

HATICE BAHÇE MEMİŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ
FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2016

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

(UZMANLIK TEZİ)

**TEOBROMİN, MİNE MATRİKS PROTEİN TÜREVİ,
KAZEİN FOSFOPEPTİT AMORF KALSİYUM FOSFAT VE
DENİZ TUZUNUN ORTODONTİK BRAKETLER
ETRAFINDAKİ MİNENİN REMİNERALİZASYONUNA
ETKİSİNİN İN VİTRO OLARAK İNCELENMESİ**

HATİCE BAHÇE MEMİŞ

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. S. EVREN ÖZTAŞ**

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Hatice Bahçe Memiş
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	Bilecik / 20.04.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	24/06/2011-7314/9997
Mezun Olduğu Fakülte	Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Ortodonti Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 3 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Teobromin, Mine Matriks Protein Türüvi, Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat ve Deniz Tuzunun Ortodontik Braketler Etrafındaki Minenin Remineralizasyonuna Etkisinin İn Vitro Olarak İncelenmesi

JÜRİ KARARI: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'ne göre yukarıda kimliği belirtilen Uzmanlık Öğrencisi Hatice Bahçe Memiş, Uzmanlık Tez Savunma Sınavına alındı ve ..*oy birliği ile tezim kabulüne* karar verildi.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN

Doç. Dr. S. Evren ÖZTAŞ
Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Gülnaz MARŞAN
Istanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. S. İlhan RAMOĞLU
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ortodonti Anabilim Dalı

BEYAN

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

Hatice Bahçe Memiş

İTHAF

Sevgili eşime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasında büyük desteğini gördüğüm danışman hocam Doç. Dr. S. Evren Öztaş'a,

Eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Yıldız Öztürk Ortan, Prof. Dr. Müyesser Saraç, Prof. Dr. Elif Erbay, Prof. Dr. Sönmez Fıratlı, Prof. Dr. Hülya Kılıçoğlu ve Prof. Dr. Nil Cura'ya,

Tez jüri üyeleri Prof. Dr. Gülnaz Marşan ve Prof. Dr. S. İlhan Ramoğlu'na,

Klinik ve teorik bilgilerini bizimle paylaşan Dr. Muhsin Çifter, Dr. Özge Çapan, Dr. A. Deniz Gümrü Çelikel ve Dr. Beyza Tağrikulu'na,

Tez sürecinde bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa Demirci, Prof. Dr. Haşmet Ulukapı, Doç. Dr. Safa Tuncer, Doç. Dr. A. Dina Erdilek ve Dr. Şule Batu'ya,

Çalışmam için gerekli olan kimyasal solüsyonları hazırlayan İ.Ü. Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Çevre Bilimleri Anabilim Dalı'ndan Dr. Sinan Güneysu'ya,

Uzmanlık eğitimime birlikte başladığım ve her zorlukta yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dt. Ceren Çetinkaya, Dt. İrem İlgün, Dt. Begüm Okatan'a ve desteklerini hep hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Katkılarından dolayı Eksen Medikal Tıbbi Malzeme ve Gereçleri Pazarlama Ltd. Şti. ve Piramit Dental'e,

Sevgileri, sabırları, özverileri ve hoşgörülerini ile bugüne gelmemde en çok emeği geçen, destekleriyle bana güç veren değerli annem Fatma Bahçe, babam Mehmet Bahçe, kardeşlerim Müzeyyen Bahçe ve İ. Furkan Bahçe'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca fedakarlığını hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Zülfikar Memiş'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir. **Proje No:116S091**

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mine	4
2.2. Diş Çürüğü	7
2.2.1. Başlangıç Aşamasındaki Mine Çürüğü (Beyaz Nokta Lezyonu)	9
2.2.1.1. Demineralizasyon.....	11
2.2.1.2. Remineralizasyon	12
2.2.2. Ortodontik Tedavi İle Meydana Gelen Beyaz Nokta Lezyonunun.....	13
2.2.3. Beyaz Nokta Lezyonunun Görülme Sıklığı ve Yerleşimi	15
2.2.4. Beyaz Nokta Lezyonlarından Korunma Yöntemleri	17
2.2.4.1. Flor Uygulamaları	18
2.2.4.2. Flor Uygulama Yöntemleri	20
2.2.4.3. Diş Macunu Uygulamaları	22
2.2.4.4. Rezin Örtücüler	22
2.2.4.5. Vernikler	23
2.2.4.6. Antibakteriyel Uygulamalar	24
2.2.4.7. Ksilitol Kullanımı.....	26
2.2.4.8. Argon Lazer Kullanımı	26
2.2.4.9. Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP) Uygulamaları	27
2.2.4.10. Teobromin Uygulamaları	33

2.2.4.11. Mine Matriks Protein Türevleri (MMT)	37
2.2.4.12. Deniz Tuzu	40
2.3. Karyoloji Araştırmalarında Demineralizasyon Uygulama Yöntemleri	46
2.3.1. Asit Tamponların Kullanıldığı (Kimyasal) İn Vitro Demineralizasyon Modeli	47
2.3.2. Bakteriyolojik İn Vitro Demineralizasyon Modeli	47
2.3.3. pH Siklus Yönteminin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon-Remineralizasyon Modeli	48
2.4. Minede Oluşan Demineralizasyon ve Remineralizasyon Değerlendirme Yöntemleri	49
2.4.1. Klinik Gözleme Dayalı Hazırlanan Skalalar	50
2.4.2. Polarize Işık Mikroskobu	50
2.4.3. Diyotlu Lazer Floresans (DIAGNOdent)	50
2.4.4. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)	51
2.4.5. Mikroradyografi	51
2.4.6. Profilometre	52
2.4.7. Mikrosertlik Testi	52
2.4.8. Islak Kimyasal Analiz	53
2.4.9. Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (SEM-EDS)	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. Gereçler	55
3.1.1. Dişlerin Ön Hazırlığında Kullanılan Gereçler	55
3.1.2. Yüzey Alanını Belirlemede Kullanılan Gereçler	56
3.1.3. Braketlerin Yapıştırılmasında Kullanılan Gereçler	56
3.1.4. Remineralizasyon Ajanları	57
3.1.5. pH Siklusunda Dişlerin Bekletildiği Solüsyonların Hazırlanmasında Kullanılan Gereçler:	59
3.2. Yöntem	59
3.2.1. Diş Örneklerinin Hazırlanması	59
3.2.2. Deneylerde Kullanılan Örneklerin Hazırlanması	61
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	72
4. BULGULAR	74

4.1. Deney Gruplarına ve Bölgelerine Göre 250 µm Derinliğe Kadar Olan SEM-EDS Bulgularının Değerlendirilmesi	74
4.1.1. Braket Tabanının Orta Bölgesinden Elde Edilen Değerler	74
4.1.2. Braket Tabanının Servikal Bölgesinden Elde Edilen Değerler	74
4.1.3. Braket Tabanının Oklüzal Bölgesinden Elde Edilen Değerler	74
4.1.4. Oklüzal Bölgeden Elde Edilen Değerler	75
4.1.5. Servikal Bölgeden Elde Edilen Değerler	75
5. TARTIŞMA	76
5.1. Amaç ve Yöntemin Tartışılması	76
5.2. Bulguların Tartışılması	89
5.2.1. Uygulanan Materyallerin Etkinliklerinin Tartışılması	89
5.2.1.1. Flor İle İlgili Bulguların Tartışılması	92
5.2.1.2. CPP-ACP İle İlgili Bulguların Tartışılması	99
5.2.1.3. Teobromin İle İlgili Bulguların Tartışılması	107
5.2.1.4. Mine Matriks Türevleri İle İlgili Bulguların Tartışılması	110
5.2.1.5. Deniz Tuzu İle İlgili Bulguların Tartışılması	113
6. SONUÇ	119
KAYNAKLAR	121
TABLolar	150
FORMLAR	159
ETİK KURUL KARARI	160
ÖZGEÇMİŞ	164

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyallerinin içerikleri.....	58
Table 4-1: Braket tabanı orta bölgesindeki minede ortalama % atomik değerlerinin karşılaştırılması.....	150
Table 4-2: Braket tabanının servikal bölgesindeki minede ortalama atomik % iyon değerlerinin karşılaştırılması.....	151
Tablo 4-3: Braket tabanının servikal bölgesindeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizi.....	152
Tablo 4-4: Braket tabanının oklüzal bölgesindeki minede ortalama atomik % iyon değerlerinin karşılaştırılması.....	153
Tablo 4-5: Braket tabanının oklüzal bölgesindeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizi.....	154
Tablo 4-6: Oklüzal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin karşılaştırılması.....	155
Tablo 4-7: Oklüzal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizi.....	156
Tablo 4-8: Servikal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin karşılaştırılması.....	157
Tablo 4-9: Servikal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizleri.....	158

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Minenin Özellikleri (Piesco ve Simmelink 2002).....	5
Şekil 2-2: Diş çürüğünün etyolosinde rol oynayan 3 ana etkenin şematik olarak gösterimi	8
Şekil 2-3: Beyaz nokta lezyonunun sagital kesitte mikrotomografi ile elde edilmiş görüntüsü (Huang ve ark. 2007)	11
Şekil 2-4: Başlangıç mine çürüğünde demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü	13
Şekil 2-5: Keltik deniz tuzunun laboratuvar analizi sonucu	45
3-1: Braketlerin Yapıştırılmasında Kullanılan Gereçler	56
3-2: Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri	57
Şekil 3-3: Polisaj fırçası ile mine yüzeyin temizlenmesi.....	60
Şekil 3-4: Kök uçlarının mum ile kapatılması	60
Şekil 3-5: Distile suda bekletilen dişler	61
Şekil 3-6: Braket tabanının ölçüsünde kalıp hazırlanması.....	61
Şekil 3-7: Braketlerin yapıştırılması	62
Şekil 3-8: Aside dirençli vernik ile boyanmış dişler.....	63
Şekil 3-9: Deney gruplarının oluşturulması.....	63
Şekil 3-10: Dişlerin hazırlandıktan sonra gruplara ayrılmış hali	64
Şekil 3-11: pH siklusundan önce cam kavanozlar içerisindeki örnekler	65
Şekil 3-12: pH siklusunun yapıldığı etüv	66
Şekil 3-13: Akrilik bloklara gömülü dişler	69
Şekil 3-14: Elmas frez yardımıyla kesilen diş örneği	70
Şekil 3-15: Hassas kesme cihazı.....	70
Şekil 3-16: Ortasından ikiye kesilmiş dişin akrilik rezin blok görüntüsü.....	71
Şekil 3-17: İncelenen bölgeler ve derinlikler.....	71
Şekil 3-18: Taramalı Elektron Mikroskobu ve EDS cihazı	72

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Ca: Kalsiyum

CaCl₂H₂O: Kalsiyum klorür

CaF₂: Kalsiyum florid

Ca/P: Kalsiyum fosfor oranı

Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂: Hidroksiapatit

Ca₁₀(PO₄)₆F₂: Florapatit

CO₂: Karbondioksit

CO₃: Karbonat

CPP-ACP: Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat

EDS: Enerji Dağılımlı X Işını Spektroskopisi

F: Flor

FTIR: Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi HA: Hidroksiapatit

ICP-AES: İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi

MMP: Mine matriks proteinleri

MMT: Mine matriks türevleri

Micro MIR-FTIR: Mikro Multiple Reflektans İnfrared Spektroskopisi

Na: Sodyum

NaF: Sodyum florid

Na_2FPO_3 : Sodyum monoflorofosfat

NH_4F : Amonyum florid

NH_4F : Amonyum florid

Mg: Magnezyum

μm : Mikrometre

nm: Nanometre

mm: Milimetre

mg: Miligram

mg/l: Miligram/litre

w/v: Ağırlık/hacim

SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

OH: Hidroksil

PO_4 : Fosfat

ppm: Milyonda bir birim

SnF_2 : Kalay florid

μm : Mikrometre

nm: Nanometre

mm: Milimetre

mg: Miligram

mg/l: Miligram/litre

ÖZET

Bahçe Memiş H. Teobromin, Mine Matriks Protein Türevi, Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat ve Deniz Tuzunun Ortodontik Braketler Etrafındaki Minenin Remineralizasyonuna Etkisinin İn Vitro Olarak İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi. Ortodonti ABD. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2016

Bu in vitro çalışmanın amacı, insan daimi dişleri üzerinde teobromin, mine matriks türevleri (Emdogain), kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), flor ve deniz tuzunun ortodontik braketlerin altındaki ve çevresindeki remineralizasyon etkinliğini değerlendirmektir. 90 adet çekilmiş insan premolar dişi rastgele 6 gruba (n=15) ((kontrol (K), teobromin (T), CPP-ACP (C), Emdogain (E), flor (F) ve deniz tuzu (D)) ayrılmıştır. Bütün örnekler Transbond XT ile braket yapııştırılmış, braketlerin çevresinde sadece oklüzal ve servikalde olmak üzere pencereler bırakılmıştır. Ağız ortamının taklit edilmesi amacıyla 30 gün boyunca pH siklusu gerçekleştirilmiş ve deney gruplarına remineralizasyon materyalleri 30 gün süresince günde 1 kez 3 dk. boyunca uygulanmıştır. Kalsiyum (atomik %Ca), fosfor (atomik %P) miktarları ve %Ca/P oranları SEM ile birlikte çalışan enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS) ile hesaplanmıştır. pH siklusu ve remineralize edici materyallerin uygulamalarının ardından yapılan analiz sonucu; Ca ve Ca/P değerleri T, E, C, F ve D gruplarında BTOrt (braket tabanı orta) bölgesi hariç tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arası değerlendirmelerin sonucunda; remineralizasyon gruplarında kendi aralarında fark bulunmazken ($p>0,05$), bu grupların kontrol grubuna göre remineralizasyon etkinlikleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Sonuç olarak, tüm deney gruplarında uygulanan remineralizasyon materyalleri olumlu etki göstermiştir. Teobromin, mine matriks türevleri ve deniz tuzunun kullanımı, sabit ortodontik tedavi esnasında oluşabilecek BNL'nin engellenmesi ve minede remineralizasyonun sağlanması için alternatif bir uygulama yöntemi olabilir.

Anahtar kelimeler: teobromin, mine matriks türevleri, deniz tuzu, ortodonti, SEM/EDS

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir. **Proje No:**116S091

ABSTRACT

Bahce Memis H. In Vitro Evaluation of Effect of Theobromine, Enamel Matrix Protein Derivative, Casein Phosphopeptide Amorphous Calcium Phosphate and Sea Salt on Enamel Remineralization Around Orthodontic Brackets. İstanbul University, Faculty of Dentistry, Orthodontics Department. İstanbul. 2016

The aim of this in vitro study was to evaluate and compare the potential of theobromine, enamel matrix derivatives (Emdogain), casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate (CPP-ACP), fluoride (NaF) and sea salt, under similar in-vitro conditions to prevent incipient caries lesions under and next to orthodontic brackets on teeth. Ninety extracted human premolars were randomly allocated to 6 groups (n=15) (control (K), theobromine (T), Emdogain (E), CPP-ACP (C), fluoride (F), and sea salt (D)). All brackets were bonded with Transbond XT and all teeth were coated with nail varnish, only leaving a window on occlusal and cervical enamel around the brackets. All groups were subjected to a pH cycle for 30 days and each day the tested materials were applied for 3 minutes to specific samples. The extent of remineralization in each group was assessed by using energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX) working with SEM and calcium (atomic %Ca), phosphor (atomic %P) contents and %Ca/P ratios were calculated. In all regions except the region BTOrt, %Ca values and %Ca/P ratios in T, E, C, F and D groups were significantly high compared to control group ($p < 0.001$). The remineralization potential of all tested materials showed no statistically significant differences after pH cycles ($p > 0.05$). In conclusion, the applied remineralization materials in all test groups showed a positive effect. New remineralization materials such as theobromine, enamel matrix derivatives and sea salt could be used during fixed orthodontic treatment to prevent white spot formation and as an alternative therapy to provide remineralization.

Key Words: theobromine, enamel matrix derivatives, sea salt, orthodontics, SEM/EDX

The present work was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey. **Project No:** 116S091

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çürüğü, diş yüzeyine yerleşmiş olan karyojenik mikroorganizmaların mikrobiyal aktiviteleri sonucu karbonhidratları fermente ederek ürettikleri asit sebebiyle diş ve çevre dokuları arasındaki demineralizasyon-remineralizasyon dengesinin, demineralizasyon lehine bozulması ile oluşan patolojik bir durumdur (Samara 2002). Yeni başlayan bir mine çürüğündeki ilk makroskobik değişiklik kristal yüzeyinden kalsiyum ve fosfat iyonlarının çözünmesi neticesinde diş yüzeyinde oluşan küçük, opak, beyaz bir noktanın belirmesidir (Totu 2006). Sabit ortodontik tedavinin bireylerin DMFT indeksi ve beyaz nokta lezyonu (BNL) oluşumu üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, ülkemizde sabit ortodontik tedavi sonrasında hastaların %65'inde BNL oluşumu olduğu bildirilmiştir (Akın ve ark. 2013). Bu lezyonlar bir ortodontik tedavi seansından diğerine kadar geçen 4 hafta gibi kısa bir sürede meydana gelebilmektedir (Ogaard ve ark. 1988; 2004). Bazı vakalarda tedaviyi sonlandıracak kadar geniş ve derin çaplı lezyonlar oluşabilmektedir (Ogaard 2008). Diğer yandan sabit ortodontik tedavi esnasında uygulanan direkt bonding tekniğinin, asitle pürüzlendirmeye bağlı mine kayıplarının oluşması, ağız hijyeni kötü hastalarda braketler etrafında demineralizasyon olması ve braketlerin sökümü sırasında minenin floridan zengin tabakasında kayıplar oluşması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Chitnis ve ark. 2006; Arhun ve ark. 2007).

Mine dokusu ve çevresinde iyon dengesi sağlanana kadar sürekli bir iyon değişimi mevcuttur. Remineralizasyon, tükürüğün tamponlama etkisi ile yükselen pH sonucu kalsiyum ve fosfat serbest iyonlarının mine üzerinde yoğunlaşması olarak adlandırılmaktadır (Serra ve Cury 1992). Remineralizasyon, kişiden kişiye ve ağızdan ağıza olduğu gibi aynı ağızın farklı bölgelerinde de çeşitlilik gösterebilmektedir (Mellberg ve ark. 1985). Temel olarak, yeterli remineralizasyon olmadığında artan demineralizasyon miktarı ile beyaz nokta lezyonları (BNL)'nın gelişimi meydana gelebilmektedir (Vieira ve ark. 1999).

Ortodonti literatüründe demineralizasyonu engellemek ve remineralizasyonu sağlamak için çeşitli koruyucu yaklaşımlardan bahsedilmiştir. Bunlar; florlu diş macunları (Fritz ve ark. 2001), florlu vernikler ile yüzey örtücüler (Bishara ve ark.

2002; Hicks ve ark. 2000), topikal flor uygulamaları (Sudjalim ve ark. 2007), flor salan elastik ligatürler ya da flor salan adeziv sistemler (Ogaard ve ark. 1992), ortodontik adezivlere katılan antibakteriyel materyallerdir (O'Reilly ve Featherstone 1987; Paris ve ark. 2006). Ortodontik tedavinin başarısı açısından tüm bu uygulamalar içinde hasta kooperasyonuna bağlı bulunmayan yöntemlerin demineralizasyonu önlemede daha başarılı olduğu bildirilmiştir (Hu ve Featherstone 2005). Topikal flor uygulamasına olan ihtiyaç bireyin gereksinimine ve klinik değerlendirmeye bağlı olarak değişebilmektedir. Günümüzde mevcut flor salan yapıştırıcı materyaller, elastomerik modüller ve zincirlerin performansı az, kullanımını zor ve pratik değildir. CPP-ACP'nin demineralize olmuş mine lezyonlarında doza bağlı ilişkili olarak etkilerini gösteren çalışmalar ise mine remineralizasyonu için ümit vericidir, fakat CPP-ACP'nin BNL'nı önleme yeteneği bilimsel olarak hala kanıtlanmamıştır (Karabekiroğlu ve ark. 2015). Tüm bu çalışmalara rağmen, demineralizasyonun önlenmesinde ortodontistlerin yararlanacağı en uygun yöntem ve materyallerin belirlenmesine hala ihtiyaç vardır. (Derks ve ark. 2007).

Bu nedenle farklı materyallere yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Benson ve ark. 2004; Chadwick ve ark. 2005; Derks ve ark. 2004; Aren 2014). Kakaonun temel alkaloidi olan teobrominin, HA kristallerinin boyutlarını arttırarak minenin asit ataklarına karşı daha dirençli olmasını sağlayan ve yapılan bir çalışmada güçlü antiglikoziltransferaz özelliğe sahip büyük moleküler ağırlıklı polifenik bileşenler içerdiğinden dolayı bakteriler üzerinde de etkili olduğu ve alternatif bir remineralizasyon materyali potansiyelinde olduğu bildirilmiştir (Amaechi ve ark. 2013; Osawa ve ark. 2001). Wang ve ark. yaptıkları çalışmalarında mine matriks proteini (MMP) kullanarak çok sayıda yeni hidroksiapatit kristalleri elde etmiş ve MMP'nin hidroksiapatit kristal oluşumu ve büyümesinde önemli bir rol oynadığını kanıtlamışlardır. Bu sayede mine matriks proteinlerinin mine remineralizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Wang ve ark. 2008). Bir başka çalışmada embriyo halindeki domuzların gelişmekte olan dişlerindeki Hertwig epitel kök kınından salgılanan MMP'nin saflaştırılmış asidik ekstresi olan MMT'nin BNL'nin remineralizasyonunun başlatılmasında remineralizasyon materyali olarak önemli bir rol oynayabileceğini gösterilmiştir (Hammarstrom 1997; Xiang ve ark. 2013). Deniz tuzunun içerisindeki eser elementler incelendiğinde diş minesinin inorganik yapısında da mevcut olan flor,

kalsiyum, klor, sodyum, potasyum, magnezyum stronsiyum gibi elementler ihtiva ettiđi bulunmuştur (Blaurock-Busch 1996; Jensen 1997; Bergner 1997; Fallon 1999). Deniz tuzunun periodontal hastalılara etkisinin yanında BNL'nin remineralizasyonuna olan etkisinde *in vitro* olarak deđerlendirilerek ortaya konulduđu bir çalıřmada; DMFT indeksi deđerlendirilmiř olup; bu deđerin çalıřmanın bařında 3,5 iken 3 yıl sonunda 0,5 e dűřtűđű gűrűlműř ve bu sonuç ile deniz tuzu kullanımının diř űrűklerini azalttıđı gűsterilmiřtir (Michel ve ark. 2013).

Bu tez çalıřması, deneysel pH siklus modeli kullanılarak meydana getirilen demineralizasyon ve remineralizasyon sűreci boyunca uygulanan teobromin, mine matriks tűrevleri (MMT), kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), flor ve deniz tuzunun; braketlerin altında, sınırında ve çevresindeki mine űzerinde BNL ve űrűk oluřumunu durdurucu remineralizasyon etkinliklerini SEM/EDS elemental analiz metodu ile deđerlendirmek amacıyla planlanmıř ve gerçekleřtirilmiřtir. Çalıřmanın hipotezi teobromin, mine matriks protein tűrevleri, CPP-ACP, flor ve deniz tuzunun kontrol grubuna gűre diř minesine yapıřtırılmıř braketlerin altında, sınırında ve çevresindeki minenin remineralizasyonunu arttırdıđı ve tűm test edilen materyallerin remineralizasyon etkinliđi açısından aralarında bir fark olmadıđı řeklinededir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mine

Mine dokusu, ektoderm adı verilen tabakadan köken alan ameloblast hücreleri tarafından meydana getirilmektedir. Diş kuronunun bütün yüzeyini kaplayan koruyucu bir tabaka olarak görülmektedir (Theodore ve ark. 2006). Bu doku, mineralizasyonu oldukça yüksek derecede olup epitel hücrelerinin salgılama ve rezorpsiyon faaliyetleriyle oluşmuş, hücresiz bir dokudur (Piesco ve Simmelink 2002).

Kuronun her tarafını koruyucu bir tabaka olarak saran mine dokusunun kalınlığı dişin farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Mine, insizal kenar ve okluzal yüzeylerde oldukça kalın olup, kole bölgesine doğru giderek incelik ve mine sement sınırında sonlanmaktadır. Minenin kalınlığının dişlere göre de farklılık gösterdiği; kesici dişlerin insizal kenarlarında 2 mm kalınlığında iken, premolar dişlerin tüberküllerinde 2,3–2,5 mm kalınlığında ve molarların tüberküllerinde ise ortalama 2,5 mm, en fazla da 3 mm kalınlığında olmasıyla anlaşılmaktadır (Bağlar 2010).

Minenin diğer bir özelliği de yarı geçirgen bir membran görevi görmesidir. Bazı moleküllerin geçişine izin vermezken, kalsiyum (Ca) ve iyot (I) gibi elementlerin geçişine izin vermektedir. Minenin rengi, grimsi ile sarımsı beyaz arasında değişmektedir. Bu renk minenin saydamlığını belirlemekte olup saydamlık, minenin kalsifikasyon derecesi ve homojenitesi ile ilişkilidir (Yıldırım 2012).

İnsan diş minesinin temel yapısını oluşturan kalsiyum hidroksiapatit; dokunun hakim olarak % 88-90'ını ve ağırlık olarak % 95-9'sını oluşturmaktadır (Berkowitz ve ark. 2002). Kalan kısmında; % 2-3 su, % 2 karbonat, % 1 eser elementler (sodyum, magnezyum, potasyum, klor, çinko), % 0,01-0,05 flor ve % 1'den az protein ve lipitler bulunmaktadır. Kısaca, minenin yapısını hacimsel olarak % 87,1 inorganik yapının, % 11,5 suyun, % 1,4 organik maddelerin oluşturduğu söylenebilmektedir (Şekil 2-1), (Theodore ve ark. 2006).

Hidroksiapatit (HA) kristalleri, hegzagonal konfigürasyonda yerleşmiş kalsiyum (Ca), fosfat (PO₄) ve hidroksil (OH⁻) gruplarından oluşan moleküllerden meydana gelmektedir (Piesco ve Simmelink 2002). Ortokalsiyum fosfatın su ile reaksiyona

girmesi ile hidroksiapatit oluşur ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Sodyum (Na) iyonu, karbondioksit (CO_2) ve flor (F) iyonu katalizör olarak bu reaksiyona katılmaktadırlar. Moleküllerin yapısına eser miktarda karbonat (CO_3^{2-}), flor (F), klor (Cl), çinko (Zn), stronsiyum (Sr), magnezyum (Mg) ve alüminyum (Al) da katılabilmektedir. Bu eser elementler mine yapısına dış gelişimi sırasında dahil olurlar. Bazı eser elementler çürük önleyici özellikte olup, bunlardan en önemlisi flordur. Çürük önleyici etkileri bilinen diğer eser elementler; bor, baryum, lityum, magnezyum, molibden, stronsiyum ve vanadyum olarak karşımıza çıkmaktadır. Dış yapısına katılan karbonat, kadmiyum klorür, demir, kurşun, manganez, kalay ve çinko gibi bazı eser elementlerin ise dişleri çürüğe karşı duyarlı hale getirdiği ortaya çıkarılmıştır (Piesco ve Simmelink 2002).

Minenin Yapısal Özellikleri	
Ağırlık	% 96 inorganik
	% 1 organik
	% 3 su
Hacim	%89 inorganik
	% 2organik
	% 9 su
Organik Bileşikler	Amelogeninler
	Enamelinler
İnorganik Bileşikler	Kalsiyum fosfat (HA) kristali
	Kalsiyum karbonat
	Magnezyum (Mg)
	Potasyum(K)
	Sodyum(Na)
	Flor (F)
Fiziksel Özellikleri	
Renk	Mavimsi-beyaz
Özgül Ağırlık (Gravity)	2.9
Sertlik (Knoop No)	296
Young 's Modülü	131 GN m ⁻²
Basma Direnci	76 MN m ⁻²
Germe Direnci	Gerilme direnci düşük ve kırılgandır (46 MN m ⁻²)
Refraktif İndeks	1.62
Geçirgenlik	Kısmen geçirgen

Şekil 2-1: Minenin Özellikleri (Piesco ve Simmelink 2002)

Diş sert dokularının mineral fazı saf hidroksiapatit değildir, daha ziyade çok sayıda başka iyonların dahil edildiği bir kalsiyum eksik biyomateryaldir ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Hidrojen fosfat, karbonat ve magnezyum iyonlarının hidroksiapatit kafesi içerisine geçişi, bu apatite daha az kararlı ve daha çözünür hale getirmektedir. Karbonat, dentinde (%5,5) mineden (%3) daha büyük oranda bulunduğu için dentin kristallerini asit saldırılarına karşı daha hassastır (Lussi ve ark. 2012). Mine kristallerinin oluşumu esnasında ilk olarak karbonat apatiti şekillenmektedir. Bu sebeple olgun bir minedeki kristallerin çekirdek kısmı (kor), periferiyal bölgelere oranla daha fazla karbonat ihtiva etmektedir. Karbonat apatitin asitler karşısında direnci en az olan apatit olduğu da bilinmektedir (Piesco ve Simmelink 2002). Dolayısıyla asit atakları esnasında HA kristallerinin çekirdek kısmında başlayan demineralizasyon periferik doğru ilerler (LeGeros 1999; Zero 1999; Robinson ve ark. 2000).

Yapısal olarak mine milyonlarca mine prizmasından, prizma kınından ve interprizmatik matriksten oluşmaktadır (Robinson ve ark. 1995). Mine prizmaları birbirleriyle anahtar deliği şeklinde kenetlenmiştir ve mine-dentin sınırından başlayarak ve mine yüzeyine kadar uzanmaktadır. Genişlikleri 4-6 μm arasında değişen bu prizmalar, hegzagonal yerleşimli sayısız hidroksiapatit kristallerinden oluşmuştur. (Hicks ve ark. 2004a).

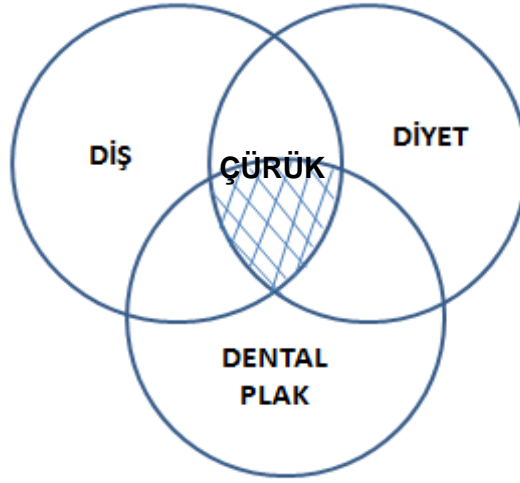
Mine yapısındaki HA kristallerinin organizasyonu büyük önem taşımaktadır. Çünkü HA kristalinin yapısındaki farklılıklar, karyojenik ataklar karşısında vereceği yanıtı belirlemektedir (LeGeros 1999; Margolis ve ark. 1999; Zero 1999; Robinson ve ark. 2000). Örneğin; mine oluşumu esnasında flor elementine maruz kalındığı veya sürme sonrası olgunlaşmasını tamamlamamış olan mine yüzeyine topikal flor uygulandığı durumlarda F iyonunun (F^-) OH^- gruplarıyla yer değiştirmesi mümkün olmaktadır. Tüm OH^- grupları F^- ile yer değiştirirse, florapatit kristali ($\text{FA}=\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) meydana gelmektedir. Bu duruma karşın genellikle F iyonlarının bir kısmı OH^- grupları ile yer değiştirmekte ve florlanmış hidroksiapatit ($\text{FHA}=\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$) oluşmaktadır. F iyonunun diş yapısına girmesi ile kristal büyüklüğü ve kalınlığındaki artış nedeniyle karyojenik ataklar sırasında aside daha dirençli bir yapı ortaya çıkmaktadır (Hicks ve ark. 2004a).

Henüz sürmüş dişlerde minenin yapısındaki sodyum (Na) ve magnezyumun (Mg) fazla miktarda bulunması minenin çözünürlüğünün yüksek olmasına neden olmaktadır (Driessens ve ark. 1982). Sürme gerçekleştikten sonra 6 ay içerisinde yüzeysel mine tabakasında bulunan Na ve Mg azalırken, Ca ve PO₄ oranı artış göstermektedir. Örneğin; yeni sürmüş dişlerde minenin organik yapı ve su içeriğinin fazla olması plak asitlerinin minenin 200 µm derinliğine kadar sızabilmesine imkan vermektedir. Buna karşın dişlerin sürmesinden sonraki dönemde organik matriksin hacminin zamanla azalmış olması minenin geçirgenliğini de azaltmaktadır (Hicks ve ark. 2004a).

Dişlerin sürmesinden sonraki döneme bakıldığında, belirli bir süre tükürükten iyon geçişi ile mineral çökmesi devam etmektedir ve minenin mineral içeriği zamanla değişmektedir. Bu dönem 'minenin sürme sonrası olgunlaşma süreci' olarak bilinmektedir (Imanishi ve Nishino 1983). Sürme sonrası minenin olgunlaşması 10-30 µm derinliğe kadar olan bölgede meydana gelmektedir (Driessens ve ark. 1982). Bu süreçte ağız ortamındaki iyonların ve florun mine yüzeyine difüzyonu söz konusudur. Aynı zamanda karbonattan zengin olan hidroksiapatit formunun yerini çözünürlüğü daha az olan ve aside karşı daha dirençli olan HA veya FHA almaktadır (Fejerskov ve Thylstrup 1994; Fejerskov ve ark. 2003). Mine matriksinin kalsifikasyonunda artış olduğu gibi; HA kristallerinin genişlediği, minede bulunan porların çaplarında azalma olduğu ve bunlara bağlı olarak minenin çözünürlüğünün azaldığı ortaya çıkarılmıştır (Dirks 1966; Ten Bosch ve ark. 2000; Bonar ve ark. 1991). Yine bu sürecin çürük ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, çürük değerlerinin sürme sonrası geçen süreyle paralel olarak azaldığı görülmüştür (Dirks 1966; Crabb 1976; Imanishi ve Nishino 1983; Kotsanos ve Darling 1991).

2.2. Diş Çürüğü

İlk olarak 1890 yılında Miller'in kemoparasitik teorisi ile tanımlanan diş çürüğü; 1960'larda ise diş çürük teorisi olarak 3 temel etkeni temsil eden birbiri ile kesişen 3 daire şeklinde belirtilmiştir. Bu 3 etken; diğ, diyet ve dental plaktır (Şekil...). Geçmişten günümüze birçok modifiye faktör ortaya atılmıştır. Bunlar tükürük, zaman, immün sistem, sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, yaşam tarzı ve flor uygulanmasıdır (Touger-Decker ve van Loveren 2003).



Şekil 2-2: Diş çürüğünün etyolojisinde rol oynayan 3 ana etkenin şematik olarak gösterimi

Diş çürüğü, diş yüzeyine yerleşmiş olan karyojenik mikroorganizmaların mikrobiyal aktiviteleri sonucu karbonhidratları fermente ederek ürettikleri asit sebebiyle diş ve çevre dokuları arasındaki demineralizasyon-remineralizasyon dengesinin, demineralizasyon lehine bozulması ile oluşan bir patolojik durumdur (Samara 2002). Çürük oluşumunu etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler; plak, tükürük, diş dokusu, mikroflora, diyet ve zamandır (Newbrun 1983).

Diş çürüğü ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu 1800'lü yıllarda öne sürülen kemoparasitik teoriyi destekler niteliktedir. Fakat günümüzde çürük etyolojisinde yaygın olarak asidojenik teori bilinmektedir. Çürük sürecinin temel özellikleri şunlardır: Mine yüzeyindeki dental plak mikroorganizmalarınca fermente edilebilen karbonhidratlardan organik asit meydana getirilir. Hızlı bir şekilde asit oluşturularak mine yüzeyinde pH değeri kritik pH (5,5)'in altına düşer ve mineden çözümler başlar. Dental plaktaki mikroorganizmalar için ortamda karbonhidratlar bulunmadığında, plak içindeki pH değeri, asitlerin ve bakteri metabolizmalarının dışarıya difüzyonuyla yükselir ve plak pH'sı nötralleşir. Bunun sonucunda minede remineralizasyon görülebilir. Demineralizasyon, remineralizasyondan daha fazla meydana geldiğinde ancak diş çürükleri oluşabilmektedir. Demineralizasyon ve

remineralizasyon arasındaki dengenin sağlanması, çürük lezyonlarının meydana geliş şeklini anlamak ve çürüklerden korunmak için büyük önem taşımaktadır (Welbury ve ark. 2005).

Diş çürüğü etyolojisinde 4 ana faktör rol oynamaktadır:

- **Konak** (diş),
- Asidojenik potansiyele sahip **mikroflora**,
- Patojenik bakteriler için uygun **substrat** (karbonhidrat),
- Dördüncü önemli faktör **zaman** (Dugal ve Curson, 2003).

Tükürük (bir konak bileşeni olarak), substrat ve bakteri diş yüzeyine yapışan bir biyofilm (plak) oluşturur. Tükürük akışı, dilüsyonu, tamponlama ve remineralizasyon kapasitesi de bazı açılardan çürüğün ilerlemesini ve geri dönüşümünü etkileyen önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (Christopher Dean 2006).

2.2.1. Başlangıç Aşamasındaki Mine Çürüğü (Beyaz Nokta Lezyonu)

Mine hidroksiapatiti; kalsiyumu az olan, karbonattan yana zengin olan bir apatittir. İstikrarlı halde iken kristallerin hemen yakınlarında, çevredeki sıvı ile dengeyi sağlamak için yeterli miktarda Ca_2^+ , PO_4^{3-} , OH^- ve F^- bulunmaktadır. Çevredeki sıvının doygunluk derecesini, birinci olarak bu iyonların (aktif) konsantrasyonları (faaliyetleri), ikinci olarak da hidroksiapatitin çözünürlüğü ya da mineye çevreden minerallerin birikimi belirlemektedir. Dental plak içinde H^+ konsantrasyonunun artması (pH düşüklüğü), OH^- konsantrasyonunun azalmasına sebep olmaktadır. Ayrıca H^+ iyonları plak sıvısı içindeki PO_4^{3-} iyonlarını protonlayıp HPO_4^{2-} ve özellikle $H_2PO_4^-$ oluşturmaktadır. Çünkü PO_4^{3-} konsantrasyonu pH düşük iken azalmaktadır, PO_4^{3-} iyonları ve OH^- iyonları yüzey çevresindeki sıvının dengesini sağlamak amacıyla mineden çözünmektedir. Bu durum sonucunda nötral pH'ı korumak için mine yüzeyinden kalsiyum salınımı ile minede çözünme meydana gelmektedir (Lussi ve ark. 2012).

Tekrarlayan mineral çözünmeleri sonucunda mineral kaybını onarmak mümkün olmayıp çürük ilk klinik belirtilerini göstermektedir (Cury ve Tenuta 2009). Yeni

başlayan mine çürüğündeki ilk makroskopik değişiklik, mine yüzeyinde küçük, opak, beyaz noktaların ortaya çıkmasıdır. Beyaz nokta lezyonu (BNL) adı verilen bu mine defektinin üzerini örten mine yüzeyi sert ve parlaktır (Totu 2006). Alınan kesitlerde lezyonun, apeksi dentine doğru olan bir koni şeklinde olduğu görülür (Şekil 2.3) ve gelişimin erken safhalarında, lezyon radyografi ile belirlenemeyebilir (Pinkham ve ark. 2005). Yapılan mikroskopik incelemeler sonucunda BNL dediğimiz başlangıç mine çürüğü birbirinden farklı dört tabakaya ayrılmıştır. Bu tabakalar, lezyonun içinden dışına doğru şu şekildedir: Yarı saydam tabaka, karanlık tabaka, lezyon gövdesi tabakası, yüzeyel tabaka (Totu 2006).

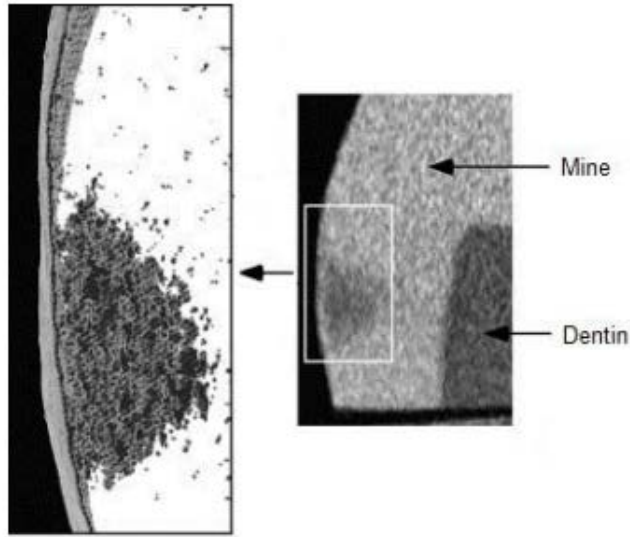
Yarı Saydam Tabaka: Yaklaşık olarak % 1-2 oranında mineral kaybının görüldüğü ve lezyonun dentine doğru ilerleyen kısmında bulunan alandır. BNL olgularının hemen hemen %50'sinde bu tabaka vardır. Az miktarda genişlemiş porlar olduğu belirtilmiştir. Başlangıçta öncelikli olarak protein kaybı daha sonra ise mineral kaybı meydana gelmektedir. Mineral kaybının gösterilmesi mümkün iken, organik materyal yıkımı tam anlamıyla gösterilememiştir. Bu başlangıçta olan kayıplar en fazla interprizmatik alanda ve kristaller arası bölgede görülmüştür (Featherstone 2008; Hicks ve ark. 2004a).

Karanlık Tabaka: Yarı saydam tabakanın bulunması durumunda bu tabakanın üzerinde karanlık tabaka yer almaktadır. Daimi dişlerde %85-90 oranında görülmektedir. Bu tabakada farklı büyüklükte porların yer alması ve daha önceleri karanlık tabaka bulunmayan çürüklerde remineralizasyondan sonra bu tabakanın görülmesi, oluşumunda remineralizasyonun etkisinin olduğunu akla getirmektedir. Bu tabakanın bulunduğu lezyonlarda asit atağının çok hızlı ilerlediği saptanmıştır (Iijima ve ark. 1999; Featherstone 2008; Hicks ve ark. 2004a).

Lezyon Gövdesi Tabakası: En fazla mineral kaybının olduğu tabaka olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaklaşık olarak %25-50 oranında bir mineral kaybının olduğu görülmektedir (Featherstone 2008).

Yüzeyel Tabaka: Mine yüzeyinin hemen altında bulunur. Demineralize olmuş bölgenin üzerini örtmektedir. Çürük etkeninin atağından nispeten etkilenmemiş yüzeyel bir tabaka olarak görülmektedir. Yüzey altında mine tabakasının çözünmesi ile açığa çıkan veya dental plaktaki doygun çözeltiden kaynaklanan kalsiyum ve fosfat

iyonlarının minenin bu kısmına çökmesi ile bütünlüğü bozulmamış, mineralize bir tabaka şeklinde gözlenmektedir (Totu 2006). Sağlam dokuya yakın sertliktedir ve kavite oluşuncaya kadar varlığını devam ettirir (Iijima ve ark. 1999; Featherstone 2008; Hicks ve ark. 2004a).



Şekil 2-3: Beyaz nokta lezyonunun sagittal kesitte mikrotomografi ile elde edilmiş görüntüsü (Huang ve ark. 2007)

2.2.1.1. Demineralizasyon

Ağız ortamının pH'sının kritik pH değeri olan 5,5'in altına düşmesi ile beraber mine dokusunda bulunan özellikle kalsiyum ve fosfat minerallerindeki çözünme olayına demineralizasyon denir (Featherstone 2000).

Mine yapısında mevcut olan apatit kristalleri arasındaki bölgeler, asitlerin mine içerisine difüzyonuna sebep olmakta ve buradaki kristallitlerin etkilenmesine yol açan kanal görevi görmektedir (Zero 1999). Demineralizasyonla birlikte zamanla mine kristallerinin çaplarında azalma görülmektedir. Mine prizmalarından kristallerin çözünmesini prizma kınlarının çözünmesi takip ederek mine gittikçe daha poröz bir yapıya dönüşmektedir (Fejerskov ve Thylstrup 1994; Margolis ve ark. 1999).

Asitlerin etkisi ile HA kristalinin çözünme şeklinde iki önemli faktör söz konusudur:

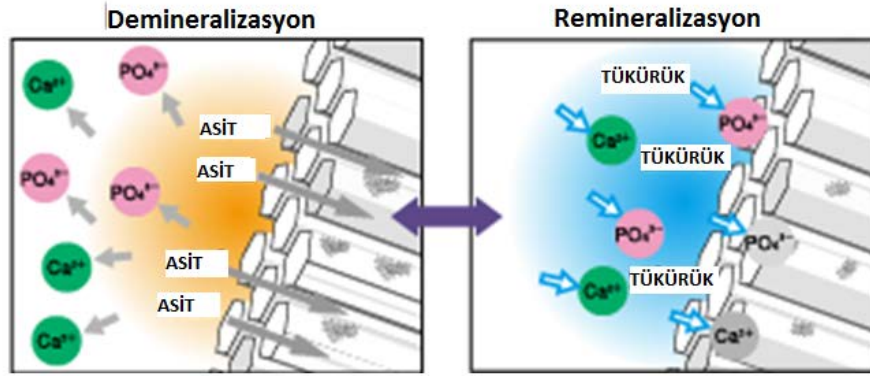
a) Çözünme ilk olarak karbonat apatitlerce zengin kristallerin merkezinde başlar. Karbonat apatitler HA'e oranla asitler karşısında daha kolay çözünebilmektedir. Laboratuvar çalışmalarında laktik asite maruz bırakılan HA kristalinin kor bölgesinin birkaç dakika içinde hızla çözüldüğü, kristalin periferyal bölgelerindeki demineralizasyonunun ise daha uzun bir süreçte meydana geldiği görülmüştür (Anderson, 2002).

b) Minenin en dış tabakasında yer alan prizmatik mine tabakasında tüm kristallitler yüzeye aynı açıyla dik olarak uzanırlar. Bu nedenle bu tabaka ilk önce ve kor bölgesine benzer şekilde dekalsifiye olur. Mine prizmaları mine-dentin sınırında dik olup, tüberkül tepelerinde hafif eğimlidir. Yüzeye eğimli olarak uzanan kristallerin ise aside daha dirençli olmalarından dolayı daha geç dekalsifiye oldukları görülmektedir (Piesco ve Simmelink 2002).

2.2.1.2. Remineralizasyon

Demineralizasyon süreci boyunca kaybedilen minerallerin tekrar dış yüzeyine depolanması veya yeniden çökerek geri kazanılması remineralizasyon olarak tanımlanmaktadır (Hicks ve ark. 2004a; Tung ve Eichmiller 2004). Çökme, doymun bir solüsyondaki minerallerin iyon kümeleri oluşturarak katı bir faza dönüşmeleri olarak belirtilmektedir. Çürük kavitesinin bulunmadığı BNL'ında mine prizmaları normal kristal yapılarını kaybetmemiştir. Mine yüzeyinden iyon geçişinin mümkün olması sebebiyle demineralizasyona maruz kalan mine kristallerinin tükürükten Ca ve PO₄ iyonlarının difüzyonu ile remineralizasyonu sağlanabilmektedir (Sjogren ve ark. 1995). Bu durum, mine dokusunun mineral yapısını korumak için doğal bir savunma mekanizmasıdır (Cury ve Tenuta 2009).

Nötral pH'ta uyarılmış ve uyarılmamış parotis ve submandibuler bezlerden salgılanan tükürük Ca ile doymun bir durumdadır, ancak tükürük kaynaklı remineralizasyon, tükürükteki düşük iyon konsantrasyon eğimi sebebiyle çok yavaş gerçekleşmektedir (Larsen ve Pearce 2003; Silverstone 1972). Bu nedenle remineralizasyonun sağlanması için daha etkili ve hızlı kalsifiye edici ajanlara ihtiyaç duyulmakta ve bu konu ile ilgili araştırmalar sürmektedir (Aras ve Sütlaş 2011).



Şekil 2-4: Başlangıç mine çürüğünde demineralizasyon-reminealizasyon döngüsü

2.2.2. Ortodontik Tedavi İle Meydana Gelen Beyaz Nokta Lezyonunun Oluşumu

Sabit ortodontik apareyler, diş hareketlerinde üç boyutlu kontrol sağladıkları için kullanımları oldukça yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte bandlar, braketler, ark telleri ve diğer aygıtlar ağız ortamının hassas biyolojik dengesini kolaylıkla bozabilmektedir. Braketlerin yerleştirilmesini takiben braket tabanı çevresindeki yapıştırıcının tam olarak temizlenemediği durumlarda bakteri sayısının artmasına elverişli cepler meydana getirmektedir, ayrıca elastik ligatürler ile ark teli uygulamalarında plak birikimi için uygun ortam oluştuğu ve plaktaki mikroorganizma sayısının arttığı bildirilmiştir (Attar ve ark. 2003; Sukontapatipark ve ark. 2001; Forsberg ve ark. 1991).

Malokluzyona sahip bireylerde diş çapraşıklıklarından dolayı, birçok retansiyon alanı bulunmaktadır. Bununla beraber, ağız içinde ortodontik aygıtların bulunduğu bölgeler genel olarak çürüğe eğilimli alanlar olmasalar bile, bu aygıtların yapıştırılmasıyla birlikte buldukları alanda ağız hijyenini sağlamak oldukça zorlaşmaktadır (Featherstone 2004). Özellikle yapıştırıcı simanın diş yüzeyi ile bant arasındaki boşluğu tam olarak dolduramadığı alanlarda, apareylerin yapıştırıldığı bölgelere komşu yapıştırıcı üzerinde ve yapıştırıcı ile mine ara yüzeyinde plak birikimi olmaktadır (Mizrahi 1982; Gwinnett ve Ceen 1979). Ağız hijyeni mükemmel seviyede tutulmaya çalışılsa da zemberekler, looplar, yardımcı arklar, sarmal yaylar ve bazı Sınıf 2 apareyleri hijyeni sağlamaya engel oluşturmaktadır (Attar ve ark. 2003).

Kullanımı oldukça yaygın olan sükrozun diyet içerisinde karyojenik potansiyelinin yüksek seviyede olduğu belirtilmektedir. Yapılan klinik çalışmaların sonucunda sükrozun lezyon gelişimi için şart olduğu vurgulanmıştır (Makinen 1972; Shannon 1977; Frostell ve ark. 1967). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda glukoz, fruktoz, laktoz, galaktoz, maltoz ve dekstrozun çürük oluşturduğu gösterilse de; minedeki yıkıma daha çok sükroz neden olmaktadır (Rolla ve ark. 1991; Green ve Hartles 1969). Sükroz, hem mikroorganizmaların diş tutunmalarına yardımcı olan plak matriksinin yapımında, hem de diş yapısında yıkıma neden olan asitlerin üretiminde kullanılmaktadır (Kleinberg 1974).

