamasını sınırlamaktadır (87).

2.9. Diş Macunlarının Remineralizasyon Etkinliklerinin Belirlenmesinde Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Diş hekimliğinde tanı teknolojilerinin gelişmesi, çürüğün erken aşamalarda tespit edilmesini mümkün kılmıştır. Bu sayede, non-invaziv tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi sağlanmıştır. Çürük oluşumunun önlenmesi ve özellikle başlangıç mine lezyonlarının ilerlemesinin durdurulması veya iyileştirilmesi amacıyla remineralizasyonu destekleyen çeşitli diş macunları ve remineralizasyon ajanları geliştirilmektedir (88). Bu ürünlerin laboratuvar ortamında yapılan araştırmalarda, diş dokularında meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyona bağlı mineral içeriği ve yapısal değişimleri detaylı olarak incelenebilmektedir. Bu değerlendirmelerde mikroradyografi, kimyasal analizler, spektroskopik yöntemler, sertlik ölçümleri, farklı mikroskop görüntüleme teknikleri ve element analiz yöntemleri gibi çeşitli ileri düzey teknolojiler kullanılabilmektedir (89).

2.9.1. Mikrosertlik Ölçümü

Mikrosertlik testi, sert dokuların mineral içeriğini analiz etmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Mikrosertlik ölçüm cihazı, elmas uç yardımıyla belirli bir yükün belirlenen süre boyunca materyal yüzeyine uygulanmasıyla çalışmaktadır. Uygulama sonucunda yüzeyde oluşan izlerin boyutları ışık mikroskobu altında değerlendirilerek sertlik değeri belirlenmektedir. Mikrosertlik ölçümleri sırasında 1 gram ile 3 kilogram arasında değişen yükler uygulanabilmektedir. Vicker's yöntemi, 1925 yılında İngiltere'de geliştirilmiş olup "elmas piramit" olarak da bilinmektedir. Bu yöntemde, yüzeye baskı uygulamak için eşkenar dört yüzlü piramit formunda bir elmas uç kullanılmaktadır (90). Sertlik ölçümleri, tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesine olanak tanımaktadır. Demineralizasyon ve remineralizasyon işlemlerinin ardından gerçekleştirilen yüzey sertlik ölçümleri, mineral kaybı veya kazanımının dolaylı etkilerinin in vitro koşullarda güvenilir bir şekilde belirlenmesini sağlamaktadır (91).

2.9.2. Mikroradyografi

Mikroradyografi, diş sert dokularının mineral içeriğini belirlemek amacıyla X-ışınlarının absorpsiyonu ve sapmasına dayalı olarak çalışan bir tekniktir. Transversal Mikroradyografi (TMR), Uzunlamasına Mikroradyografi (LMR) ve Dalga Boyundan Bağımsız Mikroradyografi (WIM) olmak üzere üç farklı türü bulunmaktadır. Özellikle TMR, çürük demineralizasyonu ve remineralizasyon çalışmalarında altın standart olarak kabul edilmekte olup, lezyon derinliği ve mineral kaybını kantitatif olarak değerlendirebilmektedir. Ancak bu yöntemin uygulanabilmesi için diş yüzeyinde aşındırma gerekmekte, bu da aynı örneğin başka analizler için kullanılmasını engellemektedir. Ayrıca, in vivo çalışmalar için uygun olmaması ve tekrarlayan ölçümlerin yapılamaması, yöntemin başlıca dezavantajları arasında yer almaktadır (92).

2.9.3. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-Bt)

Mikro-BT, BT'den farklı olarak mikron seviyesinde yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesini sağlayan bir görüntüleme tekniğidir. Mikro fokus noktalı X-ışını kaynağı kullanarak

iki ve üç boyutlu detaylı görüntüler oluşturabilmektedir. Non-invaziv bir yöntem olması sayesinde diş dokularına zarar vermeden mineral yoğunluğunu değerlendirme imkânı sunmakta ve aynı örneklerin farklı analizler için tekrar kullanılmasına olanak tanımaktadır. Ancak, yüksek çözünürlüklü kesitler elde etmek için uzun süre gerektirmesi ve yüksek radyasyon dozu gibi dezavantajları bulunmaktadır (91).

2.9.4. Kimyasal Analiz

Diş sert dokularının asidik çözeltilerle çözünmesi sonucu kalsiyum ve fosfat iyonlarının serbest hale geçmesi, demineralizasyon miktarının belirlenmesi açısından önemli bir parametredir. Bu süreçte, çözeltideki kalsiyum ve fosfat iyon miktarının analizi doğruluğu kanıtlanmış bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum iyonlarının ortamdaki diğer iyonlarla birleşmesinin önlenemediği atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AAS), asidik ortamda iyonize kalsiyum miktarını belirlemede hassas ve güvenilir bir yöntemdir. Ancak, yöntemin iyon geri kazanımını doğrudan ölçememesi nedeniyle, remineralizasyon ajanlarının diş sert dokularına kazandırdığı mineral miktarını ve yüzey morfolojisindeki değişimleri değerlendirmek için ek test yöntemleri gerekmektedir (93).

2.9.5. Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisi, genellikle lazer kaynaklı monokromatik ışığın saçılması prensibine dayanan bir analiz yöntemidir. Bu teknik, moleküllerin düşük frekanstaki geçişleri, titreşimleri ve dönüşleri hakkında bilgi sağlayarak organik ve mineral yapıları detaylı şekilde inceleme imkânı sunmaktadır. Örneklerin yapısına zarar vermeden gerçekleştirilebilen ölçümler sayesinde, özellikle diş sert dokularının yapısal analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, doku değişimlerinin daha kapsamlı şekilde incelenebilmesi için ek analiz yöntemlerine ihtiyaç duyulabilmektedir (94).

2.9.6. Polarize Işık Mikroskobu

Bu yöntemde, dişlerden alınan kesitler büyütme ve aydınlatma altında incelenerek demineralizasyonun lezyon derinliğine etkisi değerlendirilmektedir. Görüntüleme prensibi, minenin organik yapıları ile demineralizasyon sonucu oluşan poröz bölgelerin ışık kırma indislerindeki farklılıklara dayanmaktadır. Bu teknikle lezyon derinliği ölçülebilmekte, ancak mineral yoğunluğu hakkında doğrudan bilgi sağlanamamaktadır (91).

2.9.7. Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), mine yüzeyinin topografik yapısını yüksek ayırım gücü, derin odak alanı ve görüntüleme özellikleri ile detaylı olarak inceleme imkânı sunan bir tekniktir. Üç boyutlu görüntüleme yeteneği sayesinde araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS, EDX veya XEDS), numunelerin element analizi ve kimyasal bileşiminin belirlenmesi için kullanılan analitik bir yöntemdir. SEM ile birlikte uygulandığında, yapısal analiz SEM ile gerçekleştirilirken, EDS ile element kompozisyonu belirlenebilmektedir. Elementlerin kantitatif analizi, bilgisayar tabanlı programlar aracılığıyla hesaplanarak elde edilmektedir.

SEM ve EDS, yüksek çözünürlüklü yüzey analizi sağlamasına rağmen bazı dezavantajlara sahiptir. SEM, yalnızca yüzey morfolojisini inceleyebilmekte olup, derin doku yapılarının analizinde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, biyolojik örneklerin vakum ortamına uygun hale getirilmesi gerekmekte ve iletken olmayan numunelerde altın veya karbon kaplama gibi ek hazırlık süreçleri zorunlu olmaktadır. EDS yöntemi, düşük atom numaralı elementlerin tespitinde sınırlı kalmakta ve kantitatif analiz hassasiyeti, yüzeyin pürüzlülüğü ve ölçüm koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra, SEM ve EDS cihazlarının yüksek maliyetli olması ve kullanımının uzmanlık gerektirmesi, yöntemin erişilebilirliğini kısıtlayan başlıca faktörler arasında yer almaktadır (95).

2.10. In Vitro Antibakteriyel Etkinlik Belirleme Yöntemleri

Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi sürecinde yaygın olarak "Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)" tarafından belirlenen standartlar esas alınmaktadır. Bu standartlara göre, antimikrobiyal duyarlılık testleri, belirli bir mikroorganizmaya karşı bir antimikrobiyal ajanın in vitro etkinliğini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmektedir (96).

Diş macunlarının antibakteriyel etkilerinin değerlendirilmesi, özellikle oral patojenler üzerinde gösterdiği inhibisyonun belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, çeşitli in vitro yöntemler geliştirilmiş olup, bu yöntemler diş macunlarının bakteriyostatik ve bakterisidal etkilerinin kantitatif ve kalitatif olarak analiz edilmesine imkân tanımaktadır (97).

2.10.1. Agar Difüzyon Yöntemi

Disk difüzyon ve kuyucuk difüzyon olarak 2 farklı uygulama yöntemi bulunmaktadır. Disk difüzyon yönteminde steril diskler, testi yapılan ajanın süspansiyonuna batırılarak agar üzerine yerleştirilir. Diskin etrafında oluşan inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülerek analiz edilmekte, ardından elde edilen veriler standart zon tabloları ile karşılaştırılmaktadır. Bu değerlendirme sonucunda, ilgili mikroorganizmanın test edilen antimikrobiyal ajana karşı duyarlılık düzeyi belirlenmektedir (98).

Kuyucuk difüzyon yönteminde, agar üzerine açılan kuyucuklara test edilen ajanın süspansiyonu doldurulduktan sonra mikroorganizmalara karşı oluşan inhibisyon zon çapları ölçülerek analiz edilmektedir. İnhibisyon zonu, antimikrobiyal ajanların mikroorganizmaların üremesini engellediği alanı ifade eden ve genellikle çapı ölçülerek etkinlik düzeyinin değerlendirildiği bir göstergedir (99).

Antibakteriyel bileşenlerin difüzyon kabiliyeti ve etki mekanizması belirli bir besiyeri içerisinde değerlendirilmektedir. Kolay ve hızlı uygulanması, görsel olarak inhibitör etkiyi değerlendirmenin mümkün olması gibi avantajları sebebiyle en yaygın kullanılan yöntemdir (100).

2.10.2. Dilüsyon Yöntemleri

Diş macunlarının antibakteriyel etkinliğinin belirlenmesinde Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBC) testleri, kullanılan ajanların bakteri büyümesi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla uygulanmaktadır. Bu testler, belirli bir antimikrobiyal ajanın bakteri üremesini durdurduğu MIC ve öldürdüğü MBC en düşük konsantrasyonları belirleyerek kantitatif değerlendirme yapılmasını sağlamaktadır (98).

Dilüsyon yöntemleri olarak da isimlendirilebilen bu yöntem tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilmektedir. Tüp dilüsyon yönteminde, besiyeri olarak kalsiyum ve magnezyum içeren Mueller-Hinton Agar tercih edilmektedir. Test edilecek antimikrobiyal ajanlar önce uygun çözücüler içinde hazırlanıp sıvı besiyerinde seyreltilir. Ardından, belirlenen yoğunluktaki mikroorganizma süspansiyonu, farklı konsantrasyonlarda antimikrobiyal ajan içeren tüplere ve kontrol tüplerine eklenir. Mikroorganizma inoküle edilmemiş, sadece besiyeri içeren tüp ise negatif kontrol olarak kullanılır. Hazırlanan tüpler 35°C’de 24 saat inkübe edildikten sonra mikroorganizma gelişimi açısından değerlendirilerek, antimikrobiyal ajanın etkisi belirlenir. Agar dilüsyon yöntemi, prensip olarak tüp dilüsyon yöntemiyle benzerlik göstermektedir; ancak temel fark, antimikrobiyal ajanın belirlenen konsantrasyonlarda Mueller-Hinton Agar besiyerine eklenerek homojen şekilde karıştırılması ve ardından petrilere dökülmesidir (101).

2.11. Amaç

Çalışmamızın amacı, içeriklerinde farklı aktif bileşenler bulunan çocuk diş macunlarının in vitro ortamda antibakteriyel etkinliklerini incelemek ve çekilmiş daimî büyük azı dişlerinde yapay olarak oluşturulan çürük lezyonlarında remineralizasyon etkinliklerini mikrosertlik değerleri üzerinden değerlendirmektir. Literatür taramasında, çalışmamızda kullanılan diş macunlarının antibakteriyel ve remineralizasyon etkinliklerinin bir arada değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için gerekli olan etik kurul onayı, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından alınmıştır. (Dosya no: 2024/07, Sayı: 01, Tarih: 21.08.2024)

Çalışmamızda, farklı içeriklere sahip çocuk diş macunlarının antibakteriyel ve remineralizasyon etkinlikleri değerlendirilmiştir. Antibakteriyel etkinlik belirlenmesinde agar difüzyon testi, remineralizasyon kapasitesinin değerlendirilmesi için Vicker's mikrosertlik testi kullanılmıştır. Vicker's mikrosertlik testinin aşamaları İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ar-Ge Laboratuvarı'nda; agar difüzyon testinin aşamaları ise Ankara Düzen Laboratuvarlar Grubu Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.1. Çalışmada Kullanılan Diş Macunları ve İçerikleri

Çalışmamızda farklı içeriklere sahip beş adet çocuk diş macunu kullanılması planlanmıştır (Resim 1). Macunların marka ve içerikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.



Resim 1. Çalışmada kullanılan diş macunları

Tablo 3. Çalışmada kullanılan diş macunlarının marka, içerik ve aktif bileşenleri

Diş Macunları	İçerikleri	Aktif Bileşenleri
Kids Ozon (Pharmaozon, Türkiye)	Su, Gliserin, Hidroksietilselüloz, Aroma, B5 Vitamini, Sodyum Benzoat, Renklendirici, Stevia Yaprağı Ekstresi, Propolis Ekstresi, Ozonlanmış Zeytinyağı, Sodyum Florür (1000 ppm).	1000 ppm sodyum florür, ozon, propolis
Oral-B Pro-kids (Procter&Gamble, Almanya)	Sorbitol, Su, Hidrate Silika, Kokamidopropil Betain, Selüloz Gam, Aroma, Trisodyum Fosfat, Sodyum Fosfat, Sodyum Florür (1000 ppm), Karbomer, Sodyum Klorür, Gliserin, Sodyum Sakarin, Limonen, Benzil Alkol, Sodyum Benzoat, Sinnameal, Polisorbitat 80, Renklendirici (C.I. 42090).	1000 ppm sodyum florür
Dentiste Junior Postbiotics (Siam Cosmeceutical Co, Tayland)	Sorbitol, Su, Hidrate Silika, Ksilitol, Sodyum Kokoyl Glutamat, Ksantan Gam, Laktobasil Ferment Filtrat (probiyotik bileşen), Aroma, Sodyum Florür (1000 ppm), Greyfurt Tohumu Yağı, Çin Tarçını Yağı, Askorbik Asit, Anason Yağı, Adaçayı Yaprağı Ekstresi, Akasya, Mür Reçinesi, Papatya Ekstresi, Aloe Vera Yaprağı Suyu, Rezene Ekstresi, Ratanya Bitki Ekstresi, Meyan Kökü Ekstresi, Ekinezya Kökü Ekstresi, Benzil Alkol, Limonen.	1000 ppm sodyum florür, Lactobacillus Ferment Filtrat (postbiyotik bileşen)
Zubio (Dar Kozmetik, Türkiye)	Su, Gliserin, Aloe Vera Yaprağı Suyu, Ksilitol, Hidrate Silika, Ksantan Gam, Aroma (Çilek), Hidroksiapatit, Lauril Glukozit, Kalsiyum Karbonat.	Hidroksiapatit
Curasept Biosmalto (Curasept S.p.A., İtalya)	Arıtılmış su, Gliserin, Hidrate silika, MgSrKarbonat Hidroksiapatit kitosan ile konjuge (Biyoaktif kompleks), Florohidroksiapatit, Selüloz gam, Ksilitol, Kokamidopropil betain, Sodyum Monoflorofosfat (1000 ppm), Ksantan gam, Potasyum asesülfam, Etilhekzilgliserin, Fenoksietanol, Sodyum benzoat, Sitrik asit, Renklendirici (C.I. 19140, C.I. 17200-pigment).	1000 ppm sodyum monoflorofosfat, hidroksiapatit, kitosan

3.2. Mikrosertlik Analizi

3.2.1. Örneklem Sayısının Belirlenmesi

Çalışmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9 (G*Power, Universität Düsseldorf, Almanya) programı kullanılarak hesaplanmıştır. Tip I hata miktarı $\alpha=0.05$ (%95) olarak

alınmış, testin hedeflenen gücü $1 - \beta = 0.90$ iken istatistiksel analizler için gerekli olan örneklem sayısı 48 olarak hesaplanmıştır.

