

**T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI**

**KALSİYUM VE FOSFAT İÇERİKLİ FARKLI
REMİNERALİZASYON AJANLARININ YAPAY
MİNE ÇÜRÜKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

MERVE ATAŞ DEMİR

ZONGULDAK

2018

**T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI**

**KALSİYUM VE FOSFAT İÇERİKLİ FARKLI
REMİNERALİZASYON AJANLARININ YAPAY
MİNE ÇÜRÜKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Merve ATAŞ DEMİR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğretim Üyesi EBRU HAZAR BODRUMLU**

**ZONGULDAK
2018**

KABUL ve ONAY:

'KALSİYUM VE FOSFAT İÇERİKLİ FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ YAPAY MİNE ÇÜRÜKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ' başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Pedodonti Anabilim Dalı uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

24.10.2018

Başkan: Prof. Dr. Aysun AVŞAR



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Levent DEMİRİZ



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ebru Hazar BODRUMLU



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Simge DURMUŞLAR



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Nurhat ÖZKALAYCI



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

TARİH:


Prof. Dr. Emre BODRUMLU
DEKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımını, desteğini, bilgilerini esirgemeyen ve bu tezin oluşturulmasında çok büyük emekleri olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ebru HAZAR BODRUMLU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkıları ve destekleri ile her konuda bana yardımcı olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Simge DURMUŞLAR, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Levent DEMİRİZ ve her daim desteğini hissettiğim, motivasyonumu artıran saygıdeğer hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Evşen ERTEM'e

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Uzmanlık eğitimim sırasında karşılaştığım için kendimi şanslı saydığım, her zorlukta yardım ve desteklerini esirgemeyen dostlarım Tuğba NALE ve Mihriban GÖKCEK'e, aynı bölümde her zorluğa birlikte katlanıp her sevinci birlikte yaşadığımız dostlarım Fulya TORAMAN, Betül AKCABAŞ, Fulden ŞENYURT TAZEGÜL, Berna ERTÜRK ve Erva GÜÇLÜ'ye, uzmanlık eğitimim boyunca aynı fakülteyi paylaşmaktan mutluluk duyduğum ve desteklerini hep hissettiğim asistan arkadaşlarım Faruk Furkan ŞAHİN, Zeynep Deniz ALAGÖZ ve Fatih EROL'a

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, sevgilerini hep hissettiğim ve çocukları olmaktan gurur duyduğum annem Mualla ATAŞ, babam Doğan ATAŞ'a, bana hep yol gösteren, yardımcı olan sevgili ablam Zekiye ATAŞ KARASOY'a ve abim Münir ATAŞ'a, desteğini hep hissettiğim Murat Egemen KARASOY'a ve üniversiteden beri herşeyi beraber yaşadığım pek kıymetli arkadaşım Canan BOZ'a

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sonsuz sabrını ve sevgisini bana hissettiren, hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Mehmet Emre DEMİR'e

sonsuz teşekkürlerimi saygı ve sevgilerimle sunarım.

Merve ATAŞ DEMİR

2018, ZONGULDAK

ÖZET

Merve Ataş Demir, Kalsiyum ve Fosfat İçerikli Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Yapay Mine Çürükleri Üzerine Etkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi; Pedodonti Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018.

Diş çürüğü; diş sert dokularının karyojenik mikroorganizmalar tarafından yıkımı ile ilerleyen patolojik bir süreçtir. Diş dokularının çürük oluşumuna karşı direncini arttırmak, çürüğün ilerleyişini durdurmak, kaybedilen mineral içeriğini yapıya tekrar kazandırmak amacıyla pek çok remineralizasyon ajanı geliştirilmektedir. Bu amaçla kalsiyum(Ca)-fosfat(PO_4^{-3}) içerikli remineralizasyon ajanları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ajanların çürük önleyici etkisi bakteriyel kolonizasyonun önlenmesi ve dental plağın Ca ve PO_4^{-3} seviyesinin yükseltilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada Ca- PO_4^{-3} içerikli remineralizasyon ajanlarının yapay çürük lezyonu oluşturulan daimi dişlerde PO_4^{-3} yoğunluğu üzerine etkisinin Raman analizi ile karşılaştırmalı olarak in vitro koşullarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat(CPP-ACP)+florid, trikalsiyum fosfat(TCP)+florid ve amorf kalsiyum fosfat(ACP)+florid içerikli 3 farklı remineralizasyon ajanı uygulanan ve herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubu olmak üzere, her grubun 20 daimi diş mine örneği içerdiği, 4 grup oluşturuldu. Her örnekte mine yüzeylerinin değerlendireceği 4×6 mm'lik pencereler hazırlandı. Bu pencerelerin 1/3'lük kısmı aside dayanıklı vernikle kaplanıp demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek yapay çürük yüzeyleri oluşturuldu ardından ikinci 1/3'lük kısım da farklı renkte aside dayanıklı vernikle kaplandı. Tüm örnekler pH siklusuna tabi tutuldu ve siklus süresince remineralizasyon ajanları uygulandı. Örneklerin sağlam, demineralize, remineralize yüzeyleri Raman analizi ile incelendi. Sonuçlar değerlendirildiğinde, CPP-ACP+florid, TCP+florid ve ACP+florid uygulanan grupların PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerinin kontrol grubu PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilirken gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Ca ve PO_4^{-3} içerikli remineralizasyon ajanlarının dişteki Ca ve PO_4^{-3} yoğunluğunu sağlam mine yüzeyi yoğunluğuna benzer duruma getirdiği görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Mine, yapay çürük, remineralizasyon, fosfat, Raman spektroskopisi.

ABSTRACT

Merve Ataş Demir, The Effect of Various Remineralizing Agents Containing Calcium and Phosphate on the Artificial Enamel Caries, Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Master's Thesis, Zonguldak, 2018.

Dental caries involve a pathological process whereby cryogenic microorganisms cause localized destruction of a tooth's hard tissues. Many remineralization agents are being developed in order to increase the resistance of dental tissues against caries formation, stop the progression of caries, and regain lost mineral content. For this purpose, remineralization agents containing calcium-phosphate (Ca-PO_4^{-3}) are frequently used. These agents show anti-cariogenic effect by inhibiting bacterial colonization and raising Ca and PO_4^{-3} levels in dental plaque. This study used Raman spectroscopy to conduct comparative in vitro evaluation of the effect of remineralization agents containing Ca-PO_4^{-3} on the intensity of PO_4^{-3} in permanent teeth. In the study, 80 permanent tooth enamel samples were divided evenly into four groups and assigned a remineralization agent for application: agents containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate(CPP-ACP)+fluoride; tricalcium phosphate(TCP)+ fluoride;amorphous calcium phosphate(ACP)+ fluoride; and a control group with no application. In each case, 4×6 mm windows were prepared to evaluate the enamel surfaces. One-third of these windows were coated with acid-resistant varnish and kept in demineralization solution such that artificial caries surfaces were formed; the second third of the windows were coated with acid-resistant varnish in different colors. All samples were subjected to pH cycling, with remineralization agents administered during the cycle. The solid, demineralized, and remineralized surfaces of the samples were examined using Raman analysis. Results showed that PO_4^{-3} density values of the CPP-ACP + fluoride, TCP + fluoride, and ACP + fluoride groups were significantly higher than those of the control group. There was no statistically significant difference between the three remineralization groups. Thus remineralization agents containing Ca and PO_4^{-3} make the PO_4^{-3} density in the tooth similar to the solid enamel surface density.

Key Words: Enamel, artificial caries, remineralization, phosphate, Raman spectroscopy.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mine Dokusu.....	3
2.1.1. Minenin kimyasal yapısı	3
2.1.2. Minenin histolojik yapısı	3
2.2. Diş Çürüğü	4
2.2.1. Diş çürüğünün oluşumu ve etiyolojisi	5
2.2.2. Mine çürüğü (başlangıç çürük lezyonları)	6
2.3. Demineralizasyon ve Remineralizasyon	8
2.4. Yapay Çürük Modelleri.....	9
2.4.1. Asit tamponların kullanıldığı in-vitro demineralizasyon modeli.....	9
2.4.2. Bakterilerce üretilen asitlerin kullanıldığı in-vitro demineralizasyon modeli	10
2.4.3. pH siklus modeli ile in vitro demineralizasyon/ remineralizasyon modelleri.....	10
2.5. Mine Çürüklerinin Önlenmesinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları.....	11
2.5.1. Kalsiyum ve Fosfat İçerikli Remineralizasyon Ajan Uygulamaları.....	12
2.6. Raman Spektroskopisi.....	15

2.7. Taramalı Elektron Mikroskobu	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Araştırma Protokolü	17
3.2. Örneklerin Hazırlanması	17
3.2.1. Dişlerin seçilmesi	17
3.2.2 Dişlerin hazırlanması	17
3.2.3. Başlangıç mine lezyonu oluşturulması	18
3.2.4. Deney gruplarının oluşturulması ve pH siklusu.....	20
3.3. Mine Örneklerinin Raman Analizi İle Fosfat Yoğunluğunun Değerlendirilmesi	23
3.4. Mine Yüzeyinde Oluşan Yapısal Değişikliklerin SEM ile Değerlendirilmesi	24
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. SEM Analizine Ait Bulgular	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	6
Ek 1 Etik Kurul Onayı.....	61
Ek 2. İntihal Beyan Formu	61
Ek 3. İntihal Tespit Program Çıktısı	63
Ek 4. Tez Yazım Değerlendirme Formu	65
9. ÖZGEÇMİŞ	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACP	Amorf Kalsiyum Fosfat
ACFP	Amorf Kalsiyum Florofosfat
Ca	Kalsiyum
CaF ₂	Kalsiyum Florid
CPP-ACP	Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FHAP	Florhidroksiapatit
FDA	Food And Drug Administration
HAP	Hidroksiapatit
Mm	Mikrometre
Naf	Sodyum Florid
PLM	Polarize Işık Mikroskobu
PO ₄ ⁻³	Fosfat
Ppm	Mg Çözünen / Kg Veya Litre Çözelti
RAI	Raman Absolute İntensity
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TCP	Trikalsiyum Fosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Deney gruplarının oluşturulması ve pH siklusu uygulamasının şematik görünümü... 21	
2. Kontrol ve çalışma gruplarında sağlam, demineralize ve remineralizasyon ajanı uygulanmış yüzeylerinin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalamaları dağılımı..... 28	
3. Kontrol ve çalışma gruplarının grup içi sağlam, demineralize ve remineralizasyon sonrası yüzeylerin PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerinin dağılımı. 30	
4. a) Kontrol grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü, b) Kontrol grubu demineralize yüzeyinin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü, c) Kontrol grubu remineralize yüzeyinin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü. 31	
5. a) CPP-ACP+florid grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü b) CPP-ACP+florid grubu demineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü c) CPP-ACP+florid grubu remineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü..... 32	
6. a) TCP+florid grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü b) TCP+florid grubu demineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü c) TCP+florid grubu remineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü 33	
7. a) ACP+florid grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü b) ACP+florid grubu demineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü c) ACP+florid grubu remineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü ... 34	

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Araştırmada kullanılan materyaller	20
2. Kontrol ve çalışma gruplarında sağlam, demineralize ve remineralizasyon ajanı uygulanmış yüzeylerinin PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri	27
3. Çalışma grupları arasında PO_4^{-3} yoğunluğu çoklu karşılaştırma değerleri	27
4. Kontrol ve çalışma gruplarının sağlam, demineralize ve remineralizasyon sonrası yüzeylerinin PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri	28

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
1. Örneklerin başlangıç mine lezyonu oluşturulması için hazırlanması	18
2. Başlangıç mine lezyonu oluşturulmuş örnek yüzeyi.....	19
3. Remineralizasyon ajanı uygulamak amacıyla açıkta bırakılan mine yüzeyi	19
4. CPP-ACP+florid vernik	22
5. TCP+florid vernik	22
6. ACP+florid jel.....	23
7. Raman analizi cihazı	24
8. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	24

1. GİRİŞ

Ağız ve diş sağlığının korunmasında pek çok gelişme olmasına rağmen, gelişmekte olan toplumlarda hala en sık görülen enfeksiyöz hastalıkların başında gelen diş çürüğü; birbirini takip eden demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini içeren, karyojenik mikroorganizmalar tarafından diş sert dokularının yıkılması ile sonuçlanan dinamik bir döngüdür. Bu döngü demineralizasyon lehine bozulduğu takdirde diş dokularında hidroksiapatit (HAP) yapısını oluşturan kalsiyum (Ca) ve fosfat (PO_4^{-3}) gibi minerallerde kayıplar oluşmaya başlamaktadır ve sonucunda çürük oluşumunun en erken belirtisi olan ‘başlangıç çürüğü’ meydana gelmektedir. Bu aşamada çürüğün durdurulabilmesi ve tedavi edilmesi mümkündür (1).