Sabit ortodontik apareylerin uygulanmasından belirli bir süre sonra oral kavite içerisinde S. Mutans ve Lactobacillus sayısında artış meydana gelmektedir (Benham ve ark. 2009). Bu bakterilerin karbonhidratları parçalayıp asit üretmeleri sonucu ortam pH'nın kritik değer altına düşmesi nedeniyle hidroksiapatit ve florapatit yapıda çözümler meydana gelmektedir. Ortamda ne kadar fazla flor bulunursa bulunsun yine de demineralizasyon engellenememektedir (Berkowitz ve ark. 2002). Bir disakkarit olan sükroz bakteriler tarafından hidrolize edilerek glukoz ve fruktoza ayrıştırılmaktadır. Bu monosakkaritler kolayca enerji kaynağı olarak kullanıldıklarında, mineral yapının yıkımından sorumlu olan laktik asit ve diğer organik asitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan, dekstran sükröz ve levan sükröz enzimlerinin aktiviteleri sonucunda sükroz, dekstran (poliglukan) veya levan (polifruktan) adı verilen, glukozun veya fruktozun uzun polimer zincirlerine de dönüştürülebilmektedir. Dekstran, plak bakterilerinin birbirlerine ve plağın diş yüzeyine tutunmasını teşvik etmektedir (Guggenheim 1970). Buna ilaveten hem dekstran hem de levan, artan organik asit üretimi sonucunda plak içerisinde glukoz ve fruktoza tekrar metabolize edilebilmektedir. Sükroz hem plak matrisinin yapımında hem de diş yapılarında yıkıma neden olan organik asitlerin üretiminde kullanıldığından dolayı karyojenik potansiyeli diğer şekerlere göre daha üstün görülmektedir. Poliglukanlar plağın yüzeye adezyonunu sağlayarak özellikle dişlerin düz yüzeylerindeki çürük lezyonlarının başlaması açısından önemli bir rol üstlenmektedir. Aksi takdirde diş yüzeyinin plak ile örtülü olmadığı durumlarda tükürüğün yıkayıcı etkisi ile mikroorganizmaların uzaklaştırılması mümkün olabilmektedir. Çürük oluşumunda önemli faktörlerden biri de karbonhidratların ağız içerisinde bulunma ve dental plak ile ilişkide olma süreleridir. Bu

süre kısmen tüketilen yiyeceğin yapışkanlığı ve tutuculuğu ile ilişkilidir. Diğer bir faktör ise bu maddelerin tüketim sıklığıdır (Dunay ve ark. 1972). Birçok öğüne yayılmış karbonhidrat tüketimi, aynı miktarda karbonhidratın tek öğünde tüketiminden çok daha fazla karyojenik bir etkiye sahiptir. Bunun fermente edilebilen karbonhidratların plak pH'sına olan etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dental plak normal şartlarda nötr değerdedir. Fermente olabilen bir karbonhidrat tüketildiğinde pH yaklaşık 5 değerine ani bir düşüş gösterir ve bu ortamda diş yapıları asit ile çözünebilir (Stephan 1940). Yaklaşık 20 dakika boyunca pH bu seviyede kaldıktan sonra yavaş yavaş ilk haline geri dönmektedir. Fermente edilen karbonhidratların sık tüketimi ile plak pH'ında tekrarlayan düşmeler sonucunda plak-diş yüzeyi arasında birçok asit atağı gerçekleşmektedir (Zachrisson ve Zachrisson 1971). Plak içerisinde üretilen asitler diş minesinin içerisinde yaklaşık 20–50µm derinliğinde mikrokanallar oluşturmaktadır. Bu derinlikte minenin yüzey altı çözünmesi meydana gelir. Çürük lezyonu ilerledikçe de mineral kaybına bağlı olarak optik değişiklikler meydana gelir ve etkilenmemiş saydam minenin tersine, lezyon beyaz opak bir görüntü kazanır (Mellberg ve Ripa 1983; Pinkham ve ark. 2005)

Gorelick ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada BNL oluşumunu etkileyen faktörlerin; dişlerin yüzey özellikleri, tükürük erişimi ve braket ile dişeti arasındaki mesafe olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, hastanın aktif eli ile bazı alanları daha zor fırçalamasının demineralizasyon bölgesini etkileyebileceği belirtilmiştir (Gorelick ve ark. 1982; Seow 1998).

2.2.3. Beyaz Nokta Lezyonunun Görülme Sıklığı ve Yerleşimi

BNL'ları ortodontik tedavi gören hastalarda önemli düzeyde daha fazla oranda oluşmakta olup tedaviden sonraki yıllarda ileri estetik sorunlar ortaya çıkarabilmektedir. Sabit ortodontik tedavi gören hastalarda en az bir BNL'u görülme sıklığı %49,6 olarak belirtilmekte ve bu durum tedavi edilmeyen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise %24 olarak karşımıza çıkmaktadır (Ogaard 1989; Gorelick ve ark. 1982). BNL sıklığı diş yüzeylerinde %4,9 ile %84 arasında değişiklik göstermektedir (Gorelick ve ark. 1982; Mizrahi 1982). Uzun dönem takip çalışmasında Mitchell bu sıklığı %18,5 olarak belirlemiş, etkilenen diş yüzeylerinin ortalama yüzdesini %1,6 olarak açıklamıştır (Mitchell 1992). Mizrahi, bu görülme sıklığını tüm BNL'larını tedavi öncesi ve sonrasında ölçtüktan sonra %84 gibi yüksek bir değer olarak göstermiş ve bu yüksek

sonuçları lokal çevresel etkilere bağlamıştır (Mizrahi 1982). Flor salan elastiklerle yapılan bir prospektif kontrollü çalışmada ortodontik tedavi gören hastalarda tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre BNL görülme sıklığını, tüm dişlerin %26'sı olarak rapor edilmiştir (Banks ve ark 2000).

Farklı bandların, yapıştırılan ortodontik ataçmanların ya da flor etkinliğinin değerlendirildiği klinik ortodonti çalışmalarında; demineralizasyonun varlığını veya yokluğunu değerlendirmede kullanılan yöntemin; belirlenen görülme sıklığı üzerinde büyük etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Willmot 2008). Yapılan beş yıllık bir takip çalışmasında ortodontik tedavi sonrası BNL'lerinin ortalama sıklığı %7,3 olarak belirtilmiştir (Willmot ve Brook 1999).

Minede görülen demineralizasyon ilk ortodontik tedavi seansından diğerine kadar geçen 4 hafta gibi kısa bir sürede oluşabilmektedir (Ogaardve ark. 1988). Ortodontik tedavi gören hastalarla tedavi görmeyenlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, tedavi gören grupta görmeyen gruba göre ağız hijyeni ve çürük insidansı arasında oldukça kuvvetli bir ilişki olduğu bulunmuştur (Zachrisson ve Zachrisson 1971).

Ortodontik popülasyonda BNL oluşma olasılığı, anterior bölge için %8,5-44 ve posterior dişler için %7,7-71 oranları arasındadır (Gorelick ve ark. 1982). Boersma ve ark. (Boersma 2005) tarafından yapılan sabit ortodontik tedavi gören hastalarda demineralizasyonun kantitatif değerlendirildiği klinik çalışmada kadınların %22'sinde, erkeklerin %40'ında BNL oluşumu gözlenmiştir. Gorelick ve ark. (Gorelick ve ark. 1982) yaptıkları çalışmada lezyon sayısı bakımından 12 ay ile 36 aylık tedaviler arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Değerlendirme metoduna, tedavi öncesi demineralizasyon olup olmamasına ve flor kullanımına bağlı olarak BNL prevalansı %2-96 oranları arasında çeşitlilik gösterir (Zachrisson ve Zachrisson 1971; Gorelick ve ark. 1982; Sonis ve Snell 1989; Zachrisson ve ark. 1979). Ortodontik tedavi sonrası değerlendirilen çalışmalarda idiyopatik ve tedavi sırasında oluşan BNL'nı birbirinden ayırmak zordur. Tedavi öncesi bulunan gelişimsel ya da lokal çevresel faktörler ile oluşan lezyonların çalışmaya dahil edilip edilmemesi ile prevalans miktarında çeşitlilik meydana gelmektedir (Willmot 2008). Sabit ortodontik tedavi ile oluşan demineralizasyon bukkal yüzeyde diğer yüzeylerden daha fazla meydana gelir

(Sukontapatipark ve ark. 2001). BNL'ı tüm dişlerde gözlenebilir fakat en sık maksiller lateral, mandibuler kanin ve 1. küçük azıların bukkal yüzeylerinin servikal ya da orta 1/3'ünde meydana gelirler (Gorelick ve ark. 1982; Artun ve Brobakken 1986). Lezyonların %50'sinden fazlası gingival bölgeye yakın oluşur (Banks ve ark. 2000). Samawi'nin bir çalışmasında, lezyonların en fazla üst santral ile laterallerin gingival kısımlarında meydana geldiği ve sağ-sol arklar arasında önemli bir fark gözlemlenmediğini bildirilmiştir (Samawi 2005).

Mizrahi, ortodontik tedaviyi takiben lezyonların görülme sıklığının her iki cinsiyette de fazla olduğunu saptamıştır. Ancak tedavi öncesi BNL sıklığında fark bulamamıştır (Mizrahi 1982). Wisth ve Nord, kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında ortodontik tedavi gören bireylerin yüksek oranda bukkal yüzeylerde yüzey başlangıç çürük lezyonlarına sahip olduğunu göstermişlerdir (Wisth ve Nord 1977).

Sabuncuoğlu ve ark. sabit ortodontik tedavi gören hastalarda, BNL ve çürüklerin görülme sıklığını araştırdıkları çalışmalarında, sabit ortodontik apareylerle tedavi edilen hastalara ortodontik tedavi öncesi ve her kontrol muayenesinde ağız hijyen bakım terapisi verilmiştir. Hastaların aynı zamanda yüksek florlu diş macunu ve ağız gargaraları (%0,05'lik) kullanmaları sağlanırken kontrol grubu hastalarına ortodontik aparey ve ağız bakım hijyeni uygulanmamıştır. Çürük indeks prevelansı; çürük, eksik, dolgulu dişler (DMFT) ile saptanmış, BNL ise Gorelick indeksi ile tespit edilmiştir. BNL ve çürükler ortodontik tedavi başlamadan önce ve tedavi sonunda değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, çalışma grubundaki hastalarda BNL ve DMFT değerleri kontrol grubu hastalarına göre daha düşük oranda bulunurken bu çalışma, ağız hijyeninin BNL ve çürük gelişiminin engellenmesinde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (Sabuncuoğlu ve ark. 2015).

2.2.4. Beyaz Nokta Lezyonlarından Korunma Yöntemleri

BNL, ortodontik tedavi sonrasında estetiğin kötü olması ve hasta memnuniyetsizliği gibi problemlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu sorunlar ortodontik tedavi öncesinde hastanın tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi, ağız hijyeni durumu ve çürük riskinin belirlenmesini ve gerektiğinde çürük başlangıcına karşı koruyucu uygulamaların değerlendirmesini önemli hale getirmektedir. Bireyin çürük riski, ağız hijyeni ve ağız ortamının durumuna bağlı olarak, BNL'ı ilerleme

göstererek kavite oluşturabilmekte, ilerlemeden uzun süre aynı şekilde kalabilmekte ya da geri döndürülebilecek seviyede ise iyileşebilmektedir. Bundan dolayı BNL'nin önlenmesi; diş çürüğü oluşumu ve estetik problemlerin önüne geçilmesi ve dolayısıyla arzulanan sabit ortodontik tedavi başarısının gerçekleştirilmesi açısından oldukça önemlidir (Karabekiroğlu ve ark. 2015).

2.2.4.1. Flor Uygulamaları

Sularda, toprakta, kayalarda, atmosferde, yiyecek ve içeceklerde, bitki ve hayvanlarda ve canlı dokularda bulunan flor, bitkilerde en çok çay ve tütünde, hayvansal gıdalar arasında ise en çok balıkta bulunur (Venkateswarlu 1990). Flor yer kürede %0,03 oranında bulunur. Florspar, kriyolit, fluorapatit, mika ve hornblend florürce en zengin olan minerallerdendir. Volkanik kayalar, mika mineralleri (sirolit, florit, flor apatit) ve termal kaynaklar doğal sularda yüksek flor konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Yüzey sularında flor düzeyi genellikle 1 mg/l'nin altındadır. Florürce zengin minerallerle temas eden derin yer altı sularında veya daha sıcak kaynak sularında bu miktar 20-53 mg/l'ye kadar çıkabilmektedir (Varol ve Varol 2010).

Dişlerin flor içerdiğini ilk defa Morichini (1803) bildirmiş ve bunu takip eden yıllarda birçok araştırmacı dişlerdeki flor miktarının diş sağlığını olumlu yönde etkilediğini savunmuştur (Kaynak: Keskin 2014). Toumba, diş hekimliği literatürüne flor girişinin 1800'lü yıllara uzandığını bildirmiştir (Toumba 1996).

Florun diş hekimliğinde kullanımı ilk olarak 19. yüzyılda başlamıştır. 1847'de Edhart ilk olarak florun profilaktik rolünden bahsetmiştir. Edhart, florun diş minesini güçlendirerek çürük ataklarına karşı dirençli hale getirdiğini belirtmiştir. Flor tabletleri ise ilk olarak İngiltere'de potasyum flor formunda hazırlanmıştır. Bu tabletlerin özellikle diş değiştirme dönemindeki çocuklara ve hamile kadınlara verilmesi tavsiye edilmiştir (Tosun 2002). 1896'da Denninger ise diş minesinin diş tabakaları için koruyucu bir tabaka olduğunu ve mineyi güçlendirmek için flora ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir. Florun besinlerle de alınabileceğini ancak bunun yeterli olmayacağını, kalsiyum flor tableti uygulamasının basit ve ucuz bir uygulama olduğunu ve günlük yemeklerle alınması halinde yeterli olabileceğini belirtmiştir (Tosun 2002).

Ülkemizde diş hekimliğinde flor iyonu konusunda ilk araştırma ve yayın 1955'te Prof. Dr. Pertev Ata tarafından Isparta'da yapılmıştır. Isparta da içme sularındaki flor iyonu miktarı tespit edilmiş ve 10-18 yaşlarındaki çocukların dişlerini çürük ve diş görünüş bakımından incelemiştir. Çalışmada Afyon ilindeki çocukları da kontrol grubu olarak kullanmıştır, ayrıca çürüğe karşı dirençli olabilen ancak lekeli mine olarak adlandırılan florozis vakalarından da bahsedilmiştir (Bağlar 2010).

Diş çürüklerini önlemek için içme suyuna flor ilavesi 20. yüzyılın en önemli halk sağlığı başarılarından biri olarak kabul edilir. Günlük optimal flor dozu aşıldığında diş çürüklerindeki düşüş ile eş zamanlı olarak vücutta çeşitli sistemik etkiler ortaya çıkar ve bunlardan ilki dental florozistir Dental florozis sıklığındaki bu artış, dişlerde hafiften şiddetliye değişen oranlarda estetik bozukluklara ve madde kayıplarına yol açabilmekte ve restoratif veya protetik tedavi gerekli olabilmektedir (Küçükeşmen ve Sönmez 2008). Dental florozis dünya çapında son derece yaygın olmaya devam etmektedir. 2005 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmada, 6-39 yaşları arasındaki bireylerin %23'ünde hafif veya daha fazla seviyede mine florozisine rastlanmıştır (Everett 2011). Dental florozis sıklığındaki bu artış, dişlerde hafiften şiddetliye değişen oranlarda estetik bozukluklara ve madde kayıplarına yol açabilmekte ve restoratif veya protetik tedavi gerekli olabilmektedir. Doğal içme suyu ve kaynaklarında flor konsantrasyonunun yüksek olduğu coğrafi bölgelerde yaşayan kişilerde de endemik florozis tablosu yaygındır (Küçükeşmen ve Sönmez 2008).

Flor alımıyla çürük sıklığının azalması arasındaki ilişki birçok araştırma ile açıklanmaya çalışılmıştır (Sjogren ve ark. 1997; Lamb ve ark. 1993; ten Cate 1990; Larsen ve Jensen 1994). Flor iyonunun mine dokusu üzerindeki çürük engelleyici etkisini; mineral yapının çözünürlüğünü azaltarak veya engelleyerek, bakterilerin asit üretimini durdurarak ve remineralizasyonu arttırarak gösterdiği belirtilmiştir (Hellwig ve Lussi 2001).

Mine yüzeyi flora maruz kaldığında florapatit veya kalsiyumflorid oluşmaktadır. Eğer flor konsantrasyonu 50 ppm'den az ise florapatit oluşurken, 100 ppm'in üzerinde ise kalsiyumflorid oluşmaktadır. Topikal flor uygulamalarında veya NaF içeren diş macunlarının kullanımından sonra kalsiyumflorid oluştuğu görülür. Kalsiyumflorid, bir

flor deposu gibi yakın çevresinin de artmış flor konsantrasyonunu devam ettirerek dişin remineralizasyonuna yardımcı olmaktadır (ten Cate ve ark. 2008).

Çeşitli kaynaklardan alınan florun mine dokusu üzerindeki etkisi sürme öncesi ve sonrası olarak iki dönemde incelenebilmektedir. Dişler sürmeden önce flor, amelogenezis safhasında, mine oluşum periyodunda çeşitli enzimatik olaylarda eser element olarak görev almaktadır (Koray 1981). Amelogenezisin sıvı fazında ortamdaki serbest flor iyonları apatitik mineral gelişimini hızlandırmaktadır (Rey ve ark. 1989). Ayrıca florun, mine organik matriksinin mineralizasyonu esnasında ortokalsiyum fosfatın hidroksiapatite dönüşmesinde katalizör olarak rol oynadığı bilinmektedir (Koray 1981).

Dişlerin sürmesinden sonraki dönemde flor, demineralizasyonu inhibe etmek, remineralizasyonu geliştirmek, plağın asit oluşturma kapasitesini ve yapışkanlığını azaltmak gibi birçok yolla çürük oluşumunun engellenmesine etki etmektedir (Axelsson 1999). Mineralizasyonu tamamlanmış minedeki flor miktarının, önemli derecede artması için dokuda porözite bulunması veya apatit yapının kimyasal olarak yıkıma uğramış olması gerekmektedir. Yüksek oranda flor içeren ve düşük pH'daki solüsyonlar, jeller ve patların uygulanması sonucunda minenin flor konsantrasyonu artırılabilir (Nelson ve ark. 1983). Yüksek oranda ve düşük pH'da flor, diş uygulandığında bir miktar apatit kristalleri yıkılır. Dişin mineral içeriğindeki PO₄ ve hidroksil iyonları solüsyona katılır ve CaF₂ veya diğer flordan zengin bir bileşik halinde diş minede depolanır. Gelişmekte olan kemiklerde de benzer olaylar gerçekleşmektedir (Fejerskov ve ark. 1996).

2.2.4.2. Flor Uygulama Yöntemleri

Diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan flor içerikli ürünler; tabletler, damlalar gibi sistemik veya jeller, vernikler, macunlar, gargaralar, yapıştırıcılar, elastomerik modül ve zincirlerin kullanımı ile lokal olarak uygulanabilmektedir. Lokal olarak uygulanan florun bir kısmı yutularak sistemik dolaşıma geçmektedir (Ismail ve Bandekar 1999; Karabekiroğlu ve ark. 2015).

Sistemik Flor Uygulamaları: Sistemik florür uygulamaları; florun minenin organik matriks oluşumu ve mineralizasyonu esnasında, yapıyı güçlendirmek amacıyla

sistemik olarak alınması ve diş yapısına katılmasıdır. Sistemik uygulama, içme sularına, okul sularına flor katılması, flor tabletleri, tuza ve süte flor katılması, vitamin flor kombinasyonları, flor içeren pastil, damla ve tabletlerin kullanımı ile olabilmektedir. Sistemik olarak alınan flor, aynı zamanda plak mine ara yüzünde topikal etkiler de gösterir, çünkü yutulan florun bir kısmı metabolize olduktan sonra tükürük veya dişeti sıvısı içine de ulaşmaktadır (Clarkson ve McLoughlin 2000; Ellwood ve Fejerskov 2003; Featherstone 2004).

Topikal Flor Uygulamaları: Topikal flor uygulamalarının çürük önleyici etkisi minerin remineralizasyonu esasına dayanmaktadır (Hellwig ve Lennon 2004). Topikal flor ajanları, yeni süren süt ve daimi dişlerde oldukça etkilidir. Yeni sürmüş bir dişin yüzey tabakasındaki flor konsantrasyonu 800 ppm civarında iken, çürüğe dirençli bir dişin yüzey tabakasında ise en az 1000 ppm düzeyinde flor konsantrasyonunun bulunması gerektiği bildirilmekte ve dolayısıyla sürmüş dişlerde topikal flor uygulamalarının yararlı olduğu düşünülmektedir (Mathewson 1982). Topikal flor ajanları bireysel bakım ya da profesyonel uygulama (diş hekimi) için kullanılmaktadır. Bireysel bakım amacıyla, diş macunu, kürdan, diş ipi, jel, yapay tükürük, pastil, sakız ve gargaralar gibi florlu ajanlar kullanılabilir. Profesyonel uygulamalar için jel, profilaksi patı, cila, cam iyonomer siman ve yapıştırıcı diğer yavaş salınım sistemleri bulunmaktadır. Bireysel ve profesyonel kullanım için birçok farklı flor bileşiği bulunmaktadır. Bunlar üç ana kategoriye ayrılmaktadırlar (Axelsson 1999):

- İnorganik bileşikler; sodyum florid (NaF), kalay florid (SnF_2), amonyum florid (NH_4F), ...vb: tuzları kolay çözünür, serbest flor sağlar.
- Monoflorofosfat içeren bileşikler; sodyum monoflorofosfat (Na_2FPO_3)...vb: florid FPO_3^{2-} içinde kovalent bağlı olarak bulunur ve serbestleşmek için hidrolize olması gerekir.
- Organik floridler; amin florid ve silan florid gibi.

İlk florlu macunun kullanımından bugüne çeşitli flor bileşikleri çürük önleyici etkinin artırılması amacıyla denenmiş ve en çok sodyummonoflorofosfat (NaMFP), NaF ve aminfloridler kullanılmıştır (Koch ve ark. 1994).

2.2.4.3. Diş Macunu Uygulamaları

BNL'nın oluşmaması için günlük olarak en önemli koruyucu faktör florlu diş macunları ile dişlerin düzenli olarak fırçalanmasıdır. Florlu diş macunları, oluşabilecek çürüklerin önlenmesinde temel niteliğindedir. Diş macunlarının büyük bir kısmı sodyum florid, monoflorofosfat, kalay florid veya amin florid içermektedir. Diş macunlarında doza bağlı olarak değişen etkili flor cevabı olduğu bildirilmiş olup, % 0,1'in (1000 ppm) altındaki flor konsantrasyonu ortodonti hastalarında tavsiye edilmemektedir (Ogaard 2008).

Son zamanlarda, ortodontik tedavi gören bireylerin günde iki kez 5000 ppm flor ihtiva eden macunlarla fırçalamasının, 1000 ppm florlu diş macunları veya 500 ppm sodyum florid içeren gargaralarla kombine halinde kullanılmasından daha etkili önleme sağladığı öne sürülmüştür (Alexander ve Ripa, 2000). Flor uygulama programlarının etkinliğini inceleyen klinik çalışmalar arasında oldukça farklı sonuçlar olduğu düşünülmektedir. Günlük 7600 ppm florlu diş macunu ve 500 ppm sodyum florid içeren gargaranın kombine kullanımının üç yıl takip edildiği bir çalışmada, bu ürünlerin kendi başlarına kullanılmasına göre ilave fayda sağlamadığı rapor edilmiştir (Blinkhorn ve ark. 1983). Bu araştırmaların sonuçları, günlük florlu gargara kullanımının ortodonti hastalarının ev bakım programlarından çıkarılabileceğini düşündürmektedir (Karabekiroğlu ve ark. 2015).

Florlu diş macunlarının çürük önleyici potansiyeli genellikle klinik çalışmalarda gösterilenden daha fazladır. Bunun nedeni zamanla etkinleşen florun remineralizasyon üzerindeki olumlu etkisidir. Çürük önleyici etkisi ağız hijyeninin artmasıyla önemli bir şekilde artacaktır. Dolayısıyla iyi bir oral hijyen ortodontik tedavi gören hastalarda tedavi görmeyen hastalara göre çok daha önemlidir (Uysal ve ark. 2009).

2.2.4.4. Rezin Örtücüler

Rezin örtücülerin braket etrafında kullanımı, demineralizasyonun önlenmesinde kullanılan yöntemlerden biridir (Silverstone 1974). Asitlenmiş mineyi örtmesi, braketlerin bağlanma gücünü artırması ve etrafında demineralizasyonu önlemesi rezin örtücülerin avantajları olarak bildirilmiştir (Hu ve Featherstone 2005).

Kimyasal olarak sertleşen rezin örtücüler oksijen inhibisyon tabakası nedeniyle mine yüzeyini pürüzsüz bir şekilde örtemezler (Joseph ve ark. 1994). Yüzeyi düzgün şekilde kapladığı görülen ışıkla polimerize olan rezin örtücülerin, in vitro çalışmalarda demineralizasyonu önlemede etkin bulunmalarına karşın yapılan in vivo çalışmalarda aynı sonuca ulaşamamıştır (Joseph ve ark. 1994; Banks ve Richmond 1994; Frazier ve ark. 1996; Wenderoth ve ark. 1999).

Işıklı sertleşen inorganik doldurucusuz ya da çok az doldurucu içerikli rezin örtücüler mineyi demineralizasyona karşı kimyasal olarak polimerize olan örtücülerden daha fazla koruyamaz ve doldurucusuz rezin örtücüler mekanik (firçalama) ve kimyasal (asidik ortam) aşınmalara karşı dayanıksızdır (Hu ve Featherstone 2005).

Yapılan in vitro çalışmalarda, fiziksel özellikleri üstün sayılan ışıkla polimerize olan yüksek doldurucu içerikli rezin örtücülerin (Pro Seal; Reliance Orthodontic Products, Itasca, Ill ve Ultraseal XT Plus; Ultradent Products, South Jordan, Utah) demineralizasyonu önlemede başarılı oldukları gözlenmiştir (Hu ve Featherstone 2005; Benham ve ark. 2009; Bishara ve ark. 2005a). Bu materyallerin uzun süren firçalamaya dayanıklı oldukları ve braketlerin bağlanma gücü üzerine önemli bir olumsuz etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (Bishara ve ark. 2005b).

2.2.4.5. Vernikler

Ağız hijyenini yeterli derecede sağlayamayan hastalarda, demineralizasyonun önlenmesinde kullanılan bir diğer yöntem klinik ortamda yüksek oranda flor içeren verniklerin uygulanmasıdır. Vernik uygulanan sabit ortodonti hastalarında demineralizasyonun %38-50 oranında azaldığı bildirilmiştir. Buna rağmen, vernik uygulamasının bir takım dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar; florun etkinliğinin klinik ziyaretler ile sınırlı kalması, diş ile dişeti üzerinde geçici renklemelerin meydana gelmesi ve klinisyen için hasta başında geçen sürenin uzamasıdır (Demito ve ark. 2004; Todd ve ark. 1999; Vivaldi-Rodrigues ve ark. 2006).

Flor içeren cila olan Duraphat (DPT)'ın kontrollü klinik çalışmalarının meta analizlerinde diş çürüğünün engellenmesindeki klinik etkinliği doğrulanmıştır (Staley 2008; Marinho ve ark. 2002; Marinho ve ark. 2003). Bir yıl boyunca haftalık üç ya da her yıl dört kez uygulanmasının etkili olduğu belirtilmiştir (Seppa 2004). Ayrıca yılda

iki kez uygulanmasının da eşit derecede etkili olabildiği ifade edilmiştir. Flor cilasının çürük önleyici mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Reçine esaslı cila; yapışkan, mine yüzeyini kaplayan, tükürükle temas ettiğinde sertleşen, sarımsı kahverengi bir maddedir. Hastaya cilanın uygulanmasından sonraki 4 saat boyunca dişlerini fırçalamaması söylenmektedir (Retief ve ark. 1985). Flor İçeren Elastik Ligatürler

Flor salma özelliğine sahip elastik ligatürlerin in vivo olarak demineralizasyonu azaltmada başarılı oldukları ve in vitro olarak gerilerek yerleştirilmeleri sonucunda flor salınımlarında artış olduğu gözlenmiştir. Banks ve ark. yaptıkları in vivo çalışmada kalay florür (SnF_2) salan elastik ligatürlerle, klasik elastik ligatürleri demineralizasyonu önleme açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, flor salan elastik ligatürlerin her diş üzerinde %49 oranında demineralizasyonu azalttığı görülmüştür. Elastik ligatürler hasta kooperasyonu gerektirmemeleri ve brakete yakın yerlerde fazla oranda flor salabilmeleri sebebi ile demineralizasyonu önlemede başarılı olabilmektedirler, fakat bu materyaller başlangıçta yüksek oranda flor salmalarına rağmen tedavi süresince bu özellikleri sabit kalmamakta ve flor salınımlarında hızlı bir azalma gözlenmektedir. Bu nedenle elastik ligatürlerin ortodontik tedavi süresince çürüğü engellemelerinin mümkün olamayacağı sonucuna varılmıştır (Benson ve ark. 2004; Banks ve ark. 2000; O'Dwyer ve ark. 2005).

2.2.4.6. Antibakteriyel Uygulamalar

O'Reilly ve Featherstone yaptıkları çalışmalarında diş macunlarının ortodontik hastalarda gelişen lezyonları durduramadığını bildirmişlerdir. Bu sebeple ortodonti hastalarına florlu diş macunlarına ek olarak % 0.05'lik NaF'lü ağız gargarası (500 ppm) kullanımını önermişlerdir (O'Reilly ve Featherstone 1987).

Ogaard ise % 0.05'lik NaF'lü ağız gargarası kullanıldığında bandların altında lezyon oluşumunun önemli şekilde azaldığını ayrıca bu gargaraların klorheksidin, triklosan ya da çinko gibi antibakteriyel ajanlar ile beraber uygulanmaları sonucunda çürük önleyici etkilerinin arttırılabileceğini belirtmiştir (Ogaard 2001). Sabit ortodontik apareylerin yüksek çürük aktivitesine neden olmalarından dolayı hasta uyumuna da bağlı olarak sürekli flor desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle cila, solüsyon ve jel formundaki bazı topikal flor ajanları tavsiye edilmektedir (Ogaard 2008). Deneysel ortodontik çürük modeli kullanılan in vitro çalışmalarda ve klinik çalışmalarda da florlu

ağız gargaralarının etkili bir şekilde çürük önleyici potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Geiger ve ark. 1988).

Flor ile ağız çalkalanması hasta kooperasyonuna ihtiyaç gerektirmektedir. Geiger ve ark. günlük flor gargarası uygulaması önerilen ortodonti hastalarının sadece %15'inin istendiği gibi uygulama yaptığını göstermişlerdir (Geiger ve ark. 1992).

Korbmacher ve ark. florun çürük önleyici etkisinin antibakteriyel maddelerin kombinasyonu ile arttırılabileceğini söylemişlerdir (Korbmacher ve ark. 2006). Çalışmalarda kalay florürün bakterilerin mine yüzeyine tutunmasını engelleyen özelliğinden bahsedilmiştir (Boyd ve Chun 1994; Ogaard ve ark. 1980). Kalay florür iyonları, bakteri içerisinde sükrozun giriş yapacağı yolları kapatarak fermantasyonla meydana gelebilecek asit üretimini engellemektedirler. Bu yüzden flor içerikli ve antibakteriyel diş macunları, sadece flor içerikli macunlara göre braketlerin etrafında demineralizasyonu azaltmada daha etkili bulunmuştur (Moura ve ark. 2006).

Klorheksidin (KHX) ve flor içerikli gargaranın sadece flor içerikli gargaraya göre mineral kaybının azaltılmasında daha başarılı olduğu gözlenmiştir (Ullsfooss ve ark. 1994). KHX'in sıklıkla diş ve dilin renklenmesine neden olması ve ağızda metalik tat bırakmasından dolayı uzun dönem günlük kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte demineralizasyon üzerinde etkili olabilmeleri için 1-2 yıl düzenli olarak kullanılmaları gerekmektedir. Uzun dönem KHX cila kullanımı BNL'lerinde florun etkisini arttırmakta, kariyojenik aktiviteleri ise azaltmaktadır (Ogaard ve ark. 2001). Bu yüzden araştırmacılar daha az hasta kooperasyonu gerektiren, antibakteriyel içerikli vernik uygulamalarını önermişlerdir, ancak flor ve klorheksidin birleşimli verniğin, flor içerikli verniğe göre avantajının, posterior dişler hariç sadece estetik önemi olan maksiller kesicilerde lezyon sayısının artmasını önlemesi olduğu belirtilmiştir (Tvetman ve ark. 1997; Ogaard ve ark. 2001).

Demineralizasyonun azaltılmasında hasta kooperasyonu gerektirmeyen bir diğer yöntem antibakteriyel malzemelerin bağlanma gücünde anlamlı düzeyde azalma oluşturmaması nedeniyle yapıştırıcı sistemler ile kombine edilerek kullanılmasıdır (Bishara ve ark. 2005a; Bishara ve Ostby 2008). Bishara ve ark. tarafından yapılan in vitro çalışmanın sonucunda da, %2,5 oranında setilpiridinyum klorid içerikli yapıştırıcının oluşturduğu bağlanma gücü kontrol grubundan önemli miktarda farklı

bulunmamıştır. Aynı zamanda bu yapıştırıcı karışımının 196 gün süresince bakteriyel büyümei durdurduğu bildirilmiştir (Bishara ve ark. 2005b).

2.2.4.7. Ksilitol Kullanımı

Ksilitollü sakız ve naneli şekerler, çürük lezyonların durdurulmasında ve *S. Mutans*'ın anneden çocucağı geçişinde azalma meydana gelmesinde etkili bulunmuştur. Ksilitol, *S. mutans* tarafından metabolize edilemeyen ve düşük kalorili şeker yerine kullanılabilen bir karbonhidrattır, karyojenik değildir ve *S. Mutans*'ın dişe yapışmasını önleyen antimikrobiyal etkisi sayesinde bakteri yoğunluğunu azaltan iyi bir ürün olarak kabul edilmektedir. Ksilitol, bakteriler için metabolik bir ürün olmadığından dolayı, tükürük pH'ı sabit kalmakta ve ortam asidojenik bakteriler için elverişsiz hale gelmektedir (Scheinin ve ark. 1976). Ksilitol içeren sakızların sistematik kullanımında sorbitol ve sükröz içeren sakızlara oranla çürük riskinin önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (Makinen ve ark. 1995). Ksilitollü sakızların günde 3 kez 5 dakika boyunca çiğnenmesi olumlu sonuçlar vermiştir, fakat uzun dönem sonuçlar için standardize metotlar kullanılarak yapılan klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Zimmer ve ark. 1999). Orta ve yüksek çürük risk grubu yetişkin hastalara tavsiye edilen protokol 2 adet ksilitol içeren sakızı, günde 3-5 kez olmak üzere, en az 10 dakika çiğnenmesi şeklindedir (Isokangas ve ark. 1984). Yetişkinlerin ksilitol kullanmasında terapötik doz 6 gr olarak bildirilmiştir. Eğer tavsiye edilen dozlar aşılırsa ksilitol sindirim problemlerine yol açabilmektedir (Dawes ve Macpherson 1992).

Şengün ve ark. sabit ortodontik tedavi uygulanan vakalarda xylitol pastillerin plak pH'ına etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında sonuç olarak olası dental çürüklerin önlenmesi amacıyla bu preparatların kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (Şengün ve ark. 2004).

2.2.4.8. Argon Lazer Kullanımı

Son zamanlarda yapılan çalışmalar argon lazerin minenin kristal yapısını değiştirerek mine dekalsifikasyonunu önlemede kullanılabileceğini öne sürmüştür (Oho ve Morioka 1990; Elaut ve Wehrbein 2004; Anderson ve ark. 2002). Argon lazerin mineye uygulanmasıyla mineye olan asit atağı sırasında iyonların kaybolması yerine sabit kalmasını sağlayan bir mikro aralık oluşturduğu ve minenin yüzey karakteristiğini değiştirdiği rapor edilmiştir (Elaut ve Wehrbein 2004). Tükürükteki mevcut Ca, PO₄ ve

F iyonları bu mikroaralığa çökerek minenin demineralizasyona karşı direncini ve tükürükten mineral alımını arttırmaktadır (Anderson ve ark. 2002). Mine dekalsifikasyonunun önlenmesi amacıyla, argon lazer uygulamasının en uygun etkiyi (enerji yoğunluğu) hangi aralıkta sağladığı önemli olup, bunun için ilave in vivo ve in vitro çalışmalara gerek olduğu bildirilmiştir (Elaut ve Wehrbein 2004).

2.2.4.9. Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP) Uygulamaları

Kazein, sütte 30-300 nm çapında partiküller halinde yüksek miktarda bulunan bir fosfoproteindir ve total süt proteinlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (Azarpazhooh ve Limeback 2008; Çelik ve ark. 2011; Çetin ve ark. 2011). Kazein partikülleri doğal halde yüksek oranda kalsiyum ve fosfor ihtiva ederken daha az oranda magnezyum ve sitrat içermektedir (Çetin ve ark. 2011; Aimutis, 2004). Kazein bu içeriği ile süt ve süt ürünlerini çürük önleyici etkiye sahip hale getirmektedir (Çetin ve ark. 2011; Keleş 2010; Shaw 1950). Ancak bu ürünlerin çürük önleyici etkilerini gösterebilmeleri için çok büyük miktarlarda tüketilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle araştırmacılar, çürüğü önlemek amacıyla süütün içerisindeki koruyucu faktörleri ayırarak kişisel ürünler içerisinde kullanmaya yönelik çalışmalara yönelmişlerdir (Çetin ve ark. 2011; Aimutis, 2004).

CPP-ACP günümüzde Recaldent (Recaldent Pty Ltd., Melbourne, Australia) ticari ismi altında pazarlanmaktadır. Topikal kullanıma uygun topikal jeller (Tooth Mousse; GC Corp., Japan), şekerli cikletler (Recaldent, GC Corp., Japan ve Trident White; Cadbury Adams USA, Parsippany, New Jersey, USA) ve naneli drajeler (Recaldent Mints; Cadbury Japan altd., USA) bulunmaktadır (Keleş 2010).

CPP-ACP preparatları yüksek risk grubu hastalarda çürüğün önlenmesi için kullanılabilir nitelikte bulunmuştur. Gastrit, reflü veya diğer hastalıklardan kaynaklanan dental erozyonu azaltmak, ortodonti hastalarında dekalsifikasyonu azaltmak, beyaz nokta lezyonlarında mineyi tamir etmek, bleaching (diş beyazlatma) öncesi veya sonrasında, floroziste ve hassas dişlerde de (örneğin, beyazlatma prosedüründen kaynaklanan hipersensitivitenin azaltılması, dental erozyonlu hastalarda hassas dentinin tedavisi ve profesyonel diş temizliğinden sonra açık kök yüzeyinden kaynaklanan hassasiyetin azaltılması) kullanılabilir özelliktedir (Azarpazhooh ve Limeback 2008).

Çürük oluşumu diş mine yüzeyinin demineralizasyonu ile başlamakta olup mine yüzeyinden Ca ve PO₄ iyonları çözünmektedir. Bu da yüzey lezyonlarının oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Erken evrede çürük lezyonları Ca ve PO₄ iyonlarının yüzey lezyonlarına difüzyonu ile remineralizasyonu sonucu geri dönüşümlüdür ve kaybedilen yapı yeniden kazandırılmaktadır (Reynolds 2006). Yapılan çalışmalarda CCP-ACP'nin demineralizasyonu inhibe ederken, remineralizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (Reynolds 1997; Shen ve ark. 2001; Reynolds 2009; Iijima ve ark. 2004; Rahiotis ve Vougiouklakis, 2007; Cochrane ve ark. 2008; Jayarajan ve ark. 2011; Zhang ve ark. 2011; Hamba ve ark. 2011).

Sütteki koruyucu faktör olan kazein fosfopeptid (CPP), seçici çökelme yöntemi kullanarak kazeinin tripsin enzimi ile parçalanması sonucunda elde edilmekte olup (Çetin ve ark. 2011; Reynolds ve ark. 1994) kazeinin protein dizilimini (-Ser(P)-Ser(P)-GluGlu) içermektedir (Mensinkai ve ark. 2012; Azarpazhooh ve Limeback 2008; Çetin ve ark. 2011; Shen ve ark. 2001; Reynolds 2009). CPP, kalsiyum fosfatı CPP-amorf kalsiyum fosfat (ACP) kompleksi şeklinde stabilize edebilmektedir (Çelik ve ark. 2011). Laboratuvar, hayvan ve insan çalışmaları ile CPP-ACP nanokomplekslerinin antikaryojenik potansiyele sahip olduğu kanıtlanmıştır (Mensinkai ve ark. 2012; Reynolds ve ark. 1995; Reynolds 1997; Shen ve ark. 2001; Rose 2000).

Yapılan çalışmalarda kazeinin triptik peptitlerinin dental plağa geçerek plaktaki kalsiyum ve fosfat miktarını arttırdığı bulunmuştur (Reynolds 1998). Kazein fosfopeptitin önerilen antikaryojenite mekanizması, kolloidal kalsiyum fosfat kompleksleri ile gerçekleşmektedir ve bu kompleksler plaktaki kalsiyum fosfat seviyesini arttırarak mine demineralizasyonunu baskılayıp remineralizasyonu arttırmaktadır (Reynolds ve ark. 1995).

CCP-ACP ve flor, çürük önleme ve remineralizasyon amacıyla birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki oluşturmaktadır. Reynolds ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre %1 CCP içeren solusyonla 500 ppm flor içeren solusyonun etkileri değerlendirildiğinde, birlikte kullanımları sonucu remineralizasyon etkisinin arttığı ve florun %50 sinin CPP-ACP'ye bağlandığı bildirilmiştir (Rahiotis ve Vougiouklakis 2007). Araştırmacılar yeni oluşan bileşiği CCP-ACFP olarak tanımlamışlardır. CPPACP ve CCP-ACFP'nin başlangıç çürükleri üzerine etkilerinin

kıyaslandığı çalışmanın sonuçlarına göre CCPACFP'nin daha fazla remineralizasyon sağladığı bulunmuştur. CCP-ACP ve florun sinerjik etkisi nedeniyle remineralizasyon amacıyla kullanılması tavsiye edilmektedir (Reynolds ve ark. 1995).

Sıçan çürük modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda CPP-ACP nano komplekslerinin antikaryojenitesi ortaya çıkarılmıştır (Reynolds ve ark. 1995; Morgan ve ark. 2008). Reynolds ve arkadaşları, CPP-ACP kompleksinin çürük aktivitesini azaltma yeteneğini incelemek için Streptococcus Sobrinus aşılınmış spesifik patojen içermeyen sıçanlar üzerinde araştırma yapmışlardır. Sıçanlara süt ürünleri içermeyen sükröz ve glutenden oluşan bir diyet uygulanmıştır. Bir gruba CPP-ACP solüsyonu molar dişlere olmak üzere günde 2 kez uygulanırken, diğer gruba 500 ppm'lik flor solüsyonu uygulanmıştır. CPP-ACP'nin çürük aktivitesini doz-yanıt ilişkisine göre belirgin bir şekilde azalttığı görülmüştür. %1'lik CPP-ACP, 500 ppm flor solüsyonuna benzer şekilde düz yüzey çürüklerinde ve fissür çürük aktivitesinde sırasıyla %55 ve %46'lık azalma sağlamıştır (Reynolds ve ark. 1995). Reynolds 1997 yılında yaptığı in vitro çalışmasında ise CPP-stabilize kalsiyum fosfat solüsyonlarının üçüncü molar dişlerde yüzeyaltı lezyonlarını remineralize ettiği sonucuna varmıştır (Reynolds 1997).

Kazein fosfopeptinin antikaryojenitesini Streptokok model plak kullanarak araştırıldığı bir çalışmada, plağa kalsiyum difüzyonunda CPP-ACP'nin etkinliğinin ölçülmesi amaçlanmıştır. %0,1'lik CPP-ACP'de kalsiyum difüzyonunun pH 7'de %65, pH 5'de %35 civarında olduğu görülmüştür (Rose 2000).

Morgan ve arkadaşları, CCP-ACP nanokompleksleri içeren şekeriz sakızların ara yüz çürükleri üzerindeki antikaryojenik etkilerini dijital bitewing radyografi kullanarak tespit ettikleri çalışmalarında 2 grup bulunmaktadır (çalışma grubu (n=1360), 54 mg CCP-ACP içeren sakız; kontrol grubu (n=1360), CCP-ACP içermeyen sakız). Her iki gruba 24 ay süresince günde 3 kez olmak üzere 10'ar dakika sakız çiğnetilmiştir. Başlangıçta ve 24 ay sonunda bitewing radyografiler alınarak değerlendirme yapıldığında; CPP-ACP içeren sakız çiğneyen bireylerde diğer gruba göre lezyon oluşumunda %18 azalma olduğu gözlenmiştir (Morgan ve ark. 2008).

Shen ve ark.'nın CPP-ACP içeren sakızların mine yüzey altı lezyonlarının remineralizasyonuna etkisini araştırdıkları çalışmalarında kontrol grubu olarak CPP-ACP içermeyen (sorbitol ve xylitol içeren) sakızlar kullanılmıştır. Sonuç olarak sorbitol

ve xylitol içeren sakızlarda tükürük akışını stimüle etmede ve mine remineralizasyonunda önemli bir farklılık olmazken, CPP-ACP içeren sakızlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mine remineralizasyonunda önemli bir artış meydana gelmiştir (0,19 mg : %9, 10,0 mg : %63, 18,8 mg : %102, 56,4 mg : %152) (Shen ve ark. 2001).

CPP-ACP içeren sakızların remineralize ettiği yüzey altı lezyonlarının asit direncinin araştırıldığı bir çalışmada; 18,8 mg CPP-ACP içeren sakız ve CPP-ACP içermeyen sakızın kullanıldığı 2 grup oluşturulmuştur. Demineralize yüzey altı lezyonu içeren mine örnekleri hareketli palatal aperey ile ağız ortamına yerleştirilmiştir. Her iki gruba da 14 gün boyunca günde 4 kez 20 dk süreyle sakız çiğnetilmiştir. Mine örnekleri ikiye bölünmüş ve her bir yarısı 8 ya da 16 saat asit içerisinde bekletilmiştir. Bu işlem sonucunda kontrol grubunda mineral içeriğinde %65,4 ve %88,0 azalma görülürken, çalışma grubunda bu değer %30,5 ve %41,8 bulunmuştur ve CPP-ACP içeren sakızları çiğneyen bireylerde remineralize mineralin, asit değişikliğine daha dirençli olduğu sonucuna varılmıştır (Iijima ve ark. 2004).

CPP-ACP içeren ajanın dentinin demineralizasyonu ve remineralizasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; sert doku mikrotomu ile 40 dentin örneği hazırlanmış ve örnekler 4 gruba bölünmüştür (A,B,C,D). Örneklerin yüzey analizi Mikro Multiple Reflektans Infrared Spectroscopy (micro MIR-FTIR) ile yapılmıştır. A grubuna CPP-ACP içeren ajan uygulanırken B grubuna herhangi bir ajan uygulanmamış ve bu iki grup 7 gün demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. C grubuna uygulanırken CPP-ACP içeren pat D grubuna herhangi bir ajan uygulanmamış ve bu iki grup 7 gün yapay tükürük solüsyonunda bekletilmiştir. Çalışmanın sonunda CPP-ACP içeren ajan uygulanan dişlerin diğerlerine göre daha düşük demineralizasyon, daha yüksek remineralizasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (Rahiotis ve Vougiouklakis 2007).

Brochner ve arkadaşları ortodontik tedavi sonrası görülen beyaz nokta lezyonlarının CPP-ACP ile tedavisini araştırmışlardır. Çalışmaya 60 adolesan katılmış ve 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma grubundaki bireylere günde 1 kez CPP-ACP uygulanmıştır. Kontrol grubundaki bireylere dişleri standart florlu diş macunu ile fırçalanmıştır. Çalışmanın sonunda başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında beyaz

nokta lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme görülmüştür. Ancak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lezyonların ortalama alanının CPP-ACP'de %58, flor grubunda ise %26 azaldığı görülmüştür (Bröchner ve ark. 2011).

Ağız ortamında diş yapıları sürekli olarak demineralizasyon ve remineralizasyona maruz kalmaktadır. Aradaki denge demineralizasyon yönünde değiştiğinde ise diş dokularında yıkım meydana gelmektedir. %1'lik CPP-ACP içeren pat kullanılan bir çalışmada günde 2 kez mine üzerine pat uygulaması yapılmış ve ultrasonik cihazlar kullanarak yapılan ölçümler sonucunda bu uygulamanın mine demineralizasyonunu engellediği rapor edilmiştir (Yamaguchi ve ark. 2006). Başka bir çalışmada ise mine üzerine günde 2 kez %1'lik CPP-ACP içeren pat uygulanmasının sonuçları SEM görüntüleri karşılaştırılarak incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda CPP-ACP patının mine demineralizasyonunu engellediği bildirilmiştir (Oshiro ve ark. 2007). CPP-ACP içerikli patın remineralizasyon üzerine etkisinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve kantitatif lazer floresan (QLF) kullanarak incelendiği diğer bir çalışmada demineralize mine örneklerine 14 gün boyunca CPP-ACP içerikli pat uygulanmış ve bu patın kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde remineralizasyonu arttırdığı sonucuna varılmıştır (Pai ve ark. 2008).

Topaloğlu'nun CPP-ACP içerikli patın mine demineralizasyonu üzerine etkisini incelediği tez çalışmasında, çekilmiş 20 adet çürüksüz alt daimi üçüncü azı dişi ve 20 adet alt süt ikinci azı dişi kullanılmıştır. Hem daimi dişler hem de süt dişlerinden 40'ar adet diş örneği elde edilmiştir. Bu örnekler kendi aralarında, her grupta 10'ar örnek olmak üzere rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta (kontrol grubu) pH siklusu ile mine demineralizasyonu oluşturulurken diğer gruplarda bu işleme ilave olarak örneklere CCP-ACP içerikli pat (Grup 2), CCP-ACP içerikli pat ve diş macunu (Grup 3) ve sadece diş macununu (Grup 4) içeren farklı koruyucu tedaviler uygulanmıştır. SEM/EDS yüzey analizinden elde edilen ortalama % Ca/P oranları, hem ağırlık hem de atomik olarak karşılaştırılmış ve taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, mine demineralizasyonunu önlemede CCP-ACP içerikli pat ile birlikte sodyumflorür (NaF) içerikli diş macununun birlikte kullanılması, ayrı ayrı kullanılmalarına oranla daha etkili bulunmuştur. Ayrıca % 1'lik CPP-ACP patı ve 500 ppm NaF içeren diş macununun ayrı ayrı kullanıldığında mine demineralizasyonu üzerindeki etkileri arasında fark saptanamamıştır (Topaloğlu 2009).

