



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ VE ER:YAG
LAZER KULLANIMININ MİNE REMİNERALİZASYONU
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dt. İnci ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Kadriye Gökem ULU GÜZEL

AYDIN-2021

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ VE
ER: YAG LAZER KULLANIMININ MİNE
REMİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

İNCİ ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Kadriye Görkem ULU GÜZEL

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından DHF-20005 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

AYDIN-2021

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:/..../.....

Jüri Başkanı :Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi.....

Diş Hekimliği Faköltesi

T.D :Doç. Dr. Görkem K. ULU GÜZEL Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Diş Hekimliği Faköltesi

Üye : Prof. Dr. Dilşah ÇOĞULU Ege Üniversitesi

Diş Hekimliği Faköltesi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince büyük bir sabır ve özenle bana yardımcı olan ve yol gösteren, anlayış ve hoşgörüsüyle her konuda desteğini hissettiğim değerli danışman hocam Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Sayın Doç. Dr. Kadriye Görkem ULU GÜZEL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bana yardımcı olan ve yol gösteren, değerli hocam Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ'e,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarıyla her zaman yanımda olan Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Sultan KELEŞ'e ve Sayın Dr. Bahar Melis AKYILDIZ'a,

Tezin laboratuvar aşamalarında bana yardımcı olan beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Yunus BOSTANCI ve ailesine, deney solüsyonlarını hazırlamama yardımcı olan ve güleryüzüyle içimi ısıtan Dr. Rukiye YAVAŞER'e, tezimin istatistiğini büyük bir özveriyle yapan ve desteğini esirgemeyen Kürşat ÖZKAN'a,

Her daim yanımda olan, uzmanlık sürecinde kendimi şanslı hissetmemi sağladıkları ve dostum oldukları için Uzm. Dt. Adile ESEN ANGIN, Dt. Burcu ÖZDEN, Uzm. Dt. Selin ERİNAL ve Dt. Ecem AKINAL'a,

Acı tatlı günlerimizi paylaştığımız, enerjileriyle günümü güzelleştiren, beraber çalışmaktan onur duyduğum başta kıdemli asistanlarım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım ve çok sevgili Pedodonti ailesine,

Hayatım boyunca attığım her adımda arkamda duran, hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan beni yetiştiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum babam Mehmet ÖZTÜRK, annem Gönül ÖZTÜRK, kardeşi olmaktan çok keyif aldığım ablam İpek YAZDIÇ ile küçük ailesine,

Tez sürecimin başından itibaren her anımda yanımda olan ve bana güç veren, zor da olsa geçirdiğim her günü sevmemi sağlayan Erdi KOYUNCU'ya

en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mine.....	3
2.2. Çürük	4
2.2.1. Mine Çürüğü.....	6
2.2.1.1. Saydam Tabaka	8
2.2.1.2. Karanlık Tabaka	8
2.2.1.3. Lezyon Gövdesi.....	9
2.2.1.4. Yüzeyel Tabaka	9
2.2.2. Yapay Çürük Lezyonu Oluşturma Yöntemleri.....	11
2.2.2.1. Asit Tamponların Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon Modeli	11
2.2.2.2. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı (Bakteriyolojik) İn Vitro Demineralizasyon Modeli	12
2.2.2.3. pH Siklus Modelinin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon/Remineralizasyon Modelleri	12

2.3. Demineralizasyon	13
2.4. Remineralizasyon	15
2.4.1. Remineralizasyon Ajanları	16
2.4.1.1. Flor İyonu	16
2.4.1.1.1. Florlu Diş Macunları	19
2.4.1.2. Kazein Fosfopeptid - Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)	21
2.4.1.3. Arjinin.....	23
2.4.1.4. Teobromin	25
2.4.1.5. Lazer Uygulamaları	26
2.4.1.5.1. Lazer Işınının Dokuyla Etkileşimi.....	28
2.4.1.5.2. Erbiyum Lazer	31
2.4.1.5.3. Lazerlerin Çürük Önleyici Etkileri.....	32
2.4.1.5.4. Lazerin Remineralizasyon Ajanları ile Birlikte Kullanımı.....	34
2.5. Minede Oluşan Demineralizasyon ve Remineralizasyonu Değerlendirme Yöntemleri.	35
2.5.1. Polarize Işık Mikroskobu	35
2.5.2. Floresan Sistemler (DIAGNOdent, QLF)	35
2.5.3. Mikrosertlik Ölçümü	37
2.5.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	37
2.5.5. Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (EDX)	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Dişlerin Toplanması, Temizlenmesi ve Saklanması.....	39
3.2. Örneklerin Hazırlanması	40
3.3. Çalışmada Kullanılan Remineralizasyon Ajanları	42
3.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	43
3.5. Örnekler Üzerinde Yapay Çürük Lezyonlarının Oluşturulması.....	44
3.6. Lazer Gruplarına Er:YAG Lazer Uygulanması.....	45

3.7. pH Siklusu ve Remineralizasyon Ajanlarının Uygulanması	45
3.8. Mikrosertlik Ölçümlerinin Yapılması	48
3.9. SEM İncelemesinin Yapılması	49
3.10. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
4.1. Mikrosertlik Değerlerine Ait Bulgular	51
4.2. SEM Görüntülerine Ait Bulgular	56
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	89
KAYNAKLAR.....	90
EKLER	130
Ek 1. Yerel Etik Kurul Onayı	130
ÖZ GEÇMİŞ.....	131

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
<	: den küçüktür
>	: den büyüktür
° C	: Derece santigrat
ACP	: Amorf kalsiyum fosfat
ADS	: Arjinin deaminaz yolu
AFM	: Atomik kuvvet mikroskobu
AmF	: Amin florür
APF	: Asidüle fosfat florür
Arg	: Arjinin
Ca ⁺²	: Kalsiyum
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	: Hidroksiapatit
Ca ₃ (PO ₄) ₂ - nH ₂ O	: Amorf kalsiyum fosfat
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
CaF ₂	: Kalsiyum florit
cm ²	: Santimetrekare
CO ₂	: Karbon dioksit
COO ⁻	: Karboksil
CPP	: Kazein fosfopeptid
CPP-ACP	: Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat
DCPD	: Dikalsiyumfosfat dihidrat
DIAGNOdent	: Diyotlu lazer floresans
dk	: Dakika

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDX	: Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi
Er,Cr:YSGG	: Erbium, Chromium: Yttrium Scandium Gallium Garnet
Er:YAG	: Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet
ESCA	: Kimyasal analiz için elektron spektroskopisi (<i>Electronic Spectrometry for Chemical Analysis</i>)
F⁻	: Flor
FAP	: Florapatit
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FDI	: Dünya Diş Hekimleri Birliği (<i>World Dental Federation</i>)
gf	: Gram kuvvet
gr	: Gram
H⁺	: Hidrojen
HAP	: Hidroksiapatit
HCl	: Hidrojen klorür
Hz	: Hertz
J	: Joule
KCl	: Potasyum klorür
KH₂PO₄	: Potasyum dihidrojen fosfat
KOH	: Potasyum hidroksit
LAZER	: Uyarılmış Emisyon ile Işığın Güçlendirilmesi (<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>)
M	: Molar
MFP	: Sodyum monoflorofosfat
mg	: Miligram
mj	: Milijoule
ml	: Mililitre

mM	: Milimolar
NaCl	: Sodyum klorür
NaF	: Sodyum florür
NaH₂PO₄	: Monosodyum fosfat
NH₄⁺	: Amonyum
OCP	: Oktakalsiyumfosfat
P	: Fosfor
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
PO₄⁻³	: Fosfat
ppm	: Milyonda bir birim (<i>Parts per million</i>)
QLF	: Kantitatif ışık etkili floresans
rpm	: Dakikadaki devir sayısı (<i>Revolutions per minute</i>)
S.mutans	: Streptococcus mutans
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
SIMS	: İkincil İyon Kütle Spektroskopisi (<i>Secondary Ion Mass Spectrometry</i>)
SnF₂	: Kalay florit
VHN	: Vickers Sertlik Değeri (<i>Vickers Hardness Number</i>)
VLP	: <i>Very long pulse</i>
η²	: Kısmi regresyon katsayısı
μm	: Mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Polarize ışık mikroskobu altında mine çürük lezyonunun tabakaları	10
Şekil 2. Lazer ışınının doku ile etkileşimi	29
Şekil 3. pH siklus modeli	48
Şekil 4. Grupların başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası değişim grafiği.	54
Şekil 5. Remineralizasyon sonrası (Ölçüm-3) mikrosertlik değerlerinin dağılım grafiği.	54

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Dişlerin timol solüsyonunda bekletilmesi.....	40
Resim 2. ModDental kesme cihazı (ModDental, Ankara, Türkiye) ve dişlerin kesim öncesi cihaza yerleştirilmesi.....	41
Resim 3. Mine örneklerinin plastik kaplar içerisinde akrile gömülerek hazırlanması.....	41
Resim 4. Örneklerin plastik çerçeve içinde akrile gömüldükten sonra,, zımparalama işleminden sonra ve aside dayanıklı tırnak cilası ile 3x3 mm’lik çalışma alanının belirlenmesinden sonraki görüntüleri.....	42
Resim 5. Örneklerin gruplara ayrılması ve distile su içerisinde saklanması.....	44
Resim 6. Demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek örnekler üzerinde yapay çürük lezyonlarının oluşturulması.....	44
Resim 7. Mine örneklerine lazer uygulaması, (a): Lazer cihazı (Fidelis AT, Fotona, Ljubljana, Slovenya) ve kullanılan parametreler, (b): Mine yüzeylerine lazer ışını uygulanması.	45
Resim 8. Demineralizasyon ve remineralizsyon solüsyonlarının hazırlanmasında kullanılan materyaller ve hazırlanan solüsyonlar.....	46
Resim 9. Diş macunu solüsyonlarının hazırlanması	47
Resim 10. Remineralizasyon ajanlarının mine yüzeylerine uygulanması ve durulanması... ..	48
Resim 11. Mikrosertlik ölçüm cihazı (DuraScan G5, emcoTEST, Kuchl, Avusturya).	49
Resim 12. Örneklerin SEM taramasının yapılması.....	50
Resim 13. Sağlam mine yüzeyinin SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.....	57
Resim 14. Kontrol grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme. .	57
Resim 15. Flor grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.	58
Resim 16. CPP-ACP grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.	58

Resim 17. Arjinin grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme. ..	59
Resim 18. Teobromin grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme , (b): x5000 büyütme.....	59
Resim 19. Lazer grubunun SEM görüntüsü (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.....	60
Resim 20. Lazer-Flor grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.....	60
Resim 21. Lazer- CPP-ACP grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.....	61
Resim 22. Lazer-Arjinin grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.....	61
Resim 23. Lazer-Teobromin grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.....	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Lazer ışınının doku üzerindeki termal etkileri.....	30
Tablo 2. Çalışmada kullanılan materyaller, etken maddeleri ve içerikleri.	42
Tablo 3. Çalışma grupları.	43
Tablo 4. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerleri (VHN) ortalamaları, standart sapma, minimum ve maksimum değerler.....	52
Tablo 5. Gruplar arası farkın belirlenmesi için yapılan Tamhane testi.....	55

ÖZET

FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ VE ER:YAG LAZER KULLANIMININ MİNE REMİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Öztürk İ. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi, Aydın, 2021

Amaç: Bu çalışmada yapay çürük lezyonu oluşturulmuş daimi dişler üzerine flor, CPP-ACP, teobromin ve arjinin uygulamasının, tek başına veya Er:YAG lazerle kombine uygulanması sonucunda, remineralizasyon potansiyellerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, ortodontik sebeple çekilmiş 66 adet premolar diştten 130 adet mine örneği elde edilmiş ve örnekler rastgele 10 gruba (Grup F (1450 ppm NaF içerikli diş macunu), Grup CPP-ACP (%10 CPP-ACP) , Grup A (%8 arjinin içerikli diş macunu), Grup T (Teobromin içerikli diş macunu), Grup L (Lazer), Grup LF (Lazer+Flor), Grup L-CPP-ACP (Lazer+ CPP-ACP), Grup LA (Lazer+Arjinin), Grup LT (Lazer+ Teobromin), Grup K (kontrol grubu)] ayrılmıştır. Örnekler üzerinde yapay çürük lezyonları oluşturulmak üzere demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. Lazer gruplarına Er:YAG lazer uygulanmasının ardından diş macunu solüsyonları hazırlanarak 10 günlük pH siklus uygulamaları yapılmıştır. Ajanların etkinliğini belirlemek için örneklerin yüzey sertliği başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası olmak üzere her aşamada mikrosertlik testi ile ölçülmüş ve deney sonunda her gruptan bir örneğin yüzey morfolojisi SEM ile değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 25 programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: En yüksek mikrosertlik değerleri flor ve arjinin içerikli diş macunlarının uygulandığı gruplarda gözlenmiştir. Bu gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mikrosertlik değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken, geri kalan gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. L-CPP-ACP grubunda mikrosertlik değerlerinin CPP-ACP grubuna göre arttığı ancak bu artışın

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Mine yüzeylerinin SEM değerlendirmesi sonucunda tüm gruplar kontrol grubuna göre morfolojik değişimler göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sınırları dahilinde yapay çürük lezyonları üzerinde remineralizasyon etkisi karşılaştırıldığında flor içerikli ajanlar en yüksek etkinliği göstermiştir. Lazer, teobromin, CPP-ACP ve bu ajanların kombinasyon gruplarında remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinde artış olmasına rağmen bu etki kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Lazerin çalışmada kullanılan ajanlarla birlikte uygulanması remineralizasyon üzerine ek bir etki sağlamamıştır. Flor içerikli ajanlar lazer ile birlikte kullanıldığında da yüksek değerler göstermiştir. Bu nedenle florun günümüzde en etkin remineralizasyon ajanı olma özelliğini koruduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Arjinin, CPP-ACP, Er:YAG lazer, Flor, Koruyucu diş hekimliği Remineralizasyon, Teobromin.

ABSTRACT

FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ VE ER:YAG LAZER KULLANIMININ MİNE REMİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

**Ozturk I. Aydın Adnan Menderes University Faculty of Dentistry Pediatric Dentistry
Master Thesis, Aydın, 2021**

Aim: The purpose of this study was to evaluate the remineralization effects of different remineralization agents containing fluorid, CPP-ACP, arginine, theobromine and combined use of Er:YAG laser irradiation on artificial enamel lesions.

Materials and Methods: In this study, 130 enamel samples were obtained from 65 premolar teeth extracted for orthodontic reasons and the samples were randomly divided into 10 groups [Group F (1450 ppm NaF containing dentrifice), Group CPP-ACP (%10 CPP-ACP), Group A (%8 arginine containing dentrifice), Group T (theobromine containing dentrifice), Group L (Er:YAG laser), Group LF (laser+fluorid), Group L-CPP-ACP (laser+CPP-ACP), Group LA (laser+arginine), Group LT (laser+theobromine), Group10 (control, no treatment)]. Samples were placed in demineralization solution to produce artificial caries lesions. After the Er:YAG laser was applied to the laser groups, toothpaste solutions were prepared and all samples were subjected to 10 days of pH-cycling. In order to determine the effectiveness of the agents, surface hardness was measured by using the microhardness test at all levels: at the beginning, after demineralization and after pH cycling, and at the end of the experiment, surface morphology of one sample of each group was evaluated by SEM. The obtained data were analyzed using IBM SPSS Statistics Version 25 program.

Results: The highest microhardness values were observed in fluoride and arginine toothpastes groups. When these groups were compared with the control group, the microhardness values were statistically significantly higher, but there was no statistically significant difference between the remaining groups and the control group. It was determined that microhardness values of the L-CPP-ACP group increased compared to the CPP-ACP group, but this increase

was not statistically significant. As a result of SEM evaluation of enamel surfaces, all groups showed morphological changes compared to the control group.

Conclusion: In the limitations of this study compared remineralization effect on artificial caries lesions, fluoride-containing agents showed the highest efficacy. Although there was an increase in microhardness values after remineralization in laser, theobromine, CPP-ACP and combination groups. This effect was not statistically different from the control group. The combined use of laser with the agents did not provide additional effect on remineralization. Fluoride-containing agents also showed high values when used with laser. Consequently, it can be said that fluoride maintains its feature as the most effective remineralization agent today.

Keywords: Arginine, CPP-ACP, Er:YAG laser, Fluoride, Preventive dentistry, Remineralization, Theobromine.

1. GİRİŞ

Diş çürükleri, kalsifiye dokuların çözünmesi ve yıkımıyla sonuçlanan dişlerin enfeksiyöz mikrobiyolojik bir hastalığıdır (1). Aynı zamanda diş çürükleri günümüzde çocukluk döneminde en sık rastlanılan hastalıktır ve hayat boyu mücadele edilmek zorunda kalınan en maliyetli enfeksiyonlardan biridir (2). Diş çürüğünü önlemek adına plak kontrolü, diyet düzenlenmesi, fissür örtücüler, flor ve kazein fosfopeptit uygulamaları, probiyotikler ve lazer gibi birçok farklı yöntem denenmiş ancak hiçbirisi diş çürüğünü tamamen önlemede başarılı olamamıştır (2-4).

Çürük riskinin azaltıldığı, koruyucu tedavilerin uygulandığı ve diş sert dokularının doğal haliyle korunduğu non-invaziv konservatif tedavi yaklaşımları son yıllarda modern diş hekimliğinin öne çıkan ilgi alanı olmuştur. Diş çürüğünü önlemek amacıyla yapılan pek çok koruyucu uygulama, demineralizasyonu başlamadan engellemeyi ve demineralize olmuş alanları kavite oluşmadan önce remineralize etmeyi amaçlamaktadır (5). Dişlerin çürüğe karşı direncinin artırılması amacıyla en başta flor içerikli ürünler ve materyaller tercih edilmektedir. Flor iyonunun (F^-) remineralizasyon üzerindeki olumlu etkileri de pek çok çalışmada vurgulanmıştır (6-8). Flor, plak mikroorganizmalarının asit üretimini engellemekte, pelikül ve plak formasyonunu önlemekte, bakterisit özellik göstermekte, doğal minenin içeriğinde bulunan hidroksiapatit (HAP) yapısını daha dirençli bir yapı olan florapatit (FAP) yapısına çevirmekte, kalsiyum (Ca^{2+}) ve fosfat (PO_4^{3-}) iyonlarının diş yüzeyine çökmesini hızlandırmaktadır. Bu sayede minenin demineralizasyonunu engellemekte ve remineralizasyonuna katkı sağlamaktadır (6-9). Bununla beraber flor, çürük oluşumunu tam anlamıyla engellemekte yetersiz kalmaktadır. Ayrıca yaygınlaşan flor kullanımı sonucu florozis riski önemli bir sorun olarak gündeme gelmiştir. Bu nedenle flor kullanımının yanında başka koruyucu uygulamalar ve çürük önleyici ajanlar ile ilgili arayışlar devam etmektedir (10). Son dönemlerde yeni geliştirilen remineralizasyon ajanlarının başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonuna etkilerinin karşılaştırmalı olarak kapsamlı bir şekilde incelendiği çalışmalar önem kazanmaktadır.

Kazein süt içerisinde bulunan ve sütteki tüm proteinlerin %80'ini oluşturan bir fosfoproteindir (11). Kazein, dental ürünler içerisine CPP-ACP (Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat) formunda ilave edilerek kullanılmaktadır. Kazein fosfopeptit antikaryojenik

etkisini, kolloidal kalsiyum fosfat komplekslerinin plaktaki kalsiyum ve fosfat seviyesini arttırarak mine demineralizasyonunu baskılayıp remineralizasyonu arttırması ile göstermektedir (12). Yapay olarak oluşturulmuş başlangıç çürük lezyonları üzerine uygulanan CPP-ACP'nin remineralizasyon sağlayıcı etkisi gösterilmiştir (13).

Teobromin, kakao ekstresinden elde edilen bitkisel kaynaklı bir maddedir (14). Teobrominin diş sert dokuları üzerinde remineralize edici etkisi olduğunun keşfedilmesinin ardından, birçok çalışma ile çürük önleyici etkisi araştırılmıştır (14-16). Minenin kristal yapısına olumlu etkisi sayesinde mineyi demineralizasyona daha dirençli hale getirebileceği ile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte yeterli değildir (17, 18).

Bir dizi gıda ürünü ve tükürükte doğal olarak oluşan bir aminoasit olan arjinin, diş macununa ve diğer flor içeren diş bakım ürünlerine ilave edilen bir katkı maddesi olarak tanıtılmıştır ve son zamanlarda çürük önleyici bir ajan olarak gösterilmektedir (19). Bugüne kadar arjinin içerikli materyallerle ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre florle birlikte arjinin de içeren diş macunlarının yalnızca flor içerikli diş macunlarına göre daha üstün antikaryojenik etki gösterdiği belirlenmiştir (20-23).

Lazer, diş hekimliğinin pek çok alanında olduğu gibi koruyucu diş hekimliğinde de kullanım alanı bulmaktadır. Farklı dalga boylarına sahip ışığın mineye uygulanmasıyla minede aside karşı olan direncin arttığı savunulmaktadır (24). Sert doku lazer türlerinden biri olan Er:YAG (Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet) lazerin asit ataklarına karşı mine dokusunu güçlendirdiği ve demineralizasyonu azalttığını belirten çalışmalar mevcuttur (24-26). Çalışmalar, çeşitli remineralizasyon ajanlarının lazer ile birlikte kullanımı üzerine yoğunlaşmaktadır.

Literatürde çeşitli remineralizasyon ajanlarının florla karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Flor içerikli materyallerin ve CPP-ACP'nin lazer ile birlikte kullanıldığı çalışmalar (27, 28) yapılmıştır, ancak yaptığımız literatür taramasında flor, teobromin, arjinin ve CPP-ACP'nin tek başına ve lazer ile kullanımlarının karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın amacı, yapay olarak oluşturulmuş başlangıç çürük lezyonları üzerine farklı içeriğe sahip remineralizasyon ajanlarının tek başına ve lazer ile birlikte uygulandığında meydana gelen remineralizasyon derecelerinin mikrosertlik değerlerinin ölçülmesi ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mine

Mine, dişin anatomik krununun dış yüzeyini tamamen kaplayan, ektodermden kaynak alan ve ameloblastlar tarafından üretilen dişin koruyucu tabakasıdır. Ameloblast hücreleri tarafından oluşturulan organik matriks, inorganik bileşenlerle bir araya gelerek mineralize mine dokusunu meydana getirir. Mine, %96 inorganik içeriğe sahiptir ve bu içeriği yapısındaki apatit kristalleri oluşturur. Yüksek inorganik içeriği nedeniyle mine, vücuttaki mineralizasyon düzeyi en yüksek dokudur. Mine dokusunun oluşumu formasyon sürecinde tüm mine yüzeyini kaplayan ameloblast hücreleri tarafından sağlanır. Ancak ameloblastlar diş ağız boşluğuna sürer sürmez kaybolurlar. Hücresiz yapısı nedeniyle cansız ve hissiz bir doku olan mine rejeneratif özellik göstermez. Cansız ve biyolojik olarak sert bir doku olmasına rağmen mine geçirgendir ve başta tükürük olmak üzere ağız içi çevreyle iyon değişimine izin verir (29).

Diş minesi ağırlığının %95-98 hacmi oranında inorganik içeriğe sahiptir ve bu özelliğiyle insan iskeletine göre daha mineralize bir yapıdır. Bu inorganik yapının ağırlık olarak %90-92'si kristal örgü şeklinde organize olmuş hidroksiapatitten oluşur. Geri kalan ağırlığın %1-2'lik kısmı organik yapı oluştururken, su %4'ünü oluşturur (30).

Mine; mine-dentin sınırından minenin dış yüzeyine doğru uzanan prizmalardan oluşmaktadır. Mine prizmalarının histolojik yapıları ve prizmalardaki kristallerin doğrultuları mine çürüğünün bu alanda gelişimini ve ilerlemesini etkiler. Mine prizmalarından enine kesit alındığında, prizmaların bir baş ve bir kuyruk ile resmedilen anahtar şeklinde olduğu gözlenmektedir (31). Prizma içindeki kristallerin; baş kısmında uzun eksene paralel, kuyruk kısmında ise açılarak yayılan doğrultuda olduğu ve bu yayılımın ortamdaki mikro boşluk oranını artırdığı düşünülmektedir. Böylece hidrojen iyonları (H^+) gibi küçük iyon hacimli maddelerin prizma merkezlerinden, daha büyük hacimli maddelerin ise prizma çeperlerinden geçerek mine dokusunun çözünmesine neden oldukları bildirilmiştir (31).

İnorganik yapının büyük kısmını hekzagonal konfigürasyonda yerleşmiş kalsiyum ve fosfattan oluşan hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalleri oluşturur (32). Yaşam boyunca

yapıya katılan karbonhidrat, flor iyonu (F^-), magnezyum iyonu (Mg^{+2}), sodyum iyonu (Na^+) ve varlığı kanıtlanmış diğer 40 kimyasal element gibi çevresel etkenlerle bu hidroksiapatit kristal yapı, karma ve düzensiz bir hal alır (33). Fluorid, kalsiyum, fosfat gibi çeşitli iyonların katılmasına izin veren bu düzensiz yapı, bu sayede demineralizasyon ve remineralizasyon potansiyeli gösterebilmektedir (34).

Küçük moleküllü karbonhidratların bakteri plağı içerisinde mikroorganizmalar tarafından parçalanması ile oluşan organik asitler, diş yüzeyindeki pH değerinin 5,2 ile 5,7 gibi diş dokusunun demineralizasyonu açısından kritik sayılabilecek değerlerin aşağısına düşmesine neden olabilmekte ve ortamda öncelikle bir demineralizasyonun oluşması ve bunu takiben mikroskopta gözlenebilen sert doku kaybı meydana gelebilmektedir (35).

Organik yapı proteinler (enomalin, amelogenin, metiyonin, histidin, lösin gibi birçok aminoasit), yağlar ve karbonhidratlardan oluşur (34). Minenin geçirgenliğini organik materyal şekillendirir. Kristaller arası boşlukların birleşmesi ile minede mikropor ya da por olarak adlandırılan bir difüzyon ağı oluşmaktadır. Mikroporların çapı bazı etkenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin asit atakları ile kristal yapının çözünmesi, kristal boyutlarının azalmasına, kristaller arası boşlukların büyümesine ve dokunun poröz yapısının artmasına yol açar (36). Sonuç olarak mine vücudun en sert dokusu olsa da, bazı bakteri ve sıvılara karşı geçirgenliği bulunmaktadır. Bu nedenle mine prizmaları ve kristaller arasındaki mikroporlar ile mine yapısında bulunan çatlaklar sızıntıya neden olmaktadır (37).

2.2. Çürük

Günümüzde çürük lezyonu ile çürük süreci farklı kavramlar olarak ele alınmaktadır. Eski anlayış, çürüğün tamamen bulaşıcı bir hastalık olduğu, tüm demineralize ve kontamine dokuların kaldırılmasıyla invaziv bir şekilde yönetilebileceği yönündeyken güncel anlayış, çürük sürecinin sadece operatif prosedürlerle değil, davranış değişiklikleriyle hastanın çürük riskini düşürerek de kontrol edilebileceği yönündedir. Çürük sürecinin invaziv olmayan yöntemlerle yönetimi, flor iyonunu ve mineral dengesini kontrol eden diğer remineralize edici ajanları, biyofilm kontrol önlemlerini ve diyet kontrolünü içerir (38). Bu açıdan remineralizasyonun ve remineralize edici ajan kullanımının iyi anlaşılması çürük sürecinin yönetimi için önemlidir.

İlk olarak çürüğün, diş yüzeylerinden plağın tamamen kaldırılmasını veya etkilenen çürük sert dokuların çıkarılmasını gerektiren bulaşıcı bir hastalık olduğu düşünülmekteydi (spesifik plak hipotezi). Bu kavram tartışılırken biyofilmin belirli koşullar altında karyojenik olduğunu öne süren non-spesifik plak hipotezi, biyofilm varlığının çürük patogenezi için yeterli olmadığı, ancak konak / dişler, substrat ve mikrobiyotaya ihtiyaç olduğu yönünde değiştirildi (39, 40). Daha sonra, biyofilmin mikrobiyal bileşiminin, mikrobiyal homeostazı etkileyebilen ve disbiyozaya yol açan "çevresel bozukluklar" mevcut olmadığı sürece stabil olduğunu bildiren ekolojik plak teorisi tanıtıldı (41, 42). Diyet (esas olarak serbest şekerler), ağız hijyeni ve tükürük faktörleri, disbiyozaya katkıda bulunan etmenlerdir ve mikrobiyotada asidojenik ve asidürik mikroorganizmalara doğru bir kaymaya yol açarlar (43). Yaşamın ilk dönemlerinde mevcut olan dental biyofilm hem kalıtsal hem de çevresel faktörlerden etkilenir. Zaman geçtikçe, başlangıçta biyofilme dahil olan mikroorganizmaların türleri ve oranları çevresel etkiler tarafından değiştirilir (44). Günümüzde genişletilmiş ekolojik plak hipotezi, çürük patogenezinin bir açıklaması olarak kabul edilmektedir (45). Buna göre diyet ile alınan serbest şekerlerin mikrobiyal metabolizmasının yan ürünü olan organik asitler, biyofilm pH'ını düşürür. Biyofilmin pH'ı düştükçe diş yüzeyindeki biyofilm sıvısının diş mineraline göre doygunluğu azalır ve dengeyi sağlamak için mine yüzeyinden çözünmenin gerçekleştiği bir noktaya ulaşır (46). Başlangıçta çözünme dişin yüzeyinde meydana gelir, ancak koşullar devam ederse ve lezyon ilerlerse minenin derin tabakalarından ve ardından dentinden mineral kaybı gerçekleşir. Çürük, mine kalitesi ve miktarı, bağışıklık sisteminin tepkisi, beslenme tercihleri ve tükürük karakteristikleri gibi etkenlerin yanı sıra genetik faktörlerden etkilenir (47, 48). Özetle diş çürüğü, ekolojik dengeyi karyojenik bir disbiyozaya doğru kaydıran, dental biyofilme sık sık serbest şeker maruziyetinin neden olduğu, diş sert dokularının demineralizasyon süreciyle karakterize bir hastalıktır (49, 50).

Diş çürüğü, dişin organik yapısı ve dişin üzerindeki biyofilm arasındaki fizyolojik dengenin bozulması sonucunda oluşur (51). Biyofilmdeki asit üreten bakteriler karbonhidratları fermente ederek laktik, propionik ve asetik asit gibi yan ürünler açığa çıkarırlar. Dental plağın normal pH'ı 7 olmasına karşın açığa çıkan bu yan ürünler pH'ı kritik değer olan 5,5'in altına taşır. Bu durumda hidroksiapatit kristallerini oluşturan kalsiyum ve fosfat çözünür ve demineralizasyon denen mineral kaybı gerçekleşir. Bu durum devam ederse kaviteasyon meydana gelir. Ancak kaviteasyon oluşmadan pH'ın yükselmesi sağlanırsa kalsiyum ve fosfat iyonları diş yüzeyine tekrar çökebilir ki bu duruma remineralizasyon denilmektedir. Ortamda flor varlığı kalsiyum ve fosfat kristallerinin diş yüzeyine çökmesi

için katalizör görevi görür ve çökelme artar. Ayrıca florun varlığıyla hidroksiapatit yerine asit ataklara karşı daha dirençli olan florapatit oluşumu da gerçekleşebilir (51-53).

2.2.1. Mine Çürüğü

Karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu sonucu ortaya çıkan organik asitler ve ortamın pH'sının kritik pH olan 5.5' in altına düşmesi ile diş sert yapısında bulunan apatit kristallerinin çözünürlüğü artar (54, 55). Plak bakterilerinin oluşturduğu asit bileşenler plak sıvısı içerisinde H^+ konsantrasyonunu yükselterek minede demineralizasyon sürecinin başlamasına neden olur (54, 56).

Plak konsantrasyonu Ca^{+2} ve PO_4^{3-} ile doymuş halde olmasına rağmen, bakterilerden sızan asitler sebebiyle ortamdaki H^+ konsantrasyonundaki hızlı artış, minenin yüzey ve yüzey altı bölgelerindeki hidroksiapatit kristallerini çevreleyen porlarda bulunan sıvıdaki H^+ konsantrasyonunu hızlı bir şekilde arttırarak porlara difüzyonuna sebep olur. Bu reaksiyon sonucunda yüzeysel minede bulunan Ca^{+2} ve PO_4^{3-} da komşu biyofilm tabakasının içerisinde doğru, konsantrasyonun tersi yönünde bir ilerleme gösterir. Bu olay mine yüzeyinde demineralizasyon sürecinin başlangıcı olarak ifade edilmektedir. Özetle demineralizasyon, H^+ iyonunun plaktan mine yüzeyine geçişi, diş yüzeyinden çözünen mineral iyonlarının ise plağa doğru geçişi şeklinde özetlenebilir (57).

Mine yapısında bulunan hidroksiapatit kristalleri arası bölgeler asitlerin mine içerisine difüzyonuna neden olan kanal görevi görür. Minede kristal düzeyinde gerçekleşen bu demineralizasyon için minenin kristal çözünürlüğü büyük bir öneme sahiptir. Lezyonun oluşması için, asitlerin mine içine difüzyonu, çözülmüş minerallerin mine dokusunu terk etmesi yani kristal düzeyinde bir çözünmenin gerçekleşmesi gerekmektedir (54).

Demineralizasyonla birlikte zamanla mine kristallerinin çapları daralır. Mine prizmalarında bulunan kristallerin çözünmesini prizma kınlarının çözünmesi takip eder ve mine bu süreç boyunca daha poröz bir yapıya dönüşür. Demineralizasyon ilerledikçe prizma periferleri ile mine yapısındaki mine çatlakları, lamelleri gibi gelişimsel orijinli yapılar daha da genişler ve minenin derin tabakalarına açılan difüzyon yollarını artırırlar (54).

Çürük süreci ve çürük lezyonlar, mikroorganizmaları uzaklaştırmadan, yüzeydeki ve derin dokulardaki biyofilm yeniden dengelenerek yönetilebilir. Aktif lezyonlar inaktive edilebilir (38).

Beyaz nokta lezyonu (white spot) olarak da bilinen başlangıç çürükleri mine dokusu ile sınırlı lezyonlardır. Bu lezyonlar yalnızca hava ile kurutulduğunda görülen beyaz, tebeşirimsi, opak alanlar olarak karşımıza çıkarlar ve en çok ön veya arka düz yüzeylerde görülürler. Ara yüzlerde meydana gelen beyaz nokta lezyonlarının görsel veya dokunsal olarak teşhis edilmeleri oldukça zordur (2).

Başlangıç çürüklerinin yüzeyi sert olmasına rağmen yüzey altı bölgede asit ataklarından etkilenerek demineralizasyona uğramış bir doku bulunmaktadır. Bu doku sebebiyle mine saydamlığını kaybeder ve lezyon opak görülür (58). Bu dönemde mine yüzeyinin henüz bozulmamış olduğu bildirilmiş olsa da elektron mikroskopunda bu yüzeyin sağlıklı mineye kıyasla daha poröz yapıda izlendiği bildirilmiştir. Başlangıç çürük lezyonunun radyografide zayıf radyolüsent bir görüntü olarak izleneceği belirtilmiştir (59). Başlangıç çürüğü, çürük oluşumunun en erken aşamasını temsil etmektedir ve bu aşamada lezyonun durdurulabildiği ve tedavi edilebildiği bilinmektedir. Çürük lezyonlarının bu aşamada tedavi edilmesi, ilerleyen aşamalarda meydana gelecek diş dokusundan aşırı madde kaybının engellenmesi, tedavi sürecinin kısalması ve maliyetinin azaltılması açısından son derece önemlidir (56).

Mine yüzeyinde gelişen çürük lezyonun histolojik kesiti incelendiğinde, ilk olarak mineral kaybının prizmaların merkezinde meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bu bölgelerdeki düşük kristal yoğunluğunun dışarıdan asit ve proton difüzyonuna izin vermesi gösterilmektedir (59).

Sert olan başlangıç çürüğünün yüzey bölgesi plak sıvısından ve tükürükten gelen iyonların (F^- , Ca^{+2} , PO_4^{-3}) geçişine izin vererek demineralizasyonu azaltır ve remineralizasyonu artırır. Böylece başlangıç çürüğünün çeşitli koruyucu önlemler alınarak tedavileri mümkün olabilmektedir. Beyaz nokta lezyonlarının remineralize olabileceği in vivo ve in vitro olarak yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (58, 60, 61). Remineralize olan lezyonların yapısı bozulmaz fakat rengi kahverengi-siyah görülür. Bu alanlar yüzeye florapatit çökmesi sebebiyle komşu sağlam mine alanlarına göre çürüğe daha dirençlidir ve estetik ihtiyaç olmadığı sürece restore edilmemelidir (62).

Başlangıç mine çürüğü en derinden yüzeye doğru saydam tabaka, karanlık tabaka, lezyon gövdesi ve yüzeyel tabaka olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (63):

2.2.1.1. Saydam Tabaka

Mine lezyonunun en derin tabakası saydam tabakadır ve lezyonun ilerleme yönünü gösterir (64, 65). Normal mineye göre on kat daha fazla porözlü bir yapıya sahiptir ve bu bölgede hem geniş porlar hem de mikroporlar saptanmıştır. Bu bölgede yaklaşık %1-2 mineral kaybı vardır. Mineral kaybı gösterilmiş olsa da, organik madde kaybı ikna edici bir şekilde gösterilmemiştir. Por hacmi ortalama %1'dir (63).

2.2.1.2. Karanlık Tabaka

Başlangıç mine lezyonlarında, minedeki yapısal değişikliğin ikinci tabakasıdır. Işığı geçirmediğinden karanlık tabaka olarak adlandırılmıştır. Lezyonun ilerleme hızı, bu tabakanın genişliğini etkilemektedir. Çürük hızlı ilerlediğinde karanlık tabaka ince, yavaş ilerlediğinde kalın ve belirgin olur. Karanlık tabaka, lezyonun birçok kez demineralizasyon ve remineralizasyon aşamalarından geçtiğini ifade eder. Çürüğün remineralizasyonu ile bu tabakada, geniş porlardaki mineral birikimine bağlı olarak, minenin geçirgenliği azalır. Por hacmi ortalama %2-4 arasındadır (63). Bu alanda kristalit bozulmalar da görülmektedir ki demineralizasyon ve remineralizasyon süreci için önemli bir alandır. Karanlık tabakanın büyüklüğü remineralizasyon miktarı ve endikasyonu için büyük önem taşır. Çürük lezyonu saydam tabakadan karanlık tabakaya doğru ilerledikçe daha çok mineral kaybı oluşur, yaklaşık %5-10 mineral kaybı görülür. Bu tabakada karbonat ve magnezyum kaybıyla birlikte flor alımı gözlenir. Flor plak sıvısından alınır ya da minenin kendisinin yüzeyde çözünmesinden kaynaklanır (63).

2.2.1.3. Lezyon Gövdesi

Lezyon gövdesi, mine çürüğünün en geniş tabakasıdır ve karanlık tabakanın üstünde, yüzeyel tabakanın altında yer alır (66). Bu tabaka sağlıklı mineye göre %25-50 civarı mineral kaybı ile demineralizasyonun gerçekleştiği asıl alanı oluşturmaktadır. Bu alan ilerlemiş lezyonlarda radyografik olarak izlenebilir (67, 68).

Por hacminin en fazla olduğu bölgedir. Por hacmi periferde %5 iken merkezde %25'e kadar değişmektedir. Lezyon gövdesinde retzius çizgileri belirgindir. Mine yüzeyinde çürük ilk olarak retzius çizgilerinden penetre olur ve prizma çevrelerinde ve retzius çizgileri boyunca ilerler. Porların genişliği bakteri penetrasyonu için yeterli genişlikte olursa bu alanlarda bakteriler bulunabilir (69).

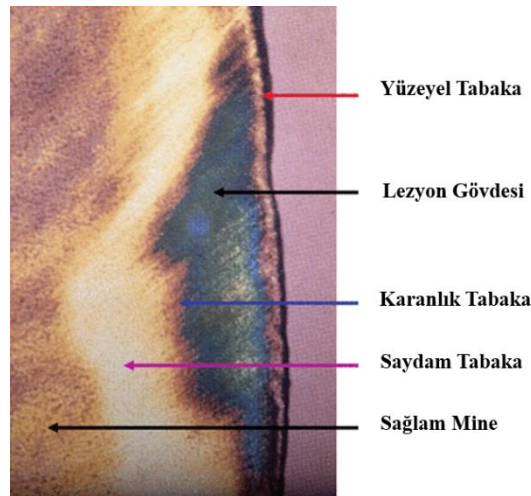
2.2.1.4. Yüzeyel Tabaka

Mine çürüğünün en dış, en sert ve en zor çözünen tabakasıdır (70). Çürük ataklarından nispeten etkilenmemiş olan bu tabaka mine yüzeyinin hemen altında demineralize olmuş alanın üzerini örter ve sertlik bakımından sağlam mine yüzeyine benzerdir (64). Oluşan mineral kaybı %5-10 arasındadır. Por hacmi %1 civarındadır (53). Dental plaktaki veya yüzey altı demineralizasyon alanından çözünen kalsiyum ve fosfat iyonlarının bu bölgeye çökmesi sayesinde bütünlüğü korunmakta ve yüzey asit atakları karşısında daha az çözünebilir hale gelmektedir (64, 71). Tükürükle temas eden bu tabaka hipermineralizedir ve sağlam mine dokusuna göre yüksek konsantrasyonda flor iyonu içermektedir. Bu durum asit ataklarının etkisini azaltarak çürük ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Lezyon bu aşamada durdurulabilirse mine yüzeyi pürüzlü fakat temizlenebilir sert bir yüzeye dönüşebilir. Ancak bu tabakanın mekanik olarak uzaklaştırılması durumunda remineralizasyon gerçekleşemez. Bu sebeple kavite oluşmadığı çürük lezyonlarında bu tabakanın korunması önemlidir. Aynı zamanda yüzeyel tabaka bakteri invazyonuna karşı bir bariyer görevi görmektedir (69, 72).

Mine çürüğü başlangıçta, minede az miktarda mineral çözünmesine neden olur ve saydam tabakaya benzer bir görüntü oluşturur. Remineralizasyona oranla baskın olan demineralizasyonun devam etmesi ile lezyonu çevreleyen sağlam mineye benzeyen bir yüzey tabakası oluşur. Yüzeyaltı mine dokusundan mineral kaybının devam etmesi üstteki yüzeyel

tabakayı derindeki saydam tabakadan ayıran lezyon gövdesinin oluşmasına neden olur. Lezyon gelişimi nispeten uzun bir sürede gerçekleşirse, saydam tabakadan ayrılan minerallerin çökeldiği bir remineralizasyon bölgesi (karanlık tabaka) meydana gelecektir. Lezyon oluşumu kısa bir süre içerisinde meydana geldiyse, karanlık tabaka oluşmayacak ve büyük oranda demineralize olmuş lezyon gövdesi ve minimum kalınlıkta bir yüzeyel tabaka ile lezyonda hızlı bir ilerleme olacaktır. Belli bir derecede demineralizasyon gerçekleştiğinde lezyon beyaz bir nokta görünümüne bürünecek ve klinik olarak saptanabilir hale gelecektir (73).