3.2.2. Dişlerin Seçilmesi

Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran 18 yaşından büyük hastalardan, ortodontik sebeplerle çekim endikasyonu bulunan 48 adet sağlam daimi üçüncü molar dişler toplanmıştır. Dişler çalışmaya dahil edilmeden önce görsel muayene ile incelenerek, çürük, çatlak ya da defektli olanlar ayrılmıştır (102, 52). Deney zamanına kadar $+4^{\circ}\text{C}$ 'de deiyonize su içerisinde saklanmış ve 2 aylık süre içerisinde kullanılmıştır (103, 104).

3.2.3. Örneklerin Hazırlanması

Dişlerin kuronları, önce mine-sement sınırından elmas separe ile su soğutması altında köklerinden ayrılmıştır. Dişler, Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ar-Ge Laboratuvarında bulunan düşük hızlı kesme cihazında (Mod Dental Esetron Mekatronik, Türkiye) (Resim 2) bukkio-lingual yönde ikiye ayrılmıştır.



Resim 2. Kesme cihazı

Elde edilen örnekler, demineralizasyon ve remineralizasyon uygulanacak olan bukkal yüzeyler açıkta kalacak şekilde alt ve üst kısımları birbirine paralel olan, 10 mm yükseklik ve 10 mm genişliğe sahip silikon buz kalıbı yardımıyla akrilik rezine gömülmüştür. Akrilin

polimerizasyonu sırasında ortaya çıkan ısıdan korunmaları için örnekler, polimerizasyon süreci boyunca su içinde bekletilmiştir (105). Örneklerin ölçüm yapılacak yüzeyleri sırasıyla 400, 800, 1200 ve 2000 gritlik silikon karbid kâğıt zımparalar kullanılarak İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan zımpara ve polisaj cihazında (Saphir 530, Almanya) (Resim 3) düzlenmiştir (106).



Resim 3. Zımpara ve polisaj cihazı

Parlatma işlemleri tamamlandıktan sonra, yüzeylere 3x3 mm²'lik alan açıkta kalacak şekilde etiketler yapıştırılarak kalan yüzeyler tırnak cilası ile kaplanmıştır (Resim 4).



Resim 4. Akrilik rezine yerleştirilen örnek

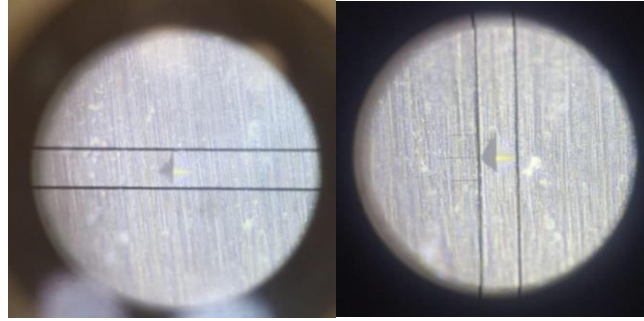
3.2.4. Başlangıç Mikrosertlik Ölçümlerinin Yapılması

Hazırlanan örneklerin başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası mikrosertlik ölçümleri İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda, Vicker's sertlik ölçüm cihazı (HWMMT-X3B, TTS Unlimited, Japonya) ile yapılmıştır (Resim

5). Örnekler mikroskoba yerleştirildikten sonra x40 büyütme ile 3x3 mm²'lik alanda mikroskop tablası hareket ettirilerek net görüntü sağlanmıştır. 15 saniye süreyle 200 gram kuvvet uygulandıktan sonra elmas ucun mine üzerinde oluşturduğu mikroskobik şeklin köşegenlerinin uzunluğu ölçülmüş ve mikrosertlik değeri otomatik olarak hesaplanmıştır (Resim 6). Ölçümler 3x3 mm²'lik alanda farklı noktalardan üç kez tekrarlanmış ortalama değerler kaydedilmiştir (107, 108).



Resim 5. Vicker's mikrosertlik cihazı



Resim 6. Mikrosertlik ölçümünde görülen mikroskobik şekil

3.2.5. Demineralizasyon Aşaması Sonrası Mikrosertlik Ölçümlerinin Yapılması

Başlangıç mikrosertlik ölçümünden sonra örnekler demineralizasyon solüsyonunda 4 gün süreyle 37°C etüvde bekletilmiştir (Resim 7). Örnekler üzerine uygulanan solüsyonlar her gün değiştirilmiştir. 4 gün sonra etüvden çıkarılan örnekler distile su ile yüzeye zarar vermeden nazikçe yıkanıp ölçüm yapılana kadar distile su içerisinde bekletilmiştir. Başlangıç mikrosertlik ölçümünde uygulanan prosedürler tekrarlanarak veriler kaydedilmiştir.



Resim 7. Çalışmada kullanılan etüv

3.2.6. Çalışmada Kullanılan Solüsyonlar ve İçerikleri

Çalışmamızda başlangıç çürük lezyonu oluşturma ve pH siklusu aşamalarında kullanılmak üzere, ISO 20795 ve ISO/TS 11405 standartlarına uygun olarak hazırlanmış demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları kullanılmıştır. Üretici firmanın belirttiği içeriklere göre, demineralizasyon solüsyonu 2.2 mM kalsiyum klorür (CaCl_2), 2.2 mM sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4) ve 0.05 M asetik asit içermekte olup, pH değeri 4,4 olarak ayarlanmıştır. Remineralizasyon solüsyonu ise 1.5 mM kalsiyum klorür, 0.9 mM sodyum dihidrojen fosfat ve 0.15 M potasyum klorür (KCl) içermekte olup, pH değeri 7,0 olarak belirlenmiştir (107). pH siklusu 14 gün boyunca uygulanmıştır. Her gün yeni bir solüsyon şişesi açılarak, demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri için ayrı kaplar tercih edilmiş ve solüsyon değişimi sırasında kaplar düzenli olarak yıkanıp kurulanmıştır.

3.2.7. Çalışma Grupları

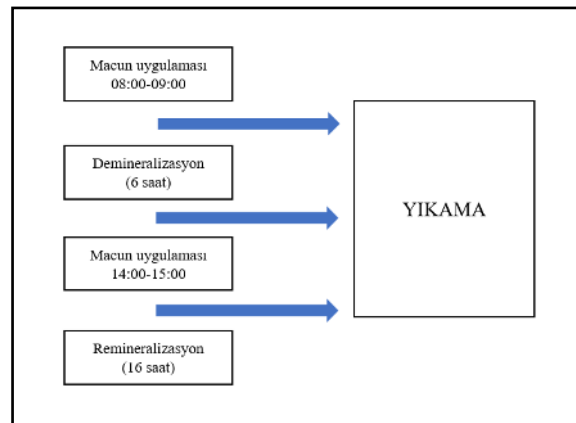
Başlangıç mikrosertlik ölçümünden sonra örnekler, 5 adet diş macunu grubu ve negatif kontrol grubu deiyonize su olmak üzere rastgele olarak 6 gruba ayrılmıştır. Gruplara uygulanan diş macunları ve aktif bileşenleri Tablo 4’te gösterilmektedir.

3.2.8. pH Siklusu Aşamaları ve Mikrosertlik Ölçümleri

Örnekler ağız ortamının taklit edilmesi amacıyla 14 gün boyunca pH siklusuna tabi tutulmuştur (86, 87). Her gün saat 08:00-09:00 saatleri arasında ilk macun uygulaması yapılmıştır. Diş macunları hassas terazide 1 gr ağırlıkta ölçülerek standart boy bir aplikatör yardımıyla dişler üzerine 2 dakika boyunca nazıkçe uygulanmıştır (107, 149). Örneklerle macunlar uygulandıktan sonra akan su altında yüzeye dikkat edilerek yıkanmıştır. Yıkama sonrası 6 saat boyunca demineralizasyon solüsyonunda 37°C etüvde bekletilip tekrar yıkanmıştır. Saat 14:00-15:00 saatleri arasında ikinci macun uygulaması yapılmıştır. Örnekler yıkandıktan sonra 16 saat remineralizasyon solüsyonunda 37°C etüvde bekletilmiş ve günlük siklus tamamlanmıştır (105). Örneklerin her aşamada aynı numaralı bölmelere yerleştirilmesine dikkat edilmiştir (Resim 8). 14 günlük pH siklusu (Şekil 3) tamamlandıktan sonra son mikrosertlik ölçümü aynı prosedürler tekrarlanarak tamamlanıp veriler kaydedilmiştir.



Resim 8. Örneklerin yerleştirildiği silikon kaplar



Şekil 3. pH siklusu aşamaları

3.3. Agar Difüzyon Testi

Diş macunlarının antibakteriyel etkinliklerini test etmek amacıyla Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (ATCC)'nden 4 ± 10^0 C'de inaktif olarak saklanan 4 adet liyofilize mikroorganizma suşu kullanılmıştır. Bu suşlar Kromogen firması aracılığıyla Amerika Birleşik Devletleri'nden tedarik edilmiştir. Bunlar; *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Candida albicans* ATCC 10231 suşları olarak belirlenmiştir (Resim 9). Deneyin tüm aşamaları, Ankara Düzen Laboratuvarlar Grubu Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır.



Resim 9. Çalışmada kullanılan bakteri suşları

Mikroorganizmaların uygun şekilde çoğaltılması ve değerlendirilmesi amacıyla çeşitli besiyerleri kullanılmıştır. Tripton soya broth (TSB) ve Tripton soya agar (TSA), genel amaçlı ortamlar olarak bakteriyel çoğalmayı sağlamak ve koloni morfolojisini gözlemlemek için kullanılmıştır. *S. Mutans*, *L. acidophilus* ve *E. Faecalis* gibi bakterilerin hemolitik özelliklerini değerlendirmek üzere zengin içerikli Colombia kanlı agar tercih edilmiştir. *C. Albicans* suşunun seçici olarak üretilmesi için ise düşük pH'lı Sabouraud dextrose agar (SDA) kullanılarak mantarların üremesi desteklenmiştir (99).

Bakteri süspansiyonlarının optik yoğunluklarının standardizasyonu, fotometrik ölçüm cihazı (VITEK DensiCHEK; bioMérieux, Fransa) ile gerçekleştirilmiştir (Resim 10).



Resim 10. Fotometrik ölçüm cihazı

Örneklerin homojen karıştırılması için vorteks cihazı (Vortex Mixer; wisd VM-10, Daihan Scientific Co., Ltd., Güney Kore) kullanılmıştır (Resim 11).

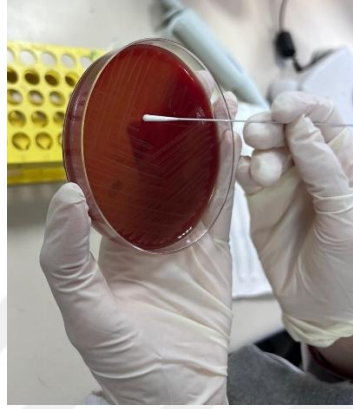


Resim 11. Vorteks

Deneyisel işlemlerde hassas sıvı aktarımı için otomatik kalibre pipetler (Eppendorf Research Plus; Eppendorf AG, Almanya), kültür hazırlığında steril polipropilen tüpler ve mikroorganizmaların kültür yüzeyine homojen dağılımı için steril pamuk uçlu eküvyonlar (Resim 12) kullanılmıştır (109).



Resim 12. Otomatik pipet

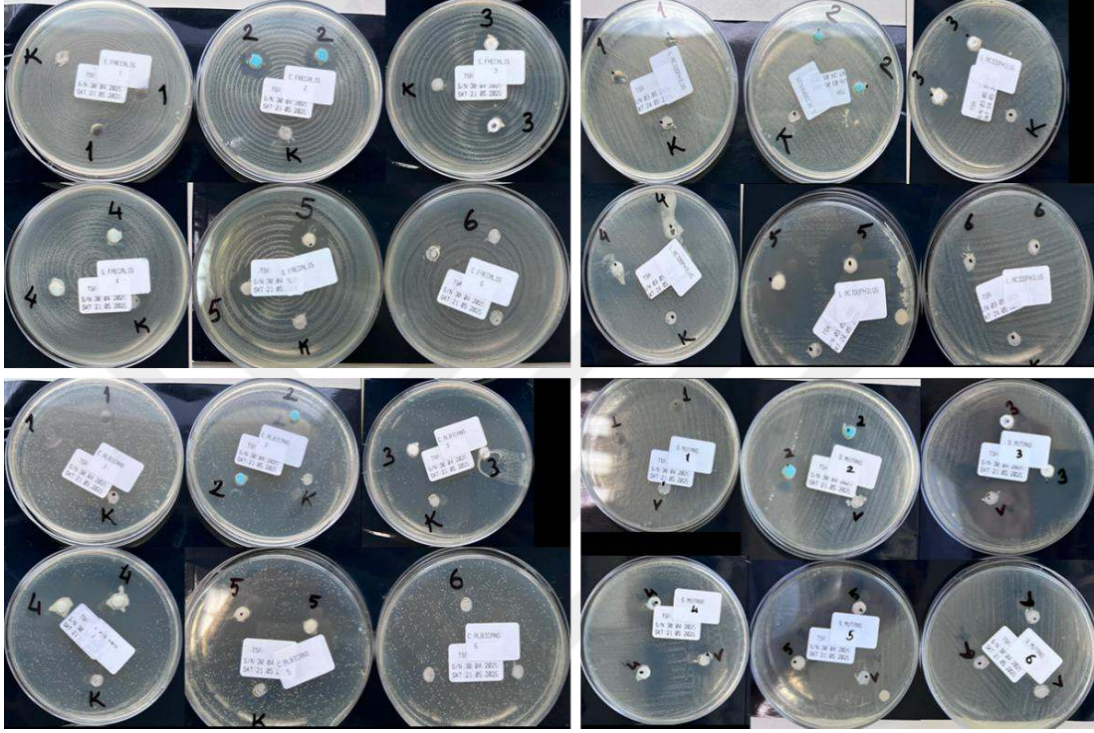


Resim 13. Steril eküvyon ile bakterilerin besiyerine ekimi

3.3.1. Deneyin Uygulanması

Çalışmada kullanılan liyofilize bakteri suşlarının üretimi ve doğrulanması amacıyla, suşların her biri Colombia kanlı agar plaklarına, *Candida albicans* suşu ise SDA plaklarına inoküle edilmiştir. Elde edilen saf kolonilerden tek koloni alınarak Tryptic Soy Broth (TSB) içine pasajlanmış ve 36 °C’de inkübe edilerek süspansiyonlar hazırlanmıştır. Antibakteriyel testler için kullanılacak Tryptic Soy Agar (TSA) plakları yaklaşık 5 mm kalınlığında dökülerek hazırlanmıştır. Mikroorganizma süspansiyonlarının yoğunlukları VITEK® Densicheck cihazı (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) ile 0,5 McFarland standardına göre ayarlanmış ve daha sonra 1/10 oranında dilüe edilmiştir. Her mikroorganizma için ayrı TSA plakları üzerine steril yayma aparatı yardımıyla süspansiyonlar homojen şekilde dağıtılmıştır. Her bir diş macunu için, üzerinde mikroorganizma süspansiyonu yayılmış bir agar plak seçilmiş ve steril pastör pipeti kullanılarak 6 mm çapında üç adet kuyucuk açılmıştır. Kuyucuklardan ikisine test edilecek diş macunu yerleştirilirken, üçüncü kuyucuk negatif kontrol amacıyla vazelinle doldurulmuştur. *Lactobacillus acidophilus* içeren plaklar %5 CO₂ içeren inkübasyon

koşullarında, diğer plaklar ise doğrudan etüvde 36 °C’de 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda her dış macunu için oluşan inhibisyon zon çapları iki farklı noktadan kumpas ile ölçülmüş ve elde edilen değerlerin ortalaması alınarak istatistiksel analizlerde tek bir ölçüm kullanılmıştır (96, 110).



Resim 14. Besiyerlerinde oluşan inhibisyon zonları

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 22 programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Verilerin analizine geçilmeden önce, parametrik ya da nonparametrik testlerin tercih edilmesini belirlemek amacıyla ilgili varsayımlar kontrol edilmiştir. Tekrarlı ölçüm karşılaştırmasında Friedman test, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmasında ise kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Mikrosertlik Analizi Bulguları

Mikrosertlik ölçümleri sonucunda başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası elde edilen yüzey mikrosertlik (ortalama, standart sapma, medyan) değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmektedir.