Ortodontide hafif derecedeki yer darlıklarının çözümünde yer kazanmak amacıyla yapılan mine ara yüzlerinin aşındırılması, bu bölgelerde yüzey pürüzlülüğünü arttırmaktadır. Bu durum ise plağın dişe tutunmasını kolaylaştırarak demineralizasyona neden olmaktadır. Bu nedenle CPP-ACP'nin aşındırılmış mine üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sonuç olarak aşındırılmış minede oluşan demineralizasyonun CPP-ACP uygulanmasıyla anlamlı derecede önlenebileceği rapor edilmiştir (Giulio ve ark. 2009).

Aras ve arkadaşlarının başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde flor ilave edilmiş CPP-ACPF ile floridli sütün etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında minede oluşan demineralizasyon ve remineralizasyonun belirlenmesi amacıyla 4 ayrı test yöntemi uygulamışlardır. Uygulanan tedavilerin mine yüzeyinde oluşturduğu mineral kaybı ya da kazancının miktarının kalitatif olarak hesaplanabilmesi amacıyla Vicker's Mikrosertlik Testi uygulanmıştır. Asit içerisinde sert dokulardan çözünen Ca ve PO₄ iyonlarının tayini amacıyla İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometre (ICP-MS) ve İyon Kromatografi (IC) metodları kullanılarak kimyasal analiz yapılmıştır. Sağlam mine yüzeylerinde oluşturulan opak mine lezyonunun ve uygulanan tedavi edici ajanların mine yüzeyinde oluşturduğu remineralizasyon değişiklikleri DIAGNOdent kullanılarak değerlendirilmiştir. Minede oluşturulan başlangıç çürük lezyonunun yapısı ve tedavi sonrasında oluşan değişikliklerin belirlenebilmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. Ayrıca tedavilerin mine örneklerinin mineral düzeyinde oluşturduğu değişiklikler mikroanalitik bir teknik olan Enerji Dağılımlı X ışını Spektroskopi (EDS) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde CPP-ACP içerikli preparatlar ile floridli sütün topikal olarak uygulanmasının minenin remineralizasyonunda florid tedavisine göre daha etkin olduğu bulunmuştur (Aras ve Sütlaş 2011).

%10'luk CPP-ACP patı ile 9000 ppm'lik NaF'in etkinliği ortodontik braketler etrafında demineralizasyonu önlemesi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada; ikisinin ayrı ayrı ve kombine kullanımlarının demineralizasyonu anlamlı bir şekilde önlediği fakat kombine kullanımının demineralizasyonu önlemede daha etkin olduğu bulunmuştur (Sudjalim ve ark. 2007).

Ortodontik bant veya braketlerin altında ve etrafında beyaz nokta lezyonu ve çürük oluşumu oldukça sık rastlanılan bir problemdir. Bu nedenle braketlerin diş yapıştırılmasından önce ve sonra profilaktik ajanların uygulanması önerilmektedir. Bu ajanların braketlerin bağlanma kuvvetini etkileyebileceği öne sürülmüş olsa da yapılan bir çalışmada CPP-ACP içerikli patın braketin bağlanma kuvvetini etkilemediği ve pratikte tedavi öncesi profilaktik olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (Keçik ve ark. 2008).

Jo ve ark. yapmış oldukları in vitro çalışmada florlu (NaF-1000 ppm), CPP-ACP kompleksi içeren ve fonksiyonelleştirilmiş β -trikalsiyum fosfat (fTCP) içeren diş macunlarının BNL'nin remineralizasyonu üzerindeki etkilerini QLF-D ile incelemişlerdir. 4 grup ve toplam 48 premolar diştten oluşan örneklerle 2 hafta boyunca bu ajanlar günde 2 kez uygulanmış ve arta kalan zamanlarda tükürük solüsyonunda bekletilmişlerdir (1:1 yapay tükürük ve insan tükürüğünün karışımı). QLF-D ile mineral değişimi ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez yapılmıştır. Sonuç olarak fTCP ve CPP-ACP gruplarıdaki ciddi florasan artışı; flor ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmasa da BNL'ını azaltmada fTCP ve CPP-ACP içeren macunlar, 1000 ppm florlu diş macunlarından daha etkili bulunmuştur (Jo ve ark. 2014).

Somasundaram ve ark.'nın yaptıkları çalışmada CPP-ACP içeren macunların mine remineralizasyonu üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır. Florlu diş macunu, CPP-ACP içeren diş macunu ve kontrol grubu olmak üzere her biri 10 numunedan oluşan 3 diş grubu oluşturulmuştur. 14 gün süren pH siklusunu takiben örnekler kesitli ve konfokal mikroskopi kullanılarak incelenmiş ve lezyon derinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki en az lezyon derinliği CPP-ACP macunu ile tedavi edilen mine yüzeylerinde görülmüştür. Bu sırayı azalarak florlu macun grubu ve kontrol grubu takip etmiştir (Somasundaram ve ark. 2013).

2.2.4.10. Teobromin Uygulamaları

Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği üzere geleneksel yiyeceklerden çikolata ve çikolatalı ürünlere yönelik çürük oluşumunu doğrudan etkilemektedir. Diş çürüklerinin oluşumunda asıl sebebin çikolata olduğu şeklinde yanlış bir bilgi insanlar arasında yaygınlaşmıştır (Osawa ve ark., 2001).

Sukroz içeren çikolataların tüketimi çürüğe neden olmaktadır. 1960'lı yıllarda Stralifors tarafından yapılan çalışmalarda hamsterlarda kakao tozunun diyetle alınmasının diş çürüğünde azalma gösterdiği bulunmuştur, ancak bu kakaonun özelliği, yağının bulunmamasıdır. Yağı çıkarılmış kakao, yağ içeren kakaodan daha koruyucudur. Çikolata beklenenden daha yüksek sukroz içeriğinde diş çürüğüne yol açmaktadır. Gustaffson ve ark. yaptıkları çalışmada günlük öğün aralarında çikolata verilen grubun kontrol grubuna oranla daha fazla çürüğe sahip olması bu durumu desteklemektedir, fakat sukroz kaynağı karamel ve şekerlemeler olan gruplar ile kıyaslandığında bu grupta daha az çürük görülmüştür (Gustaffson ve ark. 1954) Çikolatanın (rafine çikolatalar hariç) içeriğinde bulunan kakao tanelerinden elde edilen kakao tozunun antikaryojenik meddeler (teobromin) içerdiği bildirilmiştir (Osawa ve ark. 2001).

Azot içeren organik bileşiklerden metilksantin türevleri olan kafein, teobromin ve teofilin; birbirleriyle çok yakından alakalı yapılardır ve farmakolojik özellikleri çok benzerdir. Bu yapılar genellikle alkaloidler olarak isimlendirilmektedir. Teobromin, kakaonun tipik acı tadına katkı da bulunan, kakao ve çikolatada bulunan temel alkaloittir. Çikolata parçalarında teobromin seviyesi 1300 ila 4710 mg/kg aralığında değişmektedir. Yüksek kakao içeriğine sahip (%70 kakao) çikolata parçalarında teobromin konsantrasyonu 10370 mg/kg'a kadar çıkabilmektedir. Bu şekilde değişik seviyelerde teobromine rastlanmasının nedeninin kakao çekirdeklerinde de değişik konsantrasyonlarda bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kakao çekirdeklerindeki metilksantinlerin miktarları çeşitli faktöre bağlıdır. Bunlar; çekirdeklerin işleniş özellikleri, genetik özellikleri, coğrafi kökeni, hasat zamanındaki olgunluk derecesi ve ağırlığı gibi faktörlerdir (Matissek 1997). Farklı çikolatalar farklı miktarlarda teobromin içermektedir. Tahmin edilebileceği gibi bitter çikolatalar içerdiği yüksek kakao oranından dolayı yaklaşık 10g/kg teobromin içermekte, sütü çikolatalarda ise bu değer 1-5 g/kg arasında değişmektedir (Özçubukçu 2003).

Metilksantinler insan vücudu gastrointestinal sistemi tarafından hızlı bir şekilde emilir ve tüketimden sonra 6 ile 10 saat arasında plazma teobromin seviyesi yarıya düşmektedir. Metilksantinler hafif düzeyde uyarıcıdır fakat teobrominin merkezi sinir sistemi üzerinde neredeyse hiçbir etkisi yoktur. Bütün metilksantinler akciğer bronşlarındaki düz kaslarda gevşeme şeklinde etki göstermektedir, fakat bir gıda veya

ieeğin yanında tüketildikleri zaman bu etki fark edilememektedir. Bütün metilksantinler diüretik etkiye sahiptir. Bu etki de sadece bol miktarda su ile tüketildiğinde fark edilebilmektedir (Matissek 1997).

Metilksantin ile ilgili diyetisyenler ve toksikologlar tarafından yapılan son değerlendirmelerde metilksantin içeren bitkilerin sağlık üzerine herhangi bir hasar vermeden uzun süre tüketilebileceği belirtilmiştir. Bilimsel çalışmalara göre aşırı derecede tüketilmediği sürece bu maddelerin tüketilmesinde herhangi bir sorun bulunmamaktadır. Kakao tüketimiyle vücuda alınan metilksantinin insan sağlığı üzerine negatif bir etkisi olmamaktadır (Matissek 1997).

İnsan diş çürüklerinin etyolojisinde birincil ajanın S. Mutans olduğu bilinmektedir. Bu mikroorganizmalar 3 tip glikoziltransferaz (GTFB, GTFC, ve GTFD) üretir ve kendi aralarında işbirliği ile sukrozdan suda çözünebilen ve yapışkan özelliği olan glukon sentezleyerek diş yüzeyine yapışabilirler (Osawa ve ark. 2001). Yapıştırıcı glukon, birikmiş asitlerin mine yüzeyinde dekalsifikasyonuna öncülük ederek dental plağın oluşumuna katkı sağlamaktadır (Ferrazzano ve ark. 2009). Yapılan bir çalışmada kakao taneciğinin kabuğunun güçlü antiglikoziltransferaz özelliğe sahip büyük moleküler ağırlıklı polifenik komponentler içerdiğinden bahsedilmiştir (Osawa ve ark. 2001).

Kakao taneciği kabuğunun öz suyu, özellikle çocuklar tarafından gargara olarak kullanıldığında S. Mutans miktarını ve plak birikimini azaltmada oldukça etkilidir. Bu öz; çikolatalara, cikletlere, gargaralara ve meşrubatlara katıldığı taktirde diş çürüklerini önlemesi muhtemeldir (Srikanth 2008). Özellikle ocuklar için karyojenik olmayan şeker ürünleri ilavesi bu gargaraları daha kabul edilebilir yapmaktadır. Birkaç çalışmada klorheksidinli gargara ile kakao taneciği kabuğu özü gargarası antimikrobiyal ajan olarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; tüm gargara gruplarındaki tükrük S. Mutans sayısında anlamlı oranda azalma görülmüştür. Bununla birlikte iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Dolayısıyla klorheksidinli gargara yerine kakao taneciğinin kabuğunun öz suyunu içeren gargaranın kullanılabileceği ve aynı antimikrobiyal etkiyi göstereceği belirtilmiştir (Venkatesh Babu, 2011).

Teobromin ve flor, minenin kristal formasyonunda artış için gerekli olan iki kimyasaldır. Teobromin, florun aksine toksik olmayan bir maddedir ve mine

lezyonlarında daha fazla remineralizasyon etkisine sahiptir (Kargül ve ark. 2012; Amaechi ve ark. 2013). Çaylarda, çikolatalarda ve kakao ürünlerinde görülen teobrominin mevcut etkileri doğaldır, toksik değildir, oldukça etkilidir ve florlu diş macunlarına bir alternatifi niteliğindedir (Sadeghpour 2007).

Nakamoto ve ark.'nın deney hayvanları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarının sonuçlarına göre; teobromin hem minedeki apatit kristallerinin çözünmeye karşı direncini hem de mine yüzeyinde kristalleşmeyi arttırmaktadır. Ayrıca yapılan in vitro bir çalışmada teobrominin, hidroksiapatit kristallerinin boyutlarını arttırdığı gösterilmiştir (Kaynak: Amaechi ve ark. 2013).

Paolino ve Kashket, kakaonun plak akümüasyonu ve çürük indüksiyonu üzerindeki inhibe edici etkisinin bakteriyel polisakkarit üretiminin inhibisyonundan dolayı olabileceğini öne sürmüşlerdir (Paolino ve Kashket 1985). Çünkü yağdan arındırılmış kakao parçalarının ekstraselüler polisakkaritin biyosentezini inhibe ettiği bulunmuştur (Grenby ve Mistry 1995).

Kargül ve ark. teobrominin farklı konsantrasyonlarının mine yüzey sertliği ve topografisi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; farklı konsantrasyonlarda teobromin solüsyonları insan mine örneklerine uygulanmıştır (100 mg/l veya 200 mg/l teobromin solüsyonları). Kontrol grubuna ise teobromin uygulanmamıştır. Tüm mine örnekleri 1 hafta distile suda bekletildikten sonra SEM görüntüleri alınmış ve örnekler 3 gün demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. Daha sonra deney gruplarına 100 mg/l veya 200 mg/l teobromin solüsyonu 5 dk süresince uygulanmış olup kontrol grubu ise 18 saatlik remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. Mikrosertlik testleri işlemlerden önce, demineralizasyon solüsyonu uygulandıktan sonra ve remineralizasyondan sonra olmak üzere 3 kez yapılmıştır. Mine yüzeyine 200 mg/l teobromin solüsyonunun uygulandığı grupta mine globülleri, 100 mg/l solüsyon uygulanan gruba ve kontrol grubuna göre daha büyük boyutta olup mikrosertlik de daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak teobrominin mine yüzeyinin korunmasında oldukça etkili olduğu gözlemlenmiştir (Kargül ve ark. 2012).

Teobrominin diş sert dokularının remineralizasyonu üzerine etkileri keşfedildikten sonra birçok çalışma ile çürük önleyici etkisi araştırılmıştır. Amaechi ve arkadaşları, teobrominin apatit formasyonunu sağlayan özelliği sayesinde

remineralizasyonu arttırıcı bir etkiye sahip olduğunu saptamışlar ve bu etkinin flor ile kıyaslanabilir nitelikte olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalarında, demineralize mine yüzeyinin rekristalizasyonu ve mine mikrosertliği araştırılmıştır. Ayrıca teobromine maruz kalan dişlerde flor uygulanan dişlere kıyasla asit uygulaması sonrası daha az kalsiyum kaybı görülmüştür. Minenin asit ataklarına karşı daha dirençli olmasının nedeni teobromin ile HA kristallerinin boyutlarının artışına bağlanmıştır. Çünkü kristal boyutu, apatit çözünürlüğünde önemli bir faktördür (Amaechi ve ark. 2013).

Sadeghpour, yaptığı in vitro çalışmasında teobrominin flordan daha etkili olduğunu belirtmiştir. 1 oz siyah çikolata parçasının içerdiği teobromin miktarının dişlerin mine yüzeyinde %1,1'lik NaF'den daha iyi remineralizasyon sağladığını bildirmiştir. Flordan 142 kat daha az konsantrasyonda bile teobrominin dişler üzerinde 2 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir. Daha önce de söylendiği gibi flor bazı dezavantajlara sahiptir; gastrointestinal mukoza üzerine irritasyon yaparken teobromin ise kolaylıkla emilip, metabolize edilip ve vücuttan atılmaktadır (Sadeghpour 2007; Anderson 2013). Benzer bir çalışma Raloff tarafından Tulane Üniversitesi'nde yapılmıştır. Bu çalışmada teobrominin yararlarına bir ilave olarak; aynı konsantrasyonlarda NaF'li diş macunu kullanıldığında teobrominin, minenin kristal yapısının üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Raloff 2007).

Teobromin, remineralize edici ve demineralizasyonu önleyici etkisi ile diş sert dokularının remineralizasyonu amacıyla kullanılabilen bir materyal olarak görülmektedir (Savaş ve Küçükylmaz 2014). Bahsedilen avantajları teobromini cazip bir mine remineralizasyon materyali haline getirmektedir. Teobromin ve remineralizasyon ilişkisine dayalı olarak yapılmış çalışmalar çok kısa süre öncesinde başlamış olması nedeniyle oldukça yeni bir çalışma alanıdır. Bu konuda ortodonti alanında yapılmış bir çalışma ise bulunmamaktadır.

2.2.4.11. Mine Matriks Protein Türevleri (MMT)

Mine matriks protein türevi (MMT), embriyo halindeki domuzların gelişmekte olan dişlerindeki Hertwing epitel kök kınından salgılanan mine matriks proteinlerinin (MMP), saflaştırılmış asidik ekstresidir (Hammarstrom 1997).

Çoğunluğunu amelogeninin oluşturduğu mine matriks proteini, hidrofobik yapıdadır (Zeldich ve ark. 2008). Mine matriks türevlerinin %90'ını amelogenin, %10'unu prolinden zengin nonamelogenin, tuftelin, tuft protein, serum, ameloblastin, amelin ve tükürük proteinleri oluşturmaktadır (Brookes ve ark. 1995). Domuz ve inek dişlerinde amelogenezin salgılama aşamasında elde edilen amelogeninler, ağırlığın %20-30'unu oluşturmaktadır. Bu durumda fizyolojik koşullar altında katı veya jel formunda tutulmaları sağlanmaktadır. MMT, 4°C derecede translusent formda iken oda sıcaklığında opak bir materyal haline dönüşmektedir. Dereceye bağlı bu değişimler mine proteinlerinin yüksek oranda prolin içermelerine bağlanmaktadır (Margolis ve ark. 2006).

Olgun minenin hidroksiapatit kristalleri alışılmışın dışında geniş, üniform ve doku içinde düzenli olarak sıralanmış bir şekilde bulunmaktadır. Bu durum onların gelişimlerinin son derece kontrollü bir süreç olduğunu göstermektedir. MMP'lerin diş morfogenezisi sırasında mineral birikimi ve büyüme modülasyonunda önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Başlangıç kristalleri küçük olup magnezyum ve karbonat açısından zengindir. Yani nispeten zayıf kristallik özelliği göstermektedir. Kristal gelişimi sırasında matriks içerisindeki amelogenin ve albumin konsantrasyonu artmaktadır. Mine olgunlaşması sürecinde kristal genişlik ve kalınlığında büyük bir artış meydana gelmektedir (Xiang ve ark. 2013).

MMT'nin klinik uygulaması ile ilgili ilk çalışma 1997 yılında yayınlanmış ve o zamandan beri birçok araştırmacı MMT'nin mekanizması, klinik potansiteli ve terapotik potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapmıştır (Heijl 1997; Heijl ve ark. 1997; Lyngstadaas ve ark. 2009; Bertl ve ark. 2009; Wiegand ve Attin 2008; Thoma ve ark. 2011; Qu ve ark. 2011).

Mine matriks proteinleri (MMP), diş germinin gelişimi sırasında Hertwig epitelyal kök kılıfı tarafından salgılanmaktadır. Bu proteinler mine ekstraselüler matriksine salgılanmakta, burada diş kuronunu kaplayan mineralize mineyi oluşturmak için hidroksiapatit kristallerinin büyümesini başlatmakta ve düzenlemektedir. MMP'lerin biyomineralizasyon aktivitesi açık bir şekilde kanıtlanmıştır (Xiang ve ark. 2013).

MMP'ler şu yollardan elde edilebilmektedir (Jeong ve ark. 2011):

1. Diş germinden elde edilebilmektedir. Farklı türlerin amelogenin ve ameloblastin bölgesinin gen dizisi muhafaza edilir. Domuz amelogeninin gen dizisi insaninkine %96 benzerdir. İnsan mine matriks proteinlerinin elde edilmesi zor olduğu için araştırmacılar tarafından sığır veya domuz MMP'si elde etmek için kimyasal yöntemler geliştirilmiştir.

2. Amelogenin ve non-amelogenin proteinin gen dizisine göre, bazı bilim adamları tarafından rekombinant sıçan amelogenini, Mr179, Mr166 gibi amelogenin rekombine edilmiştir.

3. Emdogain gibi ticari MMT olarak elde edilebilmektedir. 1996 yılında Biora tarafından İsveç'te uygulanan bu materyal, 6 aylık domuz yavrusundan elde edilen gelişmekte olan embriyonik minenin saflaştırılmış asidik özüdür.

Mine matriks türevleri (MMT), MMP'lerin ticari olarak bulunabilen bir türevidir ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle periodontolojide, periodontal dokuların rejenerasyonunu uyarmak ve odontogenezisi taklit eden bir rejeneratif süreci indüklemek için kullanılırlar. Son çalışmalar MMT'nin dental implantasyon, diş reimplantasyonu ve dental pulpa kapaklamasında (kuafaj) da kullanılabileceğini göstermiştir (Xiang ve ark. 2013). MMT'nin çürük önleme ve tedavisindeki rolü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Xiang ve ark. 2013, Jeong ve ark. 2011; Ran ve ark. 2014; Wang ve ark. 2008). Wang ve ark. yaptıkları çalışmalarında MMP kullanarak çok sayıda yeni hidroksiapatit kristalleri elde etmiş ve MMP'nin hidroksiapatit kristal oluşumu ve büyümesinde önemli bir rol oynadığını kanıtlamışlardır. Bu sayede mine matriks proteinlerinin mine remineralizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Wang ve ark. 2008).

Xiang ve ark. bir damla MMT (Emdogain) jelini, oluşturdukları başlangıç çürük lezyonun yüzeyine çok ince bir tabaka kaplayacak şekilde 3 dakika süresince uyguladıkları çalışmalarında başlangıç mine çürük lezyonlarında MMT'lerin remineralizasyon etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre; MMT'nin başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunun başlatılmasında önemli

bir rol oynayabileceği, ancak bu lezyonların remineralizasyonunun tam olarak sağlanamadığı rapor edilmiştir (Xiang ve ark. 2013).

Keskin, in vitro tez çalışmasında insan daimi dişleri üzerinde kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), mine matriks türevleri (Emdogain) ve florun remineralizasyon etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla her biri 10 mine örneğinden oluşan 5 deney grubu (Kontrol (K), Flor (F), CPP-ACP (C), Emdogain (E) ve C+E) oluşturulmuştur. Bütün örnekler yapay çürük lezyonu oluşturmak amacıyla 4 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiş, flor (F), kalsiyum (Ca), fosfor (P) miktarları ve Ca/P oranları enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS) ile hesaplanmıştır. Deney gruplarına göre remineralizasyon ajanları 7 gün süresince uygulanmıştır. Remineralizasyon sonrası örneklerin mineral içeriği SEM-EDS kullanılarak tekrar ölçülmüştür. Yüzeyde meydana gelen morfolojik değişiklikler taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, tüm deney gruplarında uygulanan remineralizasyon ajanları remineralizasyonu olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. CPP-ACP ve Emdogainin birlikte kullanımı ise bu ajanların remineralizasyon etkinliğini arttırmıştır. Bu nedenle, CPP-ACP ve Emdogainin birlikte kullanımı minede remineralizasyonun sağlanması için alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir. Literatürde bu tez çalışması haricinde bu iki materyalin birlikte kullanıldığı mevcut bir remineralizasyon çalışması ise bulunmamaktadır (Keskin 2014).

MMT ve remineralizasyon ilişkisine dayalı olarak yapılmış çalışmalar da çok kısa süre öncesinde başlamış olması nedeniyle oldukça yeni bir çalışma alanıdır. Yine literatürde bu konuda ortodonti alanında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

2.2.4.12. Deniz Tuzu

Deniz tuzu genellikle diyetle alınması gereken bir madde olarak karşımıza çıkmaktadır ve literatürde de daha çok beslenmeye yönelik ve sistemik etkilerinden bahseden yayınlar mevcuttur (Shaw ve Griffiths 1961; Ericsson 1962; Hadjimarkos, 1962; Shaw ve Griffiths, 1961; Rao ve Jagadiswara 1971).

Yunanistan ve Hindistan'da deniz tuzu ile ilgili yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalara göre; popülasyonda diş minesindeki flor konsantrasyonu oldukça yüksek

bulunmuş olup, ayrıca bu ülkelerdeki çürük prevalansı oldukça düşüktür (Shaw ve ark. 1956; Hadjimarkos 1962).

Shaw ve ark.'nın çalışmasında Hintlilerin kişi başı günlük tuz tüketim miktarı 42-58 gr olarak varsayılmaktadır (Shaw ve ark. 1956). Hadjimarkos'a göre ise çocuklarda günlük diyet ile alınan 0,4 ile 1 mg arası miktarda flor çürüğe karşı koruma sağlamakta olup bu miktar, deniz tuzu kullanımı ile elde edilebilmektedir (Hadjimarkos 1962).

Deniz tuzunun yaklaşık olarak 40 ppm flor içerdiği varsayımı Thompson ve Taylor'un deniz suyu flor konsantrasyon analizleri sonucunda elde ettikleri verilere dayanmaktadır (Thompson ve Taylor 1933). Correns'e göre deniz tuzu flor konsantrasyonu, deniz suyunda çözülmüş halde bulunan flor miktarından daha azdır (Correns 1956).

Yunanistan'da işlenmemiş olarak elde edilen deniz tuzu örneklerinin %18-20 oranında flor içerdiği görülürken, bu ülkede rafine edilen deniz tuzunda ise yaklaşık olarak 4 ppm flor mevcuttur. Ayrıca rafine edilmiş deniz tuzunun hangi düzeye kadar rafine edildiği ise bilinmemektedir (Hadjimarkos 1972).

Rao'nun çalışmasında; Hindistan'da günlük kişi başı tüketilen deniz tuzu miktarının ortalama 18 gr olduğunu rapor etmiştir (Rao ve Jagadiswara 1971). Bu miktarın temelinde 1960'lı yıllarda Shaw ve Griffiths tarafından yapılan çalışma olup; bu çalışmada Hindistan'da kullanılan işlenmemiş deniz tuzunun en azından 35 ppm flor içerdiği ve yalnız deniz tuzundan günlük flor alım miktarının yaklaşık olarak 0,63 mg olduğu hesaplanmıştır. Bu miktarda flor alımının, Hindistan'ın bazı bölgelerinde görüldüğü ve diş çürüklerine karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (Shaw ve Griffiths 1961) .

Rao'nun yukarıdaki çalışmasındaki miktardan farklı olarak Kore askerlerinin günlük işlenmemiş tuz tüketimi 30 gr olup buna ek olarak iki katı kadar daha miktar tuz, günlük olarak alınan yüksek seviyede deniz tuzu içeren yemeklerden alınmaktadır (Williams ve ark 1956). Japon çiftçilerinin ise günlük deniz tuzu alım miktarları 27 gr'dır (Dahl 1960). İran ordusunda ise kişi başı günlük alım 30 gr'dır (Browe ve ark 1961). Lübnan'da ise kişi başı alım 20 gr/gün olup, bu değer Rao'nun bahsettiği

Hindistan verileri ile yakınlık göstermektedir (Rao va Jagadiswara 1971). Bunların tersine, Amerikan erkeklerde günlük tuz tüketimi yaklaşık olarak 10 gr'dır (Dahl 1960). Tüketilen bu miktarlar oldukça yüksek olup flor alımına önemli bir katkı oluşturmakta olup kişilerin diş sağlığının iyileştirilmesi ile sonuçlanmaktadır (Rao ve Jagadiswara 1971).

Çocuklarda genel olarak 12 yaşına kadar düzenli olarak günlük yaklaşık 1 ppm flor içeren su tüketimi diş çürüklerine karşı koruyucu etkiye sahiptir. Bu seviyede flor alım etkisini deniz tuzu ile sağlamak için, günde 10-20 gr deniz tuzunun diyet ile tüketilmesi gerekmektedir. Böylelikle çocuklarda diş çürüklerinde anlamlı derecede azalma sağlayan florlanmış su tüketimine alternatif olarak deniz tuzunun kullanımı ile günlük alınması gereken miktara ulaşılmış olmakta ve etkili koruma sağlanmaktadır (Hadjimarkos 1962).

Diyet ile alınan flor kaynağı olarak çok etkili bir materyal olan deniz tuzu, deniz suyunun buharlaştırılması yöntemi ile elde edilerek diş çürüklerine karşı korunmada kullanılabilir bir maddedir (Hadjimarkos 1962). Tüm bu yayınlar deniz tuzunun oral olarak alımı sonucu etkinliklerini incelemiştir. Ancak bu günlük alım dozlarının fazlalığı olası diğer sistemik yan etkileri akla getirmektedir. Deniz tuzunun diyetle alınması ile ilgili genel sağlığa ve çürük insidansına yönelik sistemik araştırmaların sonuçları oldukça kapsamlı şekilde değerlendirilmişken, literatürde deniz tuzunun topikal kullanımının diş minesinin remineralizasyonuna etkisini inceleyen in vitro koşullarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Böylesine kolay elde edilebilmesi ve maliyeti de oldukça düşük bir materyal ile remineralizasyon sağlanabileceği fikri bu konu üzerinde çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmasına neden olmaktadır. Ayrıca deniz tuzu materyalinin ortodontik tedavi gören bireylerde kullanımına ilişkin yapılmış bir çalışma da mevcut değildir.

Mineral içeriği incelendiğinde deniz tuzunun başka alanlarda da kullanımının yararlı olabileceği fikri ortaya çıkmaktadır. Bu alanlardan biri de deniz tuzunun ağız ortamındaki tedavi edici etkisi olup bahsettiğimiz bu etki oldukça çoklu ve birbirini etkileyen sistemlerle gerçekleşmektedir. Ağız ortamını ilgilendiren sistemler olan tükürük stimülasyonu ve dental remineralizasyon etkileri çalışmamız açısından önemsenmiştir (Condo ve ark. 1999).

Literatüre göre; diş minesinin çözünmeye karşı dirençli kristal yapısının oluşumunda çeşitli mikroelementlerin mevcudiyeti önem arz etmektedir. Diş minesinin yapısındaki apatit mikrokristalleri içindeki elementlerin kompozisyonu, bu kristallerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirebilmekte olup, özellikle asit ataklarına karşı çözünmede oldukça önemli bir koruyucu rol oynamaktadır.

Ağız ortamında, mine yüzey tabakasının 0-20 µm arası derinlikteki kısmı demineralizasyon-remineralizasyon süreci esnasında eser elementlerin etkisi altında olup, bu eser elementlerin bu bölgedeki konsantrasyonları 1-35 µm arası kısımdaki ortalama değere göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bu bölümde mevcut olan elementlerin konsantrasyonu, nitelik ve niceliği minenin demineralizasyona karşı olan direncini belirleyen en önemli etkenlerdendir (Anttila 1987).

Niedzielska ve ark. dişlerin olgunlaşması döneminde mine yapısına spesifik metallerin katılımının olduğunu bildirmiştir. Bu araştırmacılar, çürük varlığı ile diş sert dokularında mikroelementlerin varlığı arasında bir korelasyonun olduğunu belirtmiş olup, çürük süt dişlerinin çürük olmayanlara göre; daha fazla miktarda demir, magnezyum, manganaz, nikel, bakır, stronsiyum ve daha az miktarda ise çinko içerdiğini rapor etmiştir (Nieldzieska ve ark 1990). Sürme olgunlaşması tamamlanmış dişler üzerinde yapılan başka bir çalışmaya göre; selenyum ve kurşunun aksine molibdenin varlığının çürük önleme prevalansı ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Davies ve Anderson 1987).

Bazı çalışmaların sonuçlarına göre; in vitro koşullarda hidroksiapatitlerin kristal yapılarındaki kalsiyum, kendisi gibi iki değerli katyonlar (stronsiyum kadmiyum, baryum vs.) ile benzer olduğundan yer değiştirerek, kristal yapının boyutlarını arttırabilmektedir. Benzer olmayan katyonlar ile (bakır, çinko, nikel, ve kobalt) yer değiştirdiğinde ise mine kristal yapılarının çözünürlüğünde artış görülmektedir (Lusvardi ve ark. 1995).

Minenin asit ile çözünmeye karşı direnci ve remineralizasyonunun artışı için birçok oligoelementin mine yüzeyinde doğru konsantrasyonlarda bulunması gerekmektedir. Oligoelementlerin çürüğe karşı topikal etkileri üzerine yapılan in vitro çalışmalar, diş macunu üreten şirketlerin yüksek konsantrasyonlardaki spesifik mikroelementleri diş macunlarının formüllerine eklemelerine yol açmıştır. Dişlerin

mineralizasyon ve olgunlaşma süreçlerinin sadece bir ya da iki elementin varlığı ile gerçekleşmemekte olduğu ve elementlerin kompleks karışımlarına ihtiyaç olup, yapılan elemental analizler ile bu elementlerin deniz tuzunun içeriğinde bulunduğu Condo ve ark. (1995) tarafından gösterilmiştir (Kaynak: Michel ve ark. 2013). Yapısında bu elementlerin çoğunu ihtiva eden deniz tuzu, birçok yararlı etkisinin yanında ağız hijyeni ve antikaryojenik etkinliği bakımından bazı çalışmalara konu olmuştur (Shaw ve ark. 1956; Hadjimarkos 1962; Condo ve ark. 1999; Michel ve ark. 2013).

Bir başka önemli nokta ise deniz tuzunun içerdiği sodyum kloridin (NaCl), yapıda var olan florun difüzyonunu kolaylaştırmasıdır. Ericsson tarafından yapılan in vitro çalışmalarda insan diş mine yüzeyi tarafından florun alımının klor (Cl) iyonu varlığında artış gösterdiği belirtilmiştir (Ericsson 1962).

Binney ve ark. 6 farklı gargaranın (Sodyum perborat (Bocasan, Oral B laboratuvarları), sodyum florür (%0.1-Colgate), klorheksidin glukonat (%0.2), sodyum karbonat sodyum laurilsülfat (%0.25-Plax) ve sodyum florür (%0.05-Reach) ile birlikte setilpiridinyum klorür (%0.05)) bakteri plağına karşı inhibe edici etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; klorheksidin pozitif kontrol ve salin ve diş macunu karışımı ise negatif kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmanın sonucunda, peroksiborat ile gargara yapma haricinde, diğer ağız gargaralarının hiçbirinin, plağın yeniden büyümesini önlemek için tuzlu sudan üstün olmadığı bulunmuştur (Binney ve ark 1992).

Michel ve ark. Filipinler'de sokak çocukları (5-13 yaş) üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; deniz tuzu içeren gargaraların erken yaşta görülen periodontal hastalık varlığındaki etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Çocukların, 7 yıl boyunca haftada 1 gün 2 kez deniz tuzu gargarası (2,5 gr/20 ml=1 ppm) ile ağızları çalkatılmış ve haftada 2 gün dişleri deniz tuzu ile fırçatılmıştır. Başlangıçta ve 7 yılın sonunda gingival ve periodontal değerlendirmeler sonucu; şiddetli gingival inflamasyonun deniz tuzu gargarası ve deniz tuzu ile fırçalama ile azaltıldığı bildirilmiştir (Michel ve ark. 2013). Ayrıca DMFT indeksi de değerlendirilmiş olup; çalışmanın başında 3,5 iken 7 yıl sonunda 0,5 e düştüğü görülmüş ve bu sonuç deniz tuzu kullanımının diş çürüklerini azalttığını göstermiştir (Michel ve ark. 2013).

Keltik deniz tuzunun ana özellikleri %100 doğal olması, bazik pH'a sahip olması ve sodyumklorid, magnezyum, potasyum, kalsiyum, flor, demir vb. mineraller açısından zengin olması şeklindedir (Blaurock-Busch 1996; Jensen 1997; Bergner 1997; Fallon 1999). İnsan sağlığına faydası olduğu belirtilen 82 mineral içermektedir. Bunlardan bir kısmı Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

	mg per 1/4 tsp	%		mg per 1/4 tsp	%
Chloride	601.25 mg	50.90%	Zinc	0.03 mg	.00275%
Sodium	460 mg	33.00%	Copper	0.02 mg	.00195%
Sulfur	9.7 mg	.820%	Erbium	0.02 mg	.00195%
Magnesium	5.2 mg	.441%	Tin	0.02 mg	.00192%
Potassium	2.7 mg	.227%	Manganese	0.02 mg	.0018%
Calcium	1.5 mg	.128%	Cerium	0.02 mg	.00172%
Silicon	1.2 mg	.052%	Fluoride	0.01 mg	.00109%
Carbon	0.6 mg	.049%	Rubidium	0.01 mg	.00084%
Iron	0.14 mg	.012%	Gallium	0.01 mg	.00083%
Aluminum	0.11 mg	.0095%	Boron	0.01 mg	.00082%
Praseodymium	0.04 mg	.0029%	Titanium	0.01 mg	.00079%
Strontium	0.03 mg	.00275%	Bromine	0.01 mg	.00071%

Şekil 2-5: Keltik deniz tuzunun laboratuvar analizi sonucu

Keltik deniz tuzu genellikle diyetle alınması gereken bir madde olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak mineral içeriği incelendiğinde başka alanlarda da kullanılabileceği fikri oluşmaktadır. Deniz tuzu olarak 'keltik deniz tuzu'nu araştırmamıza dahil etmemizin nedeni ise içerisindeki eser elementler (Şekil 2.5) incelendiğinde yaklaşık 1,2 gramında (1/4 çay kaşığı) 1 ppm flor ihtiva etmesidir (The Grain & Salt Society 2014).

Literatüre bakıldığında deniz tuzunun remineralizasyon üzerine etkisi ile ilgili in vitro çalışmaların olmayışı dikkat çekmektedir. Bu alan, çok yeni olup bu konu üzerinde çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır. Böylesine kolay elde edilebilmesi ve maliyeti de oldukça düşük bir materyal ile remineralizasyon sağlanabileceği fikri

araştırma yapmak için yeterli sebeplerdir. Ayrıca deniz tuzu materyalinin ortodontik tedavi gören bireylerde kullanımına ilişkin yapılmış bir çalışma da mevcut değildir.

2.3. Karyoloji Araştırmalarında Demineralizasyon Uygulama Yöntemleri

Çürük gelişiminin etyolojisini aydınlatıcı pek çok araştırmada in vitro, in vivo ve in situ yöntemler kalitatif ve kantitatif olarak kullanılmaktadır. Çalışmalarda kullanılan bu farklı yöntemlerle plak oluşumu, başlangıç çürüğü, lezyon gelişimi, dentin çürüğü, kavite oluşumu ve çürüğü durdurma gibi çürük patogenezinin farklı aşamalarının ayrı ayrı incelenme imkanı ortaya çıkmaktadır (ten Cate ve Mundorff 1995).

Çürük oluşumunun ve çürükten korunma yollarının mekanizmalarını anlamayı amaçlayan araştırmalarda minede yapay çürük lezyonlarının hazırlanmasının çok önemli bir yeri vardır. Minede yapay çürük lezyonlarının hazırlanması için çeşitli demineralizasyon sistemleri mevcuttur. Doğal çürüğün oluşum mekanizmalarını anlayabilmek için çeşitli metotlarla yapay çürük lezyonları hazırlanabilmektedir. (Deniz ve ark. 2010).

Hem doğal hem de yapay çürük oluşumunda en çok bilinen mekanizma asit demineralizasyonudur. Bunun dışında proteolitik enzimler ve diğer enerjilerle, örneğin lazer ile de çürük oluşturma çalışmaları yapılmaktadır. Asitler kullanılarak oluşturulan lezyonlar asitin nasıl oluştuğu göz önüne alınarak kimyasal ve bakteriyolojik teknikler olarak iki gruba ayrılabilir (Deniz ve ark. 2010).

Çürük işleminin birçok aşamasını taklit edebilen yapay lezyonlar, çürüğün incelendiği pek çok in vivo ve in vitro çalışmada kullanılmaktadır. Minede yapay çürük lezyonlarının hazırlanması için çeşitli demineralizasyon sistemleri mevcuttur. Literatür incelendiğinde bu konuda pek çok farklı teknik olduğu görülür (White 1987). Doğal mine çürüğünün tabakalarının bilinmesi oluşturulan yapay çürük lezyonunun başarısı hakkında bilgi verir; çünkü birçok araştırmacı tarafından deneysel çürük çalışmalarının başarısı tabakaların oluşup oluşmadığına bakılarak değerlendirilir. Doğal çürük lezyonlarını iyi taklit edebilen yapay lezyonlarda bütün tabakalar izlenebilir (Kotsanos ve ark. 1989).

Karyoloji araştırmalarında, klinik ve in situ tipte çalışmalar ile birlikte en yaygın olarak kullanılan yöntem in vitro modellerdir (Buzalaf ve ark. 2010). Literatürde in vitro çalışmalarda demineralizasyon oluşturulabilmesi için kullanılan modeller şunlardır:

2.3.1. Asit Tamponların Kullanıldığı (Kimyasal) İn Vitro Demineralizasyon Modeli

Kimyasal sistemler asidik bir ortamda iyon difüzyonu ile dişte demineralizasyon olması esasına dayanmaktadır (Gilmour ve ark. 1993). Asitli jelatin jeli veya kalsiyum, fosfat ve flor içeren, pH seviyesi dikkatlice ayarlanmış solüsyonların kullanıldığı en basit çürük oluşturma yöntemidir. Tampon solüsyonlarında; laktik asit, asetik asit veya her ikisi birden kullanılabilir. Bu yöntemde; örnekler çürük lezyonu oluşturabilmek amacıyla mine veya diş köklerinde pencere oluşturularak günler hatta aylarca tampon solüsyonlarında tutulmaktadır. Bu lezyonların oluşumu ile histolojik olarak doğal lezyonlara benzer özellikler görülebilmektedir (Schemhorn ve ark. 1999).

2.3.2. Bakteriyolojik İn Vitro Demineralizasyon Modeli

Bakteriyolojik tekniklerin temeli demineralizasyon için gerekli asidin sistemdeki bakteriler tarafından üretilmesine dayanmaktadır. Kimyasal sistemlerde olduğu gibi, bir pencere açıkta kalacak şekilde hazırlanan dişlerin diğer kısımları asite dirençli verniklerle kaplanmakta ve sonrasında dişler çeşitli şekillerde hazırlanan bakteriyel demineralizasyon sistemlerine maruz bırakılmaktadır. Bu sistemlerde genellikle çeşitli bakteri kültürleri ve besleyici ajanlar kullanılmaktadır (Deniz ve ark. 2010).

Bakteriyolojik esaslı çürük modelinde dişler bir reaksiyon bölmesi içinde dönen bir bağlantıya sabitlenmektedir. Karyojenik ortam, S. mutans inokülasyonu ile kombine edilen, sırasıyla triptikaz soya suyu, yapay tükürük ve sükröz solüsyonlarının dişler üzerine sürekli damlatılmasıyla elde edilmektedir. Bu model primer ve sekonder çürük benzeri mine lezyonlarının eş zamanlı üretimine izin vermektedir (Forssten ve ark. 2010).

Bakteriyolojik tekniklerin dezavantajları; bakterilerle çalışmanın insan sağlığı ve çevre açısından riskli olması ve diğer yöntemlere göre uygulanmalarının zor olması şekindedir. Kullanılan besleyici ajanın belirli periyotlarda tazelenmesi gerekmektedir. Ayrıca bakteriyolojik modeller, örneğin bir asit jel sistemi kadar iyi

tanımlanmamıştır ve kültürlerin kullanımı in vivo şartları tamamen yansıtamayabilmektedir (Deniz ve ark. 2010).

2.3.3. pH Siklus Yönteminin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon-Remineralizasyon Modeli

İn vitro pH siklus modellerindeki demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü çürük oluşum sürecindeki mineral kayıp ve kazanç dinamiklerini taklit etmek için oluşturulmuştur. pH siklus modelleri klinik uygulamalardan daha duyarlı olmakla birlikte küçük örnek büyüklüğü ile bile yüksek düzeyde bilimsel kontrol sağlanabilmektedir. Bu avantajları sayesinde pH siklus modelleri, çürük sürecinin gelişimini ve çürük önleyici ajanların muhtemel mekanizmasını anlamaya yardımcı olmaktadır (Buzalaf ve ark. 2010).

Ağız ortamını taklit eden in vitro modellerde demineralizasyon solüsyonunun, pH'sının 4,1-5 arasında olması demineralizasyonun net sonuçlarını görebilmek açısından önem taşırken remineralizasyon solüsyonunun ise tükürüğün tamponlama özelliklerini taklit etmesi açısından pH'nın 6,8-7,0 arasında olması gerektiği vurgulanmaktadır (Thaveesangpanich ve ark. 2005). İn vitro pH siklus modeli, lokal çözünme fazının apatit mineral fazı ile aşırı doymuş olması nedeniyle demineralize minerin tamirinin gerçekleştiği (remineralizasyon) veya lokal çözünme fazının apatit mineral fazıyla doymamış olduğu asidik koşullarda mine kristallerinin çözünmesinin gerçekleştiği (demineralizasyon) in vivo şartları taklit edebilmek amacıyla tasarlanmıştır. İn vivo şartlarda demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri gün içerisinde art arda gerçekleşmektedir (Featherstone 1996). İn vitro pH değişim deneylerindeki örnekler ise, 11 saat yapay tükürük solüsyonunda, 1 saat demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek bir tam siklus tamamlanmakta ve örnekler günde iki siklusa maruz bırakılmaktadır (Paschos ve ark. 2009; Schmit ve ark. 2002; Todd ve ark. 1999). İncelenecek materyalde flor etkinliği değerlendirilecek ise kullanılması tavsiye edilen pH siklusunda, örnekler gün içerisinde demineralizasyon solüsyonunda 6 saat ve sonrasında remineralizasyon solüsyonunda 17 saat tutulmaktadır (Hu ve Featherstone 2005).

pH siklus yönteminin dezavantajları şöyledir:

- Çürük gelişimine yol açan karmaşık ağız içi koşullarını (yapay ağız sistemleri, bakteriyel biyofilm ve tükürük kullanılsa bile) tam olarak taklit etmesi mümkün olmamaktadır.
- Ağız içi yüzeyleri, farklı hacimlerde yıkandığı için ve tükürük bileşenleri farklı olduğundan in vivo olarak karşılaştığımız tükürük/plak sıvısı kompozisyonunu ve yüzey alanı/solüsyon oranlarını taklit edememektedir.
- Substrat seçimi, test koşulları ve demineralizasyon-reminerlizasyon süreleri ile ilgili bazı eksiklikleri bulunmaktadır. *In vivo koşullarda behlenen sonuçtan daha hızlı sonuca ulaşılmaktadır.*
- Ağız içi bileşenlerinin klirensinin ve topikal kullanımının tam olarak taklit edilmesi mümkün olamamaktadır (Buzalaf ve ark. 2010).

2.4. Minede Oluşan Demineralizasyon ve Reminerlizasyon Değerlendirme Yöntemleri

Günümüzde minimal invaziv diş hekimliğinin gelişmesine paralel olarak, minenin remineralizasyonunun sağlanmasında etkili yöntem arayışları hız kazanmıştır. Son yıllarda çeşitli miktarlarda Ca, PO₄ ya da F içeren remineralizasyon ajanlarının başlangıç çürük lezyonlarında etkinliği ile ilgili laboratuvar ve in situ çalışmalar yapılmaktadır. Bu ajanların demineralizasyon sonrası mine yüzeyinde oluşturduğu etkiler; in vivo, in situ ya da in vitro ortamlarda yapılan çeşitli deneyler ile ortaya çıkarılabilmektedir (Clarkson ve ark. 1981; Hicks ve ark. 1985; Hicks ve ark. 1986; Silverstone ve ark. 1988; Iijima ve ark. 1999; Iijima ve Takagi 2000; Chow ve Vogel 2001). İn vitro koşullarda remineralizasyon ajanlarının minedeki çürük lezyonları üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde çeşitli direkt ve indirekt yöntemler mevcuttur. Bunlar;

- Klinik Gözleme Dayalı Hazırlanan Skalalar
- Polarize Işık Mikroskopisi
- Lazer Floresans Yöntemleri
- Mikroradyografi
- Profilometre

- Mikrosertlik tayini
- Islak kimyasal analiz
- İyot absorbsiyometrisi
- Işık Saçılması tekniği
- İyot geçirgenliği testi
- SEM/EDS teknikleridir (Arends ve Ten Bosch 1992).

2.4.1. Klinik Gözleme Dayalı Hazırlanan Skalalar

Demineralizasyon lezyonlarını klinik görünümüne ve alınan fotoğraf kayıtları üzerinde yapılan incelemelere göre şiddetini sınıflandıran araştırmacılar da mevcuttur (Gorelick ve ark. 1982; Clark 2010). Robertson ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında uluslararası çürük tespit ve değerlendirme sistemine göre sınıflama yapılmıştır. 0-6 arasında yapılan değerlendirmede 0= sağlam mine, 1= minedeki ilk görünebilen değişiklik, 2= minede gözle görülür değişiklik başlangıcı, 3= lokalize mine kayıpları, 4= altta yatan dentin tabakasının gölgesinin gözlemlenmesi, 5= dentinin açığa çıktığı belirgin kavite oluşumu 6= dentinin açıkta olduğu geniş kavite oluşumu olarak sınıflandırılmıştır (Robertson ve ark. 2011).

2.4.2. Polarize Işık Mikroskobu

Polarize ışık mikroskopisi, minedeki demineralizasyon ve remineralizasyonun gözlemlenebilmesini sağladığı için çürüklerin incelenmesinde kullanılmaktadır. Polarize ışık mikroskobu kullanılmasının asıl avantajı, renk spektrumu sayesinde, kolay bir şekilde hem kalitatif hem de kantitatif değerlendirmenin yapılabilmesine olanak sağlamasıdır (Hick 1981). Polarize ışık mikroskobu, bir ışık mikroskobuna ek olarak birbirine dik konumlandırılmış olan polarizör ve analizörden oluşmaktadır. Bir örnek polarizör ile analizör arasına yerleştirildiğinde örnek, ışığın düzlemini değiştirerek karşıt renklerden oluşan bir seri oluşturmaktadır (Yücel 2014).

2.4.3. Diyetli Lazer Floresans (DIAGNOdent)

Lazer floresans yöntemi ilk olarak, Bjakhagen tarafından, sağlam ve çürük insan minesini karşılaştırılarak denenmiştir. Araştırmacılar, bu yöntemle sağlam ve çürük minenin kolaylıkla ayırt edilebileceğini göstermişlerdir. Çürüğün diş dokusunda neden olduğu değişiklikler, uyarılmış dalga boyunda floresans özelliğinin azalmasına neden

olmaktadır. Cihazın temel çalışma prensibi, çürük lezyonunun çevre sağlam dokuya göre lazer ışınını farklı absorbe etmesi ve saçması şeklindedir (Bjelkhagen ve Sundström 1981). DIAGNOdent, floresan ışığa yanıt verdiği için, ışığı yayan kalkulus, plak ve debris gibi materyaller veya moleküller yanlışı pozitif değerlerin elde edilmesine neden olabilmektedir (Lussi ve ark. 1999; 2004; Ferreira Zandona ve ark. 1998). Bu nedenle DIAGNOdent ölçümlerinden önce dişlerin temizlenmesi gerekmektedir (Hosoya ve ark. 2004). Klinisyenler, yanlışı pozitif sonuç olasılığını azaltmak için profesyonel ve ev bakım ürünlerinin floresans değerlerini değiştirebileceğini göz önünde bulundurmalıdır, ölçüm yapmadan önce tüm materyal artıklarının diş yüzeyinden uzaklaşmış olduğu konusunda emin olmalıdır (Ersöz ve ark. 2009). Ayrıca DIAGNOdent, dişin tüm resmini ortaya koymayıp; mineral kaybindan ziyade bakteriyel etkinliğin gösterimi olduğu düşünülen incelemeyi yapmaktadır (Uysal ve ark. 2009).

