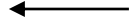


Adınızı soyadınızı giriniz

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



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



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**FLORÜR İÇERMEYEN REMİNERALİZASYON
AJANLARININ ER, CR: YSGG LAZER KULLANIMI İLE
MİNE BAŞLANGIÇ ÇÜRÜĞÜ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

SERHAT DAMAR

**DANIŞMAN
PROF. DR. ARZU PINAR ERDEM**

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Serhat DAMAR

İTHAF

Benim için her şeyden kıymetli olan *Annem Emine Damar, Babam Namık Damar, Kardeşlerim Zeynep Sena Damar ve Samed Damar* ve *sevgili eşim Büşra Akçay Damar'a* ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince içtenlik ve anlayışla bana her zaman yol gösteren ve destek olan, mesleki gelişimimde çok büyük emeğe sahip değerli danışman hocam **Sayın Prof. Dr. Arzu Pınar Erdem'e;**

Bilgi ve tecrübelerinden çokça yararlandığım, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım **Prof. Dr. Oya Aktören, Prof. Dr. Zeynep Aytepe, Prof. Dr. Gamze Aren, Prof. Dr. Koray Gençay, Prof. Dr. Figen Seymen, Prof. Dr. Elif Sepet, Prof. Dr. Elif Bahar Tuna İnce, Doç. Dr. Yeliz Güven, Doç. Dr. Mine Koruyucu, Doç. Dr. Yelda Kasımoğlu Eldem, Dr. Dicle Aksakal'a;**

Tez çalışmamda gerekli olan Er, Cr: YSGG lazer (2780nm) cihazını temin edip kullanmama yardımcı olan Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı öğretim üyesi **Doç. Dr. Mehmet Sertaç Peker'e;**

Tez çalışmamda kullanılan taramalı elektron mikroskobu görüntülerini yorumlamamda yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Bilimler Bölümü öğretim üyesi **Prof. Dr. Nurullah Keklikoğlu'na;**

Tez çalışmamda gerekli olan mikrosertlik test cihazını kullanmama yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof. Dr. Safa Tuncer'e;**

Tez çalışmamda kullandığım solüsyonları hazırlayan İstanbul Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda görevli **Arş. Gör. Mehmet Tolgahan Hakan** ve doktora öğrencisi **İslim Kaleler'e;**

Tez çalışmamda gerekli olan taramalı elektro mikroskopunu kullanmama yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nde görevli doktora öğrencisi **Ümit Doğan**'a;

Tezimin laboratuvar aşamalarında çok yardımı dokunan, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda görevli değerli **Gülşen Yeten**'e;

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı hemşireleri **Necla Keskin** ve **Yeliz Karataş Özer**'e;

Birlikte eğlendiğim ve öğrendiğim, bana her zaman destek olan dostum **Ayberk İmren**'e ve değerli **asistan arkadaşlarıma**;

Bana olan emeklerine paha biçemeyeceğim, her zaman yanımda olan ve böyle güzel bir aileye sahip olmaktan mutluluk duyduğum sevgili annem **Emine Damar**, sevgili babam **Namık Damar** ve canım kardeşlerim **Zeynep Sena Damar** ve **Samed Damar**'a;

Özverisi, anlayışı, pozitifliği, pratik zekâsı ve güler yüzüyle hayatta her daim bana destek olan, beni her zaman seven ve yanında olmaktan ömür boyu mutluluk duyacağım sevgili eşim **Büşra Akçay Damar**'a;

içtenlikle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Serhat Damar

İstanbul, 2022

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37678

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diş Minesi.....	4
2.2. Diş Çürüğü.....	5
2.2.1. Demineralizasyon ve Remineralizasyon.....	7
2.2.2. Tükürük.....	9
2.2.3. Başlangıç Mine Çürüğü.....	10
2.2.3.1. Yüzeyel Tabaka.....	10
2.2.3.2. Lezyon Gövdesi.....	11
2.2.3.3. Karanlık Tabaka.....	11
2.2.3.4. Saydam Tabaka.....	11
2.3. Başlangıç Mine Çürüğü Tedavisi.....	12
2.3.1. Remineralizasyon Ajanları.....	13
2.3.1.1. Florür.....	13
2.3.1.1.1. Florür Uygulamalarının Etki Mekanizması.....	17
2.3.1.1.2. Florür Toksisitesi.....	20
2.3.1.1.3. Dental Florozis.....	21
2.3.1.1.4. Ameloblast Toksisitesi.....	21
2.3.2. Diğer Remineralizasyon Ajanları.....	22
2.3.2.1. Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP).....	22
2.3.2.2. Teobromin.....	23
2.3.2.3. Ca, P, Mg Bileşikleri.....	24
2.3.2.4. Lazer Uygulamaları.....	25
2.3.2.4.1. Erbiyum Lazerler.....	26
2.4. Mine Yüzeylerinde Demineralizasyon ve Remineralizasyonun İncelenmesinde Kullanılan Yöntemler.....	28
2.4.1. Mikrosertlik.....	29
2.4.2. Mikroradyografi.....	31
2.4.2.1. Transversal Mikroradyografi (TMR).....	31
2.4.2.2. Longitudinal Mikroradyografi (LMR).....	31
2.4.2.3. Dalga Boyuna Bağlı Olmayan Mikroradyografi (WIM).....	32

2.4.3. Bilgisayarlı Mikrotomografi (Mikro-CT).....	32
2.4.4. Konfokal Lazer Mikroskobu (CLSM).....	32
2.4.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).....	33
2.4.6. Enerji Dağılım Spektrometresi Donanımlı Taramalı Elektron Mikroskobu ile Analiz Yöntemi (SEM-EDX).....	33
2.4.7. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM).....	34
2.5. Yapay Çürük Oluşturma Yöntemleri.....	35
2.5.1. Asit Tamponların Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon Modeli.....	35
2.5.2. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon Modeli.....	36
2.5.3. pH Siklus Modelinin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon / Remineralizasyon Modelleri.....	36
2.5.4. Yapay Çene Modelleri.....	36
2.5.5. İn Vivo Hayvan Modelleri.....	37
2.5.6. İnsan Çenesinde İn Situ Çalışmalar.....	37
2.5.7. Çekimi Planlanmış Dişlerde Yapılan Çalışmalar.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Deneyin Yapılışı.....	39
3.2. Örneklem Analizi.....	39
3.3. Sığır Dişlerinin Seçilmesi ve Örneklerin Hazırlanması.....	40
3.4. Başlangıç Yüzey Mikro Sertlik Değerlerinin Ölçümü.....	41
3.5. Yapay Çürük Lezyonlarının Oluşturulması.....	42
3.6. Remineralizasyon ve Demineralizasyon Solüsyonlarının Hazırlanması ve pH Siklusu.....	43
3.7. Çalışmada Kullanılan Materyaller ve İçerikleri.....	44
3.8. Deney Grupları ve Materyal Uygulama Basamakları.....	45
3.9. Örneklerin Mikro Sertlik Değerleri Ölçümleri.....	47
3.10. Örneklerin Tarama Elektron Mikroskobu (SEM) ile Görüntülenmesi.....	48
3.11. İstatistiksel Yöntem.....	48
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR.....	85
ETİK KURUL KARARI.....	98
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	99
ÖZGEÇMİŞ.....	100

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: EAPD'nin Çocuklar İçin Önerdiği Florürlü Diş Macunu Kullanımı.....	15
Tablo 2: Çalışmada Kullanılan Deney Materyallerinin İçerikleri.....	45
Tablo 3: Grup ve zamana göre mikrosertlik değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.....	50
Tablo 4: Grup ve zamana göre mikrosertlik değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 5: Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 6: Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesinin çoklu karşılaştırma sonuçları.....	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çürük oluşumuna ait diyagram.....	5
Şekil 2: Fizyolojik (a-b) ve asidik (c-d) koşullarda minerallerin dinamiği.....	8
Şekil 3: Ağız içerisindeki farklı florür havuzları	18
Şekil 4-1: Örneklem analiz grafiği.....	40
Şekil 4-2: Örneklerle polisaj uygulaması.....	41
Şekil 4-3: 4x4 mm ölçüsünde mine yüzeyi	41
Şekil 4-4: Vickers çentikleycisinin görüntüsü.....	41
Şekil 4-5: Demineralizasyona hazır örnek.....	41
Şekil 4-6: Deneyde kullanılan etüv cihazı.....	42
Şekil 4-7: Demineralizasyon sonrası örnek	42
Şekil 4-8: Deneyde kullanılan pH siklusu şablonu.....	43
Şekil 4-9: Florür içerikli diş macunu.....	44
Şekil 4-10: CPP-ACP	44
Şekil 4-11: Teobromin içerikli diş macunu	44
Şekil 4-12: Remineralizasyon Jel	44
Şekil 4-13: Er, Cr:YSGG lazer	44
Şekil 4-14: Örneklerle lazer uygulaması.....	46
Şekil 4-15: Innovatest Mikrosertlik Cihazı	47
Şekil 4-16: SEM görüntülemesi öncesi örneklerin vakum altında altınla kaplanması...48	
Şekil 5-1A: Negatif kontrol grubuna (distile su) ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası	56
Şekil 5-1B: Negatif kontrol grubuna (distile su) ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası	56
Şekil 5-2A: Pozitif kontrol grubuna (florürlü diş macunu) ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	56
Şekil 5-2B: Pozitif kontrol grubuna (florürlü diş macunu) ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	56
Şekil 5-3A: CPP-ACP grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası	57
Şekil 5-3B: CPP-ACP grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası	57

Şekil 5-4A: Teobromin içerikli diş macunu grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası....	57
Şekil 5-4B: Teobromin içerikli diş macunu grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası....	57
Şekil 5-5A: R.O.C.S. Remineralizasyon Jel grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	58
Şekil 5-5B: R.O.C.S. Remineralizasyon Jel grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	58
Şekil 5-6A: Er, Cr: YSGG lazer grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	58
Şekil 5-6B: Er, Cr: YSGG lazer grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	58
Şekil 5-7A: Er, Cr: YSGG lazer + florür grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	59
Şekil 5-3B: Er, Cr: YSGG lazer + florür grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	59
Şekil 5-8A: Er, Cr: YSGG lazer + CPP-ACP grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	59
Şekil 5-8B: Er, Cr: YSGG lazer + CPP-ACP grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	59
Şekil 5-9A: Er, Cr: YSGG lazer + teobromin grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	60
Şekil 5-9B: Er, Cr: YSGG lazer + teobromin grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	60
Şekil 5-10A: Er, Cr: YSGG lazer + R.O.C.S. grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	60
Şekil 5-10B: Er, Cr: YSGG lazer + R.O.C.S. grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası.....	60

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Er, Cr: YSGG:	Erbiyum Kromiyum İttriyum Skandiyum Galyum Garnet
Er: YAG:	Erbiyum İttriyum Aluminyum Garnet
Er: YLF:	Erbiyum İttriyum Lityum Florid
Nd: YAG:	Neodmiyum İttriyum Aluminyum Garnet
CO ₂ :	Karbondioksit
CPP-ACP:	Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat
SEM:	Taramalı Elektron Mikroskobu
μCT:	Bilgisayarlı Mikro-tomografi
PLM:	Polarize Işık Mikroskobu
CLSM:	Konfokal Lazer Mikroskobu
EDX:	Enerji Dağılımlı X-ışını Spektrometresi
AFM:	Atomik Kuvvet Mikroskobu
AAS:	Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi
OCM:	Optik Çürük Monitörü
ECM:	Elektronik Çürük Monitörü
OCT:	Optik Koherens Tomografi
TMR:	Transversal Mikro Radyografi
LMR:	Longitudinal Mikro Radyografi
WIM:	Dalga Boyuna Bağlı Olmayan Mikro Radyografi
SMH:	Yüzey Mikrosertliği
CSMH:	Kesitsel Mikrosertlik
VHN:	Vickers Sertlik Değeri
KHN:	Knoop Sertlik Değeri
EAPD:	European Academy of Pediatric Dentistry (Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi)
Ca:	Kalsiyum
P:	Fosfor
Mg:	Magnezyum
nm:	Nanometre
W:	Watt
J:	Joule

cm: Santimetre

mm: Milimetre

ml: Mililitre

μm : Mikrometre

μM : Mikromolar

g: Gram

mg: Miligram

kg: Kilogram

sn: Saniye

Hz: Hertz

$^{\circ}\text{C}$: Derece, Celcius

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

CaF_2 : Kalsiyum Florür

HAp: Hidroksiapatit

FAp: Floroapatit

FHAp: Florlanmış Hidroksiapatit

TCP: Tri-Kalsiyum-Fosfat

%: Yüzde

H^+ : Hidrojen İyonu

Ca^{+2} : Kalsiyum İyonu

PO_4^{-3} : Fosfat İyonu

OH^- : Hidroksil İyonu

ppm: Parts Per Million (Milyonda Bir Birim)

S. mutans: Streptococcus mutans

ÖZET

Damar, S. (2022). Florür İçermeyen Remineralizasyon Ajanlarının Er, Cr; YSGG Lazer Kullanımı ile Mine Başlangıç Çürüğü Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD. Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Diş çürüğü yaygınlığı toplumumuzda yüksek olup, diş çürüğünü başlangıç aşamasında yakalamak ve en etkili remineralizasyon tekniği ile tedavi edebilmek ve invaziv tedavi ihtiyacını ortadan kaldırabilmek son derece önemlidir. Bu tez çalışması florüre alternatif olan ajanların etkinliğinin değerlendirilmesi için planlanmıştır. Florür içermeyen alternatif remineralizasyon ajanlarından teobromin içeren diş macununun (Theodent, ABD), kalsiyum-fosfat bileşiklerinin (CPP-ACP, Japonya), Ca, P, Mg bileşikleri içeren Remineralizasyon Jel'in (R.O.C.S., Rusya) bir pozitif kontrol grubu (florürlü diş macunu) (Colgate, ABD) ve bir negatif kontrol grubu (distile su) dahil olmak üzere, Er, Cr; YSGG lazerin (2780nm) tek başına kullanımı ve diğer ajanlarla birlikte kullanılmasıyla sıgır dişleri üzerindeki mine başlangıç çürüklerine etkilerini inceleme amacıyla yapılan bu çalışmada 10 grup belirlenmiş ($n=7$) ve demineralize edilen örnekler 8 günlük bir pH siklusuna tabi tutulmuştur. Mine örnekleri yüzey mikrosertlik testi (Vickers) ile incelenmiş ve sonuçlar SEM görüntüleriyle desteklenmiştir. Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesi değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmış, çoklu karşılaştırmalar ise Dunn testi ile yapılmıştır. Er, Cr; YSGG lazer (2780nm) ($p=0,003$) ve R.O.C.S. Remineralizasyon Jel ($p=0,019$) ajanlarının tek başlarına kullanımları sonucu ve Er, Cr; YSGG lazer (2780nm) ile kombine kullanılan CPP-ACP ($p<0,001$), Er, Cr; YSGG lazer+florür ($p=0,001$) ve Er, Cr; YSGG lazer+R.O.C.S. Remineralizasyon Jel ($p=0,036$) gruplarında mikro-sertlik değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Materyallerin tek başlarına kullanımlarıyla lazerle kombine kullanımları arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Demineralize mine üzerinde remineralizasyon etkinliğinin incelendiği çalışma sayısı sınırlı olup, bu çalışmada Er, Cr; YSGG lazerin (2780nm, 0.25W, 4.48J/cm², 20 Hz, hava/su soğutması olmaksızın) başlangıç çürüğü tedavisinde kullanılabileceği, R.O.C.S. Remineralizasyon Jeli'nin etkili sonuçlar verdiği, CPP-ACP ve florürlü diş macunu uygulamalarının belirlenen deney süresi boyunca tek başına yeterli olamayacağı ve etkinliklerini anlamlı kılmak için lazer ile desteklenmesi gerektiği ve teobromin içerikli diş macununun ise remineralizasyonda başarılı olmadığı sonucuna varılmış olup, sonuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mine Başlangıç Çürüğü, Remineralizasyon, Mikrosertlik, Er, Cr; YSGG Lazer (2780nm), R.O.C.S. Medikal Mineral Jel, CPP-ACP, Teobromin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37678

ABSTRACT

Damar, S. (2022). Investigation of the Effects of Fluoride-Free Remineralization Agents on Enamel Initial Caries by Using "Er, Cr; YSGG Laser". Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics. Master Thesis. Istanbul.

The prevalence of dental caries is high in our society, and it is extremely important to diagnose dental caries at the initial stage and to treat it with the most effective remineralization technique and to eliminate the need for invasive treatment. This thesis study was planned to evaluate the remineralization efficacy of alternative agents to fluoride on initial enamel caries. For this purpose this in vitro study is planned and the single or synergistic application of the fluoride-free alternative remineralization agents, theobromine-containing toothpaste (Theodent,USA), calcium-phosphate compounds (CPP-ACP, Japan), Ca,P,Mg compounds (Remineralization Gel, R.O.C.S.,Russia) and Er,Cr:YSGG laser(2780nm) were performed and compared with positive (fluoride toothpaste)(Colgate,USA) and negative (distilled water) control. In this study, 10 groups were determined (n=7) and demineralized samples were involved to an 8-day pH cycle. Enamel samples were examined by surface microhardness test (Vickers) and the results were supported by SEM images. The Kruskal Wallis test was used to compare the microhardness recovery percentage values according to the groups and multiple comparisons were made with the Dunn test. Er,Cr:YSGG laser(2780nm) ($p=0.003$) group, R.O.C.S. Remineralization Gel group ($p=0.019$), Er,Cr:YSGG laser+CPP-ACP ($p<0.001$) group, Er,Cr:YSGG laser+fluoride ($p=0.001$) group and Er,Cr:YSGG laser+R.O.C.S. Remineralization Gel ($p=0.036$) group exhibited significant increase in microhardness values. The tested remineralization agents did not exhibit any statistically significant difference in regard with single or synergistic applications. The following conclusions of the study were; Er,Cr:YSGG laser (2780nm, 0.25W, $4.48\text{J}/\text{cm}^2$, 20 Hz, without air/water cooling) can be used in the treatment of initial caries, R.O.C.S. Remineralization Gel gives effective results, single use of CPP- ACP and fluoride toothpaste are not able to be sufficient during this experimental period and could be supported by laser to have significant efficacy, and theobromine-containing toothpaste doesn't have any success in remineralization. Though the number of studies examining the remineralization efficiency on demineralized enamel is limited, the results of this study should be supported by further studies.

Keywords: Enamel Initial Caries, Remineralization, Microhardness, Er, Cr: YSGG Laser(2780nm), R.O.C.S. Medical Mineral Gel, CPP-ACP, Theobromine

This study was funded by the Istanbul University Department of Scientific Research Projects. Project Number: 37678.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çürüğü yaygınlığının yüksek olduğu toplumumuzda diş çürüklerinden korunma adına koruyucu hekimliğin ve koruyucu, önleyici uygulamaların ön planda olması gerektiği bilinmektedir. Diş çürüğünün multi-faktöriyel kökenli bir hastalık olması nedeniyle, önleyici çalışmaların çok yönlü değerlendirilmesi ve uygulanması gerekmektedir. Bu bağlamda, toplum bazında, bireysel olarak ve hekim tarafından yürütülmesi gereken adımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Başlangıç çürükleri, özellikle ağız bakımının yetersiz olduğu bireylerde, dişeti bölgesine yakın alanda, kurutmayla net izlenebilen demineralizasyon alanlarıdır. Kavite oluşmadığı bu çürük tipinin tedavisinde, minimal invaziv yaklaşımların son derece önemli olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla kullanılan remineralizasyon ajanlarının başında florür yer almakta olup, diğer remineralizasyon ajanları olarak, kalsiyum-fosfat bileşikler (CPP-ACP), Ca, P, Mg bileşikler, lazer uygulamaları, biyoaktif cam, trikalsiyum silikat, nano-hidroksiapatit, biyomimetik peptidler, ksilitol galla chinensis, üzüm çekirdeği ekstresi, çay polifenoller, teobromin, kitosan vb. olarak sıralanabilir. Remineralizasyon ajanları dışında, başlangıç çürüğünün tedavisinde fissür örtücü ve rezin infiltrasyon yöntemlerinin de kullanılabileceği belirtilmektedir. Mekanik plak uzaklaştırma yöntemlerinin hastaya öğretilmesi ve uygulanmasının sağlanması, aynı zamanda antikaryojenik beslenme planının oluşturulması ile de başlangıç çürüklerinin tedavisine kapsamlı bir yaklaşım sunulmuş olur.

Florür, remineralizasyon ajanları içinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen olası toksik etkileri nedeniyle remineralizasyona katkı sağlayan diğer ajanlara odaklanılmış ve bazı ürünler piyasaya sürülmüştür. Bu ürünlerden CPP-ACP, serbest kalsiyum ve fosfat iyon aktivitelerini tamponlayarak bir kalsiyum-fosfat rezervuarı görevi görür, böylece mine demineralizasyonunun azalmasına katkı sağlar ve remineralizasyonu artırmaya yönelik doygunluk durumunun korunmasına yardımcı olabilmektedir [1]. Diğer bir remineralizasyon ajanı olan teobromin, mineral birikimini ve minedeki kristallerin artmasını sağlayarak remineralizasyona yardımcı olur [2].

Florür ve CPP-ACP uygulamalarına ek olarak, diş yüzeylerinin çevresinde ve ağız ortamlarında artan miktarda mineral sağlamak amacıyla, yeni geliştirilen bir mineral jel sistemi olan ROCS® (R.O.C.S., Moskova, Rusya) piyasaya sürülmüştür. Üretici tarafından bu sistemin biyolojik olarak kullanılabilir kalsiyum, fosfat ve magnezyum kaynağı oluşturduğu, erken çürük ve eroziv lezyonların tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir. ROCS® Medikal Mineral Jel'in remineralizasyon etkisinin beyaz nokta lezyonlarında gözlenebildiği ve hassasiyeti azaltabildiği belirtilmektedir [3]. Mine remineralizasyonuna katkı sağlayan tedavi alternatifleri arasında lazerlerden de bahsedilebilir. Çalışmaların büyük çoğunluğu, lazerin mine yüzeyinin ısıtılmasının çürüğü önleyici bir etkiye yol açtığını belirtmiştir. Mine yüzeyinin ısıtılması, organik ve / veya inorganik bileşenlerde değişikliklere neden olmaktadır [4]. 60 ile 200°C arasında, mine dehidrasyonu ve protein denatürasyonu oluşup geçirgenliğin azalmasına yol açacağı belirtilmiştir [5, 6]. 350 ile 400°C arasında ise mine geçirgenliğini artıran protein ayrışması meydana geldiği belirtilmiştir. Karbonat ayrışmasının da 420°C'de başladığı ve bunun da çözünürlüğün azalmasına neden olduğundan bahsedilmiştir. Mine yüzeyinin 1200°C'ye ısıtılması durumunda, erime, kristal boyutunun artması ve yeniden kristalleşmenin gerçekleşeceği bildirilmiştir [7]. Lazer uygulanmış minenin florür alımını desteklediği ve dolayısıyla çürüğü önleyici etkisini artırdığı belirtilmiştir [8,9].

Er, Cr: YSGG lazer (2780nm) kullanılarak yapılan remineralizasyon çalışmaları incelendiğinde genelde söz konusu lazerin sağlam minedeki çürüğe direncinin [10, 11] ve minedeki erozyon üzerine etkilerinin [12, 13] incelendiği görülmüştür. Er, Cr: YSGG lazer (2780nm) kullanılarak başlangıç çürüğüne etkisinin incelendiği çalışma sayısı oldukça azdır [14].

Bu çalışmada, literatürdeki eksik göz önüne alınarak, çürüksüz sıgır dişleri kullanılmış olup dişlerin minesine demineralizasyon uygulanarak başlangıç çürüğü taklit edilmiş ve Er, Cr: YSGG lazerin (2780nm) tek başına kullanımı ve diğer florürsüz ajanlarla beraber kullanımının demineralize minenin remineralizasyonuna katkıları incelenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, florür içermeyen alternatif remineralizasyon ajanlarından teobromin içeren diş macununun, kalsiyum-fosfat bileşiklerinin (CPP-ACP, Japonya),

Ca,P,Mg bileşikleri içeren Remineralizasyon Jel'in (R.O.C.S.,Rusya) bir pozitif kontrol grubu (florürlü diş macunu)(Colgate,ABD) ve bir negatif kontrol grubu (distile su) dahil olmak üzere, Er,Cr;YSGG lazerin (2780nm) tek başına kullanımı ve diğer ajanlarla birlikte kullanılmasıyla sığır dişleri üzerindeki mine başlangıç çürüklerine etkilerini incelemektir.

Bu çalışmanın H_0 hipotezleri;

1. Üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin yalnız veya birlikte kullanımlarının negatif kontrol grubundan farkının olmaması,
2. Üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin arasında fark olmaması,
3. Üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin beraber kullanımları arasında fark olmaması,
4. Üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin yalnız veya birlikte kullanımları arasında fark olmaması, şeklinde oluşturulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Minesi

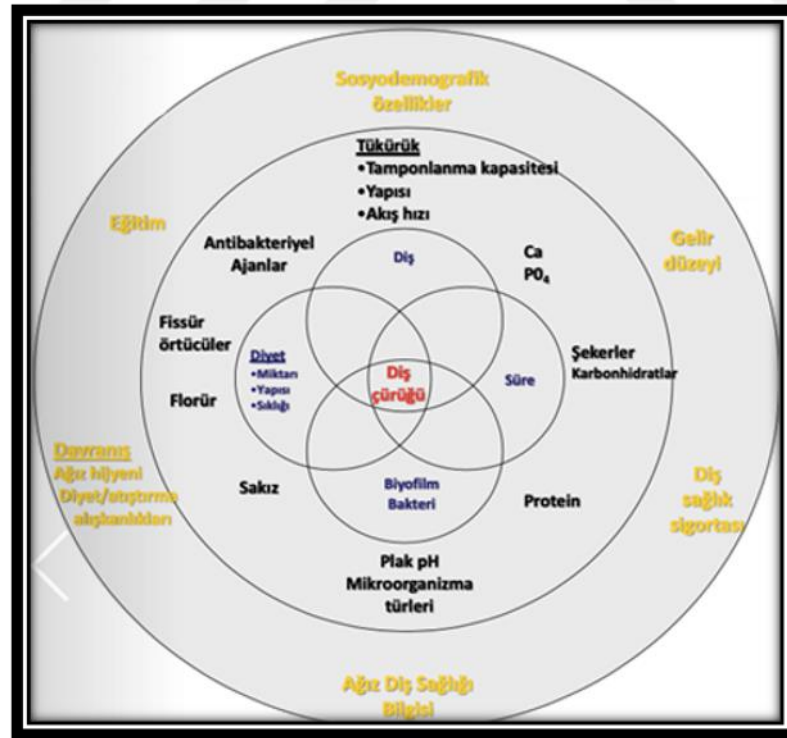
İnsan vücudundaki en sert doku diş minesidir. Ağırlıkça yüzde olarak %92-96 inorganik, %1-2 organik ve %3-4 su bileşenleri içeren yüksek oranda mineralize bir yapıdır. İnorganik bileşen çoğunlukla $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (kalsiyum hidroksiapatit) kimyasal formülüne sahip olan hidroksiapatit (HAp) kristali içerir [15]. Organik kısım, çoğunlukla mine olgunlaşmasıyla kaybolan eser miktarda proteoglikan ve lipid içerirken, başlıca amelogenin, ameloblastin ve tuftelin olmak üzere mine proteinlerini de içerir. Her ne kadar birçok çalışmada ve kitaplarda minenin mineralizasyonu ve matürasyonundan sonra diş minesinde kollajenin tümüyle absorbe olduğu belirtilse de yapılan son çalışmalarda minede tip 1 kollajen bulunduğu tespit edilmiş olup dentine kıyasla mine dokusunda bu kollajen konsantrasyonun düşük olduğunun da altı çizilmiştir [16]. Diş minesi vital olmayan, kırılabilir ve kendi kendine onarılamaz bir yapıdadır. Bu nedenle dentinden destek alınması zorunludur. Diş çürüğü gerçekleştiğinde, desteklenmeyen mine kolaylıkla kırılır.

İnsan diş minesinin kalınlığı, dişin farklı yüzeylerinde değişiklik gösterir. Kasp tepelerinde en kalın ve servikal kenarlarda en ince halindedir. Kasp tepelerinde mine tabakası yaklaşık 2,5 mm kalınlığındadır. Mine, aşınmaya karşı daha fazla sertlik ve direnç sağlar ve bu özellikler onu insan vücudunun diğer tüm dokularından farklı kılar. Yüzeydeki mine tabakası alt yüzeylere göre daha sert, radyo-opak ve daha az gözeneklidir [15, 17].

Mine dokusu yaşlanma ile aşınır ve bunun sonucunda dişlerin rengi koyulaşır. Fizyolojik aşınma, travma ve benzeri etkenlerle azalan mine kalınlığı sebebiyle alttaki dentin tabakasının renginin yansması, dişlerdeki bu koyulaşmanın nedenidir [18].

2.2. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, bireysel çevre ile bağlantılı biyolojik, davranışsal ve psiko-sosyal faktörler nedeni ile ortaya çıkan, diş sert dokularının demineralizasyon ve remineralizasyonu ile sonuçlanan, biyofilm aracılı, şeker odaklı, multi-faktöriyel, dinamik bir hastalıktır [19]. Olası etyolojik faktörleri ile ilgili diyagram *Şekil 1*'de paylaşılmıştır. Genellikle sakkaroz gibi basit karbonhidratların oral mikroorganizmalar, özellikle streptokoklar ve laktobasiller tarafından fermentasyonundan kaynaklanır. Küçük yüzey pürüzlülüğü veya alt yüzey demineralizasyonu ile başlar ve daha sonra kaviteye ilerler. Bunu pulpa tutulumu, apse ve sistemik belirti ve semptomlar takip edebilir [20]. Diş çürüğünün nedeni, diş plağındaki oral bakteriler, fermente olabilen karbonhidratların varlığı ve mevcut diş yüzeyi gibi üç ana faktörle ilişkilendirilebilir. Bu faktörlerin birleşimiyle zamanla diş çürüğü oluşmaktadır. Bunun dışında, ağız hijyeni alışkanlıkları, dişin şekli, yüzey özellikleri, yeme alışkanlıkları, tükürüğün kalitesi ve miktarı gibi faktörler de dişlerin çürüme hızının artması veya azalmasından sorumludur [21].



Şekil 1: Diş çürüğü oluşumuna ait diyagram [22]

Ağız ortamında asidik ortamın oluşmasında çürük yapıcı bakterilerin çoğalması, tamponlama kapasitesindeki azalma, tükürük kalitesinin düşmesi ve tükürük akış hızında azalma, şeker tüketiminin artması, oral hijyen yetersizlikleri ve ortodontik tedavi gibi plak birikiminde artışa sebep olabilecek bölgelerin varlığı önemli rol oynamaktadır [23].

Çürük epidemiyolojisi, kısıtlılığına rağmen çürük lezyonu ile ilgili durumları saptamak ve değerlendirmek için ağırlıklı olarak görsel/dokunsal göstergelere güvenmeye devam etmektedir. Son 4-5 dekatta, yayınlanmış çalışmalara dayalı olarak, süt ve daimî dişlenmelerdeki diş çürüklerinin yaygınlığı ve şiddetinin bazı ülkelerde azaltıldığı belirtilmiş, buna rağmen, diş çürüğünün yaygınlığı ve şiddetinin dünya çapında hala çok yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. Daimî birinci molar dişlerin oklüzal yüzeylerindeki pit ve fissürlerin ve daimî alt birinci molar dişlerin bukkal yüzeylerindeki pitlerin, çürük lezyonu geliştirmeye en yatkın alanlar olduğu belirtilmiştir. Diş çürüklerinin, yaşa bağlı ve yaşam boyu süren, önlenabilir, davranışsal/yaşam tarzı bir hastalık olduğu ve diş çürüklerinin önlenmesinin, mevcut eğitim ve sağlık programları ile anne-çocuk kliniklerinde başlaması gerektiği bildirilmiştir. Ağız sağlığına ilişkin epidemiyolojik araştırmaların periyodik olarak yapılması gerektiği vurgulanmıştır [24]. Dünya genelinde okul öncesi çocuklarda yaklaşık %30 ila %60 oranında erken çocukluk çağı çürüğü rapor edilmiştir [25]. 12 ila 19 yaş arasındaki çocukların %59'unda, belgelenmiş en az 1 çürük kavitesi varlığıyla da birlikte diş çürükleri çocuklarda en sık görülen kronik hastalık olmaktadır [26].

Diş çürüğü prevelansının yüksek olması bu hastalığa yaklaşımda (önlemek, durdurmak ya da iyileştirmek) hastalığın gelişim sürecini iyi tanımayı gerektirmektedir.