Günümüzde, çürük oluşumunun patolojisinin anlaşılması ve demineralizasyon, remineralizasyon süreçlerine etki eden faktörlerin belirlenmesi ile diş hekimliğinde koruyucu uygulamalar dikkat çekmeye başlamıştır. Remineralizasyon süreci demineralizasyon sonucunda kaybedilen Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının diş dokusuna geri kazandırılması esasına dayanmaktadır ve başlangıç çürük lezyonlarında ağız sıvılarındaki Ca ve PO_4^{-3} konsantrasyonlarının artırılması ile lezyonun tedavisi sağlanabilmektedir (2). Bu amaçla pek çok ajan geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir (3).

Bu amaçla geliştirilen ajanlar arasında floridler (F) en etkili yöntem olarak kabul edilmekteyken, topikal olarak uygulanan florid ajanlarının etkisinin yetersiz kalması ve hatalı sistemik florid uygulamalarının florozise neden olması gibi dezavantajları yeni remineralizasyon ajanları arayışına sebep olmuştur (4, 5). Bu amaçla değerlendirilen kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), trikalsiyum fosfat (TCP), Amorf kalsiyum fosfat (ACP) gibi Ca ve P içeren remineralizasyon sistemlerinin HAP yapısına hızla hidrolize olabildiği düşünülmekte ve bu materyaller çürük oluşumunun durdurulması ve tedavi edilmesinde etkili ajanlar olarak öne sürülmektedir (6-8).

Bu ajanların etkinliğinin in-vitro olarak değerlendirilmesi; başlangıç lezyonlarının tedavisinin sağlanması, remineralizasyon ajanlarının avantaj-dezavantajlarının belirlenmesi ve doğru ajanların seçimi açısından önemlidir. Bu değerlendirmeler diş yüzeylerinde mikrosertlik, lezyon derinliği, lezyon boyutu

incelemeleri, yüzey topografisindeki değişimlerin incelenmesi ve mine dokusunun mineral yoğunluğundaki değişimlerin incelenmesi olmak üzere çeşitli şekillerde yapılabilmektedir (9-12).

Raman analizi de bu yöntemlerden birisidir. Raman analizi ile birlikte demineralizasyon sonucu oluşan çürük lezyonları ve bu lezyonların remineralizasyon ajanları ile tedavi edilmesi süreçlerinde diş dokusunda meydana gelen Ca, PO₄⁻³ gibi iyon değişimleri belirlenebilmektedir. Bu analiz kullanılan yöntemlerin ve tedavi etkinliğinin spesifik olarak takibinin yapılmasını sağlamaktadır (13).

Bu bilgiler ışığında, Ca-PO₄⁻³ içerikli farklı remineralizasyon ajanlarının yapay çürükler üzerinde etkilerini değerlendirmek amacıyla bu tez çalışması planlanmıştır. Bu araştırma ile amacımız;

Üç farklı Ca-PO₄⁻³ içerikli remineralizasyon ajanının (CPP-ACP+florid, TCP+florid, ACP+florid) başlangıç çürük lezyonlarını taklit etmek amacıyla daimi dişlerde oluşturulan yapay çürük lezyonlarına uygulanması sonrası, mine yüzeylerindeki PO₄⁻³ yoğunluğu değişimlerini, Raman analizi ile belirleyerek bu ajanların remineralizasyon güçlerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mine Dokusu

Mine dokusu, diş kronunun tüm yüzeyini kaplayan, tüberkül tepelerinde kalınlaşan, fissürlerde ve servikal bölgede incelen, sement sınırında ise keskin bir kenarla sonlanan koruyucu bir tabakadır. Ameloblast hücreleri tarafından oluşturulan mine organik matriksi, inorganik bileşenlerle birleşerek mineralize mine dokusunu meydana getirir. Vücudun en sert tabakası olma özelliğini taşıyan mine, dişin anatomik kron kısmını örter (14).

2.1.1. Minenin kimyasal yapısı

Mine dokusu; yaklaşık %95-96 inorganik madde, %2-4 organik madde ve %2 su içerir. Bu içeriklere ek olarak karbonatlar, %1 Na, Mg ve az miktarda F, Mn ve Fe tuzları bulunur. Minenin inorganik yapısının büyük bir kısmını, Ca-PO_4^{-3} kompleksi olan ve merkezine geçen hidroksil iyonu ile hegzagonal yapı oluşturan HAP kristalleri $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ oluşturmaktadır. Yapısında bulunan inorganik maddeler sayesinde mine, yüksek mineralize bir yapıya sahiptir. Mine dokusunun organik içeriği %58 protein, %40 lipid ve daha az oranlarda karbonhidrat, sitrat ve laktozlar tarafından oluşturulmakta ayrıca bu yapının içeriğinde su, alkol, boyar madde ve çeşitli iyonlar da bulunmaktadır (15).

Amelogenin proteini olgunlaşmamış minenin organik içeriğinin büyük kısmını oluşturmaktadır (16). Bu proteinlerin büyük kısmı mineralizasyon ve olgunlaşma süreçlerinde uzaklaştırılarak mine mineralizasyonu sağlanmaktadır. Mineralize olmadan kalan çözünebilir protein parçalarının az miktarlarda mine yüzeyinde biriktiği ve bu proteinlerin asit atakları karşısında çözünmez hale gelerek minenin mineral kaybının önlenmesinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (17, 18).

2.1.2. Minenin histolojik yapısı

Mine dokusunun histolojik olarak temel yapısını ameloblastların mineyi oluşturması sırasında şekillenen mine prizmaları oluşturmaktadır. Ortalama 1000 adet HAP bir araya gelir ve mine prizmalarını oluşturur. Olgun bir minedeki mine

prizmaları ve prizmalar arası bölgedeki HAP kristallerinin oryantasyonu mine matriksinin oluşumu esnasında şekillenir. Heksagonal bir yapıya sahip olan apatit kristallerinin çapları ortalama 50 nm olup, uzunluğu genelde 100 nm'den fazladır (19). Embriyolojik gelişim sırasında, histodiferansiyasyon döneminin hemen ardından ameloblastlar mine formasyonuna başlar. İlk olarak predentin üzerinde prizmasız mine-dentin membranı salgılanmaya başlar ve ardından ameloblastlar her 24 saatte 4 µm mine matriksi salgılayarak ve perifere doğru çekilmeye başlar (20).

Mine prizmaları yaklaşık 4-6 µm çapında ve altıgen prizma şeklindedir. 1µ genişliğinde bir baş kısmı ve 5µ genişliğinde kuyruk kısmından oluşan bu prizmalar enine kesitlerde anahtar deliği şeklinde görünürler. Prizma içindeki kristallerin; baş kısmının uzun eksene paralel, kuyruk kısmının ise açılı olmasının ortamdaki mikro boşluk oranını arttırdığı düşünülmektedir. Küçük hacimli iyonlar (H⁺ iyonları gibi) prizma merkezinden, daha büyük hacimli maddeler ise prizma çeperlerinden geçerek mine dokusunda çözünmeye neden olmaktadır. Mine prizmaları, mine-dentin sınırından, minenin dış yüzeyine kadar uzanırlar. Bu yapılar, mine-dentin sınırında dik, tüberkül tepelerinde hafif eğimlidirler. Prizmalar arasındaki bu mikro boşluklarda organik madde ve sudan oluşan matriks bulunmaktadır. Prizmalar mine-dentin birleşiminden başlayarak hafif bir eğim yaparak mine yüzeyine ulaşırlar. Bu özellikleri sayesinde ısırma ve çiğneme sırasında mine dayanıklılığının arttığı düşünülmektedir (21).

Mine, pulpa ve dentin gibi canlı diş dokularının korunmasından sorumlu yapıdır. Fiziksel, kimyasal ve histolojik yapısı sayesinde çürük oluşumuna neden olan faktörlere karşı bariyer görevi görmektedir (15). Temel olarak bakterilerin fermentasyon ürünleriyle oluşan asitler nedeniyle plak pH'sında azalma ve buna bağlı olarak mine dokusunun demineralizasyonu gerçekleşir ve mine dokusu bakterilere karşı geçirgen hale gelerek koruyuculuğunu kaybetmeye başlar (2). Bu nedenle bu yapının devamlılığının sağlanması, estetik ve fonksiyonel olarak diş hekimliği açısından önem taşımaktadır.

2.2. Diş Çürüğü

Diş çürüğü insan sağlığını etkileyen en yaygın enfeksiyöz hastalıkların başında gelmektedir (22). Diş çürükleri insanları tarih öncesi çağlardan beri etkilemiş

olsa da bu hastalığın yaygınlığının modern çağlarda oldukça arttığı ve bu artışın beslenme değişiklikleri ile güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu hastalığın özellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda olmak üzere, okul çağı çocuklarının %60-90'ını ve yetişkinlerin ise büyük çoğunluğunu etkilediği bilinmektedir. Ağız sağlığı konusunda dünya çapında kaydedilen gelişmelere rağmen diş çürükleri hala önemli bir problem olarak varlığını sürdürmektedir (23, 24).

2.2.1. Diş çürüğünün oluşumu ve etiolojisi

Diş çürüğü, bakterilerin ağız ortamında kolonize olması, bu bakterilerin artış göstermesi ve zaman içerisinde konak biyolojisi ve ağız mikroflorası arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşan multifaktöriyel ve bulaşıcı bir hastalıktır (25).

Diş çürüğünün oluşumu ile ilgili 3 farklı hipotez öne sürülmüştür;

Nonspesifik plak hipotezi; Tüm plağın patojenik olduğunu savunmaktadır. Nonspesifik plak hipotezi tüm plak birikiminin eliminasyonuna yönelmiş sürekli bir tedavi süreci gerektirir ve bu amaç gerçekçi değildir (26).

Spesifik plak hipotezi; Plak hastalıklarla ilişkili olduğunda patolojik olarak tanımlanmaktadır. Bu hipotezde *Streptococcus sobrinus* ve *Streptococcus mutans* bakterileri diş çürüğü oluşumunda görev alan bakterilerdir. Plak birikimi hastalık yokluğunda normal sayılabilir ve bu hipoteze göre tedavinin amacının karyojenik plağı baskılamak ve onları patojen olmayan bakterilerle değiştirmektir (27).

Ekolojik plak hipotezi; Günümüzde en geçerli plak hipotezidir. Mikrofloradaki faktörlerin (diyet, dentisyon, immün sistem, asit üretimi gibi) değişmesiyle mevcut dengenin bozulması sonucunda çürük oluşumu meydana geldiğini ileri sürer (28, 29).

Bireyin diyetle aldığı karbonhidratların bakteriler tarafından fermente edilmesiyle oluşan asit ve buna bağlı azalan pH sonucunda inorganik Ca-PO_4^{-3} kristalleri ile organik matriks arasındaki elektrostatik bağlantı bozulmaktadır. HAP kristallerini oluşturan Ca ve PO_4^{-3} 'ün çözünmesi sonucunda mineral kaybı (demineralizasyon) gerçekleşmekte ve bu süreç devam ederse kaviteasyon meydana gelmektedir (30, 31).

Diş çürüğü oluşum sürecinde mikroorganizmalar, besin, konak ve zaman olmak üzere etkili olan 4 ana faktörün yanısıra diş morfolojisi, tükürük oluşum miktarı, bağışıklık sistemi, genetik davranışsal özellikler, çevresel veya sosyo-ekonomik faktörler şeklinde sıralanabilecek çok sayıda yardımcı faktör de çürük oluşumu etiyojisinde yer almaktadır (32).

Tükürük, diş dokusunda iyon alışverişini sağlaması yönünden önem taşımaktadır. Tükürük aracılığıyla florid, magnezyum, Ca ve PO_4^{-3} iyonları mineye difüze olabilir ve minenin olgunlaşması sağlanır. Böylelikle minenin yüzey sertliği artarak çürüğe karşı daha dirençli bir hal alır. Günlük tükürük salgısı genel olarak 500-1500 ml arasındadır ve kişiden kişiye değişim gösterir. Tükürüğün pH'ı 6,7-7,4 arasında değişir ve tükürük akış hızı artıkça yükselir (33).

Stephan ilk kez 1940'da glikoz solüsyonu ile ağzın çalkalanmasının ardından 2-4 dk içerisinde ortam pH'ının 5'e düştüğünü ve başlangıçtaki pH değerine 40 dakika içinde tekrar geri dönebildiğini göstermiştir. Oluşan bu grafiğe "Stephan Eğrisi" adı verilmiştir. Genel ortam pH'ının kritik pH değeri olan 5,5 ve altına düştüğü koşullarda minenin çözünebildiği kabul edilmektedir. Sabit bir değer olmayan pH değeri ortam özelliklerinden (tükürüğün tamponlama kapasitesi ve akış hızı, asit tipi, dişin yapısal özellikleri gibi) etkilenir. Tüketilen yiyecek ve içeceklere bağlı olarak plakta sürekli bir pH değişimi gerçekleştiği bildirilmiştir (34).

Diş çürüğünün ilerlemesi, durdurulması ve geri döndürülmesi remineralizasyon ve demineralizasyon olayları arasındaki dengeye bağlıdır. Diş çürüğü sayısız demineralizasyon ve remineralizasyon olayları sonucu meydana gelen bir durumdur. Diş minesinin yüzeyinin demineralizasyonu tükürükte bulunan Ca ve PO_4^{-3} gibi remineralizasyonu sağlayan iyonların varlığı sayesinde engellenebilmektedir (4).