2.4.4. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)

Lazer floresans yönteminin, lazer yerine ışık kullanılan şeklidir. Diş çürükleri, dental plak, diş taşı, bakteri aktivitesi, renklenme ve diş beyazlatması ile ilgili in vivo ve in vitro olarak kantitatif değerlendirme yapabilen teşhis cihazıdır. Çürük lezyonunun ölçümünde kullanılması ışığın dağıtılması, saçılması prensibinin mineral kaybıyla ilişkisini kullanarak gerçekleşmektedir. Demineralizasyon ile diş yapısında bulunan floresans azalmaktadır. QLF ile görülen çürük lezyonu floresansı, diş sağlam dokularındaki değerlerden daha düşüktür. Bu nedenle de demineralize sahalara karanlık bölgeler olarak görünmektedir (Korkut ve ark. 2011).

Beyaz çürük lezyonlarının ışık dağıtımını tekniğiyle teşhisinde eşik başlangıç değeri bulunamamıştır. Fakat in vitro çalışmalarda sadece 25 mikronluk derinliğe sahip lezyonlar ölçülebilmiştir (Bosch ve ark. 1984). Düz yüzey çürüklerinde, ışık yansıtma tekniğinin kullanımının sınırlı olması bu tekniğin önemli bir dezavantajıdır (Angmar-Mansson ve Al-khateeb-Traneus 1998).

2.4.5. Mikroradyografi

Sert dokunun mineral kaybını değerlendirildiği birçok çalışmada sayısal değer verebilen mikroradyografiden de yararlanılmıştır (Hicks ve ark. 1995). Çürük lezyonundan 100-150 µm kalınlığında kesitler alınmaktadır. İyonize radyasyon

uygulanmasından sonra radyografik görüntü dijitize edilir. Bilgisayar programının yardımıyla, lezyonun sınırları ve sağlam mine bölgesine ait görüntüler değerlendirilerek mineral kaybının olduğu bölgeler belirlenebilmektedir. İncelenecek örneklerin hazırlanmasındaki zorluk mikroradyografi ile incelemenin dezavantajıdır (Gonzalez-Cabezas ve ark. 1998). Polarize ışık demetinin farklı hızlara sahip ışın kırılımlarıyla diş minesinin mineral içeriği analiz edilebilmektedir (Keleş 2010).

2.4.6. Profilometre

Yüzey pürüzlülüğünün değerlendirilmesi amacıyla kullanılan yüzey profilometresinde elmas veya lazer başlık kullanılır. Elmas başlık kullanılması durumunda, yüzeydeki pürüzler başlığın aşağı yukarı hareketine neden olmaktadır ve bu hareket elektro-mekanik çeviriciler aracılığıyla elektriksel veriler halinde bilgisayara aktarılmaktadır. Lazer başlıkta ise yüzey profilinin okunması, gönderilen ışının yüzeydeki pürüzlerden yansiyarak oluşturduğu farklı yansıma şiddetlerinin milivolt sinyallerine dönüştürmesi ve bilgisayara yollanması ile gerçekleşir. Yüzey pürüzlülüğü incelenecek olan örneklerin taban yüzeyleri düz olacak şekilde hazırlanması gerekmektedir. Tabanın düz olmaması halinde ölçüm hataları oluşmaktadır (Cochrane ve ark. 2014; Alvarez ve ark. 1994).

2.4.7. Mikrosertlik Testi

Mikrosertlik ölçümleri 1966 yılında Koulourides'in in situ çalışmaları ile başlamış olup, günümüze değin yapılan çalışmalarda demineralizasyon ve remineralizasyonun minedeki etkilerini belirlemede kullanılmaktadır (Koulourides 1976). Belirli bir zamanda belirli bir yükleme ile bir Knoop ya da Vicker's elması örnek üzerine yerleştirilir. Örnekte elmasın oluşturduğu çukurcuğun uzunluğu mikroskopta μm olarak değerlendirilir (Arends ve Ten Bosch 1992).

Minede oluşan demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan mikrosertlik yöntemi, indirekt mineral kaybı ya da kazancını gösterir. Kuvvetin yüklemesi sonrasında, yüzeyde oluşan çukurcuğun uzunluk değerleri artmışsa bu durum mineral kaybına işaret eder. Ancak çukurcukta uzunluk değerleri azalmışsa bu durum mineral kazanımını gösterir. Mikrosertlik tayininde çukurcukta oluşan değerler ile mineral içeriği arasındaki ilişki kalitatifdir (Arends ve Ten Bosch 1992).

Mikrosertlik ölçümleri ile minede mineral miktarının kalitatif olarak hesaplanması ve elde edilen veriler ışığında demineralizasyon ve remineralizasyonun belirlenmesi sağlanır. Bu yöntemle; mine yüzeyinde sadece 25 µm derinliğe kadar ölçüm yapılabilmesi ve dentinde hassas sonuç alınamaması nedeniyle mineral değişiminin belirlenememesi dezavantaj olarak belirtilmektedir (Herkströter ve ark. 1989).

2.4.8. Islak Kimyasal Analiz

Asit içerisinde sert dokulardan çözünen ve solüsyona geçen Ca veya PO₄ iyonlarının tayini esasına dayanan bir yöntemdir. Bu yöntem yalnızca in vitro çalışmalarda kullanılabilir. Çünkü analiz için gerekli örnek miktarı oldukça fazladır. Bu nedenle bu yöntem diğerlerine kıyasla daha yıkıcı olarak kabul edilmektedir (Arends ve Ten Bosch 1992).

2.4.9. Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (SEM-EDS)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ilk kez 1965 yılında kullanılmıştır (Hayat 1978). Mine yüzeyinin topografik yapısını ve oluşan değişikliklerin detaylıca incelenmesine olanak sağlamaktadır. SEM’de görüntü, yüksek voltaj ile hızlandırılmış elektronların örnek üzerine odaklanıp yollanması sırasında elektronlara ve örneğe ait atomlar arasında oluşan etkileşimin uygun algılayıcılar aracılığıyla toplanıp, sinyal güçlendiricilerinden geçirildikten sonra bir katot ışın tüpünün ekrana aktarmasıyla elde edilir. Modern sistemlerde algılayıcılardan gelen sinyaller dijital sinyallere çevrilmekte ve bilgisayar monitörüne verilmektedir (Keleş 2010).

SEM analizleri lezyonun pörözitesi ve mine yüzeyinin yapılanması hakkında bilgi vermektedir. Bu yöntemle minedeki demineralizasyon ve remineralizasyon esnasında yukarıda sayılan diğer teknikler gibi mineral değişiklikleri belirlenmemektedir. Bu nedenle SEM ile birlikte mikroanalitik teknikler olan EDS ve EDAX yöntemleri de kullanılarak, minedeki minerallerin dağılımı ve miktarı incelenebilmektedir (Arends ve Ten Bosch 1992).

Enerji dağılımlı X ışını spektroskopisi (EDS, EDX veya XEDS) bir numunenin element analizi veya kimyasal karakterizasyonu için kullanılan analitik bir tekniktir. Bu

sistemin karakterizasyon yetenekleri temel olarak büyük ölçüde her elementin X ışını spektrumunda tepe noktaları oluşumuna izin veren benzersiz atomik yapısından kaynaklanmaktadır (Goldstein 2003). EDS elementin atomik yapısının analizi için SEM ile bağlantılı olarak kullanılan bir tekniktir. Bu sistemle SEM ile yapısal analiz yapılırken, EDS vasıtasıyla da elemental analiz yapılabilir. Çalışma prensibi, dış kaynaklardan gelen elektronlar ile materyalin atomları çarpıştığında X ışını fotonları formunda enerji yayılması şeklindedir. Böylece o elementin X ışını karakteristiği oluşur. Numune, SEM elektron ışını ile bombardıman edildiğinde, elektronlar numune yüzeyinde atomlardan uzaklaştırılır. Oluşan elektron boşluğu daha yüksek halkalardaki elektronlar ile doldurulur ve bu iki elektron arasındaki enerji farklılığının dengelenmesi için X ışını yayılır. EDS X-ışını dedektörü yayılan X ışınlarının enerjilerini ölçer. X ışınının enerjisi yayıldığı elementin karakteristiğini gösterir. Enerji spektrumu ile tespit edilen X ışınlarının rölatif sayısı elde edilir ve nitel değerlendirilir. Elementlerin kantitatif tayini bilgisayar bazlı bir program kullanılarak yapılır (Hegde ve Moany 2012).

Kantitatif X ışını analizi uygulamaları mineralizasyon araştırmaları için güçlü bir yöntemdir. Bu yöntemin numuneyi hedefleyen odaklanmış elektron ışını ile iyi tanımlanmış morfolojik alanların mineral analizini sağlama gibi bir avantajı vardır. Böylece dokuların nispeten dar bir alanı içindeki mineral bileşimini incelemek mümkündür (Arnold ve Gaengler 2007).

Bu yöntem örneklerin doğru ve zarar görmeden kimyasal analizine izin vermektedir. Ortodonti literatüründe bugüne kadar SEM ile EDS'in beraber kullanılarak yapıldığı çalışmalarda braketlerin sökümünden sonra braketler ve mine üzerinde kalan ataçmanların haritalandırılması, braket yapıştırıcı adeziv ajanların mine dokusu üzerindeki etkisinin incelenmesi ve braketlerin içeriğindeki elementlerin analizi yapılmıştır (Güzey, 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uyularak İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01 Temmuz 2015 tarihli (Karar No:42) onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel olarak yapılan güç analizi sonucunda Power: 0.80 ve α :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı her bir grup için $n=15$ olarak saptanmıştır. Çalışmayı her biri 15'er diştten oluşan 6 grup oluşturmuş olup toplam 90 adet çekilmiş insan küçük azı dişi üzerinde inceleme yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 90 adet insan küçük azı dişi, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ortodontik amaçla çekim endikasyonu olan atık dişlerden elde edilmiştir. Dişlerin kök gelişimleri tamamlanmış olup; çürük, hipomineralizasyon, çatlak, erozyon, abrazyon, restorasyon, davye tahribatı vs. bulunmayan, amorf olmayan, herhangi bir kimyasal ajan uygulanmamış dişler çalışmaya dahil edilmiştir.

İn vitro laboratuvar çalışması olan tezimizin deneysel bölümleri İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı ve Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında, kimyasal solüsyonların hazırlanması İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı'nda, numune analizleri ise Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (NABİLTEM)'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Gereçler

3.1.1. Dişlerin Ön Hazırlığında Kullanılan Gereçler

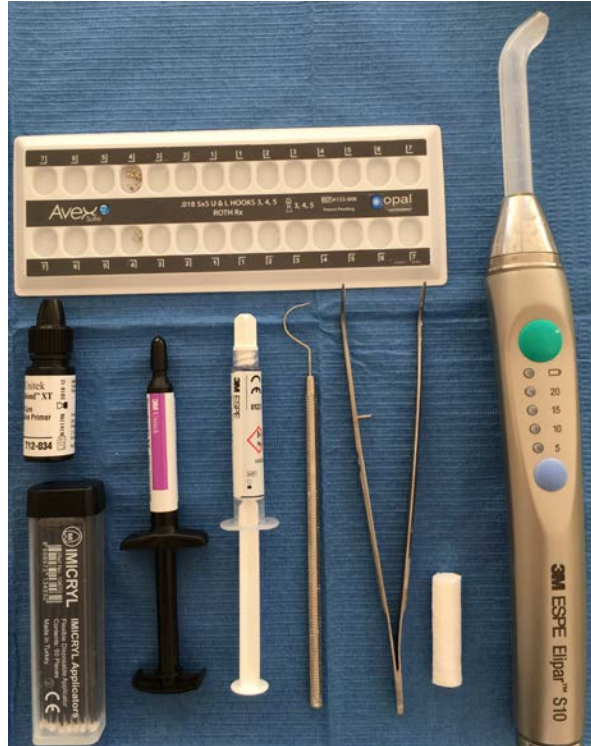
- Mikromotor ve anguldruva
- Polisaj fırçası
- Küret
- Su zımparası
- Mum
- Mum spatülü

3.1.2. Yüzey Alanını Belirlemede Kullanılan Gereçler

- Cetvel
- Yapışkan kâğıt
- Maket bıçağı
- Uçlu Kalem
- Tırnak cilası (Flormar, 048, Kocaeli, Türkiye)

3.1.3. Braketlerin Yapıştırılmasında Kullanılan Gereçler

- %37'lik fosforik asit (3M Dental Products, 3M Unitek, St Paul, Minnesota, USA)
- Primer (Transbond XT; 3M Unitek, Monrovia, California, USA)
- Light-Cure Adeziv (Transbond XT, 3M/Unitek, Monrovia, California, USA)
- Metal premolar braketleri (Avex MX, 0.018"x0.022" slot, Opal Orthodontics, South Jordan, Utah, USA)
- Led ışık cihazı (3M Elipar-S10, 3M ESPE, St Paul, Minnesota, USA)
- Pamuk uçlu aplikatör (Imicryl Applicators, IMICRYL, Turkey)
- Presel, Sond, Pamuk pelet (Şekil 3.1).



3-1: Braketlerin Yapıştırılmasında Kullanılan Gereçler

3.1.4. Remineralizasyon Ajanları

- CPP-ACP içerikli pat (Tooth Mousse; GC Corp.,Tokyo, Japan)
- MMT içerikli jel (Emdogain, Straumann, Basel, Switzerland)
- 1450 ppm flor içerikli diş macunu (Colgate Total, Colgate-Palmolive Company, Guangzhou, China)
- Teobromin içerikli diş macunu (Theodent 300, Theocorp Holding Company, Metairie, LA, USA)
- Keltik deniz tuzu (Celtic Sea Salt, Selina Naturally, Arden, North Carolina, USA)



3-2: Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri

Tablo 3-1: Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyallerinin içerikleri

Ürün Adı	İçeriği
CPP-ACP içerikli pat (Tooth Mousse)	%10 Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat, su, gliserol, sorbitol, silikondioksit, CMC-Na, titanyumdioksit, ksilitol, fosforik asit, propil hidroksibenzoat, fosforikasit, çinkooksit, sodyum sakarin, etil hidroksibenzoat, magnezyum oksit, bütül hidroksi benzoat
MMT içerikli jel (Emdogain)	Altı aylık domuz yavrusundan elde edilen gelişmekte olan embriyonik minenin saflaştırılmış asidik özü olup 30 mg/mL MMT içerir. %90 amelogenin, bunun yanı sıra enamelın, tuftelin, proteaz ve diğer peptitler bulunur
Flor içerikli diş macunu (Colgate Total)	Hidrate silika, su, gliserin, sorbitol, sodyum lauril sülfat, PVM/MA kopolimer, aroma, karragenan, sodyum hidroksit, profilen glikol, selüloz sakız, sodyum florid, sodyum sakkarin, triklosan
Teobromin içerikli diş macunu (Theodent 300)	Arıtılmış su, hidrate silika, sorbitol, ksilitol, gliserin, sodyum lauroil sarkosinat, ksantan sakızı, titanyum dioksit, sitrik asit, nane yağı, sodyum benzoat, stevia ekstratı, sodyum bikarbonat, şekersiz vanilya ekstratı
Deniz tuzu (Celtic Sea Salt)	Sodyum, klor, sülfür, magnezyum, potasyum, kalsiyum, silikon, karbon, demir, alüminyum, stronsiyum, çinko, bakır, erbiyum, manganez, flor, seryum, rubidyum, galyum, boron, titanyum, brom

3.1.5. pH Siklusunda Dişlerin Bekletildiği Solüsyonların Hazırlanmasında Kullanılan Gereçler:

Çalışmamızda kullanılan demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları, Gillgrass ve ark.'nın çalışmalarıyla kullandıkları solüsyonların içeriğine sahiptir.

Demineralizasyon solüsyonunun pH değeri 4,4 olup;

- 2,2 mmol/L Ca_2^+ ,
- 2,2 mmol/L PO_4^- ,
- 50 mmol/L asetat-asetik asit içermektedir.

Remineralizasyon solüsyonunun pH değeri ise 7 olup;

- 20 mmol/L $NaHCO_3$,
- 2,2 mmol/L NaH_2PO_4 ,
- 1 mmol/L $CaCl_2$ içermektedir (Gillgrass ve ark. 2001).

Bu aşamalarda kullanılan diğer gereçler:

- Distile su
- Cam kavanozlar
- Enjektör
- Pamuk uçlu aplikatör

3.2. Yöntem

3.2.1. Diş Örneklerinin Hazırlanması

Çekimleri yapılan dişlerin ışık altında incelenmesi sonucunda üzerinde dolgu, çürük, çatlak veya davye tahribatı olan dişler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çekilen dişlerin mine yüzeyleri üzerindeki plak ve yumuşak doku artıkları herhangi bir abraziv ajan kullanmadan düşük devirde çalışan mikromotor ve anguldruva yardımıyla polisaj fırçası ile temizlenmiştir (Şekil 3.3). Kök yüzeylerinde yumuşak doku varlığında ise bu doku küret yardımıyla uzaklaştırılmıştır. Daha sonra tüm dişlerin kök uçları eritilmiş mum ile örtülmüştür (Şekil 3.4).



Şekil 3-3: Polisaj fırçası ile mine yüzeyin temizlenmesi



Şekil 3-4: Kök uçlarının mum ile kapatılması

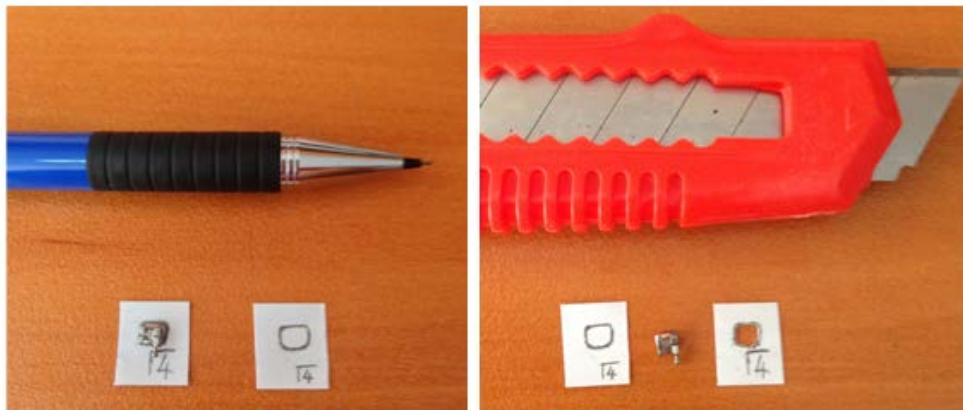
Dişler, pH siklusu başlayana kadar haftada bir kez yenilenen distile suda oda sıcaklığında bekletilmiş ve 3 ay içerisinde kullanılmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3-5: Distile suda bekletilen dişler

3.2.2. Deneylerde Kullanılan Örneklerin Hazırlanması

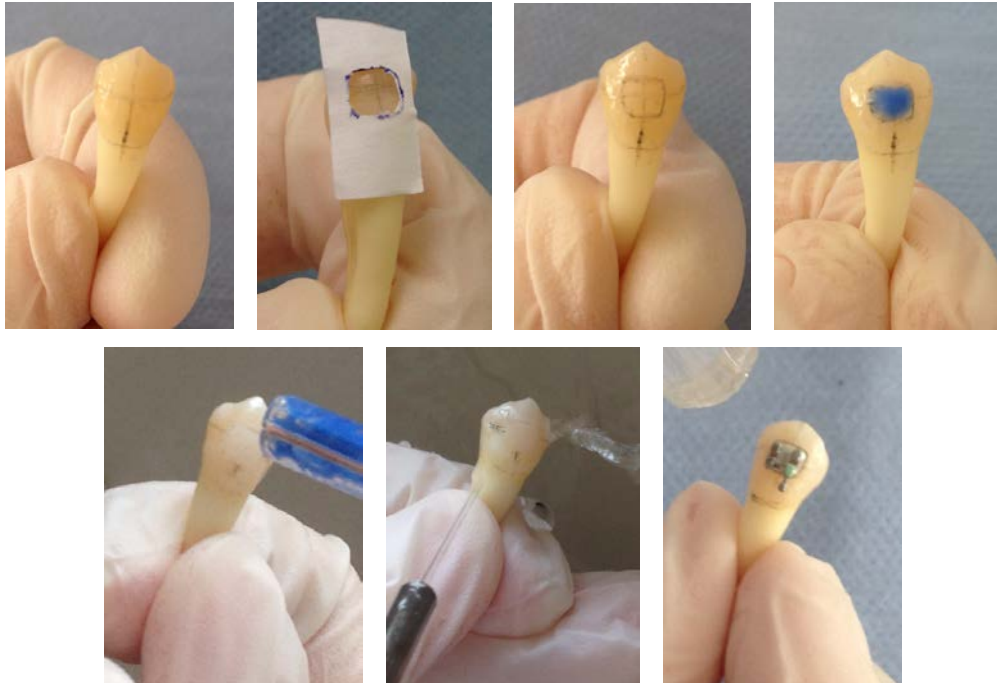
Ortodontik braketlerin, dişlerin vestibülünde meziodistal olarak kontur yüksekliğinde, oklüzogingival olarak vestibulde orta 1/3'lük kısmında ve dişin uzun aksına paralel olacak şekilde yapıştırılabilmesi için braket tabanının ölçülerinde kalıplar hazırlanmıştır. Bu kalıpların hazırlanması için yapışkan bir etiket kağıdı üzerine braketin tabanının çevresinden uçlu kurşun kalem ile çizilmiş ve bu çizilen alan maket bıçağı ile kesilip çıkarılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3-6: Braket tabanının ölçüsünde kalıp hazırlanması

Elde edilen bu kalıp ile kurutulmuş her bir dişin bukkal yüzeyine braket tabanı çizilerek asitlenecek alan standardize edilmiştir. Dişlerin bukkal yüzlerine jel halindeki asit uygulanmıştır. 30 saniye beklenmiş, 15 saniye yıkanmış ve 15 saniye boyunca kurutulmuştur. Tebeşirimsi görüntüdeki diş minesi üzerine primer (Transbond™ XT primer, 3M/Unitek) pamuk uçlu aplikatör yardımı ile ilgili alan içerisinde kalacak şekilde uygulanmıştır (Şekil 3.7).

Kaidesine adeziv (Transbond XT Light-Cure Adeziv, 3M/Unitek, USA) konulan metal braket (Avex MX 0.018 slot, Opal Orthodontics by Ultradent, USA) dişin uzun eksenine paralel, bukkal yüzde orta üçlüye ve meziodistal yönde ortaya gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Braket diş yüzeyine bastırıldıktan sonra kalan rezin artıkları sond yardımı ile temizlenmiştir. Bu uygulamaya rağmen kalan artıklar rulo pamuk pelet yardımı ile uzaklaştırıldıktan sonra mezial ve distal yönden 10'ar saniye olmak üzere toplam 20 saniye ışık ile polimerize edilmiştir. Polimerizasyon işlemi için 430-480 nm dalga boyunda ışık veren bir LED ışın cihazı (3M Elipar-S10, 3M ESPE, St. Paul, Minnesota, USA) kullanılmıştır.



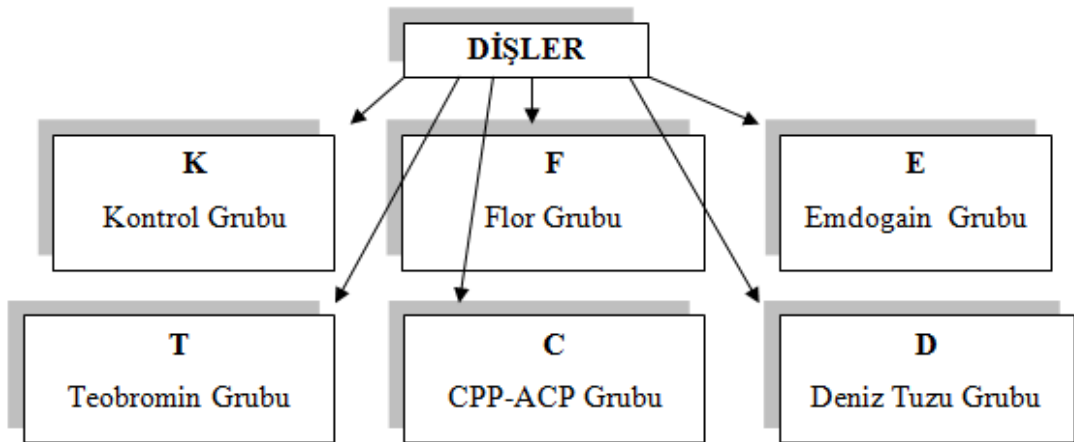
Şekil 3-7: Braketlerin yapıştırılması

Braketlenen tüm dişler 1 hafta boyunca distile suda oda sıcaklığında bekletilmiştir. Bu süre içinde distile su 2 günde bir yenilenmiştir. pH siklusundan önceki gün tüm dişler braketin oklüzalindeki ve servikalindeki vestibul mine yüzey alanları açıkta kalacak şekilde braketin genişliğini takip eden etiketler yapıştırılmıştır. Geriye kalan tüm alanlar aside dirençli vernik ile boyanmış olup kurumaya bırakılmıştır (Şekil 3.8).



Şekil 3-8: Aside dirençli vernik ile boyanmış dişler

3.2.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması



Şekil 3-9: Deney gruplarının oluşturulması

Çalışmayı herbiri 15'er dişten oluşan 6 grup oluşturmuş olup toplam 90 adet çekilmiş insan küçük azı dişi üzerinde inceleme yapılmıştır (Şekil 3.9). Gruplar ve özellikleri ise şu şekildedir:

- a) **Kontrol grubu (K):** Deney süresince artıkların uzaklaştırılması, braket yapıştırma prosedürü ve pH siklusu dışında yüzeye hiç bir işlem yapılmamıştır. Çekilmiş insan küçük azı dişleri arasından rastgele seçilen 15 dişten oluşan gruptur.
- b) **Flor grubu (F):** Rastgele seçilen 15 dişe braket yapıştırılan ve açıkta kalan mine yüzeylerine flor içeren diş macunu uygulanan gruptur.
- c) **Emdogain grubu (E):** Rastgele seçilen 15 dişe braket yapıştırılan ve açıkta kalan mine yüzeylerine mine matriks protein türevi içeren jelin uygulandığı gruptur.
- d) **Teobromin grubu (T):** Rastgele seçilen 15 dişe braket yapıştırılan ve açıkta kalan mine yüzeylerine teobromin içeren diş macunu uygulanan gruptur.
- e) **Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP) grubu (C):** Rastgele seçilen 15 dişe braket yapıştırılan ve açıkta kalan mine yüzeylerine CPP-ACP içerikli pat uygulanan gruptur.
- f) **Deniz tuzu grubu (D):** Rastgele seçilen 15 dişe braket yapıştırılan ve açıkta kalan mine yüzeylerine deniz tuzu çözeltisi uygulanan gruptur.



Şekil 3-10: Dişlerin hazırlandıktan sonra gruplara ayrılmış hali



Şekil 3-11: pH siklusundan önce cam kavanozlar içerisindeki örnekler

Aside dirençli vernik alanı dışında kalan tüm mine yüzeyleri üzerinde demineralizasyon oluşturulabilmesi için dişler, önce günde 6 saat demineralizasyon solusyonunda ($2,2 \text{ mmol/L Ca}_2^+$, $2,2 \text{ mmol/L PO}_4^-$, 50 mmol/L asetat-asetik asit, $\text{pH}=4,4$) bekletilmiştir ve bu sürenin sonunda distile su ile yıkanmıştır. Yıkayıp hava ile kurutulan mine yüzelerine remineralizasyon ajanları 3'er dk uygulanmıştır. Bu işlem sonunda bu ajanlar da distile su ile yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Daha sonra tüm örnekler 17 saat remineralizasyon solusyonunda ($20 \text{ mmol/L NaHCO}_3$, $2,2 \text{ mmol/L NaH}_2\text{PO}_4$, 1 mmol/L CaCl_2 , $\text{pH}=7$) bırakılmıştır. Bu siklus solüsyonların her gün yenilenmesi ile 1 ay süresince 37°C ' de etüv ortamında (İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı Laboratuvarı) devam etmiştir (Şekil 3.12). 15'er dişlik tüm gruplar birbirinden ayrılacak şekilde içerisinde yaklaşık 3'er ml solüsyon bulunan küçük cam kaplar içerisinde siklus gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.11).



Şekil 3-12: pH siklusunun yapıldığı etüv

Siklus sırasında kontrol grubu dışındaki gruplara özgü remineralizasyon ajanları aşağıdaki prosedüre göre uygulanmıştır:

1- K Grubu:

- Bu gruptaki dişler 6 saat süreyle pH'ı 4,4 olan demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir.
- Dişler 6 saat sonra bu solüsyondan çıkartılıp distile suyla yıkanmıştır.
- Daha sonra 17 saat süreyle pH'ı 7 olan remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir.
- Bu siklus 30 gün boyunca tekrarlanmıştır. Kontrol grubu olduğu için herhangi bir ajan uygulanmamıştır.

2- F Grubu:

- Bu grupta dişler 6 saat süren demineralizasyon solüsyonundan çıkartılıp distile suyla yıkanmış ve hafifçe kurutulmuştur.

- Braket sınırları da dahil olmak üzere açıkta kalan mine yüzeylerine pamuk uçlu bir aplikatör yardımıyla flor içeren diş macunu uygulanmıştır ve 3 dakika boyunca bekletilmiştir.
- Daha sonra macun distile su ile yıkanıp mine yüzeyi hafifçe kurutulmuştur.
- Kurutulan dişler 17 saat süreyle remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir
- Bu siklus 30 gün boyunca tekrarlanmıştır.

3- E Grubu:

- Bu grupta dişler 6 saat süren demineralizasyon solüsyonundan çıkartılıp distile suyla yıkanmış ve hafifçe kurutulmuştur.
- Mine matriks protein türevi olan jel 3 dakika boyunca braket sınırları da dahil olmak üzere açıkta kalan mine yüzeylerine pamuk uçlu bir aplikatör yardımıyla uygulanmıştır.
- Daha sonra jel distile su ile yıkanıp mine yüzeyi hafifçe kurutulmuştur.
- Kurutulan dişler 17 saat süreyle remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir.
- Bu siklus 30 gün boyunca tekrarlanmıştır.

4- T Grubu:

- Bu grupta dişler 6 saat süren demineralizasyon solüsyonundan çıkartılıp distile suyla yıkanmış ve hafifçe kurutulmuştur.
- Teobromin içeren diş macunu braket sınırları da dahil olmak üzere açıkta kalan mine yüzeylerine pamuk uçlu bir aplikatör yardımıyla 3 dakika boyunca uygulanmıştır.

- Daha sonar macun distile su ile yıkanıp mine yüzeyi hafifçe kurutulmuştur.
- Kurutulan dişler 17 saat süreyle remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir.
- Bu siklus 30 gün boyunca tekrarlanmıştır.

5- C Grubu:

- Bu grupta dişler 6 saat süren demineralizasyon solüsyonundan çıkartılıp distile suyla yıkanmış ve hafifçe kurutulmuştur.
- CPP-ACP içeren pat braket sınırları da dahil olmak üzere açıkta kalan mine yüzeylerine pamuk uçlu bir aplikatör yardımıyla 3 dakika boyunca uygulanmıştır.
- Daha sonra pat distile su ile yıkanıp mine yüzeyi hafifçe kurutulmuştur.
- Kurutulan dişler 17 saat süreyle remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir.
- Bu siklus 30 gün boyunca tekrarlanmıştır.

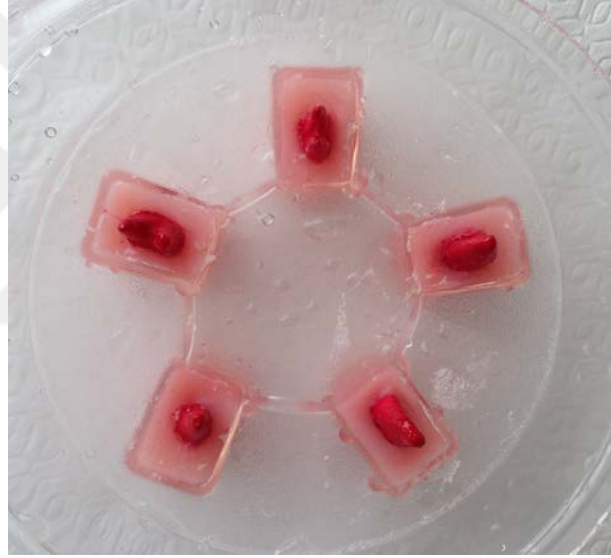
6- D Grubu:

- Bu grupta dişler 6 saat süren demineralizasyon solüsyonundan çıkartılıp distile suyla yıkanmış ve hafifçe kurutulmuştur.
- Deniz tuzu çözeltisi braket sınırları da dahil olmak üzere açıkta kalan mine yüzeylerine pamuk uçlu aplikatör yardımıyla 3 dakika boyunca uygulanmıştır.
- Daha sonra çözelti distile su ile yıkanıp mine yüzeyi hafifçe kurutulmuştur.
- Kurutulan dişler 17 saat süreyle remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir.

- Bu siklus 30 gün boyunca tekrarlanmıştır.

Ağızdaki tükürük akışını taklit etmek amacıyla da demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları her gün yenilenmiştir.

pH siklusu ile birlikte remineralizasyon ajanlarının uygulanmasının ardından tüm örneklerin kuronları, kökleri dışarıda kalacak şekilde 1 cm × 2 cm x 1cm boyutlarında olan akrilik rezin bloklar içerisine, braketin ortasından geçen uzun aks tam ortada olacak şekilde ve braket, komşu olduğu blok yüzeyine paralel olarak konumlanacak şekilde gömülmüştür. Bu işlemden sonra polimerizasyonun tamamlanması beklenmiştir (Şekil 3.13).



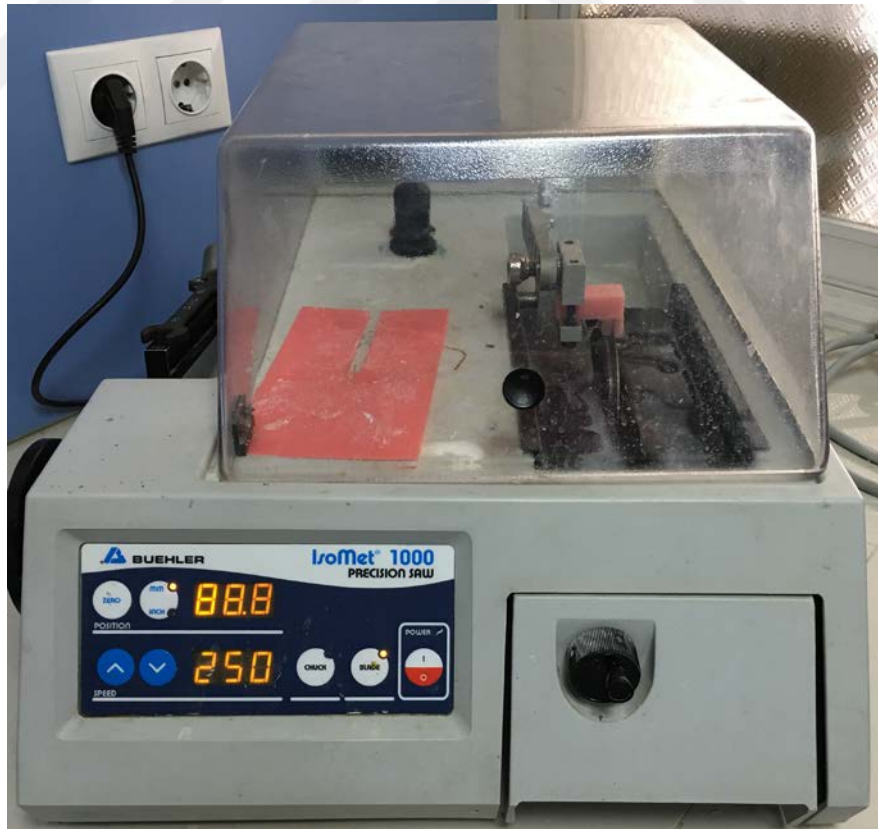
Şekil 3-13: Akrilik bloklara gömülü dişler

Örneklerden kesit alınmadan önce akrilik blokların dışında kalan dişlerin kök kısımları mine-sement sınırınının 1-2 mm apikalinden hızlı devirde su ile çalışan aeratör kullanılarak elmas frez yardımıyla kesilmiştir (Şekil 3.14). Akrilik rezin bloklar, su ile 250 rpm hızda çalışan yüksek devirli hassas kesme cihazında (IsoMet[®] 1000, Buehler, Metkon Instruments Ltd, Bursa, Türkiye) bukkolingual yönde braketlerin ortasından geçecek şekilde disk ile (Diamond Waferring Blade, 102x0.30x12.7 mm, 15 LC, MEGA Danışmanlık Temsilcilik Dış Ticaret A.Ş., İstanbul) kesilerek her dişten 2 adet örnek elde edilmiştir (Şekil 3.15, 3.16). Kesit alma işlemi İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı Araştırma

Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Kesitlerin alınmasından sonra örnekler, kapalı kutular içerisinde nemli ortamda 1 hafta bekletilmiştir.



Şekil 3-14: Elmas frez yardımıyla kesilen diş örneği

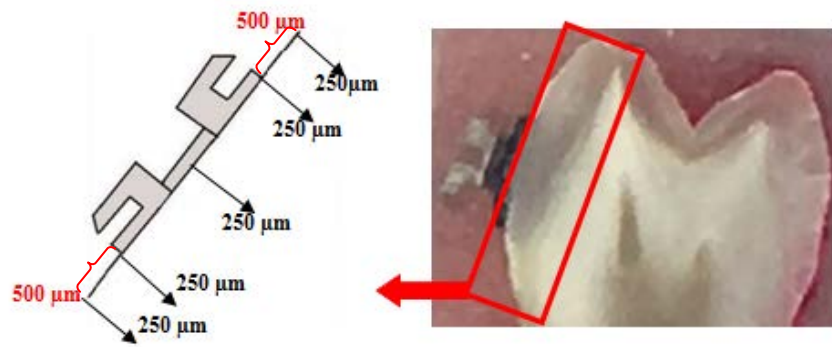


Şekil 3-15: Hassas kesme cihazı



Şekil 3-16: Ortasından ikiye kesilmiş dişin akrilik resin blok görüntüsü

Her bir dişin rastgele alınan bir yarım parçasında kalsiyum (Ca), fosfat (P), potasyum (K), magnezyum (Mg), sodyum (Na), karbon (C), flor (F) ve oksijen (O) elementleri için kantitatif ölçüm yapılmıştır. Bu ölçümlerin yapılacağı kısımlar diş mine yüzeyi boyunca; braket tabanının ortası, oklüzal ve servikal kenarları ve bu kenarların 500 μm oklüzali ve servikali olarak belirlenmiştir. Belirlenen her pozisyon için de diş yüzeyden (mineden) iç kısımlara doğru (dentine doğru) olacak şekilde 250 μm derinliğe kadar çizgisel ölçümler yapılmıştır (Şekil 3.17).



Şekil 3-17: İncelenen bölgeler ve derinlikler

Remineralizasyon ajanlarının uygulanması sonrasında minede oluşan değişikliklerin belirlenebilmesi amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (FEI,

QUANTA FEG 250, USA) kullanılmıştır (Şekil 3.18). Ayrıca uygulanan tedavi ajanlarının mine örneklerinin mineral düzeyinde oluşturduğu değişiklikler SEM ile birlikte Enerji Dağılımlı X -Işını Spektroskopisi (EDS) ile Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (NABİLTEM) Taramalı Elektron Mikroskop Laboratuvarı'nda deneyimli bir operatör (M.A.) tarafından cihaz üzerinde ayarlamaların standardize edilmesi ile incelenmiştir (Şekil 3.18). Örnekler düşük vakum altında 80 Pa (basınç birimi, 1milimetre kareye düşen 80 Newton kuvvet = 80 Pa) SEM ile incelenmiştir. EDS spektrumları 5 kV (gerilim birimi, 1kiloVolt =1000 Volt) ivmelendirici gerilim ve x120 büyütmede 60-70 sn'lik ölçme sürelerinde elde edilmiştir. Örneklerin elemental bileşim haritaları ve kimyasal değişim profilleri EDS ile elde edilmiştir. Kantitatif analiz sonuçları standartsız ZAF (atom numarası, absorpsiyon ve floresans) metodu kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 3-18: Taramalı Elektron Mikroskobu ve EDS cihazı

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verilmiştir. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenler karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way

Anova testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Alt grup analizleri parametrik testte Tukey testi ile, nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlanmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızda oluşturulan tüm Ca (Kalsiyum), P (Fosfat) değerlerinin ve Ca/P oranının ortalama % atomik değerleri SEM-EDS analizi ile elde edilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

4.1. Deney Gruplarına ve Bölgelerine Göre 250 µm Derinliğe Kadar Olan SEM-EDS Bulgularının Değerlendirilmesi

4.1.1. Braket Tabanının Orta Bölgesinden Elde Edilen Değerler

Gruplardaki braket tabanlarının orta kısımlarından (BTOrt) elde edilen ortalama % atomik değerleri Tablo 4-1’de verilmiştir. pH siklusu sonrası gruplar arasında braket tabanlarının orta noktalarındaki elemental analiz sonuçlarının ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.1.2. Braket Tabanının Servikal Bölgesinden Elde Edilen Değerler

Gruplardaki braket tabanlarının servikal kısımlarından (BTSer) elde edilen ortalama % atomik değerleri Tablo 4-2’de verilmiştir. pH siklusu sonrası gruplar arasında braket tabanlarının servikal noktasından çizgisel olarak elde edilen elemental analiz sonuçlarının ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda fosfor, kalsiyum, Ca/P ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). BTSer bölgesinde kontrol grubu fosfor ortalaması ($1441,5\pm 86,0$) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek, kalsiyum ($1206,1\pm 105,9$) ve Ca/P ortalaması ise ($0,84\pm 0,04$) istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktür.

4.1.3. Braket Tabanının Oklüzal Bölgesinden Elde Edilen Değerler

Gruplardaki braket tabanlarının oklüzal kısımlarından (BTOkl) elde edilen ortalama % atomik değerlerindeki değişim miktarı Tablo 4-4’te verilmiştir. pH siklusu sonrası gruplar arasında braket tabanlarının oklüzal noktasından çizgisel olarak elde edilen elemental analiz sonuçlarının ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda sodyum, fosfor, kalsiyum ve Ca/P ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Alt grup analizleri değerlendirildiğinde (Tablo 4-5) fosfor ortalaması, kontrol grubunda ($1533,3\pm 234,9$) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek, kalsiyum ve Ca/P ortalaması kontrol grubunda

(Ca:1275,7±180,7; Ca/P:0,83±0,04) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür.

4.1.4. Oklüzal Bölgeden Elde Edilen Değerler

Gruplardaki braket tabanlarının oklüzal kısımlarından (Okl) elde edilen ortalama % atomik değerlerindeki değişim miktarı Tablo 4-6'da verilmiştir. pH siklusu sonrası gruplar arasında belirlenen oklüzal noktadan çizgisel olarak elde edilen elemental analiz sonuçlarının ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda kalsiyum ve Ca/P ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Alt grup analizleri değerlendirildiğinde (Tablo 4-7); Kontrol grubu kalsiyum ve Ca/P ortalamaları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

4.1.5. Servikal Bölgeden Elde Edilen Değerler

Gruplardaki braket tabanlarının servikal kısımlarından (Ser) elde edilen ortalama % atomik değerlerindeki değişim miktarı Tablo 4-8'te verilmiştir. pH siklusu sonrası gruplar arasında belirlenen servikal noktadan çizgisel olarak elde edilen elemental analiz sonuçlarının ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda kalsiyum ve Ca/P ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Ca ve Ca/P için $p<0,001$). Alt grup analizleri değerlendirildiğinde (Tablo 4-9); Kalsiyum ve Ca/P ortalaması, Kontrol grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktür.

5. TARTIŞMA

İn vitro tez çalışmamız, deneysel pH siklus modeli kullanılarak meydana getirilen demineralizasyon ve remineralizasyon süreci boyunca uygulanan teobromin, mine matriks türevleri (MMT), kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), flor ve deniz tuzunun; braketlerin altında, sınırında ve çevresindeki mine üzerinde BNL ve çürük oluşumunu durdurucu remineralizasyon etkinliklerini elemental bir analiz olan SEM/EDS ile değerlendirmek amacıyla planlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın hipotezi teobromin, mine matriks protein türevleri, CPP-ACP, flor ve deniz tuzunun insan sürekli dişlerinde braket altında, sınırında ve çevresindeki minenin demineralizasyona karşı direncini kontrol grubuna göre eşit şekilde arttırdığı ve remineralizasyon etkinliği açısından aralarında bir fark olmadığı şeklindedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre; tüm gruplarda uygulanan remineralizasyon materyallerinin % atomik Ca, P değerlerinin ve Ca/P oranlarının gruplar arasında değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda braket sınırında ve çevresinde daimi diş minesinin maruz kaldığı pH siklusu sürecinde remineralizasyonunun olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Bu sonuçlar dikkate alındığında test edilen hipotez kabul edilmiştir.

5.1. Amaç ve Yöntemin Tartışılması

Diş çürüğü tüm insanlığı etkileyen en yaygın hastalıklardan biri olmakla birlikte bu hastalığın yaygınlığı, hastalığı tedavi etmek için dünya çapında harcanan finansal maliyetin muazzam miktarda olması anlamına gelmektedir (Robinson ve ark. 2000).

Türkiye’de çürük yaygınlığı konusunda yapılan ilk araştırma 1990 yılında Dünya Sağlık Örgütü desteği ile gerçekleştirdikleri Türkiye Ağız ve Diş Sağlığı Durum Analizi’dir. Bu çalışmada 6 yaş grubu çocukların süt dişlerinde çürük prevalansını %83,82, dmft 4,44; 12 yaş grubunda çürük prevalansını %80,83 ve diş çürüğü şiddeti (DMFT) 2,73 olarak belirtilmiştir ve bu durum çürük prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (Saydam ve ark. 1990). 2004 yılında Türkiye Ağız Diş Sağlığı Profili araştırmasında 5 yaş, 12 yaş, 15 yaş, 35–44 ve 65–74 yaş gruplarındaki diş çürüğü prevalansı, DMFT ve tedavi gereksinimi incelenmiş olup, bu araştırma sonuçlarına göre çürük prevalansı bütün yaşlarda yüksek ve tedavi gereksiniminin büyük olduğu

görülmüştür. Türkiye’de ağız sağlığı düzeyinin yükseltilmesi için ağız sağlığına yönelik etkili özendirme stratejilerine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Güçüz Doğan ve Gökalp 2008).

Akın ve ark. sabit ortodontik tedavinin bireylerin DMFT indeksi ve BNL oluşumu üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında ise ülkemizde sabit ortodontik tedavi sonrasında hastaların %65’inde BNL oluştuğu bildirilmiştir (Akın vd., 2013). Bu nedenle ülkemizde gerek genel ağız sağlığı açısından gerekse ortodonti hastalarının tedavinin yan etkilerinden korunmaları açısından diş çürüğünün önlenmesi ve durdurulması konusundaki bilincin oluşması büyük önem arz etmektedir. Ortodontik tedavi esnasında gelişebilecek BNL ve kavitasyon çürüklerinin nasıl durdurulacağı ve hatta nasıl geri döndürüleceğinin anlaşılmasında; çürüğün kristal yüzeyinden kalsiyum ve fosfatların çözünmesi (deminerlizasyon) ile başlayıp kavitasyon oluşumuna kadar devam eden süreç mekanizmalarının ortaya konması ve hangi ağız hijyeni uygulamalarının daha efektif, daha kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve ekonomik olduğunun anlaşılması anahtar rol oynamaktadır.

Mine dokusu ve çevresinde iyon dengesi sağlanana kadar sürekli bir iyon değişimi mevcuttur. Remineralizasyon, tükürüğün tamponlama etkisi ile yükselen pH sonucu kalsiyum ve fosfat serbest iyonlarının mine üzerinde yoğunlaşması olarak adlandırılmaktadır (Serra ve Cury 1992). Remineralizasyon, kişiden kişiye ve ağızdan ağıza olduğu gibi aynı ağızın farklı bölgelerinde de çeşitlilik gösterebilmektedir (Mellberg ve ark. 1985). Temel olarak, yeterli remineralizasyon olmadığında artan deminerlizasyon miktarı ile beyaz nokta lezyonları (BNL)’nın gelişimi meydana gelmektedir (Vieira ve ark. 1999).

Sabit ortodontik aygıtların yer aldığı bölgeler genel olarak çürüğe eğilimli alanlar olmasalar bile, bu aygıtlar ortodontik tedavi süresince ağız hijyeninin yeterli derecede sağlanmasını zorlaştırmakta olup, klinik çalışmaların sonuçlarına göre de bu aygıtların etrafında daha fazla plak birikimi ve deminerlizasyon oluşumu gözlenmiştir (Banks ve Richmond 1994; Ogaard 1989; Sudjalim ve ark. 2006; Zachrisson ve Zachrisson 1971). Ağız hijyeni yüksek seviyede tutulmaya çalışılsa da braketler, looplar, ortodontik teller, ligatürler, yardımcı arklar, bantlar, zemberekler, sarmal yaylar, sabit fonksiyonel apareyler hastaların ağız hijyenlerini ideal seviyede

tutmalarına engel oluşturmaktadır. Tedavi sürecinde hastanın aktif eli ile bazı alanları daha zor fırçalamasının demineralizasyon bölgesini etkileyebildiği de belirtilmiş olup bunlara ek olarak, yapıştırıcı malzemelerin bu aygıtların etrafındaki fazlalıkları bakteri sayısının artmasına elverişli ceplerin oluşumuna neden olmaktadır (Gorelick ve ark. 1982; Qgaard 2008). Özellikle braketlerin sınırında ve komşuluğundaki mine yüzeyleri demineralizasyona meyilli alanlar haline gelmektedir (Banks ve Richmond 1994; Ogaard 1989; Sudjalim ve ark. 2006; O'Reilly ve Featherstone 1987; Ogaard ve ark. 1988).

Sabit ortodontik tedavi gören hastalarda da demineralizasyonun ilk klinik bulgusu mine üzerinde BNL gelişimidir. Bu mine defektinin üzerini örten mine yüzeyi parlak ve sert olup bu lezyonlar bir ortodontik tedavi seansından diğerine kadar geçen 4 hafta gibi kısa bir sürede meydana gelebilmektedir (Totu 2006; Ogaard ve ark. 1988; 2004). Literatüre göre BNL sıklığı, braketlenmiş diş yüzeylerinde %4,9 ile %84 arasında değişiklik göstermektedir (Gorelick ve ark. 1982, Mizrahi 1982). Mitchell, uzun dönem takip çalışmasında bu sıklığı %18,5 olarak belirlemiş, etkilenen diş yüzeylerinin ortalama yüzdesini %1,6 olarak açıklamıştır (Mitchell 1992). Bazı vakalarda ise tedaviyi sonlandıracak kadar geniş ve derin çaplı lezyonlar oluşabilmektedir (Ogaard ve ark. 2008). Diğer yandan sabit ortodontik tedavi esnasında uygulanan direkt bonding tekniği neticesinde, asitle pürüzlendirmeye bağlı mine kayıplarının oluşması, ağız hijyeni kötü hastalarda braket etrafında, aynı zamanda mikrosızıntı nedeniyle braket sınırı ve altında demineralizasyon gelişebilmesi, ayrıca braketlerin sökümü sırasında minenin flordan zengin tabakasında kayıplar oluşması gibi tedavinin hastadan bağımsız oluşabilen yan etkileri de göz önünde tutulmalıdır (Chitnis ve ark. 2006; Ramoğlu ve ark. 2009).