Yapay çürük modellerinde çürük lezyonu örten sağlam bir yüzey oluşumunu taklit etmek zordur. Mine yüzeyinin yumuşatılması ve organik asitlere maruz bırakılması, sağlam bir yüzeyel tabaka oluşmadan yüzeyde geniş bir alanın kaybına ve erozyona neden olur. Bazı yöntemler, lezyonda mineral kaybına sahip bir yüzey tabakasının korunmasını sağlamaktadır. Ancak polarize ışık mikroskobu ile incelendiğinde bu tabakanın sağlam mineye histolojik olarak benzeyen gerçek bir yüzeyel tabaka olmadığı görülmektedir (Şekil 1). Beyaz nokta lezyonunun doğal oluşum sürecini taklit eden lezyonlar oluşturmak için, difüzyon kontrollü asit jeller (sürekli demineralizasyon) kullanan yapay çürük model sistemleri, Ca^{+2} , PO_4^{-3} ve F^- iyonları içeren demineralize edici çözeltiler (sürekli demineralizasyon) veya demineralizasyon ve remineralizasyona döngüsel maruz bırakma (aralıklı demineralizasyon ve remineralizasyon) yöntemleri geliştirilmiştir. Bu sayede minede, fizyolojik olarak oluşan beyaz nokta lezyonlarını taklit eden yapay çürük veya çürük benzeri lezyonlar oluşturmak artık mümkündür (73).



Şekil 1. Polarize ışık mikroskobu altında mine çürük lezyonunun tabakaları (74).

2.2.2. Yapay Çürük Lezyonu Oluşturma Yöntemleri

Çürük gelişiminin etiolojisini aydınlatmayı amaçlayan pek çok araştırmada in vitro, in vivo ve in situ yöntemler kalitatif ve kantitatif olarak kullanılmaktadır. Kullanılan çeşitli yöntemlerle plak oluşumu, başlangıç çürüğü, lezyon gelişimi, dentin çürüğü, kavite oluşumu ve çürüğü durdurma gibi çürük patogenezinin farklı aşamalarının ayrı ayrı incelenmesi mümkün olmaktadır (75). Özellikle farklı remineralizasyon ajanlarının ve restoratif materyallerin remineralizasyon etkinlikleri, flor salınımı, antibakteriyel özellikleri üzerine yapılan araştırmalarda yapay çürük modelleri kullanılmaktadır (76, 77).

Birçok araştırmacı tarafından yapay çürük lezyonu kullanılarak yapılan çalışmaların başarısı, lezyon tabakalarının oluşup oluşmamasına bakılarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle mine çürüğünün tabakalarının bilinmesi önemlidir. Bütün tabakaların izlendiği yapay lezyonların doğal çürük lezyonlarını iyi taklit edebildiği kabul edilmektedir (78).

Klinik ve in situ modellerin kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen karyoloji araştırmalarında en yaygın kullanılan yöntem in vitro modellerdir (79).

2.2.2.1. Asit Tamponların Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon Modeli

Kimyasal sistemler, asidik bir ortamda iyon difüzyonu ile dişin demineralize olması esasına dayanan en basit çürük oluşturma yöntemidir. Asitli jelatin jeli veya kalsiyum, fosfat ve flor içeren solüsyonlar kullanılmaktadır. Tampon solüsyonlar asetik asit, laktik asit veya her ikisini de içerebilir. Bu solüsyonların hazırlanması sırasında önemli olan pH derecesinin ve kalsiyum, fosfat, flor oranlarının dikkatli ayarlanmasıdır. pH derecesi 4,5-5,0 aralığında olmalıdır. Bu yöntemde mine yüzeyinde pencereler oluşturularak örnekler günler veya haftalar boyunca tampon solüsyonlarında bekletilmektedir (80-83). Oluşan yapay çürük lezyonlarının histolojik olarak doğal çürük lezyonlarına benzer özellikler sergilediği belirtilmektedir (77).

2.2.2.2. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı (Bakteriyolojik) İn Vitro Demineralizasyon Modeli

Diş yüzeyinde hazırlanan pencereler, içerisinde fermentasyon sonucu organik asit üretebilen *Streptococcus mutans* (*S.mutans*) gibi bakterilerin bulunduğu kaplar içerisine konularak aside maruz bırakılır. İnkübasyon esnasında ısısal değişiklikler de uygulanabilir. Ortamdaki kalsiyum, fosfat ve flor iyonlarının kontrol altında olmaması ve pH değerinin kontrolsüz bir şekilde düşebilmesi bu yöntemin sakıncaları olarak gösterilmektedir (84).

Bununla beraber bakterilerle çalışmanın insan sağlığı ve çevre açısından riskli olması ve diğer yöntemlere göre uygulanmalarının zor olması tekniğin dezavantajlarındanır. Kullanılan besleyici ajanın belirli periyotlarda tazelenmesi gerekmektedir. Ayrıca bakteriyolojik modeller, örneğin bir asit jel sistemi kadar iyi tanımlanmamıştır ve kültürlerin kullanımı in vivo şartları tamamen yansıtamayabilmektedir (85).

2.2.2.3. pH Siklus Modelinin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon/Remineralizasyon Modelleri

İn-vitro pH siklus modelleri, gün içinde art arda gerçekleşen demineralizasyon-remineralizasyon döngüsünü simule ederek ağız ortamını ve çürük oluşum sürecindeki mineral kayıp ve kazanç dinamiklerini taklit etmek üzere tasarlanmıştır (79, 86). pH siklus modelleri klinik uygulamalara kıyasla duyarlıdır ve küçük örneklem büyüklüğü ile bile yüksek düzeyde bilimsel kontrol sağlanabilir. Bu avantajları sayesinde pH siklus modelleri, çürük sürecinin ilerleyişini ve çürük önleyici ajanların muhtemel mekanizmasını anlamaya yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, tüm in vitro protokoller gibi pH döngü modelleri de önemli sınırlamalara sahiptir. Bu yapay sistemler, bakteriyel biyofilmler ve tükürük kullanıldığında bile çürük gelişimine yol açan karmaşık ağız içi koşulları tam olarak taklit edemezler (79). pH siklus modelleri açık ve basit gibi görünse de örneklerin hazırlığı, siklus rejimi, döngüye maruz kalacak örnek yüzeylerin oranı, demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonların pH derecesi ve solüsyonlar hazırlanırken kullanılan kimyasallar gibi pek çok faktörün sonucu etkileyebildiği belirtilmiştir (87).

pH siklus modellerinde demineralizasyon süresinin remineralizasyon süresinden fazla olduğu döngü model florun demineralizasyonu azaltıcı etkisini, tam tersi model ise florun remineralizasyonu artırıcı etkisini araştırmak için kullanılmaktadır (88).

Çürük oluşum süreci demineralizasyon remineralizasyon döngülerinin devamlılığı olarak tanımlandığından pH siklus modeli çürük önleyici ajanların etkinliğini değerlendirmek için en uygun yöntem gibi görünmektedir (86). Bununla beraber, flor salan materyallerin etkinliğinin değerlendirilmesi için de elverişli bir yöntem olan pH siklus modelinin, antibakteriyel ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesi için uygun bir yöntem olmadığı belirtilmektedir (89).

2.3. Demineralizasyon

Ağız ortamının pH'sının kritik pH değeri olan 5,5'in altına düşmesi ile beraber mine dokusunda bulunan özellikle kalsiyum ve fosfat minerallerinin çözünme olayına demineralizasyon denir (90).

Beslenme ile ağız ortamına alınan karbonhidratların dental plak bakterileri tarafından metabolize edilmesiyle organik asitler ortaya çıkar. Bu asitler plak ve tükürüğün pH'ının düşmesine neden olur ve plak ile mine yüzeyinde hidroksiapatite kıyasla kalsiyum ve fosfata daha az doymuş bir ortam oluşur (91). Hidroksiapatit nötral veya hafif düşük pH'ta stabildir; ancak düşük pH'ta, tükürük ve biyofilmden doymuşluk ve aşırı doymuşluk koşullarının sağlanabilmesi için daha fazla kalsiyum ve fosfata ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç mine yüzeyinden çözünen mineraller ile karşılanmaktadır. Düşük pH koşullarında kalsiyum ve fosfat iyonları hidroksiapatitin yapısından çözünerek plak sıvısına geçiş yapar ve demineralizasyon gerçekleşir. Demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki dengenin bozulması halinde ise çürük oluşur (91, 92).

Mine çürüğünün oluşumu sırasında aktif mineral kaybı diş yüzeyinin yüzlerce mikron altında gözlenir. Demineralizasyon, H^+ iyonlarının plaktan lezyon içerisine geçmesi ve mineral iyonlarının diş yüzeyinden çözünerek plağa geçiş yapması şeklinde özetlenebilir (93). Bu reaksiyon, diyetle alınan karbonhidratların fermentasyonu sonucu dental plakta H^+ iyon konsantrasyonu artması ile ilişkilidir (57).

Dental plak, kalsiyum ve fosfat ile doymuş halde olmasına rağmen, hidrojen iyonlarında meydana gelen 100 kattan fazla ve potansiyel olarak 1000 kat (pH 4,0) kadar hızlı artış, hidrojeni yaymak için kuvvetli bir itici güç oluşturur. Hidrojen iyonları, yüzey ve yüzey altı bölgelerde bulunan HAP kristallerini çevreleyen porlardaki sıvıya diffüze olur. Bununla birlikte konsantrasyon gradientlerinin tersi yönünde oluşan itici güç, kalsiyum ve fosfat iyonlarının yüzey altı bölgelerden mine yüzeyine doğru hareket etmesi ve mine yüzeyinden komşu biyofilm tabakası içerisine geçiş yapmasına sebep olur. Bu olay minede demineralizasyon sürecinin başlangıcı olarak ifade edilmektedir (57).

Mine yapısında mevcut olan hidroksiapatit kristalleri arası bölgeler, asitlerin mine içerisine difüzyonuna sebep olur ve kristallerin asitlerden etkilenmesine yol açan kanal görevi görür (54). Demineralizasyonla birlikte mine kristallerinin çapları giderek azalır. Mine prizmalarından kristallerin çözünmesini prizma kınlarının çözünmesi takip eder ve mine yapısı gittikçe daha poröz bir hal alır (37, 94). Prizma periferleri ile mine çatlakları, lamelleri gibi mine yüzeyinde mevcut gelişimsel orijinli yapılar demineralizasyon ilerledikçe daha da genişler ve minenin derin tabakalarına açılan difüzyon yollarını artırır (54).

Hidroksiapatit kristalinin asitlerin etkisiyle çözünmesi ile ilgili iki önemli faktör bulunmaktadır:

a) Çözünme, hidroksiapatite oranla asitler karşısında daha kolay çözündüğü bilinen karbonat apatitlerin yoğun olarak bulunduğu kristal merkezlerinde başlar. Hidroksiapatit kristalinin kor bölgesinin laktik asite maruz bırakıldığında birkaç dakika içinde çözündüğü, kristalin periferik bölgelerinde ise daha yavaş ve uzun bir süreçte demineralizasyon gerçekleştiği laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir (95).

b) Minenin en dış tabakasında yer alan ve tüm kristalitlerin aynı açıyla yüzeye dik olarak uzandığı prizmatik mine tabakası, kor bölgesinde olduğu gibi hızla demineralize olur. Mine prizmaları mine-dentin sınırında yüzeye dik, tüberkül tepelerinde ise hafif eğimli uzanmaktadır. Yüzeye eğimli uzanan kristallerin aside daha dirençli olduğu ve daha geç demineralize oldukları görülmektedir (96).

2.4. Remineralizasyon

Remineralizasyon diş çürüklerinin minimal invaziv yöntemler ile tedavisi için önemli bir unsurdur ve başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde önemli rol oynamaktadır (97, 98)

Remineralizasyon, demineralizasyon süreci boyunca diş yüzeyinden kaybedilen minerallerin yeniden diş yüzeyine depolanması veya çökelerek geri kazanılması olarak tanımlanmaktadır ve çürük oluşum sürecinin dinamik bir parçasıdır (73). Demineralizasyonun etkileri, asit atakları arasında remineralizasyonun oluşmasına izin verecek yeterli zaman olduğunda tersine çevrilebilir. Uygun koşullar sağlandığında denge remineralizasyona yönüne döndürülebilir ve çürük oluşumu önlenir (57).

Plakta oluşan organik asitler zamanla tükürük tarafından tamponlanır ve pH yükselerek nötr hale gelir. Mineden çözünen minerallerin de etkisiyle plak ve tükürük hidroksiapatite oranla daha doymuş bir hal alır. Bunun sonucunda mine yüzeyinden çözülen mineraller yeniden yüzeye çökelmeye başlarlar ve mine yüzeyinde remineralizasyon gerçekleşir (90, 99, 100) Remineralizasyonda itici güç, yüzey altı mine lezyonlarındaki düşük kalsiyum ve fosfat iyon konsantrasyonları ile tükürük ve plaktaki aşırı doymuş kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları arasındaki fark tarafından oluşturulmaktadır. Öncelikle hidrojen iyon konsantrasyonu, dental biyofilm ile yüzey altı minede bulunan hidroksiapatit kristallerini çevreleyen porlardaki sıvılar arasında eşitlenir. Kalsiyum ve fosfat iyonları, tükürük ve biyofilmden pasif taşınma ile yüzey altı demineralize mineye hareket eder (57).

Remineralizasyon esnasında, daha önce demineralizasyon sürecinde hasara uğrayan kristallerin üzerine yeniden mineral çökelerek kristaller tamir edilir. Yeni oluşan kristallerin boyutları ortamda mevcut iyonlara ve özelliklerine bağlı olarak orjinaline yakın ya da daha büyük olabilir. Bu durum minenin asit atakları karşısında geçirgenliğini azaltarak, minenin çürüğe direncini artırmaktadır (101). Remineralize olmuş minenin, minenin orijinal haline kıyasla demineralizasyona karşı daha dirençli olduğu belirtilmiştir (102).

Minenin remineralizasyonu, biyofilm, tükürük veya remineralizasyon ajanlarındaki çok yüksek kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarından olumsuz etkilenir. Yüksek kalsiyum ve fosfat seviyeleri, mine yüzeyinde kalsiyumfosfat mineral fazlarının hızlı çökmesine neden olur. Bu etki, demineralize yüzey altı mineye ulaşan porları tıkayarak mine lezyonun remineralizasyonunu sınırlandırır. Mine lezyonlarının optimum remineralizasyonu için nispeten düşük kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları (1-2 mM) gerekmektedir (57).

Mine remineralizasyonu, tükürük, biyofilm tabakası ve uygulanan mineralize edici ajanlardaki kalsiyum, fosfat ve flor konsantrasyonlarından ve minerallerin sıvılardaki çözünürlüğünden etkilenmektedir (101, 103-105). Remineralizasyon esnasında kalsiyum, fosfat ve flor iyonları interprizmatik aralıklardan minenin alt tabakalarına geçiş yaparlar. Flor ve diğer remineralizasyon ajanlarının remineralize edici etkisi olmakla beraber etki mekanizmaları farklıdır. F⁻ iyonu hidroksiapatit [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂] yapısında bulunan hidroksil (OH⁻) iyonları ile yer değiştirerek yapıya katılabilir. Mineralize edici ajanlar ise apatit kafesindeki Ca ve PO₄ iyonları ile yer değiştirirler (106).

2.4.1. Remineralizasyon Ajanları

2.4.1.1. Flor İyonu

Flor, halojen ailesinin bir üyesi olmakla birlikte elektronegatif ve reaktif bir elementtir (107). Genellikle serbest halde bulunmaz ve doğada bileşikler oluşturarak, flor tuzları (floritler) şeklinde rastlanır. Sularda, toprakta, kayalarda, atmosferde, yiyecek ve içeceklerde, bitki ve hayvanlarda ve canlı dokularda bulunan flor bitkilerden en çok çay ve tütünde, hayvansal gıdalar arasında ise en çok balıkta rastlanır (108-110).

Florun çürük oluşumunu önleyici etkiye sahip olduğu 1930'lu yıllardan bu yana bilinmektedir (111). Flor, diş hekimliği alanında kullanılmaya başlanmasından itibaren, koruyucu tedavilerin önemli bir kısmında yer almaktadır ve günümüze kadar diş çürüklerini önlemek amacıyla geliştirilen sistemik ve topikal birçok yöntemle flor içerikli ajanlardan yararlanılmaktadır (112). Günümüzde, topikal florürler başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda en etkin ajanlar olarak kabul edilmektedir (113). 1970'li yıllardan itibaren flor uygulamaları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından diş çürüğünü önleyici uluslararası bir yöntem olarak kabul edilmiştir (114). Birçok araştırma flor alımı ile çürük prevalansının azalması arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmıştır (115-118).

Flor iyonunun mine üzerindeki çürük önleyici etkisini; mineral yapının çözünürlüğünü azaltarak veya engelleyerek, bakterilerin asit üretimini durdurarak ve remineralizasyonu arttırarak gösterdiği belirtilmiştir (4). Florun karyostatik aktivitesi esas olarak ağız içi sıvı ortamlardaki flor konsantrasyonuna bağlıdır. Ağız sıvılarında, özellikle tükürük ve plakta

sürekli olarak düşük konsantrasyonlarda flor mevcudiyetinin demineralizasyonu inhibe edip remineralizasyonu artırarak çürük oluşumunu önlemede etkili olduğu geniş çapta kabul görmüştür (90, 119-123).

Flor uygulamalarının dozla ilişkili olarak dentisyon üzerinde yararlı ve zararlı etkileri mevcuttur. Dişin oral kavite içerisinde yer almasından sonra topikal olarak uygulanan florun çürük önleyici işlevi yararlı etkileri oluşturmaktadır. Diş gelişimi sırasında sistemik olarak alınan ve absorbe edilen flor ise zararlı etkiler göstermektedir. Diş gelişim sürecinde florun sistemik emilimi minimuma indirilerek ve topikal etkileşim maksimuma çıkartılarak florun yararlı etkilerinden faydalanılabilir (124).

Flor uygulamalarından sistemik ve topikal olmak üzere iki şekilde yararlanılabilir. Günümüzde florun çürük önleyici etkisinin sürme öncesi mine yapılarına olduğundan çok, lokal etki göstererek çürük ilerlemesini engellediği konusunda fikir birliği vardır (125, 126). demineralizasyon remineralizasyon arasındaki dengenin kurulabilmesi, florun doğru yerde (biyofilm sıvısı veya tükürük) ve doğru zamanda (biyofilmin şekere maruz kaldığı sırada ya da biyofilm temizlendikten sonra) bulunması ile sağlanabilir (126).

İçme suyunun, tuz ve sütün florlanması, flor tabletlerinin kullanımı sistemik flor uygulamalarına örnek gösterilebilir. Topikal flor uygulamaları ise ev ortamında veya klinik ortamda yapılan uygulamalar olarak ikiye ayrılabilir. Klinikte uygulanan topikal flor uygulamaları, flor içeren solüsyonlar, jeller, profilaksi patları, vernikler, kontrollü flor salan sistemler ve dental materyallere flor ilavesini içerir. Flor içeren gargaralar, diş ipleri ve diş macunlarının kullanımı ise evde yapılan topikal flor uygulamalarıdır (127).

Topikal florürler, mineden mineral iyonlarının çözünmesini azaltmasının yanında kalsiyum ve fosfat iyon mekanizmasını da etkiler ve bu iyonların çözünmesi ya da çökmesi üzerinde de düzenleyici bir etkiye sahiptir (122). Aynı zamanda topikal florürlerin bakteri mekanizması üzerine etkili olduğu, karyojenik bakterilerin asit üretimi ve plak oluşumunun kontrol altına alınmasında rol oynadığı belirtilmiştir (128).

Mine yüzeyi flora maruz kaldığında FAP ve kalsiyumflorit (CaF_2) oluşmaktadır. Flor konsantrasyonu 50 ppm'den az olduğunda FAP oluşmaktayken, 100 ppm'den yüksek ise CaF_2 oluşmaktadır (129).

Flor içeren ortamlarda F^- iyonu'nun hidroksiapatit kristallerinin yapısına katılabildiği bilinmektedir. F^- , apatit kristallerinin yapısındaki iyon boşluklarına girerek ya da OH^- gruplarının bir kısmı ile yer değiştirerek minenin kristal yapısına katılmaktadır. Bu şekilde

asit atakları karşısında daha çözünebilir olan karbonattan zengin HAP'ın yerini aside karşı direnci daha yüksek HAP ve FAP'ler alır. FAP kristal boyutu HAP ile kıyaslandığında daha büyüktür (101). FAP'ın tükürük ve biyofilm sıvısındaki kalsiyum ve fosfat iyonlarına oranla doygunluğu, HAP'e göre daha yüksektir. Bu sayede mine yüzeyine mineral çökmesi için gerekli itici güç sağlanmış olur (128). FAP, demineralizasyonun önlenmesi ve remineralizasyonun sağlanmasında önemli bir rol oynamakta ve asit ataklarına karşı dişin direncinin artmasını sağlamaktadır (130).

Topikal florürler yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında, mine yüzeyinde globüller halinde görülen CaF_2 kristalleri oluşur (131). Nötral pH'ta plak sıvısı ve tükürükteki fosfat iyonlarıyla sarılmış olan CaF_2 kristalleri bu sebeple ağız sıvıları içinde düşük çözünürlüğe sahiptir. Mine yüzeyinde daha uzun süre tutunabilir ve yavaş salınım yapan bir flor rezervuarı gibi işlev görür (132, 133). CaF_2 'nin bu özelliği pH'a bağlıdır. Organik asitlerin sebep olduğu daha düşük pH derecelerinde CaF_2 'in çözünürlüğü artar. Çözünme ile açığa çıkan F^- iyonlarının mine yüzeyine absorbe olduğu, demineralizasyonu engellediği ve remineralizasyon sağladığı belirtilmiştir (134).

Günümüzde, opak mine lezyonlarının ağız ortamında tükürük ile remineralize olabildiği kanıtlanmıştır (135). Uygun konsantrasyonlarda uygulanan flor, difüzyon kanalları yoluyla mine lezyonunun derin tabakalarına ilerler ve lezyon gövdesinde mineral depolanmasını sağlar. Flor iyonu mine yüzeyinde aşırı biriktiğinde beyaz nokta lezyonunun yüzey sertliğini artırır. Bu durum lezyonun en dış tabakasıyla sınırlıdır. Aynı zamanda yüzeyde yoğun flor birikimi difüzyon kanallarını tıkayarak demineralizasyon hızını yavaşlatır. Bu durum 'lezyonun hapsedilmesi' olarak tanımlanmaktadır. Beyaz nokta lezyonunda opasite kaybolmamasına rağmen yüzey kaygan ve pürüzsüz görünür. Bu bölge içerdiği yüksek oranda mineral ve rekristalizasyon sebebiyle sağlam mine dokusuna kıyasla daha dirençlidir (66, 128).

Bununla birlikte, florun antikaryojenik etkisinin sınırlamaları dikkate alınmalıdır. Flor, diş çürüğüne neden olan biyofilm tabakasının birikimi ve şeker kullanımı gibi faktörler karşısında etki gösteremez. Ağız ortamında 10 ppm'in altındaki konsantrasyonlarda florun antibakteriyel etkisi, bakteriyel metabolizmayı etkileyemez. Ayrıca, büyük miktarda mineral kaybı gerçekleştiğinde veya mine lezyonu klinik olarak görünür hale geldiğinde flor, çürük oluşum sürecini bozmaya yardımcı olarak çürük lezyonunun ilerlemesinin durmasını sağlamasına rağmen, minenin alt tabakalarındaki poröz demineralize alanı tam olarak remineralize edemez. Beyaz nokta lezyonunun flor varlığında remineralizasyonu sonucu

lezyonun dış yüzeyi parlak bir hal almaktadır, ancak lezyonun derin tabakalarındaki poröz alanlardan kaynaklanan opasite ortadan kaybolmamaktadır (112).

2.4.1.1.1. Florlu Diş Macunları

Beyaz nokta lezyonlarının oluşumunun önlenmesi için günlük olarak uygulanabilecek en önemli koruyucu yöntem düzenli diş fırçalamadır. Flor içerikli diş macunları çürük oluşumunu önlemede temel olarak kabul edilir (136). Diş macunu kullanımı neredeyse evrenseldir ve çoğu diş macunu flor içerir. Günlük diş fırçalanması “materyal yüzey flor seviyesini” her fırçalama işlemi sırasında beslediği için sabit bir salınım için “bir flor rezervuarı” potansiyeline de sahiptir (137, 138)

Diş macunlarına sodyum florür (NaF), asidüle fosfat florür (APF), kalay florit (SnF₂), sodyum monoflorofosfat (MFP) ve amin florür (AmF) ilave edilmektedir. Macunlar genellikle 1500 ppm civarında flor konsantrasyonlarına sahip olmakla birlikte, konsantrasyonları 400 ile 5000 ppm arasında değişen miktarlarda flor içerikli macunlar bulunmaktadır (139).

İçme sularının florlanması ve flor uygulamalarına dayalı çürük önleyici uygulamaların çürük prevalansında meydana gelen azalmada etkili olduğu kabul edilmekle beraber, flor içerikli diş macunlarının yaygın kullanımı çürük prevalansında düşüş gözlenen ülkelerdeki tek ortak faktördür ve bu düşüş yaygın diş macunu kullanımının zamanlamasıyla çakışmaktadır (140, 141). Flor içerikli diş macunlarının çürük önlemedeki etkinlikleri literatürde açıkça belirtilmiştir (142). Clarkson ve McLoughlin (143)’e göre, florlu diş macunlarının etkinliği üzerine yapılan klinik araştırmalar çürükte % 30 oranında azalma sergilemiştir.

Florlu diş macunlarının kullanımı, son on yılda çürük prevalansında meydana gelen düşüşün ana nedeni olarak kabul edilmektedir (144). Diş fırçalamanın çürük önleyici etkisi, mekanik fırçalama ile biyofilm organizasyonunun bozulması ve ağız ortamına flor alınması ile ilişkilendirilir (140). Ayrıca, diş macunu kullanımı sırasında fırçalamaya bağlı olarak diş yüzeyinde en azından bir miktar mekanik temizlik de sağlamaktadır. Fırçalama ile sağlanan bu fayda, plak tamamen kaldırılmadığında suların florlanmasıyla ya da topikal jeller aracılığıyla elde edilen topikal etkiden üstündür (141). Bununla birlikte, flor gibi kanıtlanmış

bir çürük önleyici ajanın yokluğunda, diş çürüklerini kontrol etmek için tek başına fırçalamanın yetersiz olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (7).

Flor, demineralizasyon-remineralizasyon dengesini etkileme potansiyeline sahiptir ve üç ayrı mekanizma ile çürük önleyici etki gösterir. Bunlar demineralizasyonun inhibisyonu, remineralizasyonun teşviki ve asit üretimini azaltacak şekilde bakteri metabolizmasına olan etkidir. Bununla birlikte, florlu diş macunları ile fırçalamadan sonra ağızda yükselen konsantrasyonlar, bakteri üremesini ve metabolizmasını önemli ölçüde etkilemek için yetersizdir (145).

Bu nedenle, flor içeren bir diş macununun düzenli kullanımından elde edilen klinik fayda, düzenli kullanımın ardından plak ve tükürükteki yüksek flor seviyelerine bağlanabilir (7). Diş fırçalanmasından sonra flor konsantrasyonunun saatlerce yüksek ve potansiyel olarak aktif kalması sonucu, tükürük, plak sıvısı ve oral yumuşak dokularda yüksek konsantrasyonlarda flor bulunduğu görülmüştür (146).

Florlu diş macunları mine ve dentin yüzeyinde çürük ilerlemesini azaltmanın (önleyici etki) yanı sıra var olan çürük lezyonlarının remineralizasyonunu (terapötik etki) da sağlamaktadır (147). Bu etkiler flor konsantrasyonu (148), gün içinde diş fırçalama saatleri (149) ve fırçalama sıklığı (142) gibi faktörlerden etkilenmektedir. Kullanım sıklığı ile ilgili olarak, sistematik bir inceleme, fırçalama sıklığı günde 1'den 2'ye çıktığında, çürük sıklığının azalmasında fırçalamanın %14 daha etkin olduğuna dair kanıtlar ortaya koymuştur. Bu nedenle mine çürüklerinin kontrolü için florlu diş macunlarının günde en az iki kere kullanılması tavsiye edilmiştir (142).

Florlu diş macunu ile günde iki kez düzenli olarak fırçalamak, tükürükteki flor konsantrasyonunu en az iki kat artırır ve plak içerisinde bu oran çok daha yüksek olabilir. Tükürükte bulunan konsantrasyon seviyeleri, mine demineralizasyonunu önemli ölçüde azaltabilmekteyken, plakta önemli düzeyde yükselen seviyeler, tipik olarak demineralizasyonun olduğu düşük pH değerlerinde bile remineralizasyon potansiyeline sahiptir (7)

2017 yılında Dünya Diş Hekimleri Birliği (FDI) tarafından yayımlanan kılavuzda dişlerin ağız içine sürmeye başlamasından itibaren 3 yaşına kadar, günde 2 kez 1000 ppm flor içerikli diş macununun pirinç tanesi büyüklüğünde kullanılması tavsiye edilmiştir. 3 ila 6 yaş arasında düşük çürük riskli çocuklar için 1000 ppm, yüksek çürük riskli çocuklar için 1450 ppm flor içerikli diş macununun bezelye büyüklüğünde kullanılması önerilmiştir. 6 ila 10 yaş

arası çocuklar için bu konsantrasyonlar çürük risk düzeyine bağlı olarak 1000 ppm ile 2500 ppm arasında değişmektedir. Çocukların ebeveyn kontrolünde diş fırçalaması gerektiği belirtilmiştir (150).

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

CPP-ACP, mine demineralizasyonunu engelleyen ve mineda remineralizasyonu başlatan, sertliği azalmış mine yüzeyinin mikrosertliğinde artışa neden olan bir ajandır (151).

Sütün, çürük süreci üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda dental plakta bulunan bakteri sayısında anlamlı bir değişiklik meydana getirmediği ancak çürük sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Sütün bu etkisi, içeriğindeki kazein proteinlerinin dişe bağlanması sayesinde bakterilerin etkili olamamasına bağlanmış ve çürük sıklığındaki azalmanın bu sebeple olduğu bildirilmiştir (152).

Sütün, diş çürüklerinin önlenmesindeki rolü de dahil olmak üzere süt bileşenlerinin biyoaktif rolünü gösteren artan miktarda veri ve bilgi vardır. Spesifik olarak, kazein fosfopeptid (CPP) ve türevleri, karyojenitenin önlenmesini araştıran araştırmacıların odak noktası olmuştur (11).

Yapılan araştırmalarda plakta bulunan kalsiyum miktarı ve çürük arasında ters bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (153, 154). Bunun sonucunda kalsiyumun kullanılabilirliğini önemli ölçüde artırabilen CPP-ACP gibi bir ürün ortaya çıkmıştır. CPP-ACP plakta, demineralizasyonu baskılayarak, remineralizasyonu artırarak veya her ikisinin bir kombinasyonu yoluyla çürük önleyici etki gösteren bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (155). Reynolds 1997’de yaptığı çalışmada CPP-ACP’nin insan diş minesindeki yüzey altı lezyonları remineralize edebildiğini göstermiştir (156). Bununla birlikte bu bileşiklerin karyojenik bir bakteri olan *S. mutans*’ın diş yüzeyine yapışmasını da inhibe edebileceğine dair ikna edici kanıtlar mevcuttur (157).

Kazein fosfoproteininden elde edilen fosfopeptidler yeni bir remineralizasyon ajanı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Amorf kalsiyum fosfat (ACP), $[Ca_3(PO_4)_2 - nH_2O]$ moleküler formülüne sahip bir trikalsiyum fosfattır. ACP’nin sert dokuların ayrılmaz bir mineral bileşeni olduğuna dair kesin kanıt bulunmamakla birlikte biyoapatitin öncüsü olduğu ve biyomineralizasyonda geçici bir

faz oluşturarak önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (158). ACP, amorföz yapı içerisinde kalsiyum ve fosfat iyonları ihtiva eder ve asit atakları karşısında mine demineralizasyonunu azaltır (158-160). ACP mine yüzeyinde demineralizasyonu önlemek amacıyla yıllar boyunca kullanılmıştır ancak diş yüzeyine bağlanamaması ve kullanılan formülasyonlarda hızla kristalize olması ile diş taşı oluşumuna sebep olması kullanımını sınırlandırmıştır (161, 162).

Kazein sütte yüksek miktarda bulunan ve total süt proteinlerinin %80'ini oluşturan bir fosfoproteindir (158, 163). Sütteki koruyucu faktör olan CPP, seçici çökelme yöntemi kullanarak kazeinin tripsin enzimi ile parçalanması sonucunda elde edilen bir fosfopeptiddir (164). CPP, kazeinden gelen çoklu fosfoseril grupları içermektedir. Bu sayede CPP, genellikle zor çözünebilir olan kalsiyum fosfatı CPP-ACP nanokompleksi halinde stabilize etme yeteneğine sahiptir (158). Amorf kalsiyum fosfatın nötral ve alkali koşullarda stabilize olmasıyla kalsiyum fosfatın çözünürlüğü artar. Böylece dişin mineral doygunluğunun devamlılığı sağlanmış olur (155). Bununla beraber CPP-ACP asidik koşullarla karşılaştığında ayrışmakta ve ACP açığa çıkmakta, bunun sonucunda ortama salınan serbest kalsiyum ve fosfat iyonları, asidik ortamı tamponlayarak pH'yi dengelemektedir. Bu sayede mine yüzeyinde demineralizasyonunu önlemeye yardımcı olmaktadır (165, 166) Ayrıca CPP-ACP diş yüzeyinde lokalize olan dental plak içerisindeki serbest kalsiyum ve fosfatı da bağlayarak diş yüzeyini doymun hale getirmekte ve bununla birlikte dental plaktaki bakteri hücrelerinin yüzeylerine bağlanarak diş üzerine kolonize olmalarını engellemektedir (167). Bu sayede CPP-ACP, demineralizasyon sürecinde diş minesinin kaybettiği mineralleri tekrar kazanması için depo görevi görmektedir (168).

CPP-ACP, dış kaynaklardan gelen flor iyonlarıyla birlikte kalsiyum ve fosfat iyonlarını pelikül ve dental plağa bağlanarak yeterince uzun bir süre boyunca demineralize mine yüzeyinde tutan bir teknolojidir (162). Kalsiyum ve fosfat iyonlarının bu stabilizasyonu, iyonların mine yüzey altı lezyonlarının gövdesine difüzyonunu kolaylaştıran ve daha derine difüze olmasını sağlayan yüksek konsantrasyon gradyanını korur (169). CPP-ACP içeren ürünler üzerine yapılan araştırma çalışmaları umut verici sonuçlar göstermiştir (170).

CPP-ACP kompleksi Avustralya'da Melbourne üniversitesi tarafından patent almıştır. 1999 yılında FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) tarafından güvenli kabul edilmiştir. Daha sonra Amerika'da MI paste ve 900 ppm flor içeren MI Paste Plus adıyla piyasaya sürülen ürünler FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ürünler Amerika dışında GC Tooth Mousse ve Tooth Mousse Plus ticari ismiyle satışa sunulmuştur (158).

CPP-ACP, gastrik reflü veya diğer sebeplerle meydana gelen dental erozyonların önlenmesi, dentin hassasiyetinin giderilmesi gibi amaçlarla, ortodontik tedavi gören hastalarda remineralizasyon ajanı olarak, diş beyazlatma işleminden önce ve sonra kullanılabilir (158).

2.4.1.3. Arjinin

Çürük lezyonları asit ve alkali üretim süreçlerinde dengesizliğin olduğu diş yüzeylerinde gelişmektedir. Düşük pH çürük lezyonlarının gelişiminde asıl etken faktör olduğundan, etkili bir çürük önleyici tedavi belirlemek için yapılan çalışmaların çoğu, asit üreten bakteriler ve asit üretim mekanizmaları üzerine yoğunlaşmıştır. Biyofilm pH'ını nötralize etmeye ve bu şekilde çürük oluşum sürecini duraklatmaya odaklanan bir oral mikrobiyoloji alanı gelişmektedir. Arjinin metabolizması arjinin deaminaz yolu (ADS) üzerinden, bakteriyel glikoliz metabolizması sonucu biyofilmde artan asiditenin etkilerine karşı koyabilen amonyak formunda alkali üretimini sağlar. Arjinin metabolizması sonucu ortaya çıkan alkali ürünler glikolitik asitleri nötralize ederek ve diş sağlığı ile uyumlu bir mikrofloranın büyümesini destekleyerek diş demineralizasyonunu engeller (171). Kleinberg (172), yaptıkları in vitro çalışmalarının sonucunda arjinin aminoasidini, karbonhidratların varlığında bile tükürüğün pH'ının yükseltmesinden sorumlu ana tükürük bileşeni olarak tanımlamıştır.

Başlangıçta dişlerde kole hassasiyetinin tedavisi amacıyla piyasaya sürülen arjinin, son zamanlarda florlu diş macununa ve diğer ağız bakım ürünlerine önemli çürük önleyici fayda sağlayan bir katkı maddesi olarak tanıtılmış prebiyotik bazlı bir organik bileşiktir (173). Tükürükte mikro konsantrasyonlarda bulunan arjinin, alkali üretimi nedeniyle oral biyofilm pH'ını artırarak biyofilmin daha az karyojenik hale gelmesini desteklemektedir (174-176). Dışarıdan alınan arjinin takviyesi, ağız içerisinde alkali üretme potansiyelini daha da güçlendirmektedir (177). Bu sayede arjininin, florun oral biyofilmler üzerindeki sınırlı etkilerini geliştirebileceği öngörülmektedir (178).

Özellikle serum albümini olmak üzere bazı proteinlerin floru adsorbe etme yeteneğine bağlı olarak remineralizasyonu artırdığı bilinmektedir (179, 180). Arjininin de benzer şekilde yeni başlayan çürük lezyonları üzerinde remineralizasyon etkisine sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, pozitif yüklü guanidinyum arjinin grubu, yüksek elektronegatif

yüklü flor iyonunu çekmektedir (181). Ayrıca arjinin, içeriğinde kemikte ve dişlerde hidroksiapatit mineralizasyonunda önemli rol oynayan COO^- ve NH_4^{++} 'ü aynı anda bulundurmaktadır. Negatif yüklü COO^- kalsiyum iyonlarını, pozitif yüklü NH_4^+ ise fosfat iyonlarını kollajen matrise çekerek hidroksiapatitin kristalleşmesini ve büyümesini desteklediği öne sürülmüştür (182, 183).

Kalsiyum karbonat, diş macunu formülasyonlarına uzun yıllardır eklenen bir aşındırıcıdır. Asitleri nötralize etme kabiliyetine sahiptir ve biyofilmde tutulabilir. Azalan pH ile çözünürlüğü artar. Sodyum florür, kalsiyum karbonat ile uyumlu değildir; bununla birlikte sodyum monoflorofosfat stabildir ve kalsiyum karbonat varlığında aktiftir (184). Ayrıca kalsiyum karbonat yavaşça çözünürken ortama salınan kalsiyum remineralizasyon sağlarken, karbonat da lokal pH değerini hafifçe yükseltmektedir (185, 186). Hem ADS sistemi için bir substrat olarak arjinin hem de kalsiyum karbonat ağız sağlığı bakım ürünlerine dahil edilmiştir.

Mevcut çalışmalar, arjinin ya da üre gibi substratların metabolizmasından elde edilen alkali üretiminin, oral biyofilmlerin ekolojisini olumlu yönde etkilerken glikolik asitleri nötralize ederek diş demineralizasyonunu inhibe ettiğini göstermektedir (187, 188). Arjinin, flor ve kalsiyum içeren formülasyonu arjinin olmayan formülasyonlarla remineralizasyon etkinliği açısından karşılaştıran randomize klinik çalışmalar yapılmış ve arjinin içeren formülasyon daha başarılı bulunmuştur (19, 189).

%1.5 arjinin, çözünmeyen kalsiyum karbonat ve sodyum monoflorofosfat olarak 1450 ppm flor içeren diş macununun, rutin ağız hijyeni için günde en az iki kez kullanıldığında başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu ve yeni lezyon gelişiminin önlenmesi için uygun olduğu belirtilmiştir (190). Aminoasitler (arjinin) intraoral olarak uygulandığında tükürükteki arjinin deaminaz enzim sistemi tarafından deaminasyona uğrar, yüksek oranda alkali olan ve ağız ortamında pH'nı yükselmesine neden olan amonyak üretir. Böylece ortama flor iyonu salan sodyum monoflorofosfat ve kalsiyum kaynağı olarak görev yapan kalsiyum karbonat ile birlikte kullanıldığında remineralizasyon için ideal bir koşul sunar (191). Yalnızca flor içeren diş macunu ile karşılaştırıldığında arjinin içerikli diş macununun, mine ve kök çürüklerini durdurma ve tersine çevirmede önemli ölçüde etkin olduğu ve karyojenik plağın patojenitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (191).

2.4.1.4. Teobromin

Teobromin, teofilin ve kafein bileşikleri ile benzer yapı gösteren, kakao ve çay yapraklarından elde edilen metilksantin ailesine ait bir alkaloididir (192). Esas olarak kakao çekirdeklerinde bulunan doğal bir bileşen olan teobromin (3,7-dimetilksantin), çikolatalarda çay ve diğer yiyeceklerle birlikte bulunan suda çözünür, kristalin, acı bir tozudur (193). İnsanlarda kakao tohumlarından işlenen bir gıda olan çikolatanın tüketimi teobromin alımının kaynağı olarak gösterilmektedir. Teobrominin insan vücudunda plazma yarılanma ömrü 6 saattir. 1 ons bar üzerinden hesaplandığında, sütlü çikolatada 44 mg, bitter çikolatada 130 mg teobromin bulunduğu bildirilmiştir (194). Yapılan bazı çalışmaların sonucunda en yüksek konsantrasyonda teobrominin bitter çikolatada mevcut olduğu bulunmuştur (195, 196).

Çikolatanın tüketimi, genellikle artan diş çürüğü oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (197). Bununla birlikte, son yıllarda çikolatanın içeriğinde bulunan teobrominin etkili bir remineralize edici ajan ve flora olası bir alternatif olarak kullanımı konusunda araştırmalar yapılmaya başlanmıştır (14).

Flor, çürüğün önlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak flor uygulamasının artı ve eksileri bilim adamları arasında giderek artan şekilde tartışılmaktadır. Bu tartışmanın temel nedeni, yüksek dozda kullanılan flor toksisitesi ve florozise neden olabilmesidir (198). Çürüğü önlemek için kullanılabilecek diğer bir elementin ise kakaonun içerdiği teobromin olabileceği öne sürülmüştür (199). Teobromin uygulamasının ise aşırı kullanımda toksisiteye neden olmadığı belirtilmiştir (200).

Sadeghpour (201), yaptığı hayvan çalışmasında kakao ekstraktının diş çürüğünü azaltmada flordan daha etkili olduğunu belirtmiştir. Flor gibi teobromin de demineralizasyonu önleyebilmekte ve dişin aside karşı direncini artırabilmektedir.