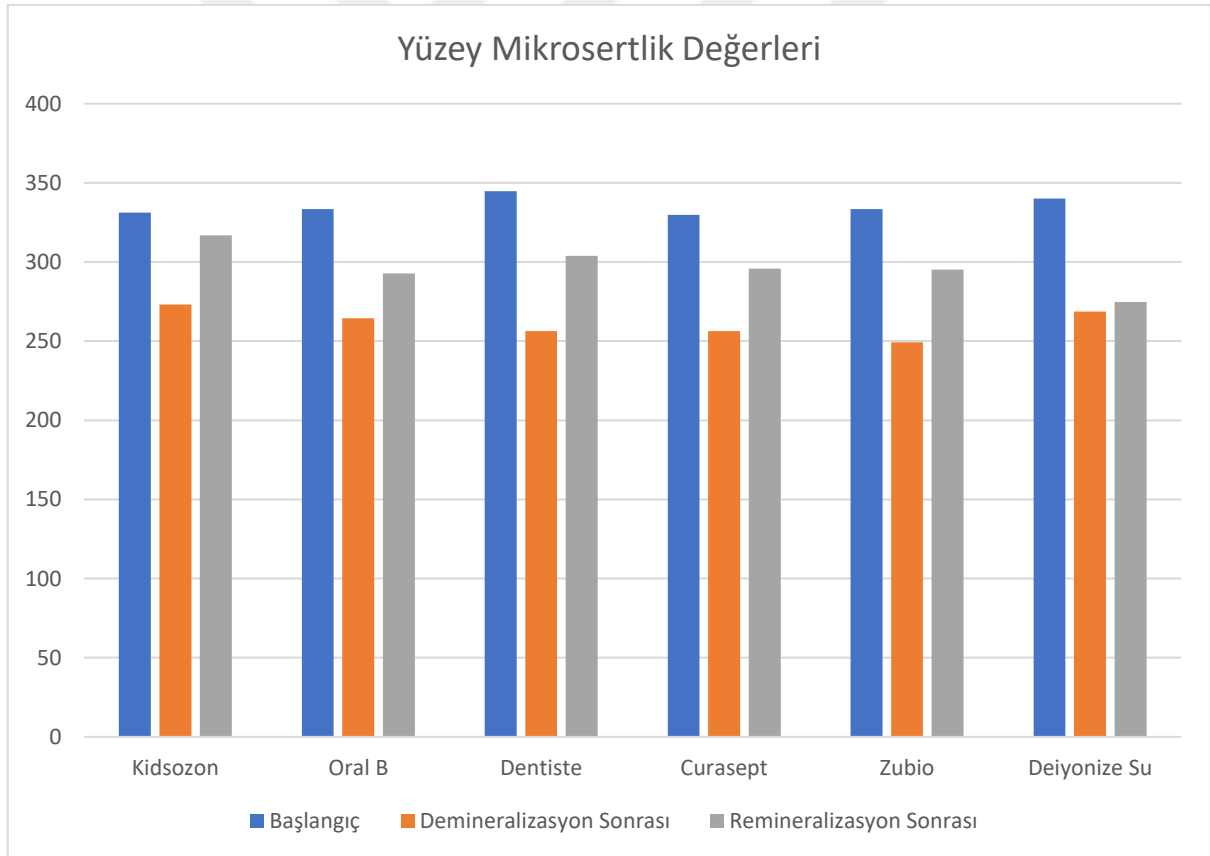
Tablo 4. Başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

Gruplar	Başlangıç ¹ Yüzey Mikrosertliği Ort.±SS Med.	Demineralizasyon Sonrası ² Yüzey Mikrosertliği Ort.±SS Med.	Remineralizasyon Sonrası ³ Yüzey Mikrosertliği Ort.±SS Med.	p değerleri	Fark
Kids Ozon	329,81±32,19 331,20	250,71±67,17 273,12	304,83±39,75 316,85	p<0,01*	1,3>2
Oral-B Pro-kids	333,31±43,64 326,65	264,43±40,13 262,60	292,76±34,86 290,84	p<0,01*	1,3>2
Dentiste Junior Postbiotics	344,81±30,42 341,85	256,35±44,60 263,69	303,97±38,43 309,67	p<0,01*	1,3>2
Zubio	333,45±29,02 331,35	249,21±32,82 261,30	295,15±35,04 295,02	p<0,01*	1,3>2
Curasept Biosmalto	329,82±44,92 319,93	256,26±32,97 260,44	295,75±23,19 300,17	p<0,01*	1,3>2
Deiyonize su (negatif kontrol)	340,06±28,37 342,47	268,74±28,65 257,77	274,83±17,1 272,75	p<0,01*	1>2,3
p değeri	0,97	0,96	0,31		

p<0,05, KW:Kruskal Wallis-h test, X²:Friedman test

Gruplar arası yapılan istatistiksel analizler sonucunda başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerine bakıldığında macunlar arasında en yüksek ortalama değerin Kids Ozon grubunda, en düşük ortalama değerin ise Oral-B Pro-kids grubunda olduğu görülmüştür. Ancak farklı macun tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p<0,05$).

Her bir macun grubunun başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri kendi içinde değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). Başlangıç ve remineralizasyon sonrası ölçülen mikrosertlik değerleri, demineralizasyon sonrası ölçülen mikrosertlik değerlerine göre tüm macunlarda daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4).



Şekil 4. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin karşılaştırılması

4.2. Antibakteriyel Etkinlik Bulguları

Antibakteriyel etkinlik değerlendirmesi sonucunda kullanılan diş macunlarının tamamı antimikrobiyal etki göstermiştir. Negatif kontrol grubunda inhibisyon zonu oluşmamıştır. İstatistiksel analizler sonucunda inhibisyon zon çaplarına ait ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

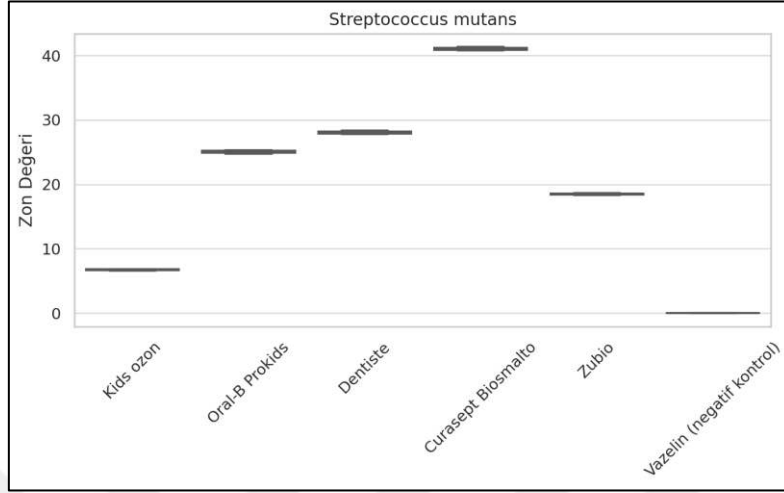
Tablo 5. İnhibisyon zon çaplarının ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
1-Kids Ozon	6,73±0,18*	15,78±0,81	6,48±0,32	6,45±0,14
2-Oral-B Pro-kids	25,06±0,39	19,22±0,62	10,98±0,67	15,98±0,39
3-Dentiste Junior Postbiotics	28,05±0,40	21,00±1,63	7,31±0,06	10,44±0,17
4-Zubio	18,52±0,23	14,57±0,95	14,40±1,48	16,19±0,44
5-Curasept Biosmalto	41,05±0,41*	31,84±0,40	30,85±0,55	6,65±0,18
6-Vazelin (negatif kontrol)	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
p değerleri	p<0,05*	p:0,06	p:0,06	p:0,06
Fark	1<5			

p<0,05, Kruskal Wallis H Testi

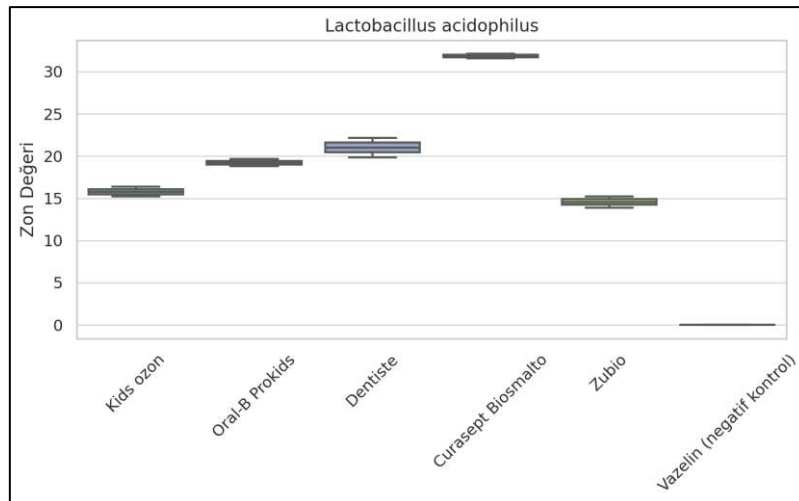
Tüm macunlar, tüm mikroorganizmalara karşı negatif kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek etkinlik göstermiştir ($p<0,05$). *Streptococcus mutans*'a karşı en yüksek antimikrobiyal etkinlik Curasept Biosmalto grubunda gözlemlenmiştir. Curasept Biosmalto'yu etkinlik sırasına göre Dentiste Junior Postbiotics, Oral-B Pro-Kids, Zubio ve Kids Ozon grupları takip etmiştir. Curasept Biosmalto, sadece Kids Ozon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geniş inhibisyon zonu oluşturmuştur ($p<0,05$). Curasept

Biosmalto, diğer macun gruplarına göre daha yüksek antibakteriyel etkinlik göstermesine rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). (Şekil 5).



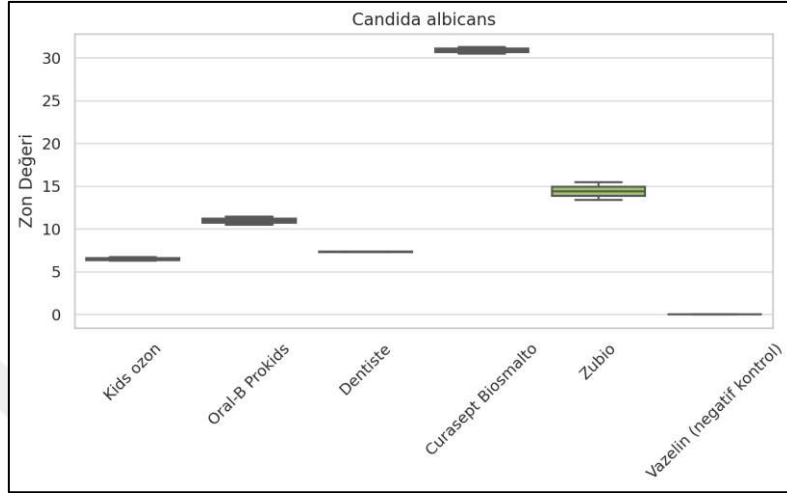
Şekil 5. Diş macunlarının *Streptococcus Mutans*'a karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri

Lactobacillus acidophilus'a karşı en yüksek antimikrobiyal etkinlik Curasept Biosmalto grubunda gözlenmiştir. Ardından Dentiste Junior Postbiotics, Oral-B Pro-kids, Kids Ozon ve Zubio grupları sıralanmıştır (Şekil 6). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



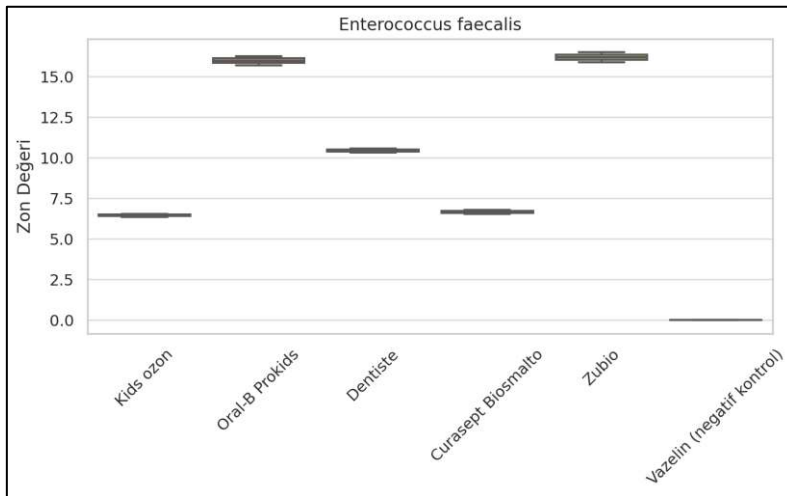
Şekil 6. Diş macunlarının *Lactobacillus acidophilus*'a karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri

Candida albicans'a karşı en yüksek antimikrobiyal etki Curasept Biosmalto grubunda tespit edilmiştir. Ardından Zubio, Oral-B Pro-kids, Dentiste Junior Postbiotics ve Kids Ozon grupları sıralanmıştır (Şekil 7). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 7. Diş macunlarının *Candida Albicans*'a karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri

Enterococcus faecalis'e karşı en yüksek antimikrobiyal etkinlik Zubio grubunda gözlemlenmiştir. Ardından Oral-B Pro-kids, Dentiste Junior Postbiotics, Curasept Biosmalto ve Kids Ozon grupları sıralanmıştır (Şekil 8). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 8. Diş macunlarının *Enterococcus faecalis*'e karşı gösterdikleri antibakteriyel etkileri

Diş macunlarının totalde gösterdiği ortalama antimikrobiyal etkinlikler, ortalama zon çapları üzerinden değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. İnhibisyon zon çaplarının tüm mikroorganizmalar üzerindeki ortalama değerleri

Gruplar	$\bar{X} \pm Ss$	Med(Min/maks)	p değeri	Fark
1-Kids Ozon	8,86±4,29*/**	6,65(6,25/16,35)	p:0,01	6<1,2,3,4,5* 1<5**
2-Oral-B Pro-kids	17,81±5,48*	17,52(10,50/25,33)		
3-Dentiste Junior Postbiotics	16,70±8,88*	15,21(7,26/28,33)		
4-Zubio	15,92±1,90*	15,67(13,35/18,68)		
5-Curasept Biosmalto	27,60±13,62*/**	31,40(6,52/41,34)		
6-Vazelin (negatif kontrol)	0,00±0,00*	0,00(0,00/0,00)		

p<0,05, kruskal Wallis-H test, Bonferroni

Tüm mikroorganizmalara karşı en yüksek ortalama antimikrobiyal etkinlik Curasept Biosmalto grubunda gözlenmiş ve Kids Ozon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir ($p<0,05$). Curasept Biosmalto’dan sonra antibakteriyel etkinlik Oral B Pro-kids, Dentiste Junior Postbiotics, Zubio ve Kids Ozon olarak sıralanmıştır. Ancak bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Diş çürüğü, periodontal hastalıklar ve oral enfeksiyonlar, dünya genelinde yaygın görülen sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Başlangıç mine çürüğü, mine yüzeyinde oluşan ancak yapısal bütünlüğünü koruyan demineralizasyon lezyonları olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıkların etiolojisinde yer alan *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* gibi mikroorganizmaların eliminasyonu, çürük ve periodontal hastalıkların önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Florür, remineralizasyon sürecini destekleyen ve çürüğün ilerlemesini önleyen altın standart bir ajandır. Florüre ek olarak diş macunlarının antibakteriyel etkinliğini artırmak ve çürük oluşumuna neden olan mikroorganizmalarla daha etkili mücadele etmek amacıyla çeşitli biyolojik ve kimyasal ajanlar içeren yeni nesil formülasyonlar geliştirilmektedir (111).

Florürlü diş macunları, çürüğün önlenmesi ve başlangıç lezyonlarının tedavisinde uzun yıllardır en yaygın kullanılan ürünlerdir. Florür, mine yapısındaki hidroksiapatiti daha asit dirençli bir form olan florapatite dönüştürerek remineralizasyon sürecini teşvik eder. Florürlü diş macunlarının çürük önleyici ve remineralizasyon etkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır (112), (113). Florür içeren diş macunları diş çürüğünü yaklaşık %24 oranında azaltmaktadır (114). Bu sebeple, florür kullanımı erken yaşlardan itibaren diş sağlığını korumada önemli bir rol oynamaktadır.

Florürlü diş macunları genellikle 500 ppm, 1000-1100 ppm ve 1450-1500 ppm florür içeren farklı konsantrasyonlarda üretilmektedir. Çocuk hastalarda yapılan bir araştırmada, 500 ppm ve 1000 ppm florür içeren diş macunlarının çürük önleme etkileri arasında belirgin bir fark tespit edilmezken, yüksek çürük riski taşıyan çocuklarda 1100 ppm florür içeren macunun daha etkili koruma sağladığı, yaş gruplarına göre florür konsantrasyonunun bireysel çürük riskine bağlı olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (115). Güncellenen kılavuzlar doğrultusunda, ilk dişin sürmesiyle birlikte florürlü diş macunu kullanımının başlanması önerilmektedir. Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (EAPD), 2019 yılı kılavuzunda, daha önce en küçük yaş grubu için önerilen 500 ppm florür içeriğini 1000 ppm'ye yükseltmiştir. Bu değişiklik, 1000 ppm ve üzerindeki florür konsantrasyonlarının çürükten korunmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmaları sebebiyle yapılmıştır (114).