Braketlerin etrafında meydana gelen demineralizasyonun BNL'nuna ve ilerleyen aşamalar sonucu kaviteye dönüşümünün engellenmesi ortodontik tedavinin başarısı açısından önemli bir faktördür. Ortodonti literatüründe demineralizasyonu engellemek ve oluşan bir BNL'nu remineralize etmek için çeşitli koruyucu yaklaşımlardan bahsedilmiştir. Bunlar; florlu diş macunları, florlu gargaralar, florlu vernikler ile yüzey örtücüler, florlu jeller , argon lazer uygulamaları, CPP-ACP içeren patlar ve sakızlar, ksilitollü ürünler, flor salan elastik ligatürler ya da flor salan yapıştırıcı sistemler ve ortodontik yapıştırıcılara katılan antibakteriyel ajanlardır (Fritz

ve ark. 2001; Bishara ve ark. 2002; Hicks ve ark. 2000; Sudjalim ve ark. 2007; Ogaard ve ark. 1992; O'Reilly ve Featherstone 1987; Paris ve ark. 2006; Uysal ve ark. 2009). Bu remineralizasyon ajanlarından değişik oranlarda ppm içeren NaF'li diş macunları ve CPP-ACP, in vivo ve in vitro ortodonti çalışmalarında etkinlikleri açısından karşılaştırmalı olarak değişik analiz metodları ile incelenmiştir. Yapılan literatür araştırması sonuçlarına göre bizim çalışmamıza dahil edilen teobromin ve MMT'nin remineralizasyon ve BNL oluşumuna etkilerini inceleyen çok az sayıda in vitro çalışma mevcut olup, ortodontik açıdan bu materyallerin in vivo ve in vitro olarak incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen deniz tuzu ile ilgili ise daha çok sistemik etkilerini değerlendiren beslenmeye yönelik çalışmalar mevcut olup, direkt mine üzerindeki remineralizasyon etkisini inceleyen in vivo veya in vitro çürük ve ortodonti çalışması mevcut değildir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, demineralizasyonun önlenmesinde "en üstün" sayılabilecek uygulama belirlenemediği gibi, hala en etkili materyallerden biri olan flor kullanımının güvenilirliği ile ilgili son yıllarda giderek artan tartışmalar gündemdeki yerini korumaktadır.

Koruyucu faktörler arasında flor, en çok bilinen remineralizasyon sağlayan materyal olarak karşımıza çıkmaktadır. Flor düz yüzey çürüklerini önlemede oldukça etkili bir materyaldir. (Goswami ve ark. 2012). Diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan flor içerikli ürünler; sistemik olarak veya jeller, vernikler, macunlar, gargaralar gibi lokal olarak uygulanabilmektedir (Ismail ve Bandekar 1999). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde florlu diş macunlarının düzenli kullanımı sonucu diş çürüklerinde azalma olduğu saptanmıştır (Oliveira ve ark. 2013).

Florun topikal kullanımı, sadece başlangıçtaki remineralizasyonu hızlandırmakta olup, sonraki aşamalarda süreç yavaşlamakta hatta düz bir seviyeye ulaşmaktadır ve yüksek flor konsantrasyonunda bile tam bir remineralizasyon sağlanamamaktadır. Florun remineralizasyon yeteneği tükrük ve plak sıvısında bulunan kalsiyum ve fosfat miktarına bağlıdır. Bu nedenle tükrük disfonksiyonlarında oluşabilen, ani gelişen, pek çok dişi kapsayan, hızla yayılarak pulpayı içine alan ve diş çürüklerinin fazla görülmediği diş yüzeylerinde ortaya çıkan çürükler (rampant çürük) buna bağlanabilir (Amaechi ve ark. 2013). Sistemik flor uygulamaları ise; tablet, pastil, damla, tuz veya

süte flor katılması, multivitamin-flor kombinasyonları, okul ya da içme sularının florlanması şeklinde yapılır. Son yıllarda pek çok ülkede, içme suları florlanmış bölgelerde, ayrıca çeşitli flor içerikli ürünlerin de kullanımına bağlı olarak, hafif veya orta şiddette florozis olgularının görülme sıklığında artış olduğu rapor edilmiştir (Horowitz 1990; O'Mullane 1990). Topikal uygulamaya kıyasla sistemik flor uygulamasının çürük önlemede sınırlı bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Huang ve ark. 2010).

Flor bileşikleri olan sodyum florid, asidüle fosfat florid, kalay florid, sodyum monoflorofosfat ve amin florid, çürük önleyici özellikleri açısından birçok çalışmada incelenmiş ve diş macunlarının içerisinde değişik ppm oranlarında kullanılmaya başlanmıştır (Rugg-Gunn ve Banoczy 2013; Altenburger ve ark. 2010). Sodyum florid (NaF) en basit flor bileşimidir ve suda çözünürlüğü oldukça yüksektir. NaF, ilk su florlama programında suya ilave edilen bileşim olup diş macununa da ilave edilen ilk flor bileşimi olmuştur (Rugg-Gunn ve Banoczy 2013). NaF içeren diş macunları ile fırçalama esnasında diş sert doku üzerinde bir CaF_2 tabakası birikmektedir. Zamanla bu rezervuar kullanılmakta olup mine ve tükürükte flor konsantrasyonu yükselmektedir (Altenburger ve ark. 2010). Literatüre bakıldığında NaF içerikli diş macunlarının mine remineralizasyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Hirata ve ark. 2013; Cruz ve ark. 1992; ten Cate ve ark. 2008; Itthagarun ve ark. 2007; Arnold ve ark. 2006). Diş macunlarında doza bağlı olarak değişen etkili flor cevabı olduğu bildirilmiş olup, % 0,1'in (1000 ppm) altındaki flor konsantrasyonu ortodonti hastalarında tavsiye edilmemektedir (Ogaard 2008). Bu nedenle çalışmamızda 1450 ppm flor ihtiva eden diş macunu kullanılmıştır.

Florun hem topikal hem de sistemik alımlarında karşılaşılan sorunlar araştırmacıları farklı remineralizasyon materyalleri kullanmaya yöneltmiştir. Bu sebeple, günümüzde yeni remineralizasyon materyalleri ve çürük önleyici ürünler geliştirilmiştir (Featherstone ve Domejean 2012). Literatürde mine remineralizasyonunda flor materyaline alternatif olarak; ozon, lazer, biyoaktif cam, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, nano-hidroksiapatit, teobromin, CPP-ACP ve MMT gibi farklı materyallerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (Nie ve ark. 2007; Duggal ve ark. 2012; Poosti ve ark. 2013; Liu ve ark. 2013; Tavares ve ark. 2012; Farooq ve ark. 2013; Huang ve ark. 2013; Vanichvatana ve Auychai 2013; Comar ve ark. 2013; Kutsch

ve ark. 2013; Amaechi ve ark., 2013; Chen ve ark. 2013; Zhou ve ark. 2014; Wang ve ark. 2009; Jeong ve ark. 2011; Wang ve ark. 2008).

Flor materyaline alternatif olarak kullanılmış olan CPP-ACP'in yapısındaki kazein fosfopeptid (CPP) sütte koruyucu faktör olarak bulunmaktadır. CPP, seçici çökeltme yöntemi kullanarak kazeinin tripsin enzimi ile parçalanması sonucunda elde edilmekte olup, kalsiyum fosfatı CPP-amorf kalsiyum fosfat (ACP) kompleksi şeklinde stabilize edebilmektedir (Reynolds ve ark. 1994; Çelik ve ark. 2011). Laboratuvar, hayvan ve insan çalışmaları sonucunda CPP-ACP nanokomplekslerinin antikaryojenik potansiyele sahip olduğu kanıtlanmıştır (Mensinkai ve ark. 2012).

Literatüre göre florlu diş macunu, florlu gargara ve CPP-ACP gibi koruyucu ajanların in vivo, in situ ve in vitro çalışmalar ile etkinlikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmalar göstermiştir ki; sabit ortodontik tedavi sırasında BNL'nin gelişimi önlenemez bir durumdur, ancak florlu diş macunları ve suların florlanmasına ilave olarak, topikal flor (gargaralar, jeller ve vernikler) uygulamalarının çürük lezyonları üzerine etkisi, birçok klinik çalışmanın farklı sonuçlar vermesinden dolayı halen sorgulanmaktadır (Baydaş ve Kavrut 2005). Topikal flor uygulamasına olan ihtiyaç bireyin gereksinime ve kliniksel değerlendirmeye bağlı olarak değişebilmektedir. Günümüzde mevcut flor salan yapıştırıcı ajanlar, elastomerik modüller ve zincirlerin performansı az, kullanımını zor ve pratik değildir. CPP-ACP'in da dozla ilişkili olarak zaten demineralize olmuş mine lezyonlarında etkilerini gösteren çalışmalar mine remineralizasyonu için ümit vericidir, fakat CPP-ACP'in BNL'ni önleme yeteneği bilimsel olarak hala kanıtlanmamıştır (Karabekiroğlu ve ark. 2015). Bu nedenle farklı materyallere yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Benson ve ark. 2004; Chadwick ve ark. 2005; Derks ve ark. 2004).

Kakaonun temel alkaloidi olan, HA kristallerinin boyutlarını arttırarak minenin asit ataklarına karşı daha dirençli olmasını sağlayan ve yapılan bir çalışmada güçlü antiplikoziltransferaz özelliğe sahip büyük moleküler ağırlıklı polifenik bileşenler içerdiğinden dolayı bakteriler üzerinde de etkili olan teobrominin, alternatif bir remineralizasyon materyali potansiyelinde olduğu bildirilmiştir (Amaechi ve ark. 2013; Osawa ve ark. 2001). Wang ve ark. yaptıkları çalışmalarında mine matris proteini (MMP) kullanarak çok sayıda yeni hidroksiapatit kristalleri elde etmiş ve MMP'nin

hidroksiapatit kristal oluşumu ve büyümesinde önemli bir rol oynadığını kanıtlamışlardır. Bu sayede mine matriks proteinlerinin mine remineralizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Wang ve ark. 2008). Bir başka çalışmada embriyo halindeki domuzların gelişmekte olan dişlerindeki Hertwing epitel kök kınından salgılanan MMP'nin saflaştırılmış asidik ekstresi olan MMT'nin ise başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunun başlatılmasında önemli bir rol oynayabileceklerinin belirtilmesi bir diğer remineralizasyon kabiliyeti olan materyali karşımıza çıkarmaktadır (Hammarstrom 1997; Xiang ve ark. 2013). Deniz tuzu ise içerisindeki eser elementler incelendiğinde yaklaşık 1,2 gramında (1/4 çay kaşığı) 0,01 mg flor olması gibi kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum gibi diş minesinin inorganik yapısında mevcut olan birçok elementi ihtiva etmektedir (Blaurock-Busch 1996; Jensen 1997; Bergner 1997; Fallon 1999). Bu nedenle yapılan literatür çalışması sonuçlarına göre ortodontik tedavi esnasında oluşabilecek olan demineralizasyona karşı etkinlikleri bilinmeyen ve daha önceden gerek in vitro gerek in vivo ortodonti çalışmalarında değerlendirilmeyen teobromin, mine matriks türevleri ve deniz tuzu çalışmamıza dahil edilmiş olup, florlu diş macunu ve CPP-ACP ile bu materyallerin diş minesinin remineralizasyonuna etkileri in vitro laboratuvar deneyi ile araştırılarak, ortodonti literatüründe bu konudaki eksikliklerin giderilmesi ve yeni bakış açılarının oluşturulması öngörülmüştür.

Çürük önleyici ajanların etkinliklerinin kesin olarak belirlenebildiği koşullar in vivo deneylerle sağlansa da bu tip çalışmalara etik problemler engel oluşturmaktadır. Ağız içi apareylerin düzenli bir şekilde kullanılmasını gerekli kılan in situ modellerde ise hastanın işbirliğine ihtiyaç duyulmaktadır (Pollard 1995). Çürük önleyici ajanların etkinliklerinin değerlendirilmesinde bir başka yöntem de hayvan deneyleridir, fakat hayvanlardaki diş mine yapısının, tükürüğün ve mikroorganizmaların insanlardakinden farklı olması sonuçları etkilemektedir (Curzon 1986). Substrat olarak insan dişleri dışında primat, domuz, sığır, at ve köpek balığı dişleri kullanılabilir ve birçok araştırmada insan dişlerinin yerine kullanılan en yaygın materyal, sığır dişleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Yassen ve ark. 2011). Sığır minesinin insan minesinden daha hızlı demineralize olduğu ve erozyona uğradığı bilimsel olarak gösterildiğinden dolayı in vitro ve in situ olarak gerçekleştirilen dental araştırmalarda genellikle insan dişleri kullanılmakta olup, böylece çalışma hipotezinin daha uygun materyal üzerinde

araştırılması sağlanmaktadır. Tüm bu nedenlerden ve klinik açıdan da yorumlanabilir niteliklerinden ötürü tez çalışmamızda ortodontik amaçla çekilmiş atık insan küçük azı dişleri kullanılmıştır (Attin ve ark. 2007).

Literatürde dişlerin çekim işleminden kullanılacağı ana kadar geçen sürede dehidrate olmasını önlemek amacıyla değişik yapıda çeşitli solüsyonlar içinde tutulması önerilmekte olup in vitro çalışmalarda çekilmiş dişlerin saklanması amacıyla çok sayıda solüsyon kullanılmaktadır (Rueggeberg 1991). Saklama ortamına mikroorganizmaların üremesini engellemek amacıyla etanol, formol, timol, sodyum hipoklorit, glutaraldehit gibi antimikrobiyal kimyasal maddeler eklenebilmektedir (Tosun ve ark. 2005). Distile su, formol ve timol bu solüsyonlar içinde en sık tercih edilenler olup, araştırmacılar ortamdaki kimyasal maddelerin diş dokularını ve kullanılan materyalin özelliklerini değiştirebileceğini belirtmektedir (Ziskind ve ark. 2003; Davis ve ark. 1989; Swift ve ark. 1990; Addy ve Mostafa 1988). Bunun üzerine Tosun ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, incelenen saklama solüsyonları arasında kompozit/mine makaslama kuvvetlerine karşı en düşük bağlanma değeri timol grubunda olduğu görülmektedir. Bu sonucun timolün metakrilat polimerizasyonuna olan olumsuz etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ortodontik braketlerin mineye en yüksek bağlanma dayanımı ise distile su grubunda bulunmuş, ancak distile su ve formol grupları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (Tosun ve ark. 2005). Formaldehit solüsyonunun (formol) timol solüsyonu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada da formaldehitin minenin demineralizasyonuna olan direncini arttırabileceği rapor edilmiştir (Moura ve ark. 2004). Tüm bu bilimsel nedenlerden dolayı braket sınırı ve çevresindeki minenin kullanılan antimikrobiyal ajanlardan etkilenmemesi için çalışmamızda dişler distile suda bekletilmiş olup, distile suyun antimikrobiyal özelliğe sahip olmaması göz önünde bulundurularak haftada bir kez değişimi sağlanmıştır.

Ünlü ve ark.'nın çalışmalarında sabit ortodontik tedavi sırasında en çok BNL oluşumunun alt birinci büyük azı dişler (%28,8), alt ikinci küçük azı dişler (%23,2) ve üst yan kesici dişlerde (%19,2) olduğu; BNL oluşan bölgelerin daha çok dişlerin bukkal yüzeylerinde, braketlerin çevresinde, özellikle servikal bölgede ve yapıştırıcı artıklarının taşıdığı alanlarda olduğu rapor edilmiştir (Ünlü ve ark. 2014). Ramoğlu ve ark. konvansiyonel yapıştırıcı ve rezin modifiye cam iyonomer yapıştırıcı sistemlerini, metal ve seramik braketlerde mikrosızıntı açısından değerlendirdikleri çalışmalarında

braket altındaki mikrosızıntının her iki sistemde de oklüzal bölgeye göre servikal bölgede daha fazla olduğunu gözlemlemiştir (Ramoğlu ve ark. 2009). Güzey'in çalışmasında da braket altı mikrosızıntının servikal bölgede daha fazla olduğu bildirilmiştir (Güzey 2009). Willmot ve Brook ise; braket yapıştırılmış dişlerin mezial ve distal bölgelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, bölgeler arası önemli bir fark bulunmadığını belirtmiştir (Willmot ve Brook 1999). Tüm bu çalışmalar doğrultusunda sabit ortodontik tedavi sırasında servikal bölgede daha fazla BNL oluşum nedeni, bu bölgenin temizliğinin zor olması ve anatomik yapısından kaynaklandığı; dişlerin servikalinde bulunan minenin prizmasız oluşu veya düzensiz bir prizmatik yapı göstermesi, yine bu bölgede sert doku hacminin ve derinliğinin (yaklaşık 250 µm) diğer bölgelere göre daha az oluşu, servikal mine yüzeyinin pöröz oluşu sebebi ile de asit ile pürüzlendirme sonucu bu bölgede yüzey geçirgenliğinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (Bayne ve Taylor 2002; Güzey 2009). Çalışmamızdaki remineralizasyon materyallerinin uygulanacağı braket sınırı, braketin oklüzal ve servikal komşuluğundaki mine yüzeyleri bu araştırmalar doğrultusunda belirlenmiştir. Birçok çalışmada değerlendirilmeyen braket altı orta bölgesi çalışmamıza mikrosızıntı literatürleri referans alınarak özellikle dahil edilmiş olup, bu bölgenin hem kontrol grubunda hem de deney gruplarında braketin sınırında, oklüzal ve servikal komşuluğundaki mine yüzeyleri ile karşılaştırılmalarda intakt mine kontrol alanı olarak kullanılması düşünülmüştür.

Braket yapıştırılmış dişlerde demineralizasyonun değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmalarda incelenecek yüzey alanları diğer yüzeylerden aside dirençli vernik ile ayrılmıştır (Arnold ve ark. 2006). Aside dirençli vernik ile komşu yüzeylerde meydana gelecek demineralizasyonun incelenecek yüzeyi etkilemesine engel olunmaktadır (Güzey 2009). Çalışmamızda mine yüzeyinde oluşturulan lezyonların sınırlarını ve kullanılan remineralizasyon materyallerinin uygulama alanını belirlemek amacıyla mine yüzeyinde braketlerin oklüzal ve servikal bölgelerinde braket genişliğinde pencereler oluşturularak ve açıkta bırakılarak geri kalan bütün mine yüzeyleri aside dirençli vernik ile kaplanmıştır.

Mine dokusunda in vitro deneylerle demineralizasyon oluşturabilmek için temelde kullanılan yöntemler değişkenlik göstermekte olup, literatürde genellikle mine dokusunu demineralize etmek için asidik bir ortam kullanan kimyasal sistemler, özel

bakteri kültürlerinin kullanıldığı bakteriyel sistemler ve in vitro pH siklus sistemlerinin tercih edildiği görülmektedir (ten Cate ve Mundorff 1995; Featherstone 1996). Ağız ortamını tam olarak taklit etmemesi kimyasal yöntemin dezavantajıdır (Schemehorn ve ark. 1999). Bakteriyel sistemler de genellikle insan sağlığı ve çevre açısından riskli olması ve diğer yöntemlere göre uygulanmalarının zor olması gibi dezavantajlara sahiptir. Ayrıca kullanılan besleyici ajanın belirli periyotlarda tazelenmesi gerekmekte olup bakteriyolojik sistemler, asit jel sistemi kadar iyi tanımlanmamıştır ve kültürlerin kullanımını in vivo şartları tamamen yansıtamayabilmektedir (Deniz ve ark. 2010).

Gün boyu meydana gelen pH değişiklikleri nedeniyle dinamik bir yer olan ağız ortamının taklit edilmesinde dikkate alınması gereken en önemli konu gün içerisindeki pH değişikliklerinin deneylere yansıtılmasıdır. Bu konuda günümüze dek birçok araştırmacı tarafından değişik kimyasal formüllerdeki pH döngülerinin mineral kayıp ve kazanç dinamiklerini taklit etmek için (demineralizasyon-remineralizasyon) farklı sürelerde uygulandığı yapay ağız ortamları geliştirilmiştir (ten Cate ve Duijsters, 1982; Featherstone ve ark. 1988; ten Cate ve ark. 1988; Damato ve ark. 1990; Robinson ve ark. 1992; Kirkham ve ark. 1994; ten Cate ve ark. 1995). Bu modellerden in vitro pH siklus modelleri klinik uygulamalardan daha duyarlı olup, küçük örnek büyüklüğü ile bile yüksek düzeyde bilimsel kontrol sağlanabilmektedir. Deney ortamının sıkı bir şekilde kontrol altında olması, direkt ve hızlı olarak değerlendirmeye izin vermesi, yeterince hassas olmaları ve etik problemlerin yaşanmaması gibi birçok avantaja sahiptir (White 1995; Tang ve ark. 2003). Diğer yöntemlere göre üstün olan bu özellikleri sayesinde pH siklus modelleri, çürük sürecinin gelişimini ve çürük önleyici materyallerin muhtemel mekanizmasını ağız içi ortamı en yakın hali ile taklit ederek anlamaya yardımcı olmaktadır (Buzalaf ve ark. 2010). Çalışmamızda kullanılan in vitro pH siklus modeli ise seçtiğimiz remineralizasyon materyallerinin pH siklusu boyunca meydana gelen etkilerini incelemek amacıyla tercih edilmiştir (ten Cate ve Mundorff 1995). Ağız ortamını taklit eden in vitro modellerde demineralizasyon solüsyonunun, pH'sının 4,1-5 arasında olması demineralizasyonun net sonuçlarını görebilmek açısından önem taşırken remineralizasyon solüsyonunun ise tükürüğün tamponlama özelliklerini taklit etmesi açısından pH'nın 6,8-7,0 arasında olması gerektiği vurgulanmaktadır (Thaveesangpanich ve ark. 2005). Bu nedenle çalışmamızda

demineralizasyon solüsyonunun pH'ı 4,4 olup, remineralizasyon solüsyonu pH'ı 7,0 olacak şekilde hazırlanmıştır (Gillgrass ve ark. 2001).

Bu solüsyonların farklı sürelerdeki uygulamaları ile değişik tipte yapay mine lezyonları oluşturulabilmektedir. Örneğin yüksek pH ve kısa uygulama süreleri ile yüzeyi yumuşatılmış mine lezyonları (erozyon benzeri) meydana gelmektedir. Daha düşük pH ve uzun uygulama süreleri kullanıldığına ise yüzey tabakasının daha az etkilendiği ve doğal olarak oluşan BNL'na benzer yapıda yüzey altı mine lezyonları oluşturulabilmektedir (Buzalaf ve ark. 2010). Düşük pH ve uzun uygulama süreli yöntemle yüzey tabakasının çözünmeden korunması, yüzeyde depolanan Ca, PO₄ (De Groot ve ark. 1986) ve likit fazdaki F iyonlarının ortamdaki uzaklaşmasını engellenmektedir (Theuns ve ark. 1984; Arends ve Christoffersen 1986). Bu da uygulanan materyallerin remineralizasyon üzerine etkilerinin daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmesine imkan sağlamaktadır (Theuns ve ark. 1984; De Groot ve ark. 1986). İncelenecek mine yüzeylerinde flor ve benzeri materyallerin etkinliği değerlendirilecek ise kullanılması tavsiye edilen pH siklusunda, örnekler gün içerisinde demineralizasyon solüsyonunda 6 saat ve sonrasında remineralizasyon solüsyonunda 17 saat tutulmaktadır (Hu ve Featherstone 2005).

Ortamın ısısının, materyallerden flor salınım miktarında değişikliklere neden olabilecek bir faktör olmasından dolayı yapılan birçok in vitro çalışmada hazırlanan örneklerin 37°C'lik etüvde bekletilmesi gerektiği belirtilmiştir. (Hattab ve ark. 1991; Cao ve ark. 1994; Hu ve Featherstone 2005). Ortamın ısısı, materyallerden flor salınım miktarında değişikliklere neden olabilecek bir faktör olarak bildirilmiştir (Hattab ve ark. 1991; Cao ve ark. 1994; Çehreli ve ark. 2000). Bu nedenle çalışmamızda ağız ortamını daha iyi taklit edebilmek amacı ile pH siklusu boyunca örnekler her gün 17 saat remineralizasyon, 6 saat demineralizasyon solüsyonunda vücut ısısını taklit edecek şekilde 37°C'de etüvde bekletilmiştir.

Yapılan in vitro çalışmalarda remineralizasyon etkinlikleri incelenen materyallerin uygulama süreleri farklılıklar göstermektedir. Shirahatti ve ark. CPP-ACP içeren 3 farklı patın çürük oluşumu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada CPP-ACP patı günde 2 kez 3 dk. süreyle, Pai ve ark. günde 1 kez 3 dk. uygularken, Guilio ve ark. da günde 1 kez 5 dk. süreyle mine yüzeyine uygulamışlardır (Pai ve ark. 2008;

Guilio ve ark. 2009). Görüldüğü gibi çalışmalarda uygulama süreleri genellikle 3-6 dk. arasında değişmektedir. Bu doğrultuda çalışmamızda da üretici firmanın önerileri günde 2 kez 2 dk. veya 1 kez 3-5 dk. uygulama önerisi de göz önünde bulundurularak CPP-ACP içeren pat günde 1 kez 3 dk. süreyle uygulanmıştır. Xiang ve ark. MMT'nin remineralizasyon etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında bir damla MMT (Emdogain) jelini, oluşturdukları başlangıç çürük lezyonun yüzeyine çok ince bir tabaka kaplayacak şekilde günde 3 kez 3 dk. süresince uygulamışlar ve MMT'nin bu uygulama süresi ile BNL'nin remineralizasyonunun başlatılmasında önemli bir rol oynayabileceğini rapor etmişlerdir (Xiang ve ark. 2013). Bu nedenle çalışmamızda MMT'nin 3 dk uygulanmasına karar verilmiştir. Ayrıca eşit uygulama sürelerinin karşılaştırılması açısından florlu diş macunu, teobrominli diş macunu ve deniz tuzu çözeltisi de günde 1 kez 3 dk. boyunca uygulanmıştır (Arnold ve ark. 2006).

Çalışmamızdaki materyallerin remineralizasyon etkisi incelenirken iki noktaya dikkat edilmesi gerekmektedir. Birincisi, materyallerin ortodontik tedavi boyunca BNL oluşumunu azaltıcı etkileri, ikincisi ise BNL şiddetinin yani demineralizasyon alanının, derinliğinin veya mineral kaybı miktarının azaltılmasıdır (Benson ve ark. 2004). Bu amaçla yapılacak kalitatif değerlendirmeler kantitatif ölçümlerden daha az belirleyici sonuçlar verecektir (Schmit ve ark. 2002). Koruyucu önlemler demineralizasyon oluşumunu tamamen engelleyemeyecek olsalar da, demineralizasyon alanı veya derinliğini azaltabileceğinden dolayı değerlendirme yöntemlerinin kantitatif olması incelenen materyallerin gerçek etkinliğinin ortaya konulması açısından önem kazanmaktadır (Benson 2008).

Braketlerin etrafında oluşabilecek demineralizasyon derinliğinin ve/veya mineral kaybının kantitatif olarak hesaplandığı çeşitli in vivo ve in vitro değerlendirme yöntemleri bulunmaktadır. Bunlar; kantitatif ışıkla indüklenen floresans, lazer floresans, optik çürük monitörü, fiber optik transüliminasyon ile dijital görüntüleme, polarize ışık mikroskobu, profilometre, transvers mikroradyografi, elektrikli iletim ölçümleri mikrosertlik testleri ve mikrotomografidir. Bu metodların bir çoğunda hızlı ve tekrarlanabilir kantitatif verilerin alınmasının sebebi, bilgisayar destekli imaj analiz sistemler ile beraber kullanılıyor olmasıdır (Murphy ve ark. 2007). Bu bahsedilen mineral kaybının kantitatif değerlendirildiği yöntemlerde herhangi bir elementin tek başına incelenmesi söz konusu değildir. Yaptığımız in vitro çalışmada kalsiyum ve

fosforun kantitatif elemental değerlendirilmesi için daha önce ortodonti araştırmalarında bu amaçla çok az sayıda çalışmada kullanılmış olan SEM ile beraber çalışan EDS yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız yöntemin imaj analizi ya da korelasyona dayalı olmaması demineralizasyonda değişen elementlerden olan kalsiyum ve fosfor miktarının direkt ölçülebilmesi diğer yöntemlere göre üstünlüğüdür. İncelenen yüzeylerin SEM çalışmalarındaki gibi karbon ile kaplanmasına gerek olmaması EDS yönteminin bir avantajıdır ve bu yöntem örneklerin doğru ve zarar görmeden kimyasal analizine izin vermektedir (Güzey 2009).

Ortodonti literatüründe bugüne kadar SEM ile EDS'nin beraber kullanılarak yapıldığı çalışmalarda braketlerin sökümünden sonra braketler ve mine üzerinde kalan ataçmanların haritalandırılması, braket yapıştırıcı adeziv ajanların mine dokusu üzerindeki etkisinin incelenmesi ve braketlerin içeriğindeki elementlerin analizi yapılmıştır (Meng ve ark. 1997; Güzey, 2009). Bu tez çalışmasında teobromin içeren diş macununun, mine matriks türevi içeren jelin, CPP-ACP içeren patın, flor içeren diş macununun ve deniz tuzu çözeltisinin mine remineralizasyonu üzerine etkisi SEM-EDS'den elde edilen % atomik Ca, P ve Ca/P oranları karşılaştırılarak belirlenmiştir.

Yapay olarak oluşturulan BNL, doğal mine lezyonlarına oranla daha hızlı ve daha agresif bir şekilde meydana gelmektedir (White 1995). Ağız ortamında günde 1-2 µm ilerleyen lezyonun 1500 µm derinliğe kadar ilerleyebilmesi için 3 yıllık bir sürenin geçmesi gerekmektedir (Arends ve ark. 1992). Doğal BNL'nın derinliği ortalama 150-200 µm olup ağız ortamında bu derinliğine 1 yılda, yapay ortamda ise günler veya haftalar içerisinde ulaşılabilir (White 1995). Asit içerisinde 4,5-5 pH'ta 4-6 gün süreyle demineralize edilen mine yüzeylerinde oluşan lezyonların da yaklaşık olarak 150 µm derinliğinde meydana geldiği bildirilmiştir (Featherstone ve ark. 1988). Güzey'in demineralizasyonun sağlanması amacıyla pH-siklusu kullanılan in vitro tez çalışmasında, incelenen mine üzerinde servikal bölgedeki elemental ölçümler, minenin anatomik yapısından dolayı yaklaşık 250 µm'a kadar ölçülebilmektedir (Güzey 2009). Çalışmamızdaki pH değeri 4,4 olduğu için 1 aylık süreçte 250 µm'a kadar çürük oluşabileceği düşünüldüğü için ve minede incelenen tüm bölgeler arasında standardizasyon sağlayabilmek için mineden dentine doğru yüzeye dik bir şekilde çizgisel olarak elemental analizler 250 µm derinliğe kadar yapılmıştır.

Tartışma bölümünün bundan sonraki kısmında değerlendirmeler sonucu elde edilen bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırılarak değerlendirilecektir. % atomik Ca, P ve Ca/P değerlendirmelerinin sonuçları tartışılacaktır. Kantitatif Ca, P ve Ca/P bulgularında; gruplara ve incelenen bölgelere göre farklılıklardan bahsedilecektir.

5.2. Bulguların Tartışılması

5.2.1. Uygulanan Materyallerin Etkinliklerinin Tartışılması

Arnold ve Gaengler, 16 haftalık fetüsten aldıkları mandibula örneklerindeki insan diş tomurcuklarındaki ve daimi dişlerdeki mine, dentin ve predentinde bulunan Ca, P ve C dağılımını EDS elemental analiz yöntemi kullanarak araştırmışlardır. Kantitatif ölçümler gelişmekte olan dişlerde predentin, mineralize olan dentine komşu predentin, olgun dentin, mineralize olan mine ve genç minede; daimi dişlerde olgun minede yapılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre; gelişmekte olan dişlerin mine prizmalarındaki Ca ve P içeriği, yüzeiden mine-dentin bağlantı noktasına doğru doğrusal bir artış göstermiştir. Daimi dişlerde mine ve sirkumpulpal dentindeki Ca ve P içeriği, gelişmekte olan diş ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Farklı kalsiyum fosfat bileşimlerini yansıtan predentin ve dentin alanları arasında Ca/P oranı farklı iken, mineralize ve genç minede bu oran aynı bulunmuştur. Gelişmekte olan dişlerde mineralize minede ortalama ağırlık %Ca değeri 23,8, %P değeri 11,4 ve %Ca/P oranı 2,0 olarak bulunmuştur. Olgun minede ise ortalama ağırlık % Ca değeri 33,9, % P değeri 16,7 ve %Ca/P oranı yine 2,0 olarak bulunmuştur. Daimi dişlerde minede ortalama ağırlık %Ca değeri 42,7, %P değeri 19,9 ve %Ca/P oranı 2,1 olarak bulunmuştur (Arnold ve Gaengler 2007).

Mahoney ve ark. daimi dişlerde hipomineralize ve normal minenin mekanik özelliklerinin ve mikro yapısını SEM/EDS analizi ile değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda hipomineralize minede sağlam mine ile karşılaştırıldığında bağıl mineral içeriğinde yaklaşık %5'lik bir azalma olduğunu belirtmiştir. Mineral fazı ve Ca/P oranı hipomineralize ve sağlam minede birbirine benzer bulunmuştur. Hipomineralize minede ortalama atomik %Ca/P değerleri 1,60 civarında olup, sağlam minede de bu oranın 1,62 civarı seyrettiği görülmüştür (Mahoney ve ark. 2004).

Kunin, normal mine ile çürük lezyonu gelişmiş minenin elemental düzeyde karşılaştırdığı çalışmasında normal olgun bir minenin ideal %Ca/P değerini 1,67 olarak

belirtmişken, son çalışmalarda bu değerin 1,8 olduğunu bildirmiştir (Kunin 2008; Kudrjaeva 2004). Yüzeysel olarak yapılan analize göre; intakt mine ortalama Ca düzeyinin (31.97 ± 0.60), çürük minedeki Ca (25.04 ± 0.31) düzeyinden fazla olduğu bildirilmiştir (Kunin 2008). Gorbunova, minenin değişik katmanları arasında değerlendirilmenin yapıldığı çalışmasında Ca/P oranları yüzeysel mine tabakasında 2,14; orta tabakada 2,12 olup, mine-dentin sınırında 2,18 olarak bulunmuştur (Kaynak: Kunin 2015).

Tez çalışmamızda pH siklusu ve remineralizasyon materyallerinin uygulanmasını takiben deney sonunda yapılan elemental analizler sonucu braket altı ve çevresinde elde edilen ortalama atomik %Ca, %P değerlerinde ve % Ca/P oranlarında T, F, E, D, C, K grupları arasında bölgelere göre karşılaştırma yapıldığında BTOrt bölgesinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeninin tüm gruplarda aynı asitleme ve bonding tekniğinin uygulanıp, braketlerin aynı zamanda standardize edilmiş ilgili alana yapıştırılması ve bu bölgedeki mine yapısının tüm deney gruplarında aynı şekilde etkilenmesi olduğu düşünülmüştür. BTOrt bölgesi atomik %Ca/P değerlerinin (T: $1,21 \pm 0,05$; F: $1,22 \pm 0,08$; E: $1,19 \pm 0,09$; D: $1,21 \pm 0,06$; C: $1,19 \pm 0,06$; K: $1,20 \pm 0,05$) diğer çalışmalarda elde edilen normal mine değerlerinden bir miktar düşük olmasının da asitle pürüzlendirmenin 5-50 µm derinliğinde demineralizasyon oluşturmaktan kaynaklandığı düşünülmüştür (Tablo 4-1).

DeneySEL pH siklusu sonucunda kontrol grubundaki atomik %Ca/P ortalamaları BTOrt bölgesi hariç tüm bölgelerde (BTSer: $0,84 \pm 0,04$; BTOkl: $0,83 \pm 0,04$; Okl: $0,86 \pm 0,07$; Ser: $0,88 \pm 0,08$) BTOrt bölgesine göre azalma göstermiş olup, koruyucu materyallerin etkisi olmadan bu bölgelerde demineralizasyonun şiddetli seviyede meydana geldiği ve minenin 250 µm'lik katmanı boyunca çözümler göstermekte olduğu düşünülmüştür. BTOrt bölgesi hem kontrol grubu hem de diğer gruplarda demineralizasyon-remineralizasyon süreçlerinden etkilenmeden kalmış ve aynı atomik %Ca/P oranını korumuştur. Bu sonuç daha önce elde edilen mikrosızıntı çalışmaları ile benzerlik göstermekte olup, BTOrt bölgesinin hem kontrol hem de diğer gruplarda karşılaştırmalar yapılabilmesi için referans bölge olmasını sağlamıştır. Bazı materyallerin etkinliklerinin değerlendirildiği diğer çalışmaların sonucunda, bizim çalışmamıza göre elde edilen farklı atomik %Ca/P oranları, o çalışmaların deneysel metodlarının farklılığından kaynaklanmakta olabileceği gibi, birçok çalışmada asit ile

çürük oluşumu sağlandıktan sonra deney sonuna kadar sürekli olarak remineralizasyon prosedürü uygulanmıştır. Ağız ortamını en yakın taklit eden yöntem ise bizim de çalışmamızda tercih ettiğimiz demineralizasyon-remineralizasyonun gün aşırı uygulandığı pH siklus çalışmalarıdır. Çalışmamızın sonuçları ile diğer çalışmaların sonuçları arasındaki farklılığın bu nedenle oluştuğunu düşünmekteyiz.

BTSer ve BTOkl bölgelerinden elde edilen verilere göre, kontrol grubu atomik %P ortalaması, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek, %Ca ve %Ca/P ortalaması ise istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Okl ve Ser bölgelerinden elde edilen değerlerde de yine kontrol grubu %Ca ve %Ca/P ortalamaları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktür (Tablo 4-2; 4-4). Atomik ve ağırlık olarak %Ca/P oranının yükselmiş olması, HA'in daha dirençli bir hale gelmesiyle minede asit ataklarına karşı daha stabil bir yapı meydana geldiği anlamını taşımaktadır (Reynolds 1997). Çalışmamızın sonuçlarına göre % atomik değerlerin gruplar arası karşılaştırılması sonucunda tüm gruplarda kontrol grubuna göre remineralizasyonun daha fazla olduğu görülmektedir, ancak incelenen remineralizasyon grupları arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamız ortodontik tedavi gören hastalarda ağız hijyenin yeterli derecede sağlanamadığı koşulları pH siklusu ile taklit etmiş olup, kullanmış olduğumuz demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının uygulanmalarının ardından kontrol grubunda bir miktar demineralizasyon meydana geldiği görülmektedir. Deney gruplarında ise bu bölgelerin remineralizasyon materyalleri tarafından remineralizasyonunun gerçekleştiği, ancak bu remineralizasyon miktarının diğer çalışmalarda elde edilen normal mine %Ca/P değerlerine ulaşmadığı ve asitle pürüzlendirilmiş mine tabakası değerlerine yakın değerler elde edildiği sonucuna varılmıştır.

Diğer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda bu çalışmalardaki %Ca/P oranlarına çalışmamızda ulaşamamızın nedenleri olarak; pH siklusu sırasında uygulanan remineralize edici materyallerin diğer çalışmalara göre kullanım sıklıklarının az olması, diğer çalışmalarda pH siklusunun farklı şekillerde, farklı solüsyonlarla ve farklı pH değerlerinde yapılması olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca White'ın, in vitro olarak oluşturulan yapay çürük lezyonlarının doğal mine lezyonlarına oranla daha kısa

zamanda ve daha agresif bir şekilde meydana geldiğini belirttiği gibi, in vitro çalışmamızda da benzer şiddette lezyon oluşumu gerçekleşmiş olup mineal kaybı ile bu sonuca ulaşılmıştır (White 1995).

Çalışmamızda kullanılan materyaller olan teobromin, MMT, CPP-ACP, flor ve deniz tuzunun mine üzerindeki remineralize edici etkilerinin benzer nitelikte olduğu göz önünde bulundurulduğunda literatürde konumuzla ilgili bir çalışmaya rastlamadığımız teobromin, MMT ve deniz tuzunun topikal olarak uygulanmasının, minenin remineralizasyonunda rutin olarak kullanılan florlu diş macunları ve CPP-ACP ile hemen hemen aynı etkiyi göstermesi bu yeni materyallerin klasik remineralizasyon tedavilerine alternatif olarak kullanılabilceğini ortaya koymuştur. Ayrıca teobromin, MMT ve deniz tuzunun ortodonti alanında ilk kez kullanılmasının ve remineralizasyonda etkili bulunmalarının, bilimsel olarak literatüre olumlu katkı sağlamakla birlikte gelecekte yapılacak yeni ve in vivo çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

5.2.1.1. Flor İle İlgili Bulguların Tartışılması

Flor çürük engelleyici etkisini; dişin mineral yapısının çözünürlüğünü azaltarak, engelleyerek, plak bakterileri tarafından üretilen asiti nötralize ederek ve remineralizasyonu arttırarak göstermektedir (Arends ve Christofferson 1990; Hellwing ve Lussi 2001). Yapılan çalışmalarda tükürük içerisinde belirli miktarda bulunan F iyonunun demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki dengeyi remineralizasyon lehine çevirerek erken çürük lezyonlarının geriye döndürülmesinde klinik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Hara ve ark. 2006).

1940'lardan günümüze kadar diş çürüklerinden korunmak amacıyla geliştirilen sistemik ve topikal birçok yöntemle flor materyallerinden yararlanılmaktadır (Avşar 2002). Florun dişler üzerindeki sistemik etkinliği dişlerin sürmesi ile son bulmakta olup, bundan sonra florun sadece topikal etkisi görülmektedir (Akıncı, 1987). Bu nedenle koruyucu tedavi amacıyla günümüzde yaygın bir şekilde topikal flor materyalleri kullanılmaktadır (Atalayın ve ark 2009).

Günümüzde, topikal flor başlangıç halindeki çürük lezyonlarının remineralizasyonunda en etkin materyal olarak kabul edilmektedir (Hellwig ve Lennon 2004). Çalışmamızda kullanılan flor, topikal olarak uygulanmıştır.

Laboratuvar çalışmalarında topikal florun sadece mineden mineral çözünmesini azaltmadığı, ayrıca Ca ve PO₄'ün iyon mekanizmasını düzenleyerek bu minerallerin mineden çözünmesi veya çökmesinde kinetik bir role de sahip olduğu kanıtlanmıştır (ten Cate ve Featherstone 1991). Topikal florun bir diğer etkisi de bakteri metabolizması üzerine olup, karyojenik bakterilerin asit üretmesini ve plak oluşumunu kontrol altına almasıdır (ten Cate ve Loveren 1999).

Florun remineralizasyon üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda minenin çürük ataklarına karşı yanıtını tek başına flor iyonlarının varlığı ile açıklamak mümkün değildir (Reynolds ve ark. 2008). Topikal flor uygulamaları esnasında yeni FA veya FHA kristallerinin oluşumu için Ca ve PO₄ iyonlarına ihtiyaç vardır. Bir birim FA (Ca₁₀(PO₄)₆F₂) meydana gelebilmesi için ortamda her 2 F iyonu için, 10 Ca ve 6 PO₄ iyonunun bulunması gerekmektedir (Reynolds ve ark. 2008). Bu sebeple topikal olarak uygulanan flor materyalleri ne kadar yüksek konsantrasyonda olursa olsunlar mine yüzeyine uygulandıklarında ortamda yeterli miktarda Ca ve PO₄ iyonu bulunmuyorsa, F iyonlarından yeterli düzeyde yararlanılamadığı belirtilmiştir (Reynolds ve ark. 2008).

Literatür incelendiğinde bugüne kadar florun etkisinin değerlendirildiği in vivo çalışmalarda mine remineralizasyonu ve BNL üzerindeki etkinliği kanıtlanmıştır (Banks ve ark. 2000; De Queiroz ve ark. 2015; Pomarico ve ark. 2012; Zero ve ark. 2010; Gelhard 2007; Demito ve ark. 2011; Eissaa ve ark. 2013; Alexander ve Ripa 2000). Banks ve ark.'nın in vivo koşullarda flor salan elastik ligatürler ile klasik elastik ligatürlerin demineralizasyon üzerindeki etkinliklerini klinik gözleme dayalı olarak değerlendirdikleri çalışmalarında; flor salan elastik ligatürlerin minedeki demineralizasyonu %49 oranında azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca elastik ligatürler hasta kooperasyonu gerektirmemeleri ve brakete yakın yerlerde fazla oranda flor salabilmeleri nedeniyle demineralizasyonu önlemede başarılı olabilmektedir, fakat bu materyallerin zamanla flor salınımında hızlı bir azalma görülmektedir. Bu çalışmadan çıkan sonuç; elastik ligatürlerin ortodontik tedavi süresince çürüğü engellemelerinin mümkün olamayacağı şeklindedir (Banks ve ark. 2000)

Demito ve ark.'nın in vivo olarak sabit ortodontik tedavi gören 15 kişi üzerinde başlangıç, 3. ay ve 6. ayda DIAGNOdent ile braket erafındaki minede florlu verniğin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında; florlu vernik uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında başlangıçta anlamlı bir fark saptanmazken, 3.ayda florlu vernik grubunda demineralizasyon miktarı, vernik uygulanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdır. 6. ayda ise her iki grupta da başlangıca göre demineralizasyonun arttığı görülmüştür (Demito ve ark. 2011).

Eissaa ve ark. in vivo şartlarda ortodontik braketler çevresindeki mine demineralizasyonunun azaltılmasında flor salan (Grup 1:Transbond Plus) ve flor salınımı olmayan yapıştırıcıların (Grup 2:Transbond XT) etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 60 günlük süreçten sonra dişlerin çekilmesinin ardından SEM/EDS analiz yöntemini kullanarak minenin mineral içeriğini elde etmişlerdir. Flor salan yapıştırıcının kullanıldığı grupta ortalama ağırlık %Ca değeri daha fazla olup, flor salınımı olmayan yapıştırıcının kullanıldığı grupta ise %Ca ve %F değerlerinin aksine %P değerleri daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak; flor salan yapıştırıcıların ortodontik braketler ertrafında mine demineralizasyonunda azalma sağladığı belirtilmiştir (Eissaa ve ark. 2013). Bu çalışma in situ olup materyallerin etkinlikleri 60 günün sonunda değerlendirilmiş iken, çalışmamız ise in vitro şartlarda gerçekleştirilmiştir ve materyaller 30 gün uygulandıktan sonra analizler yapılmıştır. Florun sadece mineden mineral çözünmesini azaltmaması, ayrıca Ca ve PO₄ iyon mekanizmasını düzenleyerek bu minerallerin mineden çözünmesinde veya çökmesinde kinetik bir role de sahip olması nedeniyle çalışmamızda florlu diş macunu uygulanan grupta %Ca değeri kontrol grubuna göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (ten Cate ve Featherstone 1991). Çalışmamızda aynı analiz yöntemi kullanılarak flor grubundan elde edilen bu sonuç, Eissa ve ark.'nın çalışmalarını desteklemektedir.

Alexander ve Ripa ise, in vivo koşullarda sabit ortodontik tedavi gören bireylerin farklı konsantrasyonlardaki florlu materyallerle dişlerini fırçaladığı, başlangıç, 1. ay ve tedavi tamamlanana kadar 3 ay aralıklarla görsel skorlama ile demineralizasyonun değerlendirildiği çalışmalarında, günde iki kez 5000 ppm flor ihtiva eden macunlarla fırçalamasının, 1000 ppm florlu diş macunları veya 500 ppm NaF içeren gargaralarla kombine halinde kullanılmasından daha etkili olduğu belirtilmiştir (Alexander ve Ripa 2000). Bu çalışmada görsel inceleme sonucu yüksek

oranda flor kullanımının daha etkin bulunması; yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi mine yüzeyine yüksek konsantrasyonda topikal flor uygulandığında başlangıçta yüksek, ancak ilerleyen zamanlarda yavaşlayan bir mineral depolanmasının gerçekleşmesiyle mine yüzeyinde flor iyonunun aşırı miktarda depolanmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü bu depolanma difüzyon kanallarının tıkanmasına neden olarak minerallerin lezyon gövdesine difüzyonunu engellemekte, remineralizasyonu sınırlandırmakta ve lezyonun hapsedilmesi anlamına gelmektedir (ten Cate ve Loveren 1999). Yüzey altı lezyonlarının hapsedilmesi durumunda yeterli düzeyde remineralize olamamaları, minenin asit atakları karşısındaki direncinin ve sertliğinin yeterince artış gösterememesine sebep olmaktadır (Greene ve Newbrun 1986).

Çalışmamızda 250 µm derinliğe kadar yapılan değerlendirmeler sonucu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde remineralizasyonun gerçekleştiği gruplardan biri olan flor grubu göz önünde bulundurulduğunda; 1450 ppm ihtiva eden diş macunu kullanımı ile Newburn'un bahsettiği mekanizmadaki gibi F iyonlarının difüzyon kanalları ile derin tabakalara da sızarak lezyon gövdesi boyunca mineral depolanmasına neden olabildiği ve aynı zamanda yüzeyde de etkili remineralizasyon sağlayabildiği düşünülmüştür (Newbrun 1989). Bu in vivo çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olan flor kullanım yöntemleri tercih edilmiş olsa da florun etkinliği konusunda aynı paydada bulunulmuştur.

Aras ve Sütlaş, in vitro şartlarda 900 ppm flor içeren CPP-ACPF patı ile 900 ppm flor ilave edilmiş süt ve suyun, 28 günlük pH siklusu sürecinde yapay olarak oluşturdukları BNL üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında SEM/EDS ile elemental analiz yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda CPP-ACPF, florlu süt, florlu su ve deiyonize su gruplarında mine yüzeyindeki %Ca/P oranı sırasıyla 4,43; 3,59; 2,89; 2,66 olarak bulunmuş olup, CPP-ACPF patı ve flor ilave edilmiş sütün BNL'nin remineralizasyonunda klasik flor tedavilerine alternatif olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (Aras ve Sütlaş 2011).