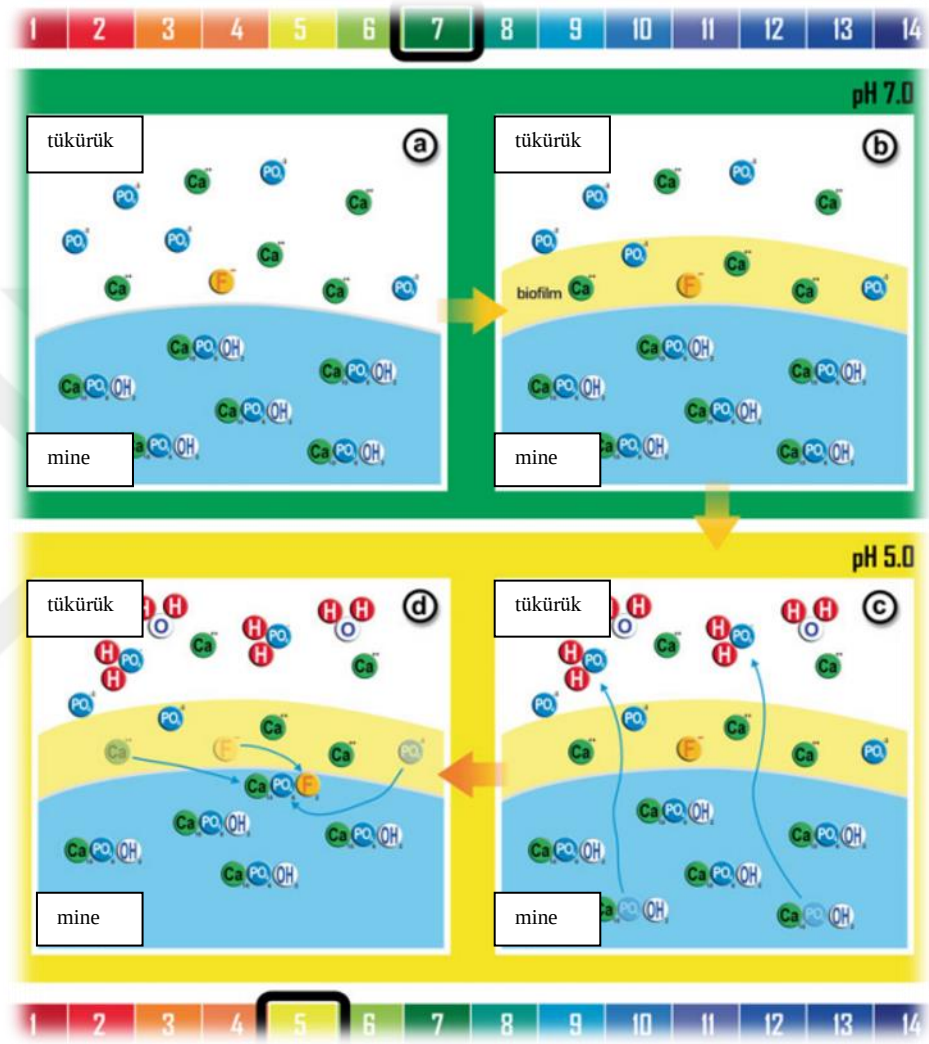
2.2.1. Demineralizasyon ve Remineralizasyon

Normal koşullarda ağız ortamında 7.0 olan pH'nın, kritik pH (5.5) seviyesinin altına düşmesiyle diş minesinde demineralizasyon gerçekleşmektedir. Demineralizasyonda hidrojen iyonlarının mikrobiyal dental plaktan diş minesine doğru geçişi gözlenirken minede çözünen minerallerin tükürük ve dental plağı doğru geçişi izlenmektedir. Dental plak fosfat ve kalsiyum gibi minerallere doygun olmasına rağmen pH 4 olduğunda hidrojen iyonlarındaki 1000 kata varan artış sebebiyle H^+ iyonları mine yüzeyi ve yüzey altı minede bulunan HAp kristallerinin etrafındaki sıvıya doğru difüze olacak bir itici güce sahip olurlar. Bu durumda diş minesindeki mineraller yüzeye doğru ilerler ve mikrobiyal dental plağı doğru kalsiyum ve fosfat geçişi meydana gelir ve demineralizasyon gerçekleşmiş olur [27].

Diş çürüklerinin yavaş ilerlemesinin nedeni, fizyolojik koşullar altında tükürüğün mine mineraline göre aşırı doygunluğundan kaynaklanmaktadır. Minenin çözünürlüğü, mine kristallerinin oluşumu için gerekli olan Ca^{+2} , PO_4^{-3} ve OH^- konsantrasyonları ile ilgilidir. Fizyolojik koşullar altında (pH 7.0) mine kristallerinin oluşumu için gereken Ca^{+2} , PO_4^{-3} ve OH^- mineralleri tükürükte mineye göre daha konsantre olduklarından minede çözünme gerçekleşmemektedir (*Şekil 2-a*). Biyofilm içermeyen diş yüzeylerinde, bu minerallerin tükürükteki yüksek konsantrasyonlarından dolayı mine kristallerinin büyümesi veya yeni kristallerin oluşması beklense de tükürükteki staterin ve prolinden zengin hidroksiapatit kristallerinin büyümesini engelleyici proteinler nedeniyle bu gerçekleşmemektedir [28]. Diş yüzeyinde biyofilm oluşumuyla tükürük mineye yeterince nüfuz edememekte ve bu durumda tükürükten gelen minerallerle aşırı doymuş olan biyofilm tabakası, minede daha önce demineralize olmuş alanların remineralizasyonunu desteklemesinin yanında supragingival diş taşı oluşumunu da teşvik etmektedir (*Şekil 2-b*) [29].

Plak sıvısının özellikleri, şeker ataklarıyla önemli ölçüde değişmektedir. Bu durumda bakteri, plak sıvısının pH'ını düşüren (tipik olarak 4,5 ile 5,5 arasında) laktik asit üretmektedir. pH düşüşünün, hidroksiapatit ve diğer kalsiyum fosfatların çözünürlüğü üzerinde derin bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Genel olarak, pH biriminin 1 azalmasıyla apatitin çözünürlüğünün 10 kat arttığı bildirilmiştir. Çözünürlük

arttığında H^+ iyonları PO_4^{-3} ve OH^- iyonlarıyla kombine olarak $H_2PO_4^{-3}$ ve H_2O oluşturmakta ve mineden serbestlenen PO_4^{-3} ve OH^- iyonlarının minedeki konsantrasyonlarının azalması minedeki çözünmeyi hızlandırmaktadır (Şekil 2-c-d) [29].



Şekil 2: Fizyolojik (a-b) ve asidik (c-d) koşullarda minerallerin dinamiği [29]

Remineralizasyon kavite oluşmamış çürükler için vücudun doğal bir onarım sürecidir. Tükürükten veya topikal kaynaklardan gelen kalsiyum ve fosfatın mineye difüze olması ve hidroksiapatit kalıntıları üzerine mineral yığılmasıyla tamir yapıları oluşmaktadır [30].

Demineralizasyonla beraber mikrobiyal dental plağın kalsiyum ve fosfata doymuş olmasıyla, plakla temas halinde olan yüzeyel mine tabakasına kalsiyum ve fosfat çökmesi meydana gelmektedir. Bu sayede yüzeyel mine tabakası korunmaktadır. pH seviyesi dengelenip normal seviyesine geri geldiğinde H^+ iyonu itici güç olmaktan çıkar ve remineralizasyon devam eder. Demineralizasyon ve remineralizasyon dinamik bir mekanizma olup karyojenik durumların ortadan kaldırılmasıyla demineralizasyon durudurulabilir ve hatta tersine çevrilebilir. Bu sayede çürükten koruma sağlanabilmektedir [27].

Ağız ortamında bulunan florür varlığı remineralizasyon açısından avantajlı bir durum meydana getirmektedir. Ortamda bulunan florür bir katalizör görevi görerek HAp ve florürlü HAp oluşumunu hızlandırmaktadır. Florürlü HAp, asit ataklarına karşı fluoroapatit kristaline benzer şekilde direnç gösterebilmektedir [31].

2.2.2. Tükürük

Tükürük, sayısız içerikten oluşan ve bu nedenle çeşitli işlevleri olan bir sıvıdır. Parotis, submandibular, sublingual ve ağızda çeşitli yerlere dağılmış minör tükürük bezlerinden salgılanan tükürük, ağız zararlı mikroorganizmalardan ve tahriş edicilerden korumakla birlikte konuşma, çiğneme ve yutma gibi çeşitli işlevlerde de yardımcı rol üstlenmektedir [32]. Tükürük bezlerinden günlük 500 ila 1000 ml salgılanan tükürük, içeriğinde %99 oranında su barındırırken %1'ini lipidler, glikoproteinler, enzimler gibi organik moleküller ve elektrolitler oluşturmaktadır [33].

İnsan tükürüğü çürük sürecini düzenleyen çok önemli bir parametredir. Tükürük, kalsiyum ve fosfor ile doymuş olup; sağlıklı minenin maturasyon sürecine yardımcı olmakta ve demineralize minenin remineralizasyonunu teşvik etmektedir. Tükürüğün tamponlama kapasitesi, hem tükürükte hem de plakta pH seviyesinin korunmasında önemli bir rol oynamakta, bu nedenle asit maruziyetinin etkilerini nötralize etmeye yardımcı olmaktadır [34]. Tükürüğün tamponlama etkisinde rol alan bikarbonat, fosfat ve proteinler bakteri plağının asit üretme etkisini hafifletmektedir [35]. Proteinlerin bakteri kaynaklı üreaz tarafından üre ve amonyak yardımcılarına parçalanması, ağız boşluğunda nötr pH'ın korunmasında rol oynamaktadır. Östrojen ve progesteron gibi

bazı ek hormonların alımının bireylerde tükürük tamponlama kapasitesinde iyileşmeye yol açabileceği bildirilmektedir [36].

Tükürük ayrıca, immünolojik unsurlar, antibiyotik ve antibakteriyel bileşiklerle birlikte, dental plakta konsantre hale gelen düşük düzeyde florür de içermektedir. Tükürük pH'ı normal olarak 7.0 civarında olup yaklaşık 5.5'ten 8.0'a kadar değişebilmektedir. Tükürük akışı, kronik hastalıklar, ilaçlar ve baş ve boyun bölgesini içeren radyasyon tedavisi ile azalabilmektedir. Tükürük akışı, tercihen şekersiz sakızlar ve şekerlemelerle, tat alma ve çiğneme stimülasyonu ile uyarılabilmektedir [37].

2.2.3. Başlangıç Mine Çürüğü

Başlangıç mine çürüğü diş çürüğünün ilk safhasını oluşturmaktadır. Başlangıç çürük lezyonları “beyaz nokta lezyonu” veya “düz yüzey çürüğü” olarak da adlandırılabilir. Bu lezyonlar mine ile sınırlı kalmaktadır. Lezyonun özelliklerine bakıldığında, yüzeydeki mine tabakası porözlü olup mineral bakımından zengindir. Yüzey altı mine lezyonu ise mineral bakımından fakirdir. Lezyonun yüzeyel morfolojisi sağlam mineyle farklılık göstermektedir [38].

Başlangıç lezyonları genellikle dişlerin kole bölgelerinde meydana gelmekte olup pit ve fissürler gibi çürüğe yatkın bölgelerde de gözlenebilmektedir. Yüzeyel mine yapısının porözlü olmasına karşın sondla muayenede kesintisiz ve pürüzsüz bir yapı olarak hissedilmektedir [39].

Polarize ışık mikroskopuyla başlangıç mine lezyonu incelendiğinde dört tabakadan oluştuğu gözlenmektedir. Bu tabakalar yüzeyden derine doğru; yüzeyel tabaka, lezyon gövdesi, karanlık tabaka ve saydam tabaka olarak sıralanabilmektedir [40].

2.2.3.1. Yüzeyel Tabaka

Mikroradyografilerde radyo-opak olarak ayırt edilebilen bu kısım alt tabakalara kıyasla çürükten daha az etkilenmektedir. Erken çürük lezyonlarında alt tabakaya göre

daha az mineral kaybı yaşayan bu tabakanın genişliği 20 ila 100 μm 'dir. Tükürükten ve diyetten emilimi gerçekleşen kalsiyum, fosfat ve florür gibi mineraller yüzeyel tabakanın korunmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca mine yüzeyindeki organik yapılar mineden mineral çözünmesine engel olan bir bariyer görevi görmektedir. Yüzeyel tabakanın mineral içeriği bakımından sağlam mine dokusuna benzemesi asidik ortamda başlangıç çürüğünün diğer tabakalarına göre daha dirençli olmasına sebep olmaktadır [41].

2.2.3.2.Lezyon Gövdesi

Erken çürük lezyonlarının en geniş tabakası lezyon gövdesidir. Bu tabakada bakteri ve tükürük varlığına bağlı olarak organik yapılar ve su miktarı artmıştır. Por hacminin en fazla olduğu bu tabaka mikroradyografilerde radyolusent olarak ayırt edilebilmektedir [41].

2.2.3.3.Karanlık Tabaka

Polarize ışık mikroskobunda karanlık olarak izlenen bu tabakada por yapılarının daralmış olması, çürük lezyonunun uzun süredir remineralizasyon ve demineralizasyon süreçlerinden geçtiğini göstermektedir. Bu tabakanın genişliği lezyonun ilerleme hızını göstermektedir. Uzun süredir var olan ve yavaş seyreden aktif olmayan lezyonlarda karanlık tabaka daha geniş olarak izlenebilmektedir [41].

2.2.3.4.Saydam Tabaka

Polarize ışık mikroskobunda sağlam mineyle aynı kırılma indeksine sahip olduğundan dolayı saydam olarak görünen bu tabaka en derinde olması nedeniyle çürüğün ilerleme yönünü göstermektedir. Minede çürüğe dair ilk bulgu olarak değerlendirilen bu kısım kalıcı dişlerde %50 ve süt dişlerinde %25 oranında izlenmektedir [41].

2.3. *Başlangıç Mine Çürüğü Tedavisi*

Diş çürükleri, diş yüzeyinde oluşan mikrobiyal biyofilm tabakasının diş yüzeyi ile etkileşiminin yanı sıra tükürük ve genetik etkileri de içermektedir. Dinamik çürük süreci hızla değişen demineralizasyon ve remineralizasyon periyotlarından oluşmakta ve yeterli zaman içerisinde bu döngü demineralizasyon tarafına geçerse dişlerde çürüğe yatkın anatomik bölgelerde spesifik çürük lezyonlarının başlamasına neden olmaktadır. Diş çürüğünün başlamasını ve ilerlemesini etkileyen patolojik ve koruyucu faktörleri dengelemek önem taşımaktadır. Koruyucu faktörler remineralizasyonu ve lezyonun durmasını teşvik ederken patolojik faktörler dengeyi diş çürükleri ve hastalığın ilerlemesi yönünde değiştirmektedir [42]. Tedaviye yönelik girişimsel işlemler son yıllarda yerini remineralizasyonun teşvik edilmesine yönelik girişimsel olmayan stratejilere bırakmaya başlamıştır.

Mine yüzeyinden kalsiyum ve fosfat kaybıyla özetlenebilecek demineralizasyon sürecinin baskın olmasıyla diş çürüğünün başlangıç safhası da görülmüş olur. Sağlam mine yüzeyinin altında demineralizasyonla gelişen bu tabakaya beyaz nokta lezyonu adı verilmekte olup; ışığı sağlam mine yüzeyinden daha farklı şekilde yansıtır ve kireçli, tebeşirimsi opak bir görüntüyle karakterizedir [43]. Sıklıkla dişeti kenarlarında oluşup, klinik olarak hava kurutması olmadan izlenebilmektedir. Başlangıç çürük lezyonu, diş çürüğünün girişimsel olmayan tedavilerle remineralize edilebileceği son aşama olup bundan sonraki aşamalarda kaviteasyonlar görülmesi halinde restoratif tedavilere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Beyaz nokta lezyonlarının ortodontik aparey kullanan genç bireylerde ve ağız hijyeni iyi olmayan çocuklarda sık görüldüğü bildirilmiştir. Sabit ortodontik tedavilerde braket ve bant çevrelerinde oluşan plak birikimlerinin mine demineralizasyonuna yol açtığı bildirilmektedir [44].

Başlangıç lezyonları oral hijyenin artırılmasına yönelik davranış değişimleri ve remineralizasyonun demineralizasyona karşı teşvik edilmesini içeren, tipik olarak florür içeren ürünler kullanılarak remineralizasyon tedavisiyle non-invaziv yöntemlerle yönetilmektedir. Remineralizasyon tedavisinin bir parçası olarak durumun yönetimi,

hastanın diyet ve ağız hijyeni davranışlarını gözden geçirmeyi ve ardından eğitim ve davranış değişikliklerinin teşvik edilmesini içermelidir [45].

Başlangıç lezyonlarının remineralizasyonu konusunda ilk akla gelen ajan florür olsa da son yıllarda florüre alternatif olması açısından çeşitli birçok ajan kullanılmaktadır. Topikal florürlerin yanı sıra remineralizasyon ajanları olarak ksilitol, biyoaktif cam, trikalsiyum silikat, nano-hidroksiapatit, biyomimetik peptidler sıralanırken, bitkisel kaynaklı remineralizasyon sağlayan ajanlardan galla chinensis, üzüm çekirdeği ekstresi, çay polifenoller, teobromin, kitosan, arap sakızı ve remineralizasyona destek veren bitkisel ajanlardan propolis, çay ağacı yağı, kızılcık, misvak ve meyan kökü olarak sıralanabilir. Bu tezde kullanılan remineralizasyon ajanları ise; florür, kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), teobromin, Ca,P,Mg bileşikleri ve lazerler olup aşağıda bu ajanlarla ilgili genel bilgilere yer verilmiştir.

2.3.1. Remineralizasyon Ajanları

2.3.1.1. Florür

Günümüzde dünyada en sık görülen hastalıklardan biri diş çürüğüdür. Bu hastalıktan en çok düşük sosyo-ekonomik seviyeye, düşük eğitim düzeyine sahip ailelerin çocukları ve sosyal dezavantajlı çocuklar etkilenmektedir [46, 47]. Düşük sosyo-ekonomik seviyeye sahip ailelere mensup çocuklar için diş çürüğü prevalansının önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmekte, bunun sebebi olarak da geleneksel diş bakımının onlar için genellikle ya mevcut olmadığı ya da karşılanamadığı bildirilmektedir [48, 49]. Ayrıca diş hekimine ve gereken tedavi hizmetine ulaşımın zorluğu diş çürüğü sorununu çözmeyi zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda dezavantajlı topluluklardaki çocukların diş çürüklerinin tedavisi için restoratif yaklaşımlara alternatif tedaviler ve koruyucu önlemler önem taşımakta ve çürük oluşumu gerçekleşmeden veya henüz başlangıç lezyonu aşamasında bulunan çürüklerin tedavisinde profesyonel olarak uygulanan florür uygulamaları önerilmektedir [50].

Çağdaş diş çürüğü yönetimi felsefesinde florür tedavisi artık çürükleri önlemenin yanı sıra durdurmak için de kullanılmaktadır. Profesyonel florür uygulamaları görece düşük maliyetli ve uygulaması kolay tedavilerdir ve aktif diş çürüklerini durdurmak için kullanılmıştır [51]. Florür, mine demineralizasyonunu engeller. Florür tedavisinden sonra diş yüzeyinde biriken kalsiyum florür, kolayca çözünmez ve bir florür rezervuarı görevi görebilir [50]. Bu florür ayrıca hidroksiapatit kristal çözünmesinin kritik pH değerini ağızda yaklaşık 5.5'ten 4.5'e düşürebilir. Florür, diş yüzeyindeki florapatit kristallerine aşamalı olarak dahil edilebilir, bu da yüzeyi asit çözünmesine karşı daha dirençli hale getirir. Demineralizasyonu engellemeye ek olarak, florür mine remineralizasyonunu artırır, remineralizasyon sürecinin hızını ve erken çürük lezyonlarının mineral içeriğini artırır. Florürün dahil edilmesi ayrıca biriken minerali asitte daha az çözünür hale getirir. Florürün çürük önlemedeki spesifik etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da topikal olarak uygulanan floridlerin diş yüzeyleri üzerinde etkisi olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Florür aynı zamanda plak metabolizmasını inhibe eder, plak bileşimini değiştirir, plak oluşumunu etkiler ve plak bakterilerinin karbondihidratlardan büyük miktarda asit üretme kabiliyetini azaltır [50].

Florürün karyostatik etkisinin çoğunlukla sistemik etkiden ziyade topikal etkiyle ortaya çıktığı belirtilmektedir [52]. Topikal florür uygulamaları ise hekim ve hasta tarafından gerçekleştirilen uygulamalar olarak gruplandırılabilir. Hekim tarafından gerçekleştirilen topikal florür uygulamaları olarak jel, vernik ve köpük formları sayılabilir. Hastaların evde kendi başlarına uygulayabilecekleri preparatlar olarak ise florürlü diş macunları, florürlü gargaralar, florürlü diş ipleri örnek gösterilebilir [53].

Florürlü Diş Macunu

Florür içeren diş macunlarının yaygın kullanımının, son 40 yılda kaydedilen diş çürüklerinin azalmasının en büyük nedenlerinden biri olduğu belirtilmiştir. Florürlü diş macunu ile diş fırçalamanın kabul edilebilir, ucuz, kültürel olarak onaylanmış ve yaygın olması ile ideal bir halk sağlığı yöntemi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir [54].

Florürlü diş macununun, günlük optimum toplam florür alımının %80'inden sorumlu olabileceği ve yaşamın ilk 3 yılının kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir [55]. Bu nedenle, ebeveynlere yaşa bağlı miktarda diş macunu kullanmaları ve en az 7 yaşına kadar diş fırçalamaya yardımcı olmaları/denetlemeleri konusunda tavsiyeler verilmesi şiddetle önerilmiştir. Ebeveynleri ve bakıcıları doğru miktarda diş macunu (pirinç tanesi veya bezelye boyutunda) uygulama konusunda desteklemek için üreticilerin, halk sağlığı kurumlarının ve ulusal derneklerin, diş macunu ambalajında ve fırçalama talimatlarında net görsel tanımlamalar sağlaması gerektiği belirtilmiştir. 1000 ppm'den daha düşük konsantrasyona sahip diş macununun, düzenli olarak diğer florür kaynaklarına maruz kalan küçük çocuklar için düşünülebileceği, bununla birlikte diş çürüklerinin önlenmesi için 1000 ppm'den daha düşük olan bu düşük florür konsantrasyonlu diş macunlarına ilişkin kanıtların sınırlı olduğu da eklenmiştir [56].

İyi bir ağız hijyeniyle birlikte florürlü diş macunuyla kapsamlı diş fırçalama alışkanlığının olması florürün topikal etkisini maksimize etmektedir [57]. Yaşamın ilk 6 yılında dental florozis her ne kadar sistemik florür takviyesiyle ilişkilendirilse de yapılan çalışmalar dental florozise florürlü diş macununa erken dönemde maruziyetin ve diş macununun istenmeden yutulmasının da neden olabileceğini göstermektedir [58-60]. Mine oluşumunun aşamaları göz önüne alındığında dental florozis açısından 0-4 yaş, 4-6 yaş ve 6 yaş üstü olarak 3 yaş grubu tanımlanmış ve bu gruplara özel florürlü diş macunu kullanım prosedürü EAPD (*European Academy of Pediatric Dentistry*) tarafından *Tablo 1*'deki şekilde önerilmiştir [53].

Tablo 1: EAPD'nin Çocuklar İçin Önerdiği Florürlü Diş Macunu Kullanımı [53]

Yaş	ppm (F)	Frekans	Miktar (g)		Boyut
İlk diştten 2 yaşa kadar	1000 ppm	Günde 2 kez	0.125		Pirinç tanesi
2-6 yaş	1000 ppm*	Günde 2 kez	0.25		Bezelye
6 yaş sonrası	1450 ppm	Günde 2 kez	0.5-1.0		Fırçanın uzunluğu kadar

*2-6 yaş arası çocuklar için, bireysel çürük riskine bağlı olarak 1000+ florür konsantrasyonu düşünülebilir.

4 yaş altı bebek ve çocuklarda kalıcı kesici ve birinci büyük azı dişlerinin florozis riskiyle karşı karşıya olduğu bildirilmektedir. Bu diş gruplarının kalsifikasyonunun ve maturasyonunun bu dönemde gerçekleşmesi florozis riskini arttırmaktadır [61]. Bu dönemde, florür kullanımının dikkatli bir şekilde izlenmesi ve erken çocuklukta çürük oluşumunu önleme ihtiyacı ile dengelenmesi gerekmektedir. Yutma refleksinin yetersiz kontrolü nedeniyle, yaşamın bu döneminde topikal olarak uygulanan florürlerin kullanımına özel dikkat gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir [53].

4-6 yaş döneminde premolar ve ikinci molar dişler kalsifiye olup olgunlaşmaları nedeniyle dental florozis açısından risk altındadır. Bununla birlikte florür kullanımının çürük önlemedeki yararına kıyasla estetik problemlerin etkisinin bu dönemde daha az olacağı da değerlendirilmelidir. 6 yaş sonrasında ise dental florozis açısından üçüncü molar dişler haricinde riskin ihmal edilebileceği bildirilmiştir [53].

Florürlü Gargaralar

Diş çürüğünü önleyen bir mineral olarak florür kullanımı yaygındır. Dünya çapında değişken miktarlarda florür içeren diş macunlarıyla topikal florür kullanımının yanı sıra ekstra koruyucu önlem olarak ağız gargarası, vernik ve jeller de florür uygulamasında kullanılmaktadır. Florürlü ağız gargarası diş çürümelerini önlemek için okul tabanlı programlarda sıklıkla gözetim altında kullanılmıştır. Etkili olması için gözetimli (çocuğun yaşına bağlı olarak) veya gözetimsiz florürlü ağız gargarasının düzenli olarak kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Önerilen prosedür, florür içeren az konsantre bir solüsyonla günde 1 ila 2 dakika çalkalama veya haftada bir ya da iki haftada bir; daha konsantre bir solüsyonla ağızın çalkalanmasını içerir. Fazla florür yutma riski nedeniyle, altı yaşından küçük çocuklar için florürlü ağız gargaraları önerilmez. Gözetim altında düzenli florürlü gargara kullanımının çocukların daimî dişlerindeki diş çürümelerinde büyük bir azalma sağladığı bildirilmişse de potansiyel olumsuz etkiler ve kabul edilebilirlik hakkındaki bilgilerin eksikliği önemle vurgulanmıştır [62].

Florürlü Jeller

Koruyucu önlem olarak topikal florür uygulamanın bir diğer yöntemi de florürlü jellerdir. Florür jeli genellikle bir diş hekimi tarafından uygulansa da diş hekiminin gözetimi altında (çocuğun yaşına bağlı olarak) yılda bir veya birkaç kez hasta tarafından da uygulanabilmektedir. Jel genellikle çocuğun veya gencin ağzında tutması ve yaklaşık dört dakika ısırması gereken bir kaşığa yerleştirilir. Gençlerin yanlışlıkla jelin bir kısmını yutmasının alışılmadık bir durum olmadığı belirtilmiş ve çok fazla yutulduğunda hastalık, kusma, baş ağrısı ve mide ağrısı hissi bildirilmiştir. Bu toksisite riskinden dolayı, altı yaşından küçük çocuklar için florür jel tedavisinin genellikle önerilmediği vurgulanmıştır. Florür jel uygulamasının hem kalıcı hem de süt dişlerinde diş çürüğünü ciddi oranda azalttığı bildirilmiş buna karşın jelin kazara yutulmasının olası istenmeyen zararlara sebebiyet verebileceği belirtilmiştir [63].

Florür Vernikler

Florür vernikler orta ve yüksek çürük riski barındıran çürüğe duyarlı bireylerde risk altındaki diş yüzeylerini korumak amacıyla uygulanan profesyonel bir uygulamadır. Vernikler orijinal olarak florür ve diş minesi arasındaki temas süresini uzatmak için geliştirilmiştir. Diş yüzeyine daha uzun süreler (12 saat veya daha fazla) ince bir tabaka halinde yapışır ve uygulamadan sonra ani florür kaybını önlerler. Çeşitli konsantrasyonlarda florür içeren vernikler bulmak mümkündür. Vernikler genellikle yılda iki ila dört kez mikro fırçalar, şırıngalar veya pamuk peletler ile uygulanır. Florür vernik uygulamalarının hem süt hem de kalıcı dişlerde çürük önleyici etkisinin önemli olduğu belirtilmiştir [64].

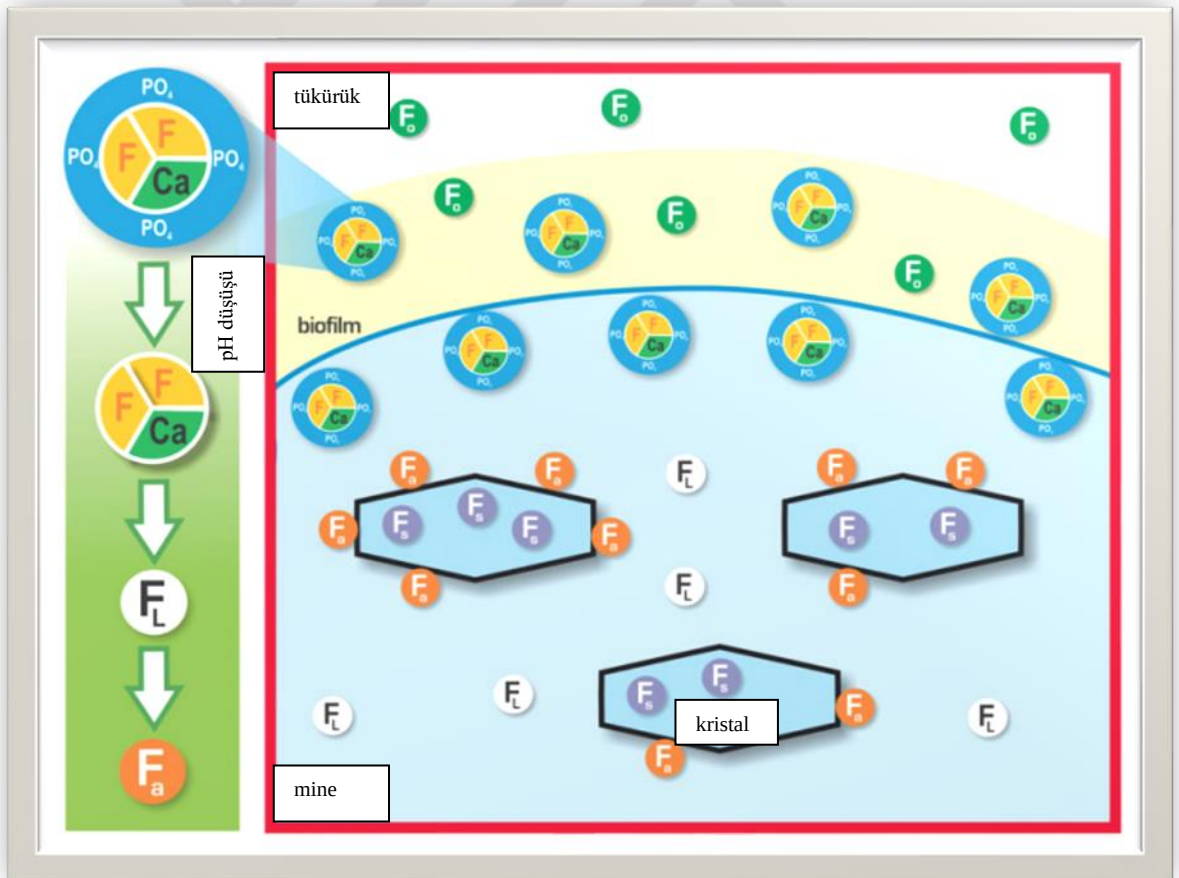
2.3.1.1.1. Florür Uygulamalarının Etki Mekanizması

Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu ve önlenmesinde florür uygulamaları etkili bir teknik olarak kabul görmüştür [65].

Diş çürüğü oluşumunun dinamiklerine müdahale etmek için, florürün ağız ortamında düşük konsantrasyonlarda sürekli olarak bulunması gerekmektedir. Bu süreç

dahil olan mekanizmaların daha kolay anlaşılabilmesi için, ağız ortamında bulunabilecek farklı florür 'havuzlarını' göz önünde bulundurmak başlangıçta yardımcı olacaktır (Şekil 3) [29]. Bu havuzlar 5 ayrı kategoride göz önüne alınabilir:

1. F_o : Biyofilm ya da tükürükteki florür
2. F_s : Florohidroksiapatit olarak bilinen, mine kristalinin içerisinde sıkı bağlı halde bulunan florür
3. F_L : Mine organik matriksi içerisinde bulunan florür
4. F_A : Mine kristalinin yüzeyinde gevşek bağlı halde bulunan florür
5. CaF_2 : Yüksek konsantrasyonlu florür ürünlerinin uygulanmasından sonra mine ve biyofilm üzerinde biriken globüller; pH kontrollü bir florür ve kalsiyum deposu görevi görür [29].



Şekil 3: Ağız içerisindeki farklı florür havuzları [29]

Bakterilerin asit üretimi sırasında plak sıvısında bulunan florür (F_O), asitlerle beraber mine yüzey altına penetre olup mine kristalleri tarafından emilerek (F_A) kristalleri çözünmeye karşı daha dirençli hale getirmektedir [52]. Tüm kristal yüzeyi florürle kaplandığında bakteri asitleri kaynaklı çözünme gerçekleşmezken kısmi kaplama durumunda kristalin florürle kaplanmamış kısımları çözünmeye uğrayabilmektedir [66].

Mine kristallerini kaplayan F_A , kristalleri çözünmekten etkili bir şekilde koruyan florür 'havuzu' olsa da organik matriks içinde bulunan (F_L) florürün rolü eşit derecede önemlidir, çünkü F_L konsantrasyonu ne kadar yüksekse, florürün kristale emilim olasılığı da o kadar yüksektir (F_A). Bununla birlikte, mine organik matriksindeki çok düşük florür konsantrasyonları, diş minerallerinin çözünmesini büyük ölçüde önleyebilmektedir [67, 68].

Kalsiyum florür (CaF_2), mine organik matriksi (F_L) için önemli bir florür kaynağıdır. pH kontrollü florür ve kalsiyum deposu olarak bilinmektedir. Bu bileşik, mine organik matriksi içerisindeki florür konsantrasyonu 100 ppm'den yüksek olduğunda oluşmaktadır. CaF_2 oluşumu iki aşamalı bir reaksiyon olup, başlangıçta, ikinci aşamada uygulanan florür ile reaksiyona girerek CaF_2 globülleri oluşturmakta olan Ca^{+2} 'yi serbest bırakmak için mine yüzeyinde hafif bir çözünme meydana gelmelidir. Bu kürecikler sadece sağlam mine yüzeylerinde değil, biyofilm, pelikül ve mine gözeneklerinde de çökelmektedirler. CaF_2 globüllerinin çözünme hızı, asidik pH altında kaybedilen HPO_4^{-2} 'nin adsorpsiyonu ile sınırlı olup, CaF_2 'nin çözülmesine ve florür ve kalsiyumun salınmasına izin vermektedir. Bu florür, mine organik matriksindeki florür havuzuna (F_L) katkıda bulunmaktadır [69].

Florür iyonu hidroksiapatit kristallerinin yapısına katılarak mikroorganizmaların ürettiği organik asitlere karşı daha sağlam bir yapı oluşturur[70]. Hidroksiapatit (HAp) kristalindeki hidroksil iyonu (OH) ile yer değiştirerek fluoroapatit kristali (FAp) oluşturabilirken, hidroksiapatit kristalindeki mikro poröz alanlara nüfuz ederek florlanmış hidroksiapatit (FHAp) yapısı da oluşturabilir. Florlanmış hidroksiapatit kristali, kristal çaplarının daha büyük olması sebebiyle çözünmeye karşı daha dirençli olup hidroksiapatit kristaline göre daha güçlüdür [70, 71].