Florürün diş çürüğüne karşı koruyucu etkisi en az 1000 ppm konsantrasyonda belirgin hale gelmektedir. Ancak bu seviyedeki florür içeriği, 6 yaş ve altı çocuklarda dental florozis riskini artırabilmektedir (116). Bu riski en aza indirmek amacıyla, florür içermeyen diş macunları, alternatif remineralizan ajanlar veya florozis riskine yol açmayacak düzeyde (500 ppm) florür içeren preparatlar üzerine yapılan araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar, florürün çürük önleyici etkisini korurken, güvenli kullanımını sağlamaya yönelik stratejiler geliştirmeyi hedeflemektedir (117, 118). Bu amaçla antibakteriyel ve remineralizasyon potansiyeline sahip alternatif ajanlar üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Ksilitol, teobromin, HAP, ozon, propolis gibi bitkisel ajanlar, CPP-ACP gibi bileşenlerin çürük önleme ve remineralizasyon süreçlerine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (119-122). Bu ajanlar, florür içeriği düşük veya florürsüz diş macunlarında terapötik bileşen olarak değerlendirilmektedir (123, 124). Bu sebeple çalışmamızda florürlü ve florüre ek olarak farklı aktif bileşenler içeren diş macunları kullanılmıştır.

Diş macunlarının ve remineralizasyon ajanlarının demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini inceleyen çalışmalar; *in vivo*, *in situ* ya da *in vitro* koşullarda gerçekleştirilebilmektedir. Klinik ortamda yapılan çalışmalar; mine yüzeyinde mevcut olan plak, mikroorganizmalar tarafından üretilen asidik metabolitler, tükürüğün tamponlama kapasitesi ve doğal remineralizasyon gibi biyolojik değişkenlerin varlığı sayesinde, gerçeğe en yakın sonuçları sağlama potansiyeline sahiptir. Klinik çalışmalarda, bireylerin farklı beslenme alışkanlıkları, tükürük bileşimi ve tedaviye uyum gibi bireysel değişkenlerin kontrol altına alınması güçtür. Ayrıca, oral kavitede meydana gelen termal, kimyasal ve mekanik streslerin kombinasyonu, tedavi başarısını etkileyen spesifik faktörlerin ayrıştırılmasını zorlaştırabilmektedir. Bunlara ek olarak etik kısıtlamalar, klinik çalışmaların önemli dezavantajlarından biri olup, araştırma protokollerinin esnekliğini ve uygulanabilirliğini sınırlayabilmektedir. (125).

In situ çalışmalar, ağız ortamını taklit eden özel apareyler sayesinde çürük oluşum sürecini doğal koşullara yakın biçimde değerlendirme imkânı sunmaktadır. Ancak sınırlı denek sayısı, kullanıcıya bağlı değişkenlik ve aparey üretiminin hem maliyetli hem de zaman alıcı olması, bu yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle, *in situ* modeller gerçeğe yakınlık açısından avantaj sağlasa da yöntemsel sınırlılıkları nedeniyle erken aşama değerlendirmelerde çoğunlukla tercih edilmemektedir (126).

İn vitro çalışmalar, ekonomik olmaları, etik kısıtlamaların bulunmaması ve deney koşullarının standartlaştırılabilir olması gibi avantajlar sunmaktadır. Bu çalışmalar ağız içi ortamın benzerini oluştururken, diyet, tükürük akış hızı ve fırçalama alışkanlığı gibi bireysel değişkenleri en aza indirmektedir. Ayrıca remineralizasyon sürecini etkileyen faktörlerin izole edilerek kontrol altında tutulmasını mümkün kılmakta ve bu sayede güvenilir sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Uygulama basamaklarının genellikle kolay, pratik ve tekrarlanabilir olması da çalışmanın daha hızlı ve düşük maliyetle yürütülmesine katkı sunmaktadır (127). Bu sebeplerle çalışmamızda, farklı içeriklere sahip çocuk diş macunlarının remineralizasyon ve antibakteriyel etkilerini standart koşullar altında karşılaştırmalı olarak değerlendirebilmek amacıyla in vitro çalışma modeli uygulanmıştır.

Çekilmiş dişler üzerinde oluşturulan yapay çürük lezyonları kullanılarak çeşitli materyallerin remineralizasyon potansiyelini değerlendiren çok sayıda in vitro çalışma bulunmaktadır (107, 128-131). İn vitro remineralizasyon çalışmalarında, çekilmiş insan dişleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda üçüncü molar dişlerin tercih edilmesi yaygındır (52, 102). Bu nedenle çalışmamızda, etik onay kapsamında elde edilen çekilmiş insan üçüncü molar dişleri kullanılmıştır.

Çekilmiş diş örneklerinin deney zamanına kadar uygun koşullarda muhafaza edilebilmesi için, örneklerin kurumasını engelleyen ve mikrobiyal kontaminasyonu önleyen solüsyonlarda bekletilmesi önerilmektedir. Bu amaçla genellikle distile su, salin solüsyonu ve bunlara eklenen antimikrobiyal ajanlar (timol, formaldehit vb.) kullanılmaktadır (103, 104). Çalışmamızda, örneklerin yapısal bütünlüğünü koruyarak kontaminasyon riskini azaltmak ve deney sonuçlarını etkilememek amacıyla, %0,1 timol içeren distile su solüsyonu kullanılmıştır. Dişler, bu solüsyon içerisinde 2 ay süreyle saklanmış, bu süreçte solüsyon haftada bir yenilenerek uygun saklama koşulları korunmuştur.

Çalışmaların güvenilirliğini artırmak ve ölçümlerde standardizasyonu sağlamak amacıyla, örnek yüzeylerinin pürüzsüz ve ölçüm düzlemine paralel olması büyük önem taşımaktadır (132). Bu nedenle yüzeydeki aprizmatik mine tabakasının uzaklaştırılması ve yüzeyin homojen hale getirilmesi için polisaj işlemi uygulanmaktadır (106). Çalışmamızda, mine yüzeylerinde düz ve parlak bir yapı elde edebilmek amacıyla sırasıyla 400, 800, 1200 ve 2000 grit numaralı su zımparaları kullanılmıştır. Her bir zımparalama aşaması, örnek başına 1 dakika süreyle uygulanmış ve her aşamada zımparalama yönü değiştirilerek bir önceki aşamada

oluşabilecek çiziklerin elimine edilmesi hedeflenmiştir. Bu işlem sonucunda, mikrosertlik ölçümlerine uygun, standart ve tekrarlanabilir nitelikte mine yüzeyleri elde edilmiştir.

Diş macunlarının ve remineralizasyon ajanlarının etkinliği, klinik araştırmalarda ve laboratuvar ortamında farklı tanı yöntemleriyle değerlendirilebilmektedir. Klinik çalışmalarda, geleneksel ve radyografik yöntemlerin yanı sıra fiber optik transilluminasyon, floresans teknikleri, ultrason, elektriksel iletkenlik ölçümü, mikro bilgisayarlı tomografi ve optik koherens tomografisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (91). Laboratuvar ortamında gerçekleştirilen in vitro araştırmalarda ise, demineralizasyon ve remineralizasyona bağlı olarak diş dokularında meydana gelen mineral ve yapısal değişimler mikroradyografi, kimyasal analizler, spektroskopik teknikler, mikrosertlik ölçümleri ve element analiz teknikleri ile incelenmektedir (89, 133).

Bu yöntemler arasında mikrosertlik testi, uygulama kolaylığı ve tekrarlanabilirlik sunması bakımından öne çıkmaktadır. Mikrosertlik ölçümleri, yüzeyin mekanik dayanımını doğrudan değerlendirerek mine yapısında meydana gelen fiziksel değişimleri sayısal olarak belirlemektedir. Yüzey mikrosertliği ile diş dokusunun mineral içeriği arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (134). Demineralizasyon ile yumuşayan, remineralizasyon ile yeniden sertleşen dokuya duyarlılığı yüksektir. Ayrıca, bu yöntem ile aynı örnek üzerinde farklı zaman dilimlerinde ölçüm yapılabilmesi, pH siklusu gibi zaman bazlı deneylerde önemli bir avantaj sağlamaktadır (135). Literatürde, mikrosertlik yönteminin remineralizasyon değerlendirmelerinde güvenilir bir parametre olduğu gösterilmiştir (136-138). Sodyum florürün mine ve dentin lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkisini değerlendiren in vitro bir çalışmada, mikrosertlik analizinin güvenilir sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (90). Akkus ve ark. (139) çalışmalarında, mikrosertlik testi kullanarak sağlıklı insan minesini örneklerinin mineral içeriğini değerlendirmişlerdir. Elde edilen bulgulara göre mine dokusunun sertliği ile mineral içeriği arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Kolay uygulanabilir oluşu, örnek hazırlık sürecinin kısa olması, deneysel tasarıma uyumu ve ekonomik yönleri göz önünde bulundurularak çalışmamızda demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinin kantitatif olarak değerlendirilmesi amacıyla yüzey mikrosertlik testi uygulanmıştır.

Mikrosertlik testlerinde kullanılan yük ve uygulama süresi, test edilen materyalin sertlik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Sert dokuların değerlendirilmesinde, uygulanan yükün yeterli derinlikte iz bırakacak ancak yapıya zarar vermeyecek düzeyde olması önemlidir (140). Çalışmamızda, insan diş minesinin başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH

siklusu sonrası mikrosertlik değerlerinin belirlenmesinde Vicker's mikrosertlik ölçüm cihazı kullanılmış; ölçümler, literatürdeki çalışmalar baz alınarak 200 gram yük ve 15 saniyelik uygulama süresi ile gerçekleştirilmiştir (107, 108).

İn vitro çalışmalarda, farklı yapay çürük lezyonu oluşturma yöntemleri kullanılmaktadır. Yapay çürük lezyonu oluşturmak amacıyla sıklıkla kimyasal ve bakteriyel yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bakteriyel modeller, ağız florasını taklit ederek antimikrobiyal ajanların etkinliğini değerlendirmek için tercih edilmektedir. Kimyasal modeller, daha kontrollü koşullarda çürük önleyici materyallerin demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine etkisini inceleme açısından avantaj sunmaktadır. Kimyasal demineralizasyon modellerinde kullanılan solüsyonun pH değeri, içeriği ve uygulama süresi gibi parametreler, oluşturulan lezyonun derinliği ve yapısını doğrudan etkilemektedir (80). Yüksek pH ve kısa süreli uygulamalarla yüzeysel yumuşama sağlanabilirken; düşük pH ve uzun süreli uygulamalar, yüzey bütünlüğü korunmuş ancak alt tabakalarında mineral kaybı olan yüzey altı mine lezyonları oluşturulmasına olanak tanır. Bu yaklaşım, remineralizan ajanların yüzey etkisinden çok, alt tabakalardaki etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (86). Çalışmamızda yapay çürük lezyonu oluşturmak amacıyla pH'ı 4,4'e ayarlanmış asetik asitli demineralizasyon solüsyonu kullanılmıştır (87). Örnekler, Uysal ve ark. (107), çalışmasındaki prosedüre benzer olarak 4 gün boyunca bu solüsyonda bekletilmiştir.

In vitro remineralizasyon modellerinde, klinik koşulları taklit etmek amacıyla pH siklusu yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir. Bu yöntem, mine dokusunun gün içinde asidik ve nötr/alkali ortamlar arasında gidip gelerek maruz kaldığı çevresel değişimleri simüle etmektedir (86). Özellikle Featherstone (141), tarafından önerilen model, remineralizasyon çalışmalarında referans alınan protokollerden biri olmuştur. Featherstone tarafından geliştirilen pH döngü modeliyle elde edilen in vitro sonuçların, in vivo çalışmalarla uyum gösterdiği bildirilmiştir (142). Bu araştırmalar doğrultusunda çalışmamızda Featherstone pH siklus yöntemi uygulanmıştır.

Diş macunlarının remineralizasyon etkilerinin değerlendirildiği in vitro çalışmalarda, deney materyali olarak kullanılan diş macunları, deiyonize su ile 1:3 veya 1:4 gibi belirli oranlarda karıştırılarak bulamaç formuna getirilmekte ya da seyreltilmeksizin doğrudan örnek yüzeyine aplikatör veya fırça yardımıyla uygulanmaktadır. (86, 143). Literatürde yer alan benzer in vitro çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda, diş macunları örnek yüzeyine eşit miktarda ve aplikatör yardımıyla uygulanmıştır (107, 143, 144).

Ağız hijyeninin sürdürülebilir şekilde sağlanabilmesi için uygulanan ürün ve yöntemlerin mikrobiyal aktiviteyi baskılayıcı özellikte olması büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, diş macunu ve ağız gargarası gibi ağız bakım ürünlerinin içeriklerine çeşitli kimyasal ve bitkisel antimikrobiyal ajanlar eklenmektedir. Son yıllarda bilimsel araştırmaların artmasıyla birlikte, bu ajanların etkinliğini değerlendirmeye yönelik laboratuvar temelli test yöntemleri geliştirilmiştir (158). Klinik kullanıma sunulmadan önce geliştirilen ürünlerin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla çeşitli laboratuvar testlerinden geçirilmesi gerekmektedir. Bu testler arasında antimikrobiyal, antibakteriyel, sitotoksik ve mutajenite analizleri ilk aşamada yer almaktadır (159).

Difüzyon testleri, agar yüzeyinde çeşitli uygulama yöntemleriyle gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemler arasında disk difüzyon testi, antimikrobiyal maddenin emdirildiği kâğıt disklerin, mikroorganizmanın inoküle edildiği katı besiyeri üzerine yerleştirilmesi prensibine dayanmaktadır. Belirli konsantrasyonlardaki test maddesini içeren diskler, mikroorganizma ile kaplanmış besiyeri üzerine yerleştirilerek uygun inkübasyon süresi sonunda disk çevresinde oluşan inhibisyon alanları milimetre cinsinden ölçülür. Elde edilen bu zon çapları, referans duyarlılık tablolarıyla karşılaştırılarak test edilen mikroorganizmanın ilgili antimikrobiyal maddeye karşı hassasiyet düzeyi belirlenir (98).

Agar difüzyon yöntemi kapsamında uygulanan bir diğer teknikte ise, mikroorganizma içeren besiyerine standart çapta kuyucuklar açılır ve bu kuyucuklara test edilecek madde yerleştirilir. Ardından, hazırlanan petriler uygun koşullarda inkübasyona alınır. İnkübasyon süresi sonunda, test maddesinin antimikrobiyal etkinliği kuyucuk çevresinde gözlenen inhibisyon zonlarının çapına göre belirlenir. Bu yöntem, disk difüzyon testine benzer bir prensiple çalışmakta olup, oluşan inhibisyon alanının genişliği ile antimikrobiyal etkinlik arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (100).

Literatürde, diş macunlarının antibakteriyel etkinliklerinin agar difüzyon yöntemiyle belirlendiği birçok çalışma bulunmaktadır (110, 160, 161). Çalışmamızda, farklı diş macunlarının antimikrobiyal aktivitelerinin birbiriyle karşılaştırılması amaçlandığından, tüm ürünler aynı mikroorganizmalarla ve benzer laboratuvar koşullarında test edilmiştir. Bu amaçla karşılaştırmalı değerlendirmelerde en sık tercih edilen ve güvenilir sonuçlar sağlayan yöntemlerden biri olan agar difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Diş macunlarının yoğunluk ve kıvamlarında farklılıklar bulunması nedeniyle, disk difüzyon yöntemi tercih edilmemiştir. Antibakteriyel etkinliğin değerlendirilmesinde, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Komitesi (EUCAST) tarafından önerilen Colombia kanlı agar ve Sabouraud dextrose agar içeren petri plakları kullanılmıştır (99).

Çalışmamızda, antimikrobiyal etkinliğin değerlendirilmesinde *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* mikroorganizmalarının seçilmesinin nedeni, bu suşların ağız içi mikrobiyal floranın önemli üyeleri olmaları ve farklı patojenik rollere sahip olmalarıdır. *S. mutans* ve *L. acidophilus*, dental plak oluşumunda ve çürük patogeneğinde başlıca rol oynayan asidojenik ve asidürik mikroorganizmalardır (162). *E. faecalis*, özellikle kök kanal enfeksiyonlarında dirençli yapısıyla ön plana çıkan ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sık tercih edilen bir bakteridir. *C. albicans* ise oral kandidiyazis gibi fungal enfeksiyonlarla ilişkili olup, özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde önem kazanmaktadır (163). Literatürde bu mikroorganizmalar ile yapılan antimikrobiyal etkinlik çalışmaları bulunmaktadır (109, 110).