Mine kristal büyüklüğü apatit yapıda meydana gelen çözünme ile ilişkilidir. Büyük hacimli kristaller, kimyasal aktivite için sınırlı yüzey alanı bulundurmaları sebebiyle küçük hacimli kristallere göre daha yavaş çözünmektedirler (202). Teobraminin çürük önleyici etkisi, insan dişlerinde yapılan in vitro çalışmaların sonuçlarına göre mine mikrosertlik değerlerindeki artış (17) ve mine kristal boyutlarındaki büyüme ile açıklanmaktadır (14, 203). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, teobrominin minedeki apatit kristallerinin çözünmeye karşı direncini artırmasının yanında mine yüzeyinde kristalleşmeyi de artırdığını göstermiştir (204, 205).

Kargöl ve ark. (17) farklı konsantrasyonlarda teobromin kullanarak mine yüzeyindeki etkilerini inceledikleri çalışmada, mine yüzeyinde meydana gelen fiziksel değişikliklere bağlı olarak yüzeyin demineralizasyona karşı anlamlı derecede korunduğunu ortaya koymuşlar ve klinik olarak kullanımını tavsiye etmişlerdir.

Öte yandan teobrominin antimikrobiyal etkisinin incelendiği bir çalışmada *S. mutans* ve *Lactobacillus acidophilus* inhibisyonu gözlenirken teobrominin plak oluşumunu azaltabileceği ileri sürülmüştür (206), Teobromin, diş çürükleri üzerinde öncül etkisi olduğu bilinen *S.mutans*'ın glikoziltransferaz enzimlerini inhibe ederek mine yüzeyine yapışmasına engel olmaktadır (207). Ayrıca kakao çekirdeği kabuğu ektresinin çocuklar tarafından ağız çalkalama suyu olarak kullanıldığı bir başka çalışmada *S. mutans* sayısının ve plak birikiminin azaldığı gösterilmiştir (208).

Yapılan bir çalışmaya göre teobromin, apatit oluşumu için elverişli bir ortamda bulunduğunda, ortamın pH döngü koşulları altında flora benzer şekilde çürük lezyonları remineralize etme potansiyelini artırabilir (14). Bununla birlikte, son zamanlarda, başka bir pH döngüsü çalışması, teobrominin flor varlığında veya yokluğunda herhangi bir çürük önleyici fayda sağlamadığını göstermiştir (18). Thorn ve ark. (209) tarafından yapılan in vitro çalışmada farklı pH değerlerinde farklı teobromin ve flor konsantrasyonları karşılaştırılmış, elde edilen verilere göre teobrominin demineralizasyonu önleyici veya remineralize edici etki göstermediği belirtilmiştir.

Yakın zamanda, teobromin içeren ve flor içermeyen bir dizi diş macunu, firmalar tarafından teobrominin çürük lezyonunun remineralizasyonunu doğal olarak geliştirdiği iddia edilerek piyasaya sürülmüştür (209).

Dünya genelinde diş macunlarında kullanılan teobromin flora alternatif olarak toksik olmayan bir bileşik olarak önerilse de etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4.1.5. Lazer Uygulamaları

Lazer, değişik frekanstaki ışınların tek renkli, oldukça düz, yoğun, aynı fazlı paralel dalgalar halinde, genliği yüksek ve guclu bir ışık demeti haline gelmesi şeklinde tanımlanır (210).

LASER, İngilizce “*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*” kelimelerinin ilk harflerinden oluşan bir kısaltmadır. Türkçe’de “Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi” anlamına gelmektedir. Lazer tarihinin temeli Einstein’ın 1916 yılında yayınladığı “İzafiyet Teorisi”ne dayanmaktadır (210). İlk lazer aygıtı Theodore Harold Maiman tarafından 1960 yılında yapılmıştır. Sert doku lazerleri ise 1990’lı yıllarda geliştirilmiş ve ilk defa 1997 yılında diş hekimliğinde kullanılmıştır (211).

Diş hekimliğinde lazerler, pulpa canlılığının değerlendirilmesi, çürük teşhisi, çürüğün uzaklaştırılması, mine ve dentinde pürüzlendirme, indirekt ve direkt pulpa kuafajı, vital pulpa amputasyonu, apeksifikasyon, dental travma, kanalın temizlenmesi ve dezenfeksiyonu, yumuşak doku uygulamaları gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (212). Lazerler, pediatrik diş hekimliğinde sert dokular üzerinde teşhis, koruyucu diş hekimliği, restoratif diş hekimliği ve endodonti alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (213).

Işık, hem dalga hem de partikül olarak davranabilen elektromanyetik bir enerjidir. Lazer ışını ile görünür ışık farklılık gösterir. Görünür ışık pek çok renk içermektedir; lazer ışığı ise tek renktedir; yani monokromatiktir. Lazer ışınları aynı zamanda koherenttir. Yani dışarıdan yapılan bir uyarı ile aynı dalga boyu, aynı faz ve aynı yönde foton akımı oluşmaktadır. Lazer cihazlarının merkezinde bir boşluk bulunmaktadır. Bu boşluğa konulacak olan materyal lazere adını verir ve bu materyal gaz, sıvı veya katı halde bulunabilir. Lazer cihazının içinde iki adet ayna bulunmaktadır. Bu aynalar sayesinde lazer içindeki materyalin uyarılması ile oluşan fotonlar paralel hale getirilerek sistem dışına ışık enerjisi halinde gönderilir (211, 214, 215).

Tıpta ve diş hekimliğinde kullanılan lazerlerin esas özelliği tek renkli olmalarıdır. Bu özellik lazer ışığı kullanımı sırasında çevre dokularda meydana gelebilecek tahribatın en aza indirilmesini sağlamaktadır. Bu, lazerin doku selektif özelliği olarak adlandırılmaktadır. Lazerin elde edildiği maddeye bağlı olarak ışığın rengi değişmektedir. Diş hekimliği uygulamalarında lazer sisteminin hedefi, çevre dokuya zarar vermeksizin selektif pulse atımlarıyla dokunun düzenlenmesidir (211).

Lazer sistemleri kullanılırken seçilmiş dokuya uygun çalışmak için bazı parametrelerin bilinmesi gerekmektedir (216) :

1- Dalga boyu (Wavelength): Dokuda hasar vermeden çalışabilmek için dokuya uyumlu dalga boyu seçilmelidir. Seçilen dalga boyu dokunun absorpsiyon, saçılma ve yansıma katsayısına uygun olmalıdır.

2- Enerji yoğunluğu (Energy Density, Fluence): Enerji yoğunluğu birim alandaki enerji miktarıdır. Lazer sistemlerinde enerji yoğunluğu J/cm² cinsinden belirtilmektedir.

3- Güç yoğunluğu (Power Density): Bir lazer atımının enerji yoğunluğu, pulse enerjisi ve enerjinin çıktığı alan üzerinden tanımlanır. Lazer ışığının spot alanı ile gücü ters orantılıdır; spot alan küçüldükçe lazerin gücü artar.

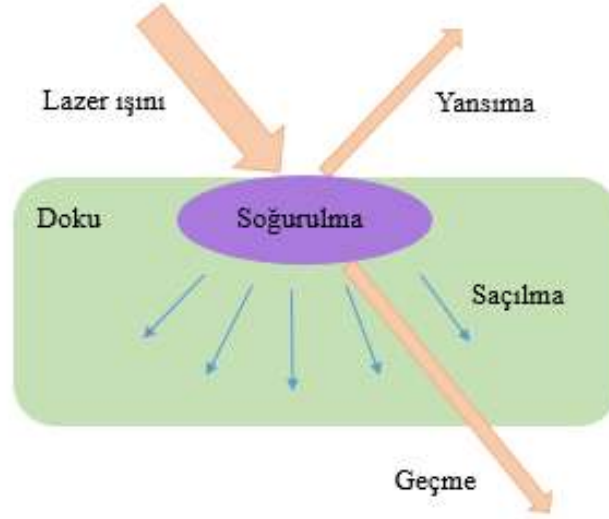
4- Frekans (Pulse Repetition Rate): Lazerin saniyedeki atım sayısı olarak tanımlanmaktadır. Birimi Hertz (Hz)'dir.

5- Atım süresi (Pulse Duration, Pulse Width): Bir atımın emisyonu için geçen süredir. Atım süresi ne kadar kısaysa lazer ışığı o kadar güçlü demektir ve böylece dokunun termal ısınması engellenmiş olur.

6- Işığın çapı (Beam Diameter): Birim alandaki watt ya da joule cinsinden bulunan enerji yoğunluğundaki foton yoğunluğu olarak tanımlanır. Dokunun üzerinde hedef alınan alan ile ilgidir.

2.4.1.5.1. Lazer Işınının Dokuyla Etkileşimi

Lazer organik dokularla etkileşime girdiğinde dört farklı şekilde ilerleyebilmektedir. Bunlar, lazer ışınının termal etki göstermeden ilerleyip dokuyu terkettiği 'geçme' (transmission), ışığın doku içinde molekülden moleküle sekerek dağılıp geniş bir hacme yayıldığı ve termal hasarın en az olduğu 'yayılma' (scattering), ışığın doku yüzeyinden sekerek dağıldığı 'yansıma' (reflection) ve bir miktar dağıldıktan sonra doku tarafından soğrulduğu 'soğurulma' (absorption)'dır. Yansıma gerçekleştiğinde dokuya istenilen miktarda enerji iletilmez. Yansıma mine dokusunda dentin ve diş etinden daha fazla meydana gelmektedir. Soğurulma diğer üç etkiden farklı olarak dokuda biyolojik değişiklikler oluşturabilmektedir. Soğrulan ışık dokuda ani ısı oluşumu olarak kabul edilen fototermal etkiye neden olmaktadır. Dokuda meydana gelen soğrulmanın miktarı hedef dokunun yoğunluğu, pigmentasyonu, kan dolaşımı, mineral ve su miktarı gibi özelliklerinden ve lazerin dalga boyundan etkilenmektedir (211, 217-220).



Şekil 2. Lazer ışınının doku ile etkileşimi (221).

Lazer ışınlarının doku tarafından emilim miktarını ve kullanım alanlarını belirleyen iki önemli faktör dalga boyu ve dalga şeklidir. Dalga boyu emilimi belirleyen asıl özelliktir. Dokuya bağlı olarak lazerler derin veya sığ penetrasyon özelliğine sahip olabilirler. Sığ penetrasyon özelliği gösteren lazerler dokuda yalnızca yüzeysel etki oluşturabilirler. Lazer ışınının dokular üzerinde farklı etkiler oluşturabilen iki dalga şekli vardır. Devamlı dalga şekline sahip lazerler dokuya kesintisiz olarak yüksek miktarda, düşük ve orta yoğunluklu enerji iletir. Atımlı ya da eşikli dalga şekline sahip lazerler ise dokuya kesintili atımlar halinde küçük miktarlarda, yüksek yoğunlukta enerji verir (217, 218).

Lazerin biyolojik dokulara uygulanmasıyla fotobiyolojik etkiler meydana gelir. Lazer ışını doku üzerinde gösterdiği fotokimyasal, fototermal ve fotomekanik-fotoelektrik etkilerle işlev görmektedir (222). Fotokimyasal etki lazer ışınının hedef dokunun biyokimyasal ve moleküler yapısı üzerinde herhangi bir termal etki oluşturmadan meydana getirdiği değişikliklerdir. Yüksek foton enerjisi etkisi ile molekül bağlarının çözülmesi veya kimyasal reaksiyonların tetiklenmesi söz konusu olabilir (219). Lazer enerjisinin termal etkiye dönüşerek dokuda ısınma meydana getirmesi lazerin fototermal etkisidir. Klinik olarak dokunun fotoablasyonu ya da buharlaşma ile uzaklaştırılması, doku sıvılarının aşırı ısınması, protein denatürasyonu, koagülasyon ve hemostaz gibi etkiler oluşturur (211). Fotomekanik ve fotoelektrik etki, dokuya uygulanan çok yüksek enerjili ve kısa süreli lazer ışının termal etki oluşturmadan kinetik enerjiye dönüşmesiyle oluşur (223).

Lazerin enerjisinin asıl etkisi fototermal etkidir. Lazer enerjisinin doku üzerindeki bu termal etkisi, ısı artışının derecesine ve interstisyel ve intersellüler sıvının reaksiyonuna bağlıdır. İlk olarak doku sıcaklığının normalin üzerine çıktığı ancak dokunun tahrip olmadığı hipertermi meydana gelir. 60 °C'nin üstündeki sıcaklıklarda altta yatan dokuda buharlaşma olmadan proteinler denatüre olur ve doku beyazlaşır. 70 ila 80 °C sıcaklıkta yumuşak doku kenarlarında kaynaşma gerçekleşebilir. 100 °C'de ablasyon olarak da adlandırılan hedef dokunun içerisindeki suyun buharlaşması meydana gelir. Yüksek su içeriğine sahip yumuşak dokularda insizyon bu sıcaklıkta başlar. Dış sert dokudaki apatit kristalleri ve diğer mineraller bu sıcaklıkta ablasyona uğramaz, ancak su bileşeni buharlaşır. Sıcaklık 200 °C'ye yükseldiğinde dehidrate olmuş doku havanın varlığında yanar. Son ürün olan karbon tüm dalga boylarını absorbe eder. Lazer enerjisi uygulanmaya devam ederse yüzeydeki karbonize katman gelen ışını emer ve normal doku ablasyonunu önler. Bu da ikinci bir termal travmaya neden olur (211).

Tablo 1. Lazer ışınının doku üzerindeki termal etkileri (211).

Doku Isısı (°C)	Gözlenen Etki
35-70	Hipertermi, bakteriyel inaktivasyon
> 60	Koagülasyon, protein denatürasyonu
70-90	Buharlaşma ile yumuşak dokuda madde kaybı
100-150	Buharlaşma
>200	Karbonizasyon, yanma

Diş yapıları ağırlıkça farklı miktarlarda su içeriğine sahiptir. En düşükten en yükseğe doğru su içerikleri mine (%2 - %3), dentin, kemik, diş taşı, çürük ve yumuşak doku (yaklaşık %70) olarak sıralanabilir. Hidroksiapatit, diş sert dokularının başlıca kristal bileşenidir ve dalga boyuna bağlı olarak geniş bir emilim aralığına sahiptir. Genel olarak, daha kısa dalga boyları (yaklaşık 500-1000 nm arası) pigmentli doku ve kan komponentleri tarafından kolaylıkla emilir. Argon, hemoglobin tarafından oldukça zayıflatılır. Diyet ve Nd:YAG (neodymium doped: yttrium-aluminum-garnet) lazer, melanin için yüksek afinite gösterir ancak hemoglobin ile daha az etkileşime sahiptir. Daha uzun dalga boyuna sahip lazer ışınları su ve hidroksiapatit ile daha uyumludur. Su için en yüksek absorpsiyonun görüldüğü dalga boyu, Er:YAG lazerin dalga boyu olan 3000 nm'den biraz düşüktür. Erbiyum lazer aynı zamanda hidroksiapatit tarafından iyi emilir. 10.600 nm'de karbondioksit (CO₂) ve su tarafından iyi emilir ve diş yapısına en büyük afiniteye sahiptir (211).

Lazer ile doku arasındaki etkileşim farklı dalga boylarındaki ışığın farklı dokular üzerinde oluşturduğu değişikliklere bağlıdır. Bu değişiklikler öncelikle dokuların farklı absorpsiyon kabiliyeti ile ilişkilidir. Diş sert dokularının absorpsiyon kabiliyetini mine ve dentinin içerdiği hidroksiapatit ve su miktarı belirler (223). Bu sebeple lazer kullanım parametrelerini seçerken hem çocuklarda hem de yetişkinlerde sağlıklı mine ve dentinin farklı su içeriğini, süt ve kalıcı dişlerin farklı bileşimini dikkate almak önemlidir (213).

2.4.1.5.2. Erbiyum Lazer

Erbium lazerler, Er,Cr:YSGG (erbium, chromium: yttrium scandium gallium garnet) lazer ve Er:YAG lazer olarak 2 çeşittir. Erbiyum lazerler, hidroksiapatite yüksek afinite ve suya yüksek absorpsiyon gösterir. Su tarafından en iyi absorbe edilen lazerdir. Suya absorpsiyon katsayısı CO₂ ve Nd:YAG lazerden çok daha fazladır. Er:YAG lazerlerin dalga boyu 2940 nm'dir (224).

FDA, 1997 yılında çürüğün kaldırılması ve kavitenin preperasyonu gibi sert doku tedavilerinde, 1999'da yumuşak doku cerrahisinde ve 2004'te kemik cerrahisinde Er:YAG lazerin kullanımını onaylamıştır (221).

Erbium ailesine ait lazerlerle sert dokuların ablasyonu, dokuya aktarılan lazer enerjisi sebebiyle hızla gerçekleşen termal ve termomekanik etkilere dayanır. Erbiyum lazerlerin sert dokular üzerindeki ilk etki mekanizması dokulardaki su molekülleri üzerinde oluşturdukları termal etkidir. Enerji su tarafından emildiğinde, ısıya dönüşerek aşırı ısınmaya ve buharlaşmaya neden olur. Artan buhar basıncı, sert dokunun kendi içinde genişlemeye neden olarak dokuda mikro patlamalara neden olur (225, 226). Dokular arası bağları çözen bu patlamalarla ablasyon gerçekleşmektedir (211).

Er:YAG lazerler tüm biyolojik dokular tarafından iyi absorbe edilirler. Hem suda hem de hidroksiapatitte iyi absorbe edilmeleri nedeniyle diğer lazer sistemlerine göre diş preparasyonu için daha uygundur ve geleneksel aletlerle kıyaslanabilecek kadar etkilidirler (227). Uygulama sırasında meydana gelebilecek ısıyı azaltmak ve bitişik dokuya termal hasarı önlemek için tüm erbiyum lazerlerin bir su spreyi ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Bu şekilde erbiyum lazerlerle tedavi edilen dişlerde pulpa sıcaklığının geri dönüşümsüz pulpitis'e neden olabilecek seviyeye yükselmediği gösterilmiştir (224).

Er:YAG lazer kullanımı ile hedef ve çevre dokularda minimal ısınma meydana gelir, skar oluşması önlenir, koagülasyon nekrozu azalır, kollagen büzülmesi oluşturulur, yara iyileşmesi hızlanır ve anestezi ihtiyacı azalır. Ek olarak, çürük materyal kesilirken sağlam diş yapısı daha iyi korunabilir (228), Diş çürüklerindeki artan su içeriği, lazerin yalnızca hastalıklı doku ile etkileşime girmesine izin verir (229, 230). Sağlıklı mine yüzeyi, lazer enerjisi ile etkileşime girdiğinde restoratif materyalin adezyonunun artması için modifiye edilebilir (231). Bu lazerler içeriğinde su bulunmayan amalgam, porselen veya diğer metallerin kesilmesi, sökülmesi için uygun değildir. Bununla birlikte, Er:YAG lazerlerin değerli metal ve kaynaşmış porselen ile etkileşime girmemesi, hekimin bu restorasyonlara komşu bölgelerde mevcut çürükleri restorasyona herhangi bir zarar vermeden kaldırmasına olanak sağlar. Kompozit dolguları sökmek için kullanılabilir. Kontrendikasyonu, dişlerin belirli bir geometrik şekilde aşındırılması gereken inley ya da kron-köprü preparasyonları gibi durumlardır. Çürük kaldırma, mine ve dentinde kavite hazırlanması, sert ve yumuşak doku cerrahisi, periodontal tedavi, mine veya dentinin pürüzlendirilmesi, çürüğe direncin artırılması, dentin aşırı duyarlılığının giderilmesi, organik içerikli restorasyonların uzaklaştırılması, kavite ve kök kanalı sterilizasyonu, kök kanalının şekillendirilmesi, pulpa kaplamasında kullanılmaktadırlar (227).

2.4.1.5.3. Lazerlerin Çürük Önleyici Etkileri

Özellikle yüksek çürük riskli bireylerde, diş çürüklerini önlemeye yönelik alternatif yöntemler aramaya ya da mevcut önleyici yöntemlerin geliştirilmesine hala ihtiyaç vardır. Topikal flor uygulamalarının çürük önleyici etkisi ağız boşluğunda sürekli varlığına ve dolayısıyla hastanın ağız hijyen alışkanlıklarına bağlıdır (232). Yüksek çürük riski olan çocuklar için, hastanın uyumuna daha az bağımlı önleyici tedavilerin daha etkili olacağı düşünülmektedir. Özellikle çocuklarda çürüğün önlenmesinde lazer kullanımı iyi bir alternatif olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle lazerler, geleneksel koruyucu tedavi yöntemlerine ek olarak önerilmiştir (233). Lazer kullanımı etkili koruyucu önlemlerden biri olma potansiyeline sahiptir ve florun bir alternatifi olarak değerlendirilmektedir (234).

Lazer ışınlamasının koruyucu diş hekimliğinde çürüklere karşı mine yüzey direnci artırdığı 1980'li yıllardan itibaren düşünülmektedir. 2940 nm, 2780 nm, 9300 nm, 9600 nm ve 10600 nm dalga boylarına sahip lazer ışınları minenin aside karşı direncini artırmak ve

yüzey özelliklerini iyileştirmek üzere mikrosertlik analizi veya mine çözünürlük analizleri gibi yöntemlerle test edilmiştir (213, 235-237). Lazer uygulamalarının minenin asit karşısında direncini artırabildiği ve flor ile birlikte kullanıldığında mine çözünürlüğünün azalmasına katkı sağladığı doğrulanmıştır (238).

Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre, çeşitli lazer tipleri kullanılarak yapılan tedavilerin mine yüzey demineralizasyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak lazerin çürük önleyici etkisini nasıl sağladığıyla ilgili pek çok teori ortaya atılmış olsa da etki mekanizması henüz netleşmemiştir (234).

İlk olarak lazer uygulamasının mine geçirgenliğini azalttığı düşünülmüştür (239). Ancak Borggreven ve ark. (239), lazer uygulamanın tam tersi şekilde geçirgenliği artırdığını bulmuşlar ve minenin organik komponentlerinin ve karbon içeriğinin azaltılması gibi kimyasal bir değişim sonucu minenin asit direncinin artırılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar, erime ve füzyon ile mine geçirgenliğinin azalması ve minenin yeniden kristalizasyonu ile mine yüzeyinin örtülmesinin çürük önleyici etkisi olduğunu belirtmiştir (240, 241). Erimiş mine yüzeyinin analiz edildiği bir çalışmada, lazer uygulamasından sonra minenin az çözünür bir molekül olan tetrakalsiyum fosfat içerdiği ve karbonat miktarının azaldığı gösterilmiştir (242). Lazer uygulaması ile elde edilen erimenin sınırlı olduğu ve homojen bir dağılıma sahip olmadığı belirtilmektedir (243).

Minenin demineralizasyonunu azaltan asıl sebep olarak, lazer uygulamasını takiben meydana gelen ısısal değişimin asit fosfatın pirofosfata dönüşümünü indüklemesi ve kolay çözünebilir bir mineral olan karbonatın hidroksiapatitten ayrılması gösterilmiştir. Karbonun apatit yapıdan ayrılması 100 °C sıcaklıkta başlar ve 800 °C’ de maksimum düzeye ulaşır (244).

Mine yapısındaki organik matriks, diffüzyon yolunu kontrol etmek için önemli bir potansiyele sahiptir ve demineralizasyonun önlenmesinde önemlidir (234). Liu ve Hsu (245), Er-YAG lazer kullanarak yaptıkları bir çalışmada lazer uygulamasının minenin karbonat içeriğini azaltması ve organik yapıyı modifiye etmesi sayesinde çürük önleyici etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmada organik matriks bant yoğunluğunun yaklaşık %30 azaldığı gözlemlenmiştir.

Lazer ışınlaması sonrasında, sağlıklı mine dokusunda çözünmenin başladığı kritik pH’ın, 5,5’tan 4,8’e düştüğü gözlenmiştir. Bu lazer ışınına maruz kalmış minede çözünmenin başlayabilmesi için gerekli asit miktarının beş kat artması anlamına gelmektedir (246, 247).

Çok sayıda araştırmacı, lazer uygulamalarının diş minesinin çözünmeye karşı direncini ve mikrosertliği artırdığını, çürük oluşumunu ve ilerlemesini azalttığını in vitro ve in vivo çalışmalarda göstermiştir (104). Subablatif CO₂ ve erbium ailesi lazer uygulamaları, daimi, genç ve sağlıklı dişlerin asit direncini artırmada ve çürüğü önlemede etkili bir yöntem olarak görülmektedir (237, 248).

2.4.1.5.4. Lazerin Remineralizasyon Ajanları ile Birlikte Kullanımı

Mine yüzeyinin çürük direnci, lazer tedavisi ile ortaya çıkan artan flor alımı ile daha da artırılabilir. Dişin mineral içeriğinde artan flor varlığı, asit atakları karşısında çözünabilirliği daha fazla olan oktakalsiyumfosfat (OCP), dikalsiyumfosfat dihidrat (DCPD) ve trikalsiyum fosfat gibi bileşiklerin, çözünürlüğü daha az olan florapatite dönüşümünü sağlayabilir (104).

Yapılan bir çalışmada sonuçlar, flor verniği, diyot lazer ve bunların kombinasyonunun mine mikrosertlik değerinin kaybını azalttığını ve süt dişlerinin mine demineralizasyonunu potansiyel olarak önlediğini göstermektedir. Bununla birlikte, lazer ve flor kombinasyonunun flordan daha etkili olmadığı bulunmuştur (249).

Ana ve ark. (250), yaptıkları çalışmada Er,Cr:YSGG lazer ve APF tedavisinin kombine kullanımının, tek başına uygulamalarla beraber mine demineralizasyonunu azalttığını ancak birbirlerinden daha etkili olmadıklarını göstermiş, bununla beraber lazer uygulamasının diş minesini üzerinde CaF₂ oluşumunu ve tutulmasını artırdığını belirtmiştir.

Süt dişleri üzerinde yapılan bir çalışmada Nd:YAG lazer ile CPP-ACP'nin kombine kullanımının sonucunda mine yüzeyinde kalsiyum ve fosfat oranının bu ajanlar tek başına kullanıldığında olduğundan önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür (27).

Azevedo ve ark. (251), mine demineralizasyonunu önlemek için flor jel / vernik ile kombine edilmiş veya tek başına uygulanan Nd: YAG lazer'in flordan daha etkili olmadığını belirtmiştir.

Nair ve ark. (28) tarafından yapılan CPP-ACP, CPP-ACFP ve Er:YAG lazerin kombine kullanımlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, CPP-ACFP'nin Er: YAG lazer ile kombinasyonu mine demineralizasyonunu azaltmada diğer gruplara göre daha etkili bulunmuştur.

2020 yılında yapılan Er:YAG lazer ve çeşitli remineralizasyon ajanlarının (sodyum florür, trikalsiyum fosfat, titanyumtetraflorür, CPP-ACP, CPP-ACFP) kombine ve tek başına uygulamalarının değerlendirildiği bir çalışmada, tüm ajanların lazer ile birlikte uygulandığı gruplarda mikrosertlik değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (252).

2.5. Minede Oluşan Demineralizasyon ve Remineralizasyonu Değerlendirme Yöntemleri

İn vitro çalışmalarda remineralize edici ajanların remineralizasyon etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla, diş yapılarında ve lezyon derinliklerinde meydana gelen değişiklikleri inceleyen çeşitli analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden sıklıkla tercih edilenler aşağıda özetlenmiştir.

2.5.1. Polarize Işık Mikroskobu

Titreşimleri tek bir doğrultuda olan ışık dalgalarına polarize ışık adı verilmektedir. Polarize mikroskop, ışığın kutuplaşmasından yararlanarak yapılan mikroskoptur. Demineralizasyon derinliği ölçümünde sıklıkla kullanılmaktadır (253). Bu yöntemde lezyon derinliği ve çürük tabakanın boyutu ölçülebilir ancak lezyonun mineral yoğunluğuna dair bilgi edinmek mümkün değildir (254). Örneklerden 100-150 µm kesitler alındıktan sonra deiyonize su ile yüzey ıslatılır ve her mine kesitinin lezyonları standart Kodak Ektachrome ASA 100 film kullanılarak 10x büyütmede gözlenir. Lezyon derinlik ve alan ölçümleri, otomatik olarak Adobe Photoshop 6.0 programı kullanılarak ve üç noktadan alınan ölçümlerin ortalaması hesaplanarak saptanır. Görüntülerin analizleri daha sonra bilgisayar programı aracılığıyla yapılır (255, 256).

2.5.2. Floresan Sistemler (DIAGNOdent, QLF)

Dental sert dokularının demineralizasyonu sırasında mine ve dentinde otofloresan kaybı meydana gelir. Mine dokusunun optik özellikleri minede gerçekleşen mineral kaybına bağlı

olarak değişiklik gösterir. Mineral kaybına uğramış minede ışık saçılımı daha fazla olur ve floresans miktarında azalma gözlenir. Bugüne kadar yapılan in vivo ve in vitro pek çok çalışmada, minedeki mineral kaybının miktarı ile gözlenen floresan arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir (257-260). Hibst ve Paulus (261), floresansın esas olarak kristalin parçalanmadan ziyade bakteriyel metabolitlerden kaynakladığını bildirmiştir.

Dental sert dokularda meydana gelen mineral kaybı ile gözlenen floresan arasındaki ilişkiden yararlanarak klinik uygulamaları en yaygın sistemler DIAGNOdent (KaVo Dental Corporation, Biberach, Almanya) ve QLF'tir (Inspector Research Systems, bv, Hollanda) (262).

DIAGNOdent (diyetli lazer floresans), dişin organik ve inorganik yapısı tarafından absorbe edilen ve floresan olarak geri gönderilen 655 nm dalga boyunda lazer ışığı üretir. Bu sistemde, çürük lezyonu içerisinde, bakteri metabolizması sonucu açığa çıkan porfirinlere bağlı olarak artan floresan tutulumu ölçülmektedir (263).

DIAGNOdent; erken dönemdeki çürük lezyonlarını kısa sürede ve girişimsel işlemler gerektirmeden belirleyebilen, yüksek hassasiyette, dişin mineral içeriğindeki değişimleri kantitatif ölçüm ile tespit edebilen, kullanımı kolay ve çok sayıda gözlemci tarafından tekrarlanabilme özelliğine sahip yeni bir çürük tanı cihazıdır. Lussi ve ark. (264), yaptıkları çalışmada 0-13 arası değerlerin çürük lezyonu bulunmayan mineyi, 14-20 arası değerlerin mine çürüğünü ve 20'den büyük değerlerin dentin çürüğünü gösterdiğini belirlemişlerdir.

QLF (kantitatif ışık etkili floresans), lazer floresans sisteminin, lazer yerine ışık kullanılan şeklidir. Işığın dağıtılması, saçılması olayının mineral kaybıyla ilişkisine dayanarak, çürük lezyonunun ölçümünde kullanılır. Diş yapısında bulunan floresans, demineralizasyon ile azalır. QLF ile görülen çürük lezyonu floresansı, diş sağlam dokularında ölçülen değerlerden daha düşüktür. Bu sebeple demineralize sahalar QLF ile izlendiğinde karanlık bölgeler olarak gözlenir (262). QLF sayesinde eş zamanlı olarak floresans görüntüler kaydedilip bilgisayarda arşivlenebilmektedir. Farklı zamanlarda lezyonun boyutundaki mineral içeriğindeki değişikleri de saptayabilmektedir. Bilgisayar ortamı ve kantitatif analiz araçları sayesinde floresans kaybı, mineral kaybı, lezyon genişliği gibi parametreler belirlenebilmektedir (262).

2.5.3. Mikrosertlik Ölçümü

Mikrosertik ölçümü, sert dokuların mineral içeriğini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan başarılı bir yöntemdir. Mikrosertlik ölçme cihazı, cisimlerin yüzeylerine elmas bir uç ile belirli bir sürede belirli bir ağırlığın uygulanmasıyla yüzeyler üzerinde izlerin oluşturulması ve bu izlerin derinliklerinin değerlendirilmesi ile cismin sertlik değerinin belirlenmesini prensibine dayanan bir cihazdır (265). Cihazın ucuna takılı olan elmas uçlu iğne, sertliği ölçülecek cismin içine belirli oranda kuvvet uygulayarak gömülür ve elmas ucun cismin farklı bölgelerinden elde ettiği penetrasyon derinlikleri ölçülür (265). Bu amaçla kullanılan ölçüm uçları, eşkenar dörtgen şeklindeki “Vickers” elmas ucu veya paralel kenar şeklindeki “Knoop” ucudur (266).

Minede oluşan demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan mikrosertlik yöntemi, mineral kaybı ya da kazancını dolaylı olarak gösterir. Yüzeye kuvvet uygulanmasından sonra, yüzeyde oluşan çukurcuğun uzunluk değerleri artmışsa bu durum mineral kaybını, uzunluk değerleri azalmışsa bu durum mineral kazanımını gösterir. Mikrosertlik tayininde çukurcukta oluşan değerler ile mineral içeriği arasındaki ilişki kalitatifdir (254).

Mikrosertlik ölçümleri ile minede mineral miktarının kalitatif olarak hesaplanması ve elde edilen veriler ışığında demineralizasyon ve remineralizasyonun belirlenmesi sağlanır. Bu yöntemle; mine yüzeyinde yalnızca 25 µm derinliğe kadar ölçüm yapılabilmesi ve dentinde hassas sonuç alınamaması nedeniyle mineral değişiminin belirlenememesi dezavantaj olarak belirtilmektedir (267).

2.5.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM, cisimlerin yüzeyini incelemek üzere geliştirilen ve örnekleri üç boyutlu inceleme imkanı sağlayan bir elektron mikroskobudur. Uygun bir saptırıcı düzenek aracılığıyla gönderilen bir elektron demeti incelenecek yüzeyi sürekli olarak tarar. Yüzeye çarpan elektronlar ikincil elektronların fırlamasına neden olur ve bu ikincil elektronlar, elektronların çarpmasıyla kısa süreli ani ışık parlamaları oluşturan kristale gönderilir. Kristalde ortaya

ıkan parlamalar bir lamba aracılığıyla elektrik sinyaline dönüştürülür ve başka bir lambanın ekranında yüzeyin yapısını gösteren bir görüntü elde edilir (268).

SEM, diş hekimliği alanındaki araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir cihazdır ve ayırım gücü, odak derinliği, görüntü ve analizi birleştirme gibi özellikleri yöntemin avantajlarındandır. Bununla birlikte bu mikroskobun mikro işlemci ve bilgisayarla birlikte kullanılabiliyor olması cihazın kullanımını kolaylaştırmıştır. Diğer yöntemlerle çok uzun süren ayrıntılı veri toplama ve toplanan veri üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmeler, bu yöntemle kısa bir zamanda ve otomatik olarak yapılabilmektedir. Böylece incelenen numunelerin yüzey özellikleri daha ayrıntılı ve daha kesin olarak görüntülenebilmektedir (269-271).

SEM tekniklerinin kullanılması, görüntülerde mkemmek alan derinliği sağlar ve yüzey morfolojisindeki değişim çok iyi incelenir (272). SEM ile yapılan yüzey analizinin çürük benzeri lezyonların değerlendirilmesinde güçlü bir metot olduğu belirtilmiştir (268). Bu yöntem ile mine prizmalarının görüntüsü niteliksel olarak değerlendirilir. Çözünmüş minerallerin mine yüzeyini kaplaması durumunda ise, minenin prizmatik yapısı izlenemeyebilir (266).

2.5.5. Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (EDX)

EDX, SEM ile bağlantılı olarak, elementin atomik yapısının analizi amacıyla kullanılmaktadır. Bu sistemle SEM ile yapısal analiz yapılırken, EDX de element analizi yapılmasını sağlar. rnek zerine X ışını gönderilmesi ve geri emilen X ışını karakteristiklerinin ölçümü yoluyla materyallerin nicel ve nitel element analizi yapılmaktadır (273).

Kantitatif X ışını analizi uygulamaları mineralizasyon süreçlerinin incelenmesi için güçlü bir araçtır. Bu yöntem, doğrudan numuneye gönderilen odaklanmış bir elektron ışını aracılığıyla morfolojik alanların mineral analizini sağlama avantajına sahiptir. Böylece nispeten dar bir alan içinde dokuların mineral bileşimini incelemek mümkündür (274). Mine rneklerinin kalsiyum, fosfat ve flor içerikleri tüm mineral içeriğine göre oransal olarak değerlendirilebilir (275).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın amacı farklı remineralizasyon ajanlarının ve lazer kullanımının yapay çürük lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkilerini değerlendirmektir. Bu amaçla yapay çürük lezyonu oluşturulan çekilmiş insan daimi dişlerinde flor, CPP-ACP, arjinin ve teobramin içerikli remineralizasyon ajanlarının tek başına ve lazer ile birlikte uygulanmasının remineralizasyon üzerine etkilerinin, mikrosertlik ölçümü ile incelenip SEM görüntülerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uyularak Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 21.10.2020 tarihli (Karar No:02) onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda istatistiksel olarak yapılan güç analizine göre, 10 örneklem grubu için G*Power 3.1.9.2 programında etki büyüklüğü 0,47, testin gücü 0,95 ve güven düzeyi 0.05 olacak şekilde hesaplanarak toplam örneklem hacminin 120 olması öngörülmüştür. Her gruba SEM analizi için 1 örnek eklenmiş, her grupta 13 örnek olacak şekilde toplam 130 örnek çalışmada kullanılmıştır. Ek olarak 1 örnek sağlam mine yüzeyinin SEM incelemesi için hazırlanmıştır.

3.1. Dişlerin Toplanması, Temizlenmesi ve Saklanması

Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran 12-18 yaş aralığındaki hastalara ait ve ortodontik sebeplerle çekim endikasyonu konulmuş 66 adet premolar diş çalışmaya dahil edilmiştir. Çekimi yapılan dişler üzerindeki yumuşak doku artıkları bir kretuar yardımıyla uzaklaştırılmış, dişler mikromotor ve fırça kullanılarak temizlenmiştir. Temizlenen dişler stereomikroskop (Olympus BX43, Olympus Co, Tokyo, Japonya) altında x30 büyütmede incelenmiş ve çürük, çatlak veya herhangi bir gelişimsel defekt veya restorasyon bulunmayan dişler seçilmiştir. Dişlerin mine yüzeylerinin standardize edilebilmesi için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda bulunan lazer floresans cihazı (Diagnodent PEN®, KaVo, Zürih) ile ölçüm yapılmış ve üretici firma tarafından belirlenen Ölçüm sonucunda sağlam skoru (0-13)

alan dişler çalışmaya dahil edilmiştir. Dişler, %0,1 timol içeren distile su içerisinde buzdolabında (+4 °C) bir hafta bekletilerek dezenfekte edilmiştir (Resim 1). Deney başlayana kadar distile su içerisinde kapalı kaplarda oda sıcaklığında (22-24 °C) saklanmıştır.



Resim 1. Dişlerin timol solüsyonunda bekletilmesi.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Bukkal ve lingual/palatinal yüzeyleri kullanılacak dişler, kronları açıkta kalacak şekilde akrilik içerisine gömülmüştür. ModDental hassas kesme cihazı (ModDental, Ankara, Türkiye) kullanılarak bir dişten 2 mine bloğu elde edilecek şekilde mesio-distal yönde, su soğutması altında kesim yapılmıştır (Resim 2).



Resim 2. ModDental kesme cihazı (ModDental, Ankara, Türkiye) ve dişlerin kesim öncesi cihaza yerleştirilmesi.

Elde edilen mine blokları, mine yüzeyi açıkta kalacak şekilde 14 mm çapındaki plastik kalıplara dökülen akril içerisine yerleştirilmiştir. Bu amaçla, self cure/soğuk akril likidi ve akril tozu (IMICRYL Diş Malzemeleri San. ve Tic. A.Ş.) kullanılmıştır (Resim 3). Akril sertleştikten sonra kalıplardan çıkartılmıştır. Örnekler 300, 600 ve 1200 zımpara kağıdıyla zımparalanıp düz ve pürüzsüz bir yüzey elde edilmiştir. Ardından mine yüzeyi üzerinde 3x3 mm'lik kare bir alan açıkta bırakılarak geri kalan yüzeyler 2 kat halinde suya dayanıklı tırnak cılası (Nail Enamel, Flormar, Türkiye) ile kaplanmıştır (Resim 4). Örnekler deney başlayana kadar distile su içerisinde bekletilmiştir.



Resim 3. Mine örneklerinin plastik kaplar içerisinde akrile gömülerek hazırlanması.



Resim 4. Örneklerin plastik çerçeve içinde akrile gömüldükten sonra,, zımparalama işleminden sonra ve aside dayanıklı tırnak cilası ile 3x3 mm'lik çalışma alanının belirlenmesinden sonraki görüntüleri.

3.3. Çalışmada Kullanılan Remineralizasyon Ajanları

Araştırmada kullanılan remineralizasyon ajanları, remineralizasyon etken maddeleri ve içerikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmada kullanılan materyaller, etken maddeleri ve içerikleri.

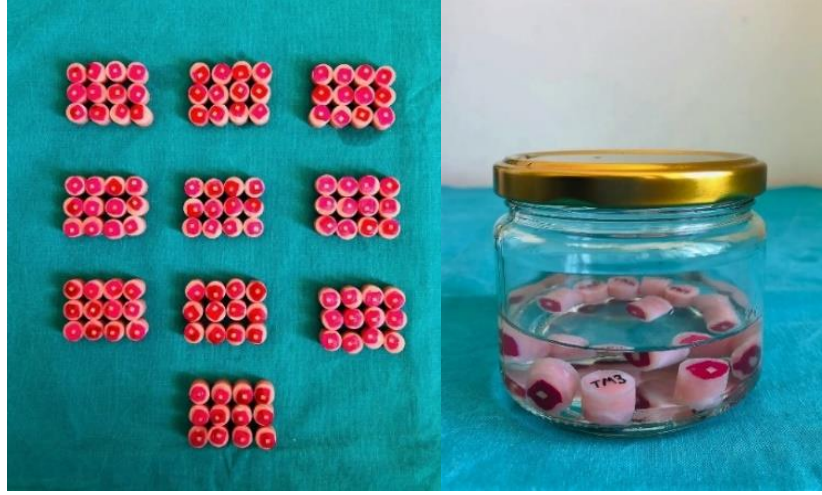
Materyal	Etken madde	İçerik
Flor içerikli diş macunu	1450 ppm NaF	Su, silika hidrat, sorbitol, gliserin, steareth-20, titanyum dioksit, aroma, disodyum fosfat, carrageenan, sodyum, klorit, sodyum florür, sitrik asit, sodyum benzoat, sodium sakkarin, amilo glukozidaz, potasyum tiyosiyanat, glukoz oksidaz, limonen, sodyum bisulfit, lactoperoksidad
CPP-ACP içerikli diş pastası	%10 CPP-ACP	Saf su, gliserol, CPP-ACP, D-sorbitol, CMC-Na, propilen glikol, silikon dioksit, titanyum dioksit, ksilitol, fosforik asit, aroma, çinko oksit, sodyum sakkarin, etil p-hidroksibenzoat, magnezyum oksit, guar sakızı, propil p-hidroksibenzoat, butyl p-hidroksibenzoat
Arjinin içerikli diş macunu	%8 arjinin, 1450 ppm sodyum monoflorofosfat	Arjinin %8, kalsiyum karbonat, su, sorbitol, sodyum lauril sülfat, aroma, sodyum monoflorofosfat, selüloz sakızı, sodyum bikarbonat, tetrasodyum pirofosfat, sodyum sakkarin, benzil alkol, xanthan sakızı, limonen, CI 77891
Teobromin içerikli diş macunu	Teobromin	Theobromin, kalsiyum asetat, sodyum hidrojen fosfat, saf su, silika hidrat, sorbitol, ksilitol, gliserin, xanthan sakızı, sodyum benzoat, titanyum dioksit, stevia ekstresi, sodyum bikarbonat, şekeriz çikolata ve vanilya ekstresi

3.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Hazırlanan 130 adet örnek rastgele olarak, 4 farklı remineralizasyon ajanının uygulandığı 4 grup, lazer ve ardından remineralizasyon ajanlarının uygulandığı 4 grup, yalnızca lazer uygulanan grup ve yapay çürük lezyonu oluşturulduktan sonra herhangi bir işlem uygulanmadan pH siklusuna sokulan kontrol grubu olarak 10 farklı gruba ayrılmıştır (Tablo 3, Resim 5). Her grupta 12 adet mikrosertlik ölçümü yapılacak ve 1 adet SEM taraması yapılacak 13 örnek bulunmaktadır.