Florür uygulamaları yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında mine yüzeyinde kalsiyum florit (CaF_2) kristalleri meydana gelmektedir [72]. Oluşan bu kristaller plaktan sızan sıvı, tükürük içindeki fosfat iyonları ve bazı tükürük proteinleri ile kaplanmaktadır. Bu şekilde CaF_2 kristalleri çözünmekten ve ortamdan uzaklaşmaktan korunsalar da pH seviyesinin düşmesi ve ortamın asidik olması ile CaF_2 kristalleri çözünmeye başlar. pH seviyesi tekrar yükselirse daha önce çözünmüş olan florür iyonu tekrar CaF_2 oluşumuna katkı sağlar. CaF_2 kristalinin ağız ortamında uzun süre kalabilmesi ve lazım olduğunda florür iyonu salabilmesi özelliği ona flor deposu niteliği kazandırmaktadır [73, 74].

Matürasyonunu henüz tamamlamamış ya da beyaz nokta lezyonuna sahip dişlerde daha çok iyon boşluğu mevcut olduğundan bu dişler maturasyonunu tamamlamış ve sağlam dişlere göre daha çok florür iyonu tutarlar. Topikal florür uygulamalarını takiben oluşan iyon difüzyonu nedeniyle beyaz nokta lezyonlarının yüzey tabakası sağlam dokudan daha çok florür iyonu bulundurur [75].

2.3.1.1.2. Florür Toksisitesi

Florür dünyanın her yerinde bulunmaktadır. Minerallerden, magmatik gazdan ve endüstriyel işlemlerden salınır ve atmosferde ve suda hareket eder. Düşük konsantrasyonlarda florür maruziyeti genel ağız sağlığının korunmasına yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte birçok ülke kamu su kaynaklarına 0,7-1,5 ppm florür ekler. Genellikle 100 ppm'yi aşan bir laboratuvar ortamında olduğu gibi yüksek florür konsantrasyonlarına maruz kalma, çok çeşitli toksisite fenotipleri ile sonuçlanmaktadır. Bu toksisite fenotipleri, tek hücrelerde oksidatif stres, organel hasarı ve apoptoz ve çok hücreli organizmalarda ise iskelet ve yumuşak doku hasarını içerir. Florür toksisitesi hücrede proteinlerin inhibisyonuna, organellerin bozulmasına, pH dengesinin değişmesine ve elektrolit dengesizliğine yol açmaktadır [76].

Florürün güvenli olup olmadığı konusu organizmanın duyarlılığına, florür konsantrasyonuna ve florürün verildiği koşullara bağlıdır. Florürün hem olumlu hem de olumsuz etkileri vardır. Düşük florür seviyeleri çürükleri azaltır ve dişlerdeki mineralleri kısmen eski haline getirir. Yüksek düzeyde florür protein inhibisyonuna,

serbest radikallerin salınmasına, metal homeostazının bozulmasına ve doku hasarına yol açar. Doğadaki canlıların çoğu, düşük ila orta aralıkta florür bulunan bölgelerde bulunur ve florür toksisitesi yaşama riski düşüktür [76].

2.3.1.1.3. Dental Florozis

Florür maruziyetinden olumsuz belirtiler geliştirme riski doza bağlıdır. Tipik olarak, sudaki florür konsantrasyonu 0,7–1,2 ppm (40–60 μ M) arasında olacak şekilde düzenlenir [77]. Düşük doz floride karşı kronik toksisite, >1.5 ppm (75 μ M) florüre uzun süre maruz kaldıktan sonra ortaya çıkar. Dental florozis olarak bilinen bu toksisite, benekli ve renksiz dişlerle karakterizedir. Florozis genellikle yüksek derecede florapatit oluşumu ile ilişkilidir. Florür, mine gelişimi sırasında florapatiti en kolay şekilde oluşturur; bu nedenle, omurgalılar diş gelişimi sırasında diş florozisine en duyarlıdır. İnsanlar için, 8 yaşına kadar olan çocuklar (özellikle ilk 2 yıl boyunca) floroze karşı hassastır [78, 79].

2.3.1.1.4. Ameloblast Toksisitesi

Florürün dişlerde florapatit oluşumunu tetiklediği ve fazla florürün floroze yol açtığı iyi bilinmesine rağmen, dental florozinin tam mekanizması bilinmemektedir. Florozisin ameloblast hasarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [80]. Hücre kültüründe ameloblastlara florür maruziyeti endoplazmik retikulum stresine, DNA parçalanmasına, hücre iskeleti kusurlarına, protein sentezinin inhibisyonuna, mine matris proteinlerinin salgılanmasının azalmasına ve nihai olarak apoptoza neden olur [81-84]. Ancak, bu çalışmaların tipik olarak insanlarda dental floroze neden olan seviyelerden (>1.5 ppm) çok daha yüksek florürde (100-150 ppm) yürütüldüğünü belirtmek önemlidir [76].

2.3.2. Diğer Remineralizasyon Ajanları

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

Demineralizasyon, minenin en önemli unsurlarından kalsiyum ve fosfat ile yakından ilişkilidir. Bu iyonların mine üzerinde konsantrasyonlarının artırılması, bu konudaki çalışmaların başlıca amaçlarındandır [85, 86].

Remineralizasyon sağlama amacıyla Ca ve PO₄ iyonlarının kullanılabilmesi için CaPO₄ 'ün asit varlığında etkili bir şekilde çözünebilmesi ve flor iyonlarıyla birlikte yüksek konsantrasyonlarda olması gerekmektedir. Kalsiyum-fosfat bazlı remineralizasyon sağlayıcı ajanlardan biri olan CPP-ACP, amorf kalsiyum fosfatları stabilize edebilen kazein fosfopeptitlerdir. Kazein fosfopeptitler, mine yüzeyinde yüksek konsantrasyonda bulunan Ca ve PO₄ iyonlarını florid iyonlarıyla stabilize ederek mine yüzeyindeki pelikül ve plak tabakasına tutunmalarını sağlar. Ayrıca kazein fosfopeptit sayesinde plak içeriğinde fazla miktarda bulunan Ca, PO₄ ve florid iyonları da mine yüzeyine tutunurlar. Kazein fosfopeptitin taşıyıcı olarak görev almasıyla plak içeriğindeki yüksek miktarlarda bulunan Ca, PO₄ ve florid iyonlarına rağmen diş taşı meydana gelmediği belirtilmiş ve bu materyallerin avantajları arasında kristalin faza geçmemeleri de vurgulanmıştır [86].

Esasında trikalsiyum fosfat olan amorfoz kalsiyum fosfat (ACP), amorf bir oluşum halinde Ca ve PO₄ iyonlarından oluşmaktadır. Bu birleşim, asidik ortamda oluşabilecek yüzey demineralizasyonunu inhibe etmektedir. Amorfoz kalsiyum fosfat (ACP), apatit kristalinin öncüsü konumundadır ve remineralizasyon için geçici faz oluşturmaktadır. Bunun yanında mine dokusunun temel yapısına dahil değildir. Ortokalsiyum fosfat veya hidroksiapatit gibi kristal bir forma dönüşmektedir [87-89]. ACP, demineralizasyonu inhibe eden önemli bir materyal olsa da dezavantajları arasında çok hızlı kristalize olmalarıyla diş taşı oluşumuna katkı sağlamaları ve mine yüzeyine tutunmada sorunlar ortaya çıkarabilmesi sayılabilir [90, 91].

Kazein proteini 30-300 nm çapında olup inek sütündeki proteinlerin en önemlilerindendir [92]. Kazein proteini enzimatik basamaklarla daha küçük peptitlere

dönüşür. Meydana gelen kazein fosfopeptit CaPO_4 iyonlarını stabilize eder [88, 93]. Kazein proteinin günlük hayatta yiyecek-içecek içerisinde veya dış macunu içerisinde kullanımları ile ilgili detaylı bilgi bulunmamakla beraber kazein fosfopeptit için bu şekilde bir sınırlama bulunmamaktadır. Ayrıca kazein proteinine kıyasla kazein fosfopeptidin anti karyojenik etkisinin 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [87].

Kazein fosfopeptidin nanokompleks formdaki kalsiyum fosfatı stabilize etmesiyle CPP-ACP adı verilen kompleks yapı meydana gelmektedir. CPP'nin ACP ile birleşmesiyle ACP remineralizasyon için gerekli kristal boyutuna ulaşmakta ve çözünürlüğü düşük kalan kristal haldeki CaPO_4 oluşumu engellenmektedir. CPP-ACP oluşumuyla mine yüzeyinde ACP depolanmaktadır [87, 94].

2.3.2.2. Teobromin

Metilksantin türevleri olan ve azot bulunduran organik bileşikler olarak bilinen kafein, teofilin ve teobromin; farmakolojik özellikler bakımından birbirleriyle çok benzer yapılardır. Bu bileşiklerin bir diğer adı da alkaloidlerdir. Bu yapılardan biri olan teobromin (3,7 dimetilksantin), kakaonun acımsı tadına sebep olan, kakaoda ve ondan üretilen çikolatada bulunan başlıca alkaloittir. Bitter çikolatada sütlü çikolatalardan daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır (yaklaşık $10\text{g/kg} > 1-5\text{g/kg}$). Kakao çekirdeklerinin ortalama teobromin içeriği yaklaşık 20.3 mg/g 'dir [95].

Dış çürüğünün etiyojisine bakıldığında primer sorumlu ajanın *S. mutans* olduğu bilinmektedir. Bu bakterinin oluşturduğu 3 farklı tip glikoziltransferaz enzimi ile ve sukrozu kullanarak ürettiği suda çözünen ve yapışkan özelliği bulunan glukana ile diş yüzeyine yapışmaktadır [96]. Yüzeye yapıştırıcı özelliği bulunan glukana, mikrobiyal dental plağın oluşumuna ve mine yüzeyinin dekalsifikasyonuna öncülük eder. Kakao çekirdeğinin kabuğunun antiglikoziltransferaz enzimleri içerdiği ve dental plağın oluşumunu azaltabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur [97].

Kakao bitkisinden elde edilen öz suyunun özellikle çocuklar için gargara yapılarak kullanılmasıyla *S. mutans* miktarındaki azalma ve mikrobiyal dental plak oluşumunun azalmasının dikkat çekici olduğu belirtilmiştir. Söz konusu kakao özünün

çikolatalara, sakızlara, içeceklere eklenmesiyle diş çürüklerinin önüne geçilebileceği bildirilmiştir [98]. Çocuklar için gargara kullanımında bu tarz karyojenik olmayan tatlandırıcıların eklenmesiyle çocukların gargaraları daha kabul edilebilir bulmaları amaçlanmıştır. Klorheksidin ve kakao özü içeren gargaraların karşılaştırıldığı çalışmalarda tükürükteki *S. mutans* bakteri sayısındaki azalma açısından anlamlı farklar bulunmamış ve iki çeşit gargaranın da önemli ölçüde etkili oldukları görülmüştür. Buradan yola çıkarak klorheksidinli gargaralar yerine kakao özlü gargaraların kullanılabileceği ve benzer şekilde karyojenik etkiyi azaltılabileceği bildirilmiştir [99].

Teobromin ve flor gibi ajanlar diş minesinin remineralizasyonu için gereken çok önemli maddelerdir. Teobromin mine kristallerini geliştirmekte ve remineralizasyona katkı sağlamaktadır [100]. Toksik olmayan bu ajan tükürükteki kalsiyum ve fosfatın hidroksiapatitten 4 kat daha büyük bir kristal halinde birleşmesine neden olmakta ve böylece mine remineralizasyonu stimüle edilmektedir [45]. Bir diğer teoriye göre ise apatit kristaline teobromin eklenmesiyle kristalin boyutunun artılabileceği bildirilmiştir. Deneysel çalışmalarla teobromin uygulamasıyla minenin sertliğinin arttığı gösterilmiştir [101, 102]. Florürde olduğu gibi toksik özellikleri olmayan teobromin, florürden daha avantajlı görünmekle beraber teobrominin mine remineralizasyonuna etkisi hakkında yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu özellikleriyle flor içeren diş macunlarına alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [103].

2.3.2.3. Ca, P, Mg Bileşikleri

Florüre ve florür içerikli remineralizasyon ajanlarına alternatif olarak üretilen ve mine yüzeyinde ve ağız ortamında mineral artışı hedefleyen bir diğer florürsüz ajan ROCS® (R.O.C.S., Moskova, Rusya) markalı mineral jel sistemidir. Üretici firmaya göre bu sistem başlangıç çürüğü olan ve erozyona uğramış mine yüzeylerine kalsiyum, fosfat ve magnezyum sağlayarak remineralizasyona katkıda bulunmaktadır. ROCS® mineral jelin remineralizasyon etkisinin beyaz nokta lezyonlarında gözlemlendiği ve aşırı duyarlılıkları azalttığı belirtilmiştir [104].

2.3.2.4 Lazer Uygulamaları

Lazerler günümüzde birçok tedavide kullanılmaktadır. Diş çürüğünün teşhisinde ve temizlenmesinde, yumuşak dokuların tedavilerinde, minör cerrahilerde, mine yüzeylerinin remineralizasyonunda, dişleri beyazlatmada, lazerin ağrı kesici özelliklerinden faydalanmada, endodontik tedavilerde ve daha birçok tedavide lazerler aktif olarak kullanılmaktadır [105].

Diş hekimliğinde kullanılan lazerlerden yumuşak dokular için temel olarak CO₂ (10600nm), Nd: YAG (1064nm) ve diyet lazerler (800-980nm) kullanılmaktadır. Bu lazerler yumuşak dokuda kullanılıp sert dokuya nüfuz edemezler. Nd:YAG (1064nm) lazerler her ne kadar sert dokuyu kesemeseler de mine yüzeyinde başlangıç çürüklerini temizleyebilecekleri FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu) tarafından bildirilmiştir. Buna rağmen yumuşak dokularda kullanılmasından dolayı bu işlem zaman almakta ve hekimler açısından bu işlemler için tercih edilmemektedir [106].

Yumuşak doku lazerlerinin dalga boyları sıralanacak olursa; diyet lazerler 800-980 nm arasında, Nd: YAG lazerler 1064 nm ve CO₂ lazerler 10600 nm dalga boyuna sahiplerdir. Yumuşak doku lazerlerinin avantajları arasında bakteriyemiği önleme, skar dokusunu azaltma, mekanik travmayı azaltma, kanama kontrolü, sütür ihtiyacını ortadan kaldırma ve ağrı azaltma sayılabilir. CO₂ lazerler diğer lazerlere göre hidroksiapatit tarafından daha fazla absorbe edildiğinden sert dokularda çok çabuk ısı artışına sebep olmakta ve kullanımının kısıtlanmasına yol açmaktadır [107].

Lazer sistemlerinin sert dokulardaki direnci artırabileceği fikri 1965 yılında ortaya atılmış ve günümüze kadar farklı dalga boylarındaki birçok lazer sistemi bu amaçla kullanılmıştır [108-113].

Lazer sistemlerinin çürüğün gelişimini durdurması üzerindeki etkinliklerinin incelendiği çalışmalarda; mine yüzeyindeki çözünürlüğün azaldığı, asit ataklarına karşı ve demineralizasyona karşı direncin yükseldiği bildirilmiştir. Lazer uygulanmış yüzeylerde kalsiyum ve fosfat düzeyleri artarken organik konsantrasyon azalmış ve

çözünürlüğün azalmasına yönelik yeni ve dayanıklı bileşenlerin meydana geldiği bildirilmiştir [114]. Mine yüzeyinde lazer ışının verdiği enerji ile termal kristalizasyon meydana gelmesi ve oluşabilen mikro aralıklara demineralizasyonla ayrılmış moleküllerin tekrar çökmesiyle remineralizasyon gerçekleşmesi amaçlanmaktadır [115].

Remineralizasyon amacıyla kullanılan lazer tipleri; CO₂ (10600nm), Er:YAG (2940nm), Er,Cr:YSGG (2780nm), Er:YLF (2810nm), Nd:YAG (1064nm), diyet (800nm-980nm) ve argon lazerler (488nm-514nm) olup, tez çalışmasında kullanılmış olan Erbiyum Lazerler'in özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

2.3.2.4.1.Erbiyum Lazerler

Bu lazer sistemleri diş hekimliğinde en yaygın kullanılan lazerler olup 1997 yılında diş çürüğünü temizleme, mine ve dentin pürüzlendirme, kavite hazırlama amaçlarıyla kullanımı için FDA tarafından onay almıştır [116].

Erbiyum: Yittriyum Alüminyum Garnet (Er: YAG) (2940nm) ve Erbiyum, Kromiyum, Yittriyum Skandiyum Galyum Garnet (Er, Cr: YSGG) (2780nm) lazer olarak iki şekilde mevcuttur. Er, Cr: YSGG lazerlerin dalga boyu 2780 nm iken Er: YAG lazerlerin dalga boyu 2940 nm olmakta ve iki lazer sisteminin dalga boyu da elektromanyetik spektrumun kızılötesi kısmındadır [117].

Hava su spreyi ile soğutma sağlanan bu sistemlerde dalga boyunun karakteristiğinden kaynaklanan su ve hidroksiapatit tarafından çok iyi soğurulma gerçekleşmekte ve sert doku uzaklaştırılabilmektedir. Hibst ve Keller'e göre [118] lazerdeki enerjinin su ve organik yapılar tarafından soğurulmasıyla moleküllerde aniden ısınma ve mikro patlamalar gerçekleşmektedir. Meydana gelen mikro patlamalar sebebiyle su zerreciklerine yakın olan sert dokular uzaklaştırılmış olur (ablasyon). Bu sistemde diş dokularının ısınması, lazer ışığının yüzeydeki su tarafından soğurulması sayesinde önlenmiş olur. Buradan yola çıkılarak bu lazer sistemlerinin termal etki değil, sert dokudaki su moleküllerinin mikro patlamalara yol açması şeklinde etki gösterdiği bildirilmiştir [116, 119].

Diş sert dokularında ablasyon (bağların kopmasıyla doku kaybı) gerçekleştiği sıradaki yüzey sıcaklığı, lazer sisteminin dalga boyuna göre değişiklik göstermektedir. Termal ablasyon sırasında yüzeydeki sıcaklık Er: YAG (2940nm) lazerde 300°C, Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerde 800°C ve CO₂ (10600nm) lazerde 1000°C'ye ulaşmaktadır [11]. Dişteki sert dokularının erime sıcaklığı 1200°C civarında olduğundan ablasyon sırasında erime gerçekleşmemektedir [120].

Erbiyum lazerlerin minede çürüğe karşı direnci arttırılabileceği ilk kez 1991 yılında Er: YAG lazer (2940nm) kullanılarak gösterilmiş [121] ve bu konu hakkında çalışmalar artarak devam etmiştir. Sert dokuda kullanılan bu lazerlerin su ve hidroksiapatit tarafından emilmesi, minenin remineralizasyonunun ve çürüğe karşı direncinin değerlendirileceği çalışmalar için avantaj olmuştur [120]. Erbiyum lazerlerin minede kimyasal ve morfolojik olarak değişiklikler yapabildiği bildirilmiş ve diş sert dokularında bağları kopararak ablasyon yoluyla doku kaybı oluşturarak kavite preparasyonunda veya çürük uzaklaştırmasında kullanılabileceği belirtilmiştir [122]. Bunun yanında Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerlerin Er: YAG (2940nm) lazerlerden farklı olarak minede ablasyona sebep olmadan kimyasal ve morfolojik değişiklikler oluşturması beklenmektedir. Asit demineralizasyonunu önlemek amacıyla Er, Cr: YSGG (2780nm) lazer kullanıldığında mine yüzeyinin sıcaklığının ısınlama sırasında 600°C'yi geçmemesi gerektiği ve bu durumun ortaya çıkması halinde diş dokusunun ablate edileceği belirtilmiştir [123]. Çürüğe direnç veya remineralizasyon amaçlandığında minenin lazerle ablasyonu veya eritilmesi istenmezken ısınlanmış yüzeyin kimyasal modifikasyonunu teşvik etmek amacıyla subablatif parametrelerin kullanılması gereklidir [124]. Minede yapılması beklenen bu etkiye subablasyon adı verilmiş [125] ve bu enerji yoğunluğuna ulaşmak için gereken lazer parametreleri hakkında çalışmalar devam etmektedir [126].

Lazer uygulamasından sonra mine yüzeyinde meydana gelen 100 ila 650°C arasındaki sıcaklık değişimlerinden kaynaklı fototermal etkiler, minenin kimyasal değişimlerini teşvik etmektedir. Bu durumda dişte meydana gelen temel kimyasal değişiklikler, fosfat pozisyonundaki ana CO⁻³ bileşeninin azalması ve asit fosfat

iyonlarının yoğunlaşarak pirofosfat iyonları oluşturmaktadır. 650-1100°C'de ana değişiklikler termal yeniden kristalleşme ve kristal boyutu büyümesidir ve pirofosfat, apatit ile reaksiyona girerek β -TCP (tri-kalsiyum-fosfat) oluşumuyla birlikte PO_4^{3-} oluşturur. 1100°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda, ana değişiklik β -TCP'nin α -TCP'ye dönüştürülmesidir. Sıcaklık 1.430°C'ye ulaştığında, bu bileşik yüksek sıcaklıklı bir polimorfa dönüşmektedir. TCP α ve β asit ortamında potansiyel olarak çözünmektedir [120, 127].

Erbiyum lazerlerin mine üzerindeki etkisine yönelik bir diğer hipotez ise ışınlama sırasında minenin organik matriksinin kısmi ayrışmasının prizmalar arasındaki boşlukların tıkanmasına yol açabileceğidir. Bu prizmatik boşlukların tıkanmasıyla minedeki demineralizasyonun durdurulabileceği belirtilmiştir [128]. Bu etkinin mine yüzeyi 400°C'ye yakın sıcaklıklara ulaştığında ortaya çıktığı bildirilmiş ve başka araştırmacılar tarafından da benzer sonuçlar elde edilmesiyle teoremin güçlendiği öne sürülmüştür [129].

2.4. Mine Yüzeylerinde Demineralizasyon ve Remineralizasyonun İncelenmesinde Kullanılan Yöntemler

Diş çürüklerinin teşhisine yönelik çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bu tekniklerden görsel muayene ve radyografik incelemeleri geleneksel yöntemler olarak adlandırılabilirken bunlara alternatif olarak dijital radyografi, fiber optik transillüminasyon, lazer floresans yöntemi, DIAGNOdent, optik çürük monitörü, elektronik çürük monitörü, kantitatif ışık etkili floresans gibi ileri teknikler de çürük dokuların teşhisinde klinik olarak kullanılabilen etkili yöntemlerdir [130].

İn vitro çalışmalarda mine yüzeyinin demineralizasyonu ve remineralizasyonunun değerlendirmesinde; mikrosertlik testleri, mikroradyografi, bilgisayarlı mikrotomografi (Mikro-CT), polarize ışık mikroskobu (PLM), konfokal lazer mikroskobu (CLSM), taramalı elektron mikroskobu (SEM), enerji dağılım spektrometresi donanımlı taramalı elektron mikroskobu ile analiz yöntemi (SEM-EDX),

atomik kuvvet mikroskobu (AFM), atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AAS), optik çürük monitörü (OCM), elektronik çürük monitörü (ECM), lazer floresans yöntemi, DIAGNOdent, kantitatif ışık etkili floresans, SoproLife kamera, CarieScan PRO, VistaCAM iX Proof (VC), Raman spektroskopisi, iyot geçirgenlik testi, iyodin absorpsiyometrisi, ultrasonografi, optik koherens tomografi (OCT) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Geleneksel ve sonradan geliştirilen ileri teknikler ile çürük lezyonlarının tespiti kolaylaşmış olsa da başlangıç mine çürüklerinin tanısında ve bu lezyonların demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinin takibinde kullanılan tekniklerin limitli bir güvenilirliğe sahip olduğu belirtilmektedir.

İn vitro çalışmalarda, başlangıç mine lezyonlarının teşhis ve tanısında mikrosertlik testi, bilgisayarlı mikro-tomografi (μ CT), mikro-radyografi, taramalı elektron mikroskobu (SEM), enerji dağılım spektrometresi donanımlı taramalı elektron mikroskobu ile analiz yöntemi (SEM-EDX), konfokal lazer tarayıcılı mikroskop ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) en çok tercih edilen teknikler olup [131], aşağıda özetlenmiştir.

2.4.1. Mikrosertlik

Mikrosertlik tekniği ilk olarak 1966'da Koulourides adlı araştırmacının in situ çalışmalarında mine dokusunun demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinin ölçülmesinde kullanılmaya başlanmıştır [132]. In situ çalışmalarda minede meydana gelen başlangıç çürüklerinin mineral içeriği ile mikrosertlik arasında bariz bir ilişki tespit edilmiştir [133]. Mikrosertlik ölçümü; başlangıç çürük lezyonlarının, remineralizasyon ajanlarının çürük lezyonlarına olan pozitif etkilerinin ve demineralizasyonun azaltılması veya engellenmesi amacıyla uygulanacak ajanların değerlendirilmesinde yarar sağlayabilmektedir [133, 134]. Bu yöntemin sıklıkla kullanılmasının nedeni, yöntemin ucuz olması ve verilerin basitçe elde edilebilmesidir [135].

Mikrosertlik yöntemi yüzey mikrosertliği (SMH) ve enine kesit alınan yüzeye uygulanan cross-sectional mikrosertlik (CSMH) olarak ikiye ayrılabilir. Yüzey mikrosertlik ölçümü (SMH) mineral değişimleri hakkında niteliksel bilgi verirken, cross-sectional mikrosertlik ölçümü, mineral içeriği hakkında dolaylı bilgi sağlamanın yanında remineralizasyonun kantitatif değerlendirmesi için de kullanılabilir [132].

Minerin sertliğini ölçmek amacıyla yüzeylerde mikro ve nano girinti oluşturan iki ayrı uç çeşidi vardır. İki yöntemde de elmas bir uç yüzeye belirli bir süre ve kuvvetle uygulanır. Mikro girinti oluşturan uç daha geleneksel bir teknik olup, çoğunlukla Vickers sertlik değerini (VHN) ve Knoop sertlik değerini (KHN) verir [135]. Knoop tekniğinde tabanı eşkenar dörtgen şeklinde olan elmas bir piramit batıcı uç kullanılırken, Vickers tekniğinde 136° tepe açısına sahip, tabanı kare şeklinde olan elmas bir piramit batıcı uç kullanılmaktadır [136]. Vickers tekniğinde mine 400 kez yakınlaştırma yapılarak ışık mikroskopunda yüksek çözünürlükte incelenebilir [136]. Nano girinti tekniği ise yüzey sertliği ve indirgenmiş elastik modülü ölçümlerini verir. Bu iki teknik arasındaki asıl fark mine yüzeyinde oluşturulan girintinin miktarıdır. Mikro girinti tekniğinde meydana gelen girinti mikrometre seviyesindeyken, nano girinti tekniğinde yaklaşık 200 nm seviyelerindedir.

Mikrosertlik tekniğinde ölçülen sertlik sadece girintinin hemen etrafından değil, girintinin boyutunun onlarca kat çevresinden de etkilenmektedir. Bu sayede ölçülen noktadan daha uzaktaki alanların da mekanik özellikleri hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Mikro girinti yöntemi ile sadece lezyonun gövdesi değil, en dıştaki yüzeyel tabaka da değerlendirilir. Mikro sertlik değerinin hesaplanması ise elmas ucun meydana getirdiği izin alanının değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir [135]. Meydana gelen izin boyutu arttıysa mine dokusunun mineral kaybettiği, izin boyutu azaldıysa mine dokusunun mineral kazandığı anlamına gelir [132]. Mine yüzeyinin cilalı ve pürüzsüz olması ölçümün doğruluğu açısından önemlidir [137, 138]. Mikro girinti tekniğinin nano girinti tekniğine nazaran daha ucuz, hızlı ve kolay uygulanabilmesi yöntemin avantajlarıdır [135].

2.4.2. Mikro-radyografi

Mikroradyografi tekniği diş sert dokularının mineral içeriğinin tespitini yapabilen en iyi yöntemlerden biridir [132]. Bu yöntemde bir mine bloğuna X ışınları gelir ve penetre olan X ışınını ölçmek için bir plaka veya bir foton sayacı kullanılır. Kaydedilen foton yoğunluğu sert dokunun mineral yoğunluğu haritasını oluşturur [135]. Transversal mikroradyografi, longitudinal mikroradyografi ve dalga boyuna bağlı olmayan mikroradyografi olmak üzere 3 çeşit mikroradyografi tekniği bulunmaktadır [132].

2.4.2.1. Transversal Mikro-radyografi (TMR)

Transversal mikroradyografi tekniği diş sert dokularındaki mineral içeriklerinin belirlenmesi açısından altın standart olarak kabul gören bir tekniktir [132, 139]. Diş örnekleri 90 ila 200 µm boyutlarında olacak şekilde yere paralel olarak kesilir ve hazırlanır [132, 138]. Hazırlanan örnekler röntgen filminin üzerine bir penetrometre ile yerleştirilir ve düzeneğe monokromatik X ışını verilir. Diş sert dokularının mineral içeriklerinin ölçülüp hesaplanması amacıyla densitometre kullanılır [132]. Görüntülenecek alanlar iki boyutlu olacak şekilde bir bilgisayar programı vasıtasıyla değerlendirilir [138]. Sert dokudaki mineral değişiklikleri üç mikroradyografi yöntemiyle de ölçülebilmesine rağmen mineral içeriğinin yüzde veya ağırlık olarak hesaplanabilmesi sadece transversal mikroradyografi yöntemiyle mümkündür [132].

2.4.2.2. Longitudinal Mikro-radyografi (LMR)

Longitudinal mikroradyografi yönteminde diş örnekleri anatomik diş yüzeyine paralel olacak şekilde kesilir ve 0.5 mm kalınlığında olacak şekilde hazırlanır [132, 138]. Röntgen filmine yönlendirilen X ışınları yere paralel şekilde duran örneklerle yönlendirilir [132]. Örneklerin longitudinal kesitleri bu yöntemle incelenebilmektedir.

2.4.2.3. Dalga Boyuna Bağlı Olmayan Mikro-radyografi (WIM)

Bu teknikte enerjisi yüksek polikromatik X ışınları sayesinde remineralizasyon ve demineralizasyonla oluşan mineral içeriklerindeki değişiklikler ölçülebilir [138]. 0.3 ila 0.6 mm kalınlığında mine ve dentin kesitleri değerlendirilip incelenebilir [132].

2.4.3. Bilgisayarlı Mikro-tomografi (Mikro-CT, μ CT)

1970'li yılların başında X ışınları ile 3 boyutlu görüntü alınabilen, 1 mm³ voksellere bölünmüş bilgisayarlı tomografi geliştirilmiştir. 1980'li yıllarda ise yine 2 ve 3 boyutlu görüntü alınabilen mikro-CT (μ CT) geliştirilmiştir. Mikro-CT'de voksel aralığı 5-50 μ m'dir ve bilgisayarlı tomografinin voksellerinden yaklaşık 1 milyon kez daha küçüktür. Diş, kemik gibi mineralize dokular ile seramik, polimer gibi materyallerin incelenmesinde kullanılabileceği gibi akciğer gibi çevre dokulardan daha yüksek yoğunluğa sahip yumuşak dokuların da görüntülenmesinde kullanılabilmektedir [140]. Mikro-CT, örneğe zarar vermeden tarama yaparak iki ve üç boyutlu yüksek çözünürlükte dijital görüntü alabilmeyi sağlamaktadır. Tarama görüntüleri kalitatif ya da kantitatif ölçüm ve analizlerde kullanılabilmektedir. Diş hekimliğinde mine kalınlığı ve diş boyutunun ölçülmesi ve kök kanal morfolojisinin incelenmesi gibi özellikle sert dokuların in vitro incelenmesinde kullanılabilir [140, 141].

2.4.4. Konfokal Lazer Mikroskopu (CLSM)

Bu teknikte odaklanmış monokromatik lazer ışığı yardımıyla görüntü alınabilmekte ve ışığın fiziksel özelliklerinden faydalanarak yüzeyden yansıması ve saçılması prensibiyle mineral değişimleri hakkında çıkarımlar yapılabilmektedir.

Konfokal lazer mikroskopunun en önemli avantajı olarak yüksek çözünürlüğe sahip olması belirtilebilir. Yüzey hakkında niteliksel bilgi verebilirken erozyon veya demineralizasyon nedeniyle oluşan madde kaybı hakkında niceliksel veri de oluşturabilmektedir [138].

2.4.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Odaklanan bir elektron demeti vasıtasıyla incelenecek örneğin yüzeyinin taranması ve görüntü elde edilmesi prensibine dayanan bir elektron mikroskobu çeşididir. Yüzeye gönderilen elektronlar incelenen örnekteki atomlarla etkileşerek yüzeyin topografisi ve içeriği hakkında bilgi vermektedirler [142].

Taramalı elektron mikroskobunun avantajı olarak elde edilen görüntüdeki alan derinliğinin ve yüzeydeki değişimlerin çok iyi ve ayrıntılı incelenebilmesi belirtilmektedir [143]. Elektron mikroskobu tekniğiyle minedeki kristal yapıların görüntülerinin niteliksel olarak incelenebileceği belirtilirken demineralize olmuş inorganik içeriğin mine yüzeyinde birikebilmesi nedeniyle prizmatik yapının görüntülenemeyeceği de ayrıca bildirilmiştir [144].

2.4.6. Enerji Dağılım Spektrometresi Donanımlı Taramalı Elektron Mikroskobu ile Analiz Yöntemi (SEM-EDX)

SEM-EDX cihazı ile analiz yöntemi; yüksek çözünürlük ve büyütme gücüne sahip olması (x5-x300.000 bant aralığında), iki ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi ve elementer analiz yapılabilmesi gibi sebeplerden dolayı diş hekimliğinde yaygın bir kullanım alanı bulmuştur [145].