2.2.2. Mine çürüğü (başlangıç çürük lezyonları)

Başlangıç çürük lezyonları, henüz kavitasyon oluşmamış, bozulmamış mine tabakası altında mineral kaybıyla karakterize yüzeyaltı lezyon olarak ifade edilmektedirler. Mine 3-4 hafta süreyle karyojenik bir floraya maruz kaldığı zaman mine yüzeyindeki kristaller arası boşluklar genişler ve porözite önemli oranda

artar (35).

Başlangıç mine lezyonunun erken aşamalarında mine dış yüzeyi (10-100 µm) bozulmamakta ve bu bölgede demineralizasyon izlenmeyip sert bir yapı varlığı gözlenmektedir. Aktif çürük lezyonlarında mine yüzeyinde tebeşirimsi mat bir görüntü izlenir ve minenin yüzey şeffaflığının kaybolması sonucunda ucu künt bir sondla nazikçe yapılan muayenede pürüzlülük hissedilebilmektedir. Sondla yapılan bu muayenede mine yüzeyinin yumuşak olması çürüğün dentine ilerlediğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. İlerlemesi durmuş (inaktif) lezyonlarda ise bozulmamış, sondla muayenede düz yüzeyle, sert, parlak bir mineyle karşılaşmaktadır (36).

Mine tabakasının 10-100 µm derinliğe kadar bozulmadan kalabildiği bu nedenle erken dönemde minede oluşan başlangıç çürük lezyonunun gözle muayenede fark edilemediği bildirilmiştir. Bu lezyonların radyografide teşhisi de oldukça zordur. Başlangıç mine çürüklerinin düz yüzeylerdeki ilk belirtisi opak beyaz noktalardır ve bu beyaz noktaların varlığı aslında çürüğün daha ileri bir safhaya geçtiğini göstermektedir. Bu durumun nedeni ise mine lezyonlarının ancak 300-500 µm derinliğinde olduğunda gözlenebilmesidir. Opak görüntünün oluşma nedeni ise yüzeyel tabakanın altında diş dokularında çözünen iyonların çökmesi ve mine dokusunda meydana gelen yapısal bozulmadır (37).

Başlangıç mine çürükleri ve gelişimsel mine hipokalsifikasyonları sıklıkla karıştırılabilmektedir. Ayırıcı tanı için temel olarak sondla muayene ve diş yüzeyinin hava spreyi ile kurutulması gerekmektedir. Her iki lezyonda da kavitasyon bulunmamakla birlikte başlangıç çürüklerinin yüzeyi daha poröz ve yumuşak bir yapıya sahiptir. Başlangıç mine çürüklerinde diş yüzeyi kurutulduğunda opak beyaz, nemli olduğunda ise translüent olarak gözlenmektedir. Bunun aksine diş yüzeyi nemli olduğunda hipokalsifiye mine opak beyaz renge sahiptir. Başka bir ayırıcı özellik ise hipokalsifiye defekt bölgesinde plak birikimi gözlenmezken başlangıç mine çürüklerinin olduğu bölgelerde plak birikimi mevcuttur (35).

2.3. Demineralizasyon ve Remineralizasyon

Gün içerisinde alınan besinlere bağı olarak asit oluşumu meydana gelir ve bunun sonucunda tükürük, plak ve diş yüzeyi arasında sürekli bir iyon alışverişi meydana gelmektedir. Sürekli değişen bu denge demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini oluşturur (2).

Demineralizasyon; ağız ortamına diyetle alınan karbonhidratların bakteriler tarafından fermente edilip asit oluşturması sonucu pH'ın düşmesi ve buna bağı olarak diş dokusunda var olan Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının yapıdan uzaklaşması olarak tanımlanmaktadır (2). Belirli bir zaman sonra diş dokusundan kaybedilen mineral miktarı dokuya tekrar kazandırılan mineral miktarının üzerine çıktığında mine yüzeyinde çürük lezyonunun gelişmeye başladığı görülmüştür. Lezyon gelişmesi sonucunda diş yüzeyinde pürüzlülük ve porözitede artış gözlemlenmekte ve bu artışın yüzey altı lezyon gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (38). Plakta asit ataklarının meydana gelmesinin ardından öncelikle kalsiyum flüorid (CaF_2) çözünmekte ardından sırasıyla, HAP ve fluorhidroksiapatit (FHAP) çözünmektedir. HAP kristallerinin termodinamik olarak hafif asit pH'da ve nötral pH'da daha stabil şekilde bulunduğu bildirilmiştir. pH değeri kritik değerin altına düştüğü zaman (<5,5) HAP kristallerinin çözünmeye başlamasıyla minede demineralizasyon başlar (39).

Remineralizasyon; yüzey altı kaviteyonsuz lezyonlar için vücudun doğal bir onarım süreci olarak tanımlanabilir. Temel olarak Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının öncelikle tükürükten daha sonrasında diğer topikal kaynaklardan florid iyonu yardımıyla diş yüzeyine difüze olarak yeni kristal oluşumu olarak değil mevcut kristal kalıntıları üzerine yapılanması olarak değerlendirilmektedir (2). Hicks ve Flaitz yaptıkları çalışmalarında kaviteyonsuz lezyon oluşmamış başlangıç çürüklerinin 1/3'ünün intraoral remineralizasyon uygulamalarıyla tekrar remineralize olabildiğini göstermişlerdir (40).

Ağız ortamının pH seviyesini düşüren etkenlerin ortadan kaldırılması ve bunun sonucunda ortam pH'nın artması ile ağız sıvıları çözünen mineraller sonucunda mineye nazaran daha doygun duruma gelir. Bunun sonucunda, çözünen mineraller tekrar diş yüzeyine çökelmeye başlar ve böylece remineralizasyon süreci

başlamış olur. Minenin remineralizasyonunun gerçekleşmesinde tükürük, biyofilm tabakası ve remineralizasyon ajanlarının içeriğindeki Ca, PO_4^{-3} ve florid konsantrasyonları ve minerallerin sıvılardaki çözünürlüğü etkili olan faktörler arasında yer almaktadır (2).

Remineralizasyon esnasında Ca, fosfor ve florid iyonları interprizmatik aralıklar sayesinde minenin daha derin kısımlarına ulaşmaya başlar. F iyonu apatitin $[3Ca_3(PO_4)_2Ca(OH)_2]$ hidroksil iyonlarıyla yer değiştirir. Bu değişimler sonucu mine olgunlaşır, mineralize alanlar artar ve minenin geçirgenliği azalarak asitler karşısında daha dayanıklı hale gelir (41). Remineralizasyon mekanizmasıyla ilgili belirtilen bu bilgilere dayanarak kavite oluşmamış başlangıç çürüklerinde tek başına remineralizasyon yeterli tedaviyi sağlayabilmekte ve operatif diş hekimliği uygulamalarına ihtiyaç duyulmamaktadır (42, 43).

2.4. Yapay Çürük Modelleri

Tıp ve diş hekimliğinde özellikle materyaller ve etkinlikleri konusunda daha fazla bilgi edinebilmek amacıyla birçok simülasyon modeli kullanılmaktadır. Yapay çürük modelleri diş hekimliğinde çürük etiyojisi ve patogenezinin araştırılması, çürük önleyici ajanların mekanizmalarının değerlendirilmesi, ön değerlendirilmelerinin yapılması amacıyla kullanılmaktadır (44). Yapay çürük lezyonları elde etmek amacıyla çeşitli modeller geliştirilmiştir (45-49).

2.4.1. Asit tamponların kullanıldığı in-vitro demineralizasyon modeli

Solüsyon içeriğinde laktik asit, asetik asit veya her ikisinin birden kullanılabilirdiği en basit çürük oluşturma yöntemidir. Kullanılan solüsyonların pH derecesi 4,5-5,0 arasında olması gerekmektedir. Bu yöntemde; dişlerin mine veya kök yüzeylerinde pencereler hazırlanarak geri kalan yüzeyler aside dayanıklı vernikler ile kaplanmaktadır. Bu lezyonlar histolojik olarak doğal lezyonlara benzer özellikler sergileyebilmektedir (47).

2.4.2. Bakterilerce üretilen asitlerin kullanıldığı in-vitro demineralizasyon modeli

Bu modelde demineralizasyon sağlayan asit bakterilerce üretilmektedir ve dişlerin mine veya kök yüzeylerinde pencereler hazırlanarak geri kalan yüzeyler aside dayanıklı vernikler ile kaplanmaktadır. Genelde çeşitli bakteri kültürleri ve besleyici ajanlar kullanılmaktadır. Diğer bakteri türlerine göre yüksek oranda asit oluşturma kapasitesinin karyojenitesini etkilediği düşünülerek genellikle *Streptococcus Mutans* kullanılmaktadır. Bakterilerle çalışmanın insan sağlığı açısından risk oluşturması ve diğer yöntemlere göre uygulama zorluğu yöntemin dezavantajlarından (48).

2.4.3. pH siklus modeli ile in vitro demineralizasyon/ remineralizasyon modelleri

Bu yöntemde kullanılan pH siklus modeli in vitro şartlarda yapılmakta ve in vivo şartları taklit etmek amacıyla demineralizasyon ve remineralizasyon fazlarından oluşmaktadır. Ağız içerisinde demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri gün içerisinde birbirini takip etmektedir. İn-vitro pH siklus çalışmalarında örnekler genellikle 6 saat demineralizasyon 18 saat süreyle ise remineralizasyon aşamalarına tabi tutulmaktadır. Bu yöntemde demineralizasyon solüsyonunun asetik asit, Ca ve PO_4^{-3} içeren asit tamponları kullanılarak pH'ı 4,3 gibi düşük seviyelerde, remineralizasyon solüsyonunun pH'ı ise doğal tükürükte bulunan Ca ve PO_4^{-3} seviyeleri dikkate alınarak 7 civarında olmalıdır ve solüsyonlar günlük olarak yenilenmelidir (49).

pH siklus modellerinin klinik uygulamalara göre duyarlılığı daha yüksektir ve örnek yüzeyleri küçük olsa dahi yüksek düzeyde bilimsel veri sağlanabilmektedir. Bu nedenle pH siklus modelleri, çürük oluşum sürecinin ilerleyişi ve uygulanan remineralizasyon ajanlarının mekanizmasının anlaşılmasında yararlı olmaktadır. Yöntemin başlıca dezavantajları ise ağız içi koşulları, ürünlerinin topikal kullanımının ve uygulama sonrası yoğunluğunun tam olarak taklit edilmesinin mümkün olmamasıdır (50).

2.5. Mine Çürüklerinin Önlenmesinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları

Koruyucu diş hekimliğinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Minimal invaziv tedavi prosedürlerinin yaygınlaşması sonucu çürük teşhisi, tanısı, ilerlemesinin önlenmesi ve hatta mikroskobik düzeyde tedavisinin yapılabilmesi için pek çok çalışma yapılmakta ve çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. Diş hekimliğinde koruyucu uygulamaların etkili bir şekilde kullanılması sonucu başlangıç lezyonları kavite oluşmadan durdurulabilmekte hatta geri döndürülebilmektedir. Günümüze kadar remineralizasyon amacıyla çeşitli ajanlar kullanılmıştır ve bu ajanların başında floridler gelmektedir (51).

Floridler, diş çürüklerini önlemek, remineralizasyon sağlamak amacıyla geleneksel olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır ve invaziv olmayan yöntemin temelini oluşturmaktadır (52, 53). 1994 yılında dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından ağız sağlığı ve floridler hakkında yapılan bildiriye diş çürüklerinin azalmasının en önemli nedeninin yaygın olarak florid içeren diş macunlarının kullanımı olduğu belirtilmiştir (54).

Dişlerin formasyon döneminde sistemik yolla alınan florid, mine oluşumu sırasında bu dokunun sağlıklı gelişmesini ve mineralizasyonunun iyi olmasını sağlamaktadır. Bu safhada alınan florid, minenin kristal yapısına girerek çürük oluşuma karşı daha dayanıklı bir yapı meydana getirmektedir. Floridlerin dişler üzerindeki sistemik etkinliği dişlerin formasyonunun tamamlanıp sürmesi ile sona ermektedir. Dişler sürdükten sonra floridin sadece topikal etkisinden faydalanılabilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda floridin çürük oluşumunu önleme etkisi üzerindeki düşünceler değişmiş ve topikal florid uygulamalarının sistemik florid uygulamalarına göre daha başarılı olduğu düşüncesi kabul edilmiştir (55).

Floridlerin temel etkisi demineralizasyonun inhibisyonu remineralizasyonun aktive edilmesi üzerinedir. Floridlerin demineralizasyon ve remineralizasyon sürecine dahil olabilmesi için doğru yerde (biyofilm sıvısı veya tükürük) doğru zamanda biyofilm şeker ile kontamine olduğunda veya biyofilm uzaklaştırıldıktan hemen sonra bulunması gerekmektedir. Bu koşullarda floridin ppm değerleri efektif dozun altında olsa dahi florid etkisini gösterebilmektedir. Sadece 0.03-0.08 ppm

florid konsantrasyonunun bile başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonuna katkısının olduğu gözlenmiştir (56).