Tablo 3. Çalışma grupları.

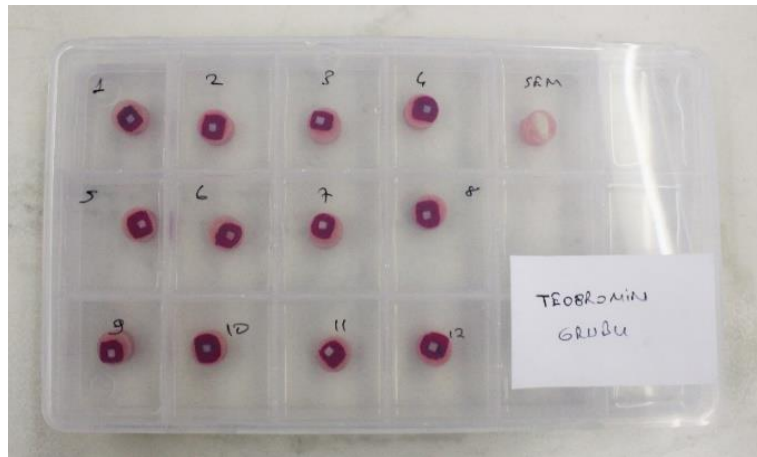
Grup	İçerik ve Uygulama	Gruptaki Örnek Sayısı (Mikrosertlik+SEM)
Grup F (Flor grubu)	1450 ppm NaF içerikli diş macunu	12 + 1
Grup CPP-ACP (CPP-ACP grubu)	%10 CPP-ACP	12 + 1
Grup A (Arjinin grubu)	% 8 Arjinin içerikli diş macunu	12 + 1
Grup T (Teobromin grubu)	Teobromin içerikli diş macunu	12 + 1
Grup LF (Lazer Flor grubu)	Er:YAG lazer uygulaması + 1450 ppm NaF içerikli diş macunu	12 + 1
Grup L-CPP-ACP (Lazer CPP-ACP grubu)	Er:YAG lazer uygulaması + (%10 CPP-ACP)	12 + 1
Grup LA (Lazer Arjinin grubu)	Er:YAG lazer uygulaması + % 8 Arjinin içerikli diş macunu	12 + 1
Grup LT (Lazer Teobramin grubu)	Er:YAG lazer uygulaması+ Teobromin içerikli diş macunu	12 + 1
Grup L (Lazer grubu)	Er:YAG lazer	12 + 1
Grup K (Kontrol grubu)	Yapay çürük lezyonu oluşturulan ve başka bir işlem uygulanmadan pH siklusuna sokulan kontrol grubu	12 + 1



Resim 5. Örneklerin gruplara ayrılması ve distile su içerisinde saklanması

3.5. Örnekler Üzerinde Yapay Çürük Lezyonlarının Oluşturulması

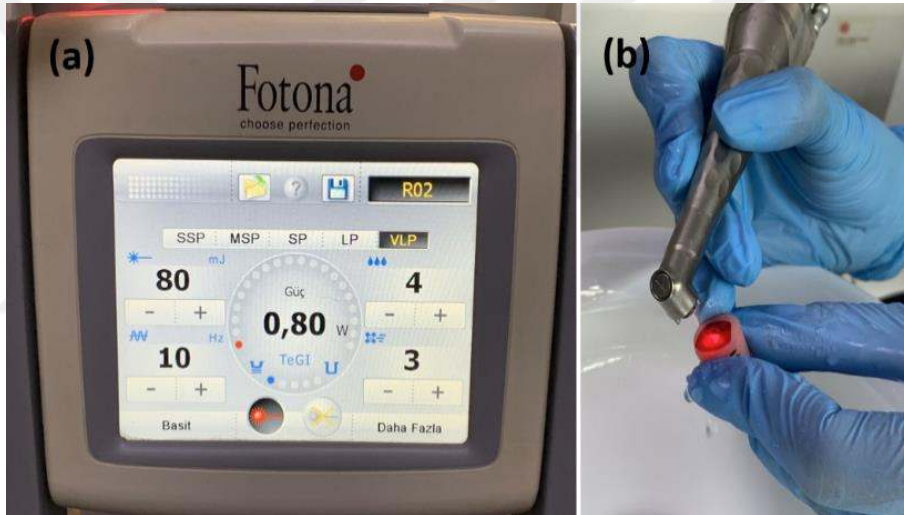
Çalışmada kullanılan solüsyonlar, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Laboratuvarı'nda hazırlanmıştır. Mine üzerinde yapay çürük lezyonlarının oluşturulması için örnekler 37°C' de 96 saat süreyle etüvde, Kumar ve ark. (276)'nın uyguladıkları protokole göre hazırlanan, 2,2 mM CaCl_2 , 2,2 mM KH_2PO_4 , 0,05 M asetik asit içeren ve 1 M KOH ile pH 4,4 olacak şekilde ayarlanan demineralizasyon solüsyonu içerisinde bekletilmiştir (Resim 6). Lezyonların oluşturulmasının ardından ikinci kez örneklerin mikrosertlik değerlerinin ölçümü yapılmıştır.



Resim 6. Demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek örnekler üzerinde yapay çürük lezyonlarının oluşturulması

3.6. Lazer Gruplarına Er:YAG Lazer Uygulanması

Lazer uygulaması için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde bulunan 2,940 nm dalga boyunda Er:YAG lazer (Fidelis AT, Fotona, Ljubljana, Slovenya) kullanılmıştır. Lazer uygulanacak gruplarda, hazırlanan mine yüzeylerindeki 3x3 mm'lik kare alana, safir uçlu el aleti yardımıyla 10 Hertz frekans, 0,8 W güç, 80 mJ atım enerjisi ile enerji yoğunluğu 6,15 J/cm² olacak şekilde 30 sn süreyle su soğutması altında lazer ışınlanması yapılmıştır (216) (Resim 7a). Uygulama sırasında mine yüzeyi non-kontakt mod kullanılarak, yüzeyi sağdan sola süpürür tarzda hareket ettirilerek taranmıştır (Resim 7b). Uygulayıcı tarafından maske ve koruyucu gözlük kullanılmıştır.



Resim 7. Mine örneklerine lazer uygulaması, (a): Lazer cihazı (Fidelis AT, Fotona, Ljubljana, Slovenya) ve kullanılan parametreler, (b): Mine yüzeylerine lazer ışını uygulanması.

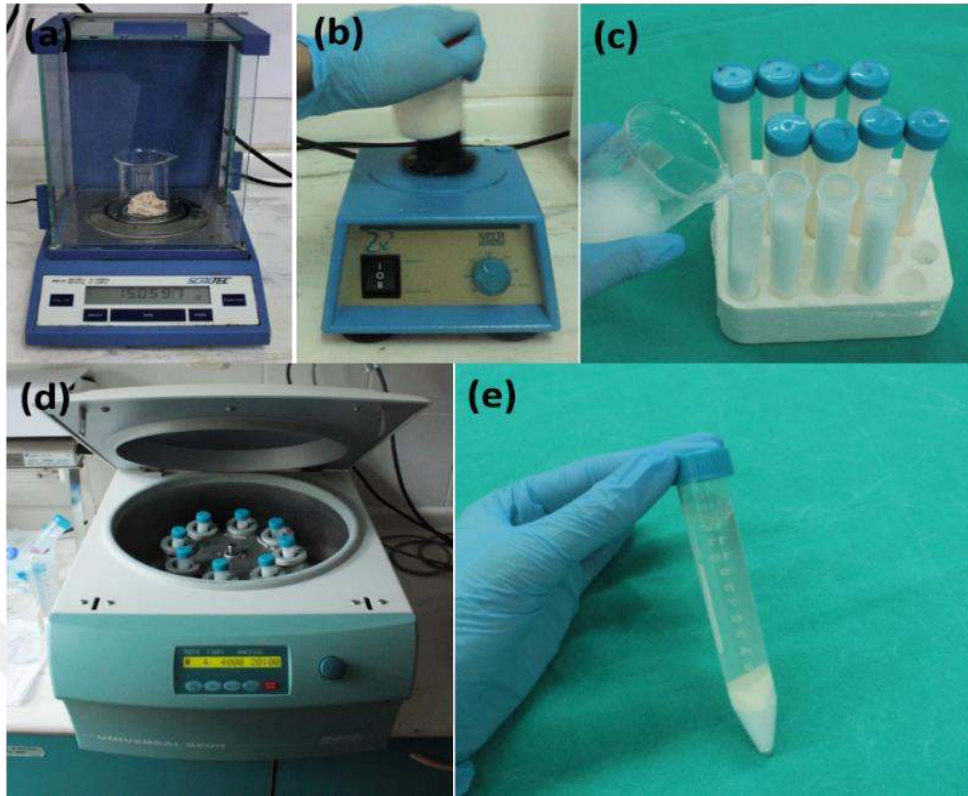
3.7. pH Siklusu ve Remineralizasyon Ajanlarının Uygulanması

Araştırmada ağız ortamındaki gün boyu gerçekleşen pH değişikliklerini taklit etmek amacıyla Kumar ve ark. (276)'nın kullandığı formüle göre demineralizasyon solüsyonu (2,2 mM CaCl₂ 2,2 mM KH₂PO₄, 0,05 asetik asit içeren ve 1 M KOH ile pH 4,4 olacak şekilde ayarlanmış) ve remineralizasyon solüsyonu (1,5 mM CaCl₂, 0,9 mM NaH₂PO₄ içeren ve 0,15 M KCl ile pH 7,0 olacak şekilde ayarlanmış) kullanılmıştır (Resim 8). Solüsyonlar bir saturasyon oluşması ihtimaline karşın 3 günde bir yenilenmiştir.



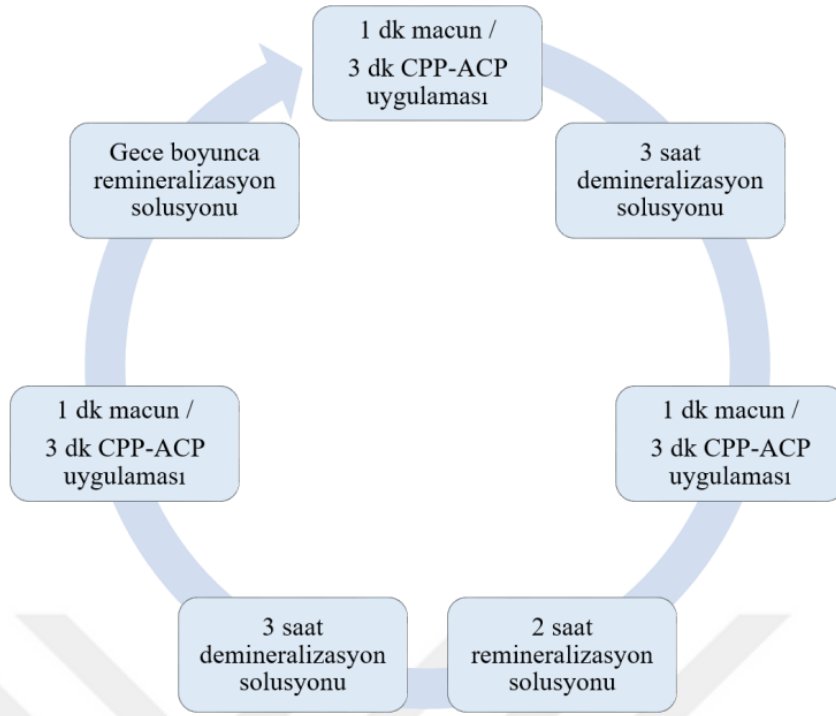
Resim 8. Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının hazırlanmasında kullanılan materyaller ve hazırlanan solüsyonlar.

Araştırma gruplarında kullanılacak diş macunu solüsyonlarını hazırlamak için, 15 gr diş macunu hassas terazide (Scaltec SBC 31, Heiligenstadt, Almanya) tartılmış (Resim 9a), 45 ml distile su ile vortex karıştırıcıda (Vortex Velp Scientifica Zx3, Milano, İtalya) karıştırılmıştır (Resim 9b). Ardından santrifüj cihazında (Hettich Universal 320R, Tuttlingen, Almanya) 4000 rpm’de 20 dk santrifüj işlemi uygulanmıştır (Resim 9d) (277).

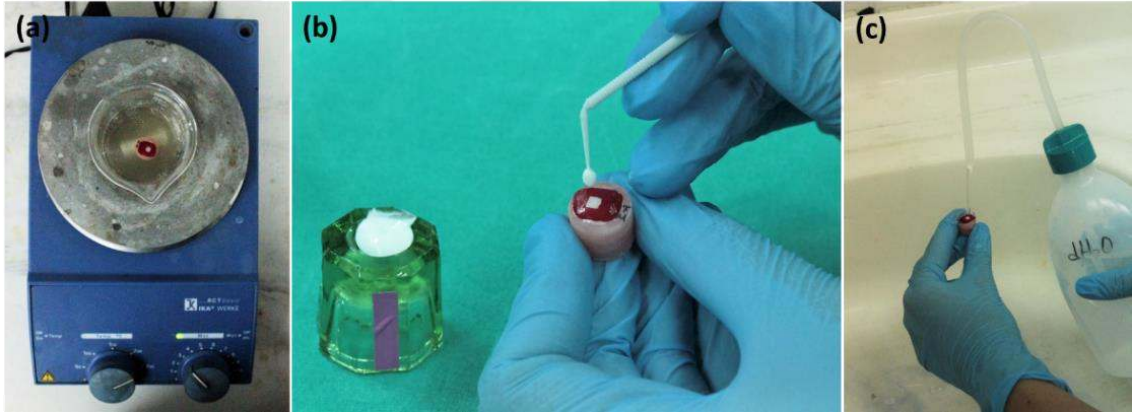


Resim 9. Diş macunu solüsyonlarının hazırlanması, (a): Diş macunlarının hassas terazide (Scaltec SBC 31, Heiligenstadt, Almanya) tartılması, (b): Vorteks karıştırıcıda (Vortex Velp Scientifica Zx3, Milano, italya) karıştırılması, (c): Solüsyonların falkon tüplere doldurulması, (d): Solüsyonların santrifüj cihazında (Hettich Universal 320R, Tuttlingen, Almanya) santrifüje edilmesi, (e): Santrifüje edilen diş macunu solüsyonlarının görüntüsü.

Daha sonra mine örneklerine ten Cate ve ark. ile Thaveesangpanich ve ark. pH siklus protokolüne göre 10 gün boyunca diş macunu solüsyonları uygulanmıştır (255, 278) (Resim 10). Uygulama, solüsyonların devamlı karışması için manyetik karıştırıcıda (IKA RCT basic IKAMAG™, Almanya) küçük mıknatıslar yardımıyla yapılmıştır (Resim 10a). CPP-ACP gruplarındaki örnekler CPP-ACP uygulaması üretici firmanın talimatlarına uyularak doğrudan mine yüzeyine yapılmıştır (276) (Resim 10b). Her aşamada örnekler distile su ile yıkanmıştır (Şekil 10c).



Şekil 3. pH siklus modeli



Resim 10. Remineralizasyon ajanlarının mine yüzeylerine uygulanması ve durulanması: (a): manyetik karıştırıcı (IKA RCT basic IKAMAG™, Almanya) ile diş macunu solüsyonlarının mine yüzeyine uygulanması, (b): mine yüzeylerine CPP-ACP'nin direkt uygulanması, (c): mine yüzeylerinin distile su ile yıkanması.

3.8. Mikrosertlik Ölçümlerinin Yapılması

Örneklerin mikrosertlik ölçümleri başlangıçta, demineralizasyon ile yapay çürük oluşturulmasının ardından ve pH siklusu ile remineralizasyon ajanı uygulamalarından sonra

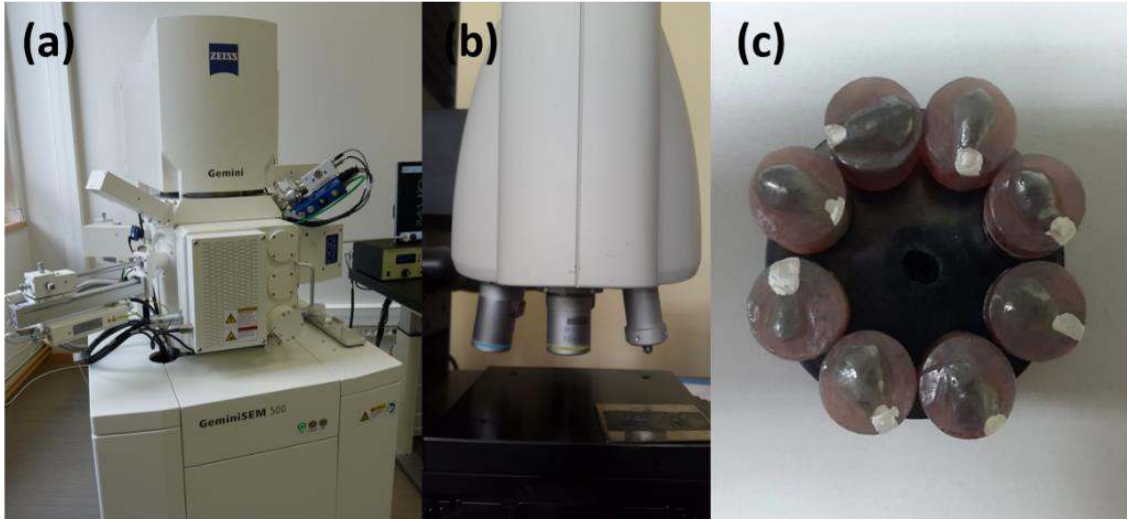
olmak üzere toplam 3 aşamada yapılmıştır. Ölçümler Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bulunan EMCO-TEST DuraScan (DuraScan G5, emcoTEST, Kuchl, Avusturya) mikrosertlik ölçüm cihazı (Resim 11) ile Vickers ölçüm ucu kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm sırasında 15 saniye süre ve 100 gf (0,98 N) kuvvet uygulaması ile kuvvet uygulanarak örnek üzerinde üç farklı bölgeden ölçüm yapılmıştır. Değerler VHN (Vickers Hardness Number) cinsinde kaydedilmiş ve elde edilen değerlerin ortalaması hesaplanmıştır.



Resim 11. Mikrosertlik ölçüm cihazı (DuraScan G5, emcoTEST, Kuchl, Avusturya).

3.9. SEM İncelemesinin Yapılması

Mine yüzeyinde oluşan değişikliklerin ve yüzey topografisinin belirlenebilmesi amacıyla her gruptan 1 adet olmak üzere SEM için ayrılmış olan 10 örnek ve remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin demineralizasyona uğramamış sağlam mine yüzeyi ile karşılaştırılabilmesi için ek olarak sağlam mine yüzeyi içeren 1 örnek (toplam 11 örnek) taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir. SEM taraması Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır. Örnekler üzerinde altın paladyum kaplaması yapılmasının ardından Zeiss GeminiSEM 500 (Carl Zeiss AG, Jena, Almanya) marka cihaz kullanılarak incelenmiş ve görüntüler kaydedilmiştir (Resim 12).



Resim 12. Örneklerin SEM taramasının yapılması, (a),(b) : SEM taraması için kullanılan elektron mikroskobu (Zeiss GEMİNİSEM 500, Carl Zeiss AG, Jena, Almanya), (c): SEM taraması için hazırlanan ve altın paladyum kaplanan örnekler.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics Version 25 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplanmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Lilliefors düzeltmeli Kolmogorov-Smirnov testi, basıklık-çarpıklık değerleri ve histogram grafiklerinden faydalanılmıştır. Ölçüm zamanlarının değerleri ve ölçüm zamanları boyunca gruplar arasında fark olup olmadığı 2 Yönlü Tekrarlı Ölçümler için ANOVA testi yapılarak belirlenmiştir. Her bir ölçüm zamanında gruplar arasında fark olup olmadığının tespit edilmesi için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) testi kullanılmıştır. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için Tamhane testi kullanılmıştır. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Dört farklı remineralizasyon ajanının yapay mine çürüğü üzerinde tek başlarına ve lazer ile kombine uygulamalarının remineralizasyona etkilerinin değerlendirildiği bu çalışmada, bulgular iki başlık altında sunulmuştur:

1. Örneklerin başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerine ait bulgular
2. Örneklerin deney sonunda yapılan SEM incelemesine ait bulgular

4.1. Mikrosertlik Değerlerine Ait Bulgular

Her birinde 12 örnek olan 10 grup için toplam 120 örnek üzerinde çalışılmış ve her bir örneğe 3 farklı zamanda mikrosertlik ölçümü yapılmıştır. Çalışmada yer alan toplam 10 gruptan elde edilen başlangıç (Ölçüm-1), demineralizasyon sonrası (Ölçüm-2) ve pH döngüsü ile remineralizasyon sonrası (Ölçüm-3) mikrosertlik ölçümlerine ait Vickers sertlik değerlerinin (VSN) ortalama, standart sapma değerleri ile minimum ve maksimum değerler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Normal dağılıma uygunluğu incelemek için Lilliefors düzeltmeli Kolmogorov-Smirnov testi, Basıklık-Çarpıklık değerleri ve histogram grafiklerden yararlanılmıştır. Tüm gruplar normal dağılıma uyduğu için ($p>0,05$) karşılaştırmalar için parametrik test kullanılmıştır.

Her bir ölçüm için gruplar arasında fark olup olmadığını incelemek için Tek Yönlü Varyans Analizi yapılması planlanmıştır. Bunun için öncelikle varyansların homojenliği Levene Testi ile analiz edilmiştir. Buna göre Ölçüm-1 ve Ölçüm-2 için verilerin varyanslarının homojen olduğu ($p>0,05$), Ölçüm-3'te ise varyansların homojen olmadığı ($p<0,05$) olduğu görülmüştür. Bu nedenle Ölçüm-1 ve Ölçüm-2 için ANOVA tablosu değerlerinin kullanılması, Ölçüm-3 için ise varyans homojenliği varsayımı içermeyen Welch Testi yapılarak post hoc test olarak Tamhane testi kullanılmasına karar verilmiştir.

Tablo 4. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerleri (VHN) ortalamaları, standart sapma, minimum ve maksimum değerler.

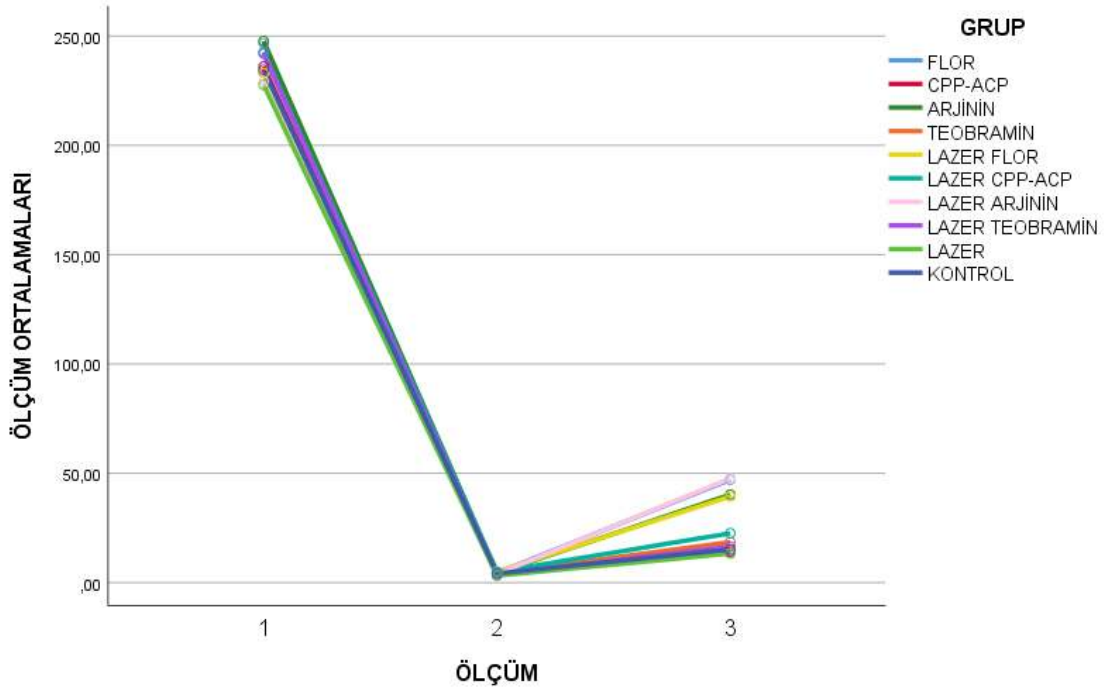
Ölçümler	Gruplar	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Başlangıç (Ölçüm-1)	FLOR	12	246,69	53,59	166,67	318,33
	CPP-ACP	12	236,03	40,92	164,00	298,00
	ARJİNİN	12	247,69	47,12	195,00	344,33
	TEOBRAMİN	12	233,22	34,23	193,67	282,33
	LAZER-FLOR	12	233,00	43,53	169,33	305,00
	LAZER CPP-ACP	12	242,64	36,44	191,67	319,00
	LAZER ARJİNİN	12	229,19	53,83	169,33	320,33
	LAZER TEOBRAMİN	12	241,94	47,66	182,00	315,00
	LAZER	12	227,61	44,79	146,33	284,67
	KONTROL	12	234,61	47,64	163,00	298,67
	Toplam	120	237,26	44,16	146,33	344,33
Demineralizasyon Sonrası (Ölçüm-2)	FLOR	12	4,40	1,85	2,00	7,90
	CPP-ACP	12	4,09	1,99	2,37	9,53
	ARJİNİN	12	4,44	2,05	1,87	8,83
	TEOBRAMİN	12	4,25	1,38	2,53	7,57
	LAZER FLOR	12	5,02	1,81	2,27	8,20
	LAZER CPP-ACP	12	4,87	0,90	3,43	6,43
	LAZER ARJİNİN	12	3,89	1,58	1,57	7,07
	LAZER TEOBRAMİN	12	3,46	1,02	1,70	5,27
	LAZER	12	3,16	0,91	1,80	4,93
	KONTROL	12	4,17	2,48	1,57	9,87
	Toplam	120	4,18	1,70	1,57	9,87
Remineralizasyon Sonrası (Ölçüm-3)	FLOR	12	47,12	14,51	17,93	68,87
	CPP-ACP	12	14,18	3,10	7,27	19,20
	ARJİNİN	12	40,26	16,67	15,30	67,60
	TEOBRAMİN	12	18,52	3,59	13,07	24,50
	LAZER FLOR	12	39,38	16,11	5,97	60,33
	LAZER CPP-ACP	12	22,56	10,38	11,10	37,90
	LAZER ARJİNİN	12	47,66	16,98	18,07	71,87
	LAZER TEOBRAMİN	12	16,47	1,10	14,73	19,27
	LAZER	12	13,29	4,90	5,40	25,47
	KONTROL	12	15,16	2,60	8,40	17,57
	Toplam	120	27,46	17,25	5,40	71,87

Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinin değişimini belirlemek için çift yönlü ANOVA testi yapılmıştır. Buna göre tüm gruplarda başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($F_{\text{Greenhouse-Geisser}}(1,089, 119,768)=2669,760, p<0,05, \eta^2=0,960$). Tüm gruplarda başlangıç ölçümüne ait mikrosertlik ortalamaları, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Demineralizasyon sonrası mikrosertlik ortalamaları ise başlangıç ve remineralizasyon sonrası

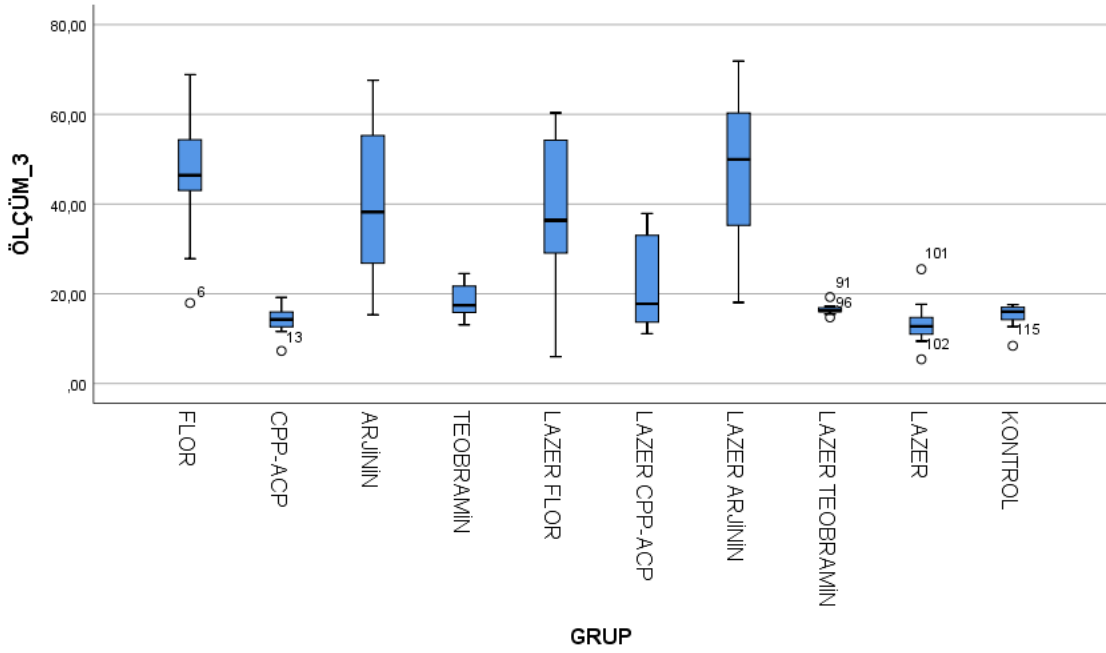
mikrosertlik ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Grupların tamamında demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinin azaldığı, remineralizasyon uygulamaları sonrasında ise bu ortalamaların yükseldiği tespit edilmiştir.

Ölçümler sonucunda elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırması için tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır. Buna göre grupların başlangıç ($F(9,119)=0,291$, $p>0,05$) ve demineralizasyon sonrası mikrosertlik ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($F(9,119)=1,409$, $p>0,05$). Remineralizasyon sonrasında tüm grupların mikrosertlik değerlerinin ortalamasında artış meydana gelmiş ve bu artış gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. ($F_{\text{Welch}}(9, 42,781)=16,335$, $p<0,05$). Remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerindeki artış, remineralizasyon materyallerine göre farklılık göstermektedir. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik ortalamalarının değişim grafiği Şekil 4'te verilmiştir.

Remineralizasyon sonrası ölçümlerde en yüksek ölçüm ortalaması Lazer Arjinin grubundadır ($47,66\pm16,98$). Bu grubu çok yakın bir ortalama ile Flor grubu izlemektedir ($47,12\pm14,51$). Sıralama Arjinin ($40,26\pm16,67$), Lazer-Flor ($39,38\pm16,11$), Lazer-CPP-ACP ($22,56\pm10,38$), Teobromin ($18,52\pm3,59$), Lazer-Teobromin ($16,47\pm1,10$), Kontrol ($15,16\pm2,60$), CPP-ACP ($14,18\pm3,10$) şeklinde devam etmektedir. En düşük ölçüm ortalaması ise Lazer grubuna aittir ($13,29\pm4,90$). Remineralizasyon sonrası ölçüme ait mikrosertlik değerlerinin dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir. Remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinin hangi gruplar arasında farklılık gösterdiğinin belirlenebilmesi için Tamhane testi yapılmıştır (Tablo 5).



Şekil 4. Grupların başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası değişim grafiği.



Şekil 5. Remineralizasyon sonrası (Ölçüm-3) mikrosertlik değerlerinin dağılım grafiği.

Tablo 5. Gruplar arası farkın belirlenmesi için yapılan Tamhane testi.

	F	CPP-ACP	A	T	LF	L-CPP-ACP	LA	LT	L
CPP-ACP	0,000*								
A	1,000**	0,009*							
T	0,001*	0,184**	0,037*						
LF	1,000**	0,009*	1,000**	0,039*					
L-CPP-ACP	0,005*	0,578**	0,229**	1,000**	0,264**				
LA	1,000**	0,001*	1,000**	0,004*	1,000**	0,016*			
LT	0,001*	0,754**	0,019*	0,977**	0,020*	0,957**	0,002*		
L	0,000*	1,000**	0,006*	0,283**	0,006*	0,449**	0,001*	0,895**	
K	0,000*	1,000**	0,012*	0,518**	0,012*	0,781**	0,001*	0,998**	1,000**

*p<0,05 , **p>0,05

Remineralizasyon sonrası mikrosertlik ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında Lazer-Arjinin, Flor, Lazer-Flor ve Arjinin gruplarının ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu grupların kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği ($p>0,05$), bununla birlikte CPP-ACP, Lazer-CPP-ACP, Teobromin, Lazer-Teobromin ve Lazer grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

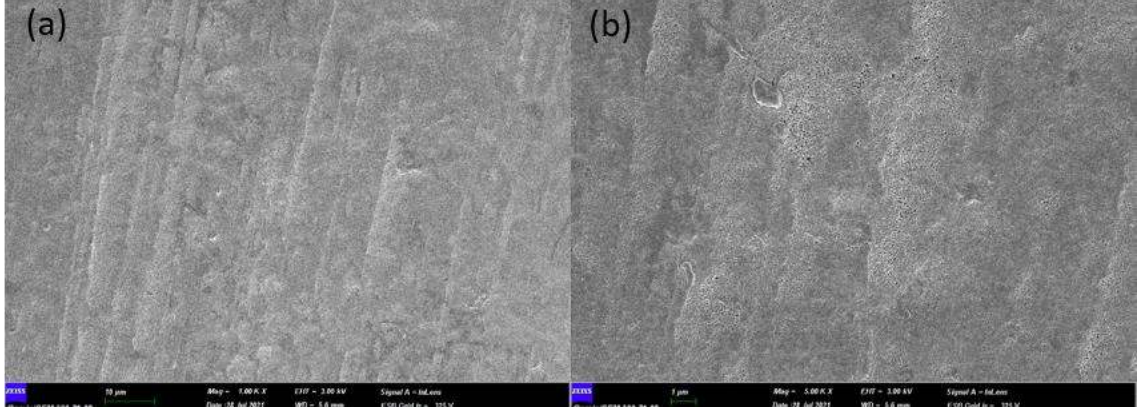
Kontrol grubunun mikrosertlik ortalamasının Flor, Lazer-Flor, Arjinin ve Lazer-Arjinin gruplarından düşük olduğu gözlenmiş ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bununla birlikte Kontrol grubu ile CPP-ACP, Lazer-CPP-ACP, Teobromin, Lazer-Teobromin ve Lazer grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Remineralizasyon ajanlarının tek başına veya lazer ile birlikte kullanıldığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.2. SEM Görüntülerine Ait Bulgular

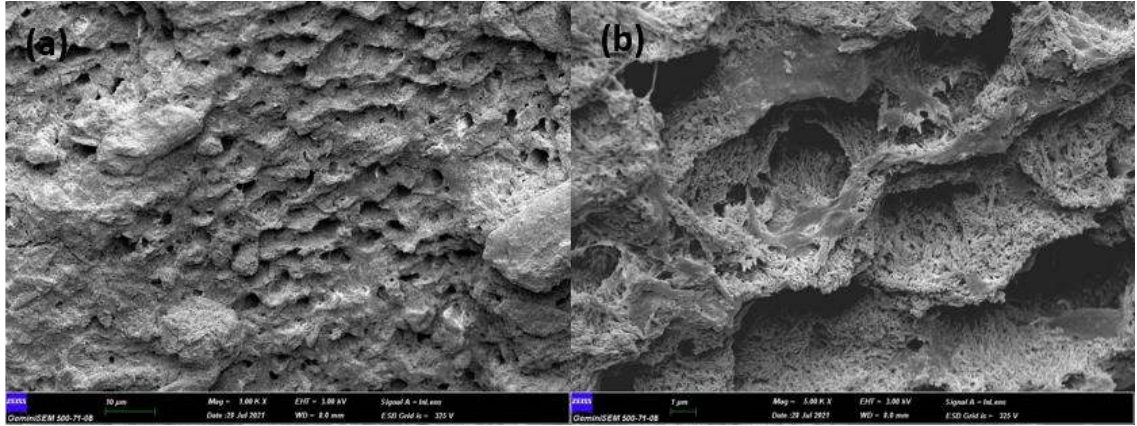
Mine yüzey karakterlerinin değerlendirilmesi amacıyla her gruptan bir örnek olmak üzere 10 örnek ve ek olarak demineralizasyona uğramamış sağlam mine yüzeyi içeren 1 örnek üzerinde SEM taraması yapılmıştır. SEM taraması ile x1000 ve x5000 ile alınan görüntüler görsel olarak değerlendirilmiştir.

Sağlam mine dokusunun SEM ile incelenmesinde düze yakın ve devamlı bir mine yüzeyi izlenmiştir. Yüzeyde çatlak ve pöroz görülmemiştir (Resim 13).



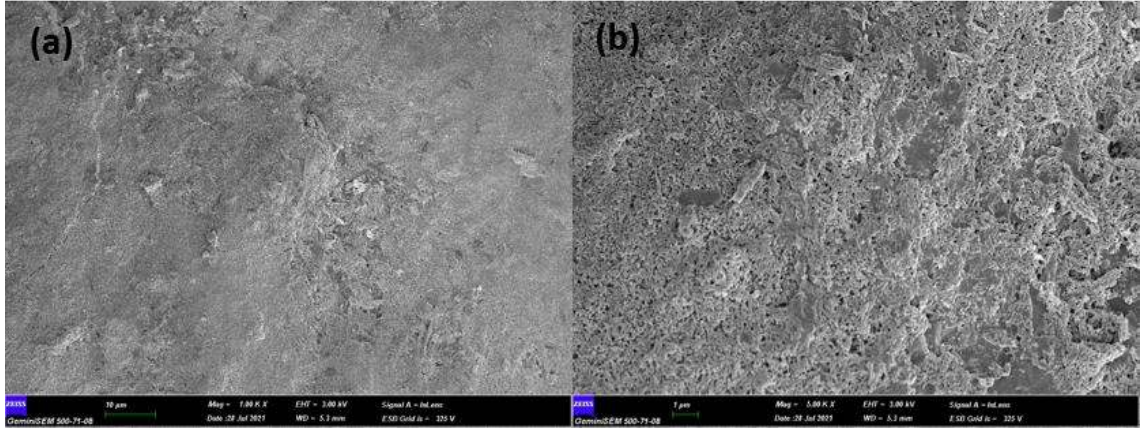
Resim 13. Sağlam mine yüzeyinin SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

Demineralizasyon solüsyonunda tutularak yapay çürük oluşturulmuş kontrol grubuna ait mine yüzeyinin SEM incelemesinde yüzey devamlılığının bozulduğu, mine kristallerindeki inorganik materyalin erimesine bağlı kavitasyonların olduğu düzensiz ve poröz bir yapı görüntülenmiştir. Keskin kristal kenarları izlenmektedir. Ortaya çıkan görüntü prizma korlarının erimesine bağlı oluşan bal peteği görünümüyle uyumludur (Resim 14).



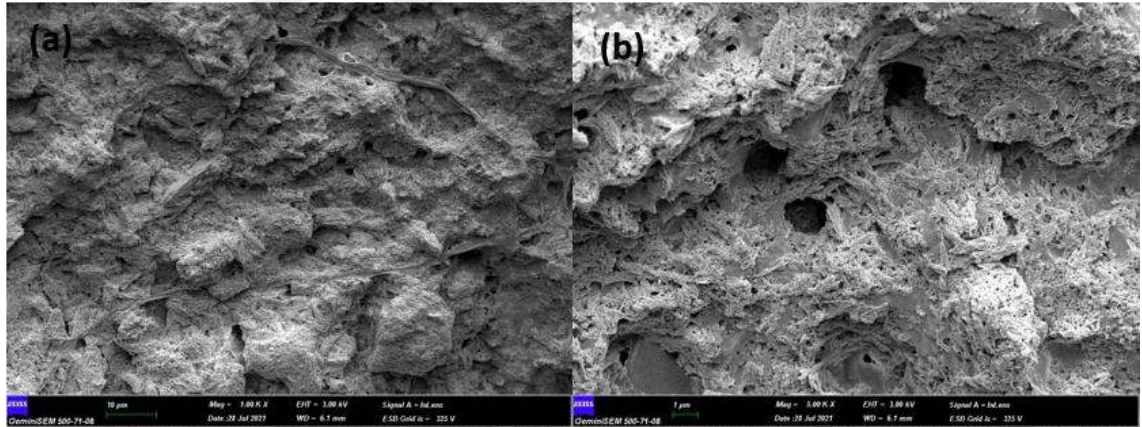
Resim 14. Kontrol grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

Yapay çürük lezyonu oluşturulduktan sonra flor içerikli diş macunu uygulanan örneklerde mine yüzeyinin düzgünlüğü ve devamlılığı izlenmiştir. Yüzeyde küçük boyutlarda ve az miktarda globüler yapılar tespit edilmiştir (Resim 15a). Bu nedenle yüzey pürüzlü olarak tanımlanabilmektedir. Kontrol grubunda gözlenen kavitasyonlu alanların büyük oranda tıklandığı gözlenmiştir. x5000 büyütmede yüzeyin kısa çubukçuklarla kaplandığı ve porların bu çubukçuk şeklindeki yapılarla dolduğu görülmüştür (Resim 15b).



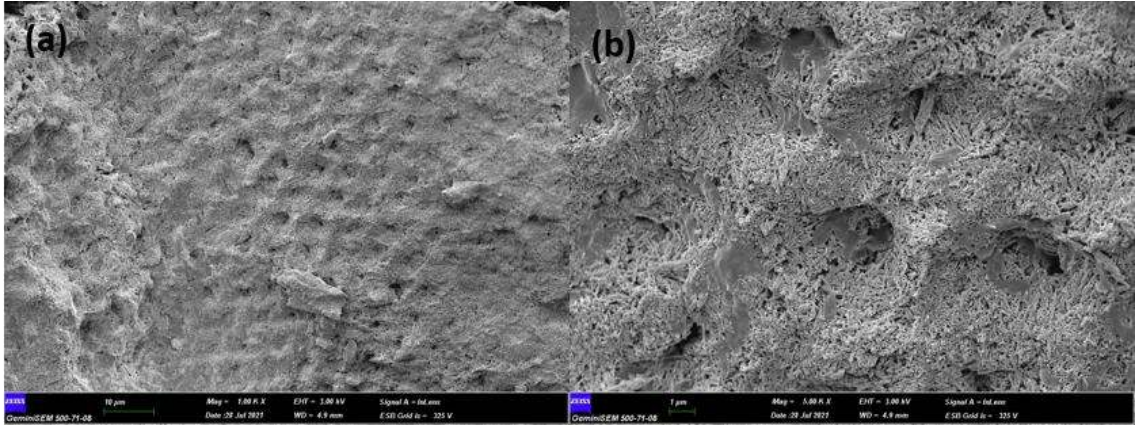
Resim 15. Flor grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

Mine yüzeyinde yapay çürük oluşturulduktan sonra CPP-ACP uygulanan grubun SEM incelemesinde engebeli alanların mevcut olduğu pürüzlü bir yüzey izlenmiştir. Demineralizasyondan sonra oluşan porların mevcudiyetini koruduğu ancak sayılarının azaldığı ve çaplarının kısmen daraldığı görülmüştür (Resim 16).