Bu tekniğin asıl kullanım alanını, minerallerin ve katı materyallerin majör ve minör element miktarlarının kantitatif olarak belirlenmesi oluşturur. EDX spektrometresinde, enerji dağıtıcı bir yarı iletken kristal dedektörü kullanılır. Dedektör, yumuşak X-ışınlarını emen ince bir berilyum penceresi ile korunur. Bu cihaz ile, incelenecek yüzeyde, periyodik cetveldeki sodyum ile uranyum arasındaki elementlerin algılanması mümkündür [146] . İkincil elektronlar, geri dağılımlı elektronlar (back scattered) ve X-ışınları, SEM-EDX ile çalışma tekniğinin esasını oluşturmaktadır. SEM-EDX yönteminde, elektron demeti yönlendirilen örnek yüzeylerinden yansıyan X ışınları analiz edilerek, incelenen yüzeyin element içeriği belirlenebilmektedir. İkincil

elektronlar, elektron bombardımanı sonucunda örnek içerisindeki atomlardan fırlatılan elektronlar olup, çok düşük enerjiye sahiptirler. Bu yüzden, sadece örnek yüzeyine yakın olan yerlerden üretilen elementlerin saptanabilmesi mümkün olmaktadır [147]. İkincil elektronlar, SEM’de örneklerin yüzeysel özelliklerini gösteren görüntülerin elde edilmesinde kullanılmaktadır [146]. SEM-EDX ile yapılan analizin bazı avantajları şunlardır;

- Örnek içeriğindeki elementlerin kalitatif ve kantitatif saptanması mümkün olabilmektedir.
- Kalitatif veriler, yansıyan X ışınlarının enerjileri ya da dalga boyları ile saptanırken, kantitatif veriler X ışını radyasyonunun yoğunluğu ile belirlenmektedir [148].

SEM-EDX’in dezavantajları olarak belirtilen faktörler; çalışma prensibi gereği görüntülerde artefaktların oluşabilmesi ve ek örnek hazırlama aşamalarının gerekebilmesidir [147].

Çalışmalarda SEM-EDX ile mine ve dentinde remineralizasyon saptanırken Ca/P oranı hesaplanmakta ve bu oran ile elde edilen değerlerden yararlanılmaktadır. SEM-EDX cihazı, seçilen bölgedeki Ca ve P elementlerinin ağırlıkça yüzdesini verdiği için, bu oran hesaplanabilmektedir [147].

2.4.7. Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)

Atomik kuvvet mikroskobu 1980’lerde geliştirilmiş, yüksek çözünürlüğe sahip bir taramalı yüzey mikroskobudur. Mine ve dentinde demineralizasyonun görüntülenmesinde kullanılabilir ve başlangıç aşamasındaki yüzey değişikliklerinin kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak tanır [138]. AFM’nin SEM gibi tekniklere göre en büyük avantajı incelenecek örneklerin hazırlanma şekilleridir. İletken veya yalıtkan yüzeylerde aynı şekilde kullanılabilir, hava veya sıvı koşullarında uygulanabildiği gibi vakum altında da uygulanabilir.

Böylece kırılgan numuneler vakum, dehidratasyon, kaplama gibi sert koşullara maruz kalmadan değerlendirilebilir. Diğer avantajları da eş zamanlı görüntü vermesi ve kantitatif ölçüm yapmasıdır [135].

2.5. Yapay Çürük Oluşturma Yöntemleri

Çürük oluşumunun nedenlerini araştırmayı amaçlayan pek çok çalışmada in situ, in vivo ya da in vitro teknikler kalitatif veya kantitatif olacak şekilde kullanılmaktadır. Bu teknikler çürük patogenezinin safhalarını, plak oluşumunu, erken çürük lezyonu oluşumunu, çürüğün dentine ilerlemesini ve kavitasyon meydana gelişini tek tek incelemeye imkân sunar [149].

2.5.1. Asit Tamponların Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon Modeli

Yapay olarak çürük oluşturma tekniklerinden en basitidir. Örnekler, gerekli derinlikte başlangıç lezyonu oluşana kadar demineralizasyon solüsyonu içerisinde bırakılırlar. Yapay olarak oluşturulan bu lezyonlar doğal başlangıç lezyonlarıyla benzer niteliktedir. Örnekler üzerinde pencere hazırlanır ve tampon solüsyonlarında önceden belirlenen süre kadar bekletilir. İstenilen lezyon derinliğine ve kullanılan asit tamponunun özelliklerine göre bu süre değişebilmektedir [150].

Solüsyonların hazırlanmasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır. Kalsiyum, fosfat ve flor gibi minerallerin miktarlarının ve pH derecesinin çok iyi ayarlanması gerekmektedir. Tampon solüsyonu olarak asetik asit veya laktik asit kullanılabilirken her ikisi birden bir arada da kullanılabilir. Hidroklorik asit ve sitrik asit mineye, zayıf organik asitler kadar yeterince nüfuz edemediği için ve yalnızca yüzeyde madde kaybı oluşturacak kadar etki ettiği için bu teknikte kullanılmamaktadır [151].

Solüsyonlar, çürük meydana gelmesi için gerekli olan pH derecesinden daha düşük bir pH seviyesinde olmalıdır. Yaygın olarak kullanılan solüsyonların pH'sı 4,5-5,0 arasında değişim göstermektedir. Bu yöntemin avantajları olarak uygulamadaki safhaların nispeten kolay olması, meydana gelen lezyonların derinliklerinin kontrol altında olması, standart bir demineralizasyon oluşturulabilmesi ve oluşturulan solüsyonların pH derecelerindeki değişimlerin takip edilebilmesi olarak sıralanabilir [152].

2.5.2. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon Modeli

Bu teknikte de örnekler üzerinde pencereler hazırlanır. Sonrasında örnekler, fermantasyonla asit üreten Mutans Streptokoklar gibi bakterilerin bulunduğu kaplar içerisinde bekletilerek organik aside maruz bırakılırlar. Bu tekniğin dezavantajları olarak ortamdaki kalsiyum, fosfat, florür gibi mineral seviyelerinin kontrol edilememesi ve pH düzeyinin kontrolsüz düşüşü sıralanabilir [153].

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

Bu yapay çürük oluşturma tekniğinde, ağızdaki doğal ortamın bir örneği oluşturulabilmektedir. Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları birbiri ardına kullanılır. 4.0-4.5 gibi düşük pH seviyesine sahip kalsiyum ve fosfat içerikli asit tamponlar veya asetik asit gibi asitler demineralizasyon solüsyonları olarak kullanılmaktadır. Remineralizasyon solüsyonlarında ise kalsiyum ve fosfat gibi minerallerin miktarları doğal seviyelerde tutulmaktadır. Solüsyonlarda bekletilen örnekler, çalışmanın amaçladığı duruma veya planlamaya göre belli bir süre tutulurlar ve belirli zamanlarda solüsyonlar yenilenir. Belirli zamanlarda farklı solüsyonlara daldırılan örneklerde lezyonlar oluşana kadar işlemler tekrarlanır [154].

2.5.4. Yapay Çene Modelleri

Bu modelde ağız ortamı, laboratuvar koşullarında taklit edilmeye çalışılır. Diş örneği, bakteriler, fermantasyona uğrayacak besinler ve tükürük birlikte olacak şekilde tek bir mekanizma içerisinde bulunurlar. Bu modelde in situ ve in vivo yöntemler kadar iyi ve güvenilir sonuçlar elde edilemediğinden sistem üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiği bildirilmektedir [155].

2.5.5. *İn Vivo Hayvan Modelleri*

Genellikle denek olması amacıyla kobay fareler kullanılmaktadır. Fakat bu tür deneylerin pahalı olması ve geniş zaman gerektirmesi dezavantajlarındandır. Ayrıca etik kurallar açısından deneyde kullanılacak materyallerin hayvanların sağlığına zararları olmadığı kanıtlanmış olması gerekir. Bu modelin bir başka dezavantajı da farelerin diş örneklerinin manipülasyona izin veremeyecek kadar küçük olmalarıdır. Ayrıca farelerin tükürük içerikleri ve özelliklerinin insanınkinden farklı olması dolayısıyla güvenilir sonuçlar elde edilemeyeceği bildirilmektedir [156].

2.5.6. *İnsan Çenesinde İn Situ Çalışmalar*

Bu tip modellerde in vitro olarak hazırlanan diş örnekleri, özel hazırlanıp kurgulanan bir aparey ile gönüllü taşıyıcıların ağızlarına yerleştirilmektedir. Etik kurallar açısından sorunlar olması, gönüllü taşıyıcı bulmakta çekilen zorluklar, gönüllülerin çalışma sürecine uyum sağlayamamaları, her gönüllü için ayrı aparey hazırlanmasının zorluk ve maliyeti gibi sebeplerden dolayı bu modelin kullanılması genelde tercih edilememektedir [157].

2.5.7. *Çekimi Planlanmış Dişlerde Yapılan Çalışmalar*

Bu modelle yapılan çalışmalar doğal demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini en iyi şekilde yansıtan çalışmalardır. Dişlerin kendi doğal ortamında tükürük ve plak ile beraber olmaları ve doğal beslenme düzeninin sağlanıyor olmasından dolayı en güvenilir sonuçlara ulaşılabilen çalışma modelidir [158].

Bu tez çalışmasının amacı, sığır dişleri üzerinde oluşturulan mine başlangıç çürüklerinin florür içermeyen remineralizasyon ajanlarından teobromin içeren diş macunu (Theodent, ABD), kalsiyum-fosfat bileşikler (CPP-ACP) (GC, Japonya), Ca, P, Mg bileşikler Remineralizasyon Jel (R.O.C.S) (Rusya) ve Er, Cr:YSGG (2780nm) lazerin bir pozitif kontrol grubu (florürlü diş macunu) (Colgate, ABD) ve bir negatif kontrol grubu (distile su) ile remineralizasyonu üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak

incelenmesi, aynı zamanda Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerin tek başına kullanımı ve diğer ajanlarla birlikte kullanılmasıyla olan etkilerinin birlikte değerlendirilmesidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda in vitro olarak yürütülmüştür. İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından proje incelenmiş ve mezbaha materyalinde çalışılacağından dolayı Etik Kurul iznine gerek olmadığına karar verilmiştir. (Tarih ve Sayı: 02/11/2020-188579)

3.1. *Deneyin Yapılışı*

Örnekleme analiziyle sayısı belirlenen sığır dişi örnekleri mezbahadan elde edilmiştir. Deney başlangıcına kadar timol içeren solüsyonda bekletilen diş örneklerinin sağlam minedeki mikrosertlik değerleri hesaplandıktan sonra örnekler demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiş ve başlangıç çürük lezyonları oluşturulup mikrosertlik değerleri hesaplanmıştır. Belirlenen remineralizasyon ajanları demineralize alanlara uygulandıktan sonra 8 gün boyunca pH döngüsü yapılmış ve ardından örneklerle son kez mikrosertlik testi uygulanıp deney materyallerinin etkinlikleri değerlendirilmiş ve SEM görüntüleri alınmıştır.

3.2. *Örnekleme Analizi*

Mikrosertlik değerleri dikkate alındığında; %95 güven (1- α), %95 test gücü (1- β), $f=0,648$ etki büyüklüğü ile her bir grupta minimum 7 olmak üzere toplamda 70 örneğin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır (*Şekil 4-1*). Bu analiz doğrultusunda her grupta 7 örnek olmak üzere toplamda 70 örnek çalışmaya dahil edilmiştir.

GPower Protokolü- %95 Test Gücü için;

F tests - ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Effect size $f = 0.6483490$

α err prob = 0.05

Power (1- β err prob) = 0.95

Number of groups = 10

Output: Noncentrality parameter $\lambda=29.4249498$

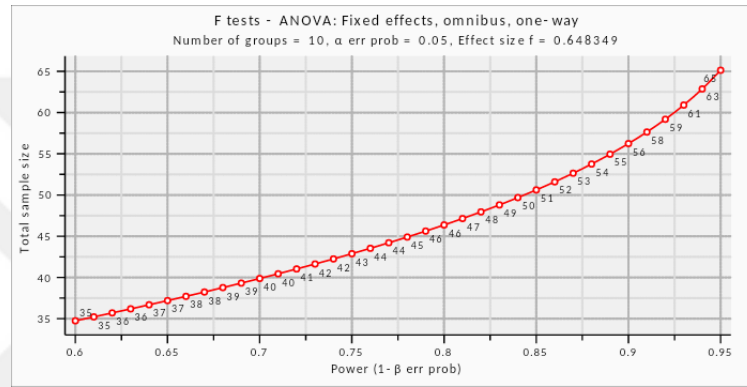
Critical F = 2.0400981

Numerator df = 9

Denominator df = 60

Total sample size= 70

Actual power = 0.9665947



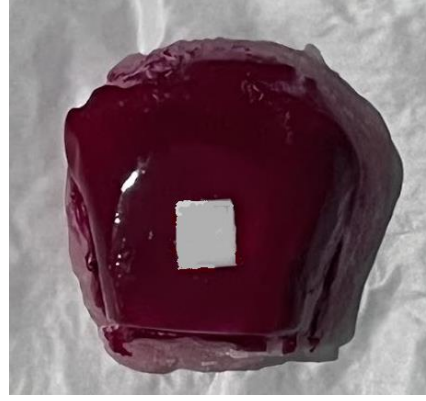
Şekil 4-1: Örneklem analiz grafiği

3.3. Sığır Dişlerinin Seçilmesi ve Örneklerin Hazırlanması

Mezbahadan elde edilen sığır kesici dişleri, çekimden hemen sonra periodontal küretle yumuşak dokulardan arındırıldı ve diş örnekleri %0,1'lik timol solüsyonu içerisinde 4°C sıcaklıkta saklandı. Yapılan görsel muayene sonucu lekeli ve/veya çatlamış dişler çalışmaya dahil edilmedi. Dişler yaklaşık 4 ay içinde kullanıldı. Çalışmada her grup için 7 adet örnek kullanıldı. Dişlerin kökleri mine sement sınırından düşük hızda çalışan kesme cihazı ile (Isomet® Low Speed Saw, Buehler®, Illinois, ABD) kesildi. Sonrasında elde edilen kuronlar akriliğe gömüldü ve mine yüzeylerine Buehler Metaserv 250 Zımparalama-Parlatma Cihazı'na takılan silikon karbid kağıtlarla (600-800-1200-2000 grit) su soğutması altında polisaj yapıldı (Şekil 4-2). Polisaj sonrasında düz olan mine yüzeylerine kâğıt bant ile 4x4mm ölçülerinde şablon hazırlanıp geriye kalan yüzey çift kat tırnak cilasıyla kapatıldı (Şekil 4-3).



Şekil 4-2: Örnekler polisaj uygulaması



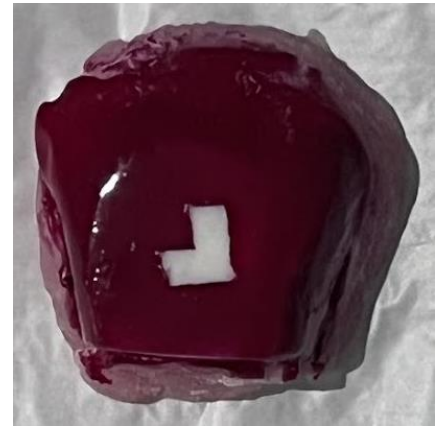
Şekil 4-3: 4x4 mm ölçüsünde mine yüzeyi

3.4. Başlangıç Yüzey Mikro Sertlik Değerleri Ölçümü

Mine yüzeyindeki başlangıç mikrosertlik değerini belirlemek için Vickers yüzey mikrosertlik çentikleycisi 200 g kuvvet verilerek 10 sn. uygulandı (Şekil 4-4). Ortalama yüzey mikrosertlik değerini belirlemek için her örnek yüzeyinin 5 yerinden ölçüm yapıldı. Çok düşük veya çok yüksek yüzey sertliği değerlerine sahip bloklar çalışmaya dahil edilmedi. Daha sonra SEM görüntülemeye kullanılmak üzere yüzeylerin 2x2 mm'lik kısmı tırnak cilasıyla kapatıldı (Şekil 4-5).



Şekil 4-4: Vickers çentikleycisinin görüntüsü



Şekil 4-5: Demineralizasyona hazır örnek

3.5. Yapay Çürük Lezyonlarının Oluşturulması

Yapay çürük lezyonları oluşturmak için sığırdan elde edilen diş örnekleri 2 ml/mm² demineralizasyon solüsyonu içerisinde 37°C'lik etüvde 8 saat bekletildi (Şekil 4-6). Demineralize mine yüzeyinin mikrosertlik değeri ölçülüp kaydedildi ve daha sonra SEM görüntülemeye kullanılmak üzere 2x2 mm'lik alan tırnak cılasıyla kapatıldı (Şekil 4-7). Sonrasında örnekler rastgele gruplara ayrıldı.



Şekil 4-6: Deneyde kullanılan etüv cihazı



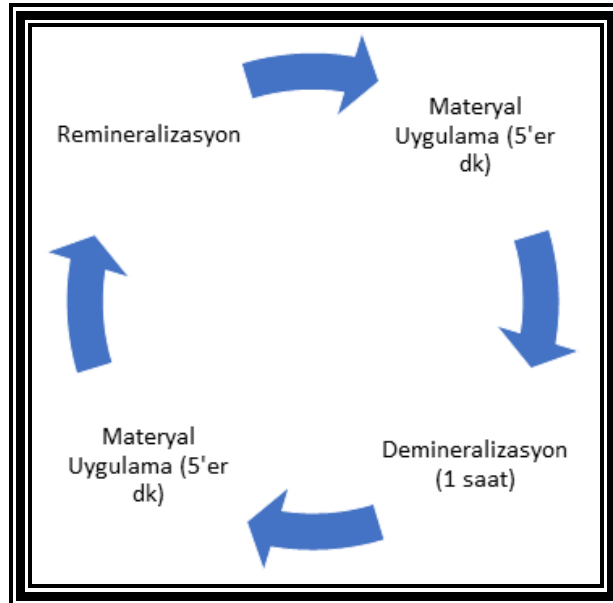
Şekil 4-7: Demineralizasyon sonrası örnek

3.6. Remineralizasyon ve Demineralizasyon Solüsyonlarının Hazırlanması ve pH Siklusu

Demineralize edici çözelti, 0.05 mol / L asetat tamponu içinde 1.28 mmol / L Ca, 0.74 mmol / L Pi ve 0.03 ug F / mL içerecek şekilde sırasıyla Ca (NO₃)₂.4H₂O, KH₂PO₄ ve NaF tuzlarından hazırlandı. Solüsyonun pH değeri 5.0 olacak şekilde ve 6.25 ml/mm² olarak uygulandı.

Remineralize edici çözelti, 0.1 mol / L Tris tamponu içinde 1.5 mmol / L Ca, 0.9 mmol / L P, 150 mmol / L KCl, 0.05 ug F / mL içerecek şekilde ve pH 7.4 olacak şekilde hazırlandı ve 3.12 ml/mm² olarak uygulandı.

8 gün boyunca pH siklusu uygulandı (Şekil 4-8) ve örnekler pH siklusu süresince 1 saat demineralizasyon solüsyonunda ve 23 saat remineralizasyon solüsyonunda 37°C sıcaklıktaki etüvde bekletildi. Günde iki kez (demineralize edici çözeltiye daldırılmadan önce ve sonra), bloklar distile su ile yıkandı ve 5 dakika boyunca karıştırılarak diş macunu uygulamaları yapıldı. İşlemlerden sonra bloklar distile su ile yıkandı ve demineralize edici çözelti içinde tutuldu. İki günde bir, pH siklusunda yer alan tüm solüsyonlar yenilendi. 8. günden sonra, bloklar analizlere kadar 24 saat daha remineralizasyon çözeltisinde bekletildi. Tüm işlemler oda sıcaklığında gerçekleştirildi.



Şekil 4-8: Deneyde kullanılan pH siklusu şablonu

3.7. Çalışmada Kullanılan Deney Materyalleri ve İçerikleri

Çalışmada kullanılan deney materyalleri (Şekil 4-9,10,11,12,13) ve içerikleri (Tablo 2) aşağıdaki gibidir.



Şekil 4-9: Florür içerikli diş macunu



Şekil 4-10: CPP-ACP



Şekil 4-11: Teobromin içerikli diş macunu



Şekil 4-12: Remineralizasyon Jel



Şekil 4-13: Er, Cr:YSGG lazer(2780nm)

Tablo 2: Çalışmada Kullanılan Deney Materyallerinin İçerikleri

Grup	Materyal	İçerik	Üretici firma
NK	Distile Su	(Negatif Kontrol)	
PK	Diş macunu (Pozitif Kontrol)	%0.32 NaF (1450 ppm)	Colgate, NY, ABD
TM	Tooth Mousse	CPP-ACP	GC Corp., Tokyo, Japonya
TD	Theodent Kids Diş Macunu	Teobromin	Theodent, LA, ABD
RJ	Remineralizasyon Jel	Magnezyum Kalsiyum fosfat Ksilitol (%10)	R.O.C.S., Moskova, Rusya
L	Er, Cr: YSGG Lazer	2780nm	Waterlase MD, Biolase, CA, ABD

3.8. Deney Grupları ve Materyal Uygulama Basamakları

Çalışmadaki deney grupları ve materyal uygulama basamakları aşağıdaki gibidir.

Grup 1 (Negatif Kontrol Grubu) (NK): pH siklusu boyunca her gün günde iki defa olacak şekilde, materyallerin uygulama aşamalarında herhangi bir işlem yapılmadan örnekler distile su ile yıkayıp tekrar döngüye katıldı.

Grup 2 (NaF İçeren Diş Macunu-Pozitif Kontrol Grubu) (PK): pH siklusu süresince her gün ve günde iki kez olacak şekilde uygulandı. Örnekler ağırlıkça 1/3 oranında distile suyla hazırlanan pat içerisinde 5 dk. boyunca çalkalanarak bekletildi.

Grup 3 (CPP-ACP Uygulaması) (TM): pH siklusu süresince her gün ve günde iki kez olacak şekilde uygulandı. Örnekler ağırlıkça 1/3 oranında distile suyla hazırlanan pat içerisinde 5 dk. boyunca çalkalanarak bekletildi.

Grup 4 (Teobromin İçerikli Diş Macunu Uygulaması) (TD): pH siklusu süresince her gün ve günde iki kez olacak şekilde uygulandı. Örnekler ağırlıkça 1/3 oranında distile suyla hazırlanan pat içerisinde 5 dk. boyunca çalkalanarak bekletildi.

Grup 5 (Remineralizasyon Jeli Uygulaması) (RJ): pH siklusu süresince her gün ve günde iki kez olacak şekilde uygulandı. Örnekler ağırlıkça 1/3 oranında distile suyla hazırlanan pat içerisinde 5 dk. boyunca çalkalanarak bekletildi.

Grup 6 (Er, Cr; YSGG Lazer (2780nm) Uygulaması) (L): Deneyin ilk günü tek sefer uygulanmak üzere örnek yüzeyine 1 mm mesafeden temas olmaksızın lazer uygulaması yapıldı. Dalga boyu 2780 nm olan Er, Cr: YSGG lazer 0,25 W'da, atım başına 4,48 J/cm² doz olacak şekilde ve hava ve su soğutması olmaksızın 10 saniye horizontal, 10 saniye vertikal yönde olmak üzere 20 saniye boyunca uygulandı (Şekil 4- 14).



Şekil 4-14: Örneklere lazer uygulaması

Grup 7 (Lazer Sonrası NaF İçeren Diş Macunu Uygulaması) (L+NaF): Örneklere grup 6'da belirtilen lazer parametreleri ile deneyin ilk günü tek seferlik olacak şekilde uygulama yapıldı. Lazer uygulaması sonrası mine yüzeyleri distile su ile yıkanıp kurutuldu ve grup 2'de olduğu gibi NaF içeren diş macunu uygulamaları yapıldı.

Grup 8 (Lazer Sonrası CPP-ACP Uygulaması) (L+TM): Örneklere grup 6'da belirtilen lazer parametreleri ile deneyin ilk günü tek seferlik olacak şekilde uygulama yapıldı. Lazer uygulaması sonrası mine yüzeyleri distile su ile yıkanıp kurutuldu ve grup 3'te olduğu gibi CPP-ACP uygulamaları yapıldı.

Grup 9 (Lazer Sonrası Teobromin Uygulaması) (L+TD): Örneklere grup 6'da belirtilen lazer parametreleri ile deneyin ilk günü tek seferlik olacak şekilde uygulama yapıldı. Lazer uygulaması sonrası mine yüzeyleri distile su ile yıkanıp kurutuldu ve grup 4'te olduğu gibi teobromin içerikli diş macunu uygulamaları yapıldı.

Grup 10 (Lazer Sonrası Remineralizasyon Jeli Uygulaması) (L+RJ): Örneklere grup 6'da belirtilen lazer parametreleri ile deneyin ilk günü tek seferlik olacak şekilde uygulama yapıldı. Lazer uygulaması sonrası mine yüzeyleri distile su ile yıkanıp kurutuldu ve grup 5'te olduğu gibi remineralizasyon jeli uygulamaları yapıldı.

3.9. Örneklerin Mikro Sertlik Değerleri Ölçümleri

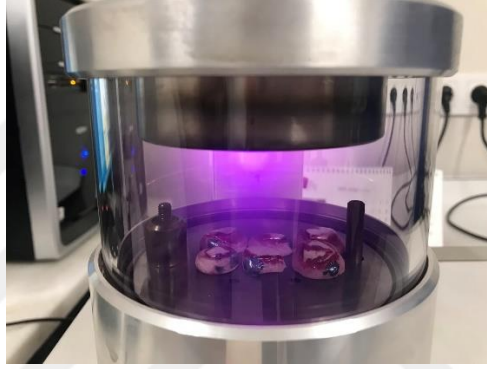
Deney sona erdiğinde uygulama yapılmış yüzeyler hafifçe kurutularak mikrosertlik test cihazında (Innovatest-412A) (Şekil 4-15) örneklerin mikrosertlik değerleri ölçüldü. Böylece başlangıç mine yüzeyi mikrosertlik değerleri, demineralize mine yüzeyi mikrosertlik değerleri ve deney sonu mikrosertlik değerleri belirlendi.



Şekil 4-15: Innovatest Mikrosertlik Cihazı

3.10. Örneklerin Tarama Elektron Mikroskobu (SEM) ile Görüntülenmesi

Örneklerin mikrosertlik ölçümleri yapıldıktan sonra her gruptan bir blok seçildi, yüzeydeki tırnak cilaları kaldırıldı ve başlangıç mine yüzeyi, yapay çürük lezyonu oluşturulduktan sonraki mine yüzeyi ve deney materyallerinin uygulandığı pH siklusu sonrası mine yüzeyi incelendi. Örnekler vakumlu ortamda altınla kaplandıktan sonra (Şekil 4-16) Taramalı Elektron Mikroskobu (FEI Versa 3D) ile yüzey görüntülemesi yapıldı.



Şekil 4-16: SEM görüntülemesi öncesi örneklerin vakum altında altınla kaplanması

3.11. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler, örneklerin başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası elde edilen mikrosertlik değerleri kullanılarak formülize edilen yüzey mikrosertlik geri kazanım yüzdeleri (%SMHR) üzerinden analiz edilmiştir. **[%SMHR= 100 (SMH₃ – SMH₂) / (SMH₁- SMH₂)]** formülünde SMH₁; başlangıç mikrosertlik değerini, SMH₂; demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerini ve SMH₃; pH siklusu sonrası mikrosertlik değerini ifade etmektedir.

Veriler Minitab 17 programı ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Grup ve zamana göre mikrosertlik değerlerinin karşılaştırılmasında Genelleştirilmiş Lineer Modeller kullanıldı ve çoklu

karşılaştırmalar Tukey HSD testi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak belirlendi.

Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesi değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma ve ortanca (min.-maks.) değerler olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında mine örneklerinin yüzeylerinden başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası 5'er ölçüm yapılarak mikrosertlik değerleri elde edilmiş ve değerler *Tablo 3*'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Grup ve zamana göre mikrosertlik değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler

Grup	Zaman			Total
	Başlangıç ortalama $\pm$ s. sapma	Demineralizasyon sonrası ortalama $\pm$ s. sapma	pH siklusu sonrası ortalama $\pm$ s. sapma	
NK	253,1 $\pm$ 37,7 ^{AB}	33,0 $\pm$ 14,3 ^D	37,9 $\pm$ 11,7 ^{CD}	108,0 $\pm$ 107,7 ^b
PK	263,7 $\pm$ 42,4 ^{AB}	52,8 $\pm$ 33,3 ^{CD}	64,3 $\pm$ 34,9 ^{CD}	126,9 $\pm$ 105,3 ^{ab}
TM	249,7 $\pm$ 41,1 ^{AB}	38,4 $\pm$ 8,7 ^{CD}	56,4 $\pm$ 12,5 ^{CD}	114,9 $\pm$ 100,9 ^{ab}
TD	284,3 $\pm$ 36,4 ^{AB}	40,2 $\pm$ 9,9 ^{CD}	44,7 $\pm$ 11,5 ^{CD}	123,0 $\pm$ 118,8 ^{ab}
RJ	264,5 $\pm$ 39,2 ^{AB}	34,3 $\pm$ 11,9 ^{CD}	68,3 $\pm$ 12,5 ^{CD}	122,3 $\pm$ 106,6 ^{ab}
L	224,8 $\pm$ 48,2 ^B	51,8 $\pm$ 23,6 ^{CD}	86,9 $\pm$ 20,7 ^{CD}	121,2 $\pm$ 82,7 ^{ab}
L+F	272,8 $\pm$ 52,7 ^{AB}	48,3 $\pm$ 20,9 ^{CD}	93,7 $\pm$ 24,4 ^C	138,3 $\pm$ 104,9 ^a
L+TM	252,1 $\pm$ 57,5 ^{AB}	44,0 $\pm$ 19,7 ^{CD}	91,1 $\pm$ 25,4 ^{CD}	129,1 $\pm$ 98,1 ^{ab}
L+TD	255,3 $\pm$ 42,9 ^{AB}	43,5 $\pm$ 12,4 ^{CD}	62,6 $\pm$ 13,0 ^{CD}	120,5 $\pm$ 101,3 ^{ab}
L+RJ	285,5 $\pm$ 26,6 ^A	47,5 $\pm$ 9,4 ^{CD}	75,7 $\pm$ 17,2 ^{CD}	136,2 $\pm$ 110,3 ^{ab}
Total	260,6 $\pm$ 43,9 ^a	43,4 $\pm$ 18,1 ^b	68,2 $\pm$ 25,9 ^c	124,0 $\pm$ 102,1

Genelleştirilmiş Lineer Modeller; Tukey HSD testi , $p < 0,050$

a-c: Aynı harfe sahip gruplar / zamanlar arasında bir fark yoktur, A-D: Aynı harfe sahip etkileşimler arasında bir fark yoktur.

Grup ve zamana göre mikrosertlik ortalama değerlerinin karşılaştırılması *Tablo 4*'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Grup ve zamana göre mikrosertlik değerlerinin karşılaştırılması

	Sd	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	p	Kısmi eta kare
Grup	9	15783	1754	2,03	0,038	0,092
Zaman	2	1978788	989394	1145,47	<0,001	0,927
Grup*Zaman	18	30265	1681	1,95	0,015	0,163

F: Varyans analizi test istatistiği, Sd: Serbestlik derecesi

Gruplardan bağımsız olarak zamana göre mikrosertlik ortalama değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Başlangıç ortalaması 260,6, demineralizasyon sonrası ortalaması 43,4 ve pH siklusu sonrası ortalaması 68,2 olarak elde edilmiştir. Çoklu karşılaştırma sonuçları incelendiğinde her bir zaman birbirine göre farklılık göstermektedir.

Elde edilen değerler, oluşturulan mikrosertlik geri kazanım yüzdeleri üzerinden analiz edilmiş ve *Tablo 5*'te gösterilmiştir. Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesi ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). NK grubunun ortancası 1,90, PK grubunun ortancası 4,72, TM grubunun ortancası 9,24, TD grubunun ortancası 1,67, RJ grubunun ortancası 14,84, L grubunun ortancası 26,22, L+F grubunun ortancası 23,83, L+TM grubunun ortancası 20,15, L+TD grubunun ortancası 8,26, L+RJ grubunun ortancası 13,70 olarak elde edilmiştir.

Tablo 5: Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesinin karşılaştırılması

	Ort. $\pm$ s. sapma	Ortanca (min. - maks.)	Test istatistiği	p*
Negatif Kontrol (Distile Su)(NK)	2,17 $\pm$ 1,39	1,90 (0,86 - 5,08) ^b	24,575	<0,001
Pozitif Kontrol (Florür)(PK)	5,55 $\pm$ 3,06	4,72 (2,69 - 10,97) ^{bc}		
CPP-ACP (TM)	8,27 $\pm$ 2,93	9,24 (2,55 - 11,19) ^{ab}		
Teobromin (TD)	1,76 $\pm$ 1,15	1,67 (0,65 - 4,13) ^b		
R.O.C.S. Rem. Jel (RJ)	15,20 $\pm$ 3,62	14,84 (11,54 - 20,96) ^{ac}		
Er, Cr:YSGG Lazer (2780nm) (L)	22,56 $\pm$ 13,16	26,22 (3,01 - 40,32) ^{ac}		
Lazer + Florür (L+F)	21,08 $\pm$ 6,03	23,83 (9,98 - 26,33) ^{ac}		
Lazer + CPP-ACP (L+TM)	24,25 $\pm$ 12,97	20,15 (12,17 - 51,12) ^a		
Lazer + Teobromin (L+TD)	9,27 $\pm$ 2,58	8,26 (5,94 - 12,29) ^{ab}		
Lazer + R.O.C.S. (L+RJ)	14,44 $\pm$ 4,66	13,70 (6,91 - 21,52) ^{ac}		

*Kruskal Wallis testi, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

Tablo 6: Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesinin çoklu karşılaştırma sonuçları

(I) Grup	(II) Grup	Ortalama Fark (I-II)	p
NK	PK	-1,116	1,000
NK	TM	-1,681	1,000
NK	TD	0,184	1,000
NK	RJ	-3,480	0,019
NK	L	3,940	0,003
NK	L+F	4,294	0,001
NK	L+TM	4,399	0,000
NK	L+TD	2,088	0,883
NK	L+RJ	3,283	0,036
PK	TM	-0,565	1,000
PK	TD	1,300	1,000
PK	RJ	-2,364	0,543
PK	L	2,823	0,157
PK	L+F	3,178	0,050
PK	L+TM	3,283	0,037
PK	L+TD	0,972	1,000
PK	L+RJ	2,167	0,756
TM	TD	-1,865	1,000
TM	RJ	1,799	1,000
TM	L	2,259	0,645
TM	L+F	2,613	0,278
TM	L+TM	2,718	0,210
TM	L+TD	0,407	1,000
TM	L+RJ	1,602	1,000

* Dunn testi

Tablo 6: Gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdesinin çoklu karşılaştırma sonuçları

(I) Grup	(II) Grup	Ortalama Fark (I-II)	p
TD	RJ	3,664	0,010
TD	L	4,124	0,002
TD	L+F	4,478	0,000
TD	L+TM	4,583	0,000
TD	L+TD	2,272	0,647
TD	L+RJ	3,467	0,019
RJ	L	0,460	1,000
RJ	L+F	0,814	1,000
RJ	L+TM	0,919	1,000
RJ	L+TD	-1,392	1,000
RJ	L+RJ	-0,197	1,000
L	L+F	-0,355	1,000
L	L+TM	-0,460	1,000
L	L+TD	1,852	1,000
L	L+RJ	0,657	1,000
L+F	L+TM	-0,105	0,916
L+F	L+TD	2,206	0,712
L+F	L+RJ	1,011	1,000
L+TM	L+TD	-2,311	0,604
L+TM	L+RJ	-1,116	1,000
L+TD	L+RJ	1,195	1,000

* Dunn testi

Tablo 6’da gösterilen, gruplara göre mikrosertlik geri kazanım yüzdelерinin çoklu karşılaştırma sonuçları incelendiğinde ise;

Negatif kontrol grubu (NK) ile R.O.C.S. Remineralizasyon Jel grubu (RJ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,019$).