Demineralizasyon durumunda mine yüzeyinde floridin bulunması Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının çökmesini sağlamaktadır, böylece bir asit atağı durumunda normalden daha az mine kristali çözülecektir. Topikal florid ajanlarının uygulanması sonrasında mine yüzeyi üzerinde remineralizasyonun teşvik edilmesi demineralizasyonun önlenmesi için oluşan ilk yapı CaF_2 benzeri kristallerdir (57). Oluşan bu yapı 'gevşek bağlanmış florid' olarak tanımlanmaktadır. Remineralizasyon durumunda çözünmeyi takiben daha önce ortamda bulunan CaF_2 'den elde edilen florid iyonları ile FHAP kristalleri oluşmaktadır. Böylece ikinci bir asit atağında daha az çözünme olacaktır (58).

2.5.1. Kalsiyum ve Fosfat İçerikli Remineralizasyon Ajan Uygulamaları

Florid verniklerin kalsiyum florür oluşumu aracılığıyla ağız içerisindeki florid rezervuarını teşvik ettiği düşünülmektedir. Bu rezervuarların oluşumunun Ca ve florid iyonunun varlığı ile sınırlandırıldığı belirlendiğinden bu yana florid verniklerin içeriğine, Ca ve florid iyonlarının ağız ortamında retansiyonunu arttırabilmek amacıyla, Ca iyonu ilave edilmeye başlanmıştır. Bunlara ek olarak tükürüğün remineralizasyon kapasitesinin de Ca ve PO_4^{-3} miktarıyla ilişkili olması nedeniyle, remineralizasyon ajanlarının içeriğine Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının ilave edilmesiyle başlangıç lezyonlarının remineralizasyonunun desteklendiği kabul edilmiştir. Bu nedenle birçok üretici florid ajanlarının içeriğini Ca ve inorganik PO_4^{-3} iyonlarının ilavesiyle geliştirmeye başlamıştır (59).

Ca ve PO_4^{-3} içerikli remineralizasyon sistemleri esas olarak 3 tip olarak sınıflandırılabilir:

- 1- Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP)
- 2- Stabilize olmayan amorf kalsiyum fosfat (ACP)
- 3- Fonksiyonalize trikalsiyum fosfat (fTCP)

Bu sistemler başlangıç mine lezyonlarının önlenmesi ve tedavisi için kullanılan topikal ajanlar, diş macunları ve çiğneme sakızları içeriğinde kullanılabilir (60).

2.5.1.1. Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanları

CPP-ACP kompleksi; sütün içerisinde yer alan kazein fosfopeptid, kalsiyum ve fosfatı CPP-ACP nanokompleksi şeklinde stabilize edebilmektedir. CPP, kazein proteinin %10'unu oluşturmaktadır ve kazein proteini ise sütün protein yapısının %80'lik kısmını oluşturan majör protein grubudur. CPP tatsız ve düşük antijeniteye sahip olup Ca ve PO_4^{-3} 'ü protein kompleksleri içerisinde stabilize edebilmektedir. CPP, nötral ve alkali ortamlarda zor eriyen kalsiyum fosfatı ACP kompleksi olarak stabilize eder. ACP sıvılarda apatit ürünleri veya ortokalsiyum fosfat gibi stabil kristal fazlara dönüşebilir. ACP 4 fosfoseril grubuyla yeni bir yapı oluşturur. Oluşan bu yapı ACP'nin remineralizasyon için gerekli büyüklüğe ulaşmasını sağlar ve çökmesini engeller. Böylece ACP, Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonları ile karşılaştığında doygun bir ortam meydana gelir. CCP-ACP kompleksi etkisini hem plakta hem de diş yüzeyinde göstermektedir. Bu yapı bakteri kolonizasyonunu önlemenin yanı sıra plaktaki Ca ve PO_4^{-3} seviyesini yükseltir ve serbest Ca ve PO_4^{-3} 'ü bağlayarak çürük önleyici etki gösterir (59,61,62).

CPP-ACP'nin remineralizasyon ajanı olarak kullanılabileceği ilk defa 1998 yılında öne sürülmüştür (63). CPP-ACP Food and Drug Administration (FDA) ve diğer düzenleyici kurumlar tarafından ağız bakım ürünlerine dahil edilmesi açısından güvenli olarak kabul edilmiştir (60).

CPP-ACP kompleksi Recaldent ticari ismi ile piyasaya sürülmesinin yanısıra MI Paste, MI Paste Plus ve Tooth Mousse isimli preparatlar şeklinde de üretilmiştir. Bu kompleksin topikal kullanımı için jel, draje, çiklet şeklinde de çeşitli ürünler mevcuttur (64).

Florid ve CPP-ACP çürük önlemede sinerjistik etki göstermektedirler. CPP-ACP nanokompleksinin florid ile birleşimi sonucu Ca, PO_4^{-3} ve florid iyonları içeren yeni kümeler CPP-amorf kalsiyum florid fosfat (CPP-ACFP) oluşmaktadır. Floridin CPP-ACP ile birlikte kullanımının tek başına CCP-ACP kullanımına göre mine yüzeyi mikrosertlik değerlerinde de daha olumlu etki yarattığı bildirilmiştir (65).

2.5.1.2. Amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanları

ACP teknolojisi stabilize olmayan Ca ve PO_4^{-3} içeren bir sistem olarak geliştirilmiş ve piyasaya sunulmuştur. Amorf fazda Ca ve PO_4^{-3} iyonları birbirine yakın olarak bulunmaktadır. ACP içeren remineralizasyon ajanları Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının kullanımdan önce karışmaması için çift odacıklı bir hazne şeklinde üretilmektedir. Bu ajan uygulandığında ayrı ayrı tükürük ile etkileşime girerek Ca ve PO_4^{-3} iyonları serbestlemektedir. ACP, Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının teması geçmesi sonucu oluşan üründür. Ortamda florid iyonu varlığında ACFP yapısı oluşmaktadır. Ağız içerisinde ACP ve ACFP yapıları oldukça kararsız formda bulunmaktadır ve her an termodinamik olarak daha kararlı olan HAP ve FHAP kristal yapısına dönebilmektedir. Bunun sonucunda diş yüzeyinin asit ataklara karşı daha dayanıklı hale geldiği savunulmaktadır (66, 67).

Bazı araştırmacılar ACP/ACFP sistemlerinin çürük lezyonlarının ilerleyişini engellediğini savunmakla birlikte ajanların ağız içerisinde stabilize olmayan yapısıyla ilgili olumsuz görüş rapor eden araştırmacılar da mevcuttur. Ek olarak ACP/ACFP ajanlarının ağız içerisinde üretilen fosfoproteinler tarafından tükürük, pelikül ve dental plak içerisinde stabilize edilebileceği düşünülmektedir (60, 66-68).

2.5.1.3. Fonksiyonelize trikalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanları

Ca- PO_4^{-3} kemik ve diş dokusunda bulunan önemli minerallerdendir. TCP'nin $(Ca_3PO_4)_2$ alfa-trikalsiyum fosfat (α -TCP) ve beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP) olmak üzere iki formu mevcuttur. β -TCP kısmen çözünmeyen nadir bir kalsiyum fosfat formudur ve HAP formasyonunun prekürsörü olduğu bilinmektedir (69). Bu remineralizasyon sisteminde beta trikalsiyum fosfatın (β -TCP) sodyum lauryl sülfat ile reaksiyona girmesi sonucunda fTCP formu oluşmaktadır. Bu etkileşim sonucunda organik Ca- PO_4^{-3} içerikli bir hibrid tabaka oluşmaktadır. Bu tabaka demineralize olmuş mine ile etkileşime girer ve ilerleyen zamanda asit atakları karşısında diş dokusuna Ca ve PO_4^{-3} iyonu salınımı yaparak remineralizasyona katkı sağlar (65).

β -TCP daha çok implantların osteointegrasyonun geliştirilmesi için kaplama ve dolgu materyali olarak kullanılması düşünülmüştür. β -TCP ve diğer

Ca-PO₄⁻³'ların implant yüzeyinden ayrılması ve yüzeyde çatlak oluşumu gibi sorunların yarattığı çekinceyle bu materyallerin modifiye edilerek (elektrokimyasal olarak) selüler ve antimikrobiyal aktiviteyi stimüle ederek doku cevabının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Koruyucu diş hekimliği alanında yapılan çalışmalarda β-TCP ve florid iyonunun kombine edilmesi ve basit dental formatlarda (diş macunu, vernik vb.) kullanılmasının tek başına florid veya tek başına β-TCP'den daha etkili bir remineralizasyon sağladığı görülmüştür (70).

2.6. Raman Spektroskopisi

Raman CV. isimli fizikçi 1928 yılında birtakım moleküller tarafından saçılan az sayıdaki ışının dalga boyunun gelen demetin dalga boyundan farklı olduğunu ve dalga boyundaki kaymaların saçılmaya sebep olan moleküllerin kimyasal yapısına göre değiştiğini keşfetmiştir (71). Molekül ve iyonların kütle merkezleri sabit kaldığı sürece meydana gelen kaymalar titreşimleri oluşturmaktadır. Raman analizi biyolojik örneklerin taranan alanlarında mevcut moleküllerin sayısı ile doğru orantılı olarak meydana gelen titreşimlere bağlı olarak pik değerleri ve yoğunluğu (intensity) veren kantitatif ölçüm yapan bir analizdir (72).

Raman analizinde kimyasal gruplara ait spektrumlar olduğu belirlendiğinden beri tıp ve diş hekimliğinde kimyasal yapıların tanımlanmasında ve yoğunluğunun belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu analiz organik içeriği yüksek materyallerde zayıf sinyal yoğunluğu vermektedir ve bu nedenle diş hekimliği alanında organik içeriğinin düşük olması sebebiyle kullanımı daha çok mine ile sınırlı kalmaktadır (73).

Bu yöntemle diş minesini değerlendirildiğinde raman spektroskopisinin 959 cm⁻¹'de yaptığı pik HAP yapısı içerisindeki tetrahedral yapıda bulunan PO₄⁻³ grubunu (P-O bağı) karakterize eder. Demineralize olmuş minerde PO₄⁻³ yoğunluğunun azaldığı, remineralize olmuş minerde ise bu değer arttığı bilinmektedir. Bu analiz çalışma ve saklama koşulları değişmediği sürece sağlam ve çürük lezyonlu dişlerin pik yoğunluğu karşılaştırılarak minenin mineral değişiminin incelenmesine olanak sağlamaktadır (74).

2.7. Taramalı Elektron Mikroskobu

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), örnekleri üç boyutlu inceleme imkanı sağlayan bir elektron mikroskobudur. SEM mine yüzeyinin topografik yapısının ve meydana gelen değişikliklerin detaylı incelenmesini sağlamaktadır (75).

Bu mikroskobun temel çalışma prensibi bir elektron kaynağından salınan elektronların uygun bir saptırıcı düzenek aracılığıyla incelenecek olan numuneyi sürekli taraması ve elde edilen verilerin işlenmesi sonucu görüntünün meydana gelmesidir. Modern sistemlerde algılayıcılardan gelen sinyallerin günümüz sistemlerinde dijital sinyallere çevrilmesiyle bu sinyallerin bilgisayar monitörüne verilmesi sağlanmaktadır. Bu sayede yüksek çözünürlüğe sahip topografik görüntü elde edilebilir (76).

Analiz ve görüntüyü birleştirme, ayırım gücü gibi özellikleri SEM'i araştırmalarda yaygın kullanılan bir araç haline getirmiştir. Diğer yöntemlerle verilerin elde edilmesi ve bu verilerin istatistiksel analizinin daha uzun sürmesi gibi işlemler SEM analizinin kullanımı ile birlikte çok kısa zamanda tamamlanabilmektedir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Protokolü

Bu araştırma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Araştırmanın deneysel analizleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (ARTMER) tamamlandı. Etik onay Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2017-64-14/06 protokol numarasıyla alındı (Ek1). Aydınlatılmış onam formları hasta ve/veya ebeveynleri tarafından onaylandı. Tez çalışması Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında, 2017-40069393-01 proje numarası ile desteklendi.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

3.2.1. Dişlerin seçilmesi

Bu in vitro araştırma kapsamında ortodontik nedenlerle çekim endikasyonu konulmuş 93 adet insan daimi 3. molar dişi değerlendirmeye alındı. Tüm dişler ışık mikroskobu (Nikon Eclipse E 600, Nikon Corp., Tokyo, Japan) kullanılarak değerlendirilmesinin ardından mine yüzeylerinde hipokalsifiye alanlar, çürük, kırık/çatlak gözlenmeyen 80 adet diş araştırmaya dahil edildi.