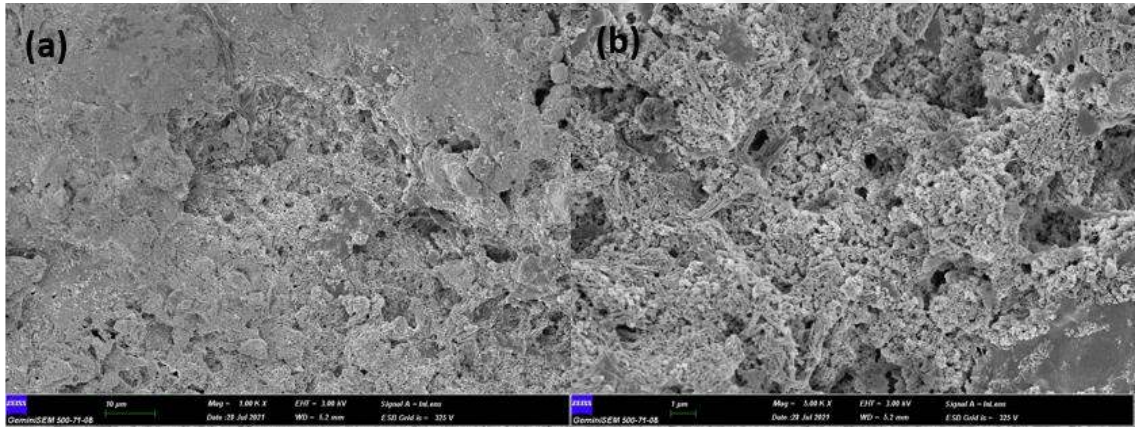
Resim 16. CPP-ACP grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

Yapay çürük oluşturulduktan sonra arjinin içerikli diş macunu uygulanan mine yüzeyinin SEM kontrol grubuna göre daha düz ve daha az pöroz bir mine yüzeyi izlenmiştir. Demineralizasyon sonrası oluşan kaviteasyonların yer yer tamamen tıkanıldığı, porların çaplarının daraldığı ve sayılarının azaldığı gözlenmiştir (Resim 17a). x5000 büyütme altında incelendiğinde NaF içerikli diş macununun uygulandığı gruplarında görülen kısa çubukçuk formundaki yapıların bu grupta da mevcut olduğu görülmüştür (Resim 17b).



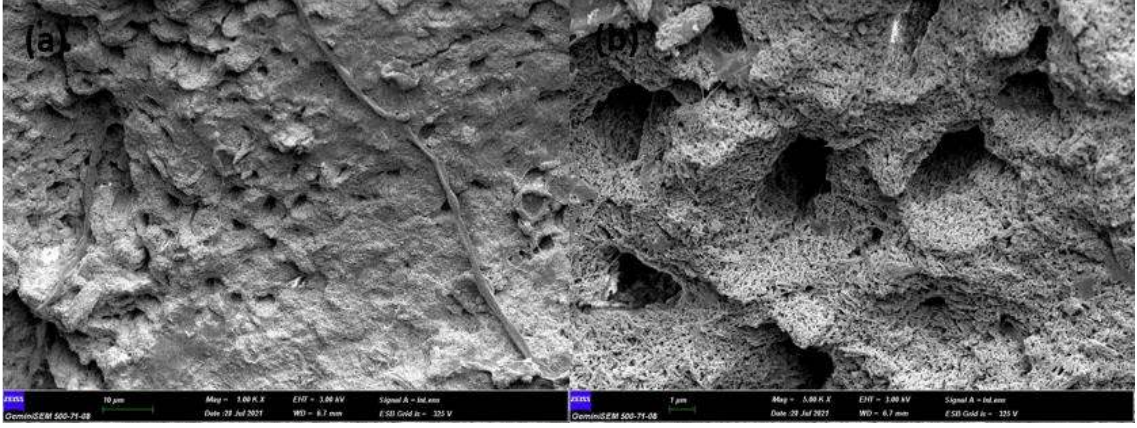
Resim 17. Arjinin grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

Teobromin grubuna ait SEM görüntülerinde girintili çıkıntılı düzensiz bir yüzey izlenmiştir. Yüzeyde globüler tarzda birikintiler ile birlikte mikro çukurcukların varlığı gözlenmiştir (Resim 18).



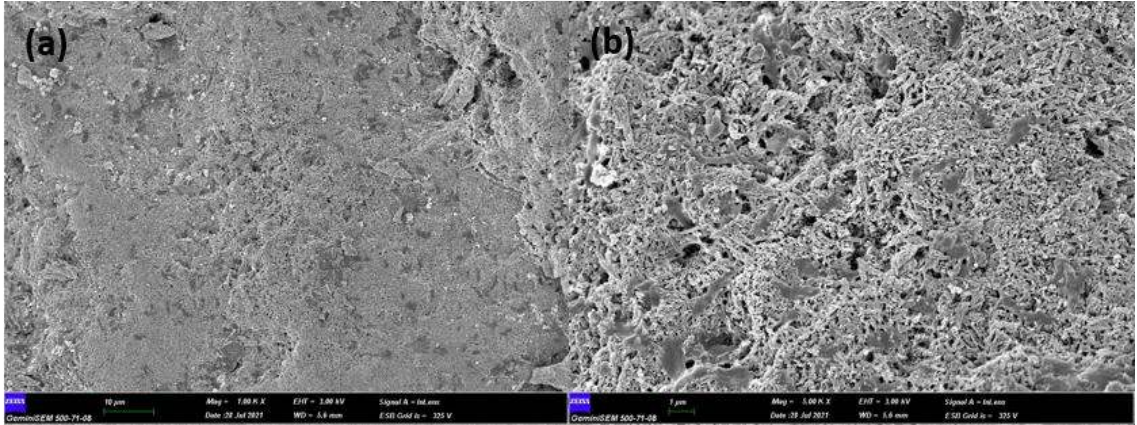
Resim 18. Teobromin grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme , (b): x5000 büyütme.

Demineralizasyonun ardından Er:YAG lazer uygulanan mine yüzeyinde porların varlığını sürdürdüğü düzensiz bir mine yüzeyi gözlenmiştir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında kristal kenarlarının keskinliğin azaldığı ancak demineralizasyona bağlı çukurcukların varlığı ile kontrol grubuna benzer nitelikte bir yüzey yapısı görülmüştür (Resim 19).



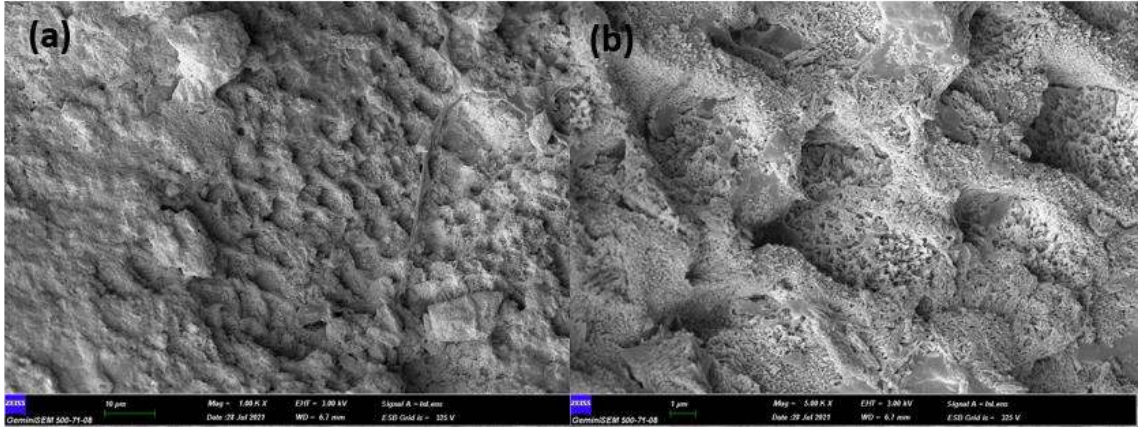
Resim 19. Lazer grubunun SEM görüntüsü (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

Demineralizasyondan sonra lazer uygulamasını takiben flor içerikli diş macunu uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla düzgün bir yüzeyle birlikte globüler yapıların varlığı gözlenmiştir (Resim 20a). $\times 5000$ büyütme altında alınan görüntülerde porların tıklandığı görülmüş ve Flor grubunda görülen yüzeyi kaplayan kısa çubukçukların varlığı bu grupta da tespit edilmiştir (Resim 20b).



Resim 20. Lazer-Flor grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

Yapay çürük oluşturulduktan sonra lazer uygulamasını takiben CPP-ACP uygulanan grupta kristal dizilimlerinin belirgin olarak izlenebildiği kontrol grubuna kıyasla düzgün bir mine yüzeyi görülmüştür (Resim 21a). Demineralizasyon sonrası oluşan porların büyük ölçüde tıklandığı gözlenmiştir. $\times 5000$ büyütme altında alınan görüntülerde parlak saçak benzeri yapılar tespit edilmiştir (Resim 21b).



Resim 23. Lazer-Teobromin grubunun SEM görüntüleri (a): x1000 büyütme, (b): x5000 büyütme.

5. TARTIŞMA

Diş çürüğü asidojenik ve asidürik bakterilerin yaptığı fermentasyon sonucu oluşan asitlerin diş sert dokularında demineralizasyona sebep olmasıyla gelişen multifaktöriyel, enfeksiyöz bir sert doku hastalığıdır (279). Pek çok gelişmiş ülkede, çocuklardaki diş çürüğü prevalansında son zamanlarda azalma olduğu rapor edilse de, günümüzde diş çürükleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyük bir toplum sağlığı problemi oluşturmaya devam etmektedir. Diş çürüklerinin önlenabilir bir kronik hastalık olduğu belirtilmiştir ve bu nedenle günümüzde pek çok koruyucu, önleyici ve tedavi edici yöntem geliştirilmektedir (90). Her yaş döneminde görülebilen diş çürüğü, çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Türkiye’de 2004 yılında yapılmış bir çalışmada, 5 yaşındaki çocuklarda çürük diş prevalansı %69,8 iken; 12 yaşındaki çocuklarda %61,1 olarak bildirilmiştir (280).

Çürük riskinin azaltıldığı, koruyucu tedavilerin uygulandığı ve diş sert dokularının doğal haliyle korunduğu non-invaziv konservatif tedavi yaklaşımları son yıllarda modern diş hekimliğinin öne çıkan ilgi alanı olmuştur. Bu nedenle yapılan koruyucu uygulamaların amacı, demineralizasyonu oluşmadan engellemek veya demineralize olmuş alanları kaviteasyon oluşmadan remineralize ederek diş sert dokularını eski sağlığına kavuşturmaktır (5). Minimal invaziv diş hekimliği, öncelikle diş dokularını korumayı ve yalnızca endike olduğunda restore etmeyi amaçlar, bu nedenle çürük yönetiminin ayrılmaz bir parçası olan kaviteasyonsuz başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu minimal invaziv diş hekimliğinde temel bir tedavi stratejisidir. Bu anlayışla diş hekimleri, başlangıç çürük lezyonlarının non-invaziv tedavisi ilkesini giderek daha fazla benimsemektedir (190).

Başlangıç mine çürükleri, demineralizasyon ve remineralizasyon fazları arasındaki dengesizlik nedeniyle meydana gelmektedir. Demineralizasyon, ağız ortamının pH’sının düşmesi ile başlayan, inorganik içeriğin (özellikle kalsiyum ve fosfat) kaybedilmesiyle meydana gelen diş dokusundaki çözünme olarak tanımlanmaktadır (90). Remineralizasyon, demineralizasyon süreci boyunca kaybedilen minerallerin tekrar diş yüzeyine depolanmasını tanımlamaktadır ve çürük oluşum sürecinin dinamik bir parçasıdır (73, 281). Eğer denge demineralizasyon yönünde bozulur ve diş sert dokularında çözünme devam ederse demineralizasyon klinik olarak görünür hale gelir ve bu da başlangıç mine çürüğü veya beyaz nokta lezyonu olarak adlandırılır (91). Bu sürecin durdurulmayarak ilerlemesi halinde

kavitasyon ortaya çıkmaktadır. Kavitasyon oluşumundan önce düşen pH değerinin yeniden yükseltilmesi ve mine yüzeyinden çözünmüş kalsiyum fosfat ve ortamdaki diğer iyonların yüzeye çökmesi teşvik edilerek yüzeyin sertleşmesi sağlanabilmektedir. Bu durum remineralizasyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır (52, 282)

Çürük riskini azaltıcı yönde uygulanacak girişimlerle, minede beyaz bir leke halinde başlayan demineralizasyon durdurabilmekte, mine yeniden yapılandırılabilenekte, sonuç olarak lezyon remineralize olabilmektedir (35, 283, 284). Bu nedenle farklı içeriklere sahip remineralize edici ajanlar ve farklı uygulama yöntemleri geliştirilerek çürük oluşumunun ve ilerlemesinin önüne geçilmesini hedefleyen birçok araştırma yapılmaktadır (285-290).

Bu tez çalışması, farklı etken maddeye sahip dört farklı remineralizasyon ajanı ve çürük önlemede etkin olduğu bilinen sert doku lazeri Er:YAG lazer uygulamasının remineralize edici etkilerinin, güvenilirliği kanıtlanmış mikrosertlik analizi ve SEM tarama yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi ve bu yolla koruyucu diş hekimliğine katkı sağlanması amacıyla planlanmıştır.

Çeşitli remineralizasyon ajanlarının başlangıç mine lezyonları üzerindeki etkinliği in vivo (288, 291-297), in situ (61, 298-308) ve in vitro (296, 309-315) koşullarda yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Klinik ve in situ çalışmalar, remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin gerçeğe en yakın koşullarda değerlendirilebilmesini sağlamaktadır (316). Ancak, in vivo ve in situ çalışmalarda ağız ortamında bulunan termal, kimyasal ve mekanik pek çok faktör ve bu faktörlerin birbirleriyle etkileşimleri söz konusudur. Davranışsal farklılıklar, diyet, tükürük akış hızı, fırçalama alışkanlıkları gibi bireysel faktörler remineralizasyon üzerinde potansiyel bir etkiye sahiptir ve remineralizasyon sürecini modüle edebilir. Bu nedenle in vivo ve in situ çalışmalarda başarısızlığa neden olan asıl faktörün ayırt edilebilmesi ve sonuçları etkileyebilecek bireysel değişkenlerin belirlenip kontrol altına alınabilmesi zordur (317, 318). İn vitro çalışmalarda ise yapay olarak ağız ortamını mümkün olduğunca taklit eden koşullar oluşturularak sonucu etkileyecek değişkenler en aza indirgenebilmektedir (319). Bunun yanı sıra in vitro çalışmalar diğer yöntemlerle kıyaslandığında maliyetinin düşük olması, kısa sürede sonuç alınabilmesi, tekrarlanabilir olması, klinik olarak gerçekleştirilemeyecek hipotezlerin test edilmesine izin vermesi, in vivo ve in situ çalışmalarda karşılaşılan etik ve izin problemlerinin daha az olması gibi avantajlara sahiptir (320). Literatürde, özellikle demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirildiği çalışmaların çoğunlukla in vitro olarak dizayn edildiği görülmektedir (321-323) Hatibovic-Kofman ve ark. (324), in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçların, araştırılan materyalin

klirik performansını hakkında iyi bir tahmin ortaya koyabileceğini belirtmiş ve klinik araştırmalardan önce in vitro çalışmaları yapılmasını tavsiye etmişlerdir. Belirtilen nedenlerle farklı remineralizasyon ajanlarının ve Er:YAG lazer kullanımının demineralize mine yüzeyine etkilerini değerlendirmek için çalışmamız in vitro olarak tasarlanmıştır.

Çekilmiş insan dişleri in vitro çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (325). Literatürde demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirildiği çalışmalarda ortodontik amaçlı çekilen premolar dişlerin sıklıkla kullanıldığı görülmüştür (200, 310, 313, 326, 327). Çalışmamızda da dişlerin başlangıç mineral içeriğinin benzer olması amacıyla kullanılan örnekler, insan premolar dişlerinden hazırlanmış olup, seçilen dişler benzer yaş aralığında ve aynı bölgede yaşayan insanlardan ortodontik sebeplerle çekilmiştir.

Çekilen dişlerin deney zamanına kadar beklediği süre içerisinde dehidrate olmalarının engellenmesi için çeşitli solüsyonlar içerisinde bekletilmeleri tavsiye edilmiştir. Bu amaçla salin solüsyonu ve distile su kullanılabilir. Bunun yanı sıra etanol, timol, formaldehit, glutaraldehit, sodyum hipoklorit gibi antimikrobiyal kimyasal ajanlar solüsyonlara eklenebilir (328, 329). Çalışma sonuçlarını etkilemeden antimikrobiyal aktivite göstermesi nedeniyle %0,1 timol içeren distile su solüsyonu çalışmamızda çekilen dişlerin deney zamanına kadar saklanması için tercih edilmiştir (28, 310, 313, 326)

İn-vitro çalışmalarda yapay çürük lezyonu oluşturmak için kullanılan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerden biri olan kimyasal model, çürük önleyici sistemlerin demineralizasyon ve remineralizasyon sürecine etkilerinin incelenmesinde kullanılmaktadır (75). Yapay çürük oluşturma yöntemleri arasındaki farkı demineralizasyon solüsyonunun doygunluk derecesi ve kimyasal kompozisyonu oluşturmaktadır (60, 330). Demineralizasyon için solüsyon veya jel formunda içerikler hazırlanabilmekte ve 16 saat ile 28 gün arasında değişen sürelerde uygulanıp yapay çürük lezyonları oluşturulabilmektedir (79). Asit tampon yöntemiyle oluşturulan yapay çürük lezyonlarının doğal yolla oluşmuş beyaz nokta lezyonlarına benzer şekilde düzensiz morfolojik yapıya sahip olması için demineralizasyonun yavaş ve kontrollü yapılması gerekmektedir (331). Kullanılan demineralizasyon solüsyonunun pH değerinin 4,1 ile 5 arasında olması tavsiye edilmektedir (255). Solüsyonlarda asetik asit ya da laktik asit kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir (332). Bunlar göz önünde bulundurularak çalışmamızda Kumar ve ark. (276) tarafından kullanılan demineralizasyon yöntemi seçilmiş ve örnekler 37 °C'de 4,4 pH'a sahip asetik asit içerikli demineralizasyon solüsyonunda 96 saat süreyle bekletilerek yavaş ve kontrollü bir demineralizasyon oluşturulmuştur.

Ağız ortamını taklit etmeyi amaçlayan in vitro çalışmalarda en uygun remineralizasyon solüsyonunun yapay tükürük olduğu belirtilse de dayanıklı olmayışı ve kontaminasyon riski nedeniyle benzer özelliklere sahip remineralizasyon solüsyonu formüllerinin kullanılması önerilmiştir (333, 334). Bu nedenle çalışmamızda remineralizasyon solüsyonu ten Cate ve Duijsters (86) ile Kumar ve ark. (276) tarafından kullanılan formüle göre hazırlanmıştır.

İlk olarak 1982 yılında ten Cate ve Duijsters (86) tarafından pH döngüsü modelleri sunulmuştur. Bu modeller ağız ortamını ve çürük oluşumunda yer alan demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine maruz bırakılmasını taklit etmek için tasarlanmıştır. Mine lezyonlarının ilerlemesini incelemek ve mineral değişikliklerini değerlendirmek için pH döngü modellerinin, başarılı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (86, 335, 336). Minenin yapay çürük benzeri lezyonları, doğal çürüklerin tüm temel histolojik özelliklerini gösterir ve çürük sürecinde mine remineralizasyonu incelemek için başarıyla kullanılmıştır. (335, 337) Minenin yapay çürük benzeri lezyonları, doğal lezyonlardan daha homojen bir şekilde tekrarlanabilir ve bu nedenle güvenilir bir deneysel model sağladığı bildirilmiştir (338). Yüzeyin altında nispeten sabit derinlikte bir lezyon içeren mine yüzeyi, aynı örneğin veya lezyonun farklı alanlarında, farklı zaman aralıklarında remineralizasyonu değerlendirmek için kullanılabilir (276). Çürük önleyici sistemlerin etkinliklerinin in vitro olarak araştırılmasında pH siklus modellerinin en uygun yöntem olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda deney süresinin kısa olması, örnek sayısının az olması ve kısmen düşük maliyetli olması sistemin avantajlarından (79). Çoğunlukla flor içerikli olmak üzere farklı içeriğe sahip diş macunlarının etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (178, 193, 276, 339). İncelenecek mine yüzeylerinde flor ve benzeri materyallerin etkinliği değerlendirilecek ise kullanılması tavsiye edilen pH siklusunda, örneklerin gün içerisinde demineralizasyon solüsyonunda 6 saat ve sonrasında remineralizasyon solüsyonunda 17 saat tutulması gerektiği bildirilmiştir (340). Featherstone ve ark. (248), CO₂ lazerin çürük süreci üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 6 saat demineralizasyon ve 17,5 saat remineralizasyon periodunu kapsayan pH siklus modelini geliştirmişlerdir. Literatür incelendiğinde diş macunları ile yapılan çalışmalarda kullanılan, 10 gün boyunca günde toplam 6 saat demineralizasyon 18 saat remineralizasyon döngüsü ve bu solüsyon değişimleri arasında remineralizasyon ajanlarının uygulandığı protokol çalışmamızda tercih edilmiştir (255, 276, 278).

Diş macunlarının remineralize edici etkisini değerlendiren çalışmalarda diş macunları distile su ile karıştırılmaktadır. Çalışmamızda da diş macunları 1:3 oranında distile su ile

karıştırılmış, ardından 4000 rpm devirde santrifüje edilerek homojen bir solüsyon haline getirilmiştir. (178, 193, 277, 339). CPP-ACP uygulaması ise diş macunu ile kazein fosfopeptidin birlikte kullanıldığı çalışmalarda olduğu gibi, üretici firmanın talimatları doğrultusunda mine yüzeyine direkt olarak tatbik edilmiştir (276, 341, 342).

Literatürde in vitro koşullarda demineralizasyon alanı oluşturulan mine yüzeylerine remineralize edici uygulamaların etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla tasarlanan çalışmalarda, tüm yıkama işlemleri deiyonize su kullanılarak gerçekleştirilmektedir (343, 344). Bu sayede deiyonize su ile yıkandığında mine yapısında herhangi bir iyon geçişi veya iyon değişiminin önüne geçilmektedir. Çalışmamızda da yıkama işlemleri sırasında mine yapısında herhangi bir iyon değişimi meydana gelmemesi için örnekler tüm aşamalarda deiyonize su ile yıkanmıştır.

Demineralizasyon ve remineralizasyon gibi işlemlerden sonra mine yüzeyinde meydana gelen değişikliklerin saptanması için yüzeyin sertlik derecelerinin ölçülmesi geçerli bir yöntemdir (345). Kantitatif ölçüm yöntemlerine göre kolay, pratik ve düşük maliyetli olması, bununla birlikte diş sert dokularında mineral içeriğin değişimini indirekt olarak yansıtabilmesi (120) ve deney süresince tekrarlanan ölçümler yapılabilmesi (346) bu yöntemin avantajlarından. Demineralizasyon-remineralizasyon olaylarının incelenmesinde altın standart kabul edilen mikroradyografi yöntemi ile mikrosertlik analizini karşılaştıran bir çalışmada, her iki yöntemin yüzeydeki mineral değişikliklerinin saptanmasında benzer sonuçlar verdiği ve birbirlerine alternatif olarak kullanılabilecekleri belirtilmiştir (346). Materyallerin remineralize edici etkisini ölçmek için mikrosertlik analizi sıklıkla kullanılmaktadır (347). Vickers mikrosertlik testi, demineralizasyon ve remineralizasyona bağlı yüzey sertlik değerlerindeki değişiklikleri ölçerek dolaylı olarak remineralizasyonunu ölçmektedir (348) ve birçok çalışma remineralizasyon değişikliklerini ölçmek için Vickers mikrosertlik analizini kullanmıştır (327, 349-352). Çalışmamızda farklı ajanların remineralizasyon etkilerinin değerlendirilmesi için Vickers mikrosertlik analizi yapılmış, mikrosertlik değerleri başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusuyla birlikte remineralizasyon ajanlarının uygulaması sonrası olmak üzere üç aşamada ölçülmüştür. Ölçüm yapılacak örneklere 100 gf, 15 sn boyunca uygulanmıştır. Mikrosertlik ölçümleri bölgesel farklılıkların ortadan kaldırılabilmesi için her ölçüm aşamasında ölçüm yapılan bölgelerden 100'er µm uzaklaşarak 3 ayrı ölçüm yapılmış ve ortalamaları alınmıştır (353).

Mikrosertlik analizinin uygun şekilde yapılabilmesi için örneklerin düz ve pürüzsüz bir yüzeye sahip olması ve bu yüzeyin yere paralel olması gerekmektedir. Remineralizasyon

ajanlarının etkinliğini değerlendirmek için anatomik mine yüzeylerini tercih eden araştırmacılar olmakla birlikte, düz mine yüzeyleri tercih edildiğinde standart bir lezyon oluşturma'nın kolay olduğu ve tekrarlanabilirliğinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (86). Düz mine yüzeyleri hazırlanırken mine yüzeyinden yapılan 150 nm aşındırma yeterli olmaktadır (86). Çalışmamızda standart mine lezyonları oluşturmak için premolar dişlerin bukkal ve lingual yüzeylerinde sırasıyla 300, 600, 1200 gritlik alüminyum oksit su zımparası ile aşındırma yapılmıştır (353).

SEM ile yapılan incelemeler, organik ve inorganik içerikli materyallerin yüzey özelliklerini net bir şekilde yansıtmaktadır. Yüzey topografyasının mikroskobik olarak incelenmesi ve değerlendirilmesinde SEM bulgularının önemi büyüktür (354). SEM görüntüleme tekniği uzun yıllardır diş dokularının topografik ve morfolojik özelliklerinin belirlenmesinde son derece yaygın ve etkin bir yöntem olmuştur. İncelenen yüzeyde oluşan, değişen ve yok olan birçok yapı farklı büyütme altında detaylı olarak görüntülenebilmektedir (355). Pek çok çalışma remineralizasyon ajanlarının veya lazer kullanımının etkilerini değerlendirmek için SEM görüntülerini kullanmıştır (252, 310, 356, 357). Çalışmamızda her gruptan bir örnek ve sağlam mine yüzeyi içeren fazladan bir örnek olmak üzere toplam 11 örnek SEM incelemesi için hazırlanmış ve görüntüler elde edilmiştir. SEM incelemesi için hazırlanan örneklerde anatomik mine yüzeyleri tercih edilmiştir (353).

Cecchini ve ark. (358), mine yüzeyi üzerine lazer uygulamasının kontakt mod ve non-kontakt mod ile yapıldığında çürük önleme etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki şekilde de etkin olduğunu, ancak lazerin düşük enerji düzeyinde kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Yüksek enerji düzeylerinde kontakt modda mine yüzey morfolojisinde derin kraterler ve çatlaklar görülmüş ve bu değişikliklerin non kontakt modda olduğundan daha belirgin izlendiği belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda lazer non-kontakt mod kullanılarak uygulanmıştır (359).

Klinik uygulamalarda lazerlerle mekanik veya termal etki sağlanabilmesi için, lazer parametrelerinin, mine ve dentin yüzeylerinde belirgin sıcaklık artışı ve pulpa/çevre dokulara sınırlı yan etki oluşturacak dozlarda uygulanması gerekir (360). 5,6 °C'nin üzerindeki ısı artışlarının pulpanın canlılığını tehdit ettiği ve 16 °C'yi aşan ısı artışlarının pulpal nekroz ile sonuçlanabildiği bildirilmiştir (361). Gouw ve ark. (362) yaptıkları çalışmada, Er: YAG lazer 500 ile 850 mJ/pulse arası enerji değerlerinde ve 10 Hz güç ile uygulandığında pulpadaki ısı artışını 3 °C olarak belirtmiştir. Çalışmamızda bu değerler 80 mJ/pulse ve 10 Hz olarak belirlenmiş ve pulpanın termal zarar görmesi elimine edilmiştir.

Burkers ve ark. (363), lazer uygulaması sırasında hava-su soğutmasının ablasyon sürecini etkilediğini bildirmişlerdir. Er: YAG lazerin hava-su soğutması altında veya hava-su soğutması olmadan uygulanmasının her iki durumda da çürük önleyici etkisi olduğunu bildiren bir çalışmada, mine yüzeyinin SEM görüntüleri incelendiğinde hava-su soğutması olmadığında mine yüzeyinde termal dejenerasyon bulgularına rastlandığı belirtilmiştir (25). Correa-Alfonso ve ark. (364), hava-su soğutması ile kullanılan Er: YAG lazerin mine demineralizasyonunu önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte Liu JF ve ark. (24), minede kristalografik değişiklikler meydana getirebilecek yeterli yüzey sıcaklığına ulaşmak için Er: YAG lazerin su soğutması olmadan uygulandığında, su soğutması altında yapılan uygulamadan daha etkili olduğunu bildirmiştir. Su soğutması altında yapılan uygulamalarda ortaya çıkan enerji yoğunluğunun pulpa koruması için de güvenli olduğu düşünülmektedir (344). Lazer uygulamasının dokular üzerinde oluşturabileceği termal etkileri minimuma indirmek amacıyla çalışmamızda lazer hava-su soğutması altında uygulanmıştır.

Er: YAG lazer, minenin su içeriğinin yüksek absorpsiyon özelliğinden dolayı ablasyon işlemi ile sonuçlanan mikro patlamalara neden olur. Bu işlem, yüzeyde plak birikimini artırabilecek düzensiz bir yüzey oluşumuna neden olabilir (26, 344, 365) Bu yüzden Erbium lazerlerin çürük önleyici aktivitelerinden yararlanabilmek için ablasyon eşik değerinin altında kullanılmaları gerekmektedir. Bu şekilde lazerin yüzeyin morfolojik yapısına zarar vermeden kimyasal değişikliklerle etki göstermesi sağlanabilir (358, 366). Pek çok araştırmacı ablasyon eşik değerini belirlemek için çalışmalar yapmıştır ancak bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu değer Li ve ark. (367) tarafından 5Hz 7,2 J/cm² ve 2Hz 18,6 J/cm² olarak belirlenmiş, Fried ve ark. (26) ise ablasyon eşik değerinin 7 J/cm² enerji yoğunluğunda olması gerektiğini bildirmişlerdir. Çeşitli remineralizasyon ajanlarının çürük önleyici etkilerini değerlendiren benzer çalışmalarda (216, 359) olduğu gibi, çalışmamızda ablasyon değeri bu değerlerin biraz altında olacak şekilde 6,15 J/cm² olarak belirlenmiştir. Bu değer lazerin VLP (*very long pulse*) modunda kullanılmış olması sebebiyle, uzun atım süresinin dokudaki enerji yoğunluğunu artırmaması amacıyla seçilmiştir

Lazer ile remineralizasyon ajanlarının kombinasyon halinde kullanıldığı çalışmaların çoğunda lazer uygulaması remineralizasyon ajanları ile tedaviden önce yapılmaktadır (250, 313, 368, 369). Bu konuyla ilgili bir çalışma, flor uygulamasından önce veya sonra yapılan lazer uygulamasıyla mine yüzeyinde flor alımının arttığını bildirmiştir (370). Bir başka çalışmada flor uygulamasından önce ve sonra yapılan lazer uygulamasının mine yüzeyi

üzerine etkileri karşılaştırılmış ve iki yöntemin birbirlerinden farklı sonuçlar göstermediği belirtilmiştir (358). Hossain ve ark. (371), lazer önce uygulandığında, mine ve dentin dokularında flor retansiyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Literatürde her iki yöntemin de uygulandığı görülmüş, ancak daha sık tercih edilmesi nedeniyle çalışmamızda lazer, remineralizasyon ajanlarından önce uygulanmıştır.

Önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen, diş çürüğü gelişmekte olan ülkelerde hala büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (372). Diş çürüğü, astımın 5 katı, saman nezlesinin 7 katı prevalans oranıyla çocukluk çağıının en yaygın kronik hastalığıdır (373). Günümüzde başlangıç çürüklerinin ilerlemesi, uygun remineralizasyon tedavileri ile durdurulabilmektedir. Bu konu, mine yüzeylerinin remineralizasyonu/demineralizasyonu ile ilgili modern kavramların önemini gündeme getirmektedir (374). Minenin artan remineralizasyonu ve azalan demineralizasyonu tükürüğün flor, fosfat, hidroksit ve kalsiyum içeriğine bağlıdır (318, 375). Bununla birlikte, özellikle topikal olarak uygulanan flor, mine remineralizasyonunu arttırmada en etkili madde olarak bilinmektedir (255, 335, 374). Flor iyonlarının, kalsiyum ve fosfat iyonlarının tükürükte yeterli miktarda bulunması durumunda mine kristallerinin büyümesini sağladığı ve demineralize mineyi remineralize edebildiği, ayrıca plak mikroorganizmalarının metabolizması üzerine etki ederek asit üretimini önleyebildiği belirtilmiştir (373, 376, 377). Florlu diş macunları, çocuklar için en yaygın topikal flor kaynağıdır. Ayrıca, florlu diş macunları en önemli çürük önleyici ajanlardan biridir ve florlu diş macunuyla diş fırçalama ağız boşluğunda flor mevcudiyetinin sağlanması için kullanılan en yaygın yöntem olarak kabul edilir (378). Bununla birlikte, yüksek dozlarda flor kullanımının toksisite gibi sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda, ağız ortamında flor mevcudiyetinin, flora dirençli *S. mutans* ve diğer oral bakteri türlerinin evrimine yol açtığı belirtilmiştir (379), dolayısıyla florun asit üreten mikroorganizmalar üzerindeki etkilerinin azalıyor olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, florlu diş macununun remineralizasyon potansiyelini artıran ve asidojenik mikroorganizmalarla savaşan güçlü ajanlar ile takviye edilmesi gündeme gelmiştir (173). Florun diş çürüklerini önleme ve durdurmada olumlu etkiler göstemesine karşın toksik etkiler oluşturma riski taşıması kullanım alanlarını ve miktarını kısıtlamaktadır. Aynı zamanda günümüzde flora alternatif olarak kullanılabilecek çürük önleyici materyallerle ilgili arayışlar devam etmektedir (380, 381). Bu nedenle çalışmamızda florun yanı sıra CPP-ACP, arjinin, teobromin ve Er: YAG lazerin remineralizasyon üzerine etkileri araştırılmıştır.

Florlu diş macunlarının çürük prevalansını azaltmadaki etkinliği üzerine ilk çalışma 1954'te yayınlanmıştır (382). Holt ve Murray (383), yaptıkları çalışmalarla florlu diş macunları ile diş fırçalamayı takiben çürük insidansında önemli bir azalma meydana geldiğini göstermiştir. Rirattanapong ve ark. (384), yaptıkları çalışmada, flor içermeyen diş macunu ile tedavi edilen çürük lezyonlarının derinliğinin, florlu diş macunu ile tedavi edilen gruptan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanında çeşitli konsantrasyonlarda flor içerikli diş macunları ile yapılan çok sayıda in vitro çalışmada, florun demineralizasyonu inhibe edip remineralizasyonu teşvik ederek çürük önleyici etki sağladığı gösterilmiştir (7, 91, 277, 385-389) Çalışmamızda flor içerikli ajanların uygulandığı Flor, Lazer-Flor, Arjinin ve Lazer-Arjinin grupları en yüksek mikrosertlik değerlerini göstermiştir ve bu değerler kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar florun etkin remineralizasyon sağladığını bildiren çalışmalarla benzerlik göstermektedir (7, 91, 193, 385, 389, 390).

CPP-ACP'nin mine yüzeyinde mineral kaybını kısıtladığı ve mine altı lezyonlarının remineralizasyonuna yardımcı olduğu belirtilmiştir (160). CPP-ACP ile remineralize edilen mine hidroksiapatitlerinin, normal apatitten daha yüksek Ca/P oranına sahip olduğu ve asit ataklarına karşı normal diş minesinden daha dirençli olduğu bildirilmiştir (12, 28). Remineralize lezyonlar mikroradyografik olarak incelendiğinde, florlu diş macununun (1100 ppm F) ağırlıklı olarak yüzey tabakasında remineralizasyon sağladığı, %2 CPP-ACP'nin ise lezyon gövdesi boyunca daha homojen bir remineralizasyon sağladığı gösterilmiştir (169). Flora kıyasla CPP-ACP'nin bir avantajı, CPP-ACP'nin florozise neden olmamasıdır. CPP-ACP'nin tek başına veya flor ile kombinasyon halinde uygulanması kullanılan flor miktarını ve florozis riskini azaltabilir (391). Bu nedenle çalışmamızda flora alternatif olarak CPP-ACP'nin remineralizasyon üzerine etkisi araştırılmıştır.

CPP-ACP içerikli pat ve florlu diş macunlarının yapay çürük lezyonları üzerindeki remineralize edici etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada en yüksek etki florlu macun ile birlikte CPP-ACP'nin krem şeklinde topikal uygulanması sonucu görülmüştür (276). Çürük ilerlemesinin önlenmesinde düşük flor oranıyla birlikte CPP-ACP içerikli diş macununun tek başına kullanılan daha yüksek flor konsantrasyonuna sahip diş macununa kıyasla etkili olduğu gösterilmiştir (374).

Lata ve ark. (327), insan premolar dişlerinin mine yüzeyinde yaptıkları çalışmada CPP-ACP, flor ve bunların birlikte kullanılması sonucu gösterdikleri remineralizasyon etkisini araştırmışlardır. Mikrosertlik analizi ile yapılan değerlendirmede CPP-ACP'nin başlangıç

mine çürükleri üzerine remineralize edici etkisinin olduğu, ancak bu etkinin floridan daha az olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte flor ve CPP-ACP kombinasyonunun, tek başına flor ile karşılaştırıldığında herhangi bir ilave remineralizasyon potansiyeli göstermediği bildirilmiştir.

Pulido ve ark. (392), yaptıkları in vitro çalışmada CPP-ACP, 1100 ppm NaF, 5000 ppm NaF ve CPP-ACP ile 1100 ppm NaF kombinasyonunun minenin çürük direncine etkilerini karşılaştırmışlar ve en iyi sonucu NaF grubunda elde etmişlerdir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, CPP-ACP grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın da anlamsız olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen verilere göre CPP-ACP'nin çürük önlemede etkinlik sağlamadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda %10 CPP-ACP içerikli materyal, yapay çürük lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkisinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. CPP-ACP uygulanan örneklerin mikrosertlik değerlerinde demineralizasyon sonrası değerlere göre artış olduğu görülmüş, ancak bu artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı zamanda CPP-ACP, yapay çürük lezyonları üzerinde flor ve arjinin içerikli diş macunlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bir remineralizasyon potansiyeli göstermiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar CPP-ACP'nin florlu diş macununa kıyasla önemli ölçüde daha az çürük önleyici etki gösterdiği önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (327, 341, 392). Bununla birlikte CPP-ACP'nin uzun süre kullanımda etkinliğini artırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (13, 392, 393). Pulido ve ark. (392), çalışmalarında 6 günlük pH siklusu boyunca CPP-ACP uygulamış ve etkin bir remineralizasyon sağlamak için daha uzun bir uygulama süresinin gerekli olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yapılan bir çalışmada, CPP-ACP 3 dakikalık bir süre boyunca günde iki kez uygulandığında, remineralizasyon etkisinin, kullanımın başlamasından 35 gün sonra maksimum etkisine ulaştığı belirtilmektedir (13). Çalışmamızda da CPP-ACP grubunun yüzey mikrosertlik değerlerinin düşük olmasının, CPP-ACP'nin yoğunluklu olarak lezyon gövdesinde remineralizasyon sağlamasından ve uygulamanın 10 günlük bir periyotta yapılmış olmasından kaynaklandığı, daha uzun bir süre devamlı kullanılması halinde daha etkin remineralizasyon sağlayabileceği düşünülebilir. CPP-ACP'nin demineralizasyon-remineralizasyon sürecine etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmaların sonuçlarındaki çelişkilerin metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Remineralizasyon ajanlarının uygulamadan hemen sonra yıkanmasının da süreci etkileyebileceği belirtilmiştir (166, 394).

Arjininin mine remineralizasyonunda flor ve kalsiyum ile sinerjistik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (181, 395, 396). Arjinin, çözünmeyen kalsiyum bazı ve 1450 ppm sodyum monoflorofosfat içerikli diş macunlarına %1,5 ve %8 oranında eklenmiş halde ticari olarak temin edilebilmektedir. Başlangıçta dentin aşırı duyarlılığının tedavisi için piyasaya çıkarılan arjinin bikarbonat içerikli %8'lik arjinin-flor içerikli diş macununun, son zamanlarda güçlü bir çürük önleyici ajan olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir (310, 397). Bu nedenle çalışmamızda %8 arjinin, kalsiyum bikarbonat ve 1450 ppm sodyum monoflorofosfat içerikli diş macunu remineralizasyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla seçilmiştir.

Yin ve ark. (20), yaptıkları klinik çalışmada yalnızca flor içeren diş macunuyla 6.ayda gördükleri etkiyi arjinin ve flor içerikli diş macunu kullanan grupta 3. ayda gördüklerini, flor ve arjinin içerikli diş macununun, tek başına flor içeren geleneksel bir diş macununa göre çürük lezyonlarını durdurmada ve tersine çevirmede üstün etki sağladığını belirtmiştir. Yapılan çalışmalarda %8 arjinin, kalsiyum karbonat ve sodyum monoflorofosfat içeren diş macununun mine yüzeyinde asit demineralizasyonunu önleme (398) ve yapay çürük lezyonları üzerinde remineralizasyon etkisi (23) yalnızca flor içerikli diş macununa kıyasla daha başarılı bulunmuştur. Bijle ve ark. (178), NaF içerikli diş macununa %2 arjinin eklenmesinin yalnızca NaF içerikli diş macunu ile karşılaştırıldığında remineralizasyonu artırdığını, ancak arjinin konsantrasyonunun artırılmasının bu etkiyi azalttığını gözlemlemişlerdir.