Çalışmamızda gerçekleştirilen elemental analiz, mine yüzeyinde değil mineden dentine doğru 250 µm derinliğe kadar çizgisel olarak yapılmıştır. Kontrol grubunun BTOrt bölgesi hariç diğer bölgelerindeki %Ca/P ortalamaları (BTSer:0,84±0,04; BTOkl:0,83±0,04; Okl:0,86±0,07; Ser: 0,88±0,08) düşük düzeyde olup,

remineralizasyon gruplarımız olan T, C, F, E ve D grupları ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4-1, 4-2, 4-4, 4-6, 4-8). Aras ve Sütlaş'ın elde ettikleri değerlerin ise; çalışmamızda incelenen tüm bölgelerin %Ca/P ortalamalarından ve benzer çalışmalarda elde edilen değerlerden oldukça fazla olduğu görülmekte olup, bu farklılığın uygulanan flor materyallerinin içerik ve konsantrasyonlarına, pH siklusu prosedürüne ve elemental analizin yüzeyden yapılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Naumova ve ark. in vitro çalışmalarında insan diş minesinde tekrarlayan demineralizasyon değişikliklerinde azalan flor konsantrasyonlarının etkinliğini ve SEM/EDS elemental analiz yöntemi kullanılarak araştırmışlardır. Bu çalışmada remineralizasyon materyali olarak 100, 10 ve 0,1 ppm flor içeren amin florid kullanılmış ve örneklerin Ca, P ve F içeriği analiz edilmiştir. 100 ppm florür uygulandıktan sonra lezyonun gövdesinin remineralize olduğu görülürken, lezyonun 10 ve 0.1 ppm flor uygulamaları sonrası daha az remineralize olmuştur. Minenin yüzey tabakası kalınlığı flor konsantrasyonunun azalması ile birlikte artış gösterirken; lezyon gövdesinin genişliğinde de artış görülmüştür (Naumova ve ark. 2012). Flor konsantrasyonlarındaki değişimin remineralizasyon üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada meydana gelen remineralizasyonun konsantrasyon ile orantılı artışı söz konusu olup, kullanılan flor içeren materyal amin floridtir.

Eggerath ve ark. in vitro çalışmalarında farklı konsantrasyonlarda flor içeren (1450 ve 4350 ppm NaF) ağız hijyeni tabletlerinin remineralizasyon potansiyelini sürmemiş üçüncü molar diş minesini üzerinde 18 gün süren pH siklusunun (demineralizasyon solüsyonu pH=4,7; remineralizasyon solüsyonu pH=7,0) ardından SEM/EDS elemental analiz yöntemi kullanarak araştırmışlardır. pH siklusu sırasında tabletler uygulanmış olup analizler yüzeyel tabaka ve lezyon gövdesinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilere göre; çalışma gruplarında lezyonun gövdesindeki %Ca ve %P içeriği ve %Ca/P oranı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve yüksek konsantrasyonlarda kullanılan NaF'in BNL'nın remineralizasyonunda daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. (Eggerath ve ark. 2011). Tez çalışmamızın sonuçları, bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Arnold ve ark. in vitro şartlarda süt ve florlanmış sütün demineralizasyondan sonra (pH=4,85) henüz çekilmiş gömük üçüncü büyük azı dişlerinin mine dokusu

üzerindeki etkilerini SEM/EDS analizi ile inceledikleri çalışmalarında; florlanmış süt grubundan elde edilen ortalama ağırlık %Ca değerleri yüzeyel tabakada, lezyon gövdesi ve translüent bölgede, süt grubundan elde edilen ortalama ağırlık %Ca değerinden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca lezyon gövdesi tabakasında florlanmış süt grubunda meydana gelen demineralizasyon miktarı diğer gruplardan daha düşüktür. Ayrıca %P değerleri de florlanmış süt grubunda hem yüzeyel tabakada, hem lezyon gövdesinde, hem de translüent bölgede süt grubundan daha yüksektir (Arnold ve ark. 2003). Literatüre göre bir BNL'nun ortalama derinliği 150-200 µm'dir ve yapay ortamda günler veya haftalar içerisinde bu derinliğe ulaşılabilir (White 1995). Çalışmamızda pH siklusu sonrası incelenen 250 µm'lik derinlikte oluşan lezyonların yukarıda bahsedilen tabakaların hepsini bulundurduğu düşünülmüş olup bu çalışmanın sonuçlarının büyük bir kısmının çalışmamızla benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Arnold ve ark. in vitro şartlarda flor içerikleri farklı olan 4 diş macununun (Grup 1: Plasebo diş macunu-flor yok, Grup 2: Remineralizasyon solüsyonu-flor yok, Grup 3: Elmex Anticaries-1250 ppm F, Grup 4: Elmex Sensitive-1400 ppm F, Grup 5: Blend-a-med Complete-1450 ppm F, Grup 6: Colgate GRF-1450 ppm F) mine remineralizasyonu üzerindeki etkilerini insan premolar dişleri kullanarak SEM/EDS elemental analizi ile değerlendirmiştir. Örnekler 50 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda (pH=4,8) bekletildikten sonra 48 saat boyunca her bir grup için belirlenmiş olan farklı flor içerikli solüsyonlarda bekletilmiştir. Çalışmanın sonunda örneklerin %P, %C, %F içeriğinde ve %Ca/P oranında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, sadece Ca içeriğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ca içeriği en yüksek oranda Grup 3'te (1250 mg/l amin florid, pH=4,7) bulunmuştur (Arnold ve ark. 2006). Bu çalışmaya benzer olarak 1450 ppm flor içeren macun seçilmesinin dışında demineralizasyon ve remineralizasyon aşamaları tez çalışmamıza göre oldukça farklılık göstermektedir. 50 günlük bir demineralizasyon sürecinde oluşabilecek demineralizasyon miktarının çalışmamızdakinden daha fazla olacağı, ancak demineralizasyon solüsyonunun pH'ının 4,8 olması ile bunun kompanse edilebileceği düşünülmüştür. Attin ve Hellwig'in çalışmalarında amin florid içeren macun ile diş fırçalanmasından 90 dk. sonra NaF'den daha yüksek oranda tükürük flor düzeyleri olduğunu göstermiştir (Attin ve Hellwig 1996). Amin floridin in vivo şartlardaki bu özellikleri bakımından çalışmamızda

kullanılan florlu macun içeriğine sahip bir macun ile karşılaştırılması sonucunda daha etkili olduğu görülmüştür.

Atalayın ve ark. in vitro olarak farklı topikal flor materyali uygulanmış mine dokusundaki yüzey ve mikrosertlik değişimlerini incelenmeyi amaçladıkları çalışmalarında; 10 adet yeni çekilmiş insan gömülü üçüncü molar dişi kron kısımları dört parçaya ayrıldıktan sonra mine yüzeyleri açıkta kalacak şekilde akril bloklara gömülmüştür.. Örnekler her grupta 10'ar adet olacak şekilde rastgele dört gruba ayrılmış olup, Grup A; Sultan 00:60 second Flouride Gel (%2,55 NaF, %0,08 HF), grup B; Medicom Denti-Care 60 second Treatment (%1,23 NaF ve HF), grup C; TiF₄ (%1'lik) 4 dk. süreyle uygulanmış, dördüncü grup ise kontrol grubu olarak belirlenmiş ve herhangi bir ajan uygulanmıştır. Bütün gruplardaki örneklerin 15 saniye süreyle 100 mNewton kuvvet uygulanarak topikal flor uygulaması öncesi ve sonrasında mikrosertlik ölçümleri yapılmıştır. Örnek yüzeyleri de SEM ile incelenmiştir. Elde edilen verilere göre; mine dokusunda flor uygulaması sonrası mikrosertlik değerlerinde anlamlı bir artış olduğu bütün gruplarda belirlenmiştir. Yapay tükürük (pH= 7,0) içinde bekletilen kontrol grubu örnekleri mikrosertlik değerlerinde de artış olduğu saptanmıştır. SEM incelemeleri sonucunda kontrol grubunda herhangi bir değişiklik gözlenmezken, A ve B gruplarında CaF₂ akümülyasyonu, TiF₄ uygulanan C grubunda ise mine yüzeyinde camsı bir tabaka oluşumu gözlenmiştir. Sonuç olarak; topikal flor ajanlarının, uygulandığı mine yüzeyinde değişiklikler meydana getirmekte olduğu, bu ajanların yüzeyde CaF₂ kürecikleri ve camsı tabaka oluşturması koruyucu tedavi kapsamında klinik olarak etkin sonuçlar alınmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (Atalayın ve ark. 2009).

BNL'nin yüzeyinde florlu materyallerin etkisi ile oluşan CaF₂ kristallerinin porları tıkayarak lezyon gövdesine mineral birikimi meydana getirdiği düşünülüp, yüksek konsantrasyonlarda flor uygulamaları ile yüzey altı lezyon gövdesine, solüsyondaki minerallerin ancak %80'inin iletilebildiği belirtilmiştir (Greene ve Newbrun 1986). Görüldüğü gibi remineralizasyonun sadece yüzeyde sınırlı kalması ile mine yüzeyinde değişim olduğu düşünülmüştür.

Literatürde mine remineralizasyonu üzerine yapılmış olan bu çalışmalar florun minenin %Ca içeriğini arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızda da remineralizasyon materyallerinin uygulanmasının ardından F grubundaki ortalama atomik %Ca değerleri

BTort bölgesi hariç tüm bölgelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 4-4; 4-6; 4-8). Buna göre florun minedeki %Ca ve %Ca/P değerini arttırdığını söylemek mümkündür.

5.2.1.2. CPP-ACP İle İlgili Bulguların Tartışılması

Günümüze değin laboratuvar, hayvan ve insan çalışmaları ile CPP-ACP nanokomplekslerinin antikaryojenik potansiyele sahip olduğu ve demineralizasyonu inhibe edip, remineralizasyonu arttırdığı ortaya koyulmuştur kanıtlanmıştır (Mensinkai ve ark. 2012;, Reynolds ve ark. 1995; Reynolds 1997; Shen ve ark. 2001; Rose 2000; Reynolds, 1997; Shen ve ark. 2001; 2009; Iijima ve ark. 2004; Rahiotis ve Vougiouklakis 2007; Cochrane ve ark. 2008; Jayarajan ve ark. 2011; Zhang ve ark. 2011; Hamba ve ark. 2011).

CPP-ACP'nin çürük önleyici etkisi 3 farklı mekanizmayla açıklanmaktadır. Birincisi, kazeinin triptik peptitleri dental plağın yapısına katılarak plağın kalsiyum ve fosfat seviyesinde anlamlı bir şekilde artış sağlamakta olup, kalsiyum ve fosfat rezervuarı olarak görev yapmaktadır (Reynolds 1998; Reynolds ve ark. 2003). Plak kalsiyum ve fosfat seviyesi ile çürük oluşumu arasında ters bir ilişki olduğundan dolayı bu mekanizma demineralizasyonun önlenmesinde ideal bir mekanizmadır. İkincisi; diş yüzeyine lokalize olan CPP-ACP, plaktaki serbest kalsiyum ve fosfatı da bağlayarak diş yüzeyini aşırı doygun hale getirerek demineralizasyonu önleyip remineralizasyonu arttırmaktadır. Üçüncüsü ise; plaktaki bakteri hücrelerinin yüzeylerine bağlanarak bakterilerin diş mine yüzeyinde kolonize olmalarını engellemektedir (Sudjalim ve ark. 2006; Ardu ve ark. 2007).

CPP-ACP'ın çürük önleyici etkisini topikal olarak gösterdiği ve bu etkinin de CPP'nin kalsiyum ve fosfatı diş yüzeyinde stabilize etme özelliğinden kaynaklandığı birçok in vivo, in situ ve in vitro çalışmada gösterilmiştir (Reynolds ve Jhonson 1981; Reynolds 1997; Rose 2000; Shen ve ark. 2001). Çalışmamızda in vitro olarak topikal kullanım söz konusu olup, CPP-ACP grubunun kontrol grubuna göre daha fazla %Ca değeri ve %Ca/P oranına sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4-4, 4-6, 4-8). Çalışmamızın sonuçlarına göre, CPP-ACP grubu ile diğer remineralizasyon materyallerinin uygulandığı gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ve CPP-ACP'nin remineralizasyon potansiyelinin diğer materyallerle eşit düzeyde olduğu bulgulanmıştır.

CPP-ACP ile ilgili yapılmış in vivo çalışmalardan biri Bröchner ve ark.'nın ortodontik tedavi sonrası görülen BNL'nin % 10'luk CPP-ACP patı ile tedavisini araştırdıkları çalışmadır. Bu çalışmaya 60 adolesan birey dahil olmuş ve 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma grubundakilere günde 1 kez CPP-ACP içeren materyal uygulanmıştır. Kontrol grubundakilerin dişleri ise standart florlu diş macunu ile fırçalanmıştır. 4 haftanın sonunda QLF incelemesi ile elde edilen veriler başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında BNL'nda istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme görülürken, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lezyonların ortalama alanının CPP-ACP grubunda %58, flor grubunda ise %26 azaldığı görülmüştür (Bröchner ve ark. 2011).

Bröchner ve ark.'nın çalışmasında, CPP-ACP ile flor grupları arası istatistiksel olarak fark bulunmamasına rağmen CPP-ACP grubunda lezyon derinliklerinin daha az olmasının; yukarıda daha önce açıklanan remineralizasyon mekanizması olan Ca ve PO₄'ı diş yüzeyinde stabilize etme özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızdaki remineralizasyon materyalleri de in vitro koşullarda yaklaşık 30 gün boyunca uygulanmış olup, CPP-ACP patı aynı özelliklere sahiptir. Çalışmamızda da CPP-ACP grubu ile flor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Morgan ve ark. in vivo şartlarda CCP-ACP nanokompleksleri içeren şekeriz sakızların ara yüz çürükleri üzerindeki antikaryojenik etkilerini dijital bitewing radyografi kullanarak saptadıkları çalışmalarında 2 grup bulunmaktadır (çalışma grubu (1360 kişi), 54 mg CCP-ACP içeren sakız; kontrol grubu (1360 kişi), CCP-ACP içermeyen sakız). Her iki gruba 24 ay süresince günde 3 kez olmak üzere 10'ar dakika sakız çiğnetilmiştir. Başlangıçta ve 24 ay sonunda bitewing radyografiler alınarak değerlendirme yapıldığında; CPP-ACP içeren sakız çiğneyen bireylerde diğer gruba göre lezyon oluşumunda %18 azalma olduğu gözlenmiştir (Morgan ve ark. 2008).

Shen ve ark.'nın CPP-ACP içeren sakızların mine yüzey altı lezyonlarının remineralizasyonuna etkisini in situ olarak araştırdıkları çalışmalarında değerlendirmeler mikroradyografi ve densitometrik görüntü analizi ile yapılmış olup, kontrol grubu olarak CPP-ACP içermeyen (sorbitol ve xylitol içeren) sakızlar kullanılmıştır. Sonuç olarak sorbitol ve xylitol içeren sakızlarda tükürük akışını stimüle

etmede ve mine remineralizasyonunda önemli bir farklılık olmazken, CPP-ACP içeren sakızlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mine remineralizasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir (Shen ve ark. 2001).

Iijima ve ark. in situ olarak CPP-ACP içeren sakızların remineralize ettiği yüzey altı lezyonlarının asit direncinin değerlendirdikleri çalışmalarında; 18,8 mg CPP-ACP içeren sakız ve CPP-ACP içermeyen sakızın kullanıldığı 2 grup oluşturmuştur. Demineralize yüzey altı lezyonu içeren mine örnekleri hareketli palatal aperey ile ağız ortamına yerleştirilmiş, her iki gruba da 14 gün boyunca günde 4 kez 20 dk süreyle sakız çiğnetilmiştir. Sonraki aşamada in vitro olarak mine örnekleri ikiye bölünmüş ve her bir yarısı 8 ile 16 saat asit içerisinde bekletilmiştir. Mikroradyografi ile inceleme sonucunda kontrol grubunda 8 saatlik ve 16 saatlik asit uygulamaları sonucunda sırasıyla mineral içeriğinde %65,4 ve %88,0 azalma görülürken, yine aynı sıra ile çalışma grubunda bu değerler %30,5 ve %41,8 olarak bulunmuştur. Böylelikle CPP-ACP içeren sakızları çiğneyen bireylerde remineralize minenin aside maruz kaldığı süredeki değişikliklere daha dirençli olduğu sonucuna varılmıştır (Iijima ve ark. 2004).

Bizim çalışmamızda 6 saat süren demineralizasyon ve 17 saat süren remineralizasyon işlemlerini içeren 30 gün süren pH siklusu süresince günde 1 kez uygulanan CPP-ACP'nin de yukarıdaki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde remineralizasyona katkı sağladığı görülmüştür.

Reynolds, in vitro olarak çeşitli konsantrasyonlardaki (%0,1, %0,5 ve %1'lik) CPP-stabilize kalsiyum fosfat solüsyonlarının mine remineralizasyonu üzerine etkisini gömük olup çekimleri yapıldıktan sonra üçüncü molar dişler üzerinde incelediği çalışmasında dişler, 4 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda (pH=4,8) bekletilerek 80-110 µm derinliğinde yüzey altı lezyonlar oluşturulmuştur. Daha sonra bu lezyonlu dişler çeşitli konsantrasyonlardaki remineralizasyon solüsyonlarında (pH=7,0) her gün değiştirilerek 10 gün boyunca bekletilmiştir. Mikroradyografi ve SEM/EDS ile mine incelemesinin ardından alınan verilere göre CPP-stabilize kalsiyum fosfatın yüzey altı lezyonlarını remineralize ettiği sonucuna varılmıştır. SEM/EDS analizinden elde edilen %Ca/P oranlarına bakılarak, bütün solüsyonların oluşan lezyonda remineralizasyon oluşturduğu ancak konsantrasyonlara bağlı olarak en iyi

sonucun %1'lik CPP-kalsiyum fosfat içeren solüsyonda meydana geldiği belirtilmiştir (Reynolds 1997).

Bu çalışmada kullanılan dişler henüz çekilmiş gömük üçüncü molar dişler olup, sürme sonrası olgunlaşma gerçekleşmediği için incelenen mineral içeriği ve asit ataklarına karşı dirençleri bakımından çalışmamızda kullandığımız dişlerden farklıdır. Ayrıca bu çalışmada lezyon derinliğinin çalışmamızdan daha az olmasının; demineralizasyon-remineralizasyon solüsyonlarının içeriklerinin, pH'ının, materyallerin uygulama sürelerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sıçan çürük modellerinin kullanıldığı çalışmalarda CPP-ACP nano komplekslerinin antikaryojenitesi ortaya konulmuştur. Reynolds ve ark.'nın CPP-ACP kompleksinin çürük aktivitesini azaltmadaki etkinliğini incelemek için *S. sobrinus* aşılannmış spesifik patojen içermeyen sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada; sıçanlara süt ürünleri içermeyen sükroz ve glutenden oluşan bir diyet uygulanmıştır. Bir gruba %1'lik CPP-ACP solüsyonu molar dişlere olmak üzere günde 2 kez uygulanırken, diğer gruba 500 ppm'lik flor solüsyonu uygulanmıştır. CPP-ACP'in çürük aktivitesini doz-yanıt ilişkisine göre belirgin bir şekilde azalttığı görülürken; %1'lik CPP-ACP, 500 ppm flor solüsyonuna benzer şekilde düz yüzey çürüklerinde ve fissür çürük aktivitesinde sırasıyla %55 ve %46'lık azalma meydana getirmiştir (Reynolds ve ark. 1995; Morgan ve ark. 2008; Reynolds ve ark. 1995).

Rose, CPP'nin antikaryojenitesini Streptokok model plak kullanarak araştırdığı çalışmasında ise, plağa kalsiyum difüzyonunda CPP-ACP'nin etkinliğinin ölçülmesini amaçlamıştır. %0,1'lik kalsiyum difüzyonununun pH 7'de %65, pH 5'de %35 civarında olduğu görülmüştür (Rose 2000). Bu çalışmalardaki CPP-ACP'nin çürük önleyici mekanizması, plaktaki bakteri hücrelerinin yüzeylerine bağlanarak bakterilerin diş mine yüzeyinde kolonize olmalarını engellemesi şeklinde meydana gelmiştir. Oysaki tez çalışmamızda oluşturulan yapay çürük modelimiz bakteriyel olmadığından farklı mekanizma ile demineralizasyon oluşturulmuştur. Dolayısıyla bu çalışmaların sonuçları, CPP-ACP'nin demineralizasyon direncini arttırdığını göstermek açısından çalışmamızla karşılaştırılmamıştır.

Sudjalim ve ark. in vitro koşullarda %10'luk CPP-ACP patı ile 9000 ppm'lik NaF'in ortodontik braketler etrafında demineralizasyonu önlemedeki etkinliğini QLF ile

değerlendirdikleri çalışmada üçüncü molar dişlerin 4 saatte bir solüsyon değişikliği yapılmak üzere 96 saat demineralizasyon solüsyonunda (pH=4,8-37°C) bekletilmesi ile kontrol grubunda 100 µm derinliğinde yüzey altı lezyonu oluşturulmuştur. Deney gruplarında ise CPP-ACP ve NaF'in ikisinin ayrı ayrı ve kombine kullanımlarının demineralizasyonu anlamlı bir şekilde önlediği fakat kombine kullanımının demineralizasyonu önlemede daha etkin olduğu bulunmuştur (Sudjalim ve ark. 2007).

Çalışmamızda aynı CPP-ACP patı kullanılmış olup, 1450 ppm flor ihtiva eden diş macunu grubumuz ile CPP-ACP grubumuz kıyaslandığında uygulanan materyallerin etkinlikleri bakımından arada anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız materyallerin kombine kullanımları değerlendirilmemiştir.

Yamaguchi ve ark. in vitro koşullarda olarak sığır minesini üzerinde CPP-ACP'nin mine remineralizasyonu üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçladıkları çalışmalarında; %1'lik CPP-ACP içeren pat kullanılan gruptaki örnekler 4 hafta boyunca günde 2 kez 10 dakika süreyle demineralizasyon solüsyonunda (pH=4,75) ve arta kalan zamanda yapay tükrük solüsyonunda (pH=7,0), hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubu örnekleri de aynı süreçte sadece yapay tükrük solüsyonunda bekletilmiştir. Mine üzerine pat uygulaması yine günde 2 kez 10 dk. boyunca yapılmıştır. İşlemler tamamlanınca ultrasonik cihazlar kullanarak yapılan ölçümler sonucunda CPP-ACP grubunda inorganik komponentin daha fazla olduğu ve bu materyalin uygulanmasının mine demineralizasyonunu engellediği bulunmuştur (Yamaguchi ve ark. 2006).

Oshiro ve ark. in vitro olarak yine aynı yöntemi tercih ederek (Yamaguchi ve ark. 2006) sığır mine ve dentin dokusu üzerine günde 2 kez %1'lik CPP-ACP içeren pat uygulanmasının sonuçlarını bu kez SEM görüntülerini karşılaştırılarak incelemiştir. Bu çalışmanın sonucunda kontrol grubu görüntülerinde yüzey mine tabakasında demineralizasyon belirgin iken, CPP-ACP patının uygulandığı grupta minede sadece çok hafif porözite mevcut olup demineralizasyonun engellendiği bildirilmiştir (Oshiro ve ark. 2007).

Mine yapısının çözünürlüğe ve erozyona yatkınlığı, prizma yapısının ve mineral içeriğinin insan minesinden farklılığı nedeniyle çalışmamıza dahil etmediğimiz sığır dişleri, bu iki çalışmada kullanılmış olsada sonuçları çalışmamızla paralellik

göstermektedir. Bu çalışmalarda yapay tükürük solüsyonu kullanılmasının ve demineralizasyon solüsyonlarının pH'ının daha yüksek oluşunun ve bir pH döngüsü olmayıp demineralizasyon işleminden sonra dişlerin sadece remineralizasyon solüsyonunda bekletilmesinin sığır minesinin fazla olan mineral çözünürlüğünü kompanse etmiş olabileceği düşünülmüştür.

Pai ve ark. in vitro olarak CPP-ACP içerikli patın çekilmiş insan dişlerinin remineralizasyonuna etkisinin SEM ve QLF kullanarak incelediği çalışmalarında; demineralize mine örneklerine 14 gün boyunca CPP-ACP içerikli pat uygulamış ve bu patın kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde remineralizasyonu arttırdığı sonucuna varılmıştır (Pai ve ark. 2008). Bu çalışmada dişler SEM ve QLF ile incelenmiş olup, bizim çalışmamızda SEM/EDS'den % Ca, %P ve %Ca/P değerleri elde edilerek mineral tayini yapılmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz CPP-ACP grubunun kontrol grubuna göre remineralizasyonu anlamlı şekilde artırması bu çalışmayı desteklemektedir.

Topaloğlu'nun CPP-ACP içerikli patın mine demineralizasyonu üzerine etkisini incelediği tez çalışmasında, çekilmiş 20 adet çürüksüz alt daimi üçüncü büyük azı dişi ve 20 adet alt süt ikinci azı dişi kullanılmıştır. Hem daimi dişler hem de süt dişlerinden 40'ar adet diş örneği elde edilmiştir. Bu örnekler kendi aralarında, her grupta 10'ar örnek olmak üzere rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta (kontrol grubu) pH siklusu ile mine demineralizasyonu oluşturulurken diğer gruplarda bu işleme ilave olarak örnekler %10'luk CCP-ACP patı (Grup 2), CCP-ACP içerikli pat ve 500 ppm'lik diş macunu (Grup 3) ve sadece 500 ppm'lik diş macununu (Grup 4) içeren farklı koruyucu tedaviler uygulanmıştır. SEM/EDS yüzey analizinden elde edilen ortalama % Ca/P oranları, hem ağırlık hem de atomik olarak karşılaştırılmış ve SEM görüntüleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, mine demineralizasyonunu önlemede CCP-ACP içerikli pat ile birlikte NaF'li diş macununun birlikte kullanılması, ayrı ayrı kullanılmalarına oranla daha etkili bulunmuştur. Ayrıca % 10'luk CPP-ACP patı ve 500 ppm NaF'li diş macununun ayrı ayrı kullanıldığında mine demineralizasyonu üzerindeki etkileri arasında fark saptanamamıştır. Bu in vitro tez çalışmasında; ortalama atomik %Ca/P oranları Grup 1'de (kontrol) 1,24, Grup 2'de (CPP-ACP içerikli pat) 1,54, Grup 3'de (CPP-ACP içerikli pat ve florlu diş macunu) 1,64, Grup 4'de (florlu diş macunu) 1,53 olarak bulunmuştur (Topaloğlu 2009). Bu değerlerin çalışmamızdaki değerlerden bir miktar fazla olmalarının nedeni olarak; çekimi yeni gerçekleşmiş gömük üçüncü

molar dişlerinin kullanılmış olması, bazı gruplarda iki remineralizasyon materyalinin birlikte uygulanması, uygulanan pH siklusunun farklı solüsyonlardan ve süreçten oluşması olarak yorumlanabilir.

Aras ve Sütlaş, BNL'nın tedavisinde flor ilave edilmiş %10'luk CPP-ACP VE 900 ppm flor içeren CPP-ACPF patı ile florlu sütün etkinliğini in vitro koşullarda araştırdıkları çalışmalarında minede oluşan demineralizasyon ve remineralizasyonun belirlenmesi amacıyla 4 ayrı test yöntemi uygulamışlardır. Uygulanan tedavilerin mine yüzeyinde oluşturduğu mineral kaybı ya da kazancının miktarının kalitatif olarak hesaplanabilmesi amacıyla Vicker's Mikrosertlik Testi uygulanmıştır. Asit içerisinde sert dokulardan çözünen Ca ve PO₄ iyonlarının tayini amacıyla İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometre (ICP-MS) ve İyon Kromatografi (IC) metodları kullanılarak kimyasal analiz yapılmıştır. Sağlam mine yüzeylerinde oluşturulan opak mine lezyonunun ve uygulanan tedavi edici ajanların mine yüzeyinde oluşturduğu remineralizasyon değişiklikleri DIAGNOdent kullanılarak değerlendirilmiştir. Minede oluşturulan BNL'nun yapısı ve tedavi sonrasında oluşan değişikliklerin belirlenebilmesi amacıyla SEM kullanılmıştır. Ayrıca tedavilerin mine örneklerinin mineral düzeyinde oluşturduğu değişiklikler EDS yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda EDS verileri; CPP-ACPF, florlu süt, florlu su ve deiyonize su gruplarında %Ca/P oranı sırasıyla 4,43; 3,59; 2,89; 2,66 olarak bulunmuştur (Aras ve Sütlaş 2011). Sonuç olarak, BNL'nın tedavisinde CPP-ACP içerikli preparatlar ile florlu sütün topikal olarak uygulanmasının minenin remineralizasyonunda flor uygulamasına göre daha etkin olduğu bulunmuştur (Aras ve Sütlaş 2011). Flor uygulamalarının tartışıldığı bölümde de bahsettiğimiz gibi; bu çalışmada sadece mine yüzeyinde elemental analiz yapılmış olup, tez çalışmamızda ise ölçümler minenin 250 µm derinliğine kadar çizgisel olarak yapılmıştır. Bu çalışmanın %Ca/P değerlerinin, literatürdeki değerlerden ve çalışmamızdaki değerlerden oldukça fazla olduğu göze çarpmakta olup, farklı demineralizasyon-remineralizasyon uygulaması, iki remineralizasyon materyalinin aynı grupta bulunması ve yüzeysel değerlendirme yapılması nedeniyle bu denli yüksek değerlerin elde edilmiş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda BTOrt bölgesi hariç her bölgede kontrol grubu %Ca/P ortalamaları remineralizasyon gruplarımıza kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olup, CPP-ACP grubu ile flor

grubu arasında fark saptanmamıştır. Her iki grup da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek remineralizasyon potansiyeline sahip olduğu görülmüştür.

Hegde ve Moany, *in vitro* olarak CPP-ACP'ın mine yüzey altı lezyonlarının remineralizasyonu üzerindeki etkisini SEM/EDS elemental analiz yöntemini kullanarak değerlendirmişlerdir. İnsan molar dişlerinden elde edilen mine örnekleri 4 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda (pH=4.3-37°C) bekletilip 5. gün yapay çürük lezyonu oluşturulduktan sonra 5. gün ilk EDS analizi yapılmıştır. Daha sonra gruplara ayrılan dişlere kontrol grubu hariç deney gruplarına günde 2 defa 3 dk. %10'luk CPP-ACP materyali uygulanmış ve yapay tükürük içerisinde 37°C'de bekletilmiştir. 7, 14, 21, 28 ve 35. günlerde SEM/EDS analizi yapılarak mineral içeriğindeki değişim değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre %Ca/P oranı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. %Ca/P oranı 5.günde 1,47 iken 35. gün sonunda 1,93'e yükselmiştir (Hegde ve Moany 2012). Çalışmamızda farklı olarak; küçük azı dişleri, pH değeri daha yüksek demineralizasyon solüsyonu, yapay tükürük yerine ise remineralizasyon solüsyonu kullanılmıştır. pH siklusu 30 gün sürmüş olup farklı periyotlarda seyretmiştir, değerlendirmeler ise deney prosedürü sonunda gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak; CPP-ACP'nin remineralize edici etkisinin elde edilmiş olması çalışmamız ile bu çalışmanın ortak yanıdır. Çalışmamızda uygulama süresi arttıkça bu etkinin artacağını gösteren değerlendirmeler ise yapılmamıştır.

Jo ve ark. yapmış oldukları *in vitro* çalışmada florlu (NaF-1000 ppm), CPP-ACP kompleksi içeren ve fonksiyonelleştirilmiş β -trikalsiyum fosfat (fTCP) içeren diş macunlarının BNL'inin remineralizasyonu üzerindeki etkilerini QLF-D ile incelemişlerdir. 4 grup ve toplam 48 premolar dişten oluşan örneklere 2 hafta boyunca bu ajanlar günde 2 kez uygulanmış ve arta kalan zamanlarda tükürük solüsyonunda bekletilmişlerdir (1:1 yapay tükürük ve insan tükürüğünün karışımı). QLF-D ile mineral değişimi ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez yapılmıştır. Sonuç olarak fTCP ve CPP-ACP gruplarıdaki ciddi florasan artışı; flor ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmasa da BNL'ini azaltmada fTCP ve CPP-ACP içeren macunlar, 1000 ppm florlu diş macunlarından daha etkili bulunmuştur (Jo ve ark. 2014).

Somasundaram ve ark. in vitro olarak CPP-ACP içeren patın mine remineralizasyonu üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladıkları çalışmada; florlu diş macunu, CPP-ACP içeren pat ve kontrol grubu olmak üzere her biri 10 premolar diştten oluşan 3 grup oluşturulmuştur. 14 gün süren pH siklusu (demineralizasyon solüsyonu pH=4,46-8 saat; yapay tükrük 1 saat; remineralizasyon solüsyonu pH=7,0-15 saat) boyunca macun ile patın günde 1 kez 5 dk. uygulamalarını takiben örnekler kesitli ve konfokal mikroskopi kullanılarak incelenmiş ve lezyon derinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki en az lezyon derinliği CPP-ACP macunu remineralize edilen mine yüzeylerinde (19.05 µm) görülmüştür. Bu sırayı azalarak florlu macun grubu (23.88 µm) ve kontrol grubu (55.47 µm) takip etmiştir (Somasundaram ve ark. 2013). Bu çalışmada kontrol grubundaki 55,47 µm'lik lezyon derinliği 14 günlük pH siklusu sonucunda elde edilmiş olup, bizim çalışmamızdaki 30 günlük pH siklusu sonucunda lezyon derinliğinin de buna paralel olarak 100 µm'dan daha fazla olabileceğini varsayabiliriz. Bu çalışmada yapay tükrük kullanılmış olması da bu materyalin içeriğinin bizim çalışmamızdaki pHsiklusu modeline göre remineralizasyonu olumlu yönde etkileyerek lezyon derinliğinin daha fazla olmasını engellemiş olabileceği düşünülmektedir.

Ortamda CPP'ler bulunduğunda Ca ve PO₄ iyonları stabilize hale gelerek kristalize olmaları engellendiğinden, bu iyonların yüzey altı bölgelere ulaşabilmesi sonucunda remineralizasyon tüm lezyon gövdesi boyunca gerçekleşebilmektedir (Cross ve ark. 2005). Literatürde var olan çalışmalar CPP-ACP'nin minenin remineralizasyonunu arttırdığını ve BNL oluşumunu engellediğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da remineralizasyon materyallerinin uygulanmasının ardından C grubu ortalama atomik %Ca ve %Ca/P oranlarında artış görülmüştür. Bu artış kontrol grubuna göre CPP ACP grubunda istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

5.2.1.3. Teobromin İle İlgili Bulguların Tartışılması

Teobromin, remineralize edici ve demineralizasyonu önleyici etkisi ile diş sert dokularının remineralizasyonu amacıyla kullanılacak bir materyal olarak kabul edilmektedir (Savaş ve Küçükyılmaz 2014). Bahsedilen avantajları teobromini cazip bir mine remineralizasyon materyali haline getirmektedir. Teobromin ve remineralizasyon ilişkisine dayalı olarak yapılmış çalışmalar çok kısa süre öncesinde başlamış olması

nedeniyle oldukça azdır. Bu konuda ortodonti alanında yapılmış bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Mine yapısında mevcut olan apatit kristalleri arasındaki bölgeler, asitlerin mine içerisine difüzyonuna sebep olmakta ve buradaki kristallitlerin etkilenmesine yol açan kanal görevi görmektedir (Zero 1999). Demineralizasyonla birlikte zamanla mine kristallerinin çaplarında azalma görülmektedir. Mine prizmalarından kristallerin çözünmesini prizma kınlarının çözünmesi takip ederek mine gittikçe daha poröz bir yapıya dönüşmektedir (Fejerskov ve Thylstrup 1994; Margolisve ark. 1999). Bu mekanizmaya karşı teobromin, diş sert dokularının HA kristallerini dirençli hale getirerek yanıt vermektedir.

Teobrominin diğer antikaryojenik etkisi ise antibakteriyel mekanizması ile meydana gelmekte olup, teobromin, insan diş çürüklerinin etyolojisinde birincil ajan olan *S. Mutans*'ın glikoziltransferaz enzimlerini inhibe ederek mine yüzeylerine yapışmalarını engellemektedir (Osawa ve ark. 2001).

Amaechi ve ark. teobrominin minenin apatit formasyonunu sağlayan özelliği sayesinde remineralizasyonu artırıcı bir etkiye sahip olduğunu saptamışlar ve bu etkinin flor ile kıyaslanabilir nitelikte olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalarında, demineralize mine yüzeyinin rekristalizasyonu ve mine mikrosertliği araştırılmış olup SEM/EDS analizi sonucunda teobromine maruz kalan dişlerde flor uygulanan dişlere kıyasla asit uygulaması sonrası daha az kalsiyum kaybı görülmüştür. Minenin asit ataklarına karşı daha dirençli olmasının nedeni teobrominin HA kristallerinin boyutlarını arttırmasına bağlanmıştır. Çünkü kristal boyutu, apatit çözünürlüğünde önemli bir faktördür (Amaechi ve ark. 2013).

Çalışmamızda da Amaechi ve ark.'nın çalışmalarında belirttikleri teobrominin antibakteriyel etkisi dışındaki remineralize edici özelliği değerlendirilmiş olup, elde ettiğimiz verilere göre; BTOrt bölgesi hariç incelenen tüm bölgelerde kontrol grubuna göre teobromin grubunun yüksek miktarda remineralizasyon özelliği göstermesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4-1, 4-2, 4-4, 4-6, 4-8). Teobromin grubu, diğer remineralizasyon grupları ile kıyaslandığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ve bu durum diğer materyaller ile aynı remineralizasyon potansiyeline sahip olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Hem Amaechi ve ark.'nın hem de

çalışmamızın sonuçları doğrultusunda; teobrominin en az flor kadar etkili olup toksik özellik göstermeyişi ile bu materyalin flora alternatif olarak kullanılabilceği düşünülmüştür.

Paolino ve Kashket, yağından arındırılmış kakaonun karyojenik bakterilerin plak akümülyasyonu ve çürük indüksiyonu üzerindeki inhibe edici etkisinin bakteriyel polisakkarit üretiminin inhibisyonundan dolayı olduğunu öne sürmüştür (Paolino ve Kashket 1985, Grenby ve Mistry 1995). Bu durum teobrominin antiglikoziltransferaz etkisinden kaynaklanmakta olup tez çalışmamızda pH siklusu süresince belli sürelerde gerçekleştirilen demineralizasyon işlemleri bakteriyel yöntemle yapılmadığı için teobrominin bu etkisi çalışmamızda değerlendirelememiştir.

Kargül ve ark. teobrominin farklı konsantrasyonlarının mine yüzey sertliği ve topografisi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; farklı konsantrasyonlarda teobromin solüsyonları insan mine örneklerine uygulanmış olup (100 mg/l veya 200 mg/l teobromin solüsyonları), kontrol grubuna ise teobromin uygulanmamıştır. Tüm mine örnekleri 1 hafta distile suda bekletildikten sonra SEM görüntüleri alınmış ve örnekler 3 gün demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. Daha sonra deney gruplarına 100 mg/l veya 200 mg/l teobromin solüsyonu 5 dk. süresince uygulanmış olup kontrol grubu ise 18 saatlik remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. Mikrosertlik testleri demineralizasyondan önce, demineralizasyon solüsyonu uygulandıktan sonra ve remineralizasyondan sonra olmak üzere 3 kez yapılmıştır. Mine yüzeyine 200 mg/l teobromin solüsyonunun uygulandığı grupta mine globülleri, 100 mg/l solüsyon uygulanan gruba ve kontrol grubuna göre daha büyük boyutta olup mikrosertlik de daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak teobrominin konsantrasyona bağlı olarak etki düzeyinin arttığı ve mine yüzeyinin remineralizasyonunda oldukça etkili olduğu gözlemlenmiştir (Kargül ve ark. 2012). Bu çalışmanın remineralizasyonun teobromin dozu ile doğru orantılı olarak arttığı şeklindeki sonucu dikkate alınarak tez çalışmamızda en yoğun teobromin içerikli diş macunu kullanılmıştır. Kargül ve ark.'nın bu çalışmalarında teobromin macun şeklinde değil solüsyon şeklinde uygulanmış olup, uygulama süresi günde 5 dk. tutulmuş ve demineralizasyon prosedürü sadece deney başlangıcında gerçekleştirilmiş. Bizim çalışmamızda 30 günlük pH siklusu süresince hem macun şeklinde, hem de mine yüzeylerine günde 3 dk. olacak şekilde uygulanmasına rağmen, teobrominin etkisi bu

çalışmanın sonuçları ile aynı yöndedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre artmış bulunan SEM/EDS ile elde edilen %Ca/P ve %Ca değerleri, Kargül ve ark.'nın yaptığı çalışmada bulguların mikrosertlik değerleri ile paralellik göstermektedir.

Nakamoto ve ark.'nın 1999 ve 2001'deki çalışmalarında (Kaynak: Amaechi ve ark. 2013) deney hayvanları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarının sonuçlarına göre; teobrominin, minede birikmesinden ziyade hidroksiapatit kristallerinin boyutlarını arttırarak apatit kristallerinin çözünmeye karşı direncinin arttırdığını belirttiklerinden bahsetmiştir.

Sadeghpour'un 2007'de yaptığı in vitro çalışmasında teobrominin flordan daha etkili olduğunu belirtmiştir. 1 oz siyah çikolata parçasının içerdiği teobromin miktarının dişlerin mine yüzeyinde %1,1'lik NaF'den daha iyi remineralizasyon sağladığını bildirmiştir. Flordan 142 kat daha az konsantrasyonda bile teobrominin dişler üzerinde 2 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (Kaynak: Anderson 2013). Bizim çalışmamızda ise teobromin grubu ile 1450 ppm'lik flor grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayıp, remineralizasyon etkinliklerinin benzer seviyede olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın sonucunda teobromin içeren diş macununun %Ca/P ve %Ca değerlerini göz önüne aldığımızda, kullandığımız diğer remineralize edici materyallerle eş değer düzeyde remineralizasyon sağlama ile ortodonti literatürüne katkı sağlandığı düşünülmektedir.

5.2.1.4. Mine Matriks Türevleri İle İlgili Bulguların Tartışılması

Mine matriks protein türevi (MMT), embriyo halindeki domuzların gelişmekte olan dişlerindeki Hertwing epitel kök kınından salgılanan mine matriks proteinlerinin (MMP), saflaştırılmış asidik ekstresidir (Hammarstrom 1997). MMT'nin klinik uygulaması ile ilgili ilk çalışma 1997 yılında yayınlanmış ve o zamandan beri araştırmacılar MMT'nin mekanizması, klinik potansiteli ve terapotik potansiyeli ile ilgili çalışmalar yapmıştır (Heijl 1997; Heijl ve ark. 1997; Lyngstadaas ve ark. 2009; Bertl ve ark. 2009; Wiegand ve Attin 2008; Thoma ve ark. 2011; Qu ve ark. 2011).

Bu materyal ile ilgili yapılan çalışmalarda; MMT'nin dental implantasyon, diş reimplantasyonu ve dental pulpa kapaklamasında (kuafaj) da kullanılabilceğini gösterilmiştir. MMT'nin çürük önleme ve tedavisindeki rolü ile ilgili ise çok sınırlı

sayıda çalışma bulunmaktadır (Xiang ve ark. 2013; Jeong ve ark. 2011; Ran ve ark. 2013; Wang ve ark. 2008).

MMT'nin remineralizasyon kapasitesine yönelik yapılmış çalışmaların oldukça kısa süre önce başlamış olması ve aynı zamanda literatürde bu konuda ortodonti alanında yapılmış bir çalışma bulunmaması nedeniyle, ortodonti açısından bu materyalin remineralizasyon etkisinin ortaya konulmasının sağlanabilmesi için çalışmamıza dahil edilmiştir.

Wang ve ark. yaptıkları çalışmalarında mine matriks proteinleri (MMP) kullanarak çok sayıda yeni HA kristalleri elde etmiş ve MMP'nin HA kristal oluşumu ve büyümesinde önemli bir rol oynadığını ispatlamışlardır. Bu sayede MMP'lerinin mine remineralizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Wang ve ark. 2008).

Çalışmamızda tercih etmiş olduğumuz MMT'nin, yapılan SEM/EDS elemental analizler sonucunda kontrol grubuna göre remineralizasyon etkisinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması yukarıda açıklanan mekanizmalar sayesinde gerçekleşmiş olduğu düşünülmektedir (Tablo 4-2, 4-4, 4-6, 4-8).

Xiang ve ark. in vitro olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında sığır dişlerinden elde edilen mine blokları 24 günlük pH siklusuna (demineralizasyon solüsyonu pH=4,5- günde 2 saat; remineralizasyon solüsyonu pH=7,0- günde 22 saat) maruz kalmıştır. Bir damla MMT (Emdogain) jelini, oluşturdukları BNL'nin yüzeyine çok ince bir tabaka kaplayacak şekilde günde 3 kez 3 dk. boyunca uygulamış ve BNL'inde MMT'lerin remineralizasyon etkinliğini yüzey mikrosertlik testi, polarize ışık mikroskobisi ve mikroradyografi ile incelemiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre; MMT'nin BNL'nin remineralizasyonunun başlatılmasında önemli bir rol oynayabileceği, ancak bu lezyonların remineralizasyonunun tam olarak sağlanamadığı rapor edilmiştir (Xiang ve ark. 2013).

Ran ve ark. in vitro koşullarda MMT'nin ve NaF'in mine remineralizasyonu üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında sığır dişleri kullanılmış olup bu dişler günde 2 döngü olmak üzere 6 gün boyunca süren pH siklusunun (demineralizasyon solüsyonu pH=5,0; yapay tükrük solüsyonu pH=7,0; her döngüde MMT ve NaF 5 dk. uygulanmış) ardından mikrosertlik testi, kalsiyum demineralizasyon

hızı (CDR), polarize ışık mikroskopisi (PLM), mikroradyografi ve SEM/EDS değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu analizlere göre MMT grubunda lezyon derinliği ($66,2 \pm 12,02 \mu\text{m}$), CDR ve yüzey pürüzlülüğü NaF grubu gibi daha az olup, Ca/P oranını ise 2,1 olup, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (Ran ve ark. 2014).

Yukarıdaki iki çalışmada da insan dişi yerine sığır dişleri kullanılmış olup daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi sığır diş minesinin insan diş minesine göre in vitro koşullarda daha hızlı demineralize olması, erozyona uğraması ve bu durumun deneysel materyallerin etkinliğini farklılaştırması bizim çalışmamızın sonuçlarına göre daha yüksek %Ca/P değerlerine ulaşılmasına neden olduğunu düşünmekteyiz (Attin ve ark. 2007). Diğer yandan tez çalışmamızda uygulanan MMT ve NaF, insan küçük azı dişleri üzerine günde 1 kez 3. dk olmak üzere ve pH değeri 4,4 olan demineralizasyon solüsyonunda günde tek bir döngü olmak üzere 30 gün boyunca uygulanmıştır. Çalışmamızda uygulanan bu farklı süreçler ve seçilen diş gruplarındaki minelerin farklı yapısal özellikleri nedeni ile, MMT ve NaF uygulandığı gruplarda elde edilen %Ca/P değerlerinin, Ran ve ark.'nın çalışmalarında elde ettikleri sonuçlara göre daha düşük bulunmuş olduğunu düşünmekteyiz.

Keskin, insan daimi dişleri üzerinde CPP-ACP, MMT (Emdogain) ve florun remineralizasyon etkinliğini değerlendirmeyi amaçladığı in vitro tez çalışmasında; bu amaçla her biri 10 mine örneğinden oluşan 5 deney grubu (Kontrol (K), Flor (F), CPP-ACP (C), Emdogain (E) ve C+E oluşturulmuştur. Bütün örnekler yapay çürük lezyonu oluşturmak amacıyla 4 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda ($\text{pH}=4,4-37^\circ\text{C}$) bekletilmiş, flor (F), kalsiyum (Ca), fosfor (P) miktarları ve Ca/P oranları enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS) ile hesaplanmıştır. Deney gruplarına göre remineralizasyon solüsyonunda ($\text{pH}=7,0-37^\circ\text{C}$) 7 gün süresince bekletilmiş ve remineralizasyon materyalleri 7 gün boyunca günde 2 kez 4 dk. uygulanmıştır. Remineralizasyon sonrası örneklerin mineral içeriği SEM-EDS kullanılarak tekrar ölçülmüştür. Yüzeyde meydana gelen morfolojik değişiklikler taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, tüm deney gruplarında uygulanan remineralizasyon materyalleri remineralizasyonu olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. Tedavi sonrası en yüksek %Ca/P oranı (2,2) CPP-ACP ve emdogainin birlikte kullanıldığı grupta elde edilirken, en düşük değer kontrol grubunda (1,8) elde

edilmiştir. CPP-ACP ve emdogainin birlikte kullanımı ise bu materyallerin remineralizasyon etkinliğini arttırmıştır. Bu nedenle, CPP-ACP ve Emdogainin birlikte kullanımı minede remineralizasyonun sağlanması için alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir. Literatürde bu tez çalışması haricinde bu iki materyalin birlikte kullanıldığı mevcut bir remineralizasyon çalışmasının ise bulunmadığı vurgulanmıştır (Keskin 2014).

Bu çalışmada pH değeri 4,4 olarak 4 gün demineralizasyon solüsyonunda bekletilen dişler daha sonra 7 gün remineralizasyon solüsyonunda bekletilirken aynı zamanda remineralizasyon materyallerinin uygulaması gerçekleştirilmiştir. Her ne kadar pH değerleri bizim çalışmamızla aynı olan demineralizasyon ile remineralizasyon solüsyonları uygulanmış ise de, başlangıçta sadece demineralizasyonun gerçekleştirilmesi ve daha sonra sadece remineralizasyon uygulanması ve bu süre boyunca çalışmamızdaki süreden daha kısa sürede ve yaklaşık 2 kat daha sıklıkla materyallerin uygulanmış olması neticesinde özellikle MMT ve CPP-ACP birlikte uygulandığı grupta elemental analiz sonucu daha yüksek %Ca/P oranı bulunmuştur. İlgili çalışmada tek başına uygulanan MMT ve CPP-ACP'nin %Ca/P değerleri de bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup, tez çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu açıdan yukarıdaki çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir.

5.2.1.5. Deniz Tuzu İle İlgili Bulguların Tartışılması

Deniz tuzu genellikle diyetle alınması gereken bir madde olarak karşımıza çıkmaktadır ve literatürde de daha çok beslenmeye yönelik ve sistemik etkilerinden bahseden yayınlar mevcuttur (Shaw ve Griffiths, 1961; Ericsson 1962; Hadjimarkos, 1962; Rao 1971).

Yunanistan ve Hindistan'da deniz tuzu ile ilgili yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalara göre (Shaw ve ark. 1956). popülasyonda diş minesindeki flor konsantasyonu oldukça yüksek bulunmuş olup, ayrıca bu ülkelerdeki çürük prevalansı oldukça düşüktür (Hadjimarkos 1962).

Shaw ve ark.'nın çalışmasında Hintlilerin kişi başı günlük tuz tüketim miktarı 42-58 gr olarak varsayılmaktadır (Shaw ve ark. 1956). Hadjimarkos'a göre ise

çocuklarda günlük diyet ile alınan 0,4 ile 1 mg arası miktarda flor çürüğe karşı koruma sağlamakta olup bu miktar, deniz tuzu kullanımı ile elde edilebilmektedir (Hadjimarkos 1962).