3.2.2 Dişlerin hazırlanması

Dişler deney periyoduna kadar %1'lik timol solüsyonu içerisinde ve oda sıcaklığında saklandı. Örneklerde gözlenen yumuşak doku artıkları ve debrisler kretuvar kullanılarak uzaklaştırıldı. Çalışma kapsamında kullanılan dişlerin kökleri elmas separe (Komet, Rock Hill, USA) yardımıyla su soğutması altında, mine-sement sınırından kesilerek uzaklaştırıldı. Ardından dişler bukkal ve lingual olarak iki parçaya ayrıldı. Dişlerin sadece bukkal yüzeyleri çalışmaya dahil edildi ve bukkal kısmın pulpası ekskavatör yardımıyla temizlendi. Mine yüzeyindeki artıkların uzaklaştırılması ve standart yüzeylerin elde edilmesi amacıyla parlatma diskleri (Soflex Polishing Disks, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) kullanılarak polisaj yapıldı.

Tüm dişlerin bukkal parçalarının mine yzeyi, 4×6 mm'lik bir pencere oluşturacak şekilde aside dayanıklı vernikle kaplandı (385, Flormar, Kocaeli, Tzrkiye) (Resim 1). rneklerde başlangıç mine lezyonları oluşturulmadan rnce bukkal yzeyde açıkta bırakılan pencerenin ilk 1/3'lzlk kısmı herhangi bir uygulama yapılmamış mine yzeyini gözlemlemek amacıyla farklı renkte aside dayanıklı bir vernikle kaplandı (313, Flormar, Kocaeli, Tzrkiye).



Resim 1. rneklerin başlangıç mine lezyonu oluşturulması için hazırlanması

3.2.3. Başlangıç mine lezyonu oluşturulması

Hazırlanan mine yzeylerinde başlangıç mine lezyonları oluşturulmak amacıyla Ten Cate ve ark. (46) tarafından rnerilen demineralizasyon solzasyonu kullanıldı. Demineralizasyon solzasyonu Fen-Edebiyat Fakzltesi Kimya Blzmz laboratuvarında hazırlandı. Başlangıç mine lezyonları oluşturabilmek için kullanılan demineralizasyon solzasyonu 1 litre (lt) distile su içine; 2,2 milimol (mM) Monosodyum fosfat (NaH_2PO_4), 0,05 M asetik asit, 2,2 mM Kalsiyum klorzr (CaCl_2), 1 M Potasyum hidroksit (KOH) eklenmesiyle pH'nın 4,4 olması sağlanarak hazırlandı (46).

Tzmm dişlerde başlangıç rzrzk lezyonları oluşturmak amacıyla açıkta kalan 2/3'lzlk pencere kısmındaki mine yzeyleri 96 saat szreyle demineralizasyon solzasyonunda bekletildi. Bu szre içinde solzasyonlar 24 saatte bir yeni solzasyonlarla değiştirildi. 96 saatlik szre sonucunda başlangıç mine lezyonları oluştuğu gözlemlendi (Resim 2).



Resim 2. Başlangıç mine lezyonu oluşturulmuş örnek yüzeyi

Örnekler distile su ile yıkandıktan sonra ikinci 1/3'lük pencere, oluşturulan demineralize mine yüzeyini korumak için aside dirençli bir tırnak cilası ile kaplandı (099,Flormar, Kocaeli, Türkiye) (Resim 3).



Resim 3. Remineralizasyon ajanı uygulamak amacıyla açıkta bırakılan mine yüzeyi

3.2.4. Deneş gruplarının oluşturulması ve pH siklusu

Demineralizasyon sonrası başlangıç mine lezyonu oluşturulan dişler rastgele 4 gruba ayrıldı. 80 mine örneğinden her grupta 20 örnek olacak şekilde 3 çalışma ve 1 kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmada kullanılan tüm örneklere, Ten Cate ve Duijsters (46) tarafından önerilen pH siklus modeli ağız ortamında gün boyu farklılık gösteren pH değışikliklerinin taklidi amacıyla uygulandı. Bu siklus sırasında örnekler;

6 saat demineralizasyon solüsyonunda

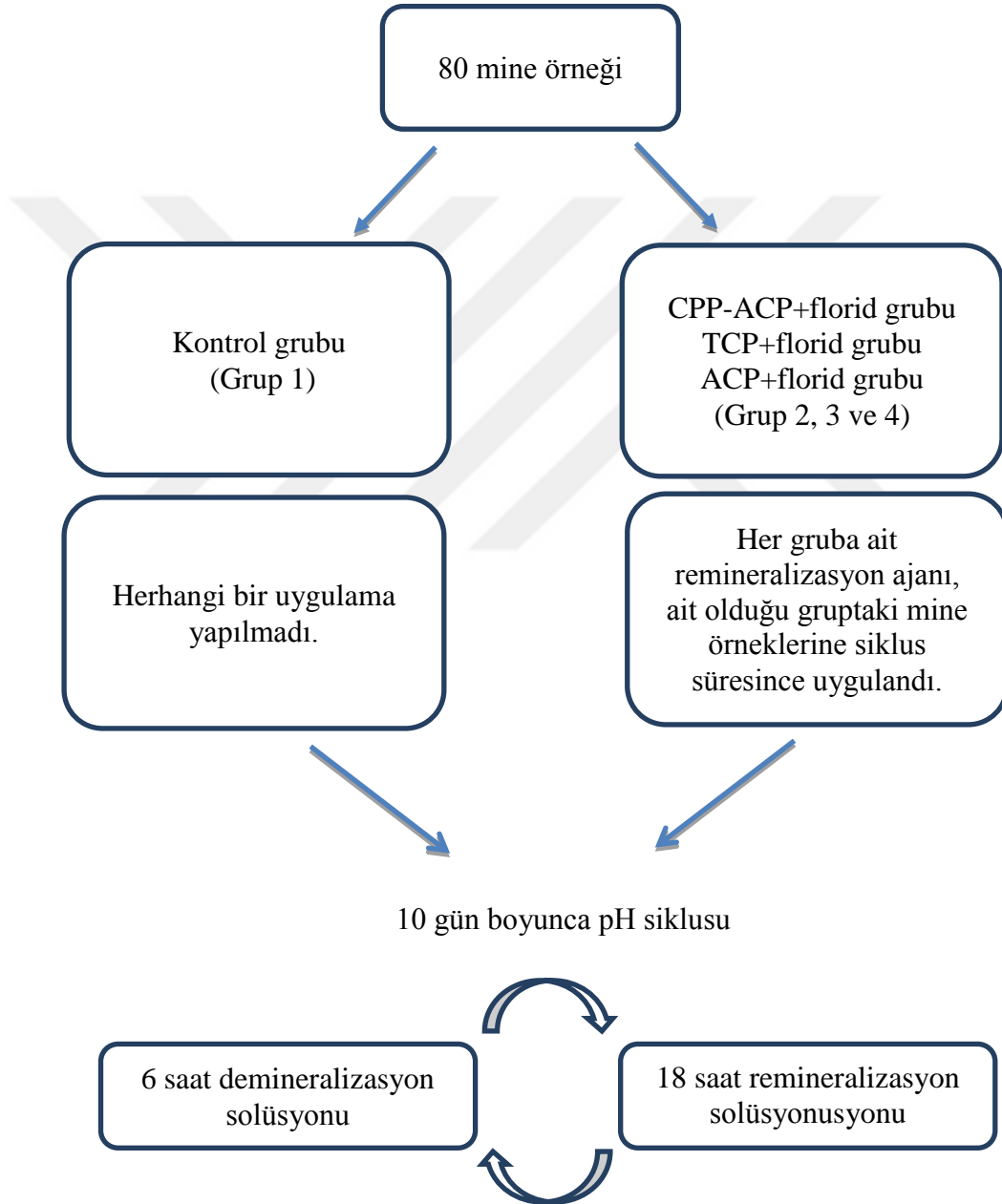
18 saat remineralizasyon solüsyonunda (1 lt distile su içine; 1,5 mM CaCl₂, 0,9 mM NaH₂ PO₄, 0,15 M Potasyum klorür (KCl) eklenmesiyle pH'nın 7,0 olması sağlanarak) bekletilerek siklus tamamlandı (46).

Bu pH siklus işlemine 10 gün boyunca devam edildi. Bu süreçte solüsyonlar her seferinde değıştirildi. Çalışma kapsamında belirlenen 4 gruptan kontrol grubuna herhangi bir remineralizasyon ajanı uygulamadan siklusa devam edilirken grup 2, 3 ve 4'e farklı remineralizasyon ajanları (Tablo 1) siklus süresince uygulandı.

Tablo 1. Araştırmada kullanılan materyaller

Grup	Ürünün Adı	Üretici Firma	Ürünün İçeriğı
Grup 2	MI Varnish	GC, Tokyo, Japan	%30-50 polyvinyl acetate, %10-30 hydrogenated rosin, %20-30 ethanol, % 1-8 sodium fluoride, %1-5 CPP-ACP, %1-5 silicon dioxide
Grup 3	Clinpro White	3M Espe, MN, USA	%30-75 pentaerythritol glycerol ester of colophony resin, %10-15 n-hexane, % 1-15 ethyl alcohol, %1-5 sodium fluoride, %1-5 flavour enhancer, %1-5 thickener, %1-5 food grade flavour, %<5 modified tricalcium phosphate
Grup 4	Relief	Discus Dental, USA	5% Potassium Nitrate, 0.22% Sodium Fluoride, Water, Poloxamer 338, Natural Peppermint, Calcium Nitrate, Sodium Phosphate, Sodium Saccharin

10 günlük pH siklus süresince hergün her gruba ait remineralizasyon ajanı açıkta bırakılan 1/3'lük diş yüzeyine demineralizasyon işleminden önce bir kez uygulandı. Ardından tüm mine örnekleri 6 saat süreyle demineralizasyon solüsyonunda bekletildi. 6 saat sonra örnekler solüsyondan çıkartılıp distile su ile yıkandıktan ve hava-su spreyi ile hafifçe kurutulduktan sonra 18 saat süreyle remineralizasyon solüsyonunda bekletildi (Şekil 1).



Şekil 1. Deney gruplarının oluşturulması ve pH siklus uygulamasının şematik görünümü

Çalışma kapsamında gruplara yapılan uygulamalar:

Grup 1: Herhangi bir remineralizasyon ajanı uygulanmadan (kontrol grubu) 10 gün süreyle pH siklusu uygulandı.

Grup 2: 10 gün süren pH siklus süresince her gün demineralizasyon işlemi öncesi CPP-ACP+florid (MI Varnish) içeren remineralizasyon ajanı (Resim 4) ince bir tabaka şeklinde diş yüzeyine uygulandı. Üç dakika beklendikten sonra dişler gazlı bezle hafifçe silindi. Dişler distile su ile yıkanıp 10 sn hava-su spreyi ile kurutuldu.



Resim 4. CPP-ACP+florid vernik

Grup 3: 10 gün süren pH siklus süresince her gün demineralizasyon işlemi öncesi TCP+florid (Clinpro White) içeren remineralizasyon ajanı (Resim 5) ince bir tabaka şeklinde diş yüzeyine uygulandı. Üç dakika beklendikten sonra dişler gazlı bezle hafifçe silindi. Dişler distile su ile yıkanıp 10 sn hava-su spreyi ile kurutuldu.



Resim 5. TCP+florid vernik

Grup 4: 10 gün süren pH siklus süresince her gün demineralizasyon işlemi öncesi ACP+florid (Relief (Discus Dental, USA) içeren remineralizasyon ajanı (Resim 6) ince bir tabaka şeklinde diş yüzeyine uygulandı. Üç dakika beklendikten sonra dişler gazlı bezle hafifçe silindi. Dişler distile su ile yıkandı 10 sn kurutuldu.



Resim 6. ACP+florid jel

3.3. Mine Örneklerinin Raman Analizi İle Fosfat Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

pH siklus süresince remineralizasyon ajanı uygulamalarının 10 gün süreyle uygulanıp tamamlanmasının ardından, bütün gruplardaki dişlerin üzerindeki aside dayanıklı vernikler uzaklaştırıldı. Örneklerin sırasıyla; herhangi bir uygulama yapılmamış, yapay çürük oluşturulmuş ve remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeylerinin her birinin 3 farklı noktasından, PO_4^{-3} yoğunluğu ölçümleri yapıldı ve ortalamaları alındı. Bu ölçümler HAP yapısı içerisinde bulunan PO_4^{-3} grubunun 959 cm^{-1} 'de verdiği değerler (73, 78) göz önüne alınarak gerçekleştirildi. Elde edilen veriler kayıt altına alındı.

Bütün analizler 785 nm dalga boyuna sahip yarı iletken lazer diyot ile donatılmış RENISHAW inVia Raman Microscope cihazı (Resim 7) ile gerçekleştirildi. 959 cm^{-1} 'de raman absolute intensity (RAI), laser-induced fluorescence intensity (FI) ve raman relative intensity (RRI) değerleri raman spektrumunda kaydedildi. Her spektrum oda sıcaklığı altında $100\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ aralığında 7000 ms entegrasyon süresiyle elde edilmiş ve bilgisayar ortamına aktarıldı.



Resim 7. Raman analizi cihazı

3.4. Mine Yüzeyinde Oluşan Yapısal Değişikliklerin SEM ile Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında değerlendirilen her gruptan rastgele seçilen örneklerin üç farklı yüzeyinden (herhangi bir uygulama yapılmamış, yapay çürük oluşturulmuş ve remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeyler) Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (QUANTA 450 Field Emission Gun (FEG)) (Resim 8) x2000 ve x5000'lik büyütmelemlerde yüzeylerde oluşan yapısal değişiklikleri değerlendirmek amacıyla görüntüler alındı. Elde edilen görüntüler kayıt altına alındı.