Düşük konsantrasyonlarda arjinin eklenmesinin flor içerikli diş macununun remineralizasyonuna katkısını inceleyen bir çalışma, 600 ppm NaF formüllü çocuk diş macununa %2 arjinin eklenmesinin, remineralizasyon potansiyelini 1100 ppm NaF yetişkin formüllü diş macunuyla karşılaştırılabilir bir seviyeye yükselttiğini, oluşan sinerjistik etkinin, arjinin ve NaF arasındaki etkileşime bağlı arjinin-florür iyonik kompleksi oluşmasından kaynaklı olabileceğini belirtmiştir. Bu etkileşimin iyonik formda arjinin-florür komplekslerinin oluşmasına, ardından da sodyum klorür (NaCl) oluşumuna neden olabileceği ($\text{Arg. HCl} + \text{NaF} \rightarrow \text{Arg. .F} + \text{NaCl}$) ve bu tepkimenin artan remineralizasyon etkisiyle sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (399). L-arjininin florlu diş macununa dahil edilmesinin diş macunu bulamaçlarının pH'ını önemli ölçüde yükselttiği ve flor biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir (400).

Kraivaphan ve ark. (401) tarafından gerçekleştirilen in vivo çalışmada arjinin ve flor içerikli diş macunu kullanan gruptaki çocukların, florlu diş macunu kullanan kontrol grubuna göre 2 yıllık bir takip süresi sonunda çürük skorlarında daha düşük bir artış meydana geldiği

tespit edilmiştir. Bununla birlikte 2016 yılında yapılan bir derlemede bu çalışmanın zayıf kanıt düzeyine sahip olduğu belirtilmiş ve çocuklarda veya yetişkinlerde arjinin içerikli diş macunu kullanımının çürük insidansı üzerine etkisi olup olmadığına dair yeterli kanıt bulunmadığı vurgulanmıştır (19). Aynı derleme, %1,5 arjinin içerikli flor içermeyen diş macununun çürükleri önlemede yalnızca florlu diş macunundan daha etkili olduğunu gösteren 2 yıl takipli bir klinik çalışmayı (402) randomize kontrollü olmaması sebebiyle, 12 ay boyunca günde 4 kez %1.5 arjinin içeren şekerli nane kullanan çocuklarda çürük başlangıcı ve ilerlemesinin azaldığını bildiren bir başka çalışmayı (189) ise yanıltıcı olma riskinin yüksek olması nedeniyle değerlendirmeye almamıştır. Derlemede, arjinin-florürlü diş macununun diş çürüklerini önlemede ve geciktirmede geleneksel florlu diş macunlarından daha etkili olduğuna dair bir kanıt olmadığı bildirilmiştir (19).

Petro ve ark. (403), arjinin ve kalsiyum karbonat kombinasyonunun, dentin tübülleri içinde ve dentin yüzeyinde mineral birikimi sağlamak için kalsiyum ve fosfat iyonlarını desteklediğini öne sürmüştür. (404). Kalsiyum fosfat bazlı sistemlerin remineralizasyon kapasitelerinin esas olarak tükürük tarafından gerçekleştirilen doğal remineralizasyonun artırılmasına dayandığı bildirilmiştir (310). Kalsiyum fosfat bazlı sistemlerin remineralizasyon etkinliğini karşılaştırmak amacıyla Wang ve ark. (310), yapay mine lezyonlarının remineralizasyonunda farklı biyoaktif elementler içeren diş macunlarının etkinliğini mikrosertlik analizi, SEM ve AFM (Atomik Kuvvet Mikroskobu) kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, arjinin içerikli diş macunu ve novaminin remineralizasyonu teşvik etmede ve demineralizasyonu inhibe etmede CPP-ACP'e göre üstün olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla benzer şekilde çalışmamızda, arjinin içerikli diş macununun uygulandığı gruplar CPP-ACP uygulanan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek remineralizasyon sağlamıştır.

Chandru ve ark. (405), yapay mine lezyonları üzerinde yaptıkları çalışmada hidroksiapatit içerikli diş macunuyla birlikte arjinin içerikli diş macununun en yüksek remineralize edici etkiyi gösterdiğini bildirmiş ve bunun nedenini arjinin, kalsiyum karbonat ve sodyum monoflorofosfatın bir arada bulunmasına bağlamışlardır. Çalışmada, arjininin tek başına demineralize lezyonları remineralize etmede veya asit ataklarına karşı direnç göstermede yetersiz kalabildiği, kalsiyum karbonat bazında arjinin ve florun bir arada kullanılmasının flor alımını tetiklemiş olabileceği ve remineralizasyonu artırarak aside daha dirençli bir mine yüzeyi oluşturmuş olabileceğini belirtmiştir.

Bir in vitro çalışma, 500 ppm NaF solüsyonu ile birlikte %2.5 arjininin minedeki yapay çürük lezyonu üzerindeki remineralizasyon etkisini, 500 ppm NaF solüsyonu uygulanan gruba benzer olduğunu, ancak arjinin-flor çözeltisi uygulanan grupta minenin flor alımının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur (181). Bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak çalışmamızda arjinin içerikli diş macununun remineralizasyon üzerine etkisi flor içerikli diş macununa benzer bulunmuştur. Bununla birlikte bu ürünlerin CPP-ACP ve teobromin içerikli ürünlerden önemli ölçüde yüksek remineralizasyon sağladığı ve bu durumun arjininli diş macunundaki flor ve kalsiyum karbonat içeriğinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Teobromin, metilksantinler grubuna ait bir alkaloid ve esas olarak kakao çekirdeklerinde bulunan doğal bir bileşendir. Kafeine benzer bir yapıya sahip olan teobromin, çay, guarana, kola ve mate yapraklarında da bulunan beyaz ve acı bir maddedir. Kafeinden farklı olarak teobrominin içeriğindeki üç metil grubu kafeinden 10 kat daha zayıftır ve merkezi sinir sistemini etkilemez (192). Teobrominin insan vücudunda emilme ve metabolize edilme kolaylığı, flora alternatif olarak kullanımı için olumlu bir özellik olarak değerlendirilmektedir (406). Çalışmamızda teobromin, flora alternatif olarak remineralize edici etkisinin değerlendirilmesi amacıyla seçilmiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, teobrominin, mine hidroksiapatitinin kristal yapısında değişikliklere neden olduğunu ve çözünme direncini arttırdığını göstermiştir, bu da teobrominin çürük önleyici etki potansiyeli olduğunu düşündürmektedir (204, 205).

Kristalit boyutunun, apatit çözünme hızını kontrol eden ana faktörlerden biri olduğu belirtilmektedir. (407). Kalsiyum ve fosfat varlığında teobrominin, mineyi güçlendiren ve asit saldırılarına daha az duyarlı, büyük boyutlu hidroksiapatit kristalleri oluşturduğuna inanılmaktadır (17, 407). Teobrominin tükürükteki kalsiyum ve fosfatın hidroksiapatitten dört kat daha büyük bir kristal şeklinde birleşmesine neden olarak remineralizasyon sağladığı öne sürülmüştür (408).

Kargül ve ark. (17), yaptıkları çalışmada farklı konsantrasyonlarda teobromin içerikli solüsyonları insan minesini üzerine uygulayıp mine yüzey sertliğini değerlendirmiş ve SEM ile yüzey topografyasını incelemişlerdir. 100mg/l, 200mg/l teobromin içerikli solüsyon uygulanan ve sadece distile su uygulanan kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve 200mg/l solüsyon uygulanan grupta mine globüllerinin daha büyük ve yüzey pürüzlülüğünün daha az olduğunu, mikrosertlik değerlerinin ise bu grupta daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir.

Teobromin konsantrasyonunun artmasının remineralizasyon etkisini artırdığını belirtmişlerdir.

Amaechi ve ark. (14), standart bir NaF diş macununa kıyasla teobrominin remineralizasyon etkisini değerlendirdikleri çalışmada teobromin ve flor içerikli gruplarda mikrosertlik değerlerindeki iyileşmenin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Teobrominin remineralizasyon potansiyelini artırabildiğini, bu etkinin florla kıyaslanabilir olduğunu ve ticari diş macunlarında flor katkı maddelerine uygun bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları bu verilerin tersine, teobrominin remineralizasyon etkisinin flordan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu işaret etmektedir. Çalışmalar arasında demineralizasyon ve remineralizasyon ortamının bileşimi ve uygulama süresinde farklılıklar mevcuttur. Bahsedilen çalışmada kullanılan yapay tükürük içerisinde bulunan magnezyumun amorf kalsiyum fosfat oluşumunu ve stabilitesini arttırdığı gösterilmiştir (409). Magnezyumun teobromin ile bir arada bulunması sinerjik etkiler yaratmış olabilir. Bununla birlikte bu çalışmada 28 gün süren pH siklusu ile tedavi süreci çalışmamızda 10 gün sürmüştür. Bu da çalışmamızda örneklerin teobromin ile daha kısa süreyle temas etmesine bağlı olarak etkisinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Memiş (410) tarafından teobromin, mine matriks türevleri, kazein, (CPP-ACP), flor ve deniz tuzunun ortodontik braketlerin altındaki ve çevresindeki remineralizasyon etkinliğini değerlendiren tez çalışmasında, teobromin içerikli diş macununun %Ca/P ve %Ca değerleri göz önüne alındığında kullanılan diğer materyallerle eşdeğer düzeyde remineralizasyon sağladığı tespit edilmiştir.

Suryana ve ark. (411) yaptıkları çalışmada teobrominin remineralizasyon etkisini hidroksiapatit içerikli diş macunundan düşük bulmuşlar ve teobrominin remineralizasyon etkisini ortamda Ca^{+2} ve PO_4^{-3} mevcut olması halinde gösterebileceğini, dışı doğrudan remineralize edemediğini, ancak diğer remineralizasyon ajanlarını indükleyebileceğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada farklı pH değerlerinde farklı konsantrasyonlarda teobromin ve florun remineralize edici etkisi değerlendirilmiş ve teobrominin test edilen konsantrasyonların hiçbirinde mikrosertlik değerlerinde iyileşme göstermediği gözlenmiştir. Araştırmacılar teobrominin, plak sıvısı benzeri bir ortamda çeşitli konsantrasyonlarda ve farklı pH değerlerinde sürekli olarak mevcut olduğunda, mine çürük lezyonlarının demineralizasyon-remineralizasyonunu etkilemediğini ve çürük önleyici bir ajan olarak önerilemeyeceğini belirtmiştir (209). Lippert (18), pH siklusu altında flor, stronsiyum (Sr), teobromin ve bunların kombinasyonlarının çürük lezyonu üzerindeki remineralize edici

etkisini mikrosertlik ve flor geri alımını ölçerek değerlendirmiştir. Her iki analiz sonucunda da flor en yüksek değerleri gösterirken, flor yokluğunda Sr, teobromin veya Sr+teobromin kontrol grubundan üstün sonuç göstermemiştir. Elde edilen veriler teobrominin flor varlığında remineralizasyona katkı sağladığını, ancak bu modelde tek başına herhangi bir çürük önleyici fayda sağlamadığını göstermiştir. Çalışmamızda teobromin içerikli diş macununun uygulandığı gruplarda remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinde gözlenen artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, flor içerikli diş macunlarından ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları teobrominin yeterli çürük önleyici etki göstermediğini (209, 411) ve flora kıyasla düşük etkiye sahip olduğunu bildiren çalışmaların (18, 209) sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Lazerlerin diş hekimliğinde uzun yıllardır çeşitli klinik senaryolarda etkili olduğu bildirilmiş olsa da, dişler üzerindeki etki mekanizması bugün bile tam olarak anlaşılamamıştır (28).

Lazerlerin, organik matriksin ayrışması, karbonat kaybı ile minenin kristal yapısı ve geçirgenliğini değiştirerek çürük önleyici etki gösterdiği belirtilmiştir (253). Bununla birlikte, farklı lazer türlerinin mine yüzeyi üzerindeki etkileri konusunda tartışmalar vardır ve en iyi sonuç hala bilinmemektedir (249).

Er: YAG lazer uygulamasının minenin çürüğe karşı direnci üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda subablatif lazer ışınlamasının ardından minenin asitlere karşı direncinin arttığını bildirmişlerdir (24, 237, 412). Ancak Apel ve ark. (237), istenmeyen mine ablasyonunun önlenmesinin zor olduğunu ve mevcut lazerler ve dalga boyları ile elde edilemeyeceğini bildirmiştir.

Lazer ışıması uygulandığı yüzeyi aşındırmamalı, mine morfolojisini ve mine hidroksiapatit kristallerinin füzyonu, yeniden kristalleşmesi ve erimesi gibi fiziksel özelliklerini değiştirerek mine geçirgenliğini azaltmalıdır (413). Lazerlerle çürük önlemenin iki açıklaması, organik bloklama teorisi ve lazer uygulanmış minede mikro boşlukların ve mikro çatlakların oluşumudur (366). Organik bloklama teorisinde, lazer tedavisi sonrası ayrıışan organik madde, demineralizasyon sırasında minedeki iyon difüzyon kanallarını bloke ederek mine yüzey alanı ve gözenek hacminde azalmaya neden olur ve böylece mineden mineral kaybını önler (366).

Diğer bir açıklama ise, lazer uygulanan minede, demineralizasyon sırasında dental sert dokulardan çözünmüş kalsiyum, flor ve fosfor iyonlarının, su ve karbonat içeriğinin kaybı

sonucu oluşan mikro gözeneklere ve mikro çatlaklara çökmesidir (24). Lazerlerin mine yüzeyinde gösterdiği fototermal etkiler sayesinde sert dokulardaki su ve organik içeriğin buharlaşmasını sağladığı ve bu şekilde mikrosertliği artırdığı belirtilmektedir (414).

Çoğu araştırmacı mineden karbonat ayrışmasının ve meydana gelen su kaybının çürük önleyici etkiden sorumlu olduğunu düşünmektedir (238, 415). Hossain M ve ark. (25), lazer ışınlaması sırasında kalsiyum/fosfor oranında bir artış meydana geldiğini ve bunun çürük önleyici etki gösterdiğini bildirmiştir. Er: YAG lazerler mine yüzeyinden karbonatı uzaklaştırmakta ve organik matriste değişikliklere sebep olarak çürük önleyici etki göstermektedir (245). 2.94 μm dalga boyuna sahip Er: YAG lazerler su ve hidroksiapatit tarafından yüksek oranda emilir ve mine yapısını değiştirerek daha az çözünür hale getirmek için gereken sıcaklığa ulaşabilir (416). Liu JF ve ark. (24), 100 ve 200 mJ atım enerjileri ile Er: YAG lazer uygulaması sonucu demineralizasyonun önemli ölçüde önlendiğini göstermiştir. Kwon ve ark. (417), lazerin çürük önleyici etkilerinin yüksek enerji değerlerinde mümkün olduğunu belirtmiş, yaptıkları çalışmada 33 J/cm² enerji yoğunluğunda Er: YAG lazer uygulaması sonucu minenin kristal yapısının iyileştiğini ancak TCP (trikalsiyum fosfat) oluşumu meydana gelmediğini gözlemişlerdir. Buna karşın Nair ve ark. (28), tek başına uygulanan lazer uygulamasının çürük direncini artırıcı etkisini lazer uygulanmayan kontrol grubuna benzer bulmuşlardır. Çalışmada 1.4W güç 7Hz frekans ve 200mJ atım enerjisi ile kullandıkları Er: YAG lazer uygulaması sonucu mine yüzeyinde meydana gelen ısı artışının minenin kristal yapısında değişiklik oluşturmak için yeterli olmadığını, Erbium lazerler ile ablasyon eşik değeri altında yapılan uygulamaların çürük önlemede tek başına etkili olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda Er: YAG lazer uygulaması pulpanın termal zarar görmesinin önlenmesi için ablasyon eşik değerinin altında olacak şekilde, 0,8 W güç, 6,15 enerji yoğunluğu ve 80mj atım enerjisi ile kullanılmış ve tek başına Er: YAG lazer uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yakın tarihli bir derlemede, incelenen çalışmaların çoğunun, in vitro olarak çekilmiş insan dişlerinde yapay olarak oluşturulan erken mine lezyonlarının remineralize edilmesinde tek başına lazer tedavisinin ve florlu veya florlu olmayan remineralize edici ajanlarla birlikte uygulanan lazer tedavisinin yararlı etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca topikal florürlerle birlikte lazer tedavisinin, tek başına lazere kıyasla daha faydalı etki gösterdiği belirtilmiştir (418).

Er: YAG lazerin mine üzerinde yarattığı morfolojik değişiklikler, lazerin yoğunluğuna, dalga boyuna, ışınlama süresine, odak mesafesine, su soğutmasına ve uygulama şekline

bağlıdır. Remineralize edici ajanlar ve flor ile kombinasyon halinde kullanıldığında, erken çürük lezyonlarının remineralizasyonunda ek bir etkiye sahiptir (419, 420).

Lazer ile flor birlikte kullanıldığında mine çözünürlüğünü azaltmada sinerjistik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Lazer uygulamasından önce veya sonra topikal florürlerin uygulanması hem asidik solüsyonlarda mine çözünürlüğünü azaltır hem de flor alım miktarını artırır (370). Yapılan çalışmalar, kombine flor ve lazer ışınlamasının ışınlanmış minenin flor alımını arttırdığını ve tek başına lazer tedavisinden daha iyi olduğunu göstermiştir (421-424). Fakat lazer uygulamasının flor tutulumunu artırma mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır.

Mine ağız ortamında pH 5,5 değerinde çözünmeye başlarken lazer uygulaması sonrasında bu değerin pH 4,8'e düştüğü, ortamda 0,1 ppm flor bulunması halinde ise pH 4,3'te mine çözünmesinin başladığı bildirilmiştir (246). Bu durum minenin direncini artıran mekanizmalardan biridir.

Bir diğer mekanizma ilk olarak lazer uygulanan mine yüzeyinde oluşan mikro boşluklara flor iyonunun kaynaşması ve mine yüzeyinde biriken miktarın artması olarak açıklanmaktadır (344). Delbem ve ark. (425), lazer ile birlikte sodyum florür solüsyonu kullanarak yaptıkları çalışmada mine ve dentinin mikroyapısındaki flor içeriğinin arttığını göstermişlerdir.

Flor ile lazerin kombine uygulanması ile karbonatlanmış hidroksiapatit kristalinin daha az çözünebilir bir mineral haline geldiği belirtilmektedir. Hidroksiapatit kristalleri yoğun enerji düzeyinde florapatit kristallerine dönüşebilmektedir ve bunun için gereken enerjinin lazer ışını tarafından sağlanabileceği düşünülmektedir (246).

Başka bir mekanizma ise mine rodları ile mine porları arasından flor iyonunun difüzyonu üzerine kuruludur. Mine yüzeyine APF uygulamasını takiben mine yüzeyinde bir florür tabakası oluşur. Bu işlemten önce veya sonra lazer uygulaması bu yüzeyin eriyerek florapatit şeklinde kristalize olmasına neden olur (426).

Moghadam ve ark. (249)'nın süt dişi mine yüzeyleri üzerinde diyet lazer, flor vernik ve lazer ile flor kombinasyonlarının çürük önleyici etkilerini değerlendirdikleri çalışmada flor vernik, diyet lazer ve bunların kombinasyonlarının mine demineralizasyonunu önlemede etkili olduklarını ancak lazer ve flor kombinasyonunun tek başına flor tedavisinden daha etkili olmadığını ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda NaF'ın tek başına veya lazerle kullanımının mine yüzeyinin mikrosertlik değerlerinde (427) ve ortalama pürüzlülük

değerlerinde (428) farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Çalışmamızda flor içerikli diş macunlarının lazer ile birlikte uygulandığı gruplar ile tek başına uygulandığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ve bu bulgular lazer ve florun birlikte kullanımının remineralizasyonu artırmada etkili olmadığını gösteren çalışmalar ile paralellik göstermektedir (249, 369, 427, 429).

Eymirli (429), yapmış olduğu çalışmada içlerinde NaF ve CPP-ACP'nin de olduğu farklı remineralizasyon ajanlarının süt dişlerinde Er,Cr:YSGG lazer ile birlikte kullanımını araştırmış ve NaF ve CPP-ACP'nin lazerli veya lazersiz kullanımları arasında fark tespit etmediklerini bildirmiştir. Ghelejkhani ve ark. (369) flor, CPP-ACP ve Er,Cr:YSGG lazerin çürük direnci üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında en yüksek etkiyi flor verniği, en düşük etkiyi ise CPP-ACP grubunda gözlemlemiştir. Lazer uygulamasının lazer+CPP-ACP grubunda mikrosertlik değerlerini yükselttiğini, diğer gruplarda anlamlı bir farklılığa neden olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak flor verniğinin mine mikrosertliğini ve çürüğe karşı direncini artırırken CPP-ACP'nin böyle bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

CPP-ACP, Er: YAG lazer ile kombine edildiğinde minede çatlama, kraterleşme ve pul pul dökülme gibi yüzey değişiklikleri meydana gelmektedir. Lazerle indüklenen bu mikromorfolojik değişikliklerin, kalsiyum nano-kompleksleri içeren materyalin diş yüzeyine tutunmasına ve flor içermeyen kalsiyum ve fosfatın birlikte lokalize olmasına yardımcı olacağı belirtilmektedir (419). Böylece CPP, ACP'yi stabilize eder ve diş yüzeyinde yüksek oranda çözünür bir kalsiyum fosfat fazı oluşturur. Bu lokalizasyon, mine yüzeyinde yüksek konsantrasyonda kalsiyum ve fosfat iyon gradyanları ile sonuçlanır ve remineralizasyonu teşvik eder. Bu şekilde CPP-ACP uygulamasının, demineralizasyonu engellemek için lazerlerin etkisini artırdığı belirtilmiştir (419).

Yassaei ve ark. (368), CPP-ACP, CPP-ACFP ve Er: YAG lazerin kombine etkilerinin mine remineralizasyonu üzerindeki etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada en yüksek etkiyi CPP-ACFP ile lazerin kombine kullanıldığı grupta gözlemlemişlerdir. Buna karşın, Heravi ve ark. (349), düşük güçlü kızıl ötesi lazerlerin veya Er: YAG lazerin CPP-ACPF ile kombinasyonunun, tek başına CPP-ACPF ile karşılaştırıldığında mine çürüklerinin remineralizasyonunda önemli bir gelişme sağlamadığını bulmuştur. Bununla birlikte Er: YAG lazer, CPP-ACP ve CPP-ACFP'nin tek başına ve kombine kullanımlarının çürük önleyici etkisini araştıran bir çalışmada en yüksek çürük direnci lazer ile kombine CPP-ACFP grubunda görülmüştür. Kontrol grubuyla kıyaslandığında Er: YAG lazerin tek başına

uygulandığı grup hariç bütün grupların demineralizasyon esnasında ortalama kalsiyum salınımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (28).

Demineralize mine yüzeyinde CO₂ lazer, CPP-ACP'nin ve kombine kullanımın mikrosertlik değerlerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 5 günlük CPP-ACP uygulamasının tek başına veya lazer ile kombinasyonunun kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (352). Bununla birlikte Ahrari ve ark. (351) tarafından yürütülen ve CPP-ACFP (MI Paste Plus), NaF, ReminPro ve diyet lazerin tek başına ve kombine kullanımlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, CPP-ACPF uygulaması lazer ile birlikte veya tek başına mikrosertlik değerlerinde artışa neden olmuştur, ancak en yüksek mikrosertlik değerleri tek başına NaF ve lazer ile NaF'ın kombinasyon grubunda ölçülmüştür. Araştırmacılar lazer uygulamasının remineralizasyon ajanlarıyla birlikte kullanımının beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonu üzerine ek bir fayda sağlamadığını bildirmişlerdir. Uygulanan lazer tipi farklı olsa da bizim çalışmamızda da yapay çürük lezyonları üzerinde en yüksek remineralizasyon etkinliği arjinin veya flor içerikli diş macunlarının uygulandığı gruplarda gözlemlenmiştir. Elde ettiğimiz veriler sonucunda Lazer-CPP-ACP grubunun mikrosertlik değerlerinde meydana gelen artışın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ve bu veriler lazer ve CPP-ACP'nin birlikte kullanılmasının remineralizasyon üzerine ek bir yarar sağlamadığını gösteren çalışmalarla uyumludur (351, 352, 429).

Çalışmamızda deney sonunda arjinin içerikli diş macununun lazer ile birlikte kullanıldığı gruba (Lazer-Arjinin) ait mikrosertlik değerlerinin ortalaması, tek başına arjininli diş macunu kullanılan gruptan yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte bu gruplar kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede etkin remineralizasyon sağlamıştır. Literatürde arjinin ile lazerin birlikte kullanıldığı çalışmalar (430-432) genellikle dentin hipersensitivitesi ile ilgili olmakla beraber mine remineralizasyonuna etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Arjininin tek başına olduğu kadar lazer ve flor gibi ajanlarla kombine kullanımının çürük önleyici etkisinin net bir şekilde anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan literatür taramasında teobromin ile lazerin beraber kullanımının çürük önleyici etkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda teobrominin tek başına ve lazer ile birlikte uygulandığı grupların yüzey mikrosertlik değerlerinde meydana getirdiği artış kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda mevcut koşullar altında sodyum florür ve arjinin-kalsiyum karbonat-sodyum

monoflorofosfat içerikli diş macunlarının remineralizasyon üzerine etkisi istatistiksel olarak kontrol grubundan yüksekken, Er: YAG lazer, CPP-ACP ve teobrominin tek başına veya kombinasyon halinde yapılan uygulamaları sonucu meydana gelen remineralizasyon, istatistiksel olarak kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Bununla birlikte Er: YAG lazer tek başına kullanıldığında kombinasyon gruplarından ve kontrol grubundan düşük değerler göstermiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum lazerin etkinliğinin remineralizasyon ajanlarıyla birlikte kullanıldığında remineralize edici etki gösterebildiğini düşündürmektedir.

SEM, demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini değerlendirmek için en hassas in vitro yöntemlerden biri olmakla birlikte yüzeylerin ayrıntılı ve yüksek çözünürlüklü görüntülerini verir (433). Çalışmanın son aşamasında her gruptan bir örnek ve sağlam mine yüzeyi içeren bir örnek SEM taraması ile incelenmiş, örneklerle ait x1000 ve x5000 büyütme altında görüntüler elde edilmiş ve değerlendirilmiştir.

Elde edilen görüntülerle uyumlu olarak Poggio ve ark. (434)'nın yaptığı çalışmada sağlam dişlerin mine yüzeylerinin bazı çizikler dışında oldukça düzgün görüldüğü gözlemlenmiştir. Andrade ve ark. (412) SEM ile yapılan incelemede sağlam mine yüzeyi devamlılık gösteren çatlaksız ve neredeyse pürüzsüz bir görünüm sergilemiştir. Benzer şekilde çalışmamızda sağlam mine yüzeyine ait SEM görüntülerinde çatlak ve porözitelerin bulunmadığı düzgün ve devamlı bir mine yüzeyi izlenmiştir (Resim 13) .

Demineralizasyon solüsyonu uygulanarak yapay çürük oluşturan mine yüzeyinde yüzey devamlılığının ve düzgünlüğünün bozulduğu poröz bir yapı görüntülenmiştir (Resim 14). Andrade ve ark. (412), yapay çürük oluşturulan örneklerde ise yüzey demineralize alanlarda beyazımsı ve düzensiz olarak izlemiştir. Poggio ve ark. (434), mine yüzeylerinin aside maruz kaldıktan sonra, yüzeyden madde kaybına ve mine pürüzlülüğünde dikkate değer bir artışa neden olduğu saptanmıştır. Demineralize mine yüzeylerinde gözlenen morfolojik yapının, literatürde boyutları 3 ila 5 μm arasında değişen tipik prizmatik yapıyla benzerlik gösterdiği (435), ve Silverstone ve ark. (436) tarafından gözlenen prizmanın kor bölgesinde meydana gelen aşınmanın bal peteği benzeri yapıyla uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Topikal olarak NaF uygulanmasının mine yüzeyinde meydana getirdiği değişimlerin SEM ve EDX analizi kullanarak incelendiği bir çalışmada flor uygulaması yapılan mine yüzeyinin SEM görüntülerinde globüler CaF_2 depozitlerinin varlığı izlenmiştir (437). Yapay mine lezyonu üzerine NaF solüsyonu uygulanan ve SEM ile remineralizasyon etkinliğinin

değerlendirildiği bir başka çalışmada demineralizasyon sonucu oluşmuş porözitelerin ve porların tıklandığı, NaF'ın öbekler halinde mine yüzeyine çökeldiği belirtilmiştir (428). Benzer bir çalışma demineralizasyona bağlı kaviteasyonların tıklandığını ancak bazı alanlarda ufak porözitelerin bulunduğunu bildirmiştir (438). Bununla birlikte hidroksiapatit içerikli diş macunu ile farklı flor konsantrasyonlarına sahip diş macunlarının remineralizasyon etkinliğini değerlendiren bir çalışmada 500 ppm diş macunu ile tedavi edilen grubun SEM görüntüleri krater benzeri boşluklarla birlikte aşınmış ve düzensiz bir görünüm sergilemiş ve flor içermeyen diş macununa göre büyük bir değişim göstermemiştir. 1400 ppm flor içerikli diş macunu uygulaması sonrasında ise kraterleri kısmen tıkayan ve eşit dağılmamış bir tabaka izlenmiş, yer yer kümelenmiş birikintilerin bulunduğu, ancak yüzeyin tam olarak pürüzsüz hale gelmediği belirtilmiştir (439). Çalışmamızda flor grubuna ait SEM görüntüleri incelendiğinde mine yüzeyinin düzgün ve devamlı olduğu, demineralizasyona bağlı oluşan çukurcukların neredeyse tamamen tıklandığı ve yüzeyin kısa çubukçuk şeklinde yapılarla kaplandığı görülmüştür (Resim 15). Ayrıca yüzeyde küçük boyutlu az sayıda globüler yapılar tespit edilmiştir ve yapıların CaF_2 çökelmeleri sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Bununla birlikte tam anlamıyla pürüzsüz bir yüzey izlenmemiştir.

Oshiro ve ark. (440), CPP-ACP patının diş dokusunda meydana getirdiği remineralizasyonu değerlendirdikleri çalışmada CPP-ACP uygulanan grubun SEM görüntülerinde, ACP depolarının süpersaturasyon sağlamasıyla kontrol grubuna göre morfolojik yapıda çok az bir değişim gözlemişlerdir. CPP-ACP'nin beyaz nokta lezyonları üzerinde remineralizasyon etkisini araştıran bir başka çalışmada SEM ile alınan görüntülerde CPP-ACP'nin etkisini interprizmatik mine yüzeyinde gösterdiği belirtilmiştir. Mine prizmalarının etrafında remineralizasyona bağlı kalınlaşmış görünen düzensiz hiperkalsifiye alanlar gözlemlenmiştir (441). Poggio ve ark. (434), gazlı içeceğe maruz bırakarak demineralize ettikleri mine yüzeyine 3 dk süre ile 4 kez CPP-ACP uygulayarak yapay tükürükte beklettikleri örneklerin SEM görüntülerinde interprizmatik boşlukların büyük ölçüde dolduğunu ve derinliklerinde azalma meydana geldiğini bildirmiştir. Globüler yapıdaki CPP-ACP'nin, düzgün, kalın, homojen ve kompakt bir yüzey tabakası oluşturabildiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda CPP-ACP uygulanan grubunun SEM görüntülerinde engebeli ve pürüzlü bir yüzey izlenmiştir (Resim 16). Bu farklılık çalışmamızda demineralizasyon süreci de içeren pH siklus yönteminin kullanılmasına bağlanabilir. Bununla birlikte CPP-ACP grubuna ait örneğin mine yüzeyini kaplayan düzensiz bir tabaka görülmüştür. Çökelmenin yoğun olarak interprizmatik alanlarda

meydana geldiği söylenebilmektedir. Elde edilen görüntülerde demineralizasyona bağlı oluşan porların varlığı izlenmiş ve tam bir tıkanmanın gerçekleşmediği gözlenmiştir.

Vyavhare ve ark. (442), başlangıç mine lezyonlarında nano-hidroksiapatit, CPP-ACP ve flor ajanlarının etkinliği değerlendirilen çalışmada, SEM analizinde flor uygulanan yüzeyde çok sayıda ayırık porözitelerle globüler kristal depozitler izlenirken, CPP-ACP uygulanan yüzeyde önemli bir remineralizasyon gerçekleşmediğini bildirmişlerdir. Patil ve ark. (443) flor, CPP-ACP ve novaminin remineralizasyon etkinliğini araştırdıkları çalışmanın SEM görüntülerinde remineralizasyon uygulamalarından sonra tüm gruplarda remineralizasyon sağlanırken flor uygulanan grupta diğer iki gruba göre daha düzenli bir yüzey görüntüsü elde edilmiştir. Bu çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da flor içeren diş macunlarının uygulandığı grupların (Flor, Lazer-Flor, Arjinin, Lazer-Arjinin) SEM görüntüleri, CPP-ACP grubuna göre daha düzgün ve devamlılık gösteren bir mine yüzeyine sahiptir.

Rege ve ark. (444), arjinin içerikli diş macununun mine yüzeyine çoklu uygulamalarının, SEM taraması ile gözlemlenen mikroskobik boşlukların kaybolmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir. Görüntüler değerlendirildiğinde arjinin ve kalsiyum kombinasyonunun mine yüzeyine çökerek mikroskobik boşlukların dolmasına yardımcı olduğu ve yüzeyin pürüzlü görünümünü azalttığı izlenmiştir. Araştırmacılar arjinin içerikli diş macununun bu sayede minenin onarılmasına katkıda bulunduğu ve gelecekteki asit saldırılarına karşı koruyucu bir tabaka sağladığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ESCA (Electronic Spectrometry for Chemical Analysis) analizi ile uygulama sayısı arttıkça yüzeydeki nitrojen ve karbonat seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum arjinin ve kalsiyum karbonatın yüzeye bağlı bulunduğunu göstermektedir. Arjininin Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS) analizi ile gözlemlenmesi ise, mine yüzeyinde arjininin kimliğini doğrulamaktadır. Wang ve ark. (310), CPP-ACP, novamin ve arjinin-sodyum monoflorofosfat içerikli diş macununun yapay çürük lezyonları üzerindeki remineralize edici ve çürük önleyici etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarının SEM görüntülerinde demineralizasyonun, minenin yüzey yapısını etkilediğini, petek benzeri görünüme sahip demineralize bölgeler ve koruyucu tabakası olmayan pürüzlü bir yüzey gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Remineralizasyon tedavisi uygulanan tüm gruplarda ise mine yüzeyinin düzensiz bir çökme tabakası ile kaplandığı, petek benzeri yapıların belirgin olmadığı saptanmıştır. Arjinin ve novamin gruplarında oluşan katmanın CPP-ACP grubunda olduğundan daha kalın ve düzenli görüldüğünü bildirmişlerdir. Örnekler yeniden aside maruz

bırakıldığında bazı gruplarda mine yüzeyindeki katmanın çözüldüğü, CPP-ACP grubunda poröz bir mine yüzeyi olduğu gözlenmiştir. Arjinin ve novamin gruplarında ise bu tabakanın homojen olmayan ince bir film halinde varlığını koruduğu görülmüştür. Bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda arjinin içerikli diş macunu uygulanan Arjinin (Resim 17) ve Lazer-Arjinin (Resim 22) gruplarının SEM görüntülerinde kontrol grubuna göre daha düzenli ve daha az poröz bir mine yüzeyi izlenmiştir. Arjinin içerikli diş macunu uygulanan gruplarda, Flor gruplarına benzer şekilde kısa çubuk benzeri yapılar görülmüş ve bu yapıların arjininli diş macununun içeriğindeki flordan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Taneja ve ark. (445), farklı diş macunları teobrominin iki ayrı konsantrasyonunun remineralizasyon etkisini değerlendiren çalışmalarında SEM görüntülerinde demineralizasyon sonrası gözeneklerin tümünün dolduğunu kristal boyutlarında artış meydana geldiğini ve yüzey bütünlüğünün yeniden sağlandığını gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte, gruplar arasında farklı remineralizasyon mekanizmaları nedeniyle meydana gelebilecek küçük farklılıklar olduğunu ancak yüzeyi kaplayarak poroziteleri dolduran tabakanın belirgin farklılıklar göstermediği belirtmişlerdir. Amechi (14), remineralizasyon sonrası SEM görüntülerini değerlendirirken, kristal boyutunun remineralize edici bir ajan olarak teobrominin kullanılmasıyla arttığını ve böylece mine yüzeyine daha düzgün bir görünüm kazandırdığını iddia etmiştir. Kargül ve ark. (17) tarafından yapılan çalışmada 200 mg/L teobromin ve 100 mg/L teobromin uygulamasını takiben mine yüzey topografisinin karşılaştırılmasında, 200 mg/L teobromin uygulanan grubun daha iyi sonuçlara sahip olduğunu belirtmiştir. Bu grubun görüntülerinde mine yüzeyinde daha fazla sayıda globül izlenmiştir.

Shawky ve Khattab (356)'ın, flor ve teobromin içerikli diş macunlarının yapay mine lezyonları üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada SEM görüntüleri, teobromin uygulanan yüzeyin demineralizasyon öncesi normal yüzey görünümüne benzer şekilde pürüzsüz bir görünüme sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada diş macunları 1:3 oranında yapay tükürük ile karıştırılmış ve örnekler üzerine 3 gün boyunca 9 dk 20 sn uygulanmıştır. Örnekler daha sonra yapay tükürük içerisinde bekletilmiştir. Çalışmamızda Teobromin (Resim 18) ve Lazer-Teobromin (Resim 23) gruplarında engebeli ve düzensiz bir mine yüzeyi izlenmiştir. Teobromin gruplarından elde ettiğimiz görüntülerin bu çalışmayla uyumlu olmaması, bu çalışmada diş macunu solüsyonlarının kalsiyum ve fosfat içerikli yapay tükürük ile karıştırılarak uygulanması ve buna bağlı olarak remineralizasyon etkinliğinin artmış olması olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda ağız ortamındaki döngüsel pH değişikliklerini

taklit etmek amacıyla demineralizasyon süreci de içeren pH siklus modeli kullanılmıştır. Bu da iki çalışmanın uygulama aşamasında remineralizasyon ve demineralizasyon süreçlerinde farklılığa sebep olmaktadır.

Andrade ve ark. (412), farklı güçlerde Er: YAG lazer uygulamasının mine çürük direnci üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, Er: YAG lazer uygulamasını takiben yapay çürük oluşturulan örneklerde lazer uygulanmamış olanlara kıyasla yüzey pürüzlülüğünün azaldığını saptamışlardır. Lazer uygulanmamış örneklerin yüzeyinde beyazımsı görünümün arttığı ve prizma kenarlarının daha belirgin hale gelerek mineral kaybını doğruladığı belirtilmiştir. Bununla ilgili olarak lazer uygulamasının çürük direncini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Ablasyon eşik değerinin altında ve üstünde farklı parametrelerle Er: YAG kullanımının çürük direncine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sağlam mine yüzeyine ablasyon eşik değerinin üstünde yapılan uygulamaların SEM görüntülerinde keskin prizma kenarları, fissürler, konik kraterler ve ablasyon alanlarının olduğu düzensiz bir yüzey görülmüştür. Daha düşük enerji düzeylerinde mine çubukların açığa çıktığı ablasyon alanları görülmüştür. Ablasyon eşik değerinin altındaki uygulamalarda ise mine yüzeyinde neredeyse hiç değişikliğin olmadığı düz bir morfoloji izlenmiştir. Su soğutması olmadan lazer uygulanmasına rağmen parametrelerin hiçbirinde termal hasar, çatlak ve erime alanlarına rastlanmamıştır (344). CO₂ lazerin mine yüzeyi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ablasyon değeri altındaki uygulamalar sonucu SEM görüntülerinde erime ve füzyon olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar tarafından erime, mine kristallerinin birleşmeye başladıkları an olarak, füzyonu ise bu aşamada kristallerin bir araya gelerek daha büyük yapıyı yeni kristal yapıların oluşumu olarak tanımlamışlardır (446)

Shihabi ve ark. (447), Er: YAG lazerin novamin ile kullanımını araştırdıkları çalışmalarında yapay çürük lezyonunun SEM görüntülerinde hidroksiapatit kristallerinin oryantasyon bozukluğu ve prizma düzensizliğinin yanı sıra mine çubuklarının çöktüğünü gözlemiş, Er: YAG lazer uygulanan demineralize mine yüzeyinde ise erimeler ve mikro boşlukların oluştuğunu saptamıştır. Kara (216), demineralize mine yüzeyleri üzerine Er: YAG lazer uyguladığı tez çalışmasında lazer grubuna ait SEM görüntülerinde pre-melting ve füzyon alanlarının yanı sıra az sayıda mikropor varlığı gözlemlediğini bildirmiştir. Shihabi ve ark. (447) ve Kara (216)'nın sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızın SEM analizlerinde demineralize mine yüzeyi üzerine Er: YAG lazer uygulaması sonucu düzensiz bir yapı izlenmiş ve porlar ile birlikte çukurcukların varlığı tespit edilmiştir (Resim 19). Bununla

birlikte Er: YAG lazer uygulanan örneklerde çatlaklara ya da termal hasar oluştuğuna dair bulgulara rastlanmamıştır.

Ana ve ark. (250) Er,Cr:YSGG lazer ışınlamasının ve APF uygulamasının mine demineralizasyonuna ve mine yüzeyinde florür oluşumu ve tutulması üzerine etkisini SEM ve mikosertlik değerlerini karşılaştırarak incelemişler, tek başına veya topikal flor uygulamasından önce lazer uygulamasının sadece topikal flor uygulamasına göre avantajı olmadığı sonucuna varmışlardır. Er,Cr:YSGG lazerin çürüğün önlenmesi için en umut verici etkisinin, APF uygulamasından sonra CaF_2 benzeri materyal oluşumunu ve mine üzerinde tutulumunu artırarak APF'nin karyostatik etkisini daha uzun süre korumasına yardımcı olması olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda flor içerikli diş macununun tek başına uygulandığı Flor grubu (Resim 15) ve lazer ile birlikte uygulandığı Lazer-Flor grubunun (Resim 20) SEM görüntüleri benzer bulunmuştur.