Negatif kontrol grubu (NK) ile Er, Cr: YSGG lazer (2780nm) grubu (L) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,003$).

Negatif kontrol grubu (NK) ile lazer sonrası florürlü diş macunu uygulanan grup (L+F) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,001$).

Negatif kontrol grubu (NK) ile lazer sonrası CPP-ACP uygulanan grup (L+TM) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Negatif kontrol grubu (NK) ile lazer sonrası R.O.C.S. Remineralizasyon Jel uygulanan grup (L+RJ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,036$).

Pozitif kontrol grubu (PK) ile lazer sonrası CPP-ACP uygulanan grup (L+TM) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,037$).

Teobromin içerikli diş macunu uygulanan grup (TD) ile Er, Cr: YSGG lazer (2780nm) uygulanan grup (L) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,002$).

Teobromin içerikli diş macunu uygulanan grup (TD) ile R.O.C.S. Remineralizasyon Jel uygulanan grup (RJ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,010$).

Teobromin içerikli diş macunu uygulanan grup (TD) ile lazer sonrası florür içeren diş macunu uygulanan grup (L+F) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Teobromin içerikli diş macunu uygulanan grup (TD) ile lazer sonrası CPP-ACP uygulanan grup (L+TM) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Teobromin içerikli diş macunu uygulanan grup (TD) ile lazer sonrası R.O.C.S. Remineralizasyon Jel uygulanan grup (L+RJ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,019$).

Bu tez çalışmasında kullanılan teobromin içerikli diş macununun tek başına kullanıldığı grup hariç olmak üzere tüm ajanların tek başlarına ve lazerle birlikte kullanımları sonucunda negatif kontrol grubuna göre mikrosertlik değerlerinde artış

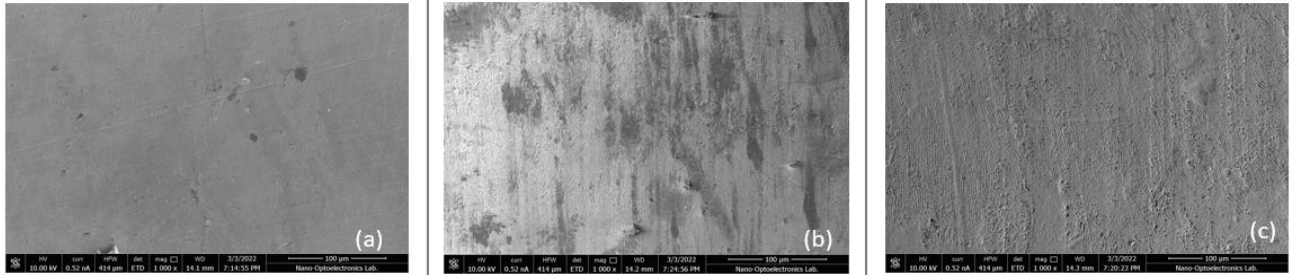
gösterdiği belirlenmiştir. Bu gruplardan sadece florür içerikli diş macunu, CPP-ACP ve lazerle birlikte teobromin içerikli diş macunu kullanılan gruplardaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Çalışmada kullanılan remineralizasyon ajanlarının pozitif kontrol grubu olan florürlü diş macunu grubuyla yapılan karşılaştırmalarında sadece lazer + CPP-ACP (L+TM) grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görülmüştür. Diğer gruplarda değerler yüksek olmasına rağmen pozitif kontrol grubu ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Tek başına lazer kullanımı ile lazerle birlikte diğer ajanların kullanımının mikrosertlik değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir.

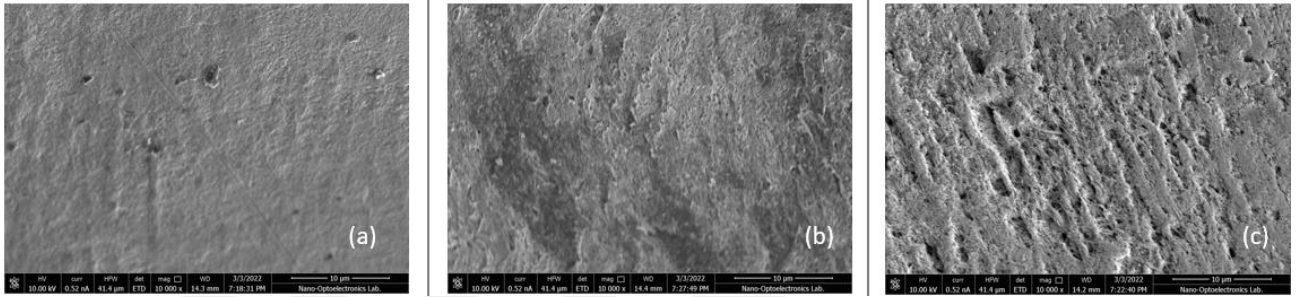
Materyallerin tek başlarına kullanımı ve lazerle birlikte kullanımları arasında da anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tüm grupların sağlam, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası mine SEM görüntüleri x1.000 ve x10.000 büyütme ile alınmış ve *Şekil 5-1A-B*, *Şekil 5-2A-B*, *Şekil 5-3A-B*, *Şekil 5-4A-B*, *Şekil 5-5A-B*, *Şekil 5-6A-B*, *Şekil 5-7A-B*, *Şekil 5-8A-B*, *Şekil 5-9A-B*, *Şekil 5-10A-B* 'de gösterilmiştir.



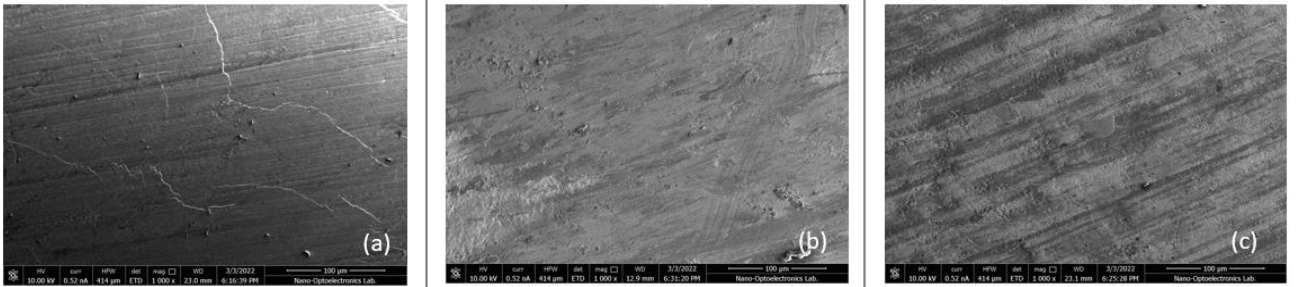
Şekil 5-1A: Negatif kontrol grubuna (distile su) ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



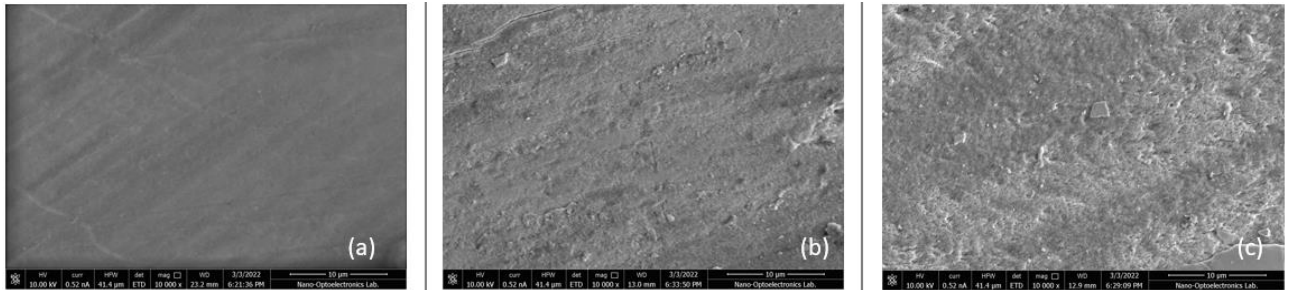
Şekil 5-1B: Negatif kontrol grubuna (distile su) ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



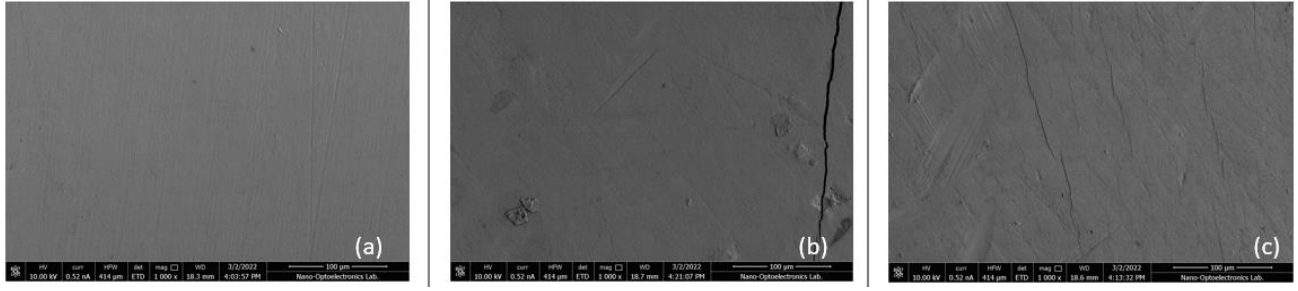
Şekil 5-2A: Pozitif kontrol grubuna (flüorürlü diş macunu) ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



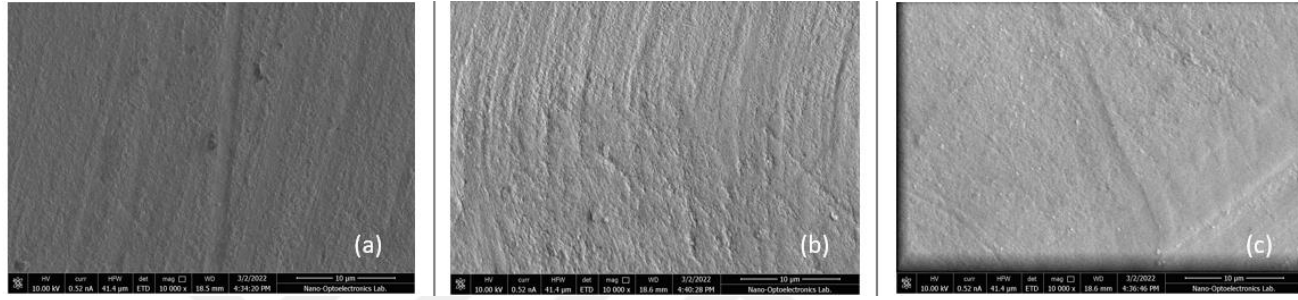
Şekil 5-2B: Pozitif kontrol grubuna (flüorürlü diş macunu) ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



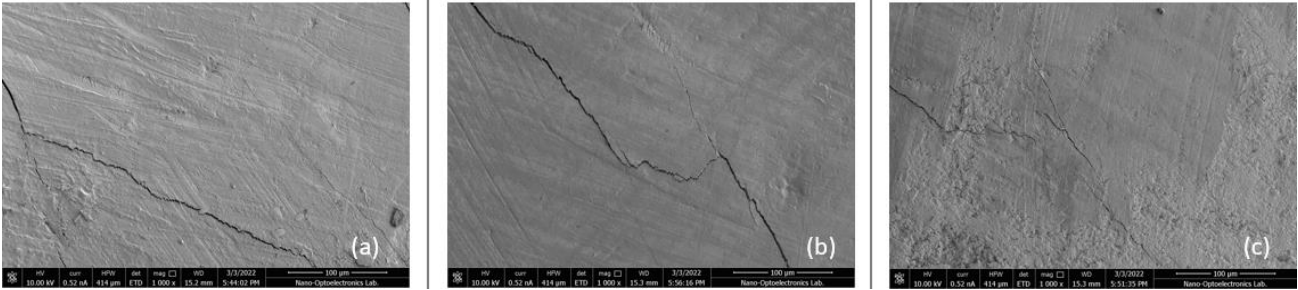
Şekil 5-3A: CPP-ACP grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



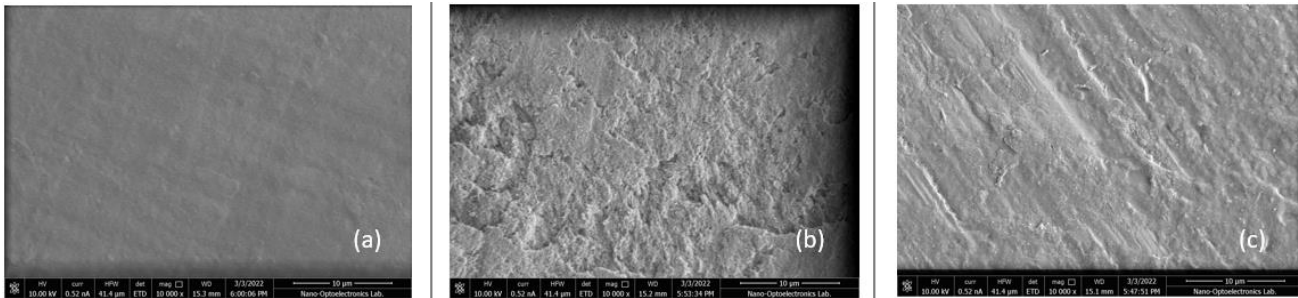
Şekil 5-3B: CPP-ACP grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



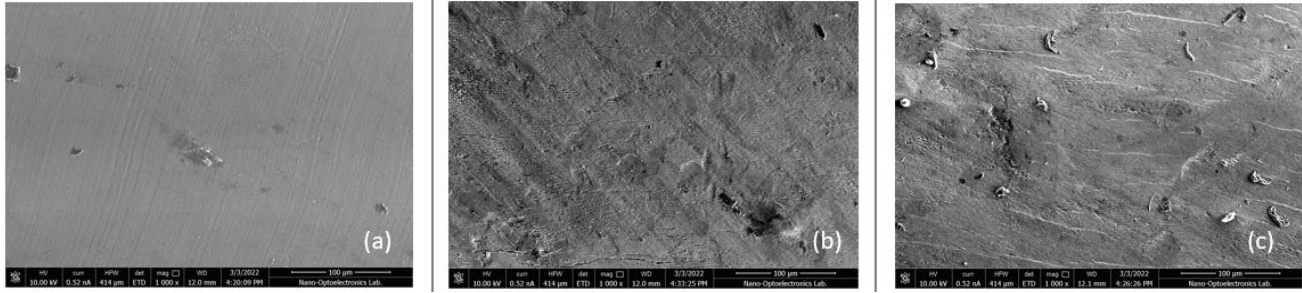
Şekil 5-4A: Teobromin içerikli diş macunu grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası

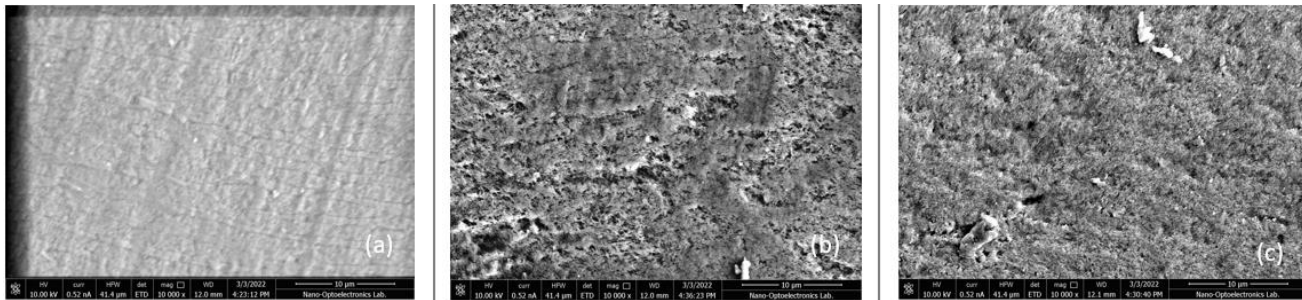


Şekil 5-4B: Teobromin içerikli diş macunu grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

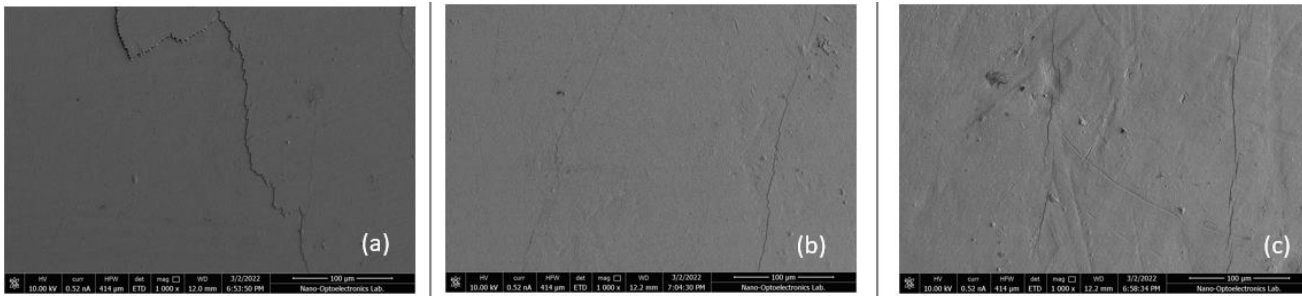
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



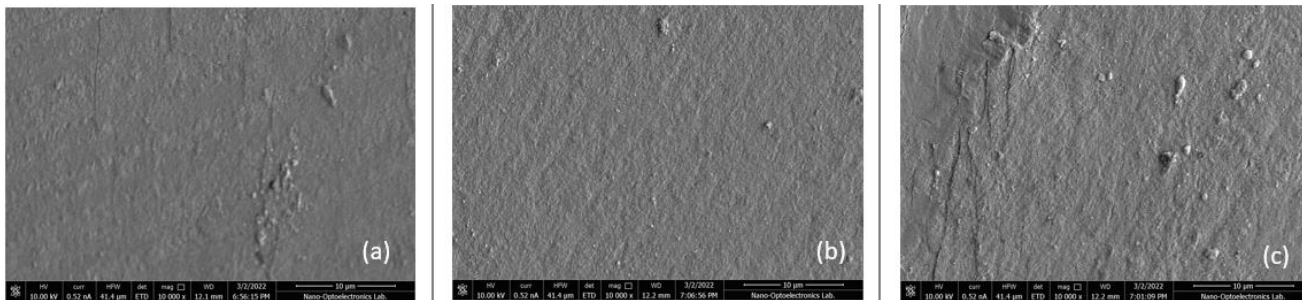
Şekil 5-5A: R.O.C.S. Remineralizasyon Jel grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



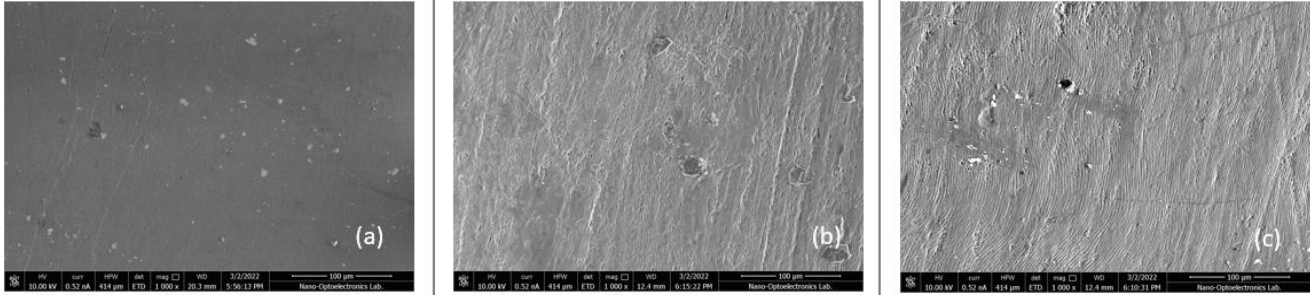
Şekil 5-5B: R.O.C.S. Remineralizasyon Jel grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



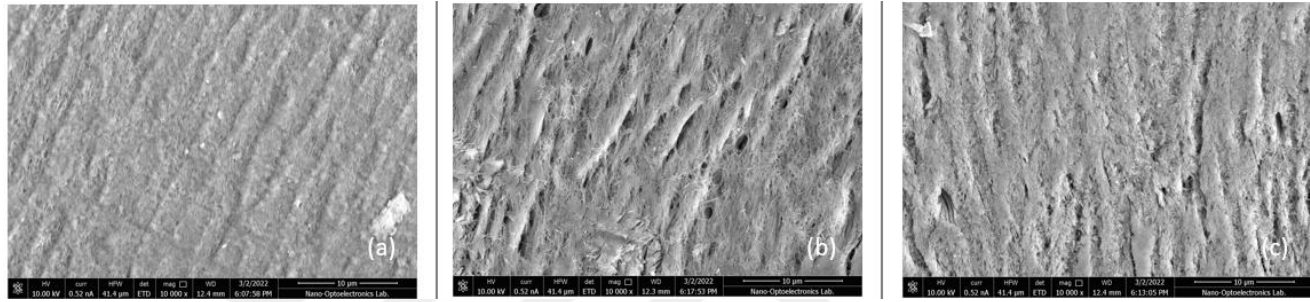
Şekil 5-6A: Er, Cr: YSGG lazer(2780nm) grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



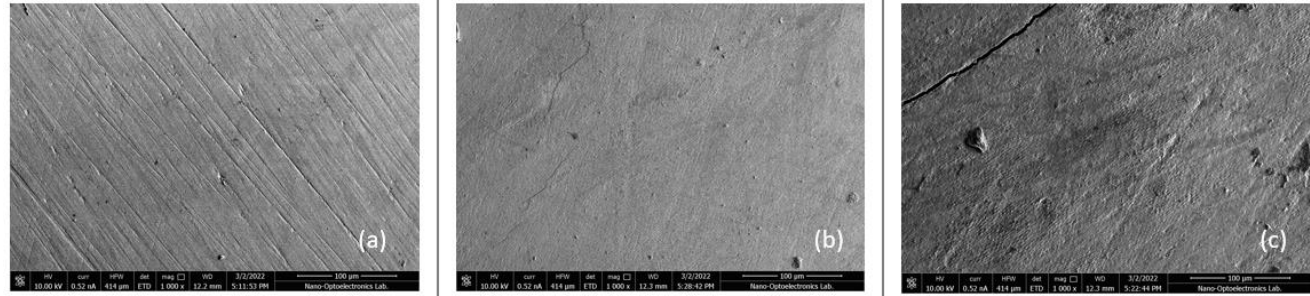
Şekil 5-6B: Er, Cr: YSGG lazer(2780nm) grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



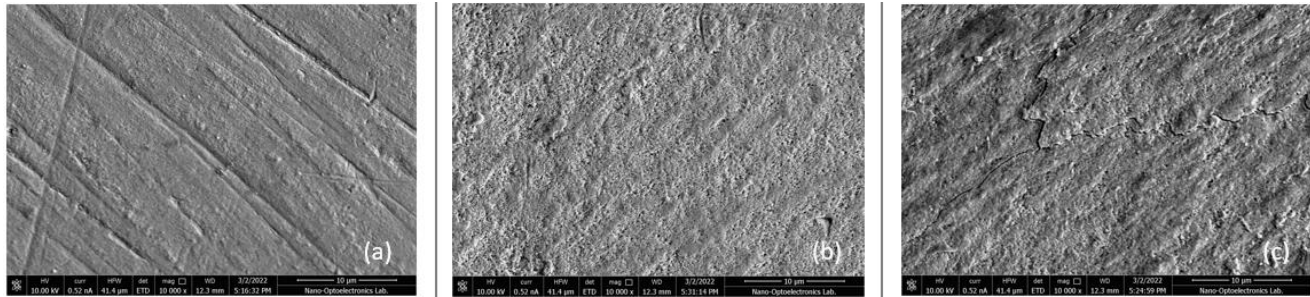
Şekil 5-7A: Er, Cr: YSGG lazer + florür grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



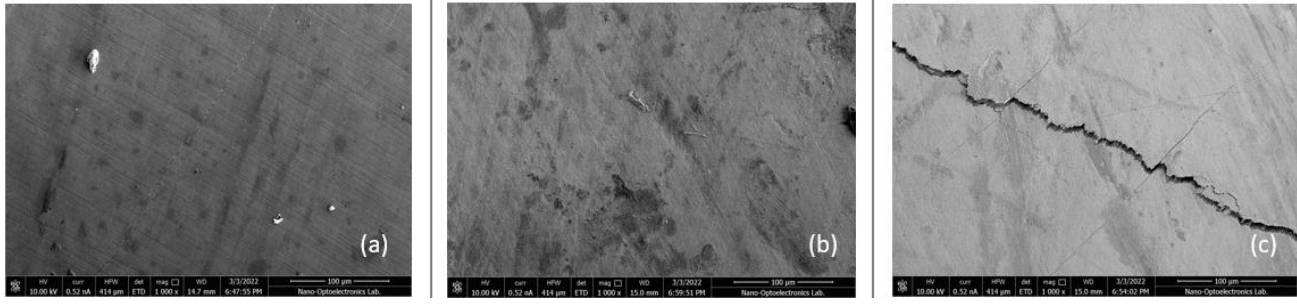
Şekil 5-7B: Er, Cr: YSGG lazer + florür grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



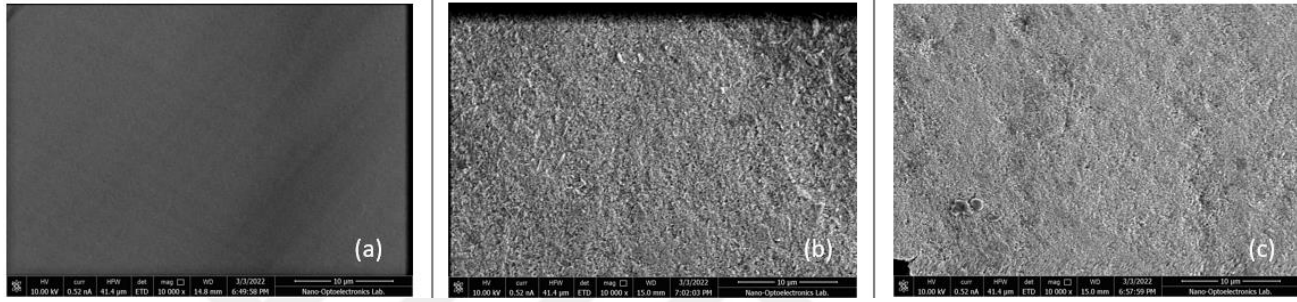
Şekil 5-8A: Er, Cr: YSGG lazer + CPP-ACP grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



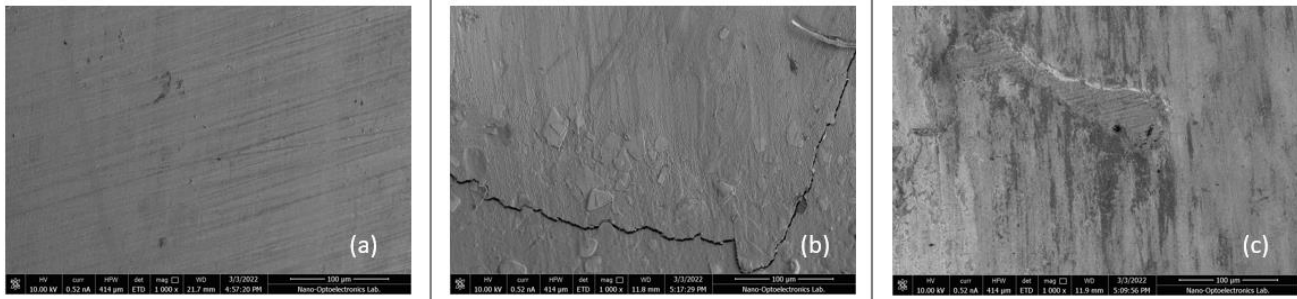
Şekil 5-8B: Er, Cr: YSGG lazer + CPP-ACP grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri
(a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



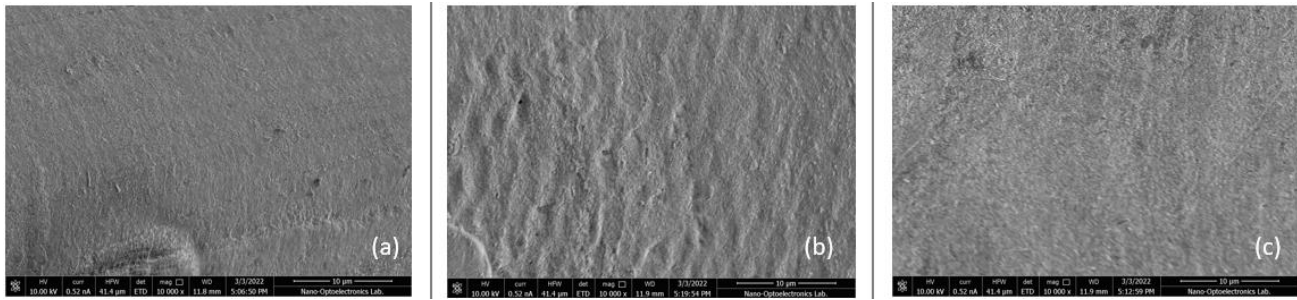
Şekil 5-9A: Er, Cr: YSGG lazer + teobromin grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



Şekil 5-9B: Er, Cr: YSGG lazer + teobromin grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



Şekil 5-10A: Er, Cr: YSGG lazer + R.O.C.S. grubuna ait x1000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası



Şekil 5-10B: Er, Cr: YSGG lazer + R.O.C.S. grubuna ait x10000 büyütmedeki SEM görüntüleri (a): sağlam mine (b): demineralizasyon sonrası (c): pH siklusu sonrası

SEM görüntüleri incelendiğinde sağlam mine görüntüleri birbirine benzer görünse de her gruba ait demineralize minenin farklı görüntüler verdiği izlenmiştir. Er, Cr: YSGG lazer (2780nm), R.O.C.S. Remineralizasyon Jel, Er, Cr: YSGG lazer + florür, Er, Cr: YSGG lazer + CPP-ACP, Er, Cr: YSGG lazer + R.O.C.S. Remineralizasyon Jel gruplarının x10.000 büyütmedeki görüntülerinde, minenin demineralizasyonu ile meydana gelen poröz yapının pH siklusu sonrasında daha düz yüzeylere dönüştüğü ve mine yüzeyindeki boşlukların dolmasıyla remineralizasyon etkisinin izlendiği görülmüş olup bu etkinin özellikle remineralizasyon değeri yüksek olan gruplarla uyumlu olduğu belirlenmiştir.



5. TARTIŞMA

Diş çürüğü günümüzde karşılaşılan en yaygın enfeksiyöz hastalıklardan biridir [40]. Diş çürüklerinin, ağız ortamında bulunan asit üreten bakterilerin karbonhidratları fermente etmesiyle oluştuğu bilinmektedir. Asidojenik bakteriler tarafından üretilen bu asitler mikrobiyal dental plaktan geçerek diş sert dokusuna infiltre olur ve hidrojen iyonları açığa çıkar [159]. Meydana gelen H^+ iyonlarından dolayı diş sert dokularında Ca^{+} ve PO_4^{-} iyonları çözünür. Demineralizasyon meydana geldiğinde aynı anda tükürükten gelen minerallerin diş yüzeyine çökmesiyle remineralizasyon da devam eder [160]. Demineralizasyon olayı çeşitli uygulamalarla geri döndürülebilir fakat gerekli yaklaşımlar sergilenmezse sıklıkla ilerleyebilir ve başlangıç çürüğü aşamasını geçerek diş sert dokularında yıkıma yol açabilir [22].