Çalışmamızın mikrosertlik testi bulguları değerlendirildiğinde; literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak başlangıç ve demineralizasyon sonrası ölçülen mikrosertlik değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır ($p>0,05$) (107, 128, 143). Başlangıç mikrosertlik değerlerinin tüm gruplarda birbirine yakın olması deneysel aşamalarda benzer sertlik düzeyine sahip örneklerin kullanıldığını göstermiştir. Demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması tüm örneklerde benzer koşullarda demineralizasyonun sağlandığını ve uygulanan protokolün standart bir lezyon modeli oluşturduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, macunların kendi içindeki değerlendirmelerinde, başlangıç ve demineralizasyon sonrası ölçülen mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu bulgu, 4 gün boyunca uygulanan demineralizasyon sürecinin mine dokusunda yapısal bir değişiklik oluşturduğunu göstermiştir. Demineralizasyon sonrası ile pH siklusu sonrası ölçümler karşılaştırıldığında negatif kontrol grubu haricinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu kullanılan tüm diş macunlarının mine yüzeyinde remineralizasyon sağladığını göstermiştir. Remineralizasyon sonrası ölçülen mikrosertlik değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yapılan literatür taramasında, çalışmamızda kullanılan macunlardaki aktif bileşenler olan florür, ozon, propolis ve hidroksiapatit içeren ürünlerle yapılan çalışmalar mevcuttur fakat

postbiyotikli diş macunlarıyla ilgili literatürde yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda yer alan diş macunlarının remineralizasyon ve antibakteriyel etkinliklerinin bir arada değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızdaki diş macunlarından Kids Ozon, aktif bileşen olarak ozon, propolis ve florür içeren bir diş macunudur. Ozon, son yıllarda diş hekimliği ve diğer medikal alanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (146). Ozonun diş çürüğü üzerindeki etkisi temel olarak güçlü oksidasyon kapasitesine dayanmaktadır. Bakterisidal aktivite göstererek, plak ve biyofilm oluşumunu baskılamaktadır (59). Veneri ve ark. (150) tarafından yayınlanan süt dişlerindeki çürüklerin tedavisinde ozon uygulamalarının etkinliğinin incelendiği sistematik bir derlemede; ozonun antibakteriyel etkisi ve klinik sonuçları açısından klorheksidin jel, florürlü jel, vernik gibi tedavi yöntemleriyle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda Kids Ozon diş macunu, tüm macunlar arasında en yüksek remineralizasyon değerlerini vermiştir ancak diğer macun grupları ile arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kade ve ark. (123) tarafından yapılan, 458 ppm florürlü diş macunu, bal ve zencefilli bitkisel bir diş macunu ve ozon yağının remineralizasyon etkilerinin Vicker's mikrosertlik testi ile karşılaştırıldığı in vitro çalışmada da; tüm gruplarda remineralizasyon sağlandığı fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 1000 ppm florür içeren Oral B Pro-kids diş macunu ile 1000 ppm florüre ilave ozon ve propolis içeren Kids Ozon arasında fark olmaması ozonun, florüre eklenmesinin bir avantaj sağlamadığı şeklinde yorumlanabilir. Nitekim; Nie ve arkadaşlarının (148) yaptığı in vitro çalışmada, 4,5 mg/L ozon çözeltisi ile 1000 mg/kg florür solüsyonunun mine üzerindeki remineralizasyon etkileri değerlendirilmiş; florür grubunun remineralizasyon açısından daha avantajlı olduğu, ozonun ise tek başına belirgin bir remineralizasyon etkisi göstermediği bildirilmiştir.

Erçin ve ark. (167) tarafından yapılan, 1450 ppm sodyum florür içeren Ipana diş macunu, bitkisel içerikli ve florür içermeyen Gumgumix diş macunu ile kalsiyum gliserofosfat ve magnezyum içeren, ancak florür içermeyen ROCS mineral jel ve ozon gazının remineralizasyon üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği in vitro çalışmada; her diş macunu hem tek başına hem de ozon gazı ile kombine edilerek sekiz farklı gruba ayrılmış ve remineralizasyon etkileri Vickers mikrosertlik testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada pH siklusu sonrasında Ipana+ozon grubunun en yüksek mikrosertlik değerine ulaştığı ve bu değerin ROCS+ozon grubu dışındaki tüm gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha

yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada pozitif kontrol olan 1450 ppm florür içeren diş macununun ozonla kombinasyonunun istatistiksel olarak anlamlı remineralizasyon sağlaması, ozonun farklı aktif bileşenlerle kombine kullanımının olumlu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada istatistiksel farkın oluşmasında yüksek florür konsantrasyonunun etkili olabileceği de düşünülmektedir.

Doğal bir ajan olan propolis, diş hekimliğinde çürük tedavisi, dentin hassasiyeti, periodontal hastalıkların tedavisi, pulpal inflamasyonların tedavisi gibi birçok alanda kullanılmaktadır (147).

Çalışmamızda yer alan Kids Ozon içerisinde bulunan propolisin remineralizasyon sağlayan bir ajan olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (152, 153). Ali ve ark. (153), tarafından yapılan in vitro çalışmada, propolis yağının insan mine dokusu üzerindeki remineralizasyon potansiyeli, Vicker's mikrosertlik testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Propolis ile fırçalanan grupta, tedavi sonrası mikrosertlik değerlerinde artış gözlenmiş, yapay tükürükle fırçalanan kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Matkar ve ark. (152), tarafından yapılan in vitro çalışmada, 1000 ppm florür, ksilitol ve propolis içeren ticari diş macunlarının remineralizasyon etkinliği Vicker's mikrosertlik testi ile değerlendirilmiş, florür içeren diş macunu en yüksek, propolis içeren ise en düşük etkiyi göstermiştir. Bizim çalışmamızda da Kids Ozon diş macunu 1000 ppm florüre ilave propolis içermesine rağmen 1000 ppm florürlü macun grubu ile benzer mikrosertlik değerleri vermiştir.

Çalışmamızda Kids Ozon ile hidroksiapatit içeren macunlar (Curasept Biosmalto ve Zubio) arasında da istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ribeiro ve ark. (151) tarafından yapılan in vitro çalışmada, n-HAP, propolis ve ksilitol içeren (Premium), bu içeriklere 1500 ppm florür eklenmiş (Premium+F), aynı maddelerin daha düşük konsantrasyonda yer aldığı (Combat, Combat+F), 1500 ppm florür ile propolis içeren (F+Propolis), 1500 ppm florür içeren ticari bir diş macunu ile %0.12 klorheksidin içeren solüsyon içeren deneysel diş macunlarının antimikrobiyal ve remineralizasyon etkileri in vitro olarak değerlendirilmiştir. Transvers mikroradyografi (TMR) ile yapılan remineralizasyon değerlendirmesinde, özellikle Premium+F ve 1500 ppm florürlü ticari diş macununda mineral kaybı ve lezyon derinliğinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Tüm diş macunlarının antimikrobiyal etkinlik gösterdiği ancak Premium+F grubunun, özellikle *S. mutans* sayısını anlamlı düzeyde azaltarak antibakteriyel etkisinin %0.12 klorheksidin ile benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak en fazla remineralizasyon ve antimikrobiyal etkinlik gösteren macun, florür, n-

HAP, propolis ve ksilitol içerikli Premium+F olmuştur. Bu çalışma ile aktif bileşenlerin kombine kullanımının remineralizasyon ve antibakteriyel etkinliği daha çok arttıracağı gösterilmiştir. Bu sebeple ozon, propolis ve florürün bir arada kullanılmasının da etkinliği artıran bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız Zubio diş macunu, hidroksiapatit aktif bileşene sahip florür içermeyen bir diş macunudur. Remineralizasyon ajanlarından biri olan hidroksiapatit, biyouyumlu ve biyolojik olarak aktif bir materyal olup, diş minesinin kristal yapısıyla kimyasal ve yapısal benzerlik göstermektedir. Hidroksiapatit partiküllerinin, oral biyofilm yönetiminde etkili bir biyomimetik seçenek ve destekleyici ajan olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (154). Antikaryojenik özelliği bulunan hidroksiapatitin özellikle diş macunu ve jel formülasyonlarında kullanımı remineralizasyon sürecine katkı sağlamaktadır (119).

Pozitif kontrol grubumuz Oral B Pro-kids ile hidroksiapatit içeren Zubio arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Fakat sayısal olarak Zubio daha fazla remineralizasyon sağlamıştır. Sonuçlarımızla paralel olarak Amaechi ve ark. (145) tarafından yapılan, 500 ppm florür ile %10 HAP içeren iki farklı diş macununun remineralizasyon etkilerinin karşılaştırıldığı in situ çalışmada elde edilen bulgular, her iki grubun da başlangıç mine lezyonları üzerinde anlamlı remineralizasyon sağladığını göstermiş ancak gruplar arası karşılaştırmada remineralizasyon etkinliği ve lezyon derinliğindeki azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Uysal ve ark. (107) tarafından yapılan in vitro çalışmada, 500 ppm NaF, CPP-ACP, n-HAP ve kalsiyum gliserofosfat (CaGP) içeren diş macunlarının süt dişi başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu üzerindeki etkileri Vicker's mikrosertlik testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre, tüm gruplarda remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinde anlamlı artış gözlenmiş; ancak gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat, Amaechi ve ark. (156) tarafından yapılan, kök çürüklerinin önlenmesinde HAP içeren diş macununun 1450 ppm florür içeren diş macunu ile karşılaştırıldığı in vitro çalışmada; HAP içeren macunun, florürlü macuna kıyasla istatistiksel olarak daha düşük mineral kaybı sağladığı ve kök çürüklerinin önlenmesinde etkili bir alternatif olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmadaki farklılık, kullanılan örnek türlerinin farklılığına bağlanabilir. Bu çalışmada örnek olarak kullanılan kök yüzeyleri daha gözenekli olduğundan HAP'ın bu yüzeylerdeki tutunması ve etkisi daha belirgin olabilirken, bizim çalışmamızda kullanılan mine dokusunun sıkı yapısı partikül penetrasyonunu sınırlamış olabileceği düşünülmektedir.

Hegazy ve ark. (157) tarafından, HAP (Biorepair), florür ve klorheksidin içeren gargaraların plak birikimi, diş eti iltihabı kontrolü ve erken çürük lezyonlarının remineralizasyonundaki etkilerinin karşılaştırıldığı, 7-12 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada, tüm gargaralar plak birikimi ve diş eti iltihabını azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak, erken çürük lezyonlarının remineralizasyonu açısından HAP içeren gargaranın diğer gargaralara göre anlamlı olarak daha fazla etkisi olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda da HAP içeren diş macununun (Zubio) remineralizasyon sağladığı gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması, kullanılan ürün formunun (diş macunu yerine gargara), uygulama süresinin ve temas sıklığının farklılığı ile açıklanabilir. Bu durum, hidroksiapatitin remineralizasyon etkinliğinin yalnızca bileşime değil, aynı zamanda kullanım şekli ve klinik uygulama protokolüne de duyarlı olduğunu göstermektedir.

Soneta ve ark. (168) tarafından gerçekleştirilen bir in vitro çalışmada; sodyum monoflorofosfat içeren florürlü (konsantrasyonu belirtilmemiş) diş macunu, çinko hidroksiapatit, kalsiyum sükroz fosfat ve bitkisel içerikli dört farklı çocuk diş macununun remineralizasyon potansiyeli karşılaştırılmıştır. %37'lik fosforik asitle oluşturulan çürük lezyonları üzerine uygulanan bu ajanların etkileri stereomikroskop ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda tüm gruplarda belirli düzeyde remineralizasyon gözlenmiş olmakla birlikte, çinko hidroksiapatit içeren diş macunu, remineralizasyon açısından istatistiksel olarak en yüksek etkiyi göstermiştir. Florürlü diş macunu da remineralizasyon sağlamış, ancak etkinliği çinko hidroksiapatit kadar yüksek bulunmamıştır. Bitkisel ve kalsiyum sükroz fosfat içeren macunlar ise en düşük etkiyi göstermiştir. Bu çalışmada remineralizasyon değerlendirmesi, sadece kantitatif değil, aynı zamanda SEM (taramalı elektron mikroskobu) ile morfolojik düzeyde de yapılmıştır. Çalışmamızda ise mikrosertlik analizi uygulanmış olup, yüzey morfolojisi ve kristal yapı hakkında doğrudan bilgi sağlayan ileri görüntüleme teknikleri kullanılmamıştır. Ayrıca Soneta ve ark.'nın çalışmasında remineralizasyon ajanları doğrudan uygulanmışken, bizim çalışmamızda pH siklusu modeli kullanılarak günlük demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü simüle edilmiştir. Bu fark, uygulanan ajanların yüzeyde kalma süresi ve etki yoğunluğu açısından önemli bir metodolojik değişken oluşturmaktadır. Dolayısıyla, elde edilen sonuçlardaki farkların hem uygulama protokolündeki hem de analiz yöntemlerindeki bu yapısal farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Pozitif kontrol grubumuz Oral B Pro-kids ile HAP ve florürün kombine bulunduğu Curasept Biosmalto diş macunu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır

($p>0,05$). Fakat sayısal olarak Curasept Biosmalto daha fazla remineralizasyon sağlamıştır. Sonuçlarımıza benzer şekilde Cocco ve ark. (155) tarafından yapılan üç körlü randomize kontrollü bir klinik çalışmada, nano-hidroksiapatit ve florür (HAF) içeren diş macunlarının, yalnızca sodyum monoflorofosfat (NaMFP) içeren geleneksel florürlü macunlarla karşılaştırıldığında aktif çürük lezyonları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Her iki grupta da 1000 ppm ve 1450 ppm florür içeren formlar kullanılmış ve 518 çocuk iki yıl boyunca takip edilmiştir. Sonuçlara göre, HAF grupları, sadece florür içeren macunlara göre hem mine hem de dentin lezyonlarında daha yüksek oranda remineralizasyon ve lezyon inaktivasyonu sağlamış, özellikle mine lezyonları açısından anlamlı fark göstermiştir. Buna karşın; Altınışık ve ark. (105) in vitro çalışmasında, farklı içeriklere sahip beş diş macununun mikrosertlik testi kullanılarak remineralizasyon etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan diş macunları; 1450 ppm sodyum monoflorofosfat ve arginin içeren (Colgate Maximum), hidroksiapatit ve 1450 ppm florür içeren (Signal Expert), biyoaktif cam (NovaMin®) ve 1450 ppm florür içeren (Sensodyne Repair), yalnızca 1450 ppm florür içeren (Colgate Triple) ve florür içermeyen kitosan bazlı (Chitodent) ürünlerdir. En yüksek mineral kazanımı, hidroksiapatit + florür grubunda gözlenmiş; bu grup, istatistiksel olarak yalnızca florür içeren gruptan anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Bu çalışmada 1450 ppm florür bulunurken, bizim çalışmamızda kullanılan ürünlerde florür konsantrasyonu 1000 ppm ile sınırlıdır. Florürün remineralizasyon etkisi doz bağımlı bir şekilde artış göstermekte olup, düşük konsantrasyonlarda bu etki sınırlı kalabilmektedir. Ayrıca hidroksiapatitin yapısı ve miktarı da etki düzeyini belirleyici olabilir. Bu nedenle, florür konsantrasyonu ve hidroksiapatit miktarı gibi değişkenler, her iki çalışmada gözlenen sonuçlar arasındaki farkı açıklayabilecek önemli faktörlerdir.

Hidroksiapatit ve florürlü Curasept Biosmalto ve hidroksiapatitli Zubio macunları arasında da istatistiksel olarak fark yoktur fakat sayısal olarak Curasept Biosmalto daha fazla remineralizasyon sağlamıştır ($p>0,05$). Sonuçlarımızla paralel olarak Mielczarek ve ark. (137) tarafından yapılan in vitro çalışmada ise, n-HAP+1450 ppm florür içeren diş macunu ile sadece 1450 ppm florür içeren diş macununun remineralizasyon etkinliği karşılaştırılmış, her iki macun istatistiksel olarak anlamlı remineralizasyon sağlamıştır. Ancak gruplar arası karşılaştırmalarda remineralizasyon etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu bulgular, hidroksiapatitin florür ile birlikte veya tek başına kullanıldığında remineralizasyonu destekleyebileceğini göstermektedir. Bulgularımız, literatürde bildirilen sonuçlarla benzerlik göstermekte ve HAP'ın remineralizasyon sürecindeki rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızın agar difüzyon testi sonuçları değerlendirildiğinde; tüm diş macunları belirli düzeyde antimikrobiyal etki göstermiştir. En yüksek antibakteriyel aktivite, 1000 ppm florür ve hidroksiapatit içeren Curasept Biosmalto'da gözlemlenmiştir. Bu macun, ozon, propolis ve 1000 ppm florür içeren Kids Ozon'a göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha etkili bulunmuştur ($p<0,05$).