Deniz tuzunun yaklaşık olarak 40 ppm flor içerdiği varsayımı Thompson ve Taylor'un deniz suyu flor konsantrasyon analizleri sonucunda elde ettikleri verilere dayanmaktadır (Thompson ve Taylor 1933). Correns'e göre deniz tuzu flor konsantrasyonu, deniz suyunda çözülmüş halde bulunan flor miktarından daha azdır (Correns 1956).

Yunanistan'da işlenmemiş olarak elde edilen deniz tuzu örneklerinin %18-20 oranında flor içerdiği görülürken, bu ülkede rafine edilen deniz tuzunda ise yaklaşık olarak 4 ppm flor mevcuttur. Ayrıca rafine edilmiş deniz tuzunun hangi düzeye kadar rafine edildiği ise bilinmemektedir (Hadjimarkos 1972).

Rao'nun çalışmasında; Hindistan'da günlük kişi başı tüketilen deniz tuzu miktarının ortalama 18 gr olduğunu rapor etmiştir (Rao ve Jagadiswara 1971). Bu miktarın temelinde 1960'lı yıllarda Shaw ve Griffiths tarafından yapılan çalışma olup; bu çalışmada Hindistan'da kullanılan işlenmemiş deniz tuzunun en azından 35 ppm flor içerdiği ve yalnız deniz tuzundan günlük flor alım miktarının yaklaşık olarak 0,63 mg olduğu hesaplanmıştır. Bu miktarda flor alımının, Hindistan'ın bazı bölgelerinde görüldüğü ve diş çürüklerine karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (Shaw ve Griffiths 1961).

Rao'nun yukarıdaki çalışmasındaki miktardan farklı olarak Kore askerlerinin günlük işlenmemiş tuz tüketimi 30 gr olup buna ek olarak iki katı kadar daha miktar tuz, günlük olarak alınan yüksek seviyede deniz tuzu içeren yemeklerden alınmaktadır (Williams ve ark. 1956). Japon çiftçilerinin ise günlük deniz tuzu alım miktarları 27 gr'dır (Dahl 1960). İran ordusunda ise kişi başı günlük alım 30 gr'dır (Browe ve ark. 1961). Lübnan'da ise kişi başı alım 20 gr/gün olup, bu değer Rao'nun bahsettiği Hindistan verileri ile yakınlık göstermektedir (Rao ve Jagadiswara 1971). Bunların tersine, Amerikan erkeklerde günlük tuz tüketimi yaklaşık olarak 10 gr'dır (Dahl 1960). Tüketilen bu miktarlar oldukça yüksek olup flor alımına önemli bir katkı oluşturmakta olup kişilerin diş sağlığının iyileştirilmesi ile sonuçlanmaktadır (Rao ve Jagadiswara 1971).

Çocuklarda genel olarak 12 yaşına kadar düzenli olarak günlük yaklaşık 1 ppm flor içeren su tüketimi diş çürüklerine karşı koruyucu etkiye sahiptir. Bu seviyede flor alım etkisini deniz tuzu ile sağlamak için, günde 10-20 gr deniz tuzunun diyet ile tüketilmesi gerekmektedir. Böylelikle çocuklarda diş çürüklerinde anlamlı derecede azalma sağlayan florlanmış su tüketimine alternatif olarak deniz tuzunun kullanımı ile günlük alınması gereken miktara ulaşılmış olmakta ve etkili koruma sağlanmaktadır (Hadjimarkos 1962).

Sonuç olarak diyet ile alınan flor kaynağı olarak deniz tuzunun çok etkili bir materyal olduğu görülmektedir. Deniz tuzu, deniz suyunun buharlaştırılması yöntemi ile elde edilerek diş çürüklerine karşı korunmada kullanılabilir bir maddedir (Hadjimarkos 1962). Tüm bu yayınlar deniz tuzunun oral olarak alımı sonucu etkinliklerini incelemiştir. Ancak bu günlük alım dozlarının fazlalığı olası diğer sistemik yan etkileri akla getirmektedir. Deniz tuzunun diyetle alınması ile ilgili genel sağlığa ve çürük insidansına yönelik sistemik araştırmaların sonuçları oldukça kapsamlı şekilde değerlendirilmişken, literatürde deniz tuzunun topikal kullanımının diş minesinin remineralizasyonuna etkisini inceleyen in vitro koşullarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Böylesine kolay elde edilebilmesi ve maliyeti de oldukça düşük bir materyal ile remineralizasyon sağlanabileceği fikri bu konu üzerinde çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmasına neden olmaktadır. Ayrıca deniz tuzu materyalinin ortodontik tedavi gören bireylerde kullanımına ilişkin yapılmış bir çalışma da mevcut değildir.

Mineral içeriği incelendiğinde deniz tuzunun başka alanlarda da kullanımının yararlı olabileceği fikri ortaya çıkmaktadır. Bu alanlardan biri de deniz tuzunun ağız ortamındaki tedavi edici etkisi olup bahsettiğimiz bu etki oldukça çoklu ve birbirini etkileyen sistemlerle gerçekleşmektedir. Ağız ortamını ilgilendiren sistemler olan tükrük stimülasyonu ve dental remineralizasyon etkileri çalışmamız açısından önemsenmiştir (Condo ve ark. 1999).

Literatüre göre; diş minesinin çözünmeye karşı dirençli kristal yapısının oluşumunda çeşitli mikroelementlerin mevcudiyeti önem arz etmektedir. Diş minesinin yapısındaki apatit mikrokristalleri içindeki elementlerin kompozisyonu, bu kristallerin

fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirebilmekte olup, özellikle asit ataklarına karşı çözünmede oldukça önemli bir koruyucu rol oynamaktadır.

Ağız ortamında, mine yüzey tabakasının 0-20 µm arası derinlikteki kısmı demineralizasyon-remineralizasyon süreci esnasında eser elementlerin etkisi altında olup, bu eser elementlerin bu bölgedeki konsantrasyonları 1-35 µm arası kısımdaki ortalama değere göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bu bölümde mevcut olan elementlerin konsantrasyonu, nitelik ve niceliği minenin demineralizasyona karşı olan direncini belirleyen en önemli etkenlerdendir (Anttila 1987).

Niedzielska ve ark. dişlerin olgunlaşması döneminde mine yapısına spesifik metallere katılımının olduğunu bildirmiştir. Bu araştırmacılar, çürük varlığı ile diş sert dokularında mikroelementlerin varlığı arasında bir korelasyonun olduğunu belirtmiş olup, çürük süt dişlerinin çürük olmayanlara göre; daha fazla miktarda demir, magnezyum, manganaz, nikel, bakır, stronsiyum ve daha az miktarda ise çinko içerdiğini rapor etmiştir (Niedzielska ve ark 1990). Sürme olgunlaşması tamamlanmış dişler üzerinde yapılan başka bir çalışmaya göre; selenyum ve kurşunun aksine molibdenin varlığının çürük önleme prevalansı ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Davies ve Anderson 1987).

Bazı çalışmaların sonuçlarına göre; in vitro koşullarda hidroksiapatitlerin kristal yapılarındaki kalsiyum, kendisi gibi iki değerli katyonlar (stronsiyum kadmiyum, baryum vs.) ile benzer olduğundan yer değiştirerek, kristal yapının boyutlarını arttırabilmektedir. Benzer olmayan katyonlar ile (bakır, çinko, nikel, ve kobalt) yer değiştirdiğinde ise mine kristal yapılarının çözünürlüğünde artış görülmektedir (Lusvardi ve ark. 1995).

Minenin asit ile çözünmeye karşı direnci ve remineralizasyonunun artışı için birçok oligoelementin mine yüzeyinde doğru konsantrasyonlarda bulunması gerekmektedir. Oligoelementlerin çürüğe karşı topikal etkileri üzerine yapılan in vitro çalışmalar, diş macunu üreten şirketlerin yüksek konsantrasyonlardaki spesifik mikroelementleri diş macunlarının formüllerine eklemelerine yol açmıştır. Condo ve ark.'nın (1995) bir çalışmasında (Kaynak: Michel ve ark. 2013); dişlerin mineralizasyon ve olgunlaşma süreçlerinin sadece bir ya da iki elementin varlığı ile gerçekleşmemekte olduğu ve elementlerin kompleks karışımlarına ihtiyaç olup,

yapılan elemental analizler ile bu elementlerin deniz tuzunun içeriğinde bulunduğu gösterilmiştir. Yapısında bu elementlerin çoğunu ihtiva eden deniz tuzu, birçok yararlı etkisinin yanında ağız hijyeni ve antikaryojenik etkinliği bakımından bazı çalışmalara konu olmuştur (Shaw ve ark. 1956; Hadjimarkos 1962; Condo ve ark. 1999; Michel ve ark. 2013).

Bir başka önemli nokta ise deniz tuzunun içerdiği sodyum kloridin (NaCl), yapıda var olan florun difüzyonunu kolaylaştırmasıdır. Ericsson tarafından yapılan in vitro çalışmalarda insan diş mine yüzeyi tarafından florun alımının klor (Cl) iyonu varlığında artış gösterdiği belirtilmiştir (Ericsson 1962).

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz deniz tuzunun içeriğindeki eser elementler incelendiğinde yüksek miktarlarda Na (%33) ve Cl (%50,9) ihtiva ettiği görülmüştür. Deney grubuna uyguladığımız deniz tuzu çözeltisindeki 1 ppm'lik florun, Cl elementinin de etkisi ile BTSer, BTOkl, Okl ve Ser bölgelerindeki minenin yapısına diffüze olduğunu ve %Ca/P değerlerini bu mekanizma aracılığı ile kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını düşünmekteyiz. Dental plak, biyofilm tabakası ve kalsifiye edici ajanlardan sağlanan 0.03-0.08 ppm düzeyinde oldukça az miktarlardaki florun dahi demineralize yüzeyel mine tabakasının remineralizasyonuna etkili olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (Featherstone 1999; Featherstone 2004; Hicks ve Flaitz 2007). Çalışmamızda uygulanan deniz tuzu çözeltisinde bulunan 1 ppm'lik flor konsantrasyonu da yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçları ile uyumlu olacak şekilde %Ca/P değerlerini diğer deney materyalleri kadar arttırmıştır.

Michel ve ark. Filipinler'de sokak çocukları (5-13 yaş) üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında; deniz tuzu içeren gargaraların erken yaşta görülen periodontal hastalık varlığındaki etkisini incelemeyi amaçlamışlardır. Çocukların, 7 yıl boyunca haftada 1 gün 2 kez deniz tuzu gargarası (2,5 gr/20 ml=1 ppm) ile ağızları çalkatılmış ve haftada 2 gün dişleri deniz tuzu ile fırçatılmıştır. Başlangıçta ve 7 yılın sonunda gingival ve periodontal değerlendirmeler sonucu; şiddetli gingival inflamasyonun deniz tuzu gargarası ve deniz tuzu ile fırçalama ile azaltıldığı bildirilmiştir (Michel ve ark. 2013). Ayrıca DMFT indeksi de değerlendirilmiş olup; çalışmanın başında 3,5 iken 3 yıl sonunda 0,5 e düştüğü görülmüş ve bu sonuç deniz tuzu kullanımının diş çürüklerini azalttığını göstermiştir (Michel ve ark. 2013). Ayrıca bu sonuç, Binney ve ark.'nın,

peroksiborat ile gargara yapma haricinde diğerk birçok ağız gargarasının plağın yeniden büyümesini önlemede tuzlu sudan üstün olmadığı ile sonuçlanan çalışmalarını da desteklemektedir (Binney ve ark. 1992).

Deniz tuzu içeren gargara uygulamasının periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan diğerk materyaller kadar etkin olduğunu ortaya koyan bu çalışma, aynı zamanda çalışma grubundaki çocuklardaki DMFT değerlerindeki düşüş ile de çürük önleme mekanizamasında deniz tuzunun etkili olabileceğini gösteren sonuçlara ulaşmıştır. Tez çalışmamızda kullandığımız deniz tuzunun yaklaşık 1,2 gramında 0,01 mg flor eser element olarak bulunmaktadır (The Grain & Salt Society 2014). Tez çalışmamızda kullanılan ve 1 ppm flor içerecek şekilde hazırlanan deniz tuzu çözeltisi bu çalışmada kullanılan deniz tuzu gargarası ile benzer oranlarda flor içermekte olup sadece kullanım prosedürü farklılık göstermektedir. Michel ve ark. haftada 1 gün 2 kez bu solüsyon ile gargara yaptırmış ve haftada 2 gün de çocuklara dişlerini deniz tuzu ile fırçalatarak 7 yıllık bir in vivo çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma süresi boyunca haftanın diğerk günlerinde profilaktik başka bir müdahalede bulunulmamıştır. Çalışmamızda ise 120gr/L'lik (1 ppm flor) deniz tuzu çözeltisi 30 gün boyunca günde 1 kez uygulanmış ve hiçbir materyal uygulanmayan kontrol grubuna göre elde edilen remineralizasyon anlamlı düzeyde etkili bulunmuştur. Michel ve ark.'nın DMFT skorlarında elde ettikleri düşüş bizim çalışmamızdaki ki %Ca/P oranlarının artışıni desteklemektedir.

6. SONUÇ

Teobromin, mine matriks türevleri , kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat, flor ve deniz tuzunun sabit ortodontik tedavi sürecinde insan daimi dişlerinde ortodontik braketlerin çevresindeki remineralizasyon etkinliğinin değerlendirildiği in vitro çalışmamızın sonuçlarına göre;

- Tüm bölgelerde kontrol grubuna göre pH siklusu sonrası teobromin, mine matriks türevi, kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat, flor ve deniz tuzu gruplarındaki ortalama atomik %Ca değerlerinde ve %Ca/P oranlarında braket tabanının orta bölümü hariç diğer tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p < 0,001$).
- Çekilmiş diş örneklerine pH siklusu boyunca remineralizasyon materyallerinin uygulanmasının ardından SEM-EDS elemental analiz yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçlara göre; remineralizasyon materyallerinin uygulandığı deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).
- Diş örneklerinde incelenen bölgelerden elde edilen analiz sonuçlarına göre braket tabanının orta bölgesi hariç tüm bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p > 0,05$).

Bu bilgiler doğrultusunda;

- Teobromin, mine matriks türevleri, kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat, flor ve deniz tuzunun, demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri esnasında ortodontik braketlerin çevresindeki mine dokusuna uygulanmasının remineralizasyonda etkili olduğu görülmüştür.
- Çalışmamızın sonuçlarına göre in vitro koşullarda, teobromin, mine matriks protein türevleri, CPP-ACP, flor ve deniz tuzunun insan sürekli dişlerinde braket sınırında ve çevresindeki minenin demineralizasyona karşı direncini kontrol grubuna göre anlamlı ve eşit şekilde arttırdığı ve remineralizasyon etkinliği açısından aralarında bir fark olmadığı hipotezi kabul edilmiştir.

- Teobromin, mine matriks türevi ve deniz tuzunun; kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat ve flor uygulamalarına benzer bir etkinlik göstermiş olmaları ile bu materyallerin kullanımının sabit ortodontik tedavi esnasında oluşabilecek BNL'nin engellenmesi veya remineralizasyonun sağlanmasında önemli alternatif uygulama yöntemleri olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.
- Gelecekte bu materyallerin etkinliklerinin klinik olarak doğrulandığı, prospektif randomize kontrollü ortodonti çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

Addy, M., Mostafa, P. (1988). Dentin hypersensitivity. I. Effects produced by the uptake in vitro of metal ions, fluoride and formaldehyde onto dentine. *Journal of Oral Rehabilitation*, 15, 575- 585.

Aimutis, W.R. (2004). Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *The Journal of Nutrition*, 134(4), 989-995.

Akın, M., Tezcan, M., İleri, Z., Başçiftci, F.A. (2013). Incidence of white spot lesion during fixed orthodontic treatment. *Turkish J Orthod*, 26, 98–102.

Akıncı T. (1987). Florun genel yolla alınımı. *M.Ü. Diş Hek Fak Derg*, 13, 66-73.

Alexander, S.A., Ripa, L.W. (2000). Effects of self-applied topical fluoride preparations in orthodontic patients. *The Angle Orthodontist*, 70, 424-430.

Altenburger, M.J., Bernhard, J., Schicha, T.D., Wrbas, K.T., Hellwig, E. (2010). Comparison of in vitro fluoride uptake from whitening toothpastes and a conventional toothpaste in demineralised enamel. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 120(2), 104-113.

Alvarez, A.N., Burgess, J.O., Chan, D.C.N. (1994). Short term fluoride release of six glass ionomers-recharged, coated and abraded. *Journal of Dental Research*, 73, 134.

Amaechi, B.T., van Loveren, C. (2013). Fluorides and Non-Fluoride Remineralization Systems. *Toothpastes*, 23, 15-26.

Amaechi, B.T., Porteous, N., Ramalingam, K., Mensinkai, P.K., Ccahuana Vasquez, R.A., Sadeghpour, A., Nakamoto, T. (2013). Remineralization of Artificial Enamel Lesions by Theobromine. *Caries Research*, 47, 399-405.

Anderson, M. (2002). Risk Assessment and Epidemiology of Dental Caries: Review of the Literature. *Pediatric Dentistry*, 24, 377-385.

Anderson, A.M, Kao, E., Gladwin, M., Benli, O., Ngan, P. (2002). The effects of argon laser irradiation on enamel decalcification: An in vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122, 251-9.

Anderson, K. (2013). Theobromine for tooth decay prevention. (20.08.2016), Cosmetics and Toiletries: <http://www.cosmeticsandtoiletries.com>

Angmar-Mansson, B., Al-khateebjTraneus, J. (1998). Caries diagnosis. *Journal of Dental Education*, 62, 771-9.

Anttila, A. (1987). Trace-element content in the enamel surface and in the whole enamel of deciduous incisors by proton-induced X-ray emission of children from rural and urban Finnish areas. *Archives of Oral Biology*, 32, 713-717.

- Aras, S., Sütlaş, E. (2011). Başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde florid ilave edilmiş kazein fosfopeptit amorfoz kalsiyum fosfat (CPP-ACPF) ile floridli sütün etkinliğinin Araştırılması. Bilimsel Arastırma Projeleri, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Ardu, S., Castioni, N.V., Benbachir, N., Krejci, I. (2007). Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions. *Quintessence International*, 38(8), 633-636.
- Arends, J., Christoffersen, J. (1986). The nature of early caries lesions in enamel. *Journal of Dental Research*, 65, 2-11.
- Arends, J., Christofferson, J. (1990). Nature and role of loosely bound flouride in dental caries. *Journal of Dental Research*, 69, 601-605.
- Arends, J., Christofferson, J., Christofferson, M.R., Ogaard, B., Dijkman, A.G., Jongebloed, W.L. (1992). Rate and mechanism of enamel demineralization in situ. *Caries Research*, 26, 18-21.
- Arends, J., ten Bosch, J.J. (1992). Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of Dental Research*, 71, 924-928.
- Arhun, N., Arman, A. (2007). Effects of Orthodontic Mechanics on Tooth Enamel: A Review. *Seminars in Orthodontics*, 13, 281-291.
- Arnold, W.H., Cerman, M., Neuhaus, K., Gaengler, P. (2003). Volumetric assessment and quantitative element analysis of the effect of fluoridated milk on enamel demineralization. *Archives of Oral Biology*, 48, 467-473.
- Arnold, W.H., Dorow, A., Langenhorst, S., Gintner, Z., Banoczy, J., Gaengler, P. (2006). Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization. *BMC Oral Health*, 6, 8.
- Arnold, W.H., Haase, A., Hacklaender, J., Gintner, Z., Banoczy, J., Gaengler, P. (2007). Effect of pH of amine fluoride containing toothpastes on enamel remineralization in vitro. *BMC Oral Health*, 7, 14.
- Arnold, W.H., Gaengler, P. (2007). Quantitative analysis of the calcium and phosphorus content of developing and permanent human teeth. *Anatomischer Anzeiger*, 189(2), 183-190.
- Arnold, W.H., Cerman, M., Neuhaus, K., Gaengler, P. (2003). Volumetric assessment and quantitative element analysis of the effect of fluoridated milk on enamel demineralization. *Archives of Oral Biology*, 48(6), 467-473.
- Artun, J., Brobakken, B.O. (1986). Prevalence of carious white spots after orthodontic treatment with multibonded appliances. *The European Journal of Orthodontics*, 8, 229-234.
- Atalayın, Ç., Kaya, A., Pamir, T. (2009). Farklı Topikal Flor Ajanı Uygulanan Mine Yüzeylerinin SEM ile İncelenmesi ve Mikrosertlik Analizi, *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 33(3), 23-30.

Attar, N., Tam, L.E., McComb, D. (2003). Flow, strength, stiffness and radiopacity of flowable resin composites. *Journal of the Canadian Dental Association*, 69(8), 516-521.

Attin, T., Wegehaupt, F., Gries, D., Wiegand, A. (2007). The potential of deciduous and permanent bovine enamel as substitute for deciduous and permanent human enamel: Erosion-abrasion experiments. *Journal of Dentistry*, 35(10), 773-777.

Attin, T., Hellwig, E. (1996). Salivary fluoride content after toothbrushing with a sodium fluoride and an amine fluoride dentifrice followed by different mouthrinsing procedures. *The Journal of Clinical Dentistry*, 7(1), 6-8.

Axelsson, P. (1999). Other caries-preventive factors. İçinde P. Axelsson (Ed.). *Risk Prediction and Preventive Dentistry*. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc; 77-105.

Avşar, A. (2002). Titanyum tetraflorür solusyonunun yerel florid ajanı olarak kullanımı. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*; 5(2), 111-116.

Azarpazhooh, A., Limeback, H. (2008). Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *The Journal of the American Dental Association*, 139(7), 915-924; 994-995.

Bağlar, S. (2010). Florürlü Gargaralarla Diş Minesinin Reaksiyon Kinetiğine Sıcaklığın Etkisi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Banks, P.A., Richmond, S. (1994). Enamel sealants: a clinical evaluation of their value during fixed appliance therapy. *The European Journal of Orthodontics*, 16, 19-25.

Banks, P.A., Chadwick, S.M., Asher-McDade, C., Wright, J.L. (2000). Fluoride-releasing elastomerics-a prospective controlled clinical trial. *The European Journal of Orthodontics*, 22, 401-407.

Baydaş, B., Kavrut, F. (2005). Ortodontik Tedavi Gören Bireylerde Farklı Ağız Gargaralarının Ağız Sağlığına Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 15, 12-21.

Bayne, S.C., Thomson, J.Y., Taylor, D.F. (2002). Dental Materials. Eds.: Roberson M.T., Heymann H.O., Swift J.E. *Operative Dentistry*. (4th ed.), St. Louis: The CV Mosby; 135-228.

Benham, A.W., Campbell, P.M., Buschang, P.H. (2009). Effectiveness of pit and fissure sealants in reducing white spot lesions during orthodontic treatment. A pilot study. *The Angle Orthodontist*, 79, 338-345.

Benson, P.E., Parkin, N., Millett, D.T., Dyer, F.E., Vine, S., Shah, A. (2004). Fluorides for the prevention of white spots on teeth during fixed brace treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD003809.

Benson, P. (2008). Evaluation of White Spot Lesions on Teeth with Orthodontic Brackets. *Seminars in Orthodontics*, 14, 200-208.

Bergner, P. (1997). *The Healing Power of Minerals, Special Nutrients, and Trace Elements*. Rocklin, CA: Pima Publishing.

Berkowitz, B.K.B., Holland, G.R., Moxham, B.J. (2002). Enamel B. K. B. Berkowitz (Ed.). *Oral Anatomy, Histology and Embriology* (3 bs., s. 101-118). Michigan Üniversitesi: Mosby.

Bertl, K., An, N., Bruckmann, C., Dard, M., Andrukhov, O., Matejka, M., Rausch-Fan, X. (2009). Effects of enamel matrix derivative on proliferation/viability, migration and expression of angiogenic factor and adhesion molecules in endothelial cells in vitro. *Journal of Periodontology*, 80(10), 1622-1630.

Binney, A., Addy, M., Newcombe, R.G. (1992). The effect of a number of commercial mouthrinses compared with toothpaste on plaque regrowth. *Journal of Periodontology*, 10, 839-42.

Bishara, S.E., Oonsombat, C., Ajlouni, R., Denehy, G. (2002). The effect of saliva contamination on shear bond strength of orthodontic brackets when using a self-etch primer. *The Angle Orthodontist*, 72, 554-557.

Bishara, S.E., Oonsombat, C., Soliman, M., Warren, J. (2005a). Effects of using a new protective sealant on the bond strength of orthodontic brackets. *The Angle Orthodontist*, 75, 243-246.

Bishara, S.E., Soliman, M., Laffoon, J., Warren, J.J. (2005b). Effect of antimicrobial monomer-containing adhesive on shear bond strength of orthodontic brackets. *The Angle Orthodontist*, 75, 397-399.

Bishara, S.E., Ostby, A.W. (2008). White Spot Lesions: Formation, Prevention, and Treatment. *Seminars in Orthodontics*, 14, 174-182.

Bjerkhagen, H., Sundström, F. (1981). A clinically applicable laser luminescence method for the early detection of dental caries. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 17, 266-268.

Blaurock-Busch, E. (1996). *Mineral and Trace Element Analysis*. Boulder, CO: TMI/MTM Books.

Blinkhorn, A.S., Holloway, P.J., Davies, T.G. (1983). Combined effects of a fluoride dentifrice and mouthrinse on the incidence of dental caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 11, 7-11.

Boersma, J.G., van der Veen, M.H., Lagerweij, M.D., Bokhout, B., Prahl-Andersen, B. (2005). Caries prevalence measured with QLF after treatment with fixed orthodontic appliances: influencing factors. *Caries Research*, 39, 41-47.

Bonar, L.C., Shimizu, M., Roberts, J.E., Griffin, R.G., Glimcher, M.J. (1991). Structural and composition studies on the mineral of newly formed dental enamel: a chemical, x-ray diffraction, and ³¹P and proton nuclear magnetic resonance study, *Journal Bone and Mineral Research*, 11, 1167-1176.

Bosch, J.J., Van der Mei, H.C., Borsboom, P.C.F. (1984). *Optical monitor of in vitro caries. Caries Research*, 18, 540-7.

Boyd, R.L., Chun, Y.S. (1994). Eighteen-month evaluation of the effects of a 0.4% stannous fluoride gel on gingivitis in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 105, 35-41.

Brookes, S.J., Robinson, C., Kirkham, J., Bonass, W.A. (1995). Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Archives of Oral Biology*, 40(1), 1-14.

Browe, J.H. et al. (1961). A nutrition survey of the armed forces of Iran. *The American Journal of the Clinical Nutrition*, 9, 478-514.

Bröchner, A., Christensen, C., Kristensen, B., Tranaeus, S., Karlsson, L., Sonnesen, L., Twetman, S. (2011). Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide -stabilised amorphous calcium phosphate. *Clinical Oral Investigations*, 15(3), 369-373.

Buzalaf, M.A., Hannas, A.R., Magalhaes, A.C., Rios, D., Honorio, H.M., Delbem, A.C. (2010). pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*, 18(4), 316-334.

Cao, D.S., Hollis, R.A., Hicken, C.B., Christensen, R.P. (1994). Fluoride release from glass ionomers, glass ionomer/resins and composites. *Journal of Dental Research*, 73, 184.

Chadwick, B.L., Roy, J., Knox, J., Treasure, E.T. (2005). The effect of topical fluorides on decalcification in patients with fixed orthodontic appliances: a systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 128, 601-606.

Chen, Y., Zhou, Y., Li, S.J., Fang, P., Wei, Y., Tang, J.W. (2013). Effect of the complex of casein phosphopeptide and amorphous calcium phosphate on reducing enamel demineralization and promoting remineralization. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 48(1), 32-36.

Chitnis, D., Dunn, W.J., Gonzales, D.A. (2006). Comparison of in-vitro bond strengths between resin-modified glass ionomer, polyacid-modified composite resin, and giomer adhesive systems. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129, 330.e311-330.e316.

Christopher Dean, M. (2006). Tooth microstructure tracks the pace of human life-history evolution. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273(1603), 2799-2808.

Chow, L.C., Vogel, G.L. (2001). Enhancing Remineralization. *Operative Dentistry*, 6, 27-38.

Clark, T.J. (2010). The efficacy of Pro Seal, Select Defense, Ortho Coat and Biscover LV resin sealants on the prevention of enamel demineralization and white spot lesion formation. Master Thesis, University of IOWA, Iowa.

Clarkson, B.H., Feagin, F.F., McCurdy, S.P., Sheetz, J.H., Speirs, R. (1991). Effects of phosphoprotein moieties on the remineralization of human root caries. *Caries Research*, 25(3), 166-173.

Clarkson, J.J., McLoughlin, J. (2000). Role of fluoride in oral health promotion. *International Dental Journal*, 50(3), 119-128.

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

Cochrane, N., Shen, P., Yuan, Y., Reynolds, E.C. (2014). Ion release from calcium and fluoride containing dental varnishes. *Australian Dental Association*, 59(1), 100-105.

Comar, L.P., Souza, B.M., Gracindo, L.F., Buzalaf, M.A., Magalhaes, A.C. (2013). Impact of experimental nano-HAP pastes on bovine enamel and dentin submitted to a pH cycling model. *Brazilian Dental Journal*, 24(3), 273-278.

Condo, S.G., Devizio, W., Volpe, A.R. (1999). Gingiva, teeth and sea salt. *American Journal of Dentistry*, 12(1), 4-8.

Correns, C.W. (1956). The geochemistry of the halogens. *Physics and Chemistry of the Earth*, 1, 221.

Craabb, H.S. (1976). The porous outer enamel of unerupted human premolars. *Caries Research*, 10, 1-7.

Cross, K.J., Hug, N.L., Palamara, J.E., Perich, J.W., Reynolds, E.C. (2005). Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(15), 15362-15369.

Cruz, R., Ogaard, B., Rolla, G. (1992). Acquisition of alkali-soluble fluoride by enamel through treatment with NaF-containing toothpastes in vitro. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 100(2), 81-87.

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

Curzon, M.E.J. (1986). Integration of methods for determining the cariogenic potential of foods: Is it possible with present Technologies. *Journal of Dental Research*, 65, 1520-1524.

Çehreli, Z.C., Yazıcı, R., Garcia-Godoy, F. (2000). Effect of 1,23 percent APF gel on fluoridereleasing restorative materials. *Journal of Dentistry for Children*, 65(5), 330-337.

Çelik, E.U., Yazkan, B., Katırcı, G. (2011). Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 21(1), 48-56.

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

Dahl, L.K. (1960). Salt, fat and hypertension: thr Japanese experience. *Nutrition Reviews*, 18, 97-99.

Damato, F.A., Strang, R., Stephen, K.W. (1990). Effect of fluoride concentration on remineralization of carious enamel: an in vitro pH-cycling study. *Caries Research*, 24, 174-180.

Davies, B.E., Anderson, R.J. (1987). The epidemiology of dental caries in relation to environmental trace elements. *Experientia*, 43(1), 87-92.

Davis, E.L., Joynt, R.B., Wiczowski, G., Laura, J.C. (1989). Bond durability between dentinal bonding agents and tooth structure. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 62, 253-256.

Dawes, C., Macpherson, L.M. (1992). Effects of nine different chewing gums and lozenges on salivary flow rate and pH. *Caries Research*, 26, 176-182.

De Groot, J.F., Boggren, J.M., Driessens, F.C. (1986). Some aspects of artificial caries lesion formation of human dental enamel in vitro. *Journal de Biologie Buccale*, 14, 125-131.

Demito, C.F., Vivaldi-Rodrigues, G., Ramos, A.L., Bowman, S.J. (2004). The efficacy of a fluoride varnish in reducing enamel demineralization adjacent to orthodontic brackets: an in-vitro study. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 7, 205-210.

Demito, C.F., Rodrigues, G.V., Ramos A.L., Bowman, S.J. (2011). Efficacy of a Fluoride Varnish in Preventing White-Spot Lesions as Measured with Laser Fluorescence. *Journal of Clinical Orthodontics*, 45(1), 25-29.

Deniz, C., Karabulut, C., Karabulut, B., Solak, H. (2010). Bakteriyolojik Teknikler ile Minede Yapay Çürük Oluşturma Yöntemleri. *SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2(2), 127-136.

De Queiroz, V.S., Nouer, P.R., Tabchoury, C.P., Lima-Arsati, Y.B., Nouer, D.F. (2015). In vivo evaluation of fluoride dentifrice and diet control on the demineralization/remineralization process using laser readouts at the margin of the orthodontic bracket/enamel interface. *American Journal of Dentistry*, 28(1), 23-27.

Derks, A., Katsaros, C., Frencken, J.E., van't Hof, M.A., Kuijpers-Jagtman, A.M. (2004). Caries-inhibiting effect of preventive measures during orthodontic treatment with fixed appliances. A systematic review. *Caries Research*, 38, 413-420.

Derks, A., Kuijpers-Jagtman, A. M., Frencken, J. E., Van't Hof, M. A., Katsaros, C. (2007). Caries preventive measures used in orthodontic practices: an evidence-based

decision. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 132, 165-170.

Dirks, O.B. (1966). Posteruptive changes in dental enamel. *Journal of Dental Research*, 45, 503-511.

Driessens, F.C., Heyligers, H., Woltgens, J.H., Verbeeck, R.M. (1982). X-ray diffraction of enamel from human premolars several years after eruption. *Journal de biologie buccale*, 10, 199-206.

Duggal, M.S., Curson, M.E.J. (2003). *Encyclopedia of Food Sciences, Food Technology and Nutrition* (2nd ed.). London: Academic Press Limited.

Duggal, M.S., Nikolopoulou, A., Tahmassebi, J.F. (2012). The additional effect of ozone in combination with adjunct remineralisation products on inhibition of demineralisation of the dental hard tissues in situ. *Journal of Dentistry*, 40(11), 934-940.

Dunay, L.F., Zinner, D.D., Jablon, J.M. (1972). Epidemiologic studies of caries-free and caries-active students: II. Diet, dental plaque, and oral hygiene. *Journal of Dental Research*, 51, 727-733.

Eggerath, J., Kremniczky, T., Gaengler, P., Arnold, W.H. (2011). EDX ElementAnalysis of the In Vitro Effect of Fluoride Oral Hygiene Tablets on Artificial Caries Lesion Formation and Remineralization in Human Enamel. *The Open Dentistry Journal*, 5, 84-89.

Eissaa, O.E., El-Shourbagy, E.M., Ghobashy, S.A. (2013). In vivo effect of a fluoride releasing adhesive on inhibition of enamel demineralization a round orthodontic brackets. *Tanta Dental Journal*, 10(2), 86-96.

Elaut, J., Wehrbein, H. (2004). The effects of argon laser curing of a resin adhesive on bracket retention and enamel decalcification: a prospective clinical trial. *European Journal of Orthodontics*, 26, 553-560.

Ellwood, R., Fejerskov, O. (2003). Clinical use of fluoride. In: Fejerskov O, Kidd EAM. *Dental Caries, The Disease and Its Clinical Management*. London: Blackwell Munksgaard.

Ericsson, Y. (1962). Effect of chloride ions on the fluoride uptake by dental enamel. *Acta Odontologica Scandinavica*, 20, 379-392.

Ersöz, E., Aytaç, F., Yılmaz, F., Yücel, A.Ç., (2009). Çürük teşhisinde kullanılan lazer floresan cihazını ölçüm değerleri üzerine profilaksi patlarının etkilerinin in vitro olarak karşılaştırılması, *A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 37(2), 61-66.

Everett, E.T. (2011). Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *Journal of Dental Research*, 90(5), 552-560.

Fallon, S. (1999). *Nourishing Traditions*. Washington D.C: New Trends Publishing.

- Farooq, I., Tylkowski, M., Muller, S., Janicki, T., Brauer, D.S., Hill, R.G. (2013). Influence of sodium content on the properties of bioactive glasses for use in air abrasion. *Journal of Biomedical Materials Research*, 8(6), 1-23.
- Featherstone, J.D., Shariati, M., Brugler, S., Fu, J., White, D.J. (1988). Effect of an anticalculus dentifrice on lesion progression under pH cycling conditions in vitro. *Caries Research*, 22, 337-341.
- Featherstone, J.D. (1996). Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. *Dental Materials*, 12(3), 194-197.
- Featherstone, J.D. (1999). Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 27(1), 31-40.
- Featherstone, J.D. (2000). The science and practice of caries prevention. *The Journal of the American Dental Association*, 131(7), 887-899.
- Featherstone, J.D. (2004) The continuum of dental caries-evidence for a dynamic disease process. *Journal of Dental Research*, 83, 39-42.
- Featherstone J.D. (2008). Dental caries: a dynamic process. *Australian Dental Journal*, 53(3), 286-291.
- Featherstone, J.D., Domejean, S. (2012). The role of remineralizing and anticaries agents in caries management. *Advances in Dental Research*, 24(2), 28-31.
- Fejerskov, O., Manji, F., Baelum, V. (1990). The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. *Journal of Dental Research*, 69, 692-700; 721.
- Fejerskov, O., Thylstrup, A. (1994). Chapter 6; Clinical and Pathological Features of Dental Caries In: Fejerskov O, Thylstrup A. *Textbook Of Clinical Cariology, Second Edition*. Munksgaard; 111-157.
- Fejerskov, O., Ekstrand, J., Burt, B.A. (1996). *Fluoride in Dentistry (2nd ed.)*. Munksgaard, Copenhagen: Boisen Print.
- Fejerskov, O., Nyvad, B., Kidd, E.A.M. (2003). Chapter 5; *Clinical and Histological Manifestations of Dental Caries* In: Dental caries the disease and its clinical management: Blackwell & Munksgaard, p: 71-97.
- Fejerskov O, Edwig K. (2003). *Dental Caries, The Disease and its Clinical Management*, Wiley-Blackwell Publishing.
- Ferrazzano, G.F, Amato, I., Ingenito, A., De Natale, A., Pollio A. (2009). Anticariogenic effects of polyphenols from plant stimulant beverages (cocoa, coffee, tea). *Fitoterapia* 80(5), 255-262.
- Ferreira Zandona, A.G., Analoui, M., Schemehorn, B.R., Eckert, G.J., Stookey, G.K. (1998). Laser fluorescence detector of demineralization in artificial occlusal fissures. *Caries Research*, 32, 31-40.

- Forsberg, C.M., Brattström, V., Malmberg, E., Nord, C.E. (1991). Ligature wires and elastomeric rings: two methods of ligation and their association with microbial colonization of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli*. *European Journal of Orthodontics*, 13, 416–420.
- Forssten, S.D., Bjorklund, M., Ouwehand, A.C. (2010). *Streptococcus mutans*, caries and simulation models. *Nutrients*. 2(3), 290-298.
- Frazier, M.C., Southard, T.E., Doster, P.M. (1996). Prevention of enamel demineralization during orthodontic treatment: an in vitro study using pit and fissure sealants. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 110, 459-465.
- Fritz, U.B., Diedrich, P., Finger, W.J. 2001. Self-etching primers-an alternative to the conventional acid etch technique, *Journal of Orofacial Orthopedics*, 62, 238-245.
- Frostell, G., Keyes, P.H., Larson, R.H. (1967). Effect of various sugars and sugar substitutes on dental caries in hamsters and rats. *Journal of Nutrition*, 93, 65-76.
- Geiger, A.M., Gorelick, L., Gwinnett, A.J., Griswold, P.G. (1988). The effect of a fluoride program on white spot formation during orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93, 29-37.
- Geiger, A.M., Gorelick, L., Gwinnett, A.J., Benson, B.J. (1992). Reducing white spot lesions in orthodontic populations with fluoride rinsing. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 101, 403-407.
- Gelhard, T.B. (2007). Dissertations 25 years after date. 15. Remineralization of human enamel. *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde*, 114(5), 222-7.
- Gillgrass, T.J., Creanor, S.L., Foye, R.H., Millett, D.T. (2001). Varnish or polymeric coating for the prevention of demineralization? An ex vivo study. *Journal of Orthodontics*, 28, 291-295.
- Gilmour, A.S., Edmunds, D.H., Newcombe, R.G., Clark, M.F. (1993). An invitro study into the effect of a bacterial artificial caries system on the enameadjacent to composite and amalgam restorations. *Caries Research*, 27(3), 169-175.
- Guilio, A.B., Matteo, Z., Serena, I.P., Silvia, M., Luigi, C. (2009). In vitro evaluation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) effect on stripped enamel surfaces. A SEM investigation. *Journal of Dentistry*, 37(3), 228-232.
- Goldstein, J. (2003). *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis*. Pennsylvania: Academic Press.
- Gonzalez-Cabezas, C., Fontana, M., Dunipace, A.J., Li, Y., Fischer, G.M., Proskin, H.M., Stookey GK. (1998). Measurement of enamel remineralization using microradiography and confocal microscopy. A correlational study. *Caries Research*, 32(5), 385-392.

- Gorelick, L., Geiger, A.M., Gwinnett, A.J. (1982). Incidence of white spot formation after bonding and banding. *American Journal of Orthodontics and and Dentofacial Orthopedics*, 81, 93-98.
- Goswami, M., Saha, S., Chaitra, T.R. (2012). Latest developments in nonfluoridated remineralizing technologies. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 30(1), 2-6.
- Green, R.M., Hartles, R.L. (1969). The effects of diets containing different mono- and disaccharides on the incidence of dental caries in the albino rat. *Archives of Oral Biology*, 14, 235-241.
- Greene, W.M., Newbrun, E. (1986). A theoretical study of in vivo lesion repair using a controlled-release device. *Journal of Dental Research*, 65(9), 1169-1172.
- Grenby, T.H., Mistry, M. (1995). Precise control of the frequency and amount of food provided for small laboratory animals by a new electric metering technique, used to elevate the cariogenic potential of chocolate. *Caries Research*, 29, 418-423.
- Guggenheim, B. (1970). Extracellular polysaccharides and microbial plaque. *International Dental Journal*, 20, 657-678.
- Gustaffson, B.E., Quensel, C.E., Lake, L.S., Lundqvist, C., Grahnen, H., Bonow, B.E., Krasse, B. (1954). The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontologia Scandinavia*, 11, 232-264.
- Güçüz Doğan, Gökalp, S., (2008). Türkiye’de Diş Çürüğü Durumu ve Tedavi Gereksinimi, 2004, *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 32(2), 45-57.
- Güzey, A. (2009). Ortodontik braketlerin yapıştırılmasında kullanılan farklı adeziv sistemlerin mine dokusu üzerindeki etkilerinin in vitro olarak incelenmesi. Doktora Tezi. Başkent Üniversitesi. Ankara.
- Gwinnett, A.J., Ceen, F. (1979). Plaque distribution on bonded brackets. *American Journal of Orthodontics and and Dentofacial Orthopedics*, 75, 667-677.
- Hadjimarkos, D.M. (1962). Sea salt and dental caries. *Nature*, 195, 392.
- Hadjimarkos, D.M. (1972). Fluoride content of sea salt in dental caries prevention. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 25(2), 123-124.
- Hamba, H., Nikaido, T., Inoue, G., Sadr, A., Tagami, J. (2011). Effects of CPP-ACP with sodium fluoride on inhibition of bovine enamel demineralization: a quantitative assessment using micro-computed tomography. *Journal of Dentistry*, 39(6), 405-413.
- Hammarstrom, L. (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9-2), 658-668.
- Hara, A.T., Lussi, A., Zero, D.T. (2006). Biological factors. *Monographs in Oral Science*, 20, 88-99.

Hattab, F.N., El-mowafy, O.M., Salem, N.S., El-Badrawy, W.A.G. (1991). An in vivo study on the release of fluoride from glass-ionomer cement. *Quintessence International*, 22(3), 221-224.

Hayat, M.A. (1978). *Principles and Techniques of Scanning Electron Microscopy*. New York: Litton Educational Publishing.

Hegde, M.N., Moany, A. (2012). Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: A quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*, 15(1), 61-67.

Heijl, L. (1997). Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9-2), 693-696.

Heijl, L., Heden, G., Svardstrom, G., Ostgren, A. (1997). Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9-2), 705-714.

Hellwig, E., Lussi, A. (2001). What is the Optimum Fluoride Concentration Needed for the Remineralization Process? *Caries Research*, 35(1), 57-59.

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

Herkströter, F.M., Witjes, M., Ruben, J., Arends, J. (1989). Time dependency of microhardness indentations in human and bovine dentine compared with human enamel. *Caries Research*, 23, 342-341.

Hick, M.J. (1981). The use of polarizing microscope in the study of sound carious dental enamel. (Ph.D. Comprehensive Exam), Iowa City, Iowa: University of IOWA.

Hicks, M.J., Greer, R.O. Jr, Flaitz, C.M. (1985). Delayed eruption of maxillary permanent first and second molars due to an ectopically positioned maxillary third molar. *Pediatric Dentistry*, 7(1), 53-56.

Hicks, M.J., Barr, E.S., Flaitz, C.M. (1986). Formocresol pulpotomies in primary molars: a radiographic study in a pediatric dentistry practice. *The Journal of Pedodontics*, 10(4), 331-339.

Hicks, M.J., Flaitz, C.M., Westerman, G.H., Blankenau, R.J., Powell, G.L., Berg, J.H. (1995). Enamel caries initiation and progression following low fluence (energy) argon laser and fluoride treatment. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 20(1), 9-13.

Hicks, M.J., Flaitz, C.M., Garcia-Godoy, F. (2000). Fluoride-releasing sealant and caries-like enamel lesion formation in vitro. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 24, 215-219.

Hicks, J., Garcia-Godoy, F., Flaitz, C. (2004a). Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *Journal Clinical Pediatric Dentistry*, 28, 119-124.

Hicks, J., Godoy, F.G., Flaitz, C. (2004b). Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(3), 203-214.

Hicks, J., Flaitz, C., (2007). Role of remineralizing fluid in in vitro enamel caries formation and progression. *Quintessence International*, 38(4), 313-319

Hirata, E., Danelon, M., Freire, I.R., Delbem, A.C. (2013). In vitro enamel remineralization by low-fluoride toothpaste with calcium citrate and sodium trimetaphosphate. *Brazilian Dental Journal*, 24(3), 253-257.

Horowitz, H.S. (1990). The future of water fluoridation and other systemic fluorides. *Journal of Dental Research*, 69, 760-764.

Hosoya, Y., Matsuzaka, K., Inoue, T., Marshall, G.W. (2004). Influence of tooth-polishing pastes and sealants on DIAGNOdent values. *Quintessence International*, 35, 605-611.

Hu, W., Featherstone, J.D.B. (2005). Prevention of enamel demineralization: An in-vitro study using light-cured filled sealant. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 128, 592-600.

Huang, T.T.Y., Jones, A.S., He, L.H., Darendeliler, M.A., Swain, M.V. (2007). Characterisation of enamel white spot lesions using X-ray microtomography. *Journal of Dentistry*, 35(9), 737-743.

Huang, S., Gao, S., Cheng, L., Yu, H. (2010). Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *Journal of Dentistry*, 38(10), 811-819.

Huang, Y., Duan, Y., Qian, Y., Huang, R., Yang, Z., Li, Y., Zhou, Z. (2013). Remineralization efficacy of a toothpaste containing 8% arginine and calcium carbonate on enamel surface. *American Journal of Dentistry*, 26(5), 291-297.

Ieong, C.C., Zhou, X.D., Li, J.Y., Li, W., Zhang, L.L. (2011). Possibilities and potential roles of the functional peptides based on enamel matrix proteins in promoting the remineralization of initial enamel caries. *Medical Hypotheses*, 76(3), 391-394.

Iijima, Y., Takagi, O., Ruben, J., Arends, J. (1999). In vitro remineralization of in vivo and in vitro formed enamel lesions. *Caries Research*, 33(3), 206-213.

Iijima, Y., Takagi, O. (2000). In situ acid resistance of in vivo formed white spot lesions. *Caries Research*, 34(5), 388-394.

Iijima, Y., Cai, F., Shen, P., Walker, G., Reynolds, C., Reynolds, E.C. (2004). Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum

containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Caries Research*, 38(6), 551-556.

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

Ismail, A.I., Bandekar, R.R. (1999). Fluoride supplements and fluorosis: a meta-analysis. *Community Dentistry Oral Epidemiology*, 27(1), 48-56.

Isokangas, P., Alanen, P., Tiesko, J., Makinen, K.K. (1984). Xylitol chewing gum in caries prevention: a field study in children. *The Journal of the American Dental Association*, 117, 315- 320.

Itthagarun, A., Thaveesanhpanich, P., King, N.M., Tay, F.R., Wefel, J.S. (2007). Effects of different amounts of a low fluoride toothpaste on primary enamel lesion progression: a preliminary study using in vitro pH-cycling system. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 8(1), 69-73.

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

Jensen, B. (1997). *Come Alive! Total Health through an Understanding of Minerals, Trace Elements & Electrolytes*. Escondido, CA: Jensen.

Jo, S.Y., Chong, H.J., Lee, E.H., Chang, N.Y., Chae, J.M., Cho, J.H., Kim, S.C., Kang, K.H. (2014). Effects of various toothpastes on remineralization of white spot lesions. *The Korean Journal of Orthodontics*, 44(3), 113-118.

Joseph, V.P., Rossouw, P.E., Basson, N.J. (1994). Some "sealants" seal--A scanning electron microscopy (SEM) investigation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 105, 362-368.

Karabekiroğlu, S., Yılmaz, M.E., İleri, Z., (2015). Ünlü, N. Sabit ortodontik tedavide beyaz nokta lezyonları ve güncel önleme yöntemleri-Derleme, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, *The Journal of Dental Faculty of Atatürk University*, 11, 88-96.

Kargül, B., Özcan, M, Peker, S., Nakamoto, T., Simmons, W.B., Falster, A.U. (2012). Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health ve Preventive Dentistry*, 10, 275-282.

Keçik, D., Çehreli, S.B., Şar, Ç., Ünver, B. (2008). Effect of acidulated phosphate fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate application on shear bond strength of orthodontic brackets. *The Angle Orthodontist*, 78, 129-133.

Keleş, K. (2010). Mine yüzeyindeki beyaz lezyonların "CPP-ACP" ile remineralizasyonu sonrası braket bağlanma dayanımlarının incelenmesi: in vitro çalışma. Çukurova Üniversitesi, Doktora tezi, Adana.

Keskin, G. (2014). Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat ve amelogeninin mine remineralizasyonuna etkisi. İnönü Üniversitesi, Doktora Tezi, Malatya.

Kirkham, J., Robinson, C., Strong, M., Shore, R.C. (1994). Effects of frequency and duration of acid exposure on demineralization/remineralization behaviour of human enamel in vitro. *Caries Research*, 28, 9-13.

Kleinberg, I. The role of dental plaque in caries and inflammatory periodontal disease. *Journal of the Canadian Dental Association*, 1974, 40; 56-66.

Koch, G., Fejerskov, O., Tyylstrup, A., (1994). *Fluoride in caries treatment clinical implications (2nd ed.)*. Copenhagen: Munsgaard.

Koulourides, T., Bodden, R., Keller, S. (1976). Cariogenicity of nine sugars tested with an intraoral device in man. *Caries Research*, 10(6), 427-441.

Koray, F. (1981). *Diş Çürükleri*. İstanbul: Altın Matbaacılık.

Korbmacher, H.M., Huck, L., Kahl-Nieke, B. (2006). Fluoride-releasing adhesive and antimicrobial self-etching primer effects on shear bond strength of orthodontic brackets. *The Angle Orthodontist*, 76, 845-850.