Kavitasyon oluşmamış başlangıç çürüklerinin bu aşamada başarılı bir şekilde tedavi edilmesi yani remineralizasyonu, önemli bir sağlık sorunu olan diş çürüğü yaygınlığını azaltma yönünde olumlu adımların ilk basamağını oluşturmaktadır. Restoratif tedaviye ihtiyaç duymadan yapılan remineralizasyon tedavisi sağlık ekonomisine ve koruyucu hekimlik çalışmalarına önemli katkılar sağlamaktadır. Remineralizasyon uygulamalarında altın standart olarak kabul gören florürün ise toksik etkileri günümüzde tartışılmaya devam etmektedir. Bu nedenle alternatif remineralizasyon ajanlarının üretimi ve kullanılması konusuna yoğunlaşılmıştır. Başlangıç çürüklerinin geri döndürülmesinde florür tedavisine alternatif olarak teobromin, CPP-ACP, kalsiyum, fosfat ve magnezyum mineral içerikli jeller ve yüksek yoğunluklu lazerler kullanılabilmektedir. **Bu çalışmada, in vitro olarak oluşturulan başlangıç çürüğünün remineralizasyonu üzerine etkilerini incelemek üzere belirtilen materyaller tek başlarına veya lazer ile birlikte kullanılarak incelenmiştir.**

Diş çürüğünün etiyolojisini değerlendirmek, çürük önleyici ajanları incelemek, yeni üretilen materyalleri test etmek, çürük önleyici ajan olarak kullanılabilecek materyallerin etkilerini değerlendirebilmek amacıyla laboratuvar deneyleri sürekli

geliştirilmektedir [161]. Bu çalışmalarda in situ ve in vivo olarak yapılan deneyler her ne kadar geliştirilmiş olsalar da in vitro şartlarda yapılan deneylerin avantajlarından dolayı popülerliği devam etmektedir [162]. Dental çürüklerle ilgili çalışmaların en doğru sonuçları verebileceği, deneylerin gerçeğe en yakın koşullar olan in vivo koşullarda yapılması gerekse de özellikle etik sorunlar nedeniyle bu yöntem tercih edilmemektedir [163]. In situ yöntemler konusunda da hastaların ağız içi aparey kullanmalarında oluşabilecek limitasyonlar ve hastayla iş birliğinin sağlanamaması gibi konulardan dolayı bu yöntem de rahatlıkla kullanılamamaktadır [164]. Çürük etiyojisi ve çürüğün oluşum mekanizmasının incelendiği hayvan çalışmalarında ise, hayvanların diş yapısının, tükürüğünün, ağızdaki bakteriler bakımından insanlardan farklılıklar göstermesi nedenleriyle güvenilir sonuçlar ortaya çıkamayacağı endişesi paylaşılmış ve bu nedenle bu yöntemin de popülerite kazanmadığı bildirilmiştir [165]. In vitro yöntemlerde ise etik sorunların ortadan kalkması, deney aşamalarının kontrolünün elde tutulması, daha hızlı sonuçlar elde edilmesi ve standardizasyona yatkınlık bakımından avantajlarının olması bu yöntemleri sıklıkla kullanılan yöntem haline getirmiştir [166, 167].

İn vitro demineralizasyon çalışmalarında, pH döngü modellerinde kullanılmak üzere diş substratı seçimi bakımından insan dişleri en uygun materyal olarak kabul edilmektedir. Fakat genetik etkiler, çevresel koşullar (diyet, florür maruziyeti) ve yaş (erüpsiyon sonrası matürasyon ve dentin sklerozu) nedeniyle insan dişlerinin içerikleri değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlikler demineralizasyon süreçlerinde farklı sonuçlar görülmesine yol açabilmektedir. pH döngü modellerinde kullanılmak üzere seçilen daimi küçük azı ile büyük azı dişleri en çok kullanılan dişlerdir. Süt dişleri ise elde edilmesindeki zorluklar ve deneysel manipülasyon açısından küçük bir yüzeye sahip oldukları için nadiren kullanılırlar. Süt dişleri kullanıldığında lezyonların in vitro ilerlemesinin kalıcı dişlere göre daha hızlı olduğu belirtilmektedir [168]. Gömülü veya kısmen sürmüş dişler, yaşa göre daha uzun süre ağızda kalmış dişlere göre daha gözeneklidir ve çürük ilerlemesinin daha hızlı gerçekleşmesi beklenmelidir. Ek olarak, yaşla birlikte ortaya çıkan dentin sklerozu ve peritübüler dentinin kademeli olarak mineralizasyonunun, tübüllerin tamamen yok olmasına yol açmasıyla, dentinin çürük gelişimine karşı duyarlılığı değişebilmektedir [169].

İnsan dişlerinin özellikle örneklem sayısının fazla olduğu in vitro çalışmalarda kullanılmak üzere toplanmasının zor olmasıyla araştırmacılar farklı mine örnekleri üzerinde araştırmalarını sürdürmüşlerdir. Bu bağlamda en sık, sığır diş minesi kullanılmaktadır. Sığır diş minesinin insan diş minesinin prizmalarından daha farklı organize olduğu ve kristal yapısının daha kalın ve uzun olduğu belirtilmiştir. Mikrodiseksiyon tekniğiyle elde edilen örneklerde sığır diş minesinin daha kalın prizmalara sahip olduğu, interprizmatik aralıkların daha dar olduğu ve insan diş minesine göre daha poröz yapıda olduğu gösterilmiştir [170].

Öte yandan, sığır dişlerinin daha kolay temin edilebilmesi ve insan dişlerine kıyasla daha organize bir içeriğe sahip olması nedeniyle hem karyojenik mücadeleye hem de florürlü diş macunları gibi çürük önleyici tedavilere daha az değişken yanıt sağladıkları belirtilmektedir. Ek olarak, sığır dişleri, deneysel manipülasyonu kolaylaştıran daha geniş yüzey alanına sahip olup, iyonların demineralize bölgeye daha hızlı difüzyonuna izin veren daha fazla gözenekli yapı sunmaktadır [170]. Sığır diş minesinin, insan diş minesine kıyasla daha gözenekli olmasından dolayı demineralizasyon ve remineralizasyonun daha hızlı gerçekleştiği ve bu farkın niteliksel değil niceliksel olduğu belirtilmektedir. Ek olarak, sığır dişlerinden üretilen yapay çürük lezyonlarında, mine ve dentin de insan dişlerinden üretilen lezyonlara benzeyen bir mineral dağılımına ve yapıya sahip olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, sığır dişlerinin karyoloji araştırmasında insan dişine kıyasla bir alternatif olarak kabul edilebildiği ve modeldeki sert doku substratının tepki süresini ve değişkenliğini azaltarak insan dişine karşı avantajlar sunabildiği belirtilmektedir [171].

Bu tez çalışmasında, deney materyallerinin etkinliği, deneyin aşamalarının rahatlıkla standardize edilebildiği in vitro yöntemle ve insan dişlerine belirtilen özellikleri nedeniyle iyi bir alternatif olduğu düşünülen sığır dişleri kullanılarak araştırılmıştır. Ayrıca sığır dişlerinin insan dişlerine kıyasla geniş yüzey alanına sahip olmalarının avantajı kullanılarak aynı diş üzerinde minenin sağlam, demineralize ve pH siklusu sonrası hallerinin incelemesi gerçekleştirilmiş ve farklı dişlerin farklı fiziksel özellikleri ve kimyasal içeriklerinin yol açabileceği sorunların önüne geçilmiştir.

Seçilen diş örneklerinin çekildikleri andan kullanılacağı zamana kadar dehidratasyonun önlenmesi açısından solüsyon içerisinde tutulmaları önerilmiştir. Serum fizyolojik ve distile su nötral pH’da olmaları sebebiyle tavsiye edilen saklama sıvılarıdır. Saklama ortamında mikroorganizma üremesini önlemek amacıyla timol, glutaraldehit, sodyum hipoklorit, formalin gibi kimyasallar kullanılabilmektedir [172]. %0.1’lik timoll salın ya da distile suyun örnekler üzerinde histolojik olarak değişiklik yapmadan antimikrobiyal etki göstereceği belirtilmiştir [173]. Formaldehit ve timol içerikli solüsyonların karşılaştırıldığı bir çalışmada formaldehitli solüsyonun örneklerde minenin demineralizasyona direncini artırdıkları gösterilmiştir [174]. **Bu nedenle bu çalışmada, örneklerde herhangi bir değişikliğe neden olmayan saklama koşullarının oluşturulması için timol içeren distile su solüsyonu tercih edilmiştir.**

Modern pH döngüsü modellerinin doğuşu, Ten Cate ve Duijsters (1982) ‘ın çalışmalarıyla olmuştur [175]. Florürlü diş macunlarının etkinliğini test etmek için tipik pH döngüsü çalışmalarında, bir diş substratı (daimî veya süt dişlerinden, insan veya sığır kaynaklı mine veya dentin), diş macunları ile ara işlemlerle sırayla demineralize edici ve remineralize edici solüsyonlara maruz bırakılmaktadır.

pH döngü modellerinde yapay çürük lezyonlarını oluşturmak için kullanılan laktat veya asetat tamponları içeren jeller, doymamış asidik solüsyonlar, bu solüsyonların pH’ları ve örneklerin bu jel veya solüsyonlarda bekleme süreleri gibi etmenler yapay olarak oluşturulan lezyonların karakteristiğini etkilemektedir [176]. Belirtilen etkiler yoluyla oluşturulan yapay lezyon, yapılan çalışmanın amacına göre erozyon benzeri lezyon olabileceği gibi çürük benzeri lezyon da olabilmektedir. Üretilen yapay lezyonlarda başlangıçtaki mineral kaybı ve lezyon derinliği, sonraki de- ve remineralizasyon süreçlerini önemli ölçüde etkileyerek test edilen ürünlerin performansını etkileyebilmektedir [177, 178]. Demineralizasyon prosedürlerinin, erozyon benzeri lezyonlardan ziyade çürük benzeri (daha az demineralize yüzey tabakasına sahip yüzey altı lezyonu) indüklemesi gerekmektedir. Yüzey tabakasının korunması için birçok önemli faktör bulunmaktadır. Çözeltide kalsiyum, fosfat [179] ve florür [180] varlığı, çözeltinin pH’ı [181], ilk demineralizasyondan sonraki süre [182], çözeltinin doygunluğu, çözeltiye maruz bırakılacak mine alanının büyüklüğü gibi çeşitli

faktörler birbirleriyle etkileşerek pH döngü modelinde ideal özelliklerin oluşturulmasını zorlaştırır. Yüzey tabakasının oluşumu çalkalamadan etkilenebilir ve fazla çalkalamanın yüzey çözünme riskini artıracak şekilde akılda tutulmalıdır [171]. Bu faktörleri dikkate almak önemlidir çünkü yüzey tabakasının kalınlığı, sonraki de- ve remineralizasyon üzerinde etkili olabilmektedir [177].

Quiroz ve ark., (2008)'nın sığır dişlerini kullanarak düşük florür içerikli diş macunlarının minedeki de- ve remineralizasyona etkilerini inceledikleri çalışmada pH döngülerinin parametrelerini değiştirmişler ve minedeki asit direnci için ve başlangıç lezyonlarında remineralizasyonun değerlendirilmesi için geçerli pH döngü parametrelerini ayrı ayrı ortaya koymuşlardır [183]. Pilot çalışmalarla 8 saatten 64 saate kadar farklı süreler deneyerek demineralizasyon solüsyonunda beklettikleri sığır dişi örneklerini değerlendirmişler ve mine yüzeylerinin erozyona uğramadığı ve mikrosertlik değerlendirmesine izin verecek kadar mineral kaybı veya kazancı sağlayan yüzeyin oluşabildiği 32 saatlik demineralizasyon süresini seçtiklerini bildirmişlerdir. pH döngü süresini belirlemek için yaptıkları pilot çalışmada ise döngünün 8 gün sürmesini yeterli bulmuşlar ve 11 gün sonunda yüzeydeki florür konsantrasyonundan bağımsız olarak maksimum yüzey sertliğini elde etmişlerdir. Gün içerisinde 4 saat demineralizasyon ve kalan sürede remineralizasyon solüsyonunda bekletmek gerektiğini belirtmişler ve solüsyonların 4.gün sonunda değiştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Ayrıca solüsyonların mm² başına kullanım miktarı için de ayrıntılı bilgiler paylaşılmış olan bu çalışma, deneyin pH döngüsünün planlanmasında etkili olmuştur. Yapılan pilot çalışmalarda, **Quiroz ve ark., tarafından önerilen demineralizasyon yöntemi ve pH döngü modelleri kullanılmış ancak 32 saatlik bekleme süresi ile oluşturulan yapay çürük lezyonunun eroziv etki gösterdiği ışık mikroskobu ile belirlenmiş ve elde edilen mikrosertlik değerlerinin de önerilenin fazlasıyla altında olduğu bulunmuştur. Bunun üzerine, planlanan diğer pilot çalışmada 24-16 ve 8 saatlik demineralizasyon süreleri denenmiş ve 8 saatlik bekleme süresi ile hedeflenen demineralizasyona ulaşıldığı mikrosertlik testleri ile belirlenmiştir. Başlangıç çürüğü oluşumundan sonra 8 günlük pH döngüsünün çalışıldığı başka bir ön çalışmada da deney gruplarında, remineralizasyon sonrası, başlangıç çürüğü lezyonu sonrası elde edilen mikrosertlik değerlerinden daha da azalmış değerler**

elde edilmiştir. Buzalaf ve ark., (2010)'nın [171] yaptıkları derlemede belirttikleri üzere remineralizasyonun ağırlıklı olduğu çalışmalarda günlük demineralizasyona maruz kalma süresinin kısaltılabileceği ve demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının pH'larının arttırılabileceği bilgisinden faydalanılarak bu tez çalışmasının da remineralizasyon ağırlıklı olmasının etkisiyle farklı ön çalışmalar sonucunda çalışmada günlük demineralizasyon süresi 4 saatten 1 saate düşürülmüş Kirkham (2007)'ın [184] çalışmasında önerdiği üzere remineralizasyon solüsyonunun pH'sı çözeltinin kalsiyum fosfata doygunluğunu sağlamak amacıyla 7.4 olmak üzere ayarlanmıştır. Ayrıca pH döngü modellerinde solüsyonların tazeliğini sağlayabilmek açısından önerilen 4 günde bir değişim yerine 2 günde bir değişim planlanarak deney tamamlanmıştır. **Çalışmalarda belirtilen yöntemlerin yapılan birçok pilot çalışmada başarısız sonuçlar vermesi, demineralizasyon sürecinde ve pH döngü modelinin oluşturulmasında modifikasyonlara neden olmuştur.**

Başlangıç çürüğü lezyonlarında remineralizasyonun değerlendirildiği ve sağlam minenin asidik koşullara direncinin incelendiği çalışmalarda sıklıkla kullanılan ölçüm yöntemi mikrosertlik testleri olmuştur [185]. Mine yüzeyinde çeşitli tekniklerle oluşturulan çürük benzeri lezyonların mineral içeriğinin değişimleri ile yüzeyin mikrosertlik değerleri arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu bağlantı kullanılarak mikrosertlik değerleri arasında yüzdesel olarak kayıp veya kazanç şeklinde ilişki kurulmaktadır. Bu yöntemin uygulanabilirliğinin ve erişilebilirliğinin kısmen kolay ve tekniğin ucuz olması çok büyük avantaj oluşturmaktadır [133]. Yüzey mikrosertlik ölçümü minede mineral değişimleri hakkında niteliksel bilgi verebilmektedir [38]. Ayrıca mikrosertlik testlerinin uygulanabilir ve doğru sonuçlar elde edilebilir hale gelmesini sağlamak için örneklerin düzleştirilmiş ve parlatılmış olması gerekmektedir [138].

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) bilimin her alanında kullanılan bir görüntüleme yöntemi olup remineralizasyon değerlendirmesi yapılan çalışmalarda genellikle destekleyici bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılmıştır [186]. Organik materyalleri yüksek yakınlaştırmalar yapılarak incelemek, mine yüzeyinin topografik yapısını ve oluşan değişiklikleri değerlendirmek bu görüntüleme tekniği ile mümkün

olmaktadır. SEM ile yüzeydeki morfolojik özelliklerin yüksek çözünürlükte ve düşük elektron voltajı kullanılarak görüntülenmesi ve net bir şekilde incelenebilmesi yöntemin avantajlarından. İstenen derecede yapılabilen büyütmelele yüzeyde oluşan değişiklikler veya yok olan morfolojik yapılar detaylı bir şekilde incelenabilmektedir. Mine yüzeyinin topografyasını net bir şekilde ortaya çıkarabilen ve değişikliklerin kolayca görülüp incelenebilmesini sağlayan en etkili yöntemlerden biri olan SEM, destekleyici bir teknik olarak popülerliğini devam ettirmektedir [187]. Florür içerikli ürünlerin remineralizasyona etkisinin değerlendirildiği birçok çalışmada SEM görüntüleme tekniği mine yüzeyinin topografyasını net bir şekilde inceleme olanağı sunduğundan tercih edilmiştir. **Bu tez çalışmasında da remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesi için Vickers mikrosertlik testi kullanılmış olup, yüzeydeki değişimleri görüntüleyebilmek için x1.000 ve x10.000 büyütmelelerde SEM fotoğrafları alınmıştır.**

1960'lı yıllarda ilk lazerin geliştirilmesinden itibaren lazerler kullanılarak çürüğe karşı mine direncinin artırılması ve başlangıç çürüklerinin remineralize edilmesi konusunda çalışmalar yapılmıştır. Nd:YAG (1064nm), Er:YAG (2940nm), Er,Cr:YSGG (2780nm) ve Argon lazerler (488nm-514nm) 50 yılı aşkın süredir in vitro ve in vivo çalışmalarda araştırılırken minenin asit ataklarıyla çözünmesine direnç oluşturma hususunda ilk araştırılan lazer çeşidi CO₂ (10600nm) lazerlerdir. In vitro, in situ ve klinik çalışmaların sonucunda diş çürüklerini önlemede en uygun lazerin CO₂ lazerler (10600nm) olduğu bildirilmişse de diğerlerinden çok daha sonra geliştirilmiş olan sert doku lazerleri (Er: YAG (2940nm) ve Er, Cr: YSGG(2780nm)) kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar bu lazerlerin klinik uygunluğunu inceleme amacıyla devam etmektedir [188]. **Bu tez çalışmasında da Er, Cr: YSGG lazer (2780nm) kullanılarak mine başlangıç çürüklerinin remineralizasyonu konusunda literatüre katkı yapılması hedeflenmiştir.**

Al-Maliky ve arkadaşlarının, lazer kullanılarak minede çürük direncinin incelendiği çalışmaları derledikleri 2020 tarihli yayında Er, Cr: YSGG lazerler (2780nm) için kullanılan subablatif ayarların; atım süresi 140 µs ve 20 Hz hava su spreyi ile veya sprey olmadan ayarlanacak şekilde atım başına 2.8, 5.7 ve 8.5 J/cm² ve

0.25, 0.5 ve 0.75W enerji yoğunluğu aralığında daha tutarlı olduğu bildirilmiştir [119]. Mine yüzeyinin 8,5 J/cm² enerji yoğunluğu parametresi kullanılarak yapılan ön ışınlanmasının, mine yüzeyinde kalsiyum florür (CaF₂) oluşumunu arttırdığını belirtmişlerdir [189, 190].

De Freitas ve ark., Er, Cr: YSGG lazerler (2780nm) için kullanılan subablatif parametreleri; atım süresi 140 µs ve 20 Hz hava su spreyi ile veya sprey olmadan ayarladıkları çalışmada, güvenli bir intra-pulpal sıcaklık artışı ile enerji yoğunluğu 2,8'den 8,5 J/cm²'ye yükseldiğinde, mine yüzey altı mikrosertliğinin %37-64'e karşılık gelen bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Daha yüksek enerji yoğunluğunun ablasyon olasılığı ile ilgili endişelerini de dile getirmişlerdir [122].

Geraldo-Martins ve ark., Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerlerde enerji yoğunluğunun 2,8'den 8,5 J/cm²'ye yükseldiğinde oluşan mine mikrosertliğindeki artışı destekleyen çalışmalarında 62.5 J/cm² toplam enerji yoğunluğu, 4.48 J/cm² atım başına enerji yoğunluğu, 0.25 W güç ve 20 sn ışınlama süresini kullanarak mine sertliğinde %23,58 artış elde etmişlerdir. 125 J/cm²'lik enerji yoğunluğunun mine asit direncinde bir azalmaya yol açtığını ve yüksek parametrelerin doku ablasyonu riskini arttırdığını ve hatta mine yüzeyinde çatlakları teşvik ettiğini bildirmişlerdir [124]. Bu parametreler belirlenerek kullanılan Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerin minedeki etkisinin topikal florürlü ajanlarla (APF gibi) veya florür içerikli diş macunlarıyla kıyaslanabileceği (NaF) bildirilmiştir [122, 189].

Dental dokularda lazer uygulaması sırasında su soğutmasının kullanılmasıyla dokuların termal etkilerden korunduğu bilinmesiyle birlikte, uygulama sırasında su varlığıyla ablasyonun derecesinin arttığı bildirilmiştir [116]. Su soğutmasının bir değişken olarak kullanıldığı çalışmaların sayısı sınırlı olup su soğutmasının gerekli olup olmadığı konusunda çalışmalar devam etmektedir [124, 191-193]. **Buradan yola çıkılarak bu çalışmada 62.5 J/cm² toplam enerji yoğunluğu, 4.48 J/cm² atım başına enerji yoğunluğu, 0.25 W güç ve 20 sn ışınlama süresi hava veya su soğutması olmaksızın kullanılmış, ablatif etkilerden korunmak amacıyla su soğutması**

yapılmamıştır. Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerin mine başlangıç çürüğü üzerine remineralizasyon etkilerini değerlendiren çalışmaların sınırlı olması nedeniyle bu çalışma planlanmış ve lazerin florür içeren ve içermeyen alternatif remineralizasyon ajanlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu karşılaştırma sonucunda, bahsedilen subablatif ayarlarda lazer kullanımının negatif kontrol grubuna göre yüzey mikrosertlik artışında Al-Maliky ve ark., De Freitas ve ark., Geraldo-Martins ve ark., 'nın yaptıkları çalışmaları destekler nitelikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüş ve Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerin tek başına kullanımında yüzey mikrosertliğine etkisinin anlamlı derecede fazla olduğu bulgulanmıştır.

Yılmaz ve ark., (2020)'nin Er, Cr: YSGG (2780nm) lazer ve diğer remineralizasyon ajanlarının süt dişi minesindeki remineralizasyon etkisini inceledikleri çalışmada 0.5W güç, 20 Hz frekans, %60 su, %40 hava, 8.84 J/cm² atım başına enerji, 60 µs ışınlama süresi parametreleri kullanılarak Er, Cr: YSGG lazer (2780nm), CPP-ACPF, florür vernik ve R.O.C.S. Medikal Mineral Jel' in remineralizasyon yeteneklerini karşılaştırmışlardır. Tüm remineralizasyon ajanlarında mine yüzeyi mikrosertlik değerlerinde artış gözlenirken R.O.C.S. Medikal Mineral Jel için bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Lazerle kombine kullanılan ajanların remineralizasyona katkısında da anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bu fark anlamlı bir düzeyde olmasa da lazerle kombine edildiğinde her ajan için remineralizasyon yüzdesinin CPP-ACPF haricinde arttığını ve bu artışın ajanların tek başına kullanımlarına göre daha fazla olduğunu eklemişlerdir. CPP-ACPF ajanının tek başına kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da lazerle birlikte kullanıldığındaki artıştan daha yüksek bir artış yüzdesine sahip olduğu belirtilmiştir. SEM-XRD analizi yaptıkları bu çalışmada en önemli remineralizasyon artışının itriyum içeren modifiye hidroksiapatit yapı ile ilişkili olduğunu düşündükleri lazer grubunda meydana geldiğini vurgulamışlardır [12].

Akgün ve ark., (2021)'nin CPP-ACP ve R.O.C.S. Remineralizasyon Jeli'nin insan dişi minesinde demineralizasyonu engelleyici etkilerini inceledikleri çalışmada uygulamalar sonrası demineralizasyonun azaldığını göstermişler ve bu azalmanın lezyon gövdesindeki mineral artışından kaynaklandığını belirtmişlerdir. R.O.C.S. remineralize edici ajanın içeriğindeki kalsiyum, fosfat ve magnezyum iyonlarının mine kristallerindeki defektleri doldurarak remineralizasyon etkisi gösterdiği belirtilmektedir [194]. Small angle X-ray scattering (SAXS) analizine göre CPP-ACP ve R.O.C.S. ajanlarının normal mine ve demineralize minedeki nano yapılar üzerinde etkili oldukları bildirilmiştir. Raman spektroskopik analizine göre özellikle R.O.C.S. uygulanan örneklerde apatit karbonat fosfat dengesinin normal gruba göre önemli ölçüde değiştiğini göstermişlerdir. Daha sonra planlanacak çalışmalarda, ürünlerin remineralizasyon etkilerinin mekanik dayanıklılık ve element analizi testleri ile desteklenmesi tavsiyesinde bulunmuşlardır [195].

Bu tez çalışmasında Yılmaz ve ark., 'nın çalışmasının aksine R.O.C.S. Remineralizasyon Jel kullanımının mine mikrosertlik değerlerinin artışına etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Akgün ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, R.O.C.S. Remineralizasyon Jel'in minedeki boşlukları kalsiyum, fosfat ve magnezyum mineralleriyle doldurarak mine başlangıç çürüklerini remineralize ettiği bildirilmektedir [104, 195] ve bu çalışmada da benzer şekilde aynı jelin tek başına kullanımında mine mikrosertlik değerlerinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Yılmaz ve ark., ile Akgün ve ark.,'nın çalışmalarında, CPP-ACP ve CPP-ACPF'in remineralizasyon etkinliğinin anlamlı olduğu belirtilmiş, bu çalışmada ise CPP-ACP'nin mine mikrosertlik değerlerini yükselttiği görölse de bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların, seçilen diş örnekleri ve kullanılan yöntem farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu tez çalışmasında Yılmaz ve ark.'nın çalışmasını destekler nitelikte lazerle kombine kullanılan ajanların remineralizasyona katkısı değerlendirildiğinde, mikrosertlik değerleri tek başına kullanımlarına göre artmış olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır. Anlamlı bir düzeyde olmasa da lazerle kombine edildiğinde her ajan için remineralizasyon yüzdesinin R.O.C.S.

Remineralizasyon Jel haricinde arttığı ve bu artışın ajanların tek başına kullanımlarına göre daha fazla olduğu görülmüştür. R.O.C.S. Remineralizasyon Jel ajanının tek başına kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da lazerle birlikte kullanıldığındaki artıştan daha yüksek bir artış yüzdesine sahip olduğu görülmüştür. Erbiyum lazerlerin mine üzerindeki etkisine yönelik bir hipotezde ışınlama sırasında minenin organik matriksinin kısmi ayrışmasının prizmalar arasındaki boşlukların tıkanmasına yol açabileceğinden bahsedilmiştir. Bu prizmatik boşlukların tıkanmasıyla minedeki demineralizasyonun durdurulabileceği belirtilmiştir [128]. **Bu hipoteze göre lazer kullanımı sonucu minedeki prizmatik boşlukların tıkanmasıyla, sonrasında uygulanan R.O.C.S. Remineralizasyon Jel'in bu boşluklara nüfuz etmesinin engellenmiş olabileceği düşünülmektedir.**

Subramaniam ve ark., (2014)'nın Er, Cr:YSGG lazer (2780nm) ve CPP-ACP'nin süt dişlerinde yüzey mikrosertliğine etkisini inceledikleri çalışmada bu iki remineralizasyon ajanını tek başlarına ve birlikte kullanacak şekilde 5 günlük pH siklusu içeren bir deney düzenlemişlerdir. Deneyin ilk günü 20 sn. boyunca 4W güçle uyguladıkları lazer sonrasında 5 gün boyunca her gün aynı saatte 30 dk. boyunca CPP-ACP uygulaması yaptıklarını belirtmişlerdir. Çalışma sonucunda lazerle kombine CPP-ACP kullanımının tek başına lazer kullanımından mikrosertliğe daha fazla katkısı olduğunu bildirmişlerdir [196].

Bu tez çalışmasında, CPP-ACP'nin demineralize minede tek başına kullanımının mikrosertlik değerlerini yükseltse bile anlamlı bir sonuç oluşturmadığı ancak lazer ile kombine kullanımlarının mikrosertlik değerlerini anlamlı derecede arttırarak hem pozitif hem de negatif kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmada Subramaniam ve ark., 'nın yaptıkları çalışmanın aksine remineralizasyon ajanlarının lazerle kombine kullanımlarının tek başlarına kullanımlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür. Subramaniam ve ark., 'nın, bu çalışmada kullanılan 16 kat daha güçlü parametrede lazer uygulaması yapmış olmaları ve CPP-ACP'nin uygulama süresinin çok daha uzun olması farklı sonuçlarla ilişkilendirilebilir.

Moslemi ve ark., (2009)'nın Er, Cr: YSGG (2780nm) lazer ve florür uygulamalarının çekilmiş insan premolar dişlerindeki mine üzerinde asit direncine etkilerini inceledikleri çalışmada lazer ve asidüle fosfat florür (%1,23 APF)'ün tek başlarına ve birlikte kullanımları değerlendirilecek şekilde 10 gün süren bir deney düzenlenmiş ve sonuçlar atomik absorpsiyon spektrometresiyle değerlendirilmiştir. Lazer kullanımında soğutma amaçlı su/hava oranının 0/11 olarak belirlendiği çalışmanın sonucunda ajanların tek başına kullanımlarına göre lazerle kombine olarak kullanımlarda mine demineralizasyonunun daha az olduğunu tespit etmişlerdir [197].

Bu tez çalışmasında, Moslemi ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın aksine lazerle kombine edilerek kullanılan remineralizasyon ajanlarının tek başlarına kullanımları ile kıyasta istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görülse de mikrosertlik değerleri R.O.C.S. Mineral Jel hariç diğerlerinde iki ile dört kat artmıştır. Moslemi ve arkadaşlarının remineralizasyon ajanlarının lazerle kombine kullanımı ile anlamlı etkiler saptaması, çalışmalarında insan kalıcı dişleri kullanması ve düzenledikleri deney biçiminin sağlam minenin asitlere karşı direncinin incelenmesi şeklinde olmasıyla ortamdaki inorganik yapının daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. İnsan kalıcı dişlerinin lazer için kristalografik değişiklikler sağlayan inorganik yapısının daha fazla olmasının [189] avantajı ve lazerin sağlam mineye uygulanarak daha fazla inorganik yapıya nüfuz etmesi lazerin kombine kullanımda daha avantajlı olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Ana ve ark., (2012)'nin Er, Cr: YSGG (2780nm) lazer ve profesyonel florür uygulamalarının (APF) mine demineralizasyonuna etkisini inceledikleri çalışmada insan dişleri kullanılmış ve Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerin farklı parametrelerinin (2.8, 5.6, 8.5 J/cm²) etkileri değerlendirilmiştir. 8.5 J/cm²'de lazer ve APF tedavisinin, mine demineralizasyonunu istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalttığını bildirmişlerdir. Ancak bu tedavilerin kombinasyonunun, tek başlarına kullanımlarından daha etkili olmadığını da eklemişlerdir. APF jel tedavi grubuna kıyasla lazer gruplarında daha yüksek konsantrasyonda CaF₂ benzeri materyal bulunduğunu bildirmişlerdir. Bulgular

sonucunda, APF'den bağımsız olarak $8,5 \text{ J/cm}^2$ 'de lazer tedavisinin sertlik kaybını azaltabildiğini belirtmişlerdir. Ayrıca lazer tedavisinin diş minesinde CaF_2 oluşumunu ve tutulmasını da arttırdığını eklemişlerdir [198]. Bu çalışmada da lazerin tek başına kullanımı sadece negatif kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark gösterse de en yüksek ortanca değerine lazer grubu sahiptir. Deneyde kullanılmış olan Er, Cr: YSGG lazerin (2780 nm , $0,25 \text{ W}$, $4,48 \text{ J/cm}^2$) demineralize mine üzerinde mikrosertlik kaybını önemli derecede geri kazandırdığı söylenebilir.

Azevedo ve ark., (2012)'nın Nd:YAG (1064nm) lazerle florürün kombine kullanımlarının süt dişlerinin mine demineralizasyonuna karşı koruyucu etkilerinin incelendiği çalışmada %1.23 APF, %5 florür vernik ve bunların lazerle kombine etkileri kesitsel mikrosertlik testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Lezyon derinliğinin tüm gruplarda kontrol grubundan daha az olduğu belirtilse de lazerin kombine kullanımının florürün tek başına kullanımından daha etkili olmadığı önemle belirtilmiştir [199].

Molaasadollah ve ark., (2017)'nin Er, Cr: YSGG (2780nm) lazer ve florür jelin kombine kullanımlarının beyaz nokta lezyonuna sahip süt dişlerinde remineralizasyon etkilerini inceledikleri in vitro çalışmada %1.23 APF ve $0,5\text{W}$ güçte %60 su-%40 hava soğutmasında Er, Cr: YSGG lazer (2780nm) kullanılmış ve örnekler 10 gün süreyle yapay tükürükte bekletilmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre Er, Cr: YSGG (2780nm) lazerle beraber %1,23 APF jelin kullanımının, beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonunu arttırmada tek başına florür jel uygulamasından önemli ölçüde farklı olmadığını bildirmişlerdir [14].

Bu tez çalışmasında Ana ve ark., Azevedo ve ark. ve Molasadollah ve ark.'nın çalışmalarını destekler nitelikte tek başına lazer uygulamasının mine remineralizasyonunda etkili olduğu fakat lazer uygulamasının diğer ajanlarla kombine kullanımlarında mine mikrosertliğine pozitif katkısının olduğu görülse de bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulgulanmıştır. Remineralizasyon çalışmalarında, kurgular birbirlerinden farklılık göstermekte olup ajanlar sağlam mine üzerinde uygulanıp sonrasında demineralizasyona direnç incelendiği gibi

demineralize mine örnekleri üzerinde remineralizasyon etkinliğini değerlendiren çalışmalar da bulunmakta olup sayıları oldukça azdır. Bu çalışmada, materyallerin demineralize mine üzerindeki etkinliklerinin incelenmesi ve lazerin tek başına ya da diğer ajanlarla kombine kullanımının olumlu etkilerinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Eymirli ve ark., (2019)'nın Er, Cr: YSGG lazer (2780nm), florür ve CPP-ACP'nin süt dişlerinde aside karşı direncine etkilerini inceledikleri çalışmada NaF jel (9050ppm), APF jel (12300ppm), florür vernik (22600ppm) ve CPP-ACP'nin tek başlarına ve lazerle kombine kullanımları değerlendirilmiş ve 7 günlük bir pH siklusu içeren deney düzenlenmiştir. Örneklerin mikrosertlik değerlerinin ve SEM görüntülerinin değerlendirildiği çalışma sonucunda lazerin tek başına ve florür vernikle birlikte kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı olduğu belirtilmiştir. Lazerin diğer ajanlarla birlikte kullanımında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilirken NaF jel, CPP-ACP ve lazerin tek başlarına, lazerle birlikte kullanılan florür verniğe kıyasla süt dişlerini asit ataklarına karşı korumada yetersiz kalabileceği sonucuna varmışlardır [11].