Ozon içeren diş macunlarının antimikrobiyal etkinliğinin karşılaştırıldığı yalnızca bir çalışma yapıldığı görülmektedir. Çakır ve ark. (97) tarafından yapılan in vitro çalışmada, farklı içerikteki ticari diş macunlarının *Streptococcus mutans* üzerindeki antibakteriyel etkinliği agar difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Test edilen ürünler arasında 1450 ppm florürlü Colgate Total (sodyum florür, triklosan), ozon içeren Natural Ozone Toothpaste (ozonlanmış zeytinyağı, propolis), 1100 ppm florür içeren Buccotherm (sodyum florür, propolis) ganoderma lucidum içeren Gano Fresh, ksilitol ve bitkisel özler içeren Dentiste, teobromin içeren Theodent serisi diş macunları, çinko içeren Dentasave ve çay ağacı yağı içeren TTO macunu gibi çeşitli antimikrobiyal ajanlara sahip ürünler yer almıştır. Çalışma sonuçlarına göre, 1450 ppm florür ve triklosan içeren Colgate Total diş macunu en yüksek antibakteriyel etkiyi göstermiştir. Bunu sırasıyla ganoderma lucidum ve ksilitol içeren ürünler izlemiştir. Buna karşılık, ozon içeren diş macunu, çinko içeren ve bazı doğal içerikli diğer macunlar inhibisyon zonu oluşturmamıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak, 1000 ppm florür, ozon ve propolis içeren Kids Ozon diş macunu, test edilen diğer ürünlere kıyasla en düşük antimikrobiyal etkiyi göstermiş olsa da inhibisyon zonu oluşturmıştır. Söz konusu çalışmada kullanılan ozonlu macun içerisinde propolis de bulunmaktadır fakat florür yoktur. Çalışmamızda ozon içeren diş macununun ilave olarak 1000 ppm florür ve propolis içeriyor olması, antibakteriyel etkinliğin bu ajanlardan kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yalnızca 1000 ppm florür içeren Oral-B Pro-Kids diş macunu da anlamlı düzeyde antibakteriyel etki göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda, florüre ek olarak ilave edilen ozon ve propolisin antibakteriyel etkinlik üzerinde belirgin bir katkı sağlamadığı görülmektedir. Literatürde ozonun macun olarak tek başına antibakteriyel etki gösterebildiği bir çalışma olmasa da propolisin antibakteriyel etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu farklılıklar, ürünlerin içeriğindeki aktif bileşenlerin konsantrasyon farkı sebebiyle oluşabilmektedir. Bunların yanı sıra ozonun antimikrobiyal etkisinin, kullanılan formu (gaz, sıvı veya yağ), uygulama süresi ve ortam koşulları gibi faktörlerden etkilenebileceği bildirilmektedir (97).

Düzyol ve ark. (169) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, ozon tedavisinin *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus acidophilus* üzerindeki antimikrobiyal etkinliği

değerlendirilmiştir. Çalışmada, derin dentin çürüğü bulunan 40 çocuk bireyin daimî birinci molar dişlerinden dentin örnekleri alınmış; iki gruba ayrılan hastalardan birine 120 saniye süreyle OzonyTronXP cihazı ile gaz formunda ozon, diğerine ise 60 saniye süreyle %2 klorheksidin diğlukonat (CHX) uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, her iki ajan da her iki bakteri türü üzerinde anlamlı düzeyde antimikrobiyal etki göstermiştir. Ancak, *Lactobacillus* üzerinde CHX'in ozona göre daha etkili olduğu saptanmıştır. SEM görüntülerinde, CHX sonrası dentin tübüllerinin daha belirgin hale geldiği, ozon uygulamasında ise yalnızca bakteri yapılarının ortadan kalktığı gözlenmiştir. Araştırmacılar, ozonun uygun sürede ve kontrollü biçimde uygulandığında etkili bir kavite dezenfektanı olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu bulgular, çalışmamızda yer alan ve ozon, propolis ve 1000 ppm florür içeren Kids Ozon diş macununun daha düşük antibakteriyel etki göstermesiyle uyumludur.

Tonguç Altın ve ark. (164) tarafından yapılan in vitro çalışmada; farklı içeriklere sahip üç florürsüz çocuk diş macununun (Activated Charcoal Probiotic Toothpaste, Aloe Vera (LR) ve Splat Baby) antimikrobiyal etkinliği, 1450 ppm ve 500 ppm florür içeren iki kontrol grubu diş macunu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada yer alan Activated Charcoal Probiotic Toothpaste (Grup P) probiyotik (*L. paracasei*), aktif kömür, ksilitol ve çay ağacı yağı içerirken; Splat Baby (Grup SP) diş macunu tükürük proteinleri (laktoferrin, laktoperoksidaz), arginin, kalsiyum hidroksiapatit ve bitki özleri içermektedir. Aloe Vera (LR) markalı diş macunu (Grup AV) ise ana bileşeni aloe vera olmakla birlikte, propolis, echinacea purpurea ekstresi gibi çeşitli aktif maddeleri içermektedir. Çalışma sonucunda yalnızca aloe vera içeren Grup AV'nin anlamlı antimikrobiyal etki gösterdiği, probiyotik ve tükürük proteini içeren gruplarda ise inhibisyon zonu oluşmadığı rapor edilmiştir. Grup AV'nin, hem 1450 ppm hem de 500 ppm florür içeren kontrol grupları ile benzer düzeyde biyofilm inhibisyonu sağladığı bildirilmiştir. Bu sonuçlarla uyumlu olarak çalışmamızda da florür içermeyen, hidroksiapatitli ve aloe vera yaprağı suyu içeren Zubio diş macunu ve propolisli Kids Ozon diş macunu antimikrobiyal etki göstermiştir.

Kodgi ve ark. (165) tarafından yapılan klorheksidin ve propolisli diş macunlarının antimikrobiyal etkinliklerinin *Streptococcus mutans* ve *Candida albicans* suşları üzerinde agar difüzyon yöntemi ile karşılaştırıldığı in vitro çalışmada klorheksidinli macunun etkisi daha fazla olmakla birlikte propolisli diş macunu da etkinlik göstermiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızda propolis, ozon ve 1000 ppm florür içeren Kids Ozon'un hem *S. mutans* hem de *C. albicans* üzerinde etki göstermesiyle uyumludur. Ancak elde edilen inhibisyon zonlarının genişliği diğer florürlü ürünlere kıyasla daha düşük olup, bu durum aktif bileşenlerin sinerjistik etkisinin sınırlı kalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Smolarek ve ark. (170) tarafından yapılan çalışmada, ikisi propolis içeren toplam sekiz farklı diş macununun antibakteriyel etkinliği değerlendirilmiştir. Propolis içeren diş macunlarından biri propolis ve çay ağacı yağı, diğeri ise propolis, SLS ve 1450 ppm sodyum florür içermektedir. Antibakteriyel aktivite değerlendirmesinde *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda her iki propolisli ürünün *Streptococcus mutans* üzerinde antibakteriyel etki gösterdiği, ancak *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde etkisiz kaldığı belirlenmiştir. *Enterococcus faecalis* üzerinde ise yalnızca propolis, SLS ve florür içeren formülasyon etkili olurken, propolis ve çay ağacı yağı içeren diş macunu herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Bu farkın, kullanılan propolisin farklı kökenlerden elde edilmiş olması veya konsantrasyonlarının farklılık göstermesinden kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca, Kayaoğlu ve ark. (171) tarafından yapılan başka bir çalışmada, propolis çözeltisinin *Enterococcus faecalis* üzerinde antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, propolis içeren ürünlerin antibakteriyel etkinliğinin formülasyona ve içerik detaylarına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Hasan ve ark. (166) balık kemiğinden elde edilen n-HAP içeren doğal içerikli bir diş macunu formüle ederek, bu formülasyonun *Streptococcus mutans* üzerindeki antimikrobiyal etkisini agar difüzyon yöntemiyle değerlendirmiştir. Çalışmada n-HAP, karanfil yağı, neem yağı ve Arap zıncığı gibi doğal bileşenler kullanılmıştır. En yüksek antibakteriyel etki saf karanfil yağı ile elde edilirken, n-HAP ve karanfil yağı kombinasyonu da inhibisyon zonu oluşturmuştur. Buna karşın, çalışmamızda hidroksiapatit içeren Zubio diş macunu, *S. mutans* üzerinde belirgin inhibisyon zonu oluşturmuştur. Kullanılan hidroksiapatit formu, partikül boyutu, yüzey özellikleri gibi parametrelerin, HAP'ın antimikrobiyal etkinliğinde belirleyici olabilir.

Aliyyu ve ark. (172) tarafından yapılan çalışmada, salyangoz kabuğundan sentezlenen nano-hidroksiapatit ve %5 oranında fesleğen yaprağı ekstresi içeren deneysel diş macunlarının antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmiştir. Çalışmada yalnızca %5 fesleğen ekstresi içeren diş macunu, %5 n-HAP + %5 fesleğen ekstresi içeren diş macunu, %10 n-HAP + %5 fesleğen ekstresi içeren diş macunu ve pozitif kontrol olarak 1450 ppm sodyum florür içeren bitkisel bir ticari diş macunu olmak üzere 4 farklı diş macunu kullanılmıştır. Antibakteriyel etkinlik değerlendirmesinde *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus acidophilus* suşları kullanılmış olup, tüm gruplarda inhibisyon zonları elde edilmiştir. Deneysel gruplar ile florürlü kontrol grubu arasında antibakteriyel etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da test edilen tüm diş macunları inhibisyon zonu oluşturmuştur. Fakat HAP ve florür içeren macun (Curasept Biosmalto), iki aktif bileşenin sinerjik etkisiyle en yüksek inhibisyon zonunu oluşturmuştur. Ayrıca çalışmamızda bu çalışmayla benzer şekilde florür (Oral B Pro-kids) ve HAP (Zubio) içeren macunlar arasında istatistiksel fark görülmemiştir.

Atalayın ve ark. (110) tarafından yapılan in vitro çalışmada, içerikleri farklı sekiz diş macununun (Karex, ROCS, ROCS Sensitive, Colgate Total, Colgate Sensitive Pro-relief, İpana Pro-Expert, İpana 3D White Luxe Perfection ve İpana 3D White Luxe Accelerator) başlıca oral patojenler olan *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal etkinlikleri agar difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, 1450 ppm florür, triklosan ve sodyum lauril sülfat içeren Colgate Total'in tüm mikroorganizmalara karşı en yüksek antimikrobiyal etkiyi gösterdiği bildirilmiştir. *L. acidophilus*'a karşı en yüksek inhibisyon zonu, sodyum lauril sülfat içeren ancak florür içermeyen İpana 3D White Luxe Accelerator'da gözlenmiştir. Diğer yandan hidroksiapatit içeren Karex ve ROCS Sensitive, özellikle *E. faecalis* ve *C. albicans* karşısında etkisiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hidroksiapatit içeren ve florür içermeyen diş macunu Zubio, tüm bakterilere karşı antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu sonuç, hidroksiapatitin doğrudan bakterisidal etkisinden ziyade, biyofilmi engelleyici veya bakteri tutunmasını azaltıcı mekanizmalarla da etkili olabileceğini göstermektedir. Bu yönüyle çalışmamız, hidroksiapatit içeren florürsüz ürünlerin de antimikrobiyal potansiyel taşıyabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda yer alan tüm macunlar başlangıç mine çürüklerinde remineralizasyon sağlamış ve antibakteriyel etki göstermiştir. Florür içeren diş macunlarının etkinliği bir kez daha doğrulanırken, florüre ek bileşenler ve florürsüz ancak hidroksiapatit içeren macunların da belirli düzeyde etkili olabileceği gözlemlenmiştir. Bu nedenle hidroksiapatit içerikli macunlar, florür kullanımına karşı temkinli yaklaşan aileler için bir alternatif olarak değerlendirilebilir. Tüm macun gruplarının diş çürüğüne karşı güvenilir ve kalıcı bir etki sunup sunmadığını değerlendirmek için daha kapsamlı ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı içeriklere sahip çocuk diş macunlarının antibakteriyel ve remineralizasyon etkinliklerinin in vitro olarak değerlendirildiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmamızda kullanılan diş macunlarının hepsinin başlangıç mine çürük lezyonlarının remineralizasyonu üzerine etkili olduğu ve antibakteriyel etkinlik sağladığı tespit edilmiştir.
2. Remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri macunlar arası karşılaştırıldığında; yüzey sertlik değerleri sırası ile florür, ozon ve propolis içeren Kids Ozon> postbiyotik bileşen içeren Dentiste Junior Postbiotics> florür ve hidroksiapatit içeren Curasept Biosmalto> hidroksiapatit içeren Zubio> florür içeren Oral B Pro-kids macunu olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
3. Antibakteriyel etkinlik değerlendirmesinde;

S. Mutans üzerinde en yüksek antibakteriyel etkinlik sırası ile Curasept Biosmalto> Dentiste Junior Postbiotics> Oral B Pro-kids> Zubio> Kids Ozon> kontrol grubu olarak bulunmuştur. Curasept Biosmalto, Kids Ozon'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek antibakteriyel etkinlik göstermiştir ($p<0,05$).

L. acidophilus üzerinde en yüksek antibakteriyel etkinlik sırası ile Curasept Biosmalto> Dentiste Junior Postbiotics> Oral B Pro-kids> Kids Ozon> Zubio> kontrol grubu olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$).

C. albicans üzerinde en yüksek antibakteriyel etkinlik sırası ile Curasept Biosmalto> Zubio> Oral B Pro-kids> Dentiste Junior Postbiotics> Kids Ozon> kontrol grubu olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$).

E. faecalis üzerinde en yüksek antibakteriyel etkinlik sırası ile Zubio> Oral B Pro-kids> Dentiste Junior Postbiotics> Curasept Biosmalto> Kids Ozon> kontrol grubu olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$).

Macunların tüm mikroorganizmalar üzerinde oluşturduğu total antibakteriyel etkinlik sırası ile Curasept Biosmalto> Oral B Pro-kids> Dentiste Junior Postbiotics> Zubio> Kids Ozon> kontrol grubu olarak bulunmuştur. Curasept Biosmalto, Kids Ozon'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek total antibakteriyel etkinlik

göstermiştir. ($p<0,05$). Tüm macunlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek antibakteriyel etkinlik göstermiştir ($p<0,05$).

4. Hidroksiapatit içerkli diş macunlarının florür kullanımına karşı temkinli aileler için iyi bir alternatif olabileceğı düşünölmektedir.
5. Remineralizasyon ve antibakteriyel etkinlik sağlayan bu bileşenlerin çürüğe karşı koruyucu etkinliğinin değerkendirilmesi amacıyla uzun dönem takipli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Krzyściak, W., Jurczak, A., Kościelniak, D., Bystrowska, B., Skalniak, A. (2014). The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(4), 499-515.
2. Karadağlıoğlu, Ö. İ., Ulusoy, N., Başer, K. H. C., Hanoğlu, A., Şık, İ. (2019). Antibacterial activities of herbal toothpastes combined with essential oils against *Streptococcus mutans*. *Pathogens*, 8(1), 20.
3. Lemos, J. A., Palmer, S. R., Zeng, L., Wen, Z. T., Kajfasz, J. K., Freires, I. A., Brady, L. J. (2019). The biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiology Spectrum*, 7(1), 10-1128.
4. Ledder, R. G., Latimer, J., Humphreys, G. J., Sreenivasan, P. K., McBain, A. J. (2014). Bacteriological effects of dentifrices with and without active ingredients of natural origin. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(20), 6490-6498.
5. Üçüncü, M. K., Yazıcıoğlu, O., Güven, K. (2024). Marketlerden satın alınabilecek çocuk diş macunlarını oluşturan bileşenlerin analizi. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 10(3), 470-484.
6. Huang, S. B., Gao, S. S., Yu, H. Y. (2009). Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomedical Materials*, 4(3), 034104.
7. Philip, N. (2019). State of the art enamel remineralization systems: the next frontier in caries management. *Caries Research*, 53(3), 284-295.
8. Garg, N., Bogra, P. (2015). Chapter 5: Dental caries. Garg, N., Garg, A. (Eds.), Textbook of Operative Dentistry (3rd ed., pp. 40-79). New Delhi: *The Health Sciences Publisher*.
9. Loesche, W. J. (1986). Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiological Reviews*, 50(4), 353-380.
10. Moynihan, P., Petersen, P. E. (2004). Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health Nutrition*, 7(1), 201-226.
11. Dawes, C. (2008). Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *Journal of the American Dental Association*, 139, 18-24.
12. ten Cate, J. M. (1999). Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57(6), 325-329.