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

Kotsanos, N., Darling, A.I., Levers, B.G., Tyler, J.E. (1989). Simulation of natural enamel caries in vitro with methylcellulose acid gels: effect of addition of calcium and phosphate ions. *Journal de biologie buccale*, 17(3), 159-65.

Kotsanos, N., Darling, A.I. (1991). Influence of post-eruptive age of enamel on its susceptibility to artificial caries. *Caries Research*, 25, 241-250.

Kudrjaeva, J.E. (2004). Influence of fissures sealing on enamel ionic exchange. Materials of interregional scientific conference for young scientists: new technologies in biology and medicine. Voronezh: Pressinform.

Kunin, A.A. (2008). The role of morphological and chemical studies of hard dental tissues in the formation of theoretical assumptions of caries prevention. *Journal of Theoretical Medicine and Bioethics*, 6(1), 72-75.

Kunin A.A., Evdokimova, A.Y., Moiseeva, N.S. (2015). Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *The EPMA Journal*, 6(1), 2-11.

Kutsch, V.K., Chaiyabutr, Y., Milicich, G. (2013). Reconsidering remineralization strategies to include nanoparticle hydroxyapatite. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 34(3), 170-176; 177.

Küçükşen, Ç., Sönmez, H. (2008). Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(3), 43-53.

- Lamb, W.J., Corpron, R.E., More, F.G., Beltran, E.D., Strachan, D.S., Kowalsky, C.J. (1993). In situ remineralization of subsurface enamel lesion after the use of a fluoride chewing gum. *Caries Research*, 27(2), 111-116.
- Larsen, M.J., Jensen, S.J. (1994). Experiments on the initiation of calcium fluoride formation with reference to the solubility of dental enamel and brushite. *Archives of Oral Biology*, 39(1), 23-27.
- Larsen, M.J., Pearce, E.I. (2003). Saturation of human saliva with respect to calcium salts. *Archives of Oral Biology*, 48, 17-322.
- Legeros, R.Z. (1999). Calcium phosphates in demineralization/remineralization processes. *The Journal of Clinical Dentistry*, 10, 65-73.
- Liu, Y., Hsu, C.Y., Teo, C.M., Teoh, S.H. (2013). Subablative Er:YAG laser effect on enamel demineralization. *Caries Research*, 47(1), 63-68.
- Lussi, A., Imwinkelried, S., Pitts, N., Longbottom, C., Reich, E. (1999). Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Research*, 33, 261-266.
- Lussi, A., Hibst, R., Paulus, R. (2004). DIAGNOdent: An optical method for caries detection. *Journal of Dental Research*, 35, 80-83.
- Lussi, A., Hellwig, E., Klimek, J. (2012). Fluorides - mode of action and recommendations for use. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 122(11), 1030-1042.
- Lusvardi, G., Menabue, L., Saladini, M. et al. (1995). Effect of pH and anions on hydroxyapatite-Cu⁺² solid-liquid interactions. *Journal of Materials Chemistry*, 5, 493-497.
- Lyngstadaas, S.P., Wohlfahrt, J.C., Brookes, S.J., Paine, M.L., Snead, M.L., Reseland, J.E. (2009). Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 12(3), 243-253.
- Mahoney, E.K., Rohanizadeh, R., Ismail, F.S., Kilpatrick, N.M., Swain, M.V. (2004). Mechanical properties and microstructure of hypomineralised enamel of permanent teeth. *Biomaterials*, 25(20), 5091-5100.
- Margolis, H.C., Zhang, Y.P., Lee, C.Y., Kent, R.L Jr, Moreno, E.C. (1999). Kinetics of enamel demineralization in vitro. *Journal of Dental Research*, 78, 1326-1335.
- Margolis, H.C., Beniash, E., Fowler, C.E. (2006). Role of macromolecular assembly of enamel matrix proteins in enamel formation. *Journal of Dental Research*, 85(9), 775-793.
- Makinen, K.K. (1972). The role of sucrose and other sugars in the development of dental caries, a review. *International Dental Journal*, 22, 363-386.

- Makinen, K.K., Bennett, C.A., Hujoel, P.P., Isotupa, K.P., Pape, H.R., Makinen, P.L. (1995). Xylitol chewing gums and caries rates: a 40-month cohort study. *Journal of Dental Research*, 74, 1904-1913.
- Marinho, V.C., Higgins, J.P., Logan, S., Sheiham, A. (2002). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD002279.
- Marinho, V.C., Higgins, J.P., Logan, S., Sheiham, A. (2003). Topical fluorides (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD002782.
- Mathewson, R.J. (1982). Fundamentals of Dentistry for Children. Chapter:7. Clinical applications of Fluorides. Quintessence Publishing Company.
- Matissek, R. (1997). Evaluation of xanthine derivatives in chocolate - nutritional and chemical aspects. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung. A*, 205, 175-184.
- Mellberg, J.R., Ripa, L.W. (1983). *Fluoride in Preventive Dentistry. Theory and Clinical Applications*. Chicago: Quintessence Publishing Co.
- Mellberg, J. R., Chomicki, W. G., Mallon, D. E., Castrovince, L. A. (1985). Remineralization in vivo of artificial caries lesions by a monofluorophosphate dentifrice. *Caries Research*, 19, 126-135.
- Meng, C.L., Wang, W.N., Yeh, I.S. (1997). Fluoridated etching on orthodontic bonding. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 112(3), 259-262.
- Mensinkai, P.K., Ccahuana-Vasquez, R.A., Chedjieu, I., Amaechi, B.T., Mackey, A.C., Walker, T.J., Blanken, D.D., Karlinsey, R.L. (2012). In situ remineralization of white-spot enamel lesions by 500 and 1,100 ppm F dentifrices. *Clinical Oral Investigations*, 16(4), 1007-1014.
- Michel, J.F., Michel, M.G., Nadan, J., Nowzari, H. (2013). The Street Children of Manila are Affected by Early-in-life Periodontal Infection: Descriptions a Treatment Modality: Sea salt. *The Journal of the Israel Dental Association*, 30(1), 1-8.
- Mitchell, L. (1992). An investigation into the effect of a fluoridereleasing adhesive on the prevalence of enamel surface changes associated with directly bonded orthodontic attachments. *British Journal of Orthodontics*, 19, 207-214.
- Mizrahi, E. (1982). Enamel deminaralization following orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 82, 62-67.
- Morgan, M.V., Adams, G.G., Bailey, D.L., Tsao, C.E., Fischman, S.L., Reynolds, E.C. (2008). The anticariogenic effect of sugar-free gum containing CPP-ACP nanocomplexes on approximal caries determined using digital bitewing radiography. *Caries Research*, 42(3), 171-184.

Moura, J.S., Rodrigues, L.K., Del Bel Cury, A.A., Lima, E.M., Garcia, R.M. (2004). Influence of storage solution on enamel demineralization submitted to pH cycling. *Journal of Applied Oral Science*, 12(3), 205-208.

Moura, M.S., de Melo Simplício, A.H., Cury, J.A. (2006). In-vivo effects of fluoridated antiplaque dentifrice and bonding material on enamel demineralization adjacent to orthodontic appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130, 357-363.

Murphy, T.C., Willmot, D.R., Rodd, H.D. (2007). Management of postorthodontic demineralized white lesions with microabrasion: a quantitative assessment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131, 27-33.

Naumova, E.A., Niemann, N., Aretz, L., Arnold, W.H. (2012). Effects of different amine fluoride concentrations on enamel remineralization. *Journal of Dentistry*, 40(9), 750-755.

Nelson, D.G., Jongebloed, W.L., Arends, J. (1983). Morphology of enamel surfaces treated with topical fluoride agents: SEM considerations. *Journal of Dental Research*, 62(12), 1201-1208.

Newbrun, E. (1983). *Cariology*. (2nd ed.). Baltimore, London: Williams and Wilkins.

Newbrun E. (1989). Effectiveness of water fluoridation. *Journal of Public Health Dentistry*, 49, 279-289.

Nie, L., Li, X., Hu, D.Y. (2007). Effect of ozone on the remineralization of enamel in vitro. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 42(2), 102-105.

Niedzielska, K., Struzak-Wysokinska, M. Wujec, Z. (1990). Analysis of correlations between the content of various elements in hard tissues of milk teeth with and without caries. *Czasopismo Stomatologiczne*, 43(6), 316-22.

O'Dwyer, J.J., Tinsley, D., Benson, P.E. (2005). The effect of stretching on the release of fluoride from fluoridated elastomeric ligatures. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 128, 471-476.

Ogaard, B., Gjermo, P., Rolla, G. (1980). Plaque-inhibiting effect in orthodontic patients of a dentifrice containing stannous fluoride. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 78, 266-272.

Ogaard, B., Rolla G., Arends, J. (1988). Orthodontic appliances and enamel demineralization: Part 1. Lesion development. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 94, 68-73.

Ogaard, B. (1989). Prevalence of white spot lesions in 19-year-olds: a study on untreated and orthodontically treated persons 5 years after treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 96, 423-427.

Ogaard, B., Rezk-Lega, F., Ruben, J., Arends, J. (1992). Cariostatic effect and fluoride release from a visible light-curing adhesive for bonding of orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 101(4), 303-307.

Ogaard, B. (2001). Oral microbiological changes, long-term enamel alterations due to decalcification, and caries prophylactic aspects. In Brantley WA, Eliades T, eds: *Orthodontic Materials: Scientific and Clinical Aspects*. Stuttgart: Thieme.

Ogaard, B., Larsson, E., Henriksson, T., Birkhed, D., Bishara, S.E. (2001). Effects of combined application of antimicrobial and fluoride varnishes in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 120, 28-35.

Ogaard, B. (2008). White Spot Lesions During Orthodontic Treatment: Mechanisms and Fluoride Preventive Aspects. *Seminars in Orthodontics*, 14, 183-193.

Oho, T., Morioka, T. (1990). A possible mechanism of acquired acid resistance of human dental enamel by laser irradiation. *Caries Research*, 24, 86-92.

Oliveira, M.J., Martins, C.C., Paiva, S.M., Tenuta, L.M., Cury, J.A. (2013). Estimated fluoride doses from toothpastes should be based on total soluble fluoride. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(11), 5726-5736.

O'Mullane, D.M. (1990). The future of water fluoridation. *Journal of Dental Research*, 69, 756-759.

O'Reilly, M.M., Featherstone, J. D. 1987. Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: an in vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92, 33-40.

Osawa, K., Miyazaki, K., Shimura, S., Okuda, J., Matsumoto, M. and Ooshima, M. (2001). Identification of Cariostatic Substances in Cacao Bean Husk: Their Antiglycosyltransferase and Antibacterial Activities. *Journal of Dental Research*, 80, 2000-2004.

Oshiro, M., Yamaguchi, K., Takamizawa, T., Inage, H., Watanabe, T., Irokawa, A., Ando, S., Miyazaki, M. (2007). Effect of CPP-ACP paste on tooth mineralization: an FE-SEM study. *Journal of Oral Science*, 49(2), 115-120.

Özçubukçu, S. (2003). Çikolata ve Theobromine. (21.10.2015), Kimyasanal.net: <http://www.kimyasanal.com/konugoster.php?yazi=hwxwvmyocv>

Pai, D., Bhat, S.S., Taranath, A., Sargod, S., Pai, V.M. (2008). Use of laser fluorescence and scanning electron microscope to evaluate remineralization of incipient enamel lesions remineralized by topical application of casein phospho peptide amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) containing cream. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 32(3), 201-206.

Paolino, V.J., Kashket, S. (1985). Inhibition by cocoa extracts of biosynthesis of extracellular polysaccharide by human oral bacteria. *Archives of Oral Biology*, 30(4), 359-363.

- Paris, S., Meyer-Lueckel, H., Mueller, J., Hummel, M., Kielbassa, A.M. (2006). Progression of sealed initial bovine enamel lesions under demineralizing conditions in vitro. *Caries Research*, 40, 124-129.
- Paschos, E., Kurochkina, N., Huth, K.C., Hansson, C.S., Rudzki-Janson, I. (2009). Failure rate of brackets bonded with antimicrobial and fluoride-releasing, self-etching primer and the effect on prevention of enamel demineralization. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135, 613-620.
- Pascotto, R.C., Navarro, M.F., Capelozza Filho, L., Cury, J.A. (2004). In vivo effect of a resinmodified glass ionomer cement on enamel demineralization around orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125, 36-41.
- Piesco, N.P., Simmelink, J. (2002). *Histology of Enamelin: Avery JK Oral Development and Histology*. (3rd ed.). New York: Thieme.
- Pinkham, J.R., Casamassimo, P.S., Fields, H.W., McTigue, D.J., Nowak, A.J. (2005). *Pediatric Dentistry. Infancy through adolescence*. (4th ed.). Missouri: Elsevier Saunders.
- Pollard, M.A. (1995). Potential cariogenicity of starches and fruits as assessed by the plaque sampling method and an intraoral cariogenicity test. *Caries Research*, 29, 68-74.
- Pomarico, L., Villardi, M., Maia, L.C. (2012). In vivo effect of titanium tetrafluoride and sodium monofluorophosphate dentifrice on remineralization: a preliminary split-mouth clinical trial. *European Journal of General Dentistry*. 60(4), 249-254.
- Poosti, M., Ahrari, F., Moosavi, H., Najjaran, H. (2014). The effect of fractional CO laser irradiation on remineralization of enamel white spot lesions. *Lasers in Medical Science*. 29(4), 1349-1355.
- Qu, Z., Andrukhov, O., Laky, M., Ulm, C., Matejka, M., Dard, M., RauschFan, X. (2011). Effect of enamel matrix derivative on proliferation and differentiation of osteoblast cells grown on the titanium implant surface. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 111(4), 517-522.
- Rahiotis, C., Vougiouklakis, G. (2007). Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *Journal of Dentistry*, 35(8), 695-698.
- Raloff, J. (2007). Chocolate Constituent Bests Fluoride. Web edition. (May 22, 2015). http://www.sciencenews.org/view/generic/id/8545/description/Chocolate_Constituent_Bests_Fluoride.
- Ramoğlu, S.İ, Uysal, T., Ülker, M., Ertaş, H. (2009). Microleakage under ceramic and metallic brackets bonded with resin-modified glass ionomer. *The Angle Orthodontist*, 79, 138-143.
- Ran, J.M., Ieng, J.J., Xiang, C.Y., Lv, X.P., Xue, J., Zhou, X.D., Li, W., Zhang, L.L. (2014). In Vitro Inhibition of Bovine Enamel Demineralization by Enamel Matrix Derivative. *Scanning*, 36(2), 194-201.

- Rao, R., Jagadiswara, R. (1971). Fluoride content of sea salt and dental health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 24, 895.
- Retief, D.H., Harris, B.E., Bradley, E.L. (1985). In vitro enamel fluoride uptake from topical fluoride agents. *Dental Materials*, 1, 93-97.
- Rey, C., Collins, B., Goehl, T., Dickson, I.R., Glimcher, M.J. (1989). The carbonate environment in bone mineral: a resolution-enhanced Fourier Transform Infrared Spectroscopy Study. *Calcified Tissue International*, 45(3), 157-164.
- Reynolds, E.C., Johanson, I.H. (1981). Effect of milk on caries incidence and bacterial composition of dental plaque in the rat. *Archives of Oral Biology*, 26, 445-451.
- Reynolds, E.C., Riley, P.F., Adamson, N.J. (1994). A selective precipitation purification procedure for multiple phosphoserine-containing peptides and methods for their identification. *Analytical Biochemistry*, 217(2), 277-284.
- Reynolds, E.C., Cain, C.J., Webber, F.L., Black, C.L., Riley, P.F., Johnson, I.H., Perich, J.W. (1995). Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *Journal of Dental Research*, 74(6), 1272-1279.
- Reynolds, E.C. (1997). Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *Journal of Dental Research*, 76(9), 1587-1595.
- Reynolds, E.C. (1998). Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*, 18(1), 8-16.
- Reynolds, E.C., Cai, F., Shen, P., Walker, G.D. (2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of Dental Research*, 82(3), 206-211.
- Reynolds, E.C. (2006). Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and the remineralization of enamel. *Us Dentistry*, 51-54.
- Reynolds, E.C. (2009). Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Adv Dent Res*, 21(1), 25-29.
- Robertson, M.A., Kau, C.H., Jeryl, D.E., Lee, R.P., Powers, J., Nguyen, J.T. (2011). MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: A prospective randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140, 660-668.
- Robinson, C., Kirkham, J., Baverstock, A.C., Shore, R.C. (1992). A flexible and rapid pH cycling procedure for investigations into the remineralisation and demineralisation behaviour of human enamel. *Caries Research*, 26, 14-17.
- Robinson, C., Kirkham, J., Brookes, S.J., Bonass, W.A., Shore, R.C. (1995). The chemistry of enamel development. *International Journal of Developmental Biology*, 39(1), 145-152.

- Robinson, C., Shore, R.C., Brookes, S.J., Strafford, S., Wood, S.R., Kirkham, J. (2000). The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 11(4), 481-495.
- Rolla, G., Ellingsen, J.E., Herlofson, B. (1991). Enhancement and inhibition of dental plaque formation- some old and new concepts. *Biofouling*, 3, 175-181.
- Rose, R.K. (2000). Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Archives in Oral Biology*, 45(7), 569-575.
- Rueggeberg, F.A. (1991). Substrate for adhesion testing to tooth structure - review of the literature. *Dental Materials*, 7(1), 2-10.
- Rugg-Gunn, A., Banoczy, J. (2013). Fluoride toothpastes and fluoride mouthrinses for home use. *Acta Medica Academica*, 42(2), 168-178.
- Sabuncuoğlu, F.A., Erhasan, Ş., Ertürk, E. (2015). Ortodontik Tedavi Sırasında Beyaz Nokta Lezyonları ve Çürüklerin Görülme Prevelansı. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(3), 101-107.
- Sadeghpour, A. (2007). A neural network analysis of theobromine vs. fluoride on the enamel surface of human teeth. *Dissertation Abstracts International*, 68, 150.
- Samara, L.P. (2002). *Essential Microbiology for Dentistry*. (2nd Ed.). China: Elsevier.
- Samawi, S. (2005). Localisation and surface area measurement of post-orthodontic white lesions by computerized image analysis. Masters dissertation, University of Sheffield.
- Saydam, G., Oktay, İ., Möller, I. (1990). Türkiye’de ağız diş sağlığı durum analizi. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi-Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- Savaş, S., Küçükylmaz, E. (2014). Diş Hekimliğinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları ve Çürük Önleyici Ajanlar, *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 9, 113-125.
- Scheinin, A., Makine, K.K., Ylitalo, K. (1976). Turku sugar studies: Final report on the effect of sucrose, fructose and xylitol diets on the caries incidence in man. *Acta Odontologica Scandinavica*, 34, 179-216.
- Schemehorn, B.R., Orban, J.C., Wood, G.D., Ficher, G.M., Winston, A.E. (1999). Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. *The Journal of Clinical Dentistry*, 10(1), 13-16.
- Schmit, J.L., Staley, R.N., Wefel, J.S., Kanellis, M., Jakobsen, J.R., Keenan, P.J. (2002). Effect of fluoride varnish on demineralization adjacent to brackets bonded with RMGI cement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122, 125-134.

Seow, W.K. (1998). Biological mechanisms of early childhood caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 26, 8-27.

Seppa, L. (2004). Fluoride varnishes in caries prevention. *Medical Principles and Practice*, 13, 307-311.

Serra, M.C., Cury, J.A. (1992). The in vitro effect of glass-ionomer cement restoration on enamel subjected to a demineralization and remineralization model, *Quintessence International*, 23, 143-147.

Shannon, I.L. (1977). Sucrose-the tooth's mortal enemy; fluoride- the tooth's best friend. *Journal of Dentistry for Children*, 44, 429-437.

Shaw, J.H. (1950). Effects of dietary composition on tooth decay in the albino rat. *The Journal Of Nutrition*, 41(1), 13-24.

Shaw, J.H., O.P. Gupta and M.E. Meyer. (1956). High fluoride content of teeth from communities with low fluoride water supplies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 4, 246.

Shaw, J.H., Griffiths, D. (1961). Developmental and post-developmental influences on incidence of experimental dental caries resulting from dietary supplementation by various elements. *Archives of Oral Biology*, 5, 301.

Shen, P., Cai, F., Nowicki, A., Vincent, J., Reynolds, E.C. (2001). Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*, 80(12), 2066-2070.

Silverstone, L.M. (1972). Remineralization of human enamel in vitro. *Proceedings of Royal Society of Medicine*. 65, 906-908.

Silverstone, L.M. (1974). Fissure sealants. Laboratory studies. *Caries Research*, 8, 2-26.

Silverstone, L.M., Hicks, M.J., Featherstone, M.J. (1988). Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. part I. The dynamic nature of enamel caries. *Quintessence International*, 19, 683-711.

Sjogren, K., Birkhed, D., Ruben, J., Arends, J. (1995). Effect of post-brushing water rinsing on caries-like lesions at approximal and buccal sites. *Caries Research*, 29(5), 337-342.

Sjogren, K., Lingstrom, P., Lundberg, A.B., Birkhed, D. (1997). Salivary fluoride concentration and plaque pH after using a fluoride-containing chewing gum. *Caries Research*, 31(5), 366-372.

Somasundaram, P., Vimal, N., Mandke, L.G., (2013). Protective potential of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate containing paste on enamel surfaces. *Journal of Conservative Dentistry*, 16(2), 152-156.

- Sonis, A.L., Snell, W. (1989). An evaluation of a fluoride-releasing, visible lightactivated bonding system for orthodontic bracket placement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 95, 306-311.
- Srikanth, R.K., Shashikiran, N.D., Subba Reddy, V.V. (2008). Chocolate mouth rinse. Effect on plaque accumulation and mutans streptococci counts when used by children. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 26(2), 67-70.
- Staley, R.N. (2008). Effect of fluoride varnish on demineralization around orthodontic brackets. *Seminars in Orthodontics*, 14, 194-199.
- Stephan, R.M. (1940). Changes in hydrogen-ion concentration in tooth surfaces and in carious lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 27, 718-723.
- Sturdevant, C.M., Barton, R.E., Sockwell, C.L., Strickland, W.D. (1985). *The Art and Science of Operative Dentistry*. St. Louis: Mosby Company.
- Sudjalim, T.R., Woods, M.G., Manton, D.J. (2006). Prevention of white spot lesions in orthodontic practice: a contemporary review. *Australian Dental Journal*, 51, 284-289; quiz 347.
- Sudjalim, T.R., Woods, M.G., Manton, D.J., Reynolds, E.C. (2007). Prevention of demineralization around orthodontic brackets in vitro. *American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, 131, 1-9.
- Sukontapatipark, W., El-Agroudi, M.A., Selliseth, N.J., Thunold, K, Selvig, K.A. (2001). Bacterial colonization associated with fixed orthodontic appliances. A scanning electron microscopy study. *European Journal of Orthodontics*, 23, 475-484.
- Swift, E.J., Hansen, S.E., Bailey, S.J. (1990). Effects of the XR. Bonding systems on microleakage. *The American Journal of Dentistry*, 3, 143-146.
- Şengün, A., Sari, Z., Ramoğlu, S.İ., Malkoç, S., Duran, I. (2004). Evaluation of the dental plaque pH recovery effect of a xylitol lozenge on patients with fixed orthodontic appliances. *The Angle Orthodontist*, 74, 240-244.
- Tang, G., Yip, H.K., Cutress, T.V., Samaranayake, L.P. (2003). Artificial mouth model systems and their contribution to caries research. *Journal of Dentistry*, 31, 161-171.
- Tavares, J.G., Eduarda Cde, P., Burnett, L.H., Jr., Boff, T.R., de Freitas, P.M. (2012). Argon and Nd: YAG lasers for caries prevention in enamel. *Photomedicine and Laser Surgery*, 30(8), 433-437.
- Ten Bosch, J.J., Fennisle, Y., Verdonsoch E.H. (2000). Time-dependent decrease and seasonal variation of porosity of recently erupted sound dental enamel in vivo. *Journal of Dental Research*, 79, 1556-1559.
- ten Cate, J.M., Duijsters, (1982). Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Research*, 16, 201-210.

- ten Cate, J.M., Timmer, K., Shariati, M., Featherstone, J.D. (1988). Effect of timing of fluoride treatment on enamel de- and remineralization in vitro: a pH-cycling study. *Caries Research*, 22, 20-26.
- ten Cate, J.M. (1990). In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization. *Journal of Dental Research*, 69, 614-619; 634-636.
- ten Cate, J.M., Featherstone, J.D. (1991). Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *CRC Critical Review Oral Biology Medicine*, 2, 283-296.
- ten Cate, J.M., Mundorff, S.A. (1995). Working group report 1: Laboratory Models for caries (in vitro and animal models). *Advances of Dental Research*, 9(3), 332-334.
- ten Cate, J.M., Buijs, M.J., Damen, J.J. (1995). pH-cycling of enamel and dentin lesions in the presence of low concentrations of fluoride. *European Journal of Oral Sciences*. 103, 362-367.
- ten Cate, J.M., Loveren, C.M. (1999). Fluoride Mechanisms. *Dental Clinics of North America*, 43, 713-742.
- ten Cate, J.M., Buijs, M.J., Miller, C.C., Exterkate, R.A. (2008). Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *Journal of Dental Research*, 87(10), 943-947.
- Thaveesangpanich, P., Itthagarun, A., King, N.M., Wefel, J.S. (2005). The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *International Dental Journal*, 55(4), 217-223.
- The Grain & Salt Society (2014). *Elements in Light Grey Celtic Sea Salt*. Salt Lake City, UT: Western Analysis.
- Theodore, M.R., Harald, O., Heymann Edward, J., Swift. J.R. (2006). Chapter 2; Clinical significance of dental anatomy, histology, physiology and occlusion In: *Art and Science of Operative Dentistry*. (5th Ed.), USA: Mosby, Inc.
- Theuns, H.M., Van Dijk, J.W., Driessens, F.C., Groeneveld, A. (1984). The surface layer during artificial carious lesion formation. *Caries Research*, 18, 97-102.
- Thoma, D.S., Villar, C.C., Carnes, D.L., Dard, M., Chun, Y.H., Cochran, D.L. (2011). Angiogenic activity of an enamel matrix derivative (EMD) and EMD-derived proteins: an experimental study in mice. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(3), 253-260.
- Thompson, T.O., Taylor, H.J. (1933). Determination and occurrence of fluorides in sea water. *md. Eng. Chem. (Anal. Edition)* 5: 87, Thylstrup, A., Fejerskov, O. (1986). *Textbook of Cariology*. Copenhagen: Munksgaard.
- Todd, M.A., Staley, R.N., Kanellis, M.J., Donly, K.J., Wefel, J.S. (1999). Effect of a fluoride varnish on demineralization adjacent to orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 116, 159-167.

Touger-Decker, R., van Loveren, C. (2003). Sugars and dental caries. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(4), 881-892.

Topaloğlu, B. (2009). Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat İçerikli Patın Mine Demineralizasyonu Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.

Tosun, G. (2002). APF Jel ve APF Köpük ile Topikal Florid Uygulamasının Tükürük ve İdrar Flor Düzeyleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.

Tosun, G., Şener, Y., Şengün, A. (2005). Kompozit Rezinin Mineye Bağlanma Dayanımı Üzerine Farklı Saklama Solüsyonlarının Etkisi. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(3), 2-6.

Totu, F.İ. (2006). Kavite Dezenfektanlarının ve Antibakteriyel Dentin Bonding Sisteminin, Kompomer Restorasyonların Mikrosızıntı ve Bağlanma Kuvvetlerine Etkisi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.

Toumba, K.J. (1996). In-vivo and in-vitro evaluation of a slow-release fluoride glass for the prevention of dental caries in high-risk children. Thesis, University of Leeds Division of Child Dental Health, United Kingdom.

Tung, M.S., Eichmiller, F.C. (2004). Amorphous calcium phosphates for tooth mineralization. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 25, 9-13.

Twetman, S., McWilliam, J.S., Hallgren, A., Oliveby A. (1997). Cariostatic effect of glass ionomer retained orthodontic appliances. An in vivo study. *Swedish Dental Journal*, 21, 169-175.

Ullsfofs, B.N., Ogaard, B., Arends, J., Ruben, J., Rolla, G., Afseth, J. (1994). Effect of a combined chlorhexidine and NaF mouthrinse: an in vivo human caries model study. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 102, 109-112.

Uysal, T., Amasyalı, M., Koyutürk A.E. (2009). Ortodonide Beyaz Nokta Lezyonları ve Güncel Teşhis, Korunma ve Tedavi yaklaşımları. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 12 (2), 152-161.

Ünlü, N., Kahraman, F.B., Karabekiroğlu S., İleri Z. (2014). Sabit ortodontik tedavinin DMFT indeksi ve beyaz nokta lezyonu oluşumu üzerine etkisi. *Cumhuriyet Dental Journal*, 17(4), 325-333.

Venkatesh Babu, N.S., Vivek, D.K., Ambika, G. (2011). Comparative evaluation of chlorhexidine mouthrinse versus cacao bean husk extract mouthrinse as antimicrobial agents in children. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 12(5), 245-249.

Vanichvatana, S., Auychai, P. (2013). Efficacy of two calcium phosphate pastes on the remineralization of artificial caries: a randomized controlled double-blind in situ study. *International Journal of Oral Science*, 5(4), 224-228.

Varol, E., Varol, S. (2010). Çevresel bir Hastalık Olarak Florozis ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 9(3), 233-238.

Venkateswarlu, P. (1990). Evaluation of analytical methods for fluorine in biological and related materials. *Journal of Dental Research*, 69, 514-521; 556-557.

Vieira, A.R., de Souza I.P., Modesto, A. (1999). Fluoride uptake and release by composites and glass ionomers in a high caries challenge situation. *American Journal of Dentistry*, 12, 14-18.

Vivaldi-Rodrigues, G., Demito, C.F., Bowman, S.J., Ramos, A.L. (2006). The effectiveness of a fluoride varnish in preventing the development of white spot lesions. *World Journal of Orthodontics*, 7, 138-144.

Wang, Z.W., Zhao, Y.P., Zhou, C.R., Li, H. (2008). The study on the enamel remineralization by enamel matrix proteins' inducing. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 39(4), 579-582.

Wang, Z.W., Zhao, Y.P., Zhou, C.R., Liao, G.W. (2009). Role of enamel matrix proteins in inducing biomimetic mineralization of the enamel: a study with quartz crystal microbalance technique. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 29(5), 966-969.

Welbury, R., Duggal, M., Hosey, M.T. (2005). *Paediatric dentistry*. Oxford, New York: Oxford medical publications.

Wenderoth, C.J., Weinstein, M., Borislow, A.J. (1999). Effectiveness of a fluoridereleasing sealant in reducing decalcification during orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 116, 629-634.

White, D.J. (1987). Reactivity of fluoride dentifrices with artificial caries. I. Effects on early lesions: F uptake, surface hardening and remineralization. *Caries Research*, 21(2), 126-140.

White, D.J. (1995). The application of in vitro models to research on demineralization and remineralization of the teeth. *Advances in Dental Research*, 9, 175-193.

Wiegand, A., Attin, T. (2008). Efficacy of enamel matrix derivatives (Emdogain) in treatment of replanted teeth--a systematic review based on animal studies. *Dental Traumatology*, 24(5), 498-502.

Williams, R.R., MacGanty, W.J., Combs, G.F. Kertesz, Z.I. (1959). A nutrition survey of armed forces of the republic of Korea. *Journal of Nutrition*, 68, 1-80.

Willmot, D.R., Brook, A.H. (1999). The incidence of post-orthodontic demineralized enamel lesions in an orthodontic clinic. *Journal of Dental Research*, 78, 1049.

Willmot D. (2008). White Spot Lesions After Orthodontic Treatment. *Seminars in Orthodontics*, 14, 209-219.

Wisth, P.J., Nord, A. (1977). Caries experience in orthodontically treated individuals. *The Angle Orthodontist*, 47, 59-64.

Xiang, C., Ran, J., Yang, Q., Li, W., Zhou, X., Zhang, L. (2013). Effects of enamel matrix derivative on remineralisation of initial enamel carious lesions in vitro. *Archives of Oral Biology*, 58(4), 362-369.

Yamaguchi, K., Miyazaki, M., Takamizawa, T., Inage, H., Moore, B.K. (2006). Effect of CPP-ACP paste on mechanical properties of bovine enamel as determined by an ultrasonic device. *Journal of Dentistry*, 34, 230-236.

Yassen, G.H., Platt, J.A., Hara, A.T. (2011). Bovine teeth as substitute for human teeth in dental research: a review of literature. *Journal of Oral Science*, 53(3), 273-282.

Yıldırım, Y. (2012). Başlangıç Mine Lezyonlarının Tedavisinde Kazein Fosfopeptit Amorföz Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)'ın Etkisinin İncelenmesi, Ege Üniversitesi, Bitirme Tezi, İzmir.

Yücel, S.E., (2014). Ortodontik Örtücülerin Florür Salınımı, Reşarjı Ve Ortama Farklı Yöntemlerle Florür Eklenmesinin Demineralizasyon Üzerindeki Etkisi, Yeditepe Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul.

Zachrisson, B.U, Zachrisson, S. (1971). Caries incidence and orthodontic treatment with fixed appliances. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 79, 183-192.

Zachrisson, B.U., Heimgard, E., Ruyter, I.E., Mjor, I.A. (1979). Problems with sealants for bracket bonding. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 75, 641-649.

Zeldich, E., Koren, R., Dard, M., Nemcovsky, C., Weinreb, M. (2008). EGFR in Enamel Matrix Derivative -induced gingival fibroblast mitogenesis. *Journal of Dental Research*, 87(9), 850-855.

Zero, D.T. (1999). Dental caries process. *Dental Clinics of North America*, 43, 635-664.

Zero, D.T, Creeth, J.E., Bosma, M.L., Butler A., Guibert, R.G., Karwal, R, Lynch., R.J., Martinez-Mier, E.A., González-Cabezas C, Kelly SA. (2010). The effect of brushing time and dentifrice quantity on fluoride delivery in-vivo and enamel surface microhardness in situ. *Caries Research*, 44(2), 90-100.

Zhang, Q., Zou, J., Yang, R., Zhou, X. (2011). Remineralization effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate creme on artificial early enamel lesions of primary teeth. *International Journal of Paediatr Dentistry*, 21(5), 374-381.

Zhou, C., Zhang, D., Bai, Y., Li, S. (2014). Casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. *Journal of Dentistry*, 42(1), 21-29.

Zimmer, S., Robke, F.J., Roulet, J.F. (1999). Caries prevention with flüoride varnish in a socially deprived community. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 27, 103-108.

Ziskind, D., Gleitman, J., Rotstein, I., Friedman, M. (2003). Evaluation of cetylpyridinium chloride for infection control in storage solution. *Journal of Oral Rehabilitation*, 30, 477-481.



TABLOLAR

Table 4-1: Braket tabanı orta bölgesindeki minede ortalama % atomik değerlerinin karşılaştırılması

Grup		BTOrt		
		P	Ca	Ca/P
T Grubu	Ort.± SD	1236,1±70,1	1491,6±33,8	1,21±0,05
	Min	1129,3	1440,8	1,12
	Maks	1353,9	1540,2	1,29
	Median	1248,1	1496,7	1,20
F Grubu	Ort. ± SD	1210,6±103,0	1466,6±54,1	1,22±0,08
	Min	1049,0	1384,3	1,06
	Maks	1460,6	1584,8	1,34
	Median	1199,2	1465,9	1,22
E Grubu	Ort. ± SD	1245,1±89,7	1475,5±73,6	1,19±0,09
	Min	1120,9	1229,0	0,96
	Maks	1450,5	1558,3	1,32
	Median	1244,6	1482,7	1,20
D Grubu	Ort. ± SD	1214,0±125,6	1461,8±92,5	1,21±0,06
	Min	906,8	1160,3	1,09
	Maks	1427,8	1554,8	1,30
	Median	1205,3	1481,3	1,23
C Grubu	Ort. ± SD	1255,9±90,8	1494,8±63,9	1,19±0,06
	Min	1116,2	1375,0	1,07
	Maks	1465,4	1648,6	1,31
	Median	1229,7	1493,8	1,20
K Grubu	Ort. ± SD	1231,3±82,0	1469,2±64,9	1,20±0,05
	Min	1143,5	1282,8	1,08
	Maks	1437,0	1557,1	1,25
	Median	1193,4	1472,4	1,22
p		0,798	0,619	0,838

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, BTOrt: Braket tabanı orta bölge
*: p<0,05 **: p<0,01,***: p<0,001

Table 4-2: Braket tabanının servikal bölgesindeki minede ortalama atomik % iyon değerlerinin karşılaştırılması

Grup		BTSer		
		P	Ca	Ca/P
T Grubu	Ort. ± SD	1213,5±76,3	1441,8±54,1	1,19±0,06
	Min	1103,0	1340,4	1,05
	Maks	1345,5	1544,7	1,26
	Median	1223,2	1440,4	1,19
F Grubu	Ort. ± SD	1177,8±80,0	1431,4±61,5	1,22±0,07
	Min	1055,3	1267,9	1,07
	Maks	1342,1	1527,8	1,34
	Median	1181,2	1443,8	1,22
E Grubu	Ort. ± SD	1274,5±260,8	1540,1±321,1	1,21±0,06
	Min	1028,9	1348,9	1,11
	Maks	2187,6	2730,2	1,31
	Median	1233,5	1460,9	1,20
D Grubu	Ort. ± SD	1183,4±169,2	1433,1±167,3	1,22±0,06
	Min	727,4	894,6	1,09
	Maks	1433,6	1602,4	1,31
	Median	1167,8	1431,1	1,22
C Grubu	Ort. ± SD	1222,2±76,8	1451,0±67,2	1,19±0,05
	Min	1085,0	1309,4	1,11
	Maks	1342,5	1559,3	1,27
	Median	1234,1	1453,9	1,17
K Grubu	Ort. ± SD	1441,5±86,0	1206,1±105,9	0,84±0,04
	Min	1179,2	992,5	0,77
	Maks	1569,9	1392,3	0,92
	Median	1438,4	1166,2	0,83
p		***	***	***

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, BTSer: Braket tabanı servikal bölge
*: p<0,05, **: p<0,01 *** p<0,001

Tablo 4-3: Braket tabanının servikal bölgesindeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizi

		BTSer P	BTSer Ca	BTSer Ca/P
T Grubu	F Grubu	0,262	0,803	0,318
	E Grubu	0,678	0,244	0,454
	D Grubu	0,708	0,934	0,339
	C Grubu	0,968	0,427	0,812
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
F Grubu	E Grubu	0,152	0,142	0,734
	D Grubu	0,910	0,706	0,880
	C Grubu	0,078	0,280	0,130
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
E Grubu	D Grubu	0,598	0,498	0,734
	C Grubu	0,943	0,564	0,296
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
D Grubu	C Grubu	0,471	0,801	0,140
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
C Grubu	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, BTSer: Braket tabanı servikal bölge
Bonferroni düzeltmesi p<0,0033

Tablo 4-4: Braket tabanının oklüzal bölgesindeki minede ortalama atomik % iyon değerlerinin karşılaştırılması

Grup		BTOKl		
		P	Ca	Ca/P
T Grubu	Ort.± SD	1249,4±52,6	1489,7±	1,19±
	Min	1161,6	1446,5	1,12
	Maks	1372,1	1536,8	1,27
	Median	1241,9	1484,8	1,20
F Grubu	Ort. ± SD	1211,6±118,0	1475,7±58,1	1,22±0,07
	Min	998,4	1344,1	1,04
	Maks	1499,1	1573,4	1,35
	Median	1198,3	1473,5	1,22
E Grubu	Ort. ± SD	1321,7±325,1	1576,0±372,3	1,20±0,07
	Min	1072,6	1426,1	1,07
	Maks	2490,0	2961,7	1,33
	Median	1227,9	1470,8	1,20
D Grubu	Ort. ± SD	1245,7±134,6	1485,3±78,6	1,20±0,08
	Min	927,0	1224,0	1,02
	Maks	1535,7	1572,6	1,32
	Median	1235,0	1505,3	1,22
C Grubu	Ort. ± SD	1265,0±80,9	1502,1±44,9	1,19±0,05
	Min	1119,7	1411,3	1,12
	Maks	1384,7	1576,5	1,30
	Median	1273,0	1513,2	1,18
K Grubu	Ort. ± SD	1533,3±234,9	1275,7±180,7	0,83±0,04
	Min	1244,6	1061,2	0,77
	Maks	2333,3	1851,2	0,92
	Median	1488,3	1235,3	0,83
P		***	***	***

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, BTOKl: Braket tabanı oklüzal bölge
*: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001

Tablo 4-5: Braket tabanının oklüzal bölgesindeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizi

		BTOkl P	BTOkl Ca	BTOkl Ca/P
T Grubu	F Grubu	0,105	0,480	0,105
	E Grubu	1,000	0,506	0,803
	D Grubu	1,000	0,506	0,533
	C Grubu	0,475	0,122	0,874
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
F Grubu	E Grubu	0,274	0,572	0,274
	D Grubu	0,309	0,214	0,474
	C Grubu	0,098	0,113	0,072
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
E Grubu	D Grubu	0,910	0,546	0,851
	C Grubu	0,666	0,407	0,640
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
D Grubu	C Grubu	0,614	0,540	0,564
	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001
C Grubu	K Grubu	<0,001	<0,001	<0,001

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, BTOkl:Braket tabanı oklüzal bölge
Bonferroni düzeltmesi p<0,0033

Tablo 4-6: Oklüzal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin karşılaştırılması

Grup		OkI		
		P	Ca	Ca/P
T Grubu	Ort.± SD	1172,8±112,1	1379,6±110,8	1,18±0,06
	Min	993,4	1129,4	1,05
	Maks	1352,1	1543,5	±1,25
	Median	1143,5	1363,8	1,20
F Grubu	Ort. ± SD	1185,5±125,9	1402,2±89,1	1,19±0,08
	Min	932,9	1221,4	1,05
	Maks	1428,7	1538,3	1,32
	Median	1204,4	1405,0	1,19
E Grubu	Ort. ± SD	1301,2±312,0	1533,8±387,4	1,18±0,09±
	Min	999,1	1321,0	0,99
	Maks	2365,9	2956,0	1,35
	Median	1213,7	1433,5	1,21
D Grubu	Ort. ± SD	1197,6±99,3	1395,6±67,6	1,17±0,08
	Min	1054,8	1299,4	1,02
	Maks	1410,1	1570,7	1,31
	Median	1177,1	1404,7	1,18
C Grubu	Ort. ± SD	1240,0±160,8	1403,3±112,0	1,14±0,11
	Min	852,6	1095,4	0,87
	Maks	1510,6	1561,9	1,28
	Median	1252,4	1430,0	1,14
K Grubu	Ort. ± SD	1336,3±97,4	1151,7±105,4	0,86±0,07
	Min	1204,5	1010,9	0,75
	Maks	1520,3	1354,4	1,03
	Median	1302,2	1158,7	0,85
p		0,008	***	***

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, OkI:Oklüzal

*: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001

Tablo 4-7: Oklüzal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizi

		Okl Ca	Okl Ca/P
T Grubu	F Grubu	0,506	0,934
	E Grubu	0,074	0,678
	D Grubu	0,618	0,739
	C Grubu	0,475	0,500
	K Grubu	<0,001	<0,001
F Grubu	E Grubu	0,175	0,792
	D Grubu	0,706	0,651
	C Grubu	0,666	0,331
	K Grubu	<0,001	<0,001
E Grubu	D Grubu	0,060	0,474
	C Grubu	0,666	0,387
	K Grubu	<0,001	<0,001
D Grubu	C Grubu	0,296	0,666
	K Grubu	<0,001	<0,001
C Grubu	K Grubu	<0,001	<0,001

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, Okl:Oklüzal bölge
Bonferroni düzeltmesi p<0,0033

Tablo 4-8: Servikal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin karşılaştırılması

Grup		Ser		
		P	Ca	Ca/P
T Grubu	Ort. ± SD	1143,4±97,5	1323,2±93,0	1,16±0,09
	Min	993,7	1161,5	0,92
	Maks	1360,3	1519,3	1,25
	Median	1135,8	1299,7	1,18
F Grubu	Ort. ± SD	1166,4±98,7	1379,8±78,8	1,19±0,10
	Min	931,7	1255,1	0,97
	Maks	1374,4	1489,2	1,35
	Median	1159,7	1385,1	1,19
E Grubu	Ort. ± SD	1244,7±292,9	1461,1±355,1	1,18±0,07
	Min	869,8	1046,9	1,05
	Maks	2207,1	2719,7	1,30
	Median	1177,8	1401,8	1,16
D Grubu	Ort. ± SD	1197,9±255,9	1392,9±214,2	1,17±0,09
	Min	944,0	1196,0	1,02
	Maks	2068,9	2112,2	1,32
	Median	1135,1	1364,8	1,20
C Grubu	Ort. ± SD	1210,3±107,1	1394,5±72,5	1,16±0,10
	Min	1029,4	1231,2	0,91
	Maks	1485,9	1497,2	1,33
	Median	1205,4	1398,8	1,15
K Grubu	Ort. ± SD	1220,3±179,0	1066,8±159,8	0,88±0,08
	Min	778,2	783,7	0,73
	Maks	1492,2	1389,6	1,02
	Median	1262,2	1070,3	0,88
p		0,412	***	***

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,

P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, Ser: Servikal bölge

*: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001

Tablo 4-9: Servikal bölgedeki minede ortalama % atomik değerlerinin alt grup analizleri

		Ser Ca	Ser Ca/P
T Grubu	F Grubu	0,088	0,430
	E Grubu	0,038	1,000
	D Grubu	0,360	0,647
	C Grubu	0,024	0,662
	K Grubu	<0,001	<0,001
F Grubu	E Grubu	0,624	0,522
	D Grubu	0,429	0,678
	C Grubu	0,666	0,280
	K Grubu	<0,001	<0,001
E Grubu	D Grubu	0,291	0,970
	C Grubu	0,971	0,589
	K Grubu	<0,001	<0,001
D Grubu	C Grubu	0,280	0,640
	K Grubu	<0,001	<0,001
C Grubu	K Grubu	<0,001	<0,001

T:Teobromin, F:Flor, E:Emdogain, D:Deniz tuzu, C:CPP-ACP, K:Kontrol Grubu,
P:Fosfor, Ca:Kalsiyum, Ca/P:Kalsiyum/Fosfor oranı, Ser:Servikal bölge
Bonferroni düzeltmesi $p < 0,0033$

FORMLAR



T.C.
TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU BAŞKANLIĞI
Araştırma Destek Programları Başkanlığı

Sayı : B.14.2.TBT.0.06.03.02-161-68993
Konu : 116S091 Numaralı Proje Öneriniz

17/05/2016

Sayın Doç. Dr. Süleyman Evren ÖZTAŞ

"Hızlı Destek Programı" kapsamında Kurumumuza önerdiğiniz ve bilimsel değerlendirmeye alınması uygun bulunan 116S091 numaralı ve "Teobromin, Mine Matriks Protein Türevi, Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat ve Deniz Tuzunun Ortodontik Braketler Etrafındaki Minenin Remineralizasyonuna Etkisinin İn-vitro Olarak İncelenmesi" başlıklı projenize ilişkin değerlendirme süreci tamamlanmıştır.

Desteklenmesine karar verilen proje önerinizin ilgili mevzuat çerçevesinde, mali ve benzeri konularda değerlendirme çalışmalarına başlanmıştır. Süreç tamamlandığında projelere ait sözleşme ve diğer belgeler imzalanmak üzere tarafınıza gönderilecektir.

Çalışmalarınızda başarılar diler, saygılar sunarım.

Prof. Dr. Sevim AYDIN
Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu
Yürütme Komitesi Sekreteri V.

PANEL PUAN SEVİYESİ: A

A: Çok İyi B: İyi C: Orta D: İyi Değil E: Yetersiz

Panel toplam puanı A ve B seviyesinde olan projeler desteklenmiştir.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı :42

01.07.2015

Konu :Doç.Dr.S.Evren Öztaş

Sayın Doç.Dr.S.Evren ÖZTAŞ
Ortodonti Anabilim Dalı

İlgi : Ortodonti Anabilim Dalının 16/04/2015 gün ve 137 sayılı yazısı.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2015/23 dosya nolu "Teobromin, Mine Matriks Protein Türevi, Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat ve Deniz Tuzunun Ortodontik Braketler Etrafındaki Minenin Remineralizasyonuna Etkisinin İn Vitro Olarak İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 01/07/2015 tarih ve 15 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Faruk Haznedaroğlu
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Eki:İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Teobromin, Mine Matriks Protein Türevi, Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat ve Deniz Tuzunun Ortodontik Braketler Etrafındaki Minenin Remineralizasyonuna Etkisinin İn Vitro Olarak İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/23

Z-ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	TELEFON	4142020-30326
	FAKS	4142564
	E-POSTA	disheketikkurul@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. S. Evren Öztaş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ortodonti Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		X			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ X	ULUSAL X	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Teobromin, Mine Matris Protein Türüvi, Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat ve Deniz Tuzunun Ortodontik Braketler Etrafındaki Minerin Remineralizasyonuna Etkisinin İn Vitro Olarak İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/23

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		2015/23-Rev2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:42	Tarih: 01.07.2015	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst yazı ve Akademik Kurul Kararı, Başvuru formu, Literatür örneği, izin belgesi, taahhütname, özgeçmiş, cd				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. FARUK HAZNEDAROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu	Endodonti	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gamze Aren	Pedodonti	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN Y.)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Levent Ertuğrul	Fizyoloji	İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa Demirci	Diş Hastalıkları ve Tedavisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlknur Özcan	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Funda Yalçın	Periodontoloji	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nil Cura	Ortodonti	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma Gülbahar Işık	Protetik Diş Tedavisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf Emes	Ağız, Diş-Çene Hastalıkları Cerrahisi	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Ahmet Kocakuşak	Genel Cerrah	S.B Haseki Eğitim	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Teobromin, Mine Matriks Protein Türevi, Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat ve Deniz Tuzunun Ortodontik Braketler Etrafındaki Minenin Remineralizasyonuna Etkisinin İn Vitro Olarak İncelenmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2015/23							
Y.Doç.Dr. Pembe Çağatay	Biyostatistik	İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Mes.Yük Okulu	E <input type="checkbox"/>	KX	E <input type="checkbox"/>	H X	E X	H <input type="checkbox"/>	
Y.Doç.Dr.Güçlü Akyürek	Hukuk	MEF.Ü.Hukuk Fak	E X	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H X	E <input type="checkbox"/>	H X	
Dr.Ecz. Zeliha Pala Kara	Farmakoloji	İ.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	KX	E <input type="checkbox"/>	H X	E X	H <input type="checkbox"/>	
Zahide Yonca Onur	Finansman	MDT Müh. LTD	E <input type="checkbox"/>	KX	E <input type="checkbox"/>	H X	E X	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad	Hatice	Soyad	BAHÇE MEMİŞ
Doğ.Yeri	Bilecik	Doğ.Tar.	20.04.1988
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	
Email	haticebahce@gmail.com	Tel	0 551 212 82 32

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Lise	Bozüyük Anadolu Öğretmen Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012-2016
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	orta	iyi	56,25	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	iyi
Microsoft Excel	iyi
Microsoft Powerpoint	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Gezi, spor, müzik