Bu tez çalışmasının sonuçları Eymirli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçlarıyla kısmen benzemektedir. Eymirli ve arkadaşlarının çalışmasında bu çalışmada olduğu gibi tek başına lazer kullanımında etkili bir mikrosertlik artışı görülmekle beraber florür vernikle birlikte lazer kullanımı hariç diğer ajanların kombine kullanımlarında anlamlı bir artıştan bahsedilmemiştir ve lazer dahil tüm ajanların (NaF jel, CPP-ACP) tek başına kullanımlarının florür vernik ve lazer kombine kullanımına göre anlamlı etkiler oluşturmadığı bildirilmiştir. Florür vernikle birlikte lazer kullanımının etkili olması ise dental verniğin yüksek konsantrasyonda florür içeren bir ajan olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada, macun formundaki remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesi düşünüldüğü için pozitif kontrol grubu olarak florürlü diş macunu seçilmiştir. Deney düzeneğinin oluşturulması, gerekli pH döngüsünün uygulanabilmesi için rehber alınan çalışmalar, macun çalışmaları olduğu için dental vernik gibi farklı uygulama prosedürüne sahip olan ürünün

çalışmaya dahil edilmesi düşünülmemiştir. Çalışma sonucunda, florürlü macunun tek başına kullanımı mikrosertlik değerleri üzerinde etkili bir artışa neden olmasa da florürlü diş macununun lazer ile birlikte kullanımı, değerleri yaklaşık dört kat arttırmıştır. Çalışma sonuçlarındaki farklılığın bir diğer nedeninin ise, Eymirli ve ark.'nın süt dişi örneklerinde çalışması ve materyalleri sağlam mineye uygulayarak asit direncini değerlendirmeleri ve pozitif kontrol grubu olarak florür vernik kullanmaları olabileceği düşünülmektedir.

Lenzi ve ark. (2015)'nin topikal florür tedavilerinin erken çürük lezyonlarına etkisiyle ilgili yapılan çalışmaları derledikleri ve tekrar analiz ettikleri sistematik derlemede profesyonel topikal florür uygulamalarının süt ve daimî dişlenme döneminde yeni başlayan çürük lezyonlarının tersine çevrilmesinde etkili bir tedavi olduklarını fakat florür vernik ve jel uygulamaları ile ilgili protokolün henüz tam oluşturulmadığından bahsetmişlerdir [200]. Jeller veya verniklerin tedavi amaçlı kullanıldığında, bazı yazarların 4 ila 8 haftalık veya iki haftada bir seanslar [201] hatta günlük uygulamalar önerdiklerini bildirmişlerdir [202]. Profesyonel topikal florür uygulamasının, aktif çürük ilerlemesine sahip diş yapısından kalsiyum ve fosfat kaybı yaşanarak çözünen hidroksiapatit yerine floroapatit formu oluşmasına destek vererek remineralizasyonu artırdığı vurgulanmıştır. Topikal florürün remineralize etme kabiliyetinin in vitro ve in situ çalışmalarla doğrulandığını fakat gerçek etkinliği hakkında sınırlı klinik kanıt olduğunu önemle bildirmişlerdir. Ayrıca, yeni başlayan çürük lezyonlarının remineralizasyonuna yönelik rejimlerin ve ajanların karşılaştırılmasının, klinik kanıta dayalı karar verme için daha faydalı bilgiler sağlayabileceğinden bahsetmişlerdir. Analiz ettikleri çalışmalarda hem haftalık aralıklarla 4 uygulama [203] hem de üç aylık aralıklarla 3 uygulamanın [204] daimî dişlenmede aktif mine çürük lezyonlarının geri döndürülmesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Öte yandan, süt dişlerine 4 ay boyunca 2 kez florür vernik uygulamasının %81,2 lezyon inaktivasyonuna yol açarken, uygulama yapılmayan kontrol grubunda 9 aylık takipte sadece %37,8 oranında inaktivasyon gözlemlendiğini [205] fakat bu verilere ilişkin çalışmaların yeterli kanıt düzeyine ulaşamadığını bildirmişlerdir. Biyofilm kontrolünün, mine yüzeyinin mekanik aşınmasını desteklediği [206, 207] ve klinik olarak beyaz nokta lezyonlarının görünümünde pürüzlü ve opak

görüntüden parlak ve pürüzsüz bir görünüme yol açtığı için mine çürük lezyonlarını durdurmanın etkili bir yolu olduğunu vurgulamışlardır [208]. Bu nedenle lezyonların gerilemesinin, minenin mineral kaybının onarımından (remineralizasyon) değil, esas olarak yüzey aşınmasının sonucu olabileceğine değinmişlerdir. Aktif lezyonların varlığının, florürlü diş macunu veya florürlü su (yüksek frekans ve düşük konsantrasyon) kullanımı sonucu oluşan florür rezervuarının demineralizasyon-remineralizasyon sürecini olumlu yönde etkilemek için yeterli olmadığını gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu anlamda, vernik ve jel gibi profesyonel topikal uygulamalar yoluyla florürün düşük frekans ve yüksek konsantrasyonla ilişkilendirilmesi gerektiğini önermişlerdir [200]. Klinik uygulamada florür verniğinin terapötik kullanımı için standart bir protokol (uygulama sayısı ve aralığı) belirlemek için daha fazla klinik deney yapılmasının teşvik edilmesi gerektiğini ancak klinik pratikte biyofilm kontrolü ile ilişkili başlangıç lezyonlarının tedavisi için haftalık aralıklarla 4 uygulamaya dayalı protokol uygulamasının daha yeterli görüldüğünü belirtmişlerdir [200].

Fernanda ve ark., (2019)'nın yayınladıkları meta-analizde okul öncesi çocuklarda dentin çürüklerinin azaltılmasında ve çürüğe bağlı tedavi ihtiyacının azaltılmasında florür verniğin etkileri değerlendirilmiş ve florür vernik kullanılarak yapılan klinik çalışmaların sistematik derlemesi yapılmıştır [209]. İncelenen çalışmalardaki tahmin aralıkları göz önüne alındığında tahminlerin hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve florür verniğin okul öncesi çocuklarda mütevazı ve belirsiz bir anti-karyojenik etki gösterdiği sonucuna varıldığı belirtilmiştir. Florür verniğin diş hekimliği hizmetleri tarafından benimsenmesi veya terk edilmesi gerekip gerekmediğini değerlendirmek için maliyet-etkililik analizlerine ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca diş çürüklerinin ve yaşla birlikte çürüklerin artmasının nedeninin florür maruziyetinin olmaması değil, şekere aşırı maruz kalma olduğunu ve florürün, şeker alımı yüksek düzeyde olduğunda çürükleri durdurmadığını ve şekere maruziyetin azaltılması gerektiği sonucuna varmışlardır. Cila yoluyla profesyonelce uygulanan florür maruziyetinin arttırılmasının çocuklarda yeni çürük geliştirme riski açısından neredeyse hiçbir fark yaratmadığını önemle vurgulamışlardır [209].

Bu tez çalışmasında pozitif kontrol grubu olarak florür içeren diş macunu uygulaması yapılmış olup, florürlü diş macunu uygulaması sonucunda örneklerin yalnızca distile suda bekletildiği negatif kontrol grubuna göre mikrosertlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış görüldüğü kaydedilmiştir. İstatistiksel olarak fark yaratacak derecede artış görülmemesinin nedeni olarak vernik ve jel formlarına göre düşük konsantrasyonda kullanılan florür içerikli diş macununun 8 günlük bir sürede etkili remineralizasyon yeteneği gösterememesi ve Lenzi ve ark.’nın yaptıkları sistematik derlemede bahsedilen “aktif lezyonların varlığının, florürlü diş macunu veya florürlü su (yüksek frekans ve düşük konsantrasyon) kullanımı sonucu oluşan florür rezervuarının demineralizasyon-remineralizasyon sürecini olumlu yönde etkilemek için yeterli olmadığı” görüşü ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, Lenzi ve ark., vernik ve jel gibi profesyonel topikal uygulamalar yoluyla florürün düşük frekans ve yüksek konsantrasyonla ilişkilendirilmesi gerektiğini önermişlerdir [200]. Bu görüşün aksine Fernanda ve ark.’nın yaptıkları meta-analize göre ise diş çürüklerinin artışının florür maruziyetinin azlığından ziyade şeker alımının fazla olmasına bağlı olduğu ve derledikleri çalışmaların da gösterdiği üzere yüksek konsantrasyonlu florür verniklerin yeni çürüklerin gelişmesi riski açısından anlamlı farklar yaratmadığı da belirtilmiştir [209].

Xueling Ma ve ark. (2019)’nın CPP-ACP’nin erken çürük lezyonuna sahip hastalar üzerinde biyolojik iyileştirme etkinliğini klinikte ve yapay demineralize modellerde in vitro olarak kapsamlı şekilde değerlendirmeyi amaçladıkları meta-analize göre başlangıç çürüğü bulunan mine dokusunda minimal invaziv tekniğin kullanımının doğal diş görünümünü geri kazandırmakla kalmayıp mine remineralizasyonunu da teşvik ettiği bildirilmektedir [210]. Geleneksel operatif tedavi yerine alternatif olarak kullanılan bu tekniğin temel olarak mikroabrazyon ve mine remineralizasyonunun kombine yaklaşımı olarak kabul edildiği öne sürülmüştür [211]. Florür kullanımında çeşitli soru işaretleri bulunmasına rağmen uzun süredir erken çürük lezyonları için invaziv olmayan tedavi olarak florür tedavileri rağbet görmektedir. Florürün geçirgenliğinin düşük olması opak beyazımsı görüntünün ortadan kaldırılmasına izin vermemekte ve bu nedenle estetikten ödün verilmektedir [212]. Ayrıca florürün

uygunsuz kullanımıyla biyotoksiste, florozis gibi olumsuz etkiler söz konusu olabilmektedir [202]. Sütten türetilen bir nanokompleks olan CPP-ACP, yüksek güvenlik düzeyinde olup laboratuvar deneylerinde ve insanlarda in-situ deneylerde antikaryojenik potansiyel göstermiştir [90, 213, 214]. Sonuç olarak CPP-ACP'nin diş sert dokusunu maksimum düzeyde koruma ve hastalar tarafından oldukça kabul görme avantajlarına sahip olduğu öne sürülmektedir [210]. CPP-ACP ile gerçekleştirilen minimal invaziv tedavilerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu meta-analizde, in vitro çalışmalarda yüzey mikrosertliği kullanımı da değerlendirilmiş ve yüzey mikrosertliği testinin demineralizasyon ve remineralizasyon çalışmalarında nispeten basit, hızlı ve tahribatsız yaklaşım sunduğu belirtilmiştir [132]. CPP-ACP uygulamaları sonrasında mine remineralizasyonu ile ortalama yüzey mikrosertlik değerlerinin Vickers veya Knoop uçlarından bağımsız olarak kontrol gruplarının sertlik değerlerine kıyasla önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir. Bu sonuç ise ACP'nin mine yüzeyine yerleşmesinden sonra serbest kalsiyum ve fosfat iyonlarının tamponlanmasına ve böylece diş sert dokusundaki minerallere göre aşırı doygunluk durumunun korunmasına yardımcı olunmasına, minedeki demineralizasyonun baskılanmasına ve remineralizasyonun teşvik edilmesine atfedilmiştir [93, 215]. Yapılan çalışmanın sınırlamalarına da değindikleri analizde, klinik çalışmaların getirilerinden eksik kalan in vitro yöntemlerin bazı limitasyonlarından da bahsedilmiştir. Tükürük enzimleri, proteinler, pelikül, diş plağı ve ek olarak florür kaynaklarının ağız içindeki demineralizasyon ve remineralizasyon döngüleri üzerindeki etkilerinin eksik kalabileceği belirtilmiştir [216]. Fakat bir diğer bakış açısıyla bakıldığında in vitro çalışmalar için bu sayılan faktörlerin standardizasyonunun kontrollü bir şekilde sağlanabilmesinin, sonuçlar açısından daha istikrarlı da olabileceği bildirilmiştir [210]. Olumlu estetik etkileriyle tercih edilen CPP-ACP'nin remineralizasyonu teşviği açısından kullanımı her ne kadar önerilse de sıfır riskli ve mutlak güvenli olduğu söylenmemiştir. Alerjik reaksiyon kaynaklı hasta ölümlerinin rapor edildiğinden bahsedilmiş ve uygulama öncesi anamnez alımının önemine dikkat çekilmiştir. CPP-ACP'nin florüre kıyasla avantajları göz önüne alındığında CPP-ACP ve florür kıyaslamalarına ek olarak kombine tedavilerin kıyaslamalarının da kaçınılmaz olduğu önemle vurgulanmıştır [210].

Bu tez çalışmasının bulgularından hareketle demineralize mineye uygulanan CPP-ACP'nin mine mikrosertliğine pozitif katkısının olduğu fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. CPP-ACP kullanılan gruptaki mine mikrosertliği artışının florürlü diş macunu kullanılan gruptaki artışa göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile yüksek olması dikkat çekicidir. CPP-ACP'nin anlamlı biçimde farklılık gösterdiği sonuçlar Xueling Ma ve ark.'nın meta-analizlerinde bahsettikleri gibi in vitro çalışmalardaki limitasyonlar, deneyde kullanılmak üzere seçilen diş örnekleri ve deney düzenindeki farklılıklarla ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada, CPP-ACP'nin ortanca değerlerinin florürlü diş macunu değerlerinden daha yüksek olmasından yola çıkarak demineralize minede ACP tutulumunun ve lezyon gövdesi içine geçişin CaF_2 'den daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Lazer ile kombine kullanımları da her iki ajanın etkinliğini arttırmış hatta CPP-ACP'nin hem negatif hem de pozitif kontrol grubundan anlamlı farkla ayrışmasını sağlamıştır. Lazerin demineralize mine kristallerinde meydana getirdiği değişimin remineralizasyon sağlayan elementlerin lezyon gövdesine geçişi ve tutunma konusuna katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu sonucun, SEM-EDX gibi ileri analiz yöntemleri ile desteklenmesi sonuçların netlik kazanması açısından önemlidir.

Kılıç ve ark., (2021)'nin farklı remineralizasyon ajanlarının başlangıç çürüklerine etkilerini SEM-EDX ile inceledikleri çalışmada; daimî dişler üzerinde oluşturulan yapay çürük lezyonlarının, CPP-ACP ve %5 NaF (22600ppm) içerikli florür vernik (GC MI Varnish), CPP-ACP içerikli macun (GC Tooth Mousse), NaF (1450ppm) ve hidroksiapatit içerikli macun (Remin Pro) ve R.O.C.S. Remineralizasyon Jel kullanılarak, 21 günlük pH siklusu sonucu remineralizasyon düzeylerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu olarak yapay tükürük kullanılan çalışmanın sonucunda SEM-EDX ile Ca/P oranları değerlendirilmiş ve CPP-ACP ile CPP-ACPF ajanlarının başlangıç lezyonlarına etkilerinin anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte Remin Pro ve R.O.C.S. Remineralizasyon Jel ajanlarının Ca/P oranlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı bildirilmiştir [217].

Bu tez çalışmasında, materyaller 8 günlük deney süresince günde iki kez uygulanmış ve Kılıç ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde CPP-ACP ajanının remineralizasyon etkisinde anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Bu çalışmada, 8 günlük deney süresi uygulamasının materyallerin etkinliklerinin gösterebilmesi için kısıtlı kaldığı düşünülmekte olup Kılıç ve ark., 21 günlük uygulama yapmış olmalarına rağmen etkili sonuç alamadıklarını bildirmişlerdir. R.O.C.S Remineralizasyon Jel'in başlangıç lezyonuna olan pozitif katkısı ise bu tez çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir.

Amaechi ve ark., (2013)'nın yapay çürük lezyonlarında teobrominin remineralizasyon etkisini değerlendirdikleri çalışmada teobromin içerikli diş macunları ve standart sodyum florürlü diş macunları SEM-EDX, transvers mikroradyografi ve mikrosertlik testleri kullanılarak karşılaştırılmış ve apatit oluşturan bir ortamdaki teobrominin, yerleşik bir in vitro çürük döngüsü modeli kullanılarak belirlendiği üzere ortamın remineralizasyon potansiyelini artırabileceğini ve ticari diş macunlarında florür katkı maddelerine uygun bir alternatif olabileceğini göstermişlerdir. Bu modelde, florür molalitesinden 71 kat daha az seviyedeki teobromin molalitesinin, mine lezyonları üzerinde florürüne benzer bir remineralizasyon etkisine sahip olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte hem ağız hijyeni hem de çürük önleyici ürünlerde teobrominin faydasından yararlanmak için daha fazla klinik çalışmaya açık bir ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır [100].

Premnath ve ark., (2019)'ı, teobrominin mine remineralizasyonuna etkisini inceledikleri çalışmada insan premolar dişlerini kullanarak 7 günlük pH döngüsü içeren bir deney düzenlemiş ve teobromin içerikli, %0.21 NaF+f-TCP içerikli ve 1450 ppm florür içerikli 3 farklı diş macununu karşılaştırmışlardır. Konfokal Lazer Tarayıcı Mikroskop (CLSM) ile lezyon derinliklerinin karşılaştırıldığı sonuçlar değerlendirildiğinde teobromin içerikli diş macununun mine lezyonlarının remineralize edilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, teobromin içerikli diş macununun, NaF + f-TCP ve amin florür içeren diş macunlarına kıyasla daha az remineralizasyon potansiyeli gösterdiği de vurgulanmıştır [218].

Kargül ve ark., (2012)'nin teobrominin mine yüzeyine etkilerini inceledikleri çalışmada insan üçüncü molar dişler kullanılmış ve teobrominin iki farklı konsantrasyonu (100 mg/l – 200 mg/l) uygulanarak SEM analizi ve mikrosertlik testleri yapılmıştır. SEM görüntülerinin analizi sonucunda teobromin uygulanan yüzeylerin uygulama yapılmayan yüzeylere göre önemli farklılıklar barındırdığı ve 200 mg/l konsantrasyonda uygulanan teobrominin daha büyük mine globüllerinin oluşumunu sağladığı belirtilmiştir. Mikrosertlik değerlerine göre de teobromin uygulamasıyla mine yüzeyinde tutarlı ve dikkate değer bir koruma sağlandığı bildirilmiştir [219].

Golfeshan ve ark., (2021)'nin doğal içerikli diş macunlarının mine sertliğine etkilerini insan premolar dişleri kullanarak inceledikleri çalışmada teobromin ve kafein içerikli diş macunları florür içerikli diş macunlarıyla kıyaslanmış ve 7 günlük pH siklusu içeren bir deney düzenlenerek mikrosertlik testleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda teobromin içerikli diş macununun florür içerikli diş macunuyla benzer derecelerde remineralizasyon etkisine sahip olduğu ve kafein içerikli diş macununun herhangi bir remineralizasyon etkisi göstermediği bildirilmiştir [220].

Farooq ve ark., (2021)'nin teobromin ve florürlü biyoaktif cam içerikli diş macunu hazırlayarak mine yüzeyine etkisini inceledikleri çalışmada piyasada satılan teobromin içerikli ve biyoaktif cam içerikli diş macunlarıyla %0,2 teobromin ve laboratuvar ortamında ürettikleri florürlenmiş biyoaktif cam ekledikleri diş macunlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda ürettikleri %0,2 teobromin ve florürlenmiş biyoaktif cam içerikli diş macununun en yüksek mikrosertlik değerine sahip olduğunu belirtmişler ve piyasada kullanılan teobromin içerikli diş macununun mine mikrosertlik değerlerinde herhangi bir artışa yol açmadığını bildirmişlerdir [221].

Lippert ve ark. (2017)'nin stronsiyum, teobromin ve florürün antikaryojenik etkilerini inceledikleri in vitro çalışmada pH siklusu modeli düzenlenerek çürük oluşum sürecinin mekanik özellikleri araştırılmış ve potansiyel anti-karyojenik materyallerin etkileri değerlendirilmiştir. Teobrominin, in vitro çalışmalarda remineralizasyonu

etkilemeden apatitlerin kristalinitesini arttırdığı gösterilmiş, ancak etki şekli hakkında henüz bir hipotez sağlanmadığı belirtilmiştir. Yayınladıkları çalışmada teobromin ve stronsiyumun lezyon remineralizasyonu veya floridasyonu üzerinde hiçbir katkı veya sinerjistik etkisinin gözlenmediğini belirtmişlerdir. Her iki ajanın da apatit kristalinitesini artırmak için önerildiği göz önüne alındığında, lezyon remineralizasyonu üzerinde hiçbir etkinin gözlemlenmemesinin şaşırtıcı olduğunu belirtmişlerdir. Her ajan veya ajan kombinasyonunun klinik koşullar altında test edilemediğinden laboratuvar çalışmalarının yararlı tarama araçları olduğunu, bununla birlikte, in vitro araştırmanın sınırlamaları olduğunu dile getirmişler ve çürük sürecine dahil olan çok sayıda faktör olsa da [22], laboratuvar modellerine yalnızca çok azının dahil edilebildiğini belirtmişlerdir. Stronsiyum, teobromin ve florürün oral biyofilmler üzerindeki etkileri ve hem mine hem de dentinin demineralizasyonunu önleme yeteneklerinin daha fazla araştırmaya değer olduğunu vurgulamışlardır [222].

Bu tez çalışmasında teobromin içerikli diş macunu kullanımı sonucunda negatif kontrol grubuna göre mine mikrosertlik değerlerinde azalma meydana geldiği görülmüştür. Bu durumun nedenleri düşünüldüğünde teobrominin Lippert ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bahsettikleri üzere in vitro çalışmalarda mine remineralizasyonuna etki göstermeden apatit kristal büyüklüğünü artırma olasılığının [222] ve teobrominin iddia edilen remineralizasyon yeteneğinin anti-mikrobiyal etkilerle ortamdaki bakterileri ekarte ederek etki göstermesinin [223] rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın 8 günlük süresi boyunca teobrominin olası remineralizasyon etkisinin pH siklusundaki demineralizasyon etkisine üstün gelemediği düşünülmektedir. Farooq ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da tek başına teobromin içerikli diş macunu kullanımının mine mikrosertliğine pozitif bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir [221]. Kargül ve ark.'nın yaptıkları çalışmada piyasada kullanılan macun formundaki teobromin içerikli diş macunu yerine daha yüksek konsantrasyondaki teobromin ekstraktının kullanılmış olması farklı sonuçlarla ilişkilendirilebilir [219]. Premnath ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise teobrominli diş macununun pozitif etki göstermesine rağmen florürden daha fazla bir etki göstermediği de belirtilmiştir. Bu tez çalışmasında da teobromin içerikli diş macunu tek başına ve lazerle birlikte

kombine kullanımları durumunda da negatif kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermemiştir. Bunların yanında Amaechi ve ark. [100] ve Golfeshan ve ark. [220]'nın yaptıkları çalışmalarda teobrominin florürle kıyaslanabilecek kadar etkili bir remineralizasyon ajanı olabileceğinden bahsedilmiş olup, bu sonucun deney düzeneği için seçilen diş örnekleri ve in vitro deney koşullarındaki farklılıklarla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

Florür içermeyen alternatif remineralizasyon ajanlarından teobromin içeren diş macununun (Theodent.ABD), kalsiyum-fosfat bileşiklerinin (CPP-ACP, Japonya), Ca, P, Mg bileşikleri içeren Remineralizasyon Jel'in (R.O.C.S.,Rusya) bir pozitif kontrol grubu (florürlü diş macunu)(Colgate,ABD) ve bir negatif kontrol grubu (distile su) dahil olmak üzere, Er, Cr: YSGG lazerin (2780nm) tek başına kullanımı ve diğer ajanlarla birlikte kullanılmasıyla sıgır dişleri üzerindeki mine başlangıç çürüklerine etkilerinin değerlendirildiği bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Bu tez çalışmasında kullanılan teobromin içerikli diş macununun tek başına kullanıldığı grup hariç olmak üzere tüm ajanların tek başlarına ve lazerle birlikte kullanımları sonucunda negatif kontrol grubuna göre mikrosertlik değerlerinde artış gösterdiği belirlenmiştir.
2. Bu gruplardan sadece florür içerikli diş macunu, CPP-ACP ve lazerle birlikte teobromin içerikli diş macunu kullanılanlarda, mikrosertlik değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.
3. Mine mikrosertlik değerlerindeki en fazla artışın Er, Cr: YSGG (2780nm) lazer kullanılan grupta olduğu görülmüştür. Mine başlangıç çürüklerine sahip dişlerde tek başına bu lazerin kullanımının remineralizasyonu artırabileceği kaydedilmiştir.
4. R.O.C.S. Remineralizasyon Jel kullanımının mine mikrosertlik değerlerinde anlamlı artış gösterdiği, tek başına kullanımda lazerden sonra en yüksek değerlerin elde edildiği ve bu materyalin remineralizasyon yeteneğinin de diğer gruplardan yüksek olduğu ancak bu durumun gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.
5. Teobromin içerikli diş macununun remineralizasyon etkisinin negatif kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür.
6. CPP-ACP içerikli macun, mikrosertlik değerlerinde artış gösterse de bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak lazer ile birlikte kullanımlarının negatif ve pozitif kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede olumlu etkiler gösterdiği saptanmıştır.

7. Materyallerin tek başlarına kullanımlarıyla lazerle birlikte kombine kullanımları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.
8. Tek başına lazer kullanımı ile lazerle birlikte diğer ajanların kullanımının mikrosertlik değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı belirlenmiştir.
9. Örneklerden alınan SEM görüntülerinde, minenin demineralizasyonu ile meydana gelen poröz yapının pH siklusu sonrasında daha düz yüzeylere dönüştüğü ve mine yüzeyindeki boşlukların dolmasıyla remineralizasyon etkisinin izlendiği görülmüş olup bu etkinin özellikle remineralizasyon değeri yüksek olan gruplarda daha belirgin olduğu izlenmiştir.

Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular ışığında, H_0 hipotezlerinden birincisi (“üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin yalnız veya birlikte kullanımlarının negatif kontrol grubundan farkının olmaması”) geçersiz olmuş, ikincisi (“üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin arasında fark olmaması”), üçüncüsü (“üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin beraber kullanımları arasında fark olmaması”) ve dördüncüsü ise (“üç farklı remineralize edici ajanın ve lazerin yalnız veya birlikte kullanımları arasında fark olmaması”) karşılanmıştır.

Başlangıç çürüğü tedavisinde, minimal invaziv yaklaşımın son derece önemli olduğu, tedavinin kapsamlı bir bakış açısıyla yürütülmesi gerektiği bilinmektedir. Tedavide, öncelikle hastanın çürük risk profilinin gerektirdiği yaklaşımlar kendisiyle paylaşılmalı ve ağız hijyen eğitimi, antikaryojenik beslenme planı, tamponlama kapasitesinin artırılması uygulamaları dışında uygun remineralizasyon tedavisi ile desteklenmelidir. Bu çalışmanın bulguları ışığında, Er, Cr: YSGG lazerin (2780nm, 0.25W, 4.48 J/cm², 20 Hz, hava/su soğutması olmaksızın) başlangıç çürüğü tedavisinde kullanılabileceği, R.O.C.S. Remineralizasyon Jeli’nin etkili sonuçlar verdiği, CPP-ACP ve florürlü diş macunu uygulamalarının 8 günlük deney süresi boyunca tek başına yeterli olamayacağı ve etkinliklerini anlamlı kılmak için lazer ile desteklenmesi gerektiği ve teobromin içerikli diş macununun ise remineralizasyonda başarılı olmadığı sonucuna varılmış olup, sonuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gupta, R. and V. Prakash, *CPP-ACP complex as a new adjunctive agent for remineralisation: a review*. Oral Health Prev Dent, 2011. **9**(2): p. 151-65.
2. Nakamoto, T., et al., *Cariogenic effect of caffeine intake during lactation on first molars of newborn rats*. Arch Oral Biol, 1993. **38**(10): p. 919-922.
3. Kunin, A.A., I.A. Belenova, and T.V. Kupets, *Evaluating the effectiveness of structural and metabolic tooth enamel reparation by magnesium-calcium remineralizing complex*, in *Epma j.* 2014, Copyright 2014 Kunin et al; licensee BioMed Central Ltd. p. A122.
4. Fried, D., et al., *Caries inhibition potential of Er:YAG and Er:YSGG laser radiation*. Photonics West '96. Vol. 2672. 1996: SPIE.
5. Burnett, G.W. and J. Zenewitz, *Studies of the composition of teeth. VII. The moisture content of calcified tooth tissues*. J Dent Res, 1958. **37**(4): p. 581-9.
6. Carlstrom, D., J.E. Glas, and B. Angmar, *Studies on the ultrastructure of dental enamel. V. The state of water in human enamel*. J Ultrastruct Res, 1963. **8**: p. 24-9.
7. Holcomb, D.W. and R.A. Young, *Thermal decomposition of human tooth enamel*. Calcif Tissue Int, 1980. **31**(3): p. 189-201.
8. González-Rodríguez, A., et al., *Comparison of effects of diode laser and CO2 laser on human teeth and their usefulness in topical fluoridation*. Lasers Med Sci, 2011. **26**(3): p. 317-24.
9. Nammour, S., et al., *Increase of enamel fluoride retention by low fluence argon laser in vivo*. Lasers in Surgery and Medicine, 2003. **33**(4): p. 260-263.
10. Ulusoy, N.B., A. Akbay Oba, and Z.C. Cehreli, *Effect of Er,Cr:YSGG Laser on the Prevention of Primary and Permanent Teeth Enamel Demineralization: SEM and EDS Evaluation*. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery, 2020. **38**(5): p. 308-315.
11. Serdar-Eymirli, P., et al., *The effect of Er,Cr:YSGG laser, fluoride, and CPP-ACP on caries resistance of primary enamel*. Lasers Med Sci, 2019. **34**(5): p. 881-891.
12. Yilmaz, N., et al., *Effect of the usage of Er,Cr:YSGG laser with and without different remineralization agents on the enamel erosion of primary teeth*. Lasers Med Sci, 2020. **35**(7): p. 1607-1620.
13. Elwardani, G.E., T.A.H. Harhash, and A.A. Zaky, *Effect of Er,Cr:YSGG on Remineralization Using CPP - ACPF (MI - Paste Plus) after Enamel Erosion Caused by Carbonated Soft Drink in Primary Teeth: In-Vitro Study*. Open Access Maced J Med Sci, 2019. **7**(7): p. 1184-1192.
14. Molaasadollah, F., et al., *In Vitro Comparison Of Fluoride Gel Alone and in Combination With Er,Cr:YSGG Laser on Reducing White Spot Lesions in Primary Teeth*. J Lasers Med Sci, 2017. **8**(4): p. 160-165.
15. Qamar, Z., P. Anderson, and R. Hill, *Poly Gamma Glutamic Acid: Effect On Inhibiting Dissolution Of Hydroxyapatite And Enamel* 2012: LAP LAMBERT Academic Publishing. 176.
16. Açı, Y., et al., *Detection of Mature Collagen in Human Dental Enamel*. Calcified Tissue International, 2005. **76**(2): p. 121-126.
17. Barry Berkovitz, G Holland, and B. Moxham, *Oral Anatomy, Histology and Embryology*. 5th ed. 2017: Elsevier.
18. Duck, F.A., *Physical Properties of Tissue: A Comprehensive Reference Book*. 1990, London: Academic Press.

19. Pinkham, J.R., et al., *Değişimin Dinamikleri*, in *Çocuk Diş Hekimliği Bebeklikten Ergenliğe*, Ö. Tulunoğlu and T. Tortop, Editors. 2009, Atlas Kitapçılık: Ankara. p. 204-204.
20. Mathur, V.P. and J.K. Dhillon, *Dental Caries: A Disease Which Needs Attention*. Indian J Pediatr, 2018. **85**(3): p. 202-206.
21. Council on Clinical Affairs. *Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. Reference Manual*. Am Acad Pediatr Dentistry. 2014;**37**:132–9.
22. Selwitz, R.H., A.I. Ismail, and N.B. Pitts, *Dental caries*. Lancet, 2007. **369**(9555): p. 51-59.
23. Özen, B., et al., *Evaluation of Possible Associated Factors for Early Childhood Caries and Severe Early Childhood Caries: A Multicenter Cross-Sectional Survey*. J Clin Pediatr Dent, 2016. **40**(2): p. 118-23.
24. Frencken, J., *Caries Epidemiology and Its Challenges*. Monogr Oral Sci, 2018. **27**: p. 11-23.
25. Benjamin, R.M., *Oral health: the silent epidemic*. Public Health Rep, 2010. **125**(2): p. 158-9.
26. Clark, M.B., et al., *Fluoride Use in Caries Prevention in the Primary Care Setting*. Pediatrics, 2020. **146**(6): p. e2020034637.
27. García-Godoy, F. and M.J. Hicks, *Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization*. J Am Dent Assoc, 2008. **139** Suppl: p. 25s-34s.
28. Ten Cate, J.M., *In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization*. J Dent Res, 1990. **69** Spec No: p. 614-9; discussion 634-6.
29. Buzalaf, M.A.R., et al., *Mechanisms of action of fluoride for caries control*. Monogr Oral Sci, 2011. **22**: p. 97-114.
30. Featherstone, J.D., *Dental caries: a dynamic disease process*. Aust Dent J, 2008. **53**(3): p. 286-91.
31. Bishara, S. and A. Ostby, *White Spot Lesions: Formation, Prevention, and Treatment*. Seminars in Orthodontics, 2008. **14**: p. 174-182.
32. Faran Ali, S.M. and F. Tanwir, *Oral microbial habitat a dynamic entity*. J Oral Biol Craniofac Res, 2012. **2**(3): p. 181-7.
33. Edgar, W.M., *Saliva: its secretion, composition and functions*. Br Dent J, 1992. **172**(8): p. 305-12.
34. Buzalaf, M.A., A.R. Hannas, and M.T. Kato, *Saliva and dental erosion*. J Appl Oral Sci, 2012. **20**(5): p. 493-502.
35. Palaghias, G., *The role of phosphate and carbonic acid-bicarbonate buffers in the corrosion processes of the oral cavity*. Dent Mater, 1985. **1**(4): p. 139-44.
36. Hicks, J., F. Garcia-Godoy, and C. Flaitz, *Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1)*. J Clin Pediatr Dent, 2003. **28**(1): p. 47-52.
37. Pinkham, J.R., et al., *Değişimin Dinamikleri*, in *Çocuk Diş Hekimliği Bebeklikten Ergenliğe*, Ö. Tulunoğlu and T. Tortop, Editors. 2009, Atlas Kitapçılık: Ankara. p. 204.
38. Arends, J. and J. Christoffersen, *Invited Review Article: The Nature of Early Caries Lesions in Enamel*. Journal of Dental Research, 1986. **65**(1): p. 2-11.
39. Savaş, S. and E. Küçükyılmaz, *Diş Hekimliğinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları ve Çürük Önleyici Ajanlar*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2015. **9**(9).
40. Kidd, E.A. and O. Fejerskov, *What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms*. J Dent Res, 2004. **83** Spec No C: p. C35-8.