13. Vieira, A. R., Modesto, A. (2015). Genetic basis of dental caries susceptibility. *Journal of Dental Research*, 94(9), 1195-1202.
14. Twetman, S. (2009). Caries prevention with fluoride toothpaste in children: an update. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 10(3), 162-167.
15. Artun, J., Brobakken, B. O. (1986). Prevalence of carious white spots after orthodontic treatment with multibonded appliances. *European Journal of Orthodontics*, 8(4), 229-234.
16. Thylstrup, A., Fejerskov, O. (1978). Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histologic changes. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 6(6), 315-328.
17. Selwitz, R. H., Ismail, A. I., Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *The Lancet*, 369(9555), 51-59.
18. Akkurt, M. D., Polat, G. G., Altun, C., Başak, F. (2010). Beyaz nokta lezyonlarının teşhis ve tedavi yöntemleri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 4(2), 536-544.
19. Savaş, S., Küçükylmaz, E. (2015). Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 9(9), 113-125.
20. Paula, A. B. P., Fernandes, A. R., Coelho, A. S., Marto, C. M., Ferreira, M. M., Caramelo, F., et al. (2017). Therapies for white spot lesions: A systematic review. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 17(1), 23-38.
21. Çelik, E. U., Katırcı, G. (2011). Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 21(1), 48-56.
22. Kudiyirickal, M. G., Ivancaková, R. (2008). Early enamel lesion part I: Classification and detection. *Acta Medica*, 51(3), 145-149.
23. Bağış, N. (2014). Farklı diş macunlarının antibakteriyel etkilerinin in vitro olarak incelenmesi. *European Annals of Dental Sciences*, 41(2), 77-87.
24. Özcan, S. (2016). Diş çürüğünün tanımı, etiyolojisi ve ilerlemesi. *Turkish Clinics Journal of Restorative Dentistry - Special Topics*, 2(1), 1-4.
25. Talay, T., Odabaş, M. (2022). Çürük oluşumunda Candida ve non-Candida türlerinin etkisi. *Selçuk Dental Journal*, 9(1), 352-358.
26. Yıldırım, B. G., Mimaroglu, M., Beklen, A. (2019). Kişisel plak kontrolü: Plak kontrolünde kullanılan araçlar, teknikler, motivasyon. Akkaya, M. M., (ed). Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi (1. Baskı, s. 1-7). Ankara: *Türkiye Klinikleri*.

27. Paşalı, Ç., Becerik, S., Evrenosoğlu, E. (2008). Diş fırçalama etkinliğinin yeni ve 3 ay kullanılmış fırçalarla karşılaştırılması. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(1), 43-50.
28. Inglehart, M., Tedesco, L. A. (1995). Behavioral research related to oral hygiene practices: a new century model of oral health promotion. *Periodontology* 2000, 8(1), 15-23.
29. Charles, C. H., Mostler, K. M., Bartels, L. L., Mankodi, S. M. (2004). Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(10), 878-888.
30. Çelik, Ç. (2020). Diş macunlarının içinde neler var? Ne işe yararlar? Arslantunalı Tağtekin, D., (ed). Diş Macun ve Kremleri (1. Baskı, s. 17-22). Ankara: *Türkiye Klinikleri*.
31. Dağ, C., Özalp, N. (2013). Ağız-diş sağlığının vazgeçilmezi: Diş macunları. *Acta Odontologica Turcica*, 30(3), 149-156.
32. Bulut, M., Yıldırım, S., Ulukapı, I. (2020). Diş macunları ve fluor. Menteş, A., (ed). Diş Hekimliğinde Fluor (1. Baskı, s. 42-47). Ankara: *Türkiye Klinikleri*.
33. Churchley, D., Schemehorn, B. R. (2013). Important considerations in the development of toothpaste formulations for children. *International Dental Journal*, 63(1), 57-63.
34. Gündoğan, B. T., Peker, S. (2020). Çocuklarda doğru diş macunu seçimi ve kullanımı. In: Arslantunalı Tağtekin, D. (ed.), Diş Macun ve Kremleri (1. Baskı, s. 128-135). Ankara: *Türkiye Klinikleri*.
35. Saxton, C. A., Cowell, C. R. (1981). Clinical investigation of the effects of dentifrices on dentin wear at the cementoenamel junction. *Journal of the American Dental Association*, 102(1), 38-43.
36. Resende, A. H. M., Farias, J. M., Silva, D. D., Rufino, R. D., Luna, J. M., Stamford, T. C. M., Sarubbo, L. A. (2019). Application of biosurfactants and chitosan in toothpaste formulation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 181, 77-84.
37. Coleman, S. (2020). Organic toothpaste. US Patent Application US20200390685A1. *Published December 17, 2020*.
38. Stovell, A. G., Newton, B. M., Lynch, R. J. (2013). Important considerations in the development of toothpaste formulations for children. *International Dental Journal*, 63(2), 57-63.

39. Buzalaf, M. A. R., Levy, S. M. (2011). Fluoride intake of children: considerations for dental caries and dental fluorosis. *Fluoride and the Oral Environment*, 22, 1-19.
40. Danelon, M., Pessan, J. P., Souza-Neto, F. N., de Camargo, E. R., Delbem, A. C. B. (2017). Effect of fluoride toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on enamel demineralization: an in vitro study. *Archives of Oral Biology*, 78, 82-87.
41. Cury, J. A., Tenuta, L. M. A., Ribeiro, C. C. C., Paes Leme, A. F. (2004). The importance of fluoride dentifrices to the current dental caries prevalence in Brazil. *Brazilian Dental Journal*, 15, 167-174.
42. Özalp, Ş. (2007). Kitosan ve propolis içeren yeni geliştirilmiş diş macunlarının diş dokuları üzerine etkilerinin ve biyomekanik özelliklerinin değerlendirilmesi (Doktora tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi.
43. Sensabaugh, C., Sagel, M. E. (2009). Stannous fluoride dentifrice with sodium hexametaphosphate: review of laboratory, clinical and practice-based data. *American Dental Hygienists' Association*, 83(2), 70-78.
44. Rugg-Gunn, A. (2012). Evidence-based reviews of fluoride toothpaste. *Caries Research*, 46(5), 342-345.
45. Rasines, G. (2010). Fluoride toothpaste prevents caries in children and adolescents at fluoride concentrations of 1000 ppm and above. *Evidence-Based Dentistry*, 11(1), 6-7.
46. Wright, J. T., Hanson, N., Ristic, H., Whall, C. W., Estrich, C. G., Zentz, R. R. (2014). Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review. *Journal of the American Dental Association*, 145(2), 182-189.
47. Savaş, S., Küçükyılmaz, E. (2014). Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(3), 113-125.
48. Yuan, P., Shen, X., Liu, J., Hou, Y., Zhu, M., Huang, J., Xu, P. (2012). Effects of dentifrice containing hydroxyapatite on dentinal tubule occlusion and aqueous hexavalent chromium cations sorption: a preliminary study. *Plos One*, 7(12), e45283.
49. Fang, Y., Agrawal, D. K., Roy, D. M. (1994). Thermal stability of synthetic hydroxyapatite. Brown, P. W., Constantz, B. (Eds.), *Hydroxyapatite and Related Materials* (pp. 269-282). London: CRC Press.

50. Fabritius-Vilpoux, K., Enax, J., Herbig, M., Raabe, D., Fabritius, H. O. (2019). Quantitative affinity parameters of synthetic hydroxyapatite and enamel surfaces in vitro. *Bioinspiration & Biomimetics and Nanobiomaterials*, 8(2), 141-153.
51. Özgel, E., Özkaya, Ç. A. (2022). Hidroksiapatitin güncel dişhekimliğinde yeri. *İZDO Bilim Dergisi*, 2(1), 13-20.
52. Salinovic, I., Schauperl, Z., Marcus, M., Miletic, I. (2021). The effects of three remineralizing agents on the microhardness and chemical composition of demineralized enamel. *Materials*, 14(20), 6051.
53. Daas, I., Badr, S., Osman, E. (2018). Comparison between fluoride and nano-hydroxyapatite in remineralizing initial enamel lesion: An in vitro study. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(3), 306–312.
54. Arifa, M. K., Ephraim, R., et al. (2019). Recent advances in dental hard tissue remineralization: a review of literature. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 12(2), 139-144.
55. Yamashita, J. M., Torres, N. M., Moura-Grec, P. G., Marsicano, J. A., Sales-Peres, A. (2013). Role of arginine and fluoride in the prevention of eroded enamel: an in vitro model. *Australian Dental Journal*, 58(4), 478-482.
56. Farooq, I., et al. (2021). Enamel remineralization competence of a novel fluoride-incorporated bioactive glass toothpaste-a surface micro-hardness, profilometric, and micro-computed tomographic analysis. *Tomography*, 7(4), 752-766.
57. Deglaire, A., De Oliveira, S., Jardin, J., et al. (2019). Impact of human milk pasteurization on the kinetics of peptide release during in vitro dynamic digestion at the preterm newborn stage. *Food Chemistry*, 281, 294-303.
58. Reynolds, E. (2009). Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Advances in Dental Research*, 21(1), 25-29.
59. Sarı, M. (2022). Ozone therapy in dentistry. *Current Research in Dental Sciences*, 32(1), 100-107.
60. German, I. J. S., Rodrigues, A. C., Andreo, J. C., Pomini, K. T., Ahmed, F. J., Buchaim, D. V., Rosa Júnior, G. M., Gonçalves, J. B. O. (2013). Ozone therapy in dentistry: A systematic review. *International Journal of Odontostomatology*, 7(2), 267-278.
61. Sujatha, B., Kumar, M., Pratap, G., Vardhan, R. (2013). Ozone therapy: A paradigm shift in dentistry. *Health Sciences*, 2(3), 1-10.

62. Dönertaş, Ş. N. (2023). Minimal İnvaziv Diş Hekimliğinin Kapsamı ve Önemi. Dönertaş, Ş. N. (ed.), Sağlık & Bilim 2023: Odontoloji-1 (1. Baskı, s. 63). İstanbul.
63. Özgül, B. M., Saat, S., Sönmez, H., Öz, F. T. (2013). Clinical evaluation of desensitizing treatment for incisor teeth affected by molar-incisor hypomineralization. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 38(2), 101-105.
64. Raafat Abdelaziz, R., Mosallam, R. S., Yousry, M. M. (2011). Tubular occlusion of simulated hypersensitive dentin by the combined use of ozone and desensitizing agents. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 69(6), 395-400.
65. Bhat, N., Bapat, S., Asawa, K., et al. (2015). The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: A crossover clinical study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 6(2), 364.
66. Avcı, N. (2024). Farklı İçerikli Diş Macunlarının Remineralizasyon Potansiyellerinin In Vitro Olarak İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir.
67. Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., et al. (2021). The ISAPP consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 649-667.
68. Vinderola, G., Sanders, M. E., Salminen, S. (2022). The concept of postbiotics. *Foods*, 11(8), 1077.
69. Liu, T. H., Tsai, T. Y., Pan, T. M. (2018). The anti-periodontitis effects of ethanol extract prepared using *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101. *Nutrients*, 10(4), 472.
70. Cicciù, M., Fiorillo, L., Cervino, G. (2019). Chitosan use in dentistry: A systematic review of recent clinical studies. *Marine Drugs*, 17(7), 417.
71. Muxika, A., Etxabide, A., Uranga, J., Guerrero, P., de la Caba, K. (2017). Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105(2), 1358-1368.
72. Zhang, J., Lynch, R. J. M., Watson, T. F., Banerjee, A. (2019). Chitosan-bioglass complexes promote subsurface remineralisation of incipient human carious enamel lesions. *Journal of Dentistry*, 84, 67-75.
73. Ercan Devrimci, E., Türkün, L. Ş. (2020). Diş macunu seçimi neye göre yapılmalı? Arslantunalı Tağtekin, D., (ed). Diş Macun ve Kremleri (1. Baskı, s. 23-30). Ankara: *Türkiye Klinikleri*.

74. Verkaik, M. J., Busscher, H. J., Jager, D., Slomp, A. M., Abbas, F., van der Mei, H. C. (2011). Efficacy of natural antimicrobials in toothpaste formulations against oral biofilms in vitro. *Journal of Dentistry*, 39(3), 218-224.
75. Johannsen, A., Emilson, C. G., Johannsen, G., Konradsson, K., Lingström, P. (2019). Effects of stabilized stannous fluoride dentifrice on dental calculus, dental plaque, gingivitis, halitosis and stain: A systematic review. *Heliyon*, 5(12), e02850.
76. Bae, J. H., Kim, Y. K., Myung, S. K. (2015). Desensitizing toothpaste versus placebo for dentin hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2), 131-141.
77. Martins, C. C., Firmino, R. T., Riva, J. J., Ge, L., Carrasco-Labra, A., Brignardello-Petersen, R., Schünemann, H. J. (2020). Desensitizing toothpastes for dentin hypersensitivity: A network meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 99(5), 514-522.
78. Tao, D., Smith, R. N., Zhang, Q., Sun, J. N., Philpotts, C. J., Ricketts, S. R., Joiner, A. (2017). Tooth whitening evaluation of blue covarine containing toothpastes. *Journal of Dentistry*, 67, 20-24.
79. Li, Y. (2017). Stain removal and whitening by baking soda dentifrice: A review of literature. *The Journal of the American Dental Association*, 148(11), 20-26.
80. Deniz, C., Can-Karabulut, B. K., Solak, H. (2010). Bakteriyolojik teknikler ile minede yapay çürük oluşturma yöntemleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2, 127-136.
81. Bowen, W. H. (1986). Interpretation and use of microbiological findings in dental caries. *Oral Microbiology and Immunology*, 1(1), 82-84.
82. Cury, J. A., Do Amaral, R. C., Tenuta, L. M., Del Bel Cury, A. A., Tabchoury, C. P. (2010). Low-fluoride toothpaste and deciduous enamel demineralization under biofilm accumulation and sucrose exposure. *European Journal of Oral Sciences*, 118(4), 370-375.
83. Solak, H. (2000). Mine demineralizasyonunun kinetik ve termodinamiğinin kimyasal yöntemlerle incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 27(2), 125-135.
84. Solak, H. (2002). Yaşlı ve genç minenin yapay çürük oluşumundaki rolünün incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(1), 17-21.

85. Kes, G. (2020). Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Demineralize Minenin Yüzey ve Yüzey Altı Mikrosertliğine Etkisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
86. Buzalaf, M. A. R., Hannas, A. R., Magalhães, A. C., Rios, D. (2010). pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: Strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*, 18(4), 316-334.
87. Ten Cate, J. M., Duijsters, P. P. E. (1982). Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Research*, 16(3), 201-210.
88. Featherstone, J. D., Ten Cate, J. M., Shariati, M., Arends, J. (1983). Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries Research*, 17(5), 385-391.
89. Dai, Z., Liu, M., Ma, Y., Cao, L., Xu, H. H., Zhang, K., Bai, Y. (2019). Effects of fluoride and calcium phosphate materials on remineralization of mild and severe white spot lesions. *BioMed Research International*, 2019, 1271523.
90. Sivapriya, E., Elangovan, A., et al. (2017). Remineralization ability of sodium fluoride on the microhardness of enamel, dentin, and dentinoenamel junction: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*, 20(2), 100-104.
91. Türkeş, E. (2020). Diş macunları ve remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin belirlenmesinde kullanılan klinik ve laboratuvar yöntemleri nelerdir? Arslantunalı Tağtekin, D., (ed). Diş Macun ve Kremleri (1. Baskı, s. 31–36). Ankara: *Türkiye Klinikleri*.
92. Zhi, Q. H., Lo, E. C. M., Kwok, A. C. Y. (2013). An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Australian Dental Journal*, 58(1), 50-56.
93. Ceballos-Jiménez, A. Y., Rodríguez-Vilchis, L. E., Contreras-Bulnes, R., Alatorre, J. Á. A. (2018). Acid resistance of dental enamel treated with remineralizing agents, Er:YAG laser and combined treatments. *Dental and Medical Problems*, 55(3), 255-259.
94. Ko, A. C. T., Hewko, M., Sowa, M. G., Dong, C. C. S., Cleghorn, B., Choo-Smith, L. P. (2008). Early dental caries detection using a fibre-optic coupled polarization-resolved Raman spectroscopic system. *Optics Express*, 16(9), 6274-6284.
95. Ali, A., Zhang, N., & Santos, R. M. (2023). Mineral characterization using scanning electron microscopy (SEM): a review of the fundamentals, advancements, and research directions. *Applied Sciences*, 13(23), 12600.