Resim 8. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerde yzey lmlerinin gruplara gbre karşılaştırılmasında tek ynlv varyans analizi yntemi kullanıldı. Grup iinde yzey lmlerinin karşılaştırılmasında ise tekrarlı varyans analizi tekniği kullanıldı. Gruplar ve yzeyler arasındaki farklılıkları oklu karşılaştırma testlerinden Tamhane's T2 ile incelendi. Analiz sonuqları ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Gruplar arası farklılık değerlendirilirken; anlamlılık dzyeyi olarak 0,05 kullanılarak; $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında her grupta 20 adet olmak üzere 80 adet diş değerlendirilmiş her dişte 3 farklı yüzey (herhangi bir uygulama yapılmamış, yapay çürük oluşturulmuş ve pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeyler) oluşturularak toplam 240 yüzey raman analizi ile değerlendirilerek yüzeylerdeki PO_4^{-3} yoğunlukları belirlenmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarındaki farklı yüzeylerin ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri tablo 2’de verilmiştir.

Kontrol grubunda herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeylerin ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değeri 33.624,2 iken CPP-ACP+florid grubunda 35.103,4, TCP+florid grubunda 35.724,8 ve ACP+florid grubunda da 36.230 olarak elde edildi. Herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeylerin ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri gruplar arası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,385$).

Kontrol grubunda yapay çürük oluşturulmuş yüzeylerin ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değeri 30.204,6 iken CPP-ACP+florid grubunda 31.743,7, TCP+florid grubunda 32.420,1 ve ACP+florid grubunda ise 33.035,5 olarak elde edildi. Yapay çürük oluşturulmuş yüzeylerin fosfat yoğunluğu ortalama değerleri gruplar arası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,249$).

Kontrol grubunda pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeylerin ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değeri 31.378,7 iken, remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulan CPP-ACP+florid, TCP+florid ve ACP+florid gruplarının ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri sırasıyla 36.017,5, 37.548,2 ve 37.381,7 olarak elde edildi. Remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeylerin ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlendi ($p=0,006$). Bunun yanı sıra CPP-ACP+florid, TCP+florid ve ACP+florid arasında yapılan çoklu karşılaştırmada gruplar arasında PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri yönünden istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

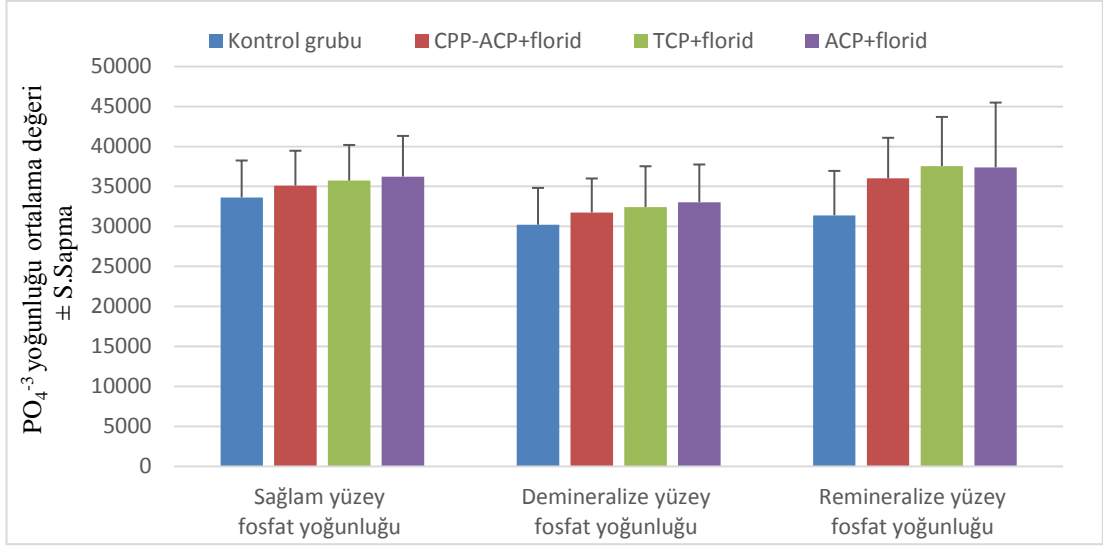
Tablo 2. Kontrol ve çalışma gruplarında sağlam, demineralize ve remineralizasyon ajanı uygulanmış yüzeylerinin PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri

Grup	Sağlam yüzey fosfat yoğunluğu	Demineralize yüzey fosfat yoğunluğu	Remineralize yüzey fosfat yoğunluğu
Kontrol grubu (grup1)	33.624,2 ± 4.612,7	30.204,6 ± 4.356,1	31.378,7 ± 4.452,1 ^a
CPP-ACP+florid (grup 2)	35.103,4 ± 4.604,1	31.743,7 ± 4.246,7	36.017,5 ± 5.098,3 ^b
TCP+florid (grup 3)	35.724,8 ± 5.555,7	32.420,1 ± 5.058,0	37.548,2 ± 6.135,7 ^b
ACP+florid (grup 4)	36.230,0 ± 5.078,1	33.035,5 ± 4.701,8	37.381,7 ± 8.097,1 ^b
Test İstatistiği	F= 1,029	F= 1,401	F= 4,467
p	0,385	0,249	0,006

F: Varyans Analizi Test İstatistiği, a,b: Aynı harfe sahip grup ortalamaları arasında fark yoktur.

Tablo 3. Çalışma grupları arasında PO_4^{-3} yoğunluğu çoklu karşılaştırma değerleri

Gruplar	P
CPP-ACP+florid - TCP+florid	0,952
CPP-ACP+florid - ACP+florid	0,989
ACP+florid-TCP+florid	1,000



Şekil 2. Kontrol ve çalışma gruplarında sağlam, demineralize ve remineralizasyon ajanı uygulanmış yüzeylerinin PO₄⁻³ yoğunluğu ortalamaları dağılımı

Remineralizasyon ajanı uygulanan grupların kendi içerisinde herhangi bir uygulama yapılmamış, yapay çürük oluşturulmuş ve remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeyleri arasındaki PO₄⁻³ yoğunluğu değerlerinin karşılaştırılması tablo 4'te belirtilmektedir.

Tablo 4. Kontrol ve çalışma gruplarının sağlam, demineralize ve remineralizasyon sonrası yüzeylerinin PO₄⁻³ yoğunluğu değerleri.

	Kontrol	CPP-ACP+florid	TCP+florid	ACP+florid
Sağlam yüzey fosfat yoğunluğu	33.624,2 ± 4.612,7 ^a	35.103,4 ± 4.604,1 ^a	35.724,8 ± 5.555,7 ^a	36.230,0 ± 5.078,1 ^a
Demineralize yüzey fosfat yoğunluğu	30.204,6 ± 4.356,1 ^b	31.743,7 ± 4.246,7 ^b	32.420,1 ± 5.058,0 ^b	33.035,5 ± 4.701,8 ^b
Remineralize yüzey fosfat yoğunluğu	31.378,7 ± 4.452,1 ^c	36.017,5 ± 5.098,3 ^a	37.548,2 ± 6.135,7 ^a	37.381,7 ± 8.097,1 ^a
Test İstatistiği	F= 1.119,878	F= 1.256,688	F=926,055	F= 766,721
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

F: Tekrarlı varyans analizi test istatistiği, a,b,c: Grup içinde aynı harfe sahip yüzey ölçümleri arasında fark yoktur.

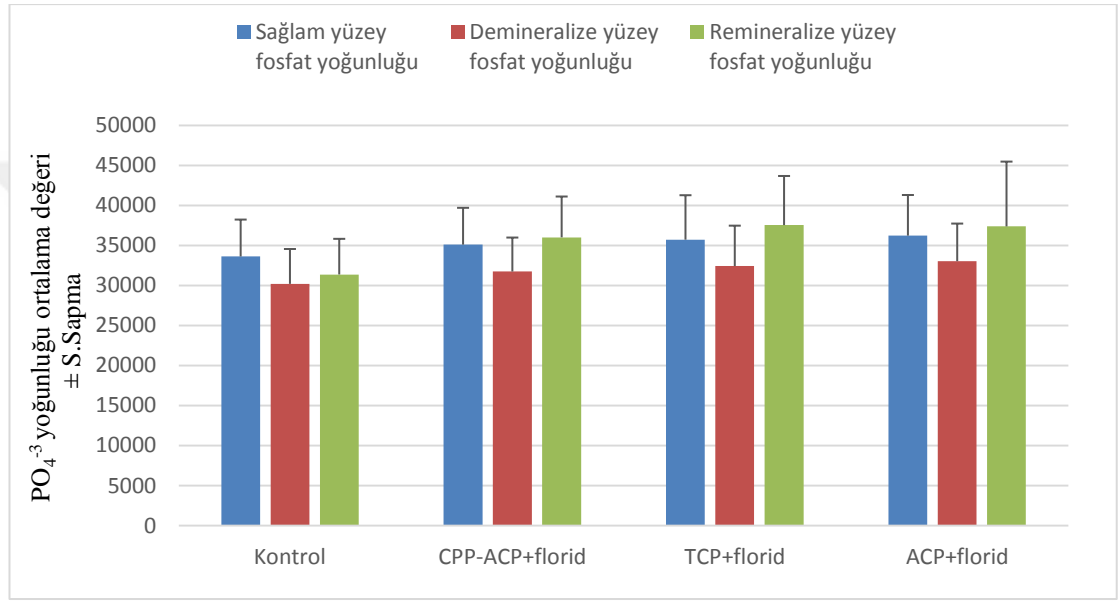
Kontrol grubunda herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 33.624,2 iken yapay çürük oluşturulmuş yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 30.204,6 olarak ölçüldü ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi. pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 31.378,7 olarak elde edildi. Herhangi bir işlem uygulanmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri ile pH siklusuna tabi tutulmuş yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kontrol grubu içinde her 3 yüzeyin arasında PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değerlerinin istatistiksel olarak farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0,001$).

CPP-ACP+florid grubunda herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 35.103,4 iken yapay çürük oluşturulmuş yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 31.743,7 olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulan yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 36.017,5 olarak elde edildi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). CPP-ACP+florid grubunda herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri ile remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulan yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri (başlangıç-bitiş) arasında artış belirlendi ancak fark istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

TCP+florid grubu içinde herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 35.724,8 iken yapay çürük oluşturulmuş yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 32.420,1 olarak ölçüldü ve aralarında istatistiksel olarak fark bulundu ($p<0,001$). Remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulan yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 37.548,2 olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TCP+florid grubunda herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri ile remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulan yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri arasında artış belirlendi ancak istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$).

ACP+florid grubu içinde herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 36.230,0 iken yapay çürük oluşturulmuş yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 33.035,5 olarak ölçüldü ve aralarında istatistiksel olarak

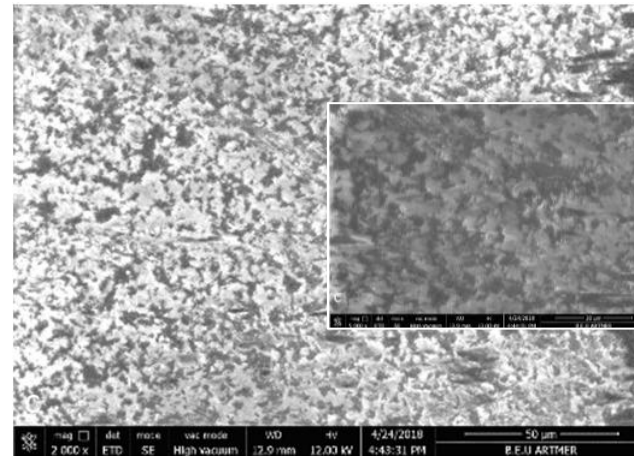
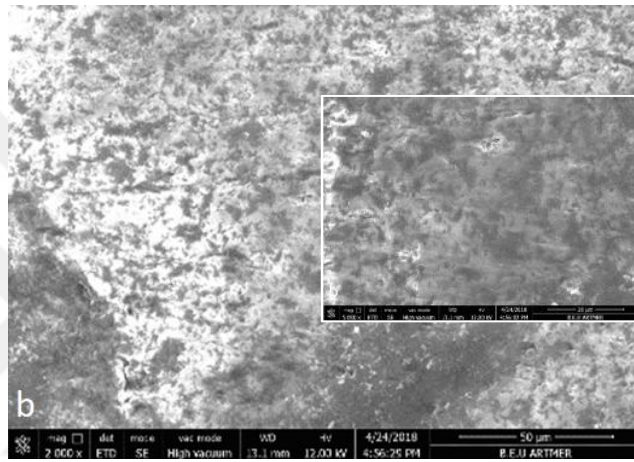
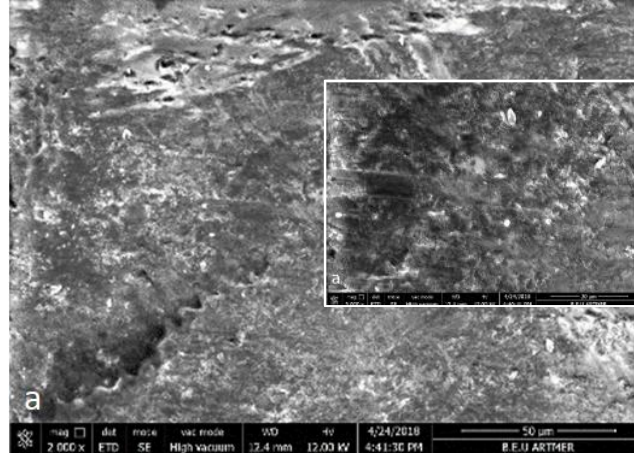
fark bulundu ($p < 0,001$). Remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulan yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri 37.381,7 olarak ölçüldü ve aralarında istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0,001$). ACP+florid grubunda herhangi bir uygulama yapılmamış yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri ile remineralizasyon ajanı uygulanıp pH siklusuna tabi tutulan yüzeyin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri arasında artış belirlendi ancak istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$).