CO_2 lazer ve CPP-ACP'nin bir arada ve tek başına kullanımlarını karşılaştıran bir çalışmada, demineralize edilen mine yüzeyinin SEM incelemesinde herhangi bir mineral birikintisinin olmadığı, sık çöküntüler ve ince gözeneklerin bulunduğu bir yüzey izlenmiştir. CPP-ACP uygulanan grupta çok sayıda granüler partikül saptanmış amorf kristaller mine yüzeyinde düzenlendiği görülmüştür. Tek başına CO_2 lazer uygulanan grupta erime alanları, çatlaklar ve kraterler ortaya çıkmıştır. CPP-ACP'den önce lazer uygulanan grupta, granüler ve küresel partiküller ile birlikte lazer uygulanmış yüzeye benzer bir görünüm izlenmiştir. CPP-ACP'yi takiben lazer uygulanan grupta ise, önce lazer uygulanan gruba göre daha homojen bir yüzey gözlenmiştir (352). Er: YAG lazer ile CPP-ACP'nin birlikte kullanımının çürük önleyici etkilerini değerlendiren bazı çalışmalarda yüzeyde bulut benzeri bir tabaka izlenmiş ve bu tabakanın görüntünün netliğini azalttığı gözlemlenmiş, CPP-ACP'nin Er: YAG lazer ile birlikte kullanılması sonucu bu tabakanın daha yoğun olarak seyredildiği, CPP-ACP'nin krem şeklinde uygulanmasının bu yapıya sebep olabileceğini belirtmiştir (216, 359). Bir başka çalışmada CPP-ACP uygulanan örneklerde minede düzensiz şekilde dağılmış saçaklar gözlenmiş, mine yüzeyinde pürüzlü bir tabaka oluşturacak şekilde yoğun bir çökeltme meydana geldiği, Er: YAG lazer uygulamasını takiben yüzeyde mikro çatlaklar oluştuğu ve porların etrafında erimeler olduğu, saçaksı yapıların ise ortadan kaybolduğu bildirilmiştir (428). Bahsedilen çalışmada lazer remineralizasyon ajanlarından sonra uygulanmıştır ve lazerin uygulama aşamasının farklı olması çalışmamızdaki SEM görüntüleriyle benzerlik göztermemesinin nedeni olabilir. Ayrıca, CPP-ACP gruplarında elde ettiğimiz görüntülerde bulut benzeri yapıya rastlanmamış ve görüntü netliği azalmamış, ancak yoğun ve düzensiz

şekilli çökelme alanları gözlenmiştir (Resim 16, Resim 21). Demineralize mine yüzeylerine Er: YAG lazer uygulamasının ardından CPP-ACP uygulanan grubun SEM görüntülerinde porların tıkanma oranının arttığı ve yüzeyin daha düzenli bir yapıya sahip olduğu görülmüştür (Resim 21). Bu durum lazer uygulamasının CPP-ACP'nin etkinliğini artırdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda sağlam mine yüzeyi, demineralize mine yüzeyi ve farklı remineralizasyon tedavileri uygulanan örneklerden elde edilen SEM görüntüleri değerlendirildiğinde flor içerikli materyallerin kullanıldığı gruplarda (Flor, Lazer-Flor, Arjinin, Lazer-Arjinin) demineralizasyon sonrası oluşan mikroporların büyük ölçüde tıkanıldığı düze yakın bir görünüm izlenmiştir. Diğer grupların SEM görüntülerinde porların mevcudiyetini koruduğu ve tam bir tıkanma gerçekleşmediği dikkat çekmektedir. CPP-ACP, Teobromin ve Lazer-Teobromin gruplarında yüzey engebeli bir yapıya sahipken, Lazer-CPP-ACP grubunda ise daha düzenli bir yüzey görünümü izlenmiştir.

Demineralize mine yüzeylerinin remineralizasyon tedavilerinden sonra morfolojilerinde meydana gelen değişiklikler, ajanların kısmi remineralizasyon etkinliklerini göstermektedir. Bununla birlikte SEM incelemesi yapılan örneklerin sayıca kısıtlı olması bu konuda yapılabilecek yorumları sınırlamaktadır. Koruyucu diş hekimliğinde başlangıç çürüklerinin durdurulması ve geri çevrilmesi üzerine daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

- Minedeki yapay çürük lezyonları üzerinde en yüksek remineralizasyon etkisi flor ve arjinin içerikli diş macunlarının uygulandığı gruplarda görülmüştür. Bu grupların mine yapay çürük lezyonlarının mikrosertliğinde meydana getirdiği artış, CPP-ACP ve teobromin gruplarından anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).
- CPP-ACP, teobromin ve bu ajanların lazerli veya lazersiz uygulandığı gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Mevcut koşullar altında bu uygulamaların remineralizasyonu artırmada yeterli etkinliğe sahip olmadığı görülmüştür.
- Arjininli diş macunundaki flor içeriği nedeniyle çalışmamızda arjinin ve florun birlikte kullanımının remineralizasyon üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Arjinin florun remineralize edici etkisini destekliyor olabilir.
- Tek başına Er: YAG lazer uygulaması, teobromin içerikli diş macunu, CPP-ACP ve bu ajanların lazerle birlikte uygulamaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
- Bütün gruplarda remineralizasyon ajanlarının Er: YAG lazer ile birlikte uygulanmasının, tek başına uygulamaya kıyasla daha iyi bir remineralizasyon sağlamadığı görülmüştür. ($p<0,05$)
- Sem görüntüleri üzerinde yapılan incelemelere göre kontrol grubuna ait görüntülerde demineralizasyon sonrası oluşan kavitasyonlar belirgin olarak izlenmiştir. Remineralizasyon ajanlarının tek başına ve lazerle birlikte uygulandığı gruplarda ise bu kavitasyonların farklı derecelerde kısmen tıklandığı görülmüştür.
- Flor, Lazer-Flor, Arjinin, Lazer-Arjinin ve Lazer-CPP-ACP gruplarına ait görüntülerde incelenen alanlardaki kavitasyonların tıkanma oranının daha fazla olduğu ve kontrol grubuna oranla yüzey düzgünlüğünün arttığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Somasundaram P, Vimala N, Mandke LG. Protective potential of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate containing paste on enamel surfaces. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 2013;16(2):152-6.
2. Fejerskov O, Kidd E. *Dental caries: the disease and its clinical management*: John Wiley & Sons; 2009.
3. Moslemi M, Fekrazad R, Tadayon N, Ghorbani M, Torabzadeh H, Shadkar M. Effects of ER, Cr: YSGG laser irradiation and fluoride treatment on acid resistance of the enamel. *Pediatric Dentistry*. 2009;31(5):409-13.
4. Hellwig E, Lussi A. What is the optimum fluoride concentration needed for the remineralization process? *Caries Research*. 2001;35(Suppl. 1):57-9.
5. Longbottom C, Ekstrand K, Zero D, Kambara M. *Novel preventive treatment options. Detection, Assessment, Diagnosis and Monitoring of Caries*. 21: Karger Publishers; 2009. p. 156-63.
6. Lagerweij M, Ten Cate J. Remineralisation of enamel lesions with daily applications of a high-concentration fluoride gel and a fluoridated toothpaste: an in situ study. *Caries Research*. 2002;36(4):270-4.
7. Lynch RM, Navada R, Walia R. Low-levels of fluoride in plaque and saliva and their effects on the demineralisation and remineralisation of enamel; role of fluoride toothpastes. *International Dental Journal*. 2004;54:304-9.
8. Sano H, Nakashima S, Songpaisan Y, Phantumvanit P. Effect of a xylitol and fluoride containing toothpaste on the remineralization of human enamel in vitro. *Journal of Oral Science*. 2007;49(1):67-73.
9. Moi GP, Tenuta LMA, Cury JA. Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. *Brazilian Dental Journal*. 2008;19(2):91-6.
10. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan S. Comparison of the remineralization potential of CPP-ACP and CPP-ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: an in situ study. *Archives of Oral Biology*. 2010;55(7):541-4.

11. Aimutis WR. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(4):989-95.
12. Reynolds EC, Cain C, Webber E, Black C, Riley P, Johnson I, et al. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *Journal of Dental Research*. 1995;74(6):1272-9.
13. Hegde MN, Moany A. Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: A quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 2012;15(1):61.
14. Amaechi B, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai P, Vasquez RC, Sadeghpour A, et al. Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. *Caries Research*. 2013;47(5):399-405.
15. Syafira G, Permatasari R, Wardani N. Theobromine effects on enamel surface microhardness: in vitro. *Journal of Dentistry Indonesia*. 2013;19(2):32-6.
16. Strålfors A. Inhibition of hamster caries by cocoa: the effect of whole and defatted cocoa, and the absence of activity in cocoa fat. *Archives of Oral Biology*. 1966;11(2):149-61.
17. Kargul B, Özcan M, Peker S, Nakamoto T, Simmons WB, Falster AU. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2012;10(3):275-82.
18. Lippert F. The effects of fluoride, strontium, theobromine and their combinations on caries lesion rehardening and fluoridation. *Archives of Oral Biology*. 2017;80:217-21.
19. Ástvaldsdóttir Á, Naimi-Akbar A, Davidson T, Brolund A, Lintamo L, Granath AA, et al. Arginine and caries prevention: a systematic review. *Caries Research*. 2016;50(4):383-93.
20. Yin W, Hu D, Li X, Fan X, Zhang Y, Pretty I, et al. The anti-caries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate assessed using quantitative light-induced fluorescence (QLF). *Journal of Dentistry*. 2013;41:S22-S8.

21. Yin W, Hu D, Fan X, Feng Y, Zhang Y, Cummins D, et al. A clinical investigation using quantitative light-induced fluorescence (QLF) of the anticaries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate. *The Journal of Clinical Dentistry*. 2013;24:A15-22.
22. Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo L, Zhang Y, et al. Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of early coronal caries as assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence. *Journal of Dentistry*. 2013;41:S29-S34.
23. Sullivan R, Rege A, Corby P, Klaczany G, Allen K, Hershkowitz D, et al. Evaluation of a dentifrice containing 8% arginine, calcium carbonate, and sodium monofluorophosphate to repair acid-softened enamel using an intra-oral remineralization model. *Journal of Clinical Dentistry*. 2014;25(1 Spec No A):A14-9.
24. Liu J-f, Liu Y, Stephen HC-Y. Optimal Er: YAG laser energy for preventing enamel demineralization. *Journal of dentistry*. 2006;34(1):62-6.
25. Hossain M, Nakamura Y, Kimura Y, Yamada Y, Ito M, Matsumoto K. Caries-preventive effect of Er: YAG laser irradiation with or without water mist. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2000;18(2):61-5.
26. Fried D, Featherstone JD, Visuri SR, Seka WD, Walsh Jr JT, editors. Caries inhibition potential of Er: YAG and Er: YSGG laser radiation. *Lasers in Dentistry II*; 1996: International Society for Optics and Photonics.
27. Asl-Aminabadi N, Najafpour E, Samiei M, Erfanparast L, Anoush S, Jamali Z, et al. Laser-Casein phosphopeptide effect on remineralization of early enamel lesions in primary teeth. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2015;7(2):e261.
28. Nair AS, Kumar RK, Philip ST, Ahameed SS, Punnathara S, Peter J. A Comparative Analysis of Caries Inhibitory Effect of Remineralizing Agents on Human Enamel Treated With Er: YAG Laser: An In-vitro Atomic Emission Spectrometry Analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016;10(12):ZC10-ZC3.
29. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology-Pageburst on VitalSource: Development, Structure, and Function*: Elsevier Health Sciences; 2007.

30. Boushell LW, Sturdevant JR. Clinical significance of dental anatomy, histology, physiology, and occlusion. *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry*. 2014;1-40.
31. Ten Cate A. *Oral Histology Development, Structure, and Function*, The CV Mosby Company St. Louis, MO. 1989.
32. Piesco N, Simmelink J. Histology of enamel. *Oral development and histology*. 2002;153-71.
33. Ten Cate JM LMJ, Pearce EIF, Fejerskov O. Chemical interactions between the tooth and oral fluids. *Dental caries: the disease and its clinical management*: Blackwell Munksgaard; 2003.
34. Ten Cate J. Physicochemical aspects of fluoride-enamel interactions. In: Fejerskov O EJ, Burt BA, editor. *Fluoride in dentistry* (2nd ed). Copenhagen, Munksgaard 1996. p. 252-69.
35. Silverstone L. Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. Part 1. The dynamic nature of enamel caries. *Quintessence International*. 1988;19(10):683-711.
36. Bjørndal L, Thylstrup A. A structural analysis of approximal enamel caries lesions and subjacent dentin reactions. *European Journal of Oral Sciences*. 1995;103(1):25-31.
37. Fejerskov O, Thylstrup A. Clinical and pathological features of dental caries. *Textbook Of Clinical Cariology* (2 bs, s 111-157) Copenhagen: Munksgaard. 1994.
38. Schwendicke F, Splieth C, Breschi L, Banerjee A, Fontana M, Paris S, et al. When to intervene in the caries process? An expert Delphi consensus statement. *Clinical Oral Investigations*. 2019;23(10):3691-703.
39. Keyes P. The infectious and transmissible nature of experimental dental caries: findings and implications. *Archives of Oral Biology*. 1960;1(4):304-20.
40. Keyes P, Fitzgerald R. Dental caries in the Syrian hamster—IX. *Archives of Oral Biology*. 1962;7(3):267-77.
41. Marsh PD, editor *Dental plaque as a biofilm and a microbial community—implications for health and disease*. BMC Oral health; 2006: BioMed Central.

42. Marsh P. In sickness and in health—what does the oral microbiome mean to us? An ecological perspective. *Advances in Dental Research*. 2018;29(1):60-5.
43. Fisher-Owens SA, Gansky SA, Platt LJ, Weintraub JA, Soobader M-J, Bramlett MD, et al. Influences on children's oral health: a conceptual model. *Pediatrics*. 2007;120(3):e510-e20.
44. Gomez A, Espinoza JL, Harkins DM, Leong P, Saffery R, Bockmann M, et al. Host genetic control of the oral microbiome in health and disease. *Cell Host & Microbe*. 2017;22(3):269-78. e3.
45. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *Journal of Dental Research*. 2011;90(3):294-303.
46. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *Journal-Canadian Dental Association*. 2003;69(11):722-5.
47. Vieira AR, Gibson CW, Deeley K, Xue H, Li Y. Weaker dental enamel explains dental decay. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124236.
48. Weber M, Søvik JB, Mulic A, Deeley K, Tveit AB, Forella J, et al. Redefining the phenotype of dental caries. *Caries Research*. 2018;52(4):263-71.
49. Valdebenito B, Tullume-Vergara P, Gonzalez W, Kreth J, Giacaman R. In silico analysis of the competition between *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus mutans* in the dental biofilm. *Molecular Oral Microbiology*. 2018;33(2):168-80.
50. Takahashi N, Nyvad B. Ecological hypothesis of dentin and root caries. *Caries Research*. 2016;50(4):422-31.
51. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet*. 2007;369(9555):51-9.
52. Geddes DA. Acids produced by human dental plaque metabolism in situ. *Caries Research*. 1975;9(2):98-109.
53. Silverstone L. Structure of carious enamel, including the early lesion. *Oral Sciences Reviews*. 1973;3:100-60.
54. Zero DT. Dental caries process. *Dental Clinics of North America*. 1999;43(4):635-64.
55. Axelsson P. *Diagnosis and risk prediction of dental caries*: Quintessence Publishing Company Chicago; 2000.

56. Larsen M. The nature of early caries lesions in enamel. *Journal of Dental Research*. 1986;65(7):1030-1.
57. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139:25-34S.
58. Cochrane N, Anderson P, Davis G, Adams G, Stacey M, Reynolds E. An X-ray microtomographic study of natural white-spot enamel lesions. *Journal of Dental Research*. 2012;91(2):185-91.
59. Roberson T, Heyman H, Swift E. *Introduction to Art and Science of Operative Dentistry*. St. Louis, ABD: Mosby Co; 2011.
60. Lynch R, Ten Cate J. The effect of lesion characteristics at baseline on subsequent de-and remineralisation behaviour. *Caries Research*. 2006;40(6):530-5.
61. Mensinkai PK, Ccahuana-Vasquez RA, Chedjieu I, Amaechi BT, Mackey AC, Walker TJ, et al. In situ remineralization of white-spot enamel lesions by 500 and 1,100 ppm F dentifrices. *Clinical Oral Investigations*. 2012;16(4):1007-14.
62. Jima Y, Koulourides T. Mineral density and fluoride content of in vitro remineralized lesions. *Journal of Dental Research*. 1988;67(3):577-81.
63. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood S, Kirkham J. The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2000;11(4):481-95.
64. Kotsanos N, Darling A. Influence of posteruptive age of enamel on its susceptibility to artificial caries. *Caries Research*. 1991;25(4):241-50.
65. Featherstone JD. Dental caries: a dynamic disease process. *Australian Dental Journal*. 2008;53(3):286-91.
66. Newbrun E. *Histopathology of dental caries*. Cariology Third Edition Chicago, London, Berlin, Sao Paulo, Tokyo and Hong Kong Quintessence Publishiing Co. 1989:248-58.
67. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2004;28(1):47-52.
68. Casamassimo PS, Fields HW, McTigue DJ, Nowak A. *Pediatric dentistry-e-book: infancy through adolescence*: Elsevier Health Sciences; 2013.

69. Thylstrup A FO. Textbook of clinical cariology. Copenhagen: Munksgaard1986.
70. Çelik EU, Katırcı G. Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2011;2011(1):48-56.
71. Anderson P, Elliott J. Subsurface demineralization in dental enamel and other permeable solids during acid dissolution. Journal of Dental Research. 1992;71(8):1473-81.
72. Yıkılğan İ. Diş Çürüğü ve Diş Sert Dokuları. Türkiye Klinikleri J Restor Dent-Special Topics. 2016;2(1):5-8.
73. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). Journal of clinical pediatric dentistry. 2005;28(2):119-24.
74. Goldberg M. The Early Enamel Carious Lesion. Understanding Dental Caries: Springer; 2016. p. 29-39.
75. Ten Cate J, Mundorff-Shrestha S. Working group report 1: laboratory models for caries (in vitro and animal models). Advances in Dental Research. 1995;9(3):332-4.
76. Erickson R, Glasspoole E. Model investigations of caries inhibition by fluoride-releasing dental materials. Advances in Dental Research. 1995;9(3):315-23.
77. Schemehorn B, Orban J, Wood G, Fischer G, Winston A. Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. Journal of Clinical Dentistry. 1999;10:13-6.
78. Kotsanos N, Darling A, Levers B, Tyler J. Simulation of natural enamel caries in vitro with methylcellulose acid gels: effect of addition of calcium and phosphate ions. Journal de Biologie Buccale. 1989;17(3):159-65.
79. Buzalaf MAR, Hannas AR, Magalhães AC, Rios D, Honório HM, Delbem ACB. pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. Journal of Applied Oral Science. 2010;18(4):316-34.
80. Featherstone J, Mellberg J. Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. Caries Research. 1981;15(1):109-14.
81. Featherstone J, Rodgers B. Effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. Caries Research. 1981;15(5):377-85.

82. Ten Cate J. In situ models, physico-chemical aspects. *Advances in Dental Research*. 1994;8(2):125-33.
83. Arends J, Schüthof J. Fluoride content in human enamel after fluoride application and washing—an in vitro study. *Caries Research*. 1975;9(5):363-72.
84. Staninec M, Giles WS, Saiku JM, Hattori M. Caries penetration and cement thickness of three luting agents. *International Journal of Prosthodontics*. 1988;1(3).
85. Deniz C KB, Solak H. Bakteriyolojik Teknikler ile Minede Yapay Çürük Oluşturma Yöntemleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2010;2(2):127-36.
86. Ten Cate J, Duijsters P. Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Research*. 1982;16(3):201-10.
87. Cury JA, Do Amaral RC, Tenuta LM, Del Bel Cury AA, Tabchoury CP. Low-fluoride toothpaste and deciduous enamel demineralization under biofilm accumulation and sucrose exposure. *European Journal of Oral Sciences*. 2010;118(4):370-5.
88. Tenuta LM, Cury JA. Laboratory and human studies to estimate anticaries efficacy of fluoride toothpastes. *Toothpastes*. 2013;23:108-24.
89. Featherstone J, Glena R, Shariati M, Shields C. Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *Journal of Dental Research*. 1990;69(2_suppl):620-5.
90. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(7):887-99.
91. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 1999;27(1):31-40.
92. Van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *Journal of Dental Research*. 1994;73(3):672-81.
93. Chow L, Vogel G. Enhancing remineralization. *Operative Dentistry*. 2001;6:27-38.
94. Margolis H, Zhang Y, Lee C, Kent Jr R, Moreno E. Kinetics of enamel demineralization in vitro. *Journal of Dental Research*. 1999;78(7):1326-35.
95. Anderson M. Risk assessment and epidemiology of dental caries: review of the literature. *Pediatric Dentistry*. 2002;24(5):377.

96. Piesco NP SJ. Histology of Enamel. In: JK A, editor. Oral Development and Histology. Third ed: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 153-71.
97. Baysan A, Lynch E. The use of ozone in dentistry and medicine. *Primary Dental Care*. 2005(2):47-52.
98. Baysan A, Lynch E, Ellwood R, Davies R, Petersson L, Borsboom P. Reversal of primary root caries using dentifrices containing 5,000 and 1,100 ppm fluoride. *Caries Research*. 2001;35(1):41-6.
99. Hicks M, Flaitz CM, Silverstone L. Initiation and progression of caries-like lesions of enamel: effect of periodic treatment with synthetic saliva and sodium fluoride. *Caries Research*. 1985;19(6):481-9.
100. Iijima Y, Takagi O. In situ acid resistance of in vivo formed white spot lesions. *Caries Research*. 2000;34(5):388-94.
101. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2004;28(3):203-14.
102. González-Cabezas C. The chemistry of caries: remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. *Dental Clinics*. 2010;54(3):469-78.
103. Featherstone JD. The caries balance: the basis for caries management by risk assessment. *Oral Health & Preventive Dentistry*. 2004;2:259-64.
104. Westerman GH, Hicks MJ, Flaitz CM, Powell GL. In vitro caries formation in primary tooth enamel: role of argon laser irradiation and remineralizing solution treatment. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(5):638-44.
105. Hicks J, Flaitz C. Role of remineralizing fluid in in vitro enamel caries formation and progression. *Quintessence International*. 2007;38(4):313-9.
106. Kolmakow S, Honkala E, Borovsky E, Kuzmina E, Vasina S. Effect of the mineralizing agent on the permanent teeth. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 1991;15(3):179-87.
107. Mellberg JR, Ripa LW. Fluoride in preventive dentistry: theory and clinical applications: Quintessence Pub Co; 1983.

108. Horowitz H. The future of water fluoridation and other systemic fluorides. *Journal of Dental Research*. 1990;69(2_suppl):760-4.
109. Küçükeşmen Ç, Sönmez H. Dişhekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;15(3):43-53.
110. Everett E. Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *Journal of Dental Research*. 2011;90(5):552-60.
111. Hutton WL, Linscott BW, Williams DB. The Brantford fluorine experiment: interim report after five years of water fluoridation. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne de Sante'e Publique*. 1951;42(3):81-7.
112. Tenuta LMA, Cury JA. Fluoride: its role in dentistry. *Brazilian Oral Research*. 2010;24:9-17.
113. Hellwig E, Lennon A. Systemic versus topical fluoride. *Caries Research*. 2004;38(3):258-62.
114. Rose R, Shellis R, Lee A. The role of cation bridging in microbial fluoride binding. *Caries Research*. 1996;30(6):458-64.
115. Sjögren K, Lingström P, Lundberg A-B, Birkhed D. Salivary fluoride concentration and plaque pH after using a fluoride-containing chewing gum. *Caries Research*. 1997;31(4):366-72.
116. Lamb W, Corpron R, More F, Beltran E, Strachan D, Kowalski C. In situ remineralization of subsurface enamel lesion after the use of a fluoride chewing gum. *Caries Research*. 1993;27(2):111-6.
117. Cate JT. In vitro studies on the effects of fluoride on de-and remineralization. *Journal of Dental Research*. 1990;69(2_suppl):614-9.
118. Larsen M, Jensen S. Experiments on the initiation of calcium fluoride formation with reference to the solubility of dental enamel and brushite. *Archives of Oral Biology*. 1994;39(1):23-7.
119. Ekstrand J, Oliveby A. Fluoride in the oral environment. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1999;57(6):330-3.
120. Phillips PC, Woodward SM. Fluoridated milk as a dental caries preventive measure. *Nutrition Bulletin*. 2000;25(4):287-93.

121. Ten Cate J, Duijsters P. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. *Caries Research*. 1983;17(3):193-9.
122. Ten Cate J, Featherstone J. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1991;2(3):283-96.
123. Ögaard B, Rølla G, Dijkman T, Ruben J, Arends J. Effect of fluoride mouthrinsing on caries lesion development in shark enamel: an in situ caries model study. *European Journal of Oral Sciences*. 1991;99(5):372-7.
124. Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E. Dental caries: the disease and its clinical management: John Wiley & Sons; 2015.
125. Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian Oral Research*. 2009;23:23-30.
126. Cury J, Tenuta L. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. *Advances in Dental Research*. 2008;20(1):13-6.
127. Scheifele E, Studen-Pavlovich D, Markovic N. Practitioner's guide to fluoride. *Dental Clinics of North America*. 2002;46(4):831-46, xi.
128. Ten Cate J, Van Loveren C. Fluoride mechanisms. *Dental Clinics of North America*. 1999;43(4):713-42, vii.
129. Ten Cate J, Buijs M, Miller CC, Exterkate R. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *Journal of Dental Research*. 2008;87(10):943-7.
130. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Australian Dental Journal*. 2000;45(4):235-45.
131. Øgaard B, Arends J, Schuthof J, Rølla G, Ekstrand J, Oliveby A. Action of fluoride on initiation of early enamel caries in vivo. *Caries Research*. 1986;20(3):270-7.
132. Saxegaard E, Lagerlöf F, Rølla G. Dissolution of calcium fluoride in human saliva. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1988;46(6):355-9.
133. Rykke M, Sønju T, Skjørland K, Rølla G. Protein adsorption to hydroxyapatite and to calcium fluoride in vitro and amino acid analyses of pellicle formed on normal enamel and on calcium-fluoride-covered enamel in vivo. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1989;47(4):245-51.

134. Rølla G. On the role of calcium fluoride in the cariostatic mechanism of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1988;46(6):341-5.
135. Dowd FJ. Saliva and dental caries. *Dental Clinics of North America*. 1999;43(4):579-97.
136. Øgaard B, editor White spot lesions during orthodontic treatment: mechanisms and fluoride preventive aspects. *Seminars in Orthodontics*; 2008: Elsevier.
137. Donly KJ, Nelson JJ. Fluoride release of restorative materials exposed to a fluoridated dentifrice. *ASDC Journal of Dentistry for Children*. 1997;64(4):249-50.
138. Jenkins G. Review of fluoride research since 1959. *Archives of Oral Biology*. 1999;44(12):985-92.
139. Karlinsey R, Mackey A, Walker T, Frederick K, Blanken D, Flaig S, et al. In vitro remineralization of human and bovine white-spot enamel lesions by NaF dentifrices: a pilot study. *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*. 2011;3(2):22.
140. Rølla G, Ogaard B. Clinical effect and mechanism of cariostatic action of fluoride-containing toothpastes: a review. *International Dental Journal*. 1991;41(3):171-4.
141. König K. Role of fluoride toothpastes in a caries-preventive strategy. *Caries Research*. 1993;27(Suppl. 1):23-8.
142. Marinho VC, Higgins J, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003.
143. Clarkson JJ, McLoughlin J. Role of fluoride in oral health promotion. *International Dental Journal*. 2000;50(3):119-28.
144. Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *European Journal of Oral Sciences*. 1996;104(4):416-22.
145. Brading M, Cromwell V, Green A, DeBrabander S, Beasley T, Marsh P. The role of Triclosan in dentifrice formulations, with particular reference to a new 0.3% Triclosan calcium carbonate-based system. *International Dental Journal*. 2004;54(S5):291-8.
146. Duckworth RM. Pharmacokinetics in the oral cavity: fluoride and other active ingredients. *Toothpastes*. 23: Karger Publishers; 2013. p. 125-39.

147. Nobrega DF, Fernandez CE, Cury AADB, Tenuta LMA, Cury JA. Frequency of fluoride dentifrice use and caries lesions inhibition and repair. *Caries Research*. 2016;50(2):133-40.
148. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1): CD007868.
149. Kusano SC, Tenuta LMA, Cury AADB, Cury JA. Timing of fluoride toothpaste use and enamel-dentin demineralization. *Brazilian Oral Research*. 2011;25(5):383-7.
150. Federation FWD. Caries prevention and management chairside guide. 2017.
151. Kamath U, Sheth H, Mullur D, Soubhagya M. The effect of Remin Pro® on bleached enamel hardness: An in-vitro study. *Indian Journal of Dental Research*. 2013;24(6):690-3.
152. Harper D, Osborn J, Clayton R, Hefferren J. Modification of food cariogenicity in rats by mineral-rich concentrates from milk. *Journal of Dental Research*. 1987;66(1):42-5.
153. Shaw L, Murray J, Burchell C, Best J. Calcium and phosphorus content of plaque and saliva in relation to dental caries. *Caries Research*. 1983;17(6):543-8.
154. Margolis H, Moreno E. Composition of pooled plaque fluid from caries-free and caries-positive individuals following sucrose exposure. *Journal of Dental Research*. 1992;71(11):1776-84.
155. Rose R. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Archives of Oral Biology*. 2000;45(7):569-75.
156. Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *Journal of Dental Research*. 1997;76(9):1587-95.
157. Schüpbach P, Neeser J-R, Golliard M, Rouvet M, Guggenheim B. Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. *Journal of Dental Research*. 1996;75(10):1779-88.
158. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(7):915-24.

159. Cross K, Huq N, Stanton D, Sum M, Reynolds E. NMR studies of a novel calcium, phosphate and fluoride delivery vehicle- α S1-casein (59–79) by stabilized amorphous calcium fluoride phosphate nanocomplexes. *Biomaterials*. 2004;25(20):5061-9.
160. Cross KJ, Huq NL, Palamara JE, Perich JW, Reynolds EC. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(15):15362-9.
161. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*. 2001;80(12):2066-70.
162. Reynolds E, Cai F, Shen P, Walker G. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of Dental Research*. 2003;82(3):206-11.
163. Çetin B, Avşar A, Ulusoy AT. Kazein içelikli besinler ve dental ürünler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011;2011(4):24-31.
164. Reynolds EC, Riley PF, Adamson NJ. A selective precipitation purification procedure for multiple phosphoserine-containing peptides and methods for their identification. *Analytical Biochemistry*. 1994;217(2):277-84.
165. Jiang H, Bian Z, Tai B, Du M, Peng B. The effect of a bi-annual professional application of APF foam on dental caries increment in primary teeth: 24-month clinical trial. *Journal of Dental Research*. 2005;84(3):265-8.
166. Pulido MT, Wefel JS, Hernandez MM, Denehy GE, Guzman-Armstrong S, Chalmers JM, et al. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. *Operative Dentistry*. 2008;33(5):550-5.
167. Ardu S, Castioni NV, Benbachir-Hassani N, Krejci I. Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions. *Quintessence International*. 2007;38(8):633-6.
168. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*. 1998;18(1):8-16.
169. Reynolds E, Cai F, Cochrane N, Shen P, Walker G, Morgan M, et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*. 2008;87(4):344-8.

170. Ekambaram M, Mohd Said S, Yiu CK. A review of enamel remineralisation potential of calcium-and phosphate-based remineralisation systems. *Oral Health and Preventive Dentistry* 2017;15(5):415-20.
171. Nascimento MM, Burne RA. Caries prevention by arginine metabolism in oral biofilms: translating science into clinical success. *Current Oral Health Reports*. 2014;1(1):79-85.
172. Kleinberg I. Metabolism of nitrogen by the oral mixed bacteria. *Saliva and Dental Caries*. 1979;357-77.
173. Li J, Huang Z, Mei L, Li G, Li H. Anti-caries effect of arginine-containing formulations in vivo: a systematic review and meta-analysis. *Caries Research*. 2015;49(6):606-17.
174. Hajishengallis E, Parsaei Y, Klein MI, Koo H. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Molecular Oral Microbiology*. 2017;32(1):24-34.
175. Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiology Letters*. 2000;193(1):1-6.
176. Huang X, Exterkate R, Ten Cate J. Factors associated with alkali production from arginine in dental biofilms. *Journal of Dental Research*. 2012;91(12):1130-4.
177. Sissons C, Cutress T, Pearce E. Kinetics and product stoichiometry of ureolysis by human salivary bacteria and artificial mouth plaques. *Archives of Oral Biology*. 1985;30(11-12):781-90.
178. Bijle MNA, Ekambaram M, Lo EC, Yiu CKY. The combined enamel remineralization potential of arginine and fluoride toothpaste. *Journal of Dentistry*. 2018;76:75-82.
179. Moreno E, Kresak M, Zahradnik R. Physicochemical aspects of fluoride-apatite systems relevant to the study of dental caries. *Caries Research*. 1977;11(Suppl. 1):142-71.
180. Eggen KH, Rølla G. Surface properties of fluoride treated hydroxyapatite as judged by interactions with albumin and lysozyme. *European Journal of Oral Sciences*. 1983;91(5):347-50.
181. Cheng X, Xu P, Zhou X, Deng M, Cheng L, Li M, et al. Arginine promotes fluoride uptake into artificial carious lesions in vitro. *Australian Dental Journal*. 2015;60(1):104-11.

182. Landis WJ, Jacquet R. Association of calcium and phosphate ions with collagen in the mineralization of vertebrate tissues. *Calcified Tissue International*. 2013;93(4):329-37.
183. Silver FH, Landis WJ. Deposition of apatite in mineralizing vertebrate extracellular matrices: A model of possible nucleation sites on type I collagen. *Connective Tissue Research*. 2011;52(3):242-54.
184. Lynch R, Ten Cate J. The anti-caries efficacy of calcium carbonate-based fluoride toothpastes. *International Dental Journal*. 2005;55:175-8.
185. Kleinberg I. Effect of varying sediment and glucose concentrations on the pH and acid production in human salivary sediment mixtures. *Archives of Oral Biology*. 1967;12(12):1457-73.
186. Lamberts B, Pederson E, Shklair I. Salivary pH-rise activities in caries-free and caries-active naval recruits. *Archives of Oral Biology*. 1983;28(7):605-8.
187. Shu M, Morou-Bermudez E, Suárez-Pérez E, Rivera-Miranda C, Browngardt C, Chen YY, et al. The relationship between dental caries status and dental plaque urease activity. *Oral Microbiology and Immunology*. 2007;22(1):61-6.
188. Nascimento M, Gordan V, Garvan C, Browngardt C, Burne R. Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. *Oral Microbiology and Immunology*. 2009;24(2):89-95.
189. Machado C, Rivera LE, Kleinberg MWI. Clinical evaluation of the ability of Cavistat® in a mint confection to inhibit the development of dental caries in children. *Journal of Clinical Dentistry*. 2008;19(1):1-8.
190. Amaechi BT. Remineralisation—the buzzword for early MI caries management. *British Dental Journal*. 2017;223(3):173.
191. Ten Cate J, Cummins D. Fluoride toothpaste containing 1.5% arginine and insoluble calcium as a new standard of care in caries prevention. *The Journal of Clinical Dentistry*. 2013;24(3):79-87.
192. Meyer K. Dictionary of Bio-Chemistry and Related Subjects. *Archives of Ophthalmology*. 1943;30(2):290-.

193. Parvathy Premnath JJ, Manchery N, Subbiah GK, Nagappan N, Subramani P. Effectiveness of theobromine on enamel remineralization: A comparative in-vitro study. *Cureus*. 2019;11(9):e5686.
194. Smit HJ. Theobromine and the pharmacology of cocoa. *Methylxanthines*. 2011:201-34.
195. Craig WJ, Nguyen TT. Caffeine and theobromine levels in cocoa and carob products. *Journal of Food Science*. 1984;49(1):302-3.
196. Smit HJ, Rogers PJ. Potentially psychoactive constituents of cocoa containing products. *Food Cravings and Addiction* Leatherhead Food RA Publishing, Leatherhead. 2001:325-49.
197. Irawan M, Noerdin A, Eriwati YK, editors. The effect of time in the exposure of theobromine gel to enamel and surface hardness after demineralization with 1% citric acid. *Journal of Physics: Conference Series*; 2017: IOP Publishing.
198. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2002;13(2):155-70.
199. Savaş S, Küçükylmaz E. Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2014;24(3):113-25.
200. Nasution AI, Zawil C. The comparison of enamel hardness between fluoride and theobromine application. *International Journal of Contemporary Dental & Medical Reviews*. 2014;2014.
201. Arman S. A neural network analysis of theobromine vs. fluoride on the enamel surface of human teeth. *Dissertation Abstracts International*. 2007;68(Suppl B):150.
202. Shively CA, Tarka Jr SM. Theobromine metabolism and pharmacokinetics in pregnant and nonpregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1983;67(3):376-82.
203. Sadeghpour A, Nakamoto T. Methods and compositions to improve mechanical resistance of teeth. *Google Patents*; 2017.
204. Nakamoto T, Simmons Jr WB, Falster AU. Products of apatite-forming-systems. *Google Patents*; 1999.

205. Nakamoto T, Simmons Jr WB, Falster AU. Apatite-forming-systems: Methods and products. Google Patents; 2001.
206. Lakshmi A, Vishnurekha C, Baghkomeh PN. Effect of theobromine in antimicrobial activity: An in vitro study. *Dental Research Journal*. 2019;16(2):76-80.
207. Osawa K, Miyazaki K, Shimura S, Okuda J, Matsumoto M, Ooshima T. Identification of cariostatic substances in the cacao bean husk: their anti-glucosyltransferase and antibacterial activities. *Journal of Dental Research*. 2001;80(11):2000-4.
208. Srikanth R, Shashikiran N, Reddy VS. Chocolate mouth rinse: Effect on plaque accumulation and mutans streptococci counts when used by children. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2008;26(2):67-70.
209. Thorn AK, Lin W-S, Levon JA, Morton D, Eckert GJ, Lippert F. The effect of theobromine on the in vitro de- and remineralization of enamel carious lesions. *Journal of Dentistry*. 2020;103S:100013.
210. Canata G, Ganzit G, Grihaudo C, editors. Laser therapy in the rehabilitation of injured athletes. 1st Symposium of Sports Medicine Santa Margherita Ligure; 1983.
211. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dental Clinics of North America*. 2004;48(4):751-70.
212. Akbaş Y, Bodrumlu EH. Pedodontide Güncel Koruyucu Yaklaşımlar. *Uluslararası Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*. (1):1-8.
213. Olivi G, Genovese M. Laser restorative dentistry in children and adolescents. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2011;12(2):68-78.
214. Sulewski JG. Historical survey of laser dentistry. *Dental Clinics of North America*. 2000;44(4):717-52.
215. Coluzzi DJ. An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dental Clinics of North America*. 2000;44(4):753-65.
216. Kara E. Minedeki deneysel yüzeyel demineralizasyon üzerine Er: YAG lazer ve bazı koruyucu uygulamaların etkileri: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
217. Dederich DN. Laser/tissue interaction: what happens to laser light when it strikes tissue? *Journal of the American Dental Association*. 1993;124(2):57-61.

218. Miserendino LJ, Levy G, Miserendino CA. Laser interaction with biologic tissues 1995. 39-56
219. Vogel A, Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. *Chemical Reviews*. 2003;103(2):577-644.
220. Convissar RA. The biologic rationale for the use of lasers in dentistry. *Dental Clinics*. 2004;48(4):771-94.
221. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology* 2000. 2004;36(1):59-97.
222. Strauss RA, Fallon SD. Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. *Dental Clinics*. 2004;48(4):861-88.
223. Parker S. Laser-tissue interaction. *British Dental Journal*. 2007;202(2):73-81.
224. van As G. Erbium lasers in dentistry. *Dental Clinics*. 2004;48(4):1017-59.
225. Hadley J, Young DA, Eversole LR, Gornbein JA. A laser-powered hydrokinetic system: for caries removal and cavity preparation. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(6):777-85.
226. Hirota F, Furumoto K, editors. Temperature rise caused by laser (CO₂, Nd: YAG, Er: YAG) irradiation of teeth. *International Congress Series*; 2003: Elsevier.
227. Özcan A, Sevimay M. Diş Hekimliğinde Lazer. *Türkiye Klinikleri Dishekimligi Bilimleri Dergisi*. 2016;22(2).
228. Fife C, Zwahlen B, Ludlow T, White J, editors. Preparation time and pulpal temperature effects of Er: YAG laser treatment. *Journal of Dental Research*; 1998: American Association for Dental Research 1619 Duke St, Alexandria, Va 22314 USA.
229. DenBesten PK, White JM, Pelino JE, Furnish G, Silveira A, Parkins FM. The safety and effectiveness of an Er: YAG laser for caries removal and cavity preparation in children. *Medical Laser Application*. 2001;16(3):215-22.
230. Keller U, Hibst R. Effects of Er: YAG laser in caries treatment: a clinical pilot study. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 1997;20(1):32-8.

231. Martínez-Insua A, da Silva Dominguez L, Rivera FG, Santana-Penín UA. Differences in bonding to acid-etched or Er: YAG-laser-treated enamel and dentin surfaces. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2000;84(3):280-8.
232. Featherstone JD, editor *Delivery challenges for fluoride, chlorhexidine and xylitol*. BMC Oral Health; 2006: Springer.
233. Esteves-Oliveira M, Zetzl D, Meister J, Franzen R, Stanzel S, Lampert F, et al. CO₂ laser (10.6 μ m) parameters for caries prevention in dental enamel. *Caries Research*. 2009;43(4):261-8.
234. Kalender B. Koruyucu Diş Hekimliğinde Lazer Uygulamaları. *Restoratif Diş Hekimliğinde Lazerler: Türkiye Klinikleri*. p. 15-9.
235. Attin T, Hartmann O, Hilgers R-D, Hellwig E. Fluoride retention of incipient enamel lesions after treatment with a calcium fluoride varnish in vivo. *Archives of Oral Biology*. 1995;40(3):169-74.
236. Featherstone JD, Fried D, Bitten ER, editors. *Mechanism of laser-induced solubility reduction of dental enamel*. *Lasers in Dentistry III*; 1997: International Society for Optics and Photonics.
237. Apel C, Birker L, Meister J, Weiss C, Gutknecht N. The caries-preventive potential of subablative Er: YAG and Er: YSGG laser radiation in an intraoral model: a pilot study. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2004;22(4):312-7.
238. Stern RH, Sogninaes RF, Goodman F. Laser effect on in vitro enamel permeability and solubility. *The Journal of the American Dental Association*. 1966;73(4):838-43.
239. Stern RH, Sognnaes RF. Laser inhibition of dental caries suggested by first tests in vivo. *The Journal of the American Dental Association*. 1972;85(5):1087-90.
240. Stern RH, Vahl J, Sognnaes RF. Lased enamel: ultrastructural observations of pulsed carbon dioxide laser effects. *Journal of Dental Research*. 1972;51(2):455-60.
241. Nelson DG, Shariati M, Glena R, Shields C, Featherstone J. Effect of pulsed low energy infrared laser irradiation on artificial caries-like lesion formation. *Caries Research*. 1986;20(4):289-99.

242. Nelson D, Wefel J, Jongebloed W, Featherstone J. Morphology, histology and crystallography of human dental enamel treated with pulsed low-energy infrared laser radiation. *Caries Research*. 1987;21(5):411-26.
243. Ferreira J, Palamara J, Phakey P, Rachinger W, Orams H. Effects of continuous-wave CO₂ laser on the ultrastructure of human dental enamel. *Archives of Oral Biology*. 1989;34(7):551-62.
244. Fowler B, Kuroda S. Changes in heated and in laser-irradiated human tooth enamel and their probable effects on solubility. *Calcified Tissue International*. 1986;38(4):197-208.
245. Liu Y, Hsu C-YS. Laser-induced compositional changes on enamel: a FT-Raman study. *Journal of Dentistry*. 2007;35(3):226-30.
246. Fox J, Yu D, Otsuka M, Higuchi W, Wong J, Powell G. Initial dissolution rate studies on dental enamel after CO₂ laser irradiation. *Journal of Dental Research*. 1992;71(7):1389-98.
247. Fox J, Yu D, Otsuka M, Higuchi W, Wong J, Powell G. Combined effects of laser irradiation and chemical inhibitors on the dissolution of dental enamel. *Caries Research*. 1992;26(5):333-9.
248. Featherstone J, Barrett-Vesponi N, Fried D, Kantorowitz Z, Seka W. CO₂ laser inhibition of artificial caries-like lesion progression in dental enamel. *Journal of Dental Research*. 1998;77(6):1397-403.
249. Moghadam NCZ, Seraj B, Chiniforush N, Ghadimi S. Effects of laser and fluoride on the prevention of enamel demineralization: an in vitro study. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2018;9(3):177-82.
250. Ana P, Tabchoury C, Cury J, Zezell D. Effect of Er, Cr: YSGG laser and professional fluoride application on enamel demineralization and on fluoride retention. *Caries Research*. 2012;46(5):441-51.
251. Azevedo DT, Faraoni-Romano JJ, Derceli JdR, Palma-Dibb RG. Effect of Nd: YAG laser combined with fluoride on the prevention of primary tooth enamel demineralization. *Brazilian Dental Journal*. 2012;23(2):104-9.
252. Polat YK, Ilday NO. The Effects of Different Anticavity Agents and Er: YAG Laser Usage on Enamel Surface Microhardness. *Oral Health Prev Dent*. 2020;18:601-6.