96. Özlü, S. A. (2020). Bitkisel İçerikli Diş Macunlarının Antibakteriyel Etkinliklerinin In Vitro Streptococcus mutans Biyofilm Modelinde İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul.
97. Çakır, B., Eden, E., Turan, E. (2017). Evaluation of antibacterial effect of toothpastes with different contents: An in vitro study. *Aydın Dental Journal*, 3(2), 13–22.
98. Karadağlıoğlu, Ö. İ., Ulusoy, N., Başer, K. H. C., Hanoğlu, A., Şık, İ. (2019). Antibacterial activities of herbal toothpastes combined with essential oils against Streptococcus mutans. *Pathogens*, 8(1), 20.
99. Gür, D. (2016). Antibiyotik duyarlılık testleri, EUCAST: uygulama, yorum ve uzman kurallar. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 46, 12-19.
100. Romo, M., Mendoza, R., Mauricio, F., Chiong, L., Munive-Degregori, A., Barja-Ore, J., et al. (2022). Antibacterial efficacy of different desensitizing dentifrices. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 23(7), 672-670.
101. Demirpek, U. (2019). Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri ve Fenotipik Yöntemler Pratik Kitabı, 1–12.
102. Tosco, V., Vitiello, F., Monterubbianesi, R., Gatto, M. L. (2023). Assessment of the remineralizing potential of biomimetic materials on early artificial caries lesions after 28 days: An in vitro study. *Bioengineering*, 10(4), 462.
103. Yassaei, S., Motallaei, M. N. (2020). The effect of the Er:YAG laser and MI Paste Plus on the treatment of white spot lesions. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 11(1), 50.
104. Wang, Y., Mei, L., Gong, L., Li, J., He, S., Ji, Y., Sun, W. (2016). Remineralization of early enamel caries lesions using different bioactive elements containing toothpastes: An in vitro study. *Technology and Health Care*, 24(5), 701-711.
105. Altınışık, H., Erten, H. (2023). Evaluation of the activities of toothpastes with different contents in the prevention of enamel demineralization: an in vitro study. *Current Research in Dental Sciences*, 33(1), 27-34.
106. Cochrane, N. J., Cai, F., Huq, N. L., Burrow, M. F., Reynolds, E. C. (2010). New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of Dental Research*, 89(11), 1187-1197.
107. Uysal, S., Öz, F. T. (2022). Süt dişi başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda kullanılan farklı yapıdaki diş macunlarının mikrosertlik üzerine etkisinin in vitro koşullarda değerlendirilmesi. *Selçuk Dental Journal*, 9, 533–539.

108. Karlinsey, R. L., et al. (2011). In vitro remineralization of human and bovine white-spot enamel lesions by NaF dentifrices: a pilot study. *Journal of Dentistry And Oral Hygiene*, 3(2), 22.
109. Demir, S. (2021). Doğal İçerikli Bazı Diş Macunlarının Antibakteriyel Etkinliklerinin In Vitro Olarak Karşılaştırılması. Doktora tezi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
110. Atalayın Ç, Ateş M, Tezel H. (2018). Farklı Diş Macunlarının Antimikrobiyal Etkinliğinin İncelenmesi *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2(3), 156-164.
111. Corrêa-Faria, P., et al. (2020). Recommended procedures for the management of early childhood caries lesions – a scoping review by the Children Experiencing Dental Anxiety: Collaboration on Research and Education. *BMC Oral Health*, 20, 1-11.
112. Marinho, V. C. C., Higgins, J., Logan, S., Sheiham, A. (deceased). (2003). Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(1), Art. No.: CD002278.
113. Twetman, S. (2009). Caries prevention with fluoride toothpaste in children: An update. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 10(3), 162-167.
114. Toumba, K. J., Twetman, S., Splieth, C., Parnell, C., Van Loveren, C., Lygidakis, N. A. (2019). Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: An updated EAPD policy document. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 20(6), 507-516.
115. Wong, M. C. M., Clarkson, J., Glenney, A. M., Lo, E. C. M., Marinho, V. C. C., Tsang, B. W. K. (2011). Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *Journal of Dental Research*, 90(5), 573-579.
116. Wright, J. T., Hanson, N., Ristic, H., Whall, C. W., Estrich, C. G., Zentz, R. R. (2014). Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: A systematic review. *The Journal of the American Dental Association*, 145(2), 182-189.
117. Clarke, L., Stevens, C. (2019). Preventing dental caries in children: Why improving children's oral health is everybody's business. *Paediatrics and Child Health*, 29(12), 536-542.
118. Philip, N. (2019). State of the art enamel remineralization systems: The next frontier in caries management. *Caries Research*, 53(3), 284-295.
119. Kuşcu, Ö. Ö., Akyüz, S. (2020). Koruyucu diş hekimliği uygulamaları içinde çocuk diş macunu ve kremlerin rolü. Arslantunalı Tağtekin, D., (ed). Diş Macun ve Kremleri (1. Baskı, s. 5–9). Ankara: Türkiye Klinikleri.

120. Ikeno, K., Ikeno, T., Miyazawa, C. (1991). Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Research*, 25(5), 347-351.
121. Mete, S. (2014). Teobromin içeren diş macununun remineralizasyon potansiyelinin değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul.
122. Memarpour, M., Soltanimehr, E., Sattarahmady, N. (2015). Efficacy of calcium- and fluoride-containing materials for the remineralization of primary teeth with early enamel lesion. *Microscopy Research and Technique*, 78(9), 801-806.
123. Kade, K. K., Chaudhary, S., Shah, R. (2022). Comparative evaluation of the remineralization potential of fluoride-containing toothpaste, honey ginger paste and ozone: An in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 15(5), 541.
124. Basir, L., Meshki, R., Aghababa, H., Rakhshan, V. (2020). Effects of three commercial toothpastes incorporating “chitosan, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, sodium monofluorophosphate, and sodium fluoride” on remineralization of incipient enamel caries in the primary dentition: A preliminary: in vitro study. *Dental Research Journal*, 17(6), 433-438.
125. Kitasako, Y., Sadr, A., Shimada, Y., Ikeda, M., Sumi, Y., Tagami, J. (2019). Remineralization capacity of carious and non-carious white spot lesions: Clinical evaluation using ICDAS and SS-OCT. *Clinical Oral Investigations*, 23, 863-872.
126. Zero, D. T. (1995). In situ caries models. *Advances in Dental Research*, 9(3), 214-230.
127. Fu, Y., Ekambaram, M., Li, K. C., Zhang, Y., Cooper, P. R., Mei, M. L. (2024). In vitro models used in cariology mineralisation research: A review of the literature. *Dentistry Journal(Basel)*, 12(10), 323.
128. Kapoor, A., Indushekar, K. R., Saraf, B. G., Sheoran, N., Sardana, D. (2016). Comparative evaluation of remineralizing potential of three pediatric dentifrices. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 9(3), 186.
129. Tiwari, S., Saha, S., Dhinsa, K., et al. (2022). Remineralizing potential of low-fluoridated, nonfluoridated and herbal nonfluoridated dentifrices on demineralized surface of primary teeth: An in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 15(3), 251-257.
130. Kasemkhun, P., Rirattanapong, P. (2021). The efficacy of non-fluoridated toothpastes on artificial enamel caries in primary teeth: An in vitro study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 11, 397-401.

131. Vyavhare, S., Sharma, D. S., Kulkarni, V. K. (2015). Effect of three different pastes on remineralization of initial enamel lesion: An in vitro study. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 39(2), 149-160.
132. Xie, Q., Bedran-Russo, A. K., Wu, C. D. (2008). In vitro remineralization effects of grape seed extract on artificial root caries. *Journal of Dentistry*, 36(11), 900-906.
133. Zhang, J., Boyes, V., Festy, F., Lynch, R. J. M., Watson, T. F., Banerjee, A. (2018). In-vitro subsurface remineralisation of artificial enamel white spot lesions pre-treated with chitosan. *Dental Materials*, 34(8), 1154-1167.
134. Ambarkova, V., Goršeta, K., Glavina, D., Škrinjarić, I. (2011). The effect of fluoridated dentifrice formulations on enamel remineralisation and microhardness after in vitro demineralization. *Acta Stomatologica Croatica*, 45(3), 159-165.
135. White, D. J., Faller, R. V., Bowman, W. D. (1992). Demineralization and remineralization evaluation techniques added considerations. *Journal of Dental Research*, 71(3), 929-933.
136. Lippert, F., Lynch, R. J. M. (2014). Comparison of Knoop and Vickers surface microhardness and transverse microradiography for the study of early caries lesion formation in human and bovine enamel. *Archives of Oral Biology*, 59(7), 704-710.
137. Mielczarek, A., Michalik, J. (2014). The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on enamel surface remineralization: An in vitro study. *American Journal of Dentistry*, 27(6), 287-290.
138. Shetty, S., Hegde, M. N., Bopanna, T. P. (2014). Enamel remineralization assessment after treatment with three different remineralizing agents using surface microhardness: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*, 17(1), 49-52.
139. Akkus, A., Karasik, D., Roperto, R. (2017). Correlation between micro-hardness and mineral content in healthy human enamel. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(4), e569.
140. Chuenarrom, C., Benjakul, P., Daosodsai, P. (2009). Effect of indentation load and time on Knoop and Vickers microhardness tests for enamel and dentin. *Materials Research*, 12(4), 473-476.
141. Stookey, G. K. (2011). The Featherstone laboratory pH cycling model: A prospective, multi-site validation exercise. *American Journal of Dentistry*, 24(5), 322.

142. Featherstone, J. D., Stookey, G. K., Kaminski, M. A., Faller, R. V. (2011). Recommendation for a non-animal alternative to rat caries testing. *American Journal of Dentistry*, 24(5), 289-294.
143. Patil, N., Choudhari, S., Joshi, S. R. (2013). Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 16(2), 116-120.
144. Joshi, C., Gohil, U., Parekh, V., Joshi, S. (2019). Comparative evaluation of the remineralizing potential of commercially available agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 10(4), 605-613.
145. Amaechi, B. T., AbdulAzees, P. A., Alshareif, D. O. (2019). Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children. *British Dental Journal Open*, 5(1), 18.
146. Goswami, P., Sharma, K., Maiti, N., Yadav, S., Verma, V., Puthenkandathil, R. (2024). Ozone: An adjunct in dental treatment. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(1), 2-4.
147. Sarioğlu, A., Ülker, E., Kırtıloğlu, T. (2022). Use of propolis in dentistry. *Current Research in Dental Sciences*, 32(2), 181-184.
148. Nie, L., Li, X., Hu, D. Y. (2007). Effect of ozone on the remineralization of enamel in vitro. *Chinese Journal of Stomatology*, 42(2), 102-105.
149. Yıkıcı, C. (2021). Aloe Vera İçeren ve İçermeyen Farklı Flor Oranlarına Sahip Diş Macunlarının Remineralizasyon Etkinliklerinin Demineralize Mine Üzerinde In Vitro Olarak Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara.
150. Veneri, F., Filippini, T., Consolo, U., Vinceti, M., Generali, L. (2024). Ozone treatment for the management of caries in primary dentition: A systematic review of clinical studies. *Dentistry Journal*, 12, 69.
151. da Silva Ribeiro, C. F., Dionizio, A. (2023). Effect of experimental toothpaste containing hydroxyapatite nanoparticles and propolis, with and without fluoride, on the microcosm biofilm and enamel demineralization. *Biofouling*, 39(3), 339-348.
152. Matkar, J. J., Pawar, K. S., Daokar, S. G., Mahakale, C. R. (2023). In vitro evaluation of remineralization efficacy of fluoridated and nonfluoridated toothpastes on demineralized enamel surface. *Journal of Dental Research and Review*, 10, 243-246.

153. Ali, S., Farooq, I., Bugshan, A., Siddiqui, I. A., Al-Khalifa, K. S. (2021). Efficacy of propolis in remineralising artificially induced demineralisation of human enamel: An in-vitro study. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(2), 283-287.
154. Meyer, F., Enax, J. (2019). Hydroxyapatite in oral biofilm management. *European Journal of Dentistry*, 13(2), 287-290.
155. Cocco, F. (2025). Hydroxyapatite-fluoride toothpastes on caries activity: A triple-blind randomized clinical trial. *International Dental Journal*, 4(2), 632-642.
156. Amaechi, B. T., Phillips, T. S., Evans, V., Ugwokaegbe, C. P. (2021). The potential of hydroxyapatite toothpaste to prevent root caries: A pH-cycling study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 13, 315-324.
157. Hegazy, S. A., Salama, R. I. (2016). Antiplate and remineralizing effects of Biorepair mouthwash: A comparative clinical trial. *Pediatric Dental Journal*, 26(3), 89-94.
158. Anderson, J. M. (2016). Future challenges in the in vitro and in vivo evaluation of biomaterial biocompatibility. *Regenerative Biomaterials*, 3(2), 73-77.
159. Li, W., Zhou, J., Xu, Y. (2015). Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. *Biomedical Reports*, 3, 617-620.
160. Egil, E., Ünlü, Ö. (2020). Farklı etken maddelere sahip diş macunlarının antimikrobiyal etkinliğinin incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 30(3), 345-350.
161. Sönmez, I., Oba, A., Ekici, S., Göçmen, J., Şahin, E. (2010). Comparative evaluation of the antimicrobial potential of different toothpastes. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(1), 11-16.
162. Horiuchi, M., Washio, J., Mayanagi, H. (2009). Transient acid-impairment of growth ability of oral Streptococcus, Actinomyces, and Lactobacillus: A possible ecological determinant in dental plaque. *Oral Microbiology and Immunology*, 24(4), 319-324.
163. Kouidhi, B., Zmantar, T., Mahdouani, K., Hentati, H., Bakhrouf, A. (2011). Antibiotic resistance and adhesion properties of oral Enterococci associated to dental caries. *BMC Microbiology*, 11, 1-7.
164. Tonguc Altin, K., Selvi Kuvvetli, S., Topcuoglu, N., Kulekci, G. (2024). Antibacterial effects of dentifrices against Streptococcus mutans in children: A comparative in vitro study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 48(2), 72-81.

165. Kodgi, V., Shetty, P., Thimmaiah, C., Thomas, N. A., Vergis, B. A., Shetty, K. (2024). Comparative assessment of antimicrobial activity of propolis and chlorhexidine on salivary isolates of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in children with severe early childhood caries: An in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 17(5), 591.
166. Hasan, M. R., Ghazali, M. S. M., Mohtar, N. F. (2024). Antibacterial activity of natural-based toothpaste incorporated with nano-hydroxyapatite from fish bone against dental caries bacteria. *Food Research*, 8(2), 192-200.
167. Erçin, Ö., Kopuz, D., Alkan, E., Tağtekin, D., Yanikoğlu, F. (2024). Evaluation of the effect of different remineralizing agents and ozone application on artificial caries. *Ozone: Science & Engineering*, 46(6), 613-621.
168. Soneta, S. P., Hugar, S. M., Hallikerimath, S., Gokhale, N., Joshi, R. S., Uppin, C. (2022). A comparative evaluation of remineralizing potential of commonly used fluoridated toothpaste, herbal toothpaste, toothpaste with zinc hydroxyapatite, and toothpaste with calcium sucrose phosphate in children: A scanning electronic microscopic study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 15(2), 158.
169. Düzyol, E., Gürbüz, T., Barış, Ö. (2021). Antimicrobial efficacy of ozone therapy on cariogenic bacteria. *Meandros Medical & Dental Journal*, 22, 1-7.
170. de Camargo Smolarek, P., Esmerino, L. A., Chibinski, A. C., Bortoluzzi, M. C., Dos Santos, E. B., Junior, V. A. K. (2015). In vitro antimicrobial evaluation of toothpastes with natural compounds. *European Journal of Dentistry*, 9(4), 580-586.
171. Kayaoglu, G., Ömürlü, H., Akca, G., Gürel, M., Gençay, Ö., Sorkun, K., Salih, B. (2011). Antibacterial activity of Propolis versus conventional endodontic disinfectants against *Enterococcus faecalis* in infected dentinal tubules. *Journal of Endodontics*, 37(3), 376-381.
172. Aliyyu, W. C., Riva, F. A., Anabel, S. M. P., Dwiandhono, I., Satrio, R., Sari, D. N. I. (2024). Nano-Hydroxyapatite toothpaste of rice field snail shell combined with basil leaf extract as a remineralizing and antibacterial agent to prevent dental caries. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 16(11), e1323.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 09.09.2024 - 603115



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-28202515-050.04-603115
Konu : Etik Kurul Toplantı Kararı

09.09.2024

Sayın Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 04.09.2024 tarihinde yapılan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 02 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

KARAR : 02
Protokol No : 2024/07
Sorumlu Yürütücü : Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ / Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ' in "*Farklı İçerikli Çocuk Diş Macunlarının Antibakteriyel ve Remineralizasyon Etkinliklerinin İn vitro Olarak Değerlendirilmesi*" konulu yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Etik Kurul başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak kurulumuz tarafından incelenmiş ve uygun bulunmuştur. Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Doç. Dr. Beral AFACAN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: BSRZ32VUPR

Doğrulama Adresi: <https://turkiye.gov.tr/ebd?cK=5740&cD=BSRZ32VUPR&cS=603115>

Hasanefendi Mah. Hastaneler Cad. Eski Şehir Hastanesi Efeler/AYDIN
Telefon: 0(256) 220 70 00 Faks: 0(256) 220 71 99
e-Posta: dis@adu.edu.tr İnternet Adresi: akademik.adu.edu.tr/fakulte/dishekimligi/
KEP Adresi: adnanmenderesuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Sibel ÇELEBİ
Büro Personeli
Telefon: 2562207017



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