41. Cengiz, T. and E.Ü.D.H. Fakültesi, *Endodonti: ders kitabı*. 1983: Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları.
42. Pitts, N.B., et al., *Dental caries*. Nature Reviews Disease Primers, 2017. **3**(1): p. 17030.
43. Kleter, G.A., *Discoloration of dental carious lesions (a review)*. Arch Oral Biol, 1998. **43**(8): p. 629-32.
44. Zabokova-Bilbilova, E., et al., *White spot lesions: prevention and management during the orthodontic treatment*. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2014. **35**(2): p. 161-8.
45. Amaechi, B.T., *Remineralization Therapies for Initial Caries Lesions*. Current Oral Health Reports, 2015. **2**(2): p. 95-101.
46. Chu, C.H., D.S. Fung, and E.C. Lo, *Dental caries status of preschool children in Hong Kong*. Br Dent J, 1999. **187**(11): p. 616-20; discussion 605.
47. Chu, C.-H., P.-L. Ho, and E.C.M. Lo, *Oral health status and behaviours of preschool children in Hong Kong*. BMC Public Health, 2012. **12**(1): p. 767.
48. Chu, C.H. and E.C. Lo, *Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review*. Oral Health Prev Dent, 2008. **6**(4): p. 315-21.
49. Rajab, L.D. and M.A. Hamdan, *Early childhood caries and risk factors in Jordan*. Community Dent Health, 2002. **19**(4): p. 224-9.
50. Mei, M.L., et al., *Caries arresting effect of silver diamine fluoride on dentine carious lesion with S. mutans and L. acidophilus dual-species cariogenic biofilm*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013. **18**(6): p. e824-31.
51. Chu, C.H., M.L. Mei, and E.C. Lo, *Use of fluorides in dental caries management*. Gen Dent, 2010. **58**(1): p. 37-43; quiz 44-5, 79-80.
52. Featherstone, J.D., *Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride*. Community Dent Oral Epidemiol, 1999. **27**(1): p. 31-40.
53. Tumba, K.J., et al., *Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document*. Eur Arch Paediatr Dent, 2019. **20**(6): p. 507-516.
54. Burt, B.A., *Prevention policies in the light of the changed distribution of dental caries*. Acta Odontol Scand, 1998. **56**(3): p. 179-86.
55. Mejare, I., *Current Guidance for Fluoride Intake: Is It Appropriate?* Adv Dent Res, 2018. **29**(2): p. 167-176.
56. Walsh, T., et al., *Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **3**(3): p. Cd007868.
57. Rølla, G., B. Ogaard, and A. Cruz Rde, *Clinical effect and mechanism of cariostatic action of fluoride-containing toothpastes: a review*. Int Dent J, 1991. **41**(3): p. 171-4.
58. Ismail, A.I. and R.R. Bandekar, *Fluoride supplements and fluorosis: a meta-analysis*. Community Dent Oral Epidemiol, 1999. **27**(1): p. 48-56.
59. Levy, S.M., M.C. Kiritsy, and J.J. Warren, *Sources of fluoride intake in children*. J Public Health Dent, 1995. **55**(1): p. 39-52.
60. Wong, M.C., et al., *Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. **2010**(1): p. Cd007693.
61. Hong, L., et al., *Fluoride intake levels in relation to fluorosis development in permanent maxillary central incisors and first molars*. Caries Res, 2006. **40**(6): p. 494-500.
62. Marinho, V.C., et al., *Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. **2021**(2).
63. Marinho, V.C., et al., *Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015. **2021**(2).
64. Marinho, V.C., et al., *Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(7): p. Cd002279.

65. Hellwig, E. and A.M. Lennon, *Systemic versus topical fluoride*. Caries Res, 2004. **38**(3): p. 258-62.
66. Arends, J. and J. Christoffersen, *Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries*. J Dent Res, 1990. **69 Spec No**: p. 601-5; discussion 634-6.
67. Featherstone, J.D., et al., *Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration*. J Dent Res, 1990. **69 Spec No**: p. 620-5; discussion 634-6.
68. ten Cate, J.M. and J.D. Featherstone, *Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel*. Crit Rev Oral Biol Med, 1991. **2**(3): p. 283-96.
69. Rølla, G., *On the role of calcium fluoride in the cariostatic mechanism of fluoride*. Acta Odontol Scand, 1988. **46**(6): p. 341-5.
70. Hicks, J., F. Garcia-Godoy, and C. Flaitz, *Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3)*. J Clin Pediatr Dent, 2004. **28**(3): p. 203-14.
71. Silverstone, L.M., M.J. Hicks, and M.J. Featherstone, *Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. II. Surface morphology of sound enamel and carieslike lesions of enamel*. Quintessence Int, 1988. **19**(11): p. 773-85.
72. Øgaard, B., et al., *Action of Fluoride on Initiation of Early Enamel Caries in vivo*. Caries Research, 1986. **20**(3): p. 270-277.
73. Rykke, M., et al., *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 Odontol Scand, 1989. **47**(4): p. 245-51.
74. Bruun, C. and H. Givskov, *Formation of CaF₂ on sound enamel and in caries-like enamel lesions after different forms of fluoride applications in vitro*. Caries Res, 1991. **25**(2): p. 96-100.
75. Hicks, J., F. Garcia-Godoy, and C. Flaitz, *Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2)*. J Clin Pediatr Dent, 2004. **28**(2): p. 119-24.
76. Johnston, N.R. and S.A. Strobel, *Principles of fluoride toxicity and the cellular response: a review*. Arch Toxicol, 2020. **94**(4): p. 1051-1069.
77. Health, U.S.D.o. and F. Human Services Federal Panel on Community Water, *U.S. Public Health Service Recommendation for Fluoride Concentration in Drinking Water for the Prevention of Dental Caries*. Public health reports (Washington, D.C. : 1974), 2015. **130**(4): p. 318-331.
78. Hong, L., et al., *Timing of fluoride intake in relation to development of fluorosis on maxillary central incisors*. Community Dent Oral Epidemiol, 2006. **34**(4): p. 299-309.
79. Bhagavatula, P., et al., *Timing of fluoride intake and dental fluorosis on late-erupting permanent teeth*. Community Dent Oral Epidemiol, 2016. **44**(1): p. 32-45.
80. Fejerskov, O., A. Thylstrup, and M.J. Larsen, *Clinical and structural features and possible pathogenic mechanisms of dental fluorosis*. Scand J Dent Res, 1977. **85**(7): p. 510-34.
81. Kubota, K., et al., *Fluoride induces endoplasmic reticulum stress in ameloblasts responsible for dental enamel formation*. J Biol Chem, 2005. **280**(24): p. 23194-202.
82. Li, Y., et al., *Effects of sodium fluoride on the actin cytoskeleton of murine ameloblasts*. Arch Oral Biol, 2005. **50**(8): p. 681-8.
83. Hassunuma, R.M., et al., *Ultrastructural and immunohistochemical study of the influence of fluoride excess on the development of rat incisor tooth buds*. J Appl Oral Sci, 2007. **15**(4): p. 292-8.

84. Bronckers, A.L., D.M. Lyaruu, and P.K. DenBesten, *The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis*. J Dent Res, 2009. **88**(10): p. 877-93.
85. Cochrane, N.J., et al., *Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride*. Caries Res, 2008. **42**(2): p. 88-97.
86. Reynolds, E.C., *Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence?* Aust Dent J, 2008. **53**(3): p. 268-73.
87. Azarpazhooh, A. and H. Limeback, *Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature*. J Am Dent Assoc, 2008. **139**(7): p. 915-24; quiz 994-5.
88. Cross, K.J., et al., *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): p. 5061-9.
89. Cross, K.J., et al., *Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes*. J Biol Chem, 2005. **280**(15): p. 15362-9.
90. Reynolds, E.C., et al., *Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum*. J Dent Res, 2003. **82**(3): p. 206-11.
91. Shen, P., et al., *Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate*. J Dent Res, 2001. **80**(12): p. 2066-70.
92. Aimutis, W.R., *Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis*. J Nutr, 2004. **134**(4): p. 989s-95s.
93. Reynolds, E.C., et al., *Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat*. J Dent Res, 1995. **74**(6): p. 1272-9.
94. Reynolds, E.C., *Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review*. Spec Care Dentist, 1998. **18**(1): p. 8-16.
95. Craig, W.J. and T.T. Nguyen, *Caffeine and Theobromine Levels in Cocoa and Carob Products*. Journal of Food Science, 1984. **49**(1): p. 302-303.
96. Osawa, K., et al., *Identification of cariostatic substances in the cacao bean husk: their anti-glucosyltransferase and antibacterial activities*. J Dent Res, 2001. **80**(11): p. 2000-4.
97. Ferrazzano, G.F., et al., *Anti-cariogenic effects of polyphenols from plant stimulant beverages (cocoa, coffee, tea)*. Fitoterapia, 2009. **80**(5): p. 255-62.
98. Srikanth, R.K., N.D. Shashikiran, and V.V. Subba Reddy, *Chocolate mouth rinse: Effect on plaque accumulation and mutans streptococci counts when used by children*. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2008. **26**(2): p. 67-70.
99. Venkatesh Babu, N.S., D.K. Vivek, and G. Ambika, *Comparative evaluation of chlorhexidine mouthrinse versus cacao bean husk extract mouthrinse as antimicrobial agents in children*. Eur Arch Paediatr Dent, 2011. **12**(5): p. 245-9.
100. Amaechi, B.T., et al., *Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine*. Caries Res, 2013. **47**(5): p. 399-405.
101. Irawan, M., A. Noerdin, and Y. Eriwati, *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. **884**: p. 012005.
102. Duraisamy, Y., et al., *Evaluation of remineralization potential of theobromine on human enamel surfaces - An in vitro study*. 2017.
103. Amaechi, B.T. and C. van Loveren, *Fluorides and non-fluoride remineralization systems*. Monogr Oral Sci, 2013. **23**: p. 15-26.

104. Kunin, A.A., I.A. Belenova, and T.V. Kupets, *Evaluating the effectiveness of structural and metabolic tooth enamel repair by magnesium-calcium remineralizing complex*. EPMA Journal, 2014. **5**(S1): p. A122-A122.
105. Verma, S.K., et al., *Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice*. National journal of maxillofacial surgery, 2012. **3**(2): p. 124-132.
106. Zezell, D.M., et al., *Nd:YAG laser in caries prevention: a clinical trial*. Lasers Surg Med, 2009. **41**(1): p. 31-5.
107. Wigdor, H., et al., *The effect of lasers on dental hard tissues*. J Am Dent Assoc, 1993. **124**(2): p. 65-70.
108. Sognaes, R.F. and R.H. Stern, *LASER EFFECT ON RESISTANCE OF HUMAN DENTAL ENAMEL TO DEMINERALIZATION IN VITRO*. J South Calif State Dent Assoc, 1965. **33**(8): p. 328-9.
109. McCormack, S.M., et al., *Scanning electron microscope observations of CO₂ laser effects on dental enamel*. J Dent Res, 1995. **74**(10): p. 1702-8.
110. Blankenau, R.J., et al., *In vivo caries-like lesion prevention with argon laser: pilot study*. J Clin Laser Med Surg, 1999. **17**(6): p. 241-3.
111. Hossain, M., et al., *Effects of Er,Cr:YSGG laser irradiation in human enamel and dentin: ablation and morphological studies*. J Clin Laser Med Surg, 1999. **17**(4): p. 155-9.
112. Apel, C., C. Schäfer, and N. Gutknecht, *Demineralization of Er:YAG and Er,Cr:YSGG laser-prepared enamel cavities in vitro*. Caries Res, 2003. **37**(1): p. 34-7.
113. Hossain, M., et al., *Effect of pulsed Nd:YAG laser irradiation on acid demineralization of enamel and dentin*. J Clin Laser Med Surg, 2001. **19**(2): p. 105-8.
114. Bevilacqua, F.M., et al., *Fluoride uptake and acid resistance of enamel irradiated with Er:YAG laser*. Lasers Med Sci, 2008. **23**(2): p. 141-7.
115. Flaitz, C.M., et al., *Argon laser irradiation and acidulated phosphate fluoride treatment in caries-like lesion formation in enamel: an in vitro study*. Pediatr Dent, 1995. **17**(1): p. 31-5.
116. van As, G., *Erbium lasers in dentistry*. Dent Clin North Am, 2004. **48**(4): p. 1017-59, viii.
117. Coluzzi, D.J., *Fundamentals of dental lasers: science and instruments*. Dent Clin North Am, 2004. **48**(4): p. 751-70, v.
118. Hibst, R. and U. Keller, *Experimental studies of the application of the Er:YAG laser on dental hard substances: I. Measurement of the ablation rate*. Lasers Surg Med, 1989. **9**(4): p. 338-44.
119. Al-Maliky, M.A., M. Frentzen, and J. Meister, *Laser-assisted prevention of enamel caries: a 10-year review of the literature*. Lasers Med Sci, 2020. **35**(1): p. 13-30.
120. Fowler, B.O. and S. Kuroda, *Changes in heated and in laser-irradiated human tooth enamel and their probable effects on solubility*. Calcif Tissue Int, 1986. **38**(4): p. 197-208.
121. *Acid Resistance of Lased Human Enamel with Erbium:YAG Laser*. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery, 1991. **9**(3): p. 215-217.
122. de Freitas, P.M., et al., *In vitro evaluation of erbium, chromium:yttrium-scandium-gallium-garnet laser-treated enamel demineralization*. Lasers Med Sci, 2010. **25**(2): p. 165-70.
123. Perhavec, T. and J. Diaci. *Comparison of Heat Deposition of Er:YAG and Er,Cr:YSGG Lasers in Hard Dental Tissues*. 2009.
124. Geraldo-Martins, V.R., C.P. Lepri, and R.G. Palma-Dibb, *Influence of Er,Cr:YSGG laser irradiation on enamel caries prevention*. Lasers in Medical Science, 2013. **28**(1): p. 33-39.
125. Apel, C., et al., *Calcium solubility of dental enamel following sub-ablative Er:YAG and Er:YSGG laser irradiation in vitro*. Lasers Surg Med, 2002. **30**(5): p. 337-41.

126. Ramalho, K.M., et al., *Erbium Lasers for the Prevention of Enamel and Dentin Demineralization: A Literature Review*. Photomed Laser Surg, 2015. **33**(6): p. 301-19.
127. Featherstone, J.D.B. and D. Fried, *Fundamental Interactions of Lasers with Dental Hard Tissues*. Medical Laser Application, 2001. **16**(3): p. 181-194.
128. Hsu, C.Y., et al., *Effects of low-energy CO₂ laser irradiation and the organic matrix on inhibition of enamel demineralization*. J Dent Res, 2000. **79**(9): p. 1725-30.
129. Ying, D., G.K. Chuah, and C.Y. Hsu, *Effect of Er:YAG laser and organic matrix on porosity changes in human enamel*. J Dent, 2004. **32**(1): p. 41-6.
130. Vogel, G.L., et al., *Changes in Lactate and Other Ions in Plaque and Saliva after a Fluoride Rinse and Subsequent Sucrose Administration*. Caries Research, 2002. **36**(1): p. 44-52.
131. Al-Khateeb, S.N., et al., *Does acid etching enhance remineralisation of arrested white spot lesions?* Eur Arch Paediatr Dent, 2014. **15**(6): p. 413-9.
132. Arends, J. and J.J. ten Bosch, *Demineralization and remineralization evaluation techniques*. J Dent Res, 1992. **71 Spec No**: p. 924-8.
133. Wiegand, A., et al., *Fluoride uptake and resistance to further demineralisation of demineralised enamel after application of differently concentrated acidulated sodium fluoride gels*. Clinical Oral Investigations, 2005. **9**(1): p. 52-57.
134. Lussi, A., et al., *A comparison of the erosive potential of different beverages in primary and permanent teeth using an in vitro model*. European Journal of Oral Sciences, 2000. **108**(2): p. 110-114.
135. Barbour, M.E. and J.S. Rees, *The laboratory assessment of enamel erosion: a review*. Journal of Dentistry, 2004. **32**(8): p. 591-602.
136. Gutiérrez-Salazar, M.D.P. and J. Reyes-Gasga, *Microhardness and chemical composition of human tooth*. Materials Research, 2003. **6**(3): p. 367-373.
137. Ten Bosch, J.J. and B. Angmar-Månsson, *A review of quantitative methods for studies of mineral content of intra-oral caries lesions*. J Dent Res, 1991. **70**(1): p. 2-14.
138. Schlueter, N., et al., *Methods for the Measurement and Characterization of Erosion in Enamel and Dentine*. Caries Research, 2011. **45(suppl 1)**(Suppl. 1): p. 13-23.
139. Lee, R.C., et al., *Automated assessment of the remineralization of artificial enamel lesions with polarization-sensitive optical coherence tomography*. Biomedical Optics Express, 2014. **5**(9): p. 2950-2962.
140. Swain, M. and J. Xue, *State of the Art of Micro-CT Applications in Dental Research*. International journal of oral science, 2009. **1**: p. 177-88.
141. Davis, G., A. Evershed, and D. Mills, *Quantitative high contrast X-ray microtomography for dental research*. Journal of dentistry, 2013. **41**.
142. Ketani, Z.K., M.A. KETANI, and Şennur, *Mikroskopların Çalışma Mekanizması ve Çeşitleri*. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/duvetfd>, 2021.
143. Yañez, M.J. and S.E. Barbosa, *Changes in particle area measurements due to SEM accelerating voltage and magnification*. Microsc Res Tech, 2003. **61**(5): p. 463-8.
144. Attin, T., *Methods for assessment of dental erosion*. Monogr Oral Sci, 2006. **20**: p. 152-172.
145. Zhou, W., et al., *Fundamentals of Scanning Electron Microscopy (SEM)*, in *Scanning Microscopy for Nanotechnology: Techniques and Applications*, W. Zhou and Z.L. Wang, Editors. 2007, Springer New York: New York, NY. p. 1-40.
146. Arnold, W.H., et al., *Micromorphological and micronanalytical characterization of stagnating and progressing root caries lesions*. Arch Oral Biol, 2007. **52**(6): p. 591-7.
147. Goldstein, J.I., et al., *Energy Dispersive X-ray Spectrometry: Physical Principles and User-Selected Parameters*, in *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*. 2018, Springer New York: New York, NY. p. 209-234.

148. González-Cabezas, C., et al., *Measurement of Enamel Remineralization Using Microradiography and Confocal Microscopy*. Caries Research, 1998. **32**(5): p. 385-392.
149. Ten Cate, J.M. and S.A. Mundorff-Shrestha, *Working Group Report 1: Laboratory Models for Caries (in Vitro and Animal Models)*. Advances in Dental Research, 1995. **9**(3): p. 332-334.
150. Schemehorn, B.R., et al., *Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients*. J Clin Dent, 1999. **10**(1 Spec No): p. 13-6.
151. Ten Cate, J.M., *In Situ Models, Physico-Chemical Aspects*. Advances in Dental Research, 1994. **8**(2): p. 125-133.
152. Amaechi, B.T. and S.M. Higham, *In vitro remineralisation of eroded enamel lesions by saliva*. Journal of Dentistry, 2001. **29**(5): p. 371-376.
153. Staninec, M., et al., *Caries penetration and cement thickness of three luting agents*. Int J Prosthodont, 1988. **1**(3): p. 259-63.
154. Featherstone, J.D., *Fluoride, remineralization and root caries*. Am J Dent, 1994. **7**(5): p. 271-4.
155. Featherstone, J.D.B., *Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials*. Dental Materials, 1996. **12**(3): p. 194-197.
156. Stookey, G.K., et al., *Animal Caries Models for Evaluating Fluoride Dentifrices*. Advances in Dental Research, 1995. **9**(3): p. 198-207.
157. DeLong, R. and W.H. Douglas, *An artificial oral environment for testing dental materials*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1991. **38**(4): p. 339-345.
158. O'Reilly, M.M. and J.D. Featherstone, *Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: an in vivo study*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1987. **92**(1): p. 33-40.
159. Featherstone, J.D. and B.E. Rodgers, *Effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions*. Caries Res, 1981. **15**(5): p. 377-85.
160. Featherstone, J.D., *The science and practice of caries prevention*. J Am Dent Assoc, 2000. **131**(7): p. 887-99.
161. ten Cate, J.M. and S.A. Mundorff-Shrestha, *Working Group Report 1: Laboratory models for caries (in vitro and animal models)*. Adv Dent Res, 1995. **9**(3): p. 332-4.
162. Argenta, R.M., C.P. Tabchoury, and J.A. Cury, *A modified pH-cycling model to evaluate fluoride effect on enamel demineralization*. Pesqui Odontol Bras, 2003. **17**(3): p. 241-6.
163. Fejerskov, O., et al., *Dental tissue effects of fluoride*. Adv Dent Res, 1994. **8**(1): p. 15-31.
164. Pollard, M.A., *Potential cariogenicity of starches and fruits as assessed by the plaque-sampling method and an intraoral cariogenicity test*. Caries Res, 1995. **29**(1): p. 68-74.
165. Curzon, M.E. and M.A. Pollard, *Integration of methods for determining the acido/cariogenic potential of foods: a comparison of several different methods*. Caries Res, 1996. **30**(2): p. 126-31.
166. White, D.J., *The application of in vitro models to research on demineralization and remineralization of the teeth*. Adv Dent Res, 1995. **9**(3): p. 175-93; discussion 194-7.
167. Tang, G., et al., *Artificial mouth model systems and their contribution to caries research: a review*. J Dent, 2003. **31**(3): p. 161-71.
168. Whittaker, D.K., *Structural variations in the surface zone of human tooth enamel observed by scanning electron microscopy*. Arch Oral Biol, 1982. **27**(5): p. 383-92.
169. Mellberg, J.R., *Hard-tissue substrates for evaluation of cariogenic and anti-cariogenic activity in situ*. J Dent Res, 1992. **71 Spec No**: p. 913-919.
170. Edmunds, D.H., D.K. Whittaker, and R.M. Green, *Suitability of human, bovine, equine, and ovine tooth enamel for studies of artificial bacterial carious lesions*. Caries Res, 1988. **22**(6): p. 327-336.

171. Buzalaf, M.A.R., et al., *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): p. 316-334.
172. Tosun, G., Y. Şener, and A. Şengün, *The Effect of Various Storage Solutions on The Bond Strength of Resin Composite to Enamel*. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 2005. **29**(3): p. 2-6.
173. Ellwood, R., et al., *Clinical use of fluoride*. Dental caries: the disease and its clinical management. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2003: p. 189-222.
174. Moura, J.S., et al., *Influence of storage solution on enamel demineralization submitted to pH cycling*. J Appl Oral Sci, 2004. **12**(3): p. 205-8.
175. ten Cate, J.M. and P.P. Duijsters, *Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions*. Caries Res, 1982. **16**(3): p. 201-10.
176. White, D.J., *Use of synthetic polymer gels for artificial carious lesion preparation*. Caries Res, 1987. **21**(3): p. 228-42.
177. Lynch, R.J., U. Mony, and J.M. ten Cate, *Effect of lesion characteristics and mineralizing solution type on enamel remineralization in vitro*. Caries Res, 2007. **41**(4): p. 257-62.
178. Lynch, R.J. and J.M. Ten Cate, *The effect of lesion characteristics at baseline on subsequent de- and remineralisation behaviour*. Caries Res, 2006. **40**(6): p. 530-5.
179. Moron, B.M., et al., *Different protocols to produce artificial dentine carious lesions in vitro and in situ: hardness and mineral content correlation*. Caries Res, 2013. **47**(2): p. 162-70.
180. Theuns, H.M., et al., *The influence of the composition of demineralizing buffers on the surface layers of artificial carious lesions*. Caries Res, 1984. **18**(6): p. 509-18.
181. Theuns, H.M., et al., *Effect of the pH of buffer solutions on artificial carious lesion formation in human tooth enamel*. Caries Res, 1984. **18**(1): p. 7-11.
182. Theuns, H.M., et al., *Effect of time and degree of saturation of buffer solutions on artificial carious lesion formation in human tooth enamel*. Caries Res, 1983. **17**(6): p. 503-12.
183. Queiroz, C.S., et al., *pH-cycling models to evaluate the effect of low fluoride dentifrice on enamel de- and remineralization*. Braz Dent J, 2008. **19**(1): p. 21-7.
184. Kirkham, J., et al., *Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization*. J Dent Res, 2007. **86**(5): p. 426-30.
185. Arends, J. and J.J. ten Bosch, *Demineralization and remineralization evaluation techniques*. J Dent Res, 1992. **71 Spec No**: p. 924-928.
186. Sakoolnamarka, R., et al., *Morphological study of demineralized dentine after caries removal using two different methods*. Aust Dent J, 2002. **47**(2): p. 116-22.
187. Souza-Gabriel, A.E., et al., *SEM analysis of enamel surface treated by Er:YAG laser: influence of irradiation distance*. Microsc Res Tech, 2008. **71**(7): p. 536-41.
188. Rodrigues, L.K.A., P.M. de Freitas, and M. Nobre-dos-Santos, *Lasers in caries prevention*, in *Lasers in Dentistry*. 2015. p. 126-130.
189. Ana, P.A., et al., *Effect of Er,Cr:YSGG laser and professional fluoride application on enamel demineralization and on fluoride retention*. Caries Res, 2012. **46**(5): p. 441-51.
190. Zamataro, C.B., et al., *Influence of Er,Cr:YSGG Laser on CaF₂-like products formation because of professional acidulated fluoride or to domestic dentifrice application*. Microscopy Research and Technique, 2013. **76**(7): p. 704-713.
191. Hossain, M., et al., *A study on acquired acid resistance of enamel and dentin irradiated by Er,Cr:YSGG laser*. J Clin Laser Med Surg, 2001. **19**(3): p. 159-63.
192. Correa-Afonso, A.M., J.D. Pécora, and R.G. Palma-Dibb, *Influence of laser irradiation on pits and fissures: an in situ study*. Photomed Laser Surg, 2013. **31**(2): p. 82-9.

193. Colucci, V., et al., *Effect of Er:YAG laser on enamel demineralization around restorations*. Lasers Med Sci, 2015. **30**(4): p. 1175-81.
194. Wegehaupt, F.J., et al., *Performance of a newly developed mineral gel system on erosive and erosive/abrasive enamel loss. An in vitro study*. Swiss Dent J, 2018. **128**(10): p. 790-797.
195. Akgun, O.M., et al., *Evaluation of the protective effect on enamel demineralization of CPP-ACP paste and ROCS by vibrational spectroscopy and SAXS: An in vitro study*. Microsc Res Tech, 2021. **84**(12): p. 2977-2987.
196. Subramaniam, P. and A. Pandey, *Effect of erbium, chromium: yttrium, scandium, gallium, garnet laser and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on surface micro-hardness of primary tooth enamel*. European Journal of Dentistry, 2014. **08**(03): p. 402-406.
197. Moslemi, M., et al., *Effects of ER,Cr:YSGG laser irradiation and fluoride treatment on acid resistance of the enamel*. Pediatr Dent, 2009. **31**(5): p. 409-13.
198. Ana, P.A., et al., *Effect of Er,Cr:YSGG Laser and Professional Fluoride Application on Enamel Demineralization and on Fluoride Retention*. Caries Research, 2012. **46**(5): p. 441-451.
199. Azevedo, D.T., et al., *Effect of Nd:YAG laser combined with fluoride on the prevention of primary tooth enamel demineralization*. Braz Dent J, 2012. **23**(2): p. 104-9.
200. Lenzi, T.L., et al., *Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions?: A systematic review and meta-analysis*. J Am Dent Assoc, 2016. **147**(2): p. 84-91.e1.
201. Fejerskov, O., A. Thylstrup, and M.J. Larsen, *Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms*. Acta Odontol Scand, 1981. **39**(4): p. 241-9.
202. Lagerweij, M.D. and J.M. ten Cate, *Remineralisation of enamel lesions with daily applications of a high-concentration fluoride gel and a fluoridated toothpaste: an in situ study*. Caries Res, 2002. **36**(4): p. 270-4.
203. de Amorim, R.G., et al., *Association of chlorhexidine and fluoride for plaque control and white spot lesion remineralization in primary dentition*. Int J Paediatr Dent, 2008. **18**(6): p. 446-51.
204. Xhemnica, L., et al., *Fluoride varnish application: a new prophylactic method in Albania. Effect on enamel carious lesions in permanent dentition*. Eur J Paediatr Dent, 2008. **9**(2): p. 93-6.
205. Autio-Gold, J.T. and F. Courts, *Assessing the effect of fluoride varnish on early enamel carious lesions in the primary dentition*. J Am Dent Assoc, 2001. **132**(9): p. 1247-53; quiz 1317-8.
206. Artun, J. and A. Thylstrup, *Clinical and scanning electron microscopic study of surface changes of incipient caries lesions after debonding*. Scand J Dent Res, 1986. **94**(3): p. 193-201.
207. Holmen, L., A. Thylstrup, and J. Artun, *Surface changes during the arrest of active enamel carious lesions in vivo. A scanning electron microscope study*. Acta Odontol Scand, 1987. **45**(6): p. 383-90.
208. Paes Leme, A.F., et al., *In situ effect of frequent sucrose exposure on enamel demineralization and on plaque composition after APF application and F dentifrice use*. J Dent Res, 2004. **83**(1): p. 71-5.
209. Fernanda, et al., *Fluoride Varnish and Dental Caries in Preschoolers: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Caries Research, 2019. **53**(5): p. 502-513.
210. Ma, X., et al., *Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis*. BMC Oral Health, 2019. **19**(1).

211. Ardu, S., et al., *Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions*. Quintessence Int, 2007. **38**(8): p. 633-6.
212. Van Croonenburg, E.J., et al., *Comparison of the effects of 0.1% F- and 0.025% F- on mineral loss in enamel under intra oral cariogenicity test conditions*. J Biol Buccale, 1986. **14**(3): p. 177-81.
213. Cai, F., et al., *Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate*. Aust Dent J, 2003. **48**(4): p. 240-3.
214. Iijima, Y., et al., *Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate*. Caries Res, 2004. **38**(6): p. 551-6.
215. Reynolds, E.C., *Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions*. J Dent Res, 1997. **76**(9): p. 1587-95.
216. ten Cate, J.M., W.L. Jongebloed, and J. Arends, *Remineralization of artificial enamel lesions in vitro. IV. Influence of fluorides and diphosphonates on short- and long-term remineralization*. Caries Res, 1981. **15**(1): p. 60-9.
217. Kilic, M. and T. Gurbuz, *Evaluation of the effects of different remineralisation agents on initial enamel lesions by scanning electron microscope and energy-distributed X-ray analysis*. International Journal of Clinical Practice, 2021. **75**(8).
218. Premnath, P., et al., *Effectiveness of Theobromine on Enamel Remineralization: A Comparative In-vitro Study*. Cureus, 2019.
219. Kargul, B., et al., *Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study*. Oral Health Prev Dent, 2012. **10**(3): p. 275-82.
220. Golfeshan, F., S.A. Mosaddad, and F. Ghaderi, *The Effect of Toothpastes Containing Natural Ingredients Such As Theobromine and Caffeine on Enamel Microhardness: An In Vitro Study*. Evid Based Complement Alternat Med, 2021. **2021**: p. 3304543.
221. Farooq, I., et al., *Preparation of a toothpaste containing theobromine and fluoridated bioactive glass and its effect on surface micro-hardness and roughness of enamel*. Dental Materials Journal, 2021. **40**(2): p. 393-398.
222. Lippert, F., *The effects of fluoride, strontium, theobromine and their combinations on caries lesion rehardening and fluoridation*. Archives of Oral Biology, 2017. **80**: p. 217-221.
223. Ferrazzano, G.F., et al., *Anti-cariogenic effects of polyphenols from plant stimulant beverages (cocoa, coffee, tea)*. Fitoterapia, 2009. **80**(5): p. 255-262.

ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 02/11/2020-188579



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı



Sayı :35980450-050.01.99-
Konu :Arzu PINAR ERDEM (Etik Kurul
Kararı)

Sayın Doç. Dr. Arzu PINAR ERDEM

İlgi :22/10/2020 tarihli, 57882 sayılı yazı

Sorumluluğunu üstlendiğiniz "Florür İçermeyen Remineralizasyon Ajanlarının Er; Cr; YSGG Lazer Kullanımı ile Mine Başlangıç Çürüğü Üzerine Etkileri" başlıklı projeniz incelenmiş ve mezbaha materyalinde çalışılacağı için Etik Kurul iznine gerek olmadığına karar verilmiştir.

Gereği için bilgileriniz rica olunur.

e-İmzalı
Prof. Dr. Ufuk KOLAK
Başkan

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENU187TB>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Süleyman ARIK Dahili : 10689

İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü
34452 Beyazıt/Fatih-İstanbul
Tel : 0 212 440 20 89 Faks : 0 212 440 20 88
e-posta : hadyck@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI



2022-03-31 07:39:32.0

Benzerlik Raporu

SERHAT DAMAR adına yüklenen "FLORÜR İÇERMEYEN REMİNERALİZASYON AJANLARININ ER, CR: YSGG LAZER KULLANIMI İLE MİNE BAŞLANGIÇ ÇÜRÜĞÜ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ" isimli eserin benzerlik testi yapılmıştır. Test sonucunda benzerlik oranı %14 bulunmuştur.



Doküman Kodu : 340595_1648690738276

Doküman Kodu ile bu dokümanın doğruluğu
<https://app.intihal.net/kontrol.jsp> adresinden kontrol edilebilir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Serhat	Soyadı	Damar
Doğ.Yeri		Doğ.Tar.	
Email		Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Uzmanlık	İstanbul Üniversitesi	2022
Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	2016
Lise	Çorum Fen Lisesi	2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Diş Hekimi (Arş. Gör.)	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı	2018-2022
2.	Diş Hekimi	Adalar Toplum Sağlığı Merkezi	2017-2018

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	50	-
Almanca	Orta	Zayıf	Zayıf	-	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office (Word, Excel, Powerpoint)	Çok iyi

Bildirileri:

Damar S., Kasapoğlu M.B., Damar B.A., Aksakallı F.N., Erdem A.P. Management of Dentigerous Cyst in a Pediatric Patient. International Association of Paediatric Dentistry Virtual. 13-17 Eylül 2020, Online. (Poster)