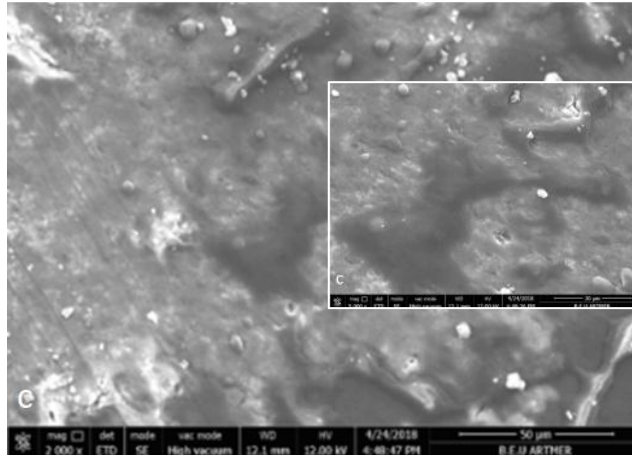
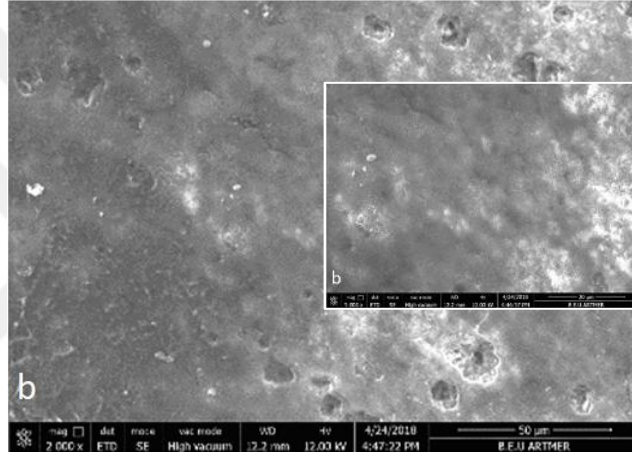
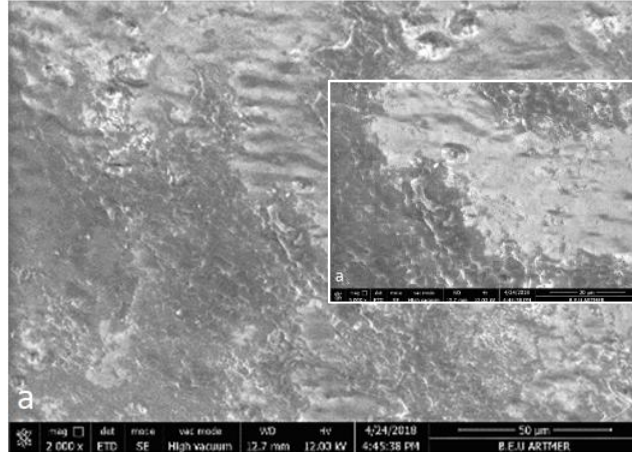
Şekil 3. Kontrol ve çalışma gruplarının grup içi sağlam, demineralize ve remineralizasyon sonrası yüzeylerin PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerinin dağılımı.

4.1. SEM Analizine Ait Bulgular

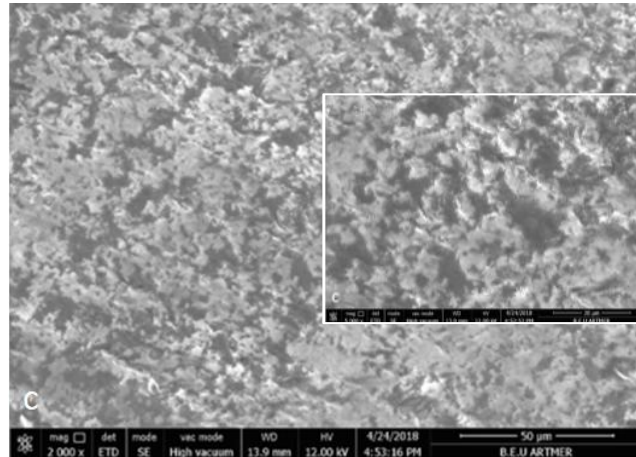
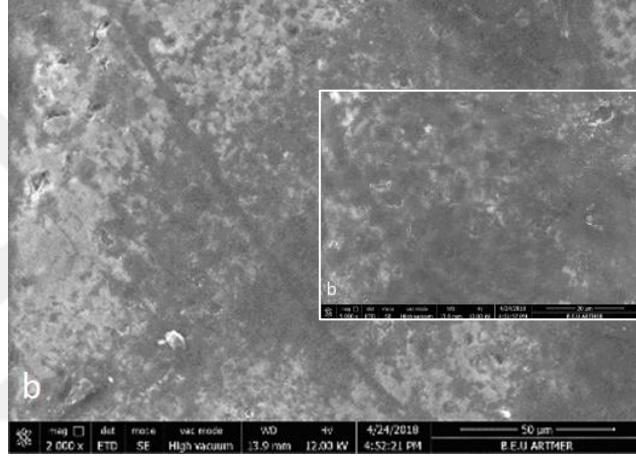
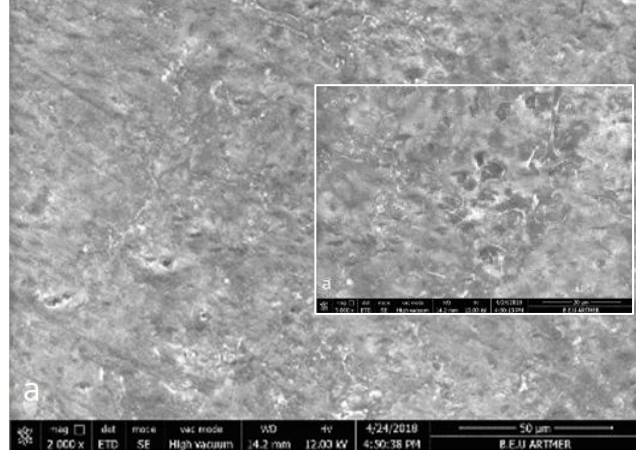
Kontrol ve çalışma gruplarında sağlam yüzey, demineralize edilmiş yüzey ve remineralizasyon uygulaması yapılmış yüzeylerin x2000 ve x5000 büyütmelemlerle elde edilen SEM görüntülerinde bütün gruplarda demineralize edilen yüzeylerde porözitede meydana gelen artış gözlenmektedir. Kontrol grubunda demineralizasyon sonrası herhangi bir uygulama yapılmadan pH siklusuna tabi tutulan yüzeyde yer yer demineralize alanların varlığı gözlenmektedir. Demineralizasyon sonrası remineralizasyon ajanı uygulanan CPP-ACP+florid, TCP+florid, ACP+florid gruplarında ise uygulama sonrası remineralizasyon sahaları ve daha homojen yüzeyler izlenmektedir (Şekil 4-7).



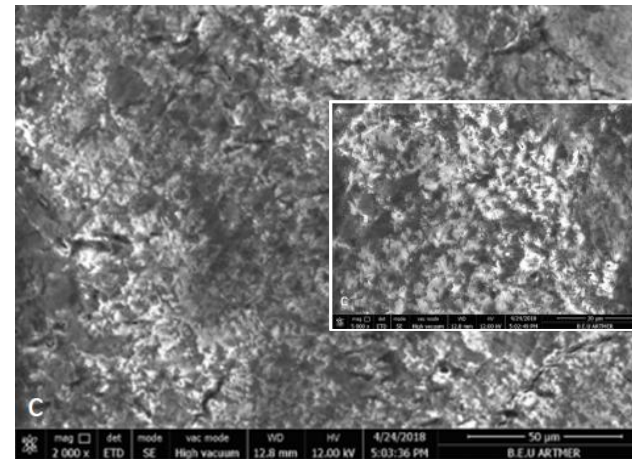
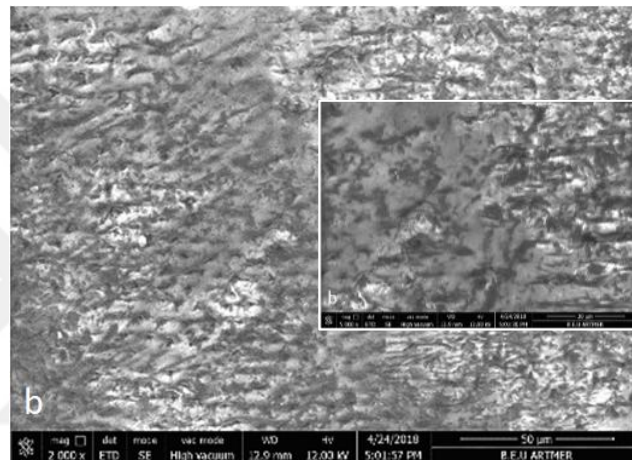
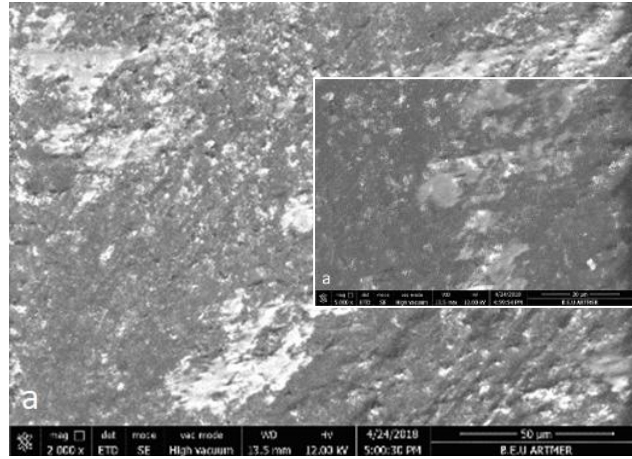
Şekil 4. a) Kontrol grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü,
b) Kontrol grubu demineralize yüzeyinin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü,
c) Kontrol grubu remineralize yüzeyinin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü



Şekil 5. a) CPP-ACP+florid grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü **b)** CPP-ACP+florid grubu demineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü **c)** CPP-ACP+florid grubu remineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü



Şekil 6. a) TCP+florid grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü **b)** TCP+florid grubu demineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü **c)** TCP+florid grubu remineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü



Şekil 7. a) ACP+florid grubu sağlam yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü **b)** ACP+florid grubu demineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü **c)** ACP+florid grubu remineralize yüzeyin $\times 2000$ ve $\times 5000$ büyütmedeki görüntüsü

5. TARTIŞMA

Koruyucu uygulamaların amacı, demineralizasyonun oluşmasını engellemek veya demineralizasyonun başladığı alanları remineralize ederek diş sert dokularını eski yapısına kavuşturmadır (60). Çürüğün başlangıcı olan demineralizasyonun ilk safhası ‘başlangıç mine lezyonu’ olarak adlandırılmaktadır. Genel olarak beyaz opak lekeler şeklinde gözlenirken, hava ile kurutma sonucunda beyazlıklarının arttığı gözlenir. Bu aşamada mine dokusal bütünlüğünü korumaktadır ve remineralize olabilmektedir (79). Günümüze kadar minenin remineralizasyonu üzerine pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte, remineralizasyon ile başlangıç mine çürüklerinin non-invaziv tedavisinin önemli bir avantaj sağladığı öne sürülmektedir (2, 80).