253. Ana P, Bachmann L, Zezell D. Lasers effects on enamel for caries prevention. *Laser Physics*. 2006;16(5):865-75.
254. Arends J, Ten Bosch J. Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of Dental Research*. 1992;71(3_suppl):924-8.
255. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King N, Wefel J. The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *International Dental Journal*. 2005;55(4):217-23.
256. Yamaguchi K, Miyazaki M, Takamizawa T, Inage H, Kurokawa H. Ultrasonic determination of the effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate paste on the demineralization of bovine dentin. *Caries Research*. 2007;41(3):204-7.
257. Björkman UH, Sundström F, ten Bosch JJ. Fluorescence in dissolved fractions of human enamel. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1991;49(3):133-8.
258. Emami Z, Al-Khateeb S, de Josselin de Jong E, Sundström F, Trollsås K, Angmar-Månsson B. Mineral loss in incipient caries lesions quantified with laser fluorescence and longitudinal microradiography: a methodologic study. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1996;54(1):8-13.
259. Al-Khateeb S, Oliveby A, de Jong EdJ, Angmar-Månsson B. Laser fluorescence quantification of remineralisation in situ of incipient enamel lesions: influence of fluoride supplements. *Caries Research*. 1997;31(2):132-40.
260. Hall A, DeSchepper E, Ando M, Stookey G. In vitro studies of laser fluorescence for detection and quantification of mineral loss from dental caries. *Advances in Dental Research*. 1997;11(4):507-14.
261. Hibst R, Paulus R, editors. New approach on fluorescence spectroscopy for caries detection. *Lasers in Dentistry V*; 1999: International Society for Optics and Photonics.
262. Korkut B, Tağtekin DA, Yanıkoğlu F. Diş çürüklerinin erken teşhisi ve teşhiste yeni yöntemler: QLF, Diagnodent, elektriksel iletkenlik ve ultrasonik sistem. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011;32:55-67.
263. Stookey G. The evolution of caries detection. *Dimensions of Dental Hygiene* 2003. October.

264. Lussi A, Megert B, Longbottom C, Reich E, Francescut P. Clinical performance of a laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions. *European Journal of Oral Sciences*. 2001;109(1):14-9.
265. Featherstone J, Ten Cate J, Shariati M, Arends J. Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries Research*. 1983;17(5):385-91.
266. Attin T, Wegehaupt FJ. Methods for assessment of dental erosion. *Erosive Tooth Wear*. 2014;25:123-42.
267. Herkströter F, Witjes M, Ruben J, Arends J. Time dependency of microhardness indentations in human and bovine dentine compared with human enamel. *Caries Research*. 1989;23(5):342-4.
268. Arnold W, Cerman M, Neuhaus K, Gaengler P. Volumetric assessment and quantitative element analysis of the effect of fluoridated milk on enamel demineralization. *Archives of Oral Biology*. 2003;48(6):467-73.
269. Agematsu H, Sawada T, Watanabe H, Yanagisawa T, Ide Y. Immuno-scanning electron microscope characterization of large tubules in human deciduous dentin. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 1997;248(3):339-45.
270. Al-Nazhan S. SEM observations of the attachment of human periodontal ligament fibroblasts to non-demineralized dentin surface in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;97(3):393-7.
271. Babay N. SEM study on the effect of two different demineralization methods with saturated tetracycline hydrochloride on diseased root surfaces. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2001;2(2):25-35.
272. Yañez MJ, Barbosa SE. Changes in particle area measurements due to SEM accelerating voltage and magnification. *Microscopy Research and Technique*. 2003;61(5):463-8.
273. Asaka Y, Miyazaki M, Aboshi H, Yoshida T, Takamizawa T, Kurokawa H, et al. EDX fluorescence analysis and SEM observations of resin composites. *Journal of Oral Science*. 2004;46(3):143-8.

274. Arnold W, Gaengler P. Quantitative analysis of the calcium and phosphorus content of developing and permanent human teeth. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2007;189(2):183-90.
275. Mohan AG, Ebeneazar AR, Ghani MF, Martina L, Narayanan A, Mony B. Surface and mineral changes of enamel with different remineralizing agents in conjunction with carbon-dioxide laser. *European Journal of Dentistry*. 2014;8(1):118-23.
276. Kumar V, Itthagarun A, King N. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of artificial caries-like lesions: an in vitro study. *Australian Dental Journal*. 2008;53(1):34-40.
277. Itthagarun A, King N, Rana R. Effects of child formula dentifrices on artificial caries like lesions using in vitro pH-cycling: preliminary results. *International Dental Journal*. 2007;57(5):307-13.
278. Ten Cate J, Timmer K, Shariati M, Featherstone J. Effect of timing of fluoride treatment on enamel de-and remineralization in vitro: a pH-cycling study. *Caries Research*. 1988;22(1):20-6.
279. Borsatto MC, Corona SAM, Dibb RGP, Ramos RP, Pécora JD. Microleakage of a resin sealant after acid-etching, Er: YAG laser irradiation and air-abrasion of pits and fissures. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2001;19(2):83-7.
280. Gokalp S, Dogan B, Tekcicek M, Berberoğlu A, Unluer S. National survey of oral health status of children and adults in Turkey. *Community Dent Health*. 2010(27):12-7.
281. Tung MS. Amorphous Calcium Phosphates for Tooth. *Compendium*. 2004;9.
282. Reich E, Lussi A, Newbrun E. Caries-risk assessment. *International Dental Journal*. 1999;49(1):15-26.
283. Featherstone J. The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. *Journal of Dental Research*. 2004;83(1_suppl):39-42.
284. Sudjalim T, Woods M, Manton D. Prevention of white spot lesions in orthodontic practice: a contemporary review. *Australian Dental Journal*. 2006;51(4):284-9.
285. Mendes AC, Restrepo M, Bussanelli D, Zuanon AC. Use of casein amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on white-spot lesions: Randomised clinical trial. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2018;16(1):27-31.

286. Shen P, Walker GD, Yuan Y, Reynolds C, Reynolds EC. Polyols and remineralisation of enamel subsurface lesions. *Journal of Dentistry*. 2017;66:71-5.
287. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC-M, Chu C-H. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment—a systematic review. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):1-9.
288. Li X, Wang J, Joiner A, Chang J. The remineralisation of enamel: a review of the literature. *Journal of Dentistry*. 2014;42:S12-S20.
289. Arifa MK, Ephraim R, Rajamani T. Recent advances in dental hard tissue remineralization: a review of literature. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;12(2):139.
290. Aras A, Celenk S, Dogan M, Bardakci E. Comparative evaluation of combined remineralization agents on demineralized tooth surface. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(11):1546.
291. Bansal K, Gauba K, Tewari A, Chawla H, Sahni A. In vivo remineralization of artificial enamel carious lesions using a mineral-enriched mouthrinse and a fluoride dentifrice: a polarized light microscopic comparative evaluation. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2010;28(4):264.
292. De Queiroz VS, Nouer P, Tabchoury C, Lima-Arsati Y, Nouer DF. In vivo evaluation of fluoride dentifrice and diet control on the demineralization/remineralization process using laser readouts at the margin of the orthodontic bracket/enamel interface. *American Journal of Dentistry*. 2015;28(1):23-7.
293. Gupta K, Tewari A, Sahni A, Chawla H, Gauba K. Remineralizing efficacy of a mineral enriched mouth rinse and fluoridated dentifrice on artificial carious lesions: an in vivo scanning electron microscopic study. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 1998;16(3):67-71.
294. Li J, Xie X, Wang Y, Yin W, Antoun JS, Farella M, et al. Long-term remineralizing effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on early caries lesions in vivo: a systematic review. *Journal of Dentistry*. 2014;42(7):769-77.
295. Ferrazzano GF, Amato I, Cantile T, Sangianantoni G, Ingenito A. In vivo remineralising effect of GC tooth mousse on early dental enamel lesions: SEM analysis. *International Dental Journal*. 2011;61(4):210-6.

296. Lippert F, Butler A, Lynch R, Hara AT. Effect of fluoride, lesion baseline severity and mineral distribution on lesion progression. *Caries Research*. 2012;46(1):23-30.
297. Taha AA, Patel MP, Hill RG, Fleming PS. The effect of bioactive glasses on enamel remineralization: A systematic review. *Journal of Dentistry*. 2017;67:9-17.
298. Maggio B, Guibert RG, Mason SC, Karwal R, Rees GD, Kelly S, et al. Evaluation of mouthrinse and dentifrice regimens in an in situ erosion remineralisation model. *Journal of Dentistry*. 2010;38:S37-S44.
299. Salomão PMA, Comar LP, Buzalaf MAR, Magalhães AC. In situ remineralisation response of different artificial caries-like enamel lesions to home-care and professional fluoride treatments. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):1-9.
300. Lavender RCIPS, Santarpia P, Vandeven ZLEGM, Sullivan DCR, Utgikar N. In situ clinical effects of new dentifrices containing 1.5% arginine and fluoride on enamel de- and remineralization and plaque metabolism. *Journal of Clinical Dentistry*. 2013;24:A32-44.
301. Parkinson CR, Hara AT, Nehme M, Lippert F, Zero DT. A randomised clinical evaluation of a fluoride mouthrinse and dentifrice in an in situ caries model. *Journal of Dentistry*. 2018;70:59-66.
302. Souza BM, Comar LP, Vertuan M, Neto CF, Buzalaf MAR, Magalhães AC. Effect of an experimental paste with hydroxyapatite nanoparticles and fluoride on dental demineralisation and remineralisation in situ. *Caries Research*. 2015;49(5):499-507.
303. Amaechi B, Ramalingam K, Mensinkai P, Chedjieu I. In situ remineralization of early caries by a new high-fluoride dentifrice. *General Dentistry*. 2012;60(4):e186-92.
304. Meyer-Lueckel H, Wierichs RJ, Schellwien T, Paris S. Remineralizing efficacy of a CPP-ACP cream on enamel caries lesions in situ. *Caries Research*. 2015;49(1):56-62.
305. Cardoso C, Cassiano L, Costa E, Souza-E-Silva C, Magalhães A, Grizzo L, et al. Effect of xylitol varnishes on remineralization of artificial enamel caries lesions in situ. *Journal of Dentistry*. 2016;50:74-8.
306. Danelon M, Pessan JP, Neto FNS, de Camargo ER, Delbem ACB. Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: In situ study. *Journal of Dentistry*. 2015;43(7):806-13.

307. Jablonski-Momeni A, Korbmacher-Steiner H, Heinzl-Gutenbrunner M, Jablonski B, Jaquet W, Bottenberg P. Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix P11-4 in the prevention of artificial caries lesions. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-10.
308. Parkinson CR, Burnett GR, Creeth JE, Lynch RJ, Budhawant C, Lippert F, et al. Effect of phytate and zinc ions on fluoride toothpaste efficacy using an in situ caries model. *Journal of Dentistry*. 2018;73:24-31.
309. Akyildiz M, Sönmez IS. Comparison of Remineralising Potential of Nano Silver Fluoride, Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride Varnish on Artificial Caries: An In Vitro Study. *Oral Health and Preventive Dentistry*. 2019;17(5):469-77.
310. Wang Y, Mei L, Gong L, Li J, He S, Ji Y, et al. Remineralization of early enamel caries lesions using different bioactive elements containing toothpastes: An in vitro study. *Technology and Health Care*. 2016;24(5):701-11.
311. Mohamed RN, Basha S, Al-Thomali Y, Saleh Alshamrani A, Salem Alzahrani F, Tawfik Enan E. Self-assembling peptide P11-4 in remineralization of enamel caries—a systematic review of in-vitro studies. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2020:1-8.
312. Ali S, Farooq I, Al-Thobity AM, Al-Khalifa KS, Alhooshani K, Sauro S. An in-vitro evaluation of fluoride content and enamel remineralization potential of two toothpastes containing different bioactive glasses. *Bio-medical Materials and Engineering*. 2019;30(5-6):487-96.
313. Yassaei S, Motallaei MN. The effect of the Er: YAG laser and MI paste plus on the treatment of white spot lesions. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2020;11(1):50-5.
314. Samuel S, Dorai S, Khatri S, Patil S. Effect of ozone to remineralize initial enamel caries: in situ study. *Clinical Oral Investigations*. 2016;20(5):1109-13.
315. Mielczarek A, Gedrange T, Michalik J. An in vitro evaluation of the effect of fluoride products on white spot lesion remineralization. *American Journal of Dentistry*. 2015;28(1):51-6.
316. Yazici AR, Kiremitçi A, Dayangaç B. A two-year clinical evaluation of pit and fissure sealants placed with and without air abrasion pretreatment in teenagers. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(10):1401-5.

317. Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P, et al. Buonocore Memorial Lecture. Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. *Operative Dentistry*. 2003;28(3):215-35.
318. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *Journal of Dentistry*. 2011;39(6):430-7.
319. Proskin H. Statistical considerations related to intra-oral studies. *Journal of Dental Research*. 1992;71(3_suppl):901-4.
320. Higham S, Pretty I, Edgar W, Smith P. The use of in situ models and QLF for the study of coronal caries. *Journal of Dentistry*. 2005;33(3):235-41.
321. Chedid SJ, Cury JA. Effect of 0.02% NaF solution on enamel demineralization and fluoride uptake by deciduous teeth in vitro. *Brazilian Oral Research*. 2004;18(1):18-22.
322. Ten Cate J, Exterkate R, Buijs M. The relative efficacy of fluoride toothpastes assessed with pH cycling. *Caries Research*. 2006;40(2):136-41.
323. Puig i Silla M, Almerich Silla JM. Comparison of the remineralizing effect of a sodium fluoride mouthrinse versus a sodium monofluorophosphate and calcium mouthrinse: An in vitro study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2009;1(1):31-6.
324. Hatibović-Kofman Š, El-Kassem M, Inocencio F, Selimović M, Raimundo L. Evidence based effectiveness of pit and fissure sealants applied by students and paediatric dentists after five years. *Acta Stomatologica Croatica*. 2008;42(3):218-28.
325. Dominici J, Eleazer P, Clark S, Staat R, Scheetz J. Disinfection/sterilization of extracted teeth for dental student use. *Journal of Dental Education*. 2001;65(11):1278-81.
326. Yassaei S, Shahraki N, Aghili H, Davari A. Combined effects of Er: YAG laser and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the inhibition of enamel demineralization: An in vitro study. *Dental Research Journal*. 2014;11(2):193-8.
327. Lata S, Varghese N, Varughese JM. Remineralization potential of fluoride and amorphous calcium phosphate-casein phospho peptide on enamel lesions: An in vitro comparative evaluation. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 2010;13(1):42-6.
328. Aydın B, Pamir T, Baltacı A, Orman MN, Turk T. Effect of storage solutions on microhardness of crown enamel and dentin. *European Journal of Dentistry*. 2015;9(02):262-6.

329. Western JS, Dicksit DD. A systematic review of randomized controlled trials on sterilization methods of extracted human teeth. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 2016;19(4):343-6.
330. Arends J, Dijkman T, Christoffersen J. Average mineral loss in dental enamel during demineralization. *Caries Research*. 1987;21(3):249-54.
331. Fejerskov O, Nyvad B, Larsen MJ. Human experimental caries models: intra-oral environmental variability. *Advances in Dental Research*. 1994;8(2):134-43.
332. White D. Use of synthetic polymer gels for artificial carious lesion preparation. *Caries Research*. 1987;21(3):228-42.
333. Leung V-H, Darvell B. Artificial salivas for in vitro studies of dental materials. *Journal of Dentistry*. 1997;25(6):475-84.
334. Levine M, Aguirre A, Hatton M, Tabak L. Artificial salivas: present and future. *Journal of Dental Research*. 1987;66(1_suppl):693-8.
335. Itthagarun A, Wei S, Wefel J. The effect of different commercial dentifrices on enamel lesion progression: an in vitro pH-cycling study. *International Dental Journal*. 2000;50(1):21-8.
336. Damato F, Strang R, Stephen K. Effect of fluoride concentration on remineralization of carious enamel an in vitro pH-cycling study. *Caries Research*. 1990;24(3):174-80.
337. Itthagarun A, Wei S, Wefel J, editors. Morphology of enamel initial lesion treated with different commercial dentifrices under pH cycling model: SEM observations. *Journal of Dental Research*; 1998: American Association for Dental Research 1619 Duke st, Alexandria Va, 22314 USA.
338. Silverstone L. Remineralization and enamel caries: new concepts. *Dental Update*. 1983;10(4):261-73.
339. King N. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on artificial enamel carious lesion progression: an in-vitro pH-cyc. *Hong Kong Dental Journal*. 2010;7:61-6.
340. Hu W, Featherstone JD. Prevention of enamel demineralization: an in-vitro study using light-cured filled sealant. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2005;128(5):592-600.

341. Oliveira PRAd, Coutinho TCL, Portela MB, Paula VCAd, Tostes MA. Influence of biofilm formation on the mechanical properties of enamel after treatment with CPP-ACP crème. *Brazilian Oral Research*. 2017;31(e84):1-9.
342. Buckshey S, Anthonappa RP, King NM, Itthagaran A. Remineralizing Potential of Clinpro® and Tooth Mousse Plus® on Artificial Carious Lesions. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;43(2):103-8.
343. Pedrini D, Delbem ACB, França JGMd, Machado TdM. Fluoride release by restorative materials before and after a topical application of fluoride gel. *Pesquisa Odontológica Brasileira*. 2003;17(2):137-41.
344. Bevilacqua FM, Zezell DM, Magnani R, Da Ana PA, de Paula Eduardo C. Fluoride uptake and acid resistance of enamel irradiated with Er: YAG laser. *Lasers in Medical Science*. 2008;23(2):141-7.
345. Petzold M. The influence of different fluoride compounds and treatment conditions on dental enamel: a descriptive in vitro study of the CaF₂ precipitation and microstructure. *Caries Research*. 2001;35(Suppl. 1):45-51.
346. Neto FR, Maeda F, Turssi C, Serra M. Potential agents to control enamel caries-like lesions. *Journal of Dentistry*. 2009;37(10):786-90.
347. Uysal T, Amasyali M, Koyuturk A, Ozcan S. Effects of different topical agents on enamel demineralization around orthodontic brackets: an in vivo and in vitro study. *Australian Dental Journal*. 2010;55(3):268-74.
348. Gutiérrez-Salazar MdP, Reyes-Gasga J. Microhardness and chemical composition of human tooth. *Materials Research*. 2003;6:367-73.
349. Heravi F, Ahrari F, Mahdavi M, Basafa S. Comparative evaluation of the effect of Er: YAG laser and low level laser irradiation combined with CPP-ACPF cream on treatment of enamel caries. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2014;6(2):e121.
350. Khamverdi Z, Kordestani M, Panahandeh N, Naderi F, Kasraei S. Influence of CO₂ laser irradiation and CPPACP paste application on demineralized enamel microhardness. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2018;9(2):144-8.
351. Ahrari F, Mohammadipour H-S, Hajimomenian L, Fallah-Rastegar A. The effect of diode laser irradiation associated with photoabsorbing agents containing remineralizing

- materials on microhardness, morphology and chemical structure of early enamel caries. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2018;10(10):e955.
352. Farhadian N, Rezaei-Soufi L, Jamalian SF, Farhadian M, Tamasoki S, Malekshoar M, et al. Effect of CPP-ACP paste with and without CO2 laser irradiation on demineralized enamel microhardness and bracket shear bond strength. *Dental Press Journal of Orthodontics*. 2017;22:53-60.
353. Akyıldız BM. Nano gümüş florürün farklı flor ajanları ile karşılaştırmalı olarak remineralizasyon etkisinin değerlendirilmesi / Evaluation of the effectiveness of nano silver fluoride on remineralization with comparison different fluoride agents: Adnan Menderes Üniversitesi / Diş Hekimliği Fakültesi; 2016.
354. Sakoolnamarka R, Burrow M, Kubo S, Tyas M. Morphological study of demineralized dentine after caries removal using two different methods. *Australian Dental Journal*. 2002;47(2):116-22.
355. Souza-Gabriel A, Chinelatti M, Borsatto M, Pécora J, Palma-Dibb R, Corona S. SEM analysis of enamel surface treated by Er: YAG laser: influence of irradiation distance. *Microscopy Research and Technique*. 2008;71(7):536-41.
356. Shawky R, Khattab N. Evaluation of the remineralizing effect of theobromine and fluoride using scanning electron microscope. *Egyptian Dental Journal*. 2021;67(1-January (Orthodontics, Pediatric & Preventive Dentistry)):119-26.
357. Elsherbini MS. Assessment of remineralization potential of Theobromine and Sodium Fluoride gels on Artificial Caries like lesions. *Brazilian Dental Science*. 2020;23(3):1-11.
358. Cecchini RCM, Zetzell DM, de Oliveira E, de Freitas PM, Eduardo CdP. Effect of Er: YAG laser on enamel acid resistance: Morphological and atomic spectrometry analysis. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2005;37(5):366-72.
359. Polat YK. Farklı remineralizasyon ajanlarının ve Er: YAG lazer kullanımının mine yüzey özellikleri ve mikrosertliği üzerine etkisinin incelenmesi: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi; 2016.
360. Ana P, Blay A, Miyakawa W, Zetzell D. Thermal analysis of teeth irradiated with Er, Cr: YSGG at low fluences. *Laser Physics Letters*. 2007;4(11):827.

361. Vougiouklakis C. Effect of a commercial paste based on CPP-ACP complex on the demineralization of sound human dentine and on remineralization potential of artificial caries-like lesions. *Caries Res.* 2007;35:695-8.
362. Gouw-Soares S, Pelino JEP, Haypek P, Bachmann L, Eduardo CdP. Temperature rise in cavities prepared in vitro by Er: YAG laser. *J Oral Laser Appl.* 2001;1:119-23.
363. Burkes Jr EJ, Hoke J, Gomes E, Wolbarsht M. Wet versus dry enamel ablation by Er: YAG laser. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 1992;67(6):847-51.
364. Correa-Afonso AM, Ciconne-Nogueira JC, Pécora JD, Palma-Dibb RG. Influence of the irradiation distance and the use of cooling to increase enamel-acid resistance with Er: YAG laser. *Journal of Dentistry.* 2010;38(7):534-40.
365. Seka WD, Featherstone JD, Fried D, Visuri SR, Walsh JT, editors. Laser ablation of dental hard tissue: from explosive ablation to plasma-mediated ablation. *Lasers in dentistry II*; 1996: International Society for Optics and Photonics.
366. Apel C, Meister J, Schmitt N, Gräber HG, Gutknecht N. Calcium solubility of dental enamel following sub-ablative Er: YAG and Er: YSGG laser irradiation in vitro. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery.* 2002;30(5):337-41.
367. Li ZZ, Code JE, Van de Merwe WP. Er: YAG laser ablation of enamel and dentin of human teeth: determination of ablation rates at various fluences and pulse repetition rates. *Lasers in Surgery and Medicine.* 1992;12(6):625-30.
368. Yassaei S, Aghili H, Shahraki N, Safari I. Efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet laser with casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate with and without fluoride for remineralization of white spot lesions around orthodontic brackets. *European Journal of Dentistry.* 2018;12(02):210-6.
369. Ghelejkhani A, Nadalizadeh S, Rajabi M. Effect of casein-phosphopeptide amorphous calcium phosphate and fluoride with/without erbium, chromium-doped yttrium, scandium, gallium, and garnet laser irradiation on enamel microhardness of permanent teeth. *Dental Research Journal.* 2021;18(20).
370. Tagomori S, Morioka T. Combined effects of laser and fluoride on acid resistance of human dental enamel (with 1 color plate). *Caries Research.* 1989;23(4):225-31.

371. Hossain MI, Hossain M, Kimura Y, Kinoshita J-I, Yamada Y, Matsumoto K. Acquired acid resistance of enamel and dentin by CO₂ laser irradiation with sodium fluoride solution. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2002;20(2):77-82.
372. Jabbarifar SE, Salavati S, Akhavan A, Khosravi K, Tavakoli N, Nilchian F. Effect of fluoridated dentifrices on surface microhardness of the enamel of deciduous teeth. *Dental Research Journal*. 2011;8(3):113.
373. Cochrane N, Saranathan S, Cai F, Cross K, Reynolds E. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Research*. 2008;42(2):88-97.
374. Yimcharoen V, Rirattanapong P, Kiatchallermwong W. The effect of casein phosphopeptide toothpaste versus fluoride toothpaste on remineralization of primary teeth enamel. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2011;42(4):1032-40.
375. Nakashima S, Yoshie M, Sano H, Bahar A. Effect of a test dentifrice containing nano-sized calcium carbonate on remineralization of enamel lesions in vitro. *Journal of Oral Science*. 2009;51(1):69-77.
376. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? *Australian Dental Journal*. 2008;53(3):268-73.
377. Churchley D, Schemehorn BR. In vitro assessment of a toothpaste range specifically designed for children. *International Dental Journal*. 2013;63:48-56.
378. Ekambaram M, Itthagaran A, King NM. Comparison of the remineralizing potential of child formula dentifrices. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2011;21(2):132-40.
379. Liao Y, Brandt BW, Li J, Crielaard W, Van Loveren C, Deng DM. Fluoride resistance in *Streptococcus mutans*: a mini review. *Journal of Oral Microbiology*. 2017;9(1):1-9.
380. G. A. Çocukta floridli diş macunu kullanımının yararları ve olası riskleri. *TDBD*. 2014;140:74-9.
381. Özdaş DÖ. Güncelleme; Çocuk diş hekimliğinde koruyucu uygulamalar. *Selcuk Dental Journal*. 2014;1(2):84-91.

382. Muhler JC, Radike AW, Nebergall WH, Day HG. The effect of a stannous fluoride-containing dentifrice on caries reduction in children. *Journal of Dental Research*. 1954;33(5):606-12.
383. Holt R, Murray J. Developments in fluoride toothpastes--an overview. *Community Dental Health*. 1997;14(1):4-10.
384. Rirattanapong P, Smutkeeree A, Surarit R, Saendsirinavin C, Kunanantsak V. Effects of fluoride dentifrice on remineralization of demineralized primary enamel. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2010;41(1):243-9.
385. White D, Featherstone J. A longitudinal microhardness analysis of fluoride dentifrice effects on lesion progression in vitro. *Caries Research*. 1987;21(6):502-12.
386. Watanabe MM, Rodrigues JA, Marchi GM, Ambrosano GMB. In vitro cariostatic effect of whitening toothpastes in human dental enamel--Microhardness evaluation. *Quintessence International*. 2005;36(6).
387. Alves K, Pessan JP, Brighenti FL, Franco K, Oliveira F, Buzalaf M, et al. In vitro evaluation of the effectiveness of acidic fluoride dentifrices. *Caries research*. 2007;41(4):263-7.
388. Casals E, Boukpepsi T, McQueen CM, Eversole SL, Faller RV. Anticaries potential of commercial dentifrices as determined by fluoridation and remineralization efficiency. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2007;8(7):1-10.
389. White D. Reactivity of fluoride dentifrices with artificial caries. *Caries Research*. 1987;21(2):126-40.
390. Itthagarun A, Thaveesangpanich P, King N, Tay F, Wefel J. Effects of different amounts of a low fluoride toothpaste on primary enamel lesion progression: a preliminary study using in vitro pH-cycling system. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2007;8(1):69-73.
391. Tung M, Eichmiller F. Dental applications of amorphous calcium phosphates. *The Journal of Clinical Dentistry*. 1999;10(1 Spec No):1-6.
392. Pulido M WJ, Hernandez M, Denehy G, Guzman-Armstrong S, Chalmers J, Ojan F. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. *Operative Dentistry*. 2008;33:550-5.

393. Bailey D, Adams G, Tsao C, Hyslop A, Escobar K, Manton D, et al. Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *Journal of Dental Research*. 2009;88(12):1148-53.
394. Souza-Gabriel AE, Turssi CP, Colucci V, Tenuta LMA, Serra MC, Corona SAM. In situ study of the anticariogenic potential of fluoride varnish combined with CO2 laser on enamel. *Archives of Oral Biology*. 2015;60(6):804-10.
395. Vranić L, Granić P, Rajić Z. Basic amino acid in the pathogenesis of caries. *Acta Stomatologica Croatica*. 1991;25(2):71-6.
396. Zheng X, Cheng X, Wang L, Qiu W, Wang S, Zhou Y, et al. Combinatorial effects of arginine and fluoride on oral bacteria. *Journal of Dental Research*. 2015;94(2):344-53.
397. Koopman JE, Hoogenkamp MA, Buijs MJ, Brandt BW, Keijser BJ, Crielaard W, et al. Changes in the oral ecosystem induced by the use of 8% arginine toothpaste. *Archives of Oral Biology*. 2017;73:79-87.
398. Sullivan R, Rege A, Corby P, Klaczany G, Allen K, Hershkowitz D, et al. Evaluation of a dentifrice containing 8% arginine, calcium carbonate, and sodium monofluorophosphate to prevent enamel loss after erosive challenges using an intra-oral erosion model. *The Journal of Clinical Dentistry*. 2014;25(1 Spec No A):A7-13.
399. Bijle MNA, Tung LP, Wong J, Ekambaram M, Lo EC, Yiu CKY. Enhancing the remineralization potential of child formula dentifrices: an in vitro study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;43(5):337-44.
400. Bijle MN. Arginine-based prebiotic measures for caries prevention.: University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong SAR.; 2020.
401. Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T, Mateo L, Ellwood R, Cummins D, et al. Two-year caries clinical study of the efficacy of novel dentifrices containing 1.5% arginine, an insoluble calcium compound and 1,450 ppm fluoride. *Caries Research*. 2013;47(6):582-90.
402. Acevedo AM, Machado C, Wolff M, Kleinberg P. The Inhibitory Effect of an Arginine Bicarbonate/Calcium Carbonate (CaviStat®)-Containing Dentifrice on the Development of. *Journal of Clinical Dentistry*. 2005;16:63-70.
403. Petrou I, Heu R, Stranick M, Lavender S, Zaidel L, Cummins D, et al. A breakthrough therapy for dentin hypersensitivity: how dental products containing 8% arginine and

- calcium carbonate work to deliver effective relief of sensitive teeth. *Journal of Clinical Dentistry*. 2009;20(1):23-31.
404. Winston AE, Bhaskar SN. Caries prevention in the 21st century. *The Journal of the American Dental Association*. 1998;129(11):1579-87.
405. Chandru T, Yahiya MB, Peedikayil FC, Dhanesh N, Srikant N, Kottayi S. Comparative evaluation of three different toothpastes on remineralization potential of initial enamel lesions: A scanning electron microscopic study. *Indian Journal of Dental Research*. 2020;31(2):217.
406. Nakamoto T, Falster AU, Simmons Jr WB. Theobromine: a safe and effective alternative for fluoride in dentifrices. *Journal of Caffeine Research*. 2016;6(1):1-9.
407. Eanes E. Enamel apatite: chemistry, structure and properties. *Journal of Dental Research*. 1979;58(2_suppl):829-36.
408. Amaechi BT, Mathews SM, Mensinkai PK. Effect of theobromine-containing toothpaste on dentin tubule occlusion in situ. *Clinical Oral Investigations*. 2015;19(1):109-16.
409. Driessens FC. Effect of magnesium on calcium phosphates. In: Myers HM, editor. *Monographs in Oral Science Mineral Aspects of Dentistry*. 10 ed. München, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney: S Karger, Basel,; 1982.
410. Memiş H. Teobromin, mine matriks protein türüvi, kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat ve deniz tuzunun ortodontik braketler etrafındaki minenin remineralizasyonuna etkisinin in vitro olarak incelenmesi. *İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi*, 2016.
411. Suryana M, Irawan B, Soufyan A, editors. The effects of toothpastes containing theobromine and hydroxyapatite on enamel microhardness after immersion in carbonated drink. *Journal of Physics: Conference Series*; 2018: IOP Publishing.
412. De Andrade L, Pelino JEP, Lizarelli RdFZ, Bagnato VS, de Oliveira Jr O. Caries resistance of lased human enamel with Er: YAG laser–morphological and ratio Ca/P analysis. *Laser Physics Letters*. 2006;4(2):157.
413. Liu Y, Hsu C-Y, Teo C, Teoh S. Potential mechanism for the laser-fluoride effect on enamel demineralization. *Journal of Dental Research*. 2013;92(1):71-5.

414. Konishi N, Fried D, Staninec M, Featherstone J. Artificial caries removal and inhibition of artificial secondary caries by pulsed CO₂ laser irradiation. *American Journal of Dentistry*. 1999;12(5):213-6.
415. Kim J-H, Kwon O-W, Kim H-I, Kwon YH. Acid resistance of erbium-doped yttrium aluminum garnet laser-treated and phosphoric acid-etched enamels. *The Angle Orthodontist*. 2006;76(6):1052-6.
416. Esteves-Oliveira M, Apel C, Gutknecht N, Velloso W, Cotrim M, Eduardo C, et al. Low-fluence CO₂ laser irradiation decreases enamel solubility. *Laser Physics*. 2008;18(4):478-85.
417. Kwon YH, Lee J-S, Choi Y-H, Lee J-M, Song K-B. Change of enamel after Er: YAG and CO₂ laser irradiation and fluoride treatment. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2005;23(4):389-94.
418. Yavagal CM, Chavan VV, Yavagal PC. Laser induced enamel remineralization: A systematic. *International Journal of Applied Dental Sciences*. 2020;6(2):168-73.
419. Niazy A, Abdul-Hamid ES. Synergistic caries inhibitory effect of a rematerializing agent and co₂ laser on human enamel and root dentin. *Cairo Dental Journal*. 2009;25(3):415-24.
420. Banda NR, Shashikiran N. Evaluation of primary tooth enamel surface morphology and microhardness after Nd: YAG laser irradiation and APF gel treatment--an in vitro study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2011;35(4):377-82.
421. Rodrigues L, Dos Santos MN, Featherstone J. In situ mineral loss inhibition by CO₂ laser and fluoride. *Journal of Dental Research*. 2006;85(7):617-21.
422. Santaella M, Braun A, Matson E, Frentzen M. Effect of diode laser and fluoride varnish on initial surface demineralization of primary dentition enamel: an in vitro study. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2004;14(3):199-203.
423. Karandish M. The efficiency of laser application on the enamel surface: a systematic review. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2014;5(3):108.
424. Malik A, Parmar G, Bansal P, Bhattacharya A, Joshi N. Effect of laser and fluoride application for prevention of dental caries: A polarized microscope analysis. *Journal of Dental Lasers*. 2015;9(1):11-5.

425. Delbem ACB, Cury J, Nakassima C, Gouveia V, Theodoro LH. Effect of Er: YAG laser on CaF₂ formation and its anti-cariogenic action on human enamel: an in vitro study. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2003;21(4):197-201.
426. Phan ND, Fried D, Featherstone JD, editors. Laser-induced transformation of carbonated apatite to fluorapatite on bovine enamel. *Lasers in Dentistry V*; 1999: International Society for Optics and Photonics.
427. Azevedo DT, Faraoni-Romano JJ, Derceli JdR, Palma-Dibb RG. Effect of Nd: YAG laser combined with fluoride on the prevention of primary tooth enamel demineralization. *Brazilian Dental Journal*. 2012;23:104-9.
428. FB. O. Yedi farklı ajanın sığır minesinin demineralizasyonunu azaltıcı etkilerinin araştırılması [Doktora tezi]: Selçuk Üniversitesi 2014.
429. Serdar-Eymirli P, Turgut M, Dolgun A, Yazici AR. The effect of Er, Cr: YSGG laser, fluoride, and CPP-ACP on caries resistance of primary enamel. *Lasers in Medical Science*. 2019;34(5):881-91.
430. Cunha SR, Garófalo SA, Scaramucci T, Zezell DM, Cecilia A, Aranha C. The association between Nd: YAG laser and desensitizing dentifrices for the treatment of dentin hypersensitivity. *Lasers in Medical Science*. 2017;32(4):873.
431. Bal MV, Keskiner I, Sezer U, Açikel C, Saygun I. Comparison of low level laser and arginine-calcium carbonate alone or combination in the treatment of dentin hypersensitivity: a randomized split-mouth clinical study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2015;33(4):200-5.
432. Tunar OL, Gürsoy H, Çakar G, Kuru B, Ipci SD, Yılmaz S. Evaluation of the effects of Er: YAG laser and desensitizing paste containing 8% arginine and calcium carbonate, and their combinations on human dentine tubules: a scanning electron microscopic analysis. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2014;32(10):540-5.
433. Zhou W, Apkarian R, Wang ZL, Joy D. Fundamentals of scanning electron microscopy (SEM). *Scanning Microscopy for Nanotechnology*: Springer; 2006. p. 1-40.
434. Poggio C, Lombardini M, Vigorelli P, Ceci M. Analysis of dentin/enamel remineralization by a CPP-ACP paste: AFM and SEM study. *Scanning: The Journal of Scanning Microscopies*. 2013;35(6):366-74.

435. Lippert F, Parker DM, Jandt KD. In vitro demineralization/remineralization cycles at human tooth enamel surfaces investigated by AFM and nanoindentation. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2004;280(2):442-8.
436. Silverstone L, Saxton C, Dogon IL, Fejerskov O. Variation in the pattern of acid etching of human dental enamel examined by scanning electron microscopy. *Caries Research*. 1975;9(5):373-87.
437. Nicolae C, Hîncu M, Amariei C. Scanning electron microscopic observation of morphological modifications produced by Fluorostom on enamel surface. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2011;52(4):1255-9.
438. Magalhaes AC, Romanelli AC, Rios D, Comar LP, Navarro RS, Grizzo LT, et al. Effect of a single application of TiF₄ and NaF varnishes and solutions combined with Nd: YAG laser irradiation on enamel erosion in vitro. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011;29(8):537-44.
439. Bossù M, Saccucci M, Salucci A, Di Giorgio G, Bruni E, Uccelletti D, et al. Enamel remineralization and repair results of Biomimetic Hydroxyapatite toothpaste on deciduous teeth: an effective option to fluoride toothpaste. *Journal of Nanobiotechnology*. 2019;17(1):1-13.
440. Oshiro M, Yamaguchi K, Takamizawa T, Inage H, Watanabe T, Irokawa A, et al. Effect of CPP-ACP paste on tooth mineralization: an FE-SEM study. *Journal of Oral Science*. 2007;49(2):115-20.
441. Acev P, Gjorgova J. Remineralisation of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide: Amorphous calcium phosphate in patients with fixed orthodontic appliances. *Balkan Journal of Stomatology*. 2013;17(2):87-91.
442. Vyavhare S, Sharma DS, Kulkarni V. Effect of three different pastes on remineralization of initial enamel lesion: an in vitro study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2015;39(2):149-60.
443. Patil N, Choudhari S, Kulkarni S, Joshi SR. Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 2013;16(2):116-20.

444. Rege A, Heu R, Stranick M, Sullivan RJ. In vitro study of the effect of a dentifrice containing 8% arginine, calcium carbonate, and sodium monofluorophosphate on acid-softened enamel. *The Journal of Clinical Dentistry*. 2014;25(1 Spec No A):A3-6.
445. Taneja V, Nekkanti S, Gupta K, Hassija J. Remineralization potential of theobromine on artificial carious lesions. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2019;9(6):576-83.
446. McCormack S, Fried D, Featherstone J, Glena R, Seka W. Scanning electron microscope observations of CO₂ laser effects on dental enamel. *Journal of Dental Research*. 1995;74(10):1702-8.
447. Shihabi S, Abo-Arraj E, Goodson M, Voborna I, Hamadah O. Evaluation of the effectiveness of Er: YAG laser and calcium sodium phosphosilicate (Novamine) prophylaxis paste on remineralization of incipient enamel lesions in primary teeth: An in-vitro study. *Pediatric Dental Journal*. 2020;30(2):80-5.

EKLER

Ek 1. Yerel Etik Kurul Onayı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 22/10/2020-E.55640



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Dış Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 98318678-020
Konu : Etik Kurul Toplantı Kararı

Sayın Doç.Dr. Kadriye Görkem ULU GÜZEL
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Dış Hekimliği fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 21.10.2020 tarihinde yapılan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 02 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır

Doç.Dr. Kadriye Görkem ULU GÜZEL
Kurul Başkanı

KARAR 02

Protokol No : 2020/06
Sorumlu Yürütücü : Doç.Dr. Kadriye Görkem ULU GÜZEL
Pedodonti Anabilim Dalı

Dış Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Doç.Dr.Kadriye Görkem ULU FÜZEL' in "Farklı Remineralizasyon Ajanlarının ve ER:YAG Laser Kullanımının Mine Remineralizasyonu Üzerine Etkisinin İncelenmesi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ORF (Olgu Rapor Formu/Anketi)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlanmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrakla Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/en/Vision/Dogrula/8AKB8Y4>

Hasanefendi Mah. Hastaneler Cad. Eski Şehir Hastanesi Efeler/AYDIN
Telefon No: 0 256 213 39 39 Faks No: 0256 215 19 18
E-Posta: dis@adu.edu.tr İnternet Adresi: akademik.adu.edu.tr/fakulte/dishekimligi/

Bilgi İçin: Sibel Çelebi
Unvan: Büro Personeli
Telefon No: 7017

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ÖZTÜRK, İnci
Uyruk : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Nazilli, 01.03.1993
E-mail : inciozturkk@outlook.com
Yabancı Dil :

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir	2011-2016
	Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D., Aydın	2018-2021

BURSLAR ve ÖDÜLLER

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2018-2021	Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	Pedodonti A.D., Araştırma Görevlisi

III. ÜNVANLARI

2016 Diş Hekimi

IV. MESLEKİ DENEYİMİ

2018-2021 Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D., Araştırma Görevlisi

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

2. PROJELER

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

V. BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Katıldığı Bilimsel Sempozyum ve Kongreler

23. Uluslararası İZDO Bilimsel Kongre ve Sergisi 18-20 Kasım 2016, İzmir, Türkiye

1. Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi 23-25 Kasım 2018, Aydın, Türkiye

26. uluslararası İZDO Bilimsel Kongre ve Sergisi 08-10 Kasım 2019, İzmir, Türkiye

2.Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi 22-24 Kasım 2019, Aydın, Türkiye

Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

Öztürk I, Akyıldız BM. Süt Dişi ile Birlikte Yanlışlıkla Çekilen Bir Premolar Diş Germinin İmmmediate Reimplantasyonu: Olgu Sunumu. 1. Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi, 2019 (Poster)