Diş çürüklerini önlemek amacıyla en çok kullanılan materyallerin başında gelen florid, plak formasyonunun önlenmesi, mikroorganizmaların asit üretiminin inhibisyonu, HAP yapısından daha dirençli olan FHAP dönüşümünün sağlanması, diş yapısına kalsiyum ve fosfat iyonlarının tekrar kazandırılması sayesinde etkisini göstermektedir (81). Yimcharoen ve ark. (82) süt dişlerinde polarize ışık mikroskobu (PLM) ile lezyon derinliği ölçümü yaptıkları çalışmaları sonucunda 500 ppm florid içeren diş macununun çürük lezyonun ilerlemesini inhibe etmede başarılı sonuçlar gösterdiğini rapor etmişlerdir. Chu ve ark. (83) 5-7 yaş arası çocukların başlangıç çürük lezyonuna sahip anterior dişlerine 12 ay boyunca düzenli aralıklarla gümüş diamin florid ve sodyum florid uyguladıkları çalışmalarında uygulanan florid jellerin etkilerini değerlendirmişler ve bu süre sonunda demineralizasyonun inhibe olarak remineralizasyonun sağlandığını rapor etmişlerdir. Buna rağmen floridlerin hatalı sistemik kullanımının florozise neden olması ve topikal olarak tek başına uygulandığında diş çürüğü oluşumunu önlemede yetersiz kalması alternatif ajan ve yöntemlerin aranmasını veya floridlerin diğer ajanlarla birlikte kombine şekilde uygulanmasını düşündürmüştür (3, 84, 85).

Bu amaçla mineral ve iyon teknolojileri (gümüş iyonu, demir iyonu), şeker alkollerini (ksilitol, izomalt, sorbitol), bitkisel kaynaklı ajanlar (kitosan, galla chinensis, teobromin) biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ürünler (biyoaktif cam, trikalsiyum silikat, nano hidroksiapatit), kalsiyum-fosfat içerikli ajanlar dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD), kalsiyum fosforil oligosakkaritleri, kalsiyum karbonat (CaCO_3), sodyum trimetafosfat (sTMP), kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum

fosfat, trikalsiyum fosfat, amorf kalsiyum fosfat başlıca olmak üzere pek çok ajan tek başlarına veya florid iyonu ile kombine edilerek sıklıkla kullanılmaktadır (86).

Remineralizasyon sürecinin temelini, tükürük ve plak sıvısı mineye göre kalsiyum ve fosfata daha doygunsa ve ortamın pH'sı kritik pH'nın üstünde ise, çözünen kalsiyum ve fosfatın tekrar diş yüzeyine çökelerek remineralizasyonu başlatması oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle kalsiyum ve fosfat içerikli olan ajanlar remineralizasyon ajanları arasında dikkat çekmektedir. Kalsiyum fosfat içerikli ajanlardan, CPP-ACP patının floridlerle birlikte kullanılmasının, plağa Ca ve PO_4^{-3} iyonları ile birlikte florid iyonlarının da geçmesini sağladığı ve sinerjistik bir etki yaratarak remineralizasyonu arttırdığı belirtilmiştir (66). CPP-ACP, dental plak ve diş yüzeyine bağlanarak kalsiyum-fosfat deposu olarak görev almaktadır. Asit ataklarıyla karşılaşıldığında ise kalsiyum ve fosfat iyonlarını salarak remineralizasyonu desteklediği rapor edilmektedir. Aynı zamanda CPP-ACP'nin demineralizasyonu önleyici etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (87-89). Uysal ve ark. (90), CPP-ACP ve florid içerikli ajanların demineralizasyonu azaltıcı etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında bu ajanların çürük oluşumunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Memarpour ve ark. (91) anterior dişlerinde başlangıç çürüğü bulunan 1-3 yaş arasındaki 140 çocuğu, hiçbir koruyucu uygulama yapılmayan, oral hijyen ve diyet kontrolü yapılan, oral hijyen ve florid uygulaması yapılan, oral hijyen ve ebevenyler tarafından günde 2 kez CPP-ACP ajanı uygulaması yapılan gruplar olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır. On iki aylık çalışma sonucunda çocuklarda dmft skorları ve başlangıç çürük lezyonunun boyutu değerlendirilmiştir. Koruyucu uygulama yapılmayan grubun dmft skorları ve başlangıç çürüğü boyutlarında azalma diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. CPP-ACP uygulanan grubun ise lezyon boyutu ve dmft skorlarında en fazla azalma sağladığı belirtilmiştir.

Remineralizasyon amacıyla kullanılan bir başka materyal olan ACP ise kalsiyum-fosfat bazlı non-stabilize formda bir ajandır. Yüzeyaltı minede Ca ve PO_4^{-3} iyonlarının yoğunluğunu arttırır. Bu sayede asidik bir çevrede Ca ve PO_4^{-3} yoğunluğunun artışının sağlanması florid iyonunun geri alımını teşvik ederek HAP yapı için prekürsör görevi görmektedir (67, 68). Papas ve ark. (92) baş boyun radyoterapisi almış yüksek çürük riski taşıyan hastalarda yaptıkları çalışmalarında ACP+florid içeren diş macununun yalnız florid içeren diş macununa kıyasla kök

çürüklerini azaltmada daha etkili olduğunu ancak koronal çürüklerde ise ACP+florid, yalnız florid grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmediğini belirtmişlerdir. Silva ve ark. (93) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde ACP içerikli fissür örtücülerin remineralizasyonu teşvik edici etkilerinden bahsedilmektedir.

Son yıllarda remineralizasyon amacıyla kullanılan bir başka Ca-PO_4^{-3} içerikli ajan ise trikalsiyum fosfattır. Bu ajanın diş sert dokularının remineralizasyonunu, ağız ortamındaki serbest Ca ve PO_4^{-3} seviyesini arttırarak sağladığı düşünülmektedir (7). Haghgou ve ark. (94) yaptıkları çalışmalarında dişler 8 dk boyunca pH:4,7 olan solüsyonda bekletilmiş ardından florid, CPP-ACP, TCP içeren remineralizasyon ajanları uygulanmıştır. Uygulama sonrası bütün grupların mikrosertlik değerleri ölçülmüş ve CPP-ACP ve TCP içeren grubun florid iyonuna göre mikrosertlik değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Ca-PO_4^{-3} içerikli ajanların diş yüzeyinde oluşturduğu etkiler mikrosertlik, lezyon derinliği, lezyon boyutu, yüzey yapısındaki morfolojik değişimler açısından çeşitli çalışmalarla incelenmiş olmasına rağmen (82, 95-98) literatürde bu ajanların mine yapısının PO_4^{-3} yoğunluğunda meydana getirdiği değişimleri inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada insan dişi mine yüzeylerinde yapay çürük oluşturularak, 3 farklı remineralizasyon ajanının PO_4^{-3} yoğunluğu üzerine etkililiği, raman analizi ile in vitro koşullarda incelenmiştir.

Diş dokusunun çürüğe karşı direncinin arttırılması amacıyla remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların, in vivo, in situ ve in vitro koşullarda yapıldığı görülmektedir (99-101). İn vivo ve in situ koşullarda yapılan çalışmalarda ajanların etkinliklerini gerçeğe en uygun şekilde belirleme şansı daha yüksek olmasına rağmen, hasta uyumuna ihtiyaç duyulması, etik problemler gibi nedenlerden dolayı bu çalışmaların çocuklar üzerinde gerçekleştirilmesi oldukça güçtür (102). İn vitro çalışmaların ise standardizasyonun elde edilmesi, tek bir değişkeninin bile ayrı değerlendirilebilmesi, sonuçların hızlı elde edilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (103). Bu nedenlerden dolayı araştırmamız in vitro koşullarda gerçekleştirilmiştir.

Başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunun in vitro koşullarda değerlendirildiği çalışmalarda çoğunlukla çekilmiş hayvan ve insan dişleri kullanılmaktadır (104). Sığır dişleri, boyutlarının sağladığı kullanım kolaylığı

sebebiyle in vitro çalışmalarda genellikle tercih edilmektedir (105). Buna ek olarak sığır dişleri insan dişlerine göre daha poröz yapıya sahiptir ve uzun süren demineralizasyon-remineralizasyon döngülerinde bu yapı daha hızlı bozularak çalışma sonuçlarını negatif etkileyebilmektedir (106). Bu nedenlerle bu tez çalışmasında, sığır dişlerinin ortaya çıkarabileceği negatif etkilerden kaçınmak amacıyla insan dişleri kullanılmıştır.

Raman analizi mineralize dental dokuların moleküler yapısının analizine olanak sağlayan bir yöntemdir. Mineye ait raman spektrumu sinyal sıklığına göre moleküllerin yoğunluğunu temsil etmekte, böylece dokunun kalitatif ve kantitatif analizinin yapılmasına izin vermektedir (71). HAP yapıda buluna PO_4^{-3} grubunun yoğunluğu mine yüzeyinin mineralizasyonu için iyi bir göstergedir üstelik raman analizinde baz alınan PO_4^{-3} grubu HAP yapısındaki PO_4^{-3} grubuyla oldukça benzer yapıya sahiptir (72). Raman analizi diş hekimliği araştırmalarında da faydalanılan analizlerden biri olması nedeniyle bu çalışmada raman analizi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Sağlam ve ark. (107) çekilmiş dişlerin kök kanal tedavilerinin ardından dişlere farklı beyazlatma ajanları ve laser tedavisi uyguladıkları çalışmalarında; raman analizi kullanarak dişlerde beyazlatma sonrası farklı lazer uygulamalarının PO_4^{-3} yoğunluğu üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda bütün deney gruplarının PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Torres ve ark. (108) 10 daimi diş ve 10 süt dişi kullanarak yaptıkları çalışmalarında; mine dokusunu uzaklaştırdıktan sonra süt ve daimi dişlerin dentin yapısındaki fosfat, karbonat ve amid gruplarının yoğunluk farkını raman analizi ile değerlendirmişler, süt ve daimi dişler arasında fosfat ve amid gruplarının yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, karbonat yoğunluğunun süt dişlerinde daimi dişlere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Ağız ortamının taklit edildiği demineralizasyon-remineralizasyon çalışmaları koruyucu uygulamaların etkinliklerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. pH siklus modelleri mine lezyonlarının ağız ortamında gelişimini ve mineral değişimlerini oldukça başarılı taklit edebilmektedir (50, 109). Bu amaçla uygulanan farklı pH siklus modelleri bulunmaktadır. Featherstone ve White (110) yapay çürük oluşturulan dişlerde NaF içerikli diş macunu uygulamasının mikrosertlik

değerlerinde yaptıkları değişimi değerlendirdikleri çalışmalarında örnekleri 14 gün boyunca pH siklusuna tabi tutmuşlardır. İlerleyen yıllarda Santaella ve ark. (111), Freitas ve ark. (112), Azevedo ve ark.'nın (113) çalışmalarında olduğu gibi koruyucu uygulamaların değerlendirildiği çalışmalarda, çoğunlukla ağız ortamı koşullarını ve başlangıç lezyonunun ağız ortamındaki sürecini gerçeğe yakın şekilde taklit ettiği düşünülen Ten Cate ve Duijsters'in geliştirdikleri pH siklus modelini (46) kullanılmıştır. Bu pH siklus modelinde süt dişlerinde 7 gün daimi dişlerde ise 10 gün süreyle pH siklus uygulaması önerilmektedir. Ağız ortamının taklit edildiği pH siklus süresini kısaltmak doğal de-remineralizasyon sürecini oluşturmada yetersiz kalabilmekte daha uzun sürelerde bu döngüye devam edildiği durumlarda ise çürük lezyonunun dentine ilerlediği ve lezyon derinliğinin belirlenemeyecek kadar eroziv hale geldiği düşünülmektedir (46). Bu çalışmada da ağız ortamı koşullarını taklit etmek için, Ten Cate ve Duijsters'in önerdiği 10 günlük pH siklus modeli uygulanmıştır.

İn vitro koşullarda çalışma kapsamında kullanılacak çekilmiş dişlerin, kullanılacakları zamana kadar dehidrate olmalarını engellemek amacıyla solüsyonlar içinde tutulması tavsiye edilmektedir (114). Bu amaçla salin ve sodyum hipoklorit gibi solüsyonlar kullanılabilir (115). Mikroorganizma üremesine engel olmak için timol, formol, formaldehit, etanol, glutaraldehit, sodyum hipoklorit gibi ajanlar solüsyona eklenebilmektedir (116, 117). Moura ve ark.'nın (118) çalışmalarında timol solüsyonu formol solüsyonunun ile karşılaştırıldığında formol solüsyonunun minde demineralizasyona olan direnci arttırabileceği bildirilmiştir. Timol solüsyonunun ise mine üzerinde negatif veya pozitif yönde herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir. Dişlerin çalışma zamanına kadar muhafaza edildikleri solüsyonların çalışma sonuçlarını etkilemesinin önüne geçilmesi amacıyla bu çalışmada dişler çalışma zamanına kadar %0,1 timol içeren deiyonize su içerisinde bekletilmiştir. Çalışmada kullanılacak diş yüzeylerine üzerinde kalabilecek artıkların uzaklaştırılması ve standart yüzeylerin elde edilmesi amacıyla Zenouz ve ark. (119) çalışmalarında olduğu gibi (Soflex Polishing Disks, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) polisaj uygulanmıştır.

Çalışmada pH siklusu öncesinde dişler üzerinde başlangıç çürük lezyonları oluşturulmuştur. Literatürler incelendiğinde günümüze kadar remineralizasyon

ajanlarının değerlendirildiği in vitro çalışmalarda başlangıç mine lezyonlarının, örneklerin pH'sı 4,4-5,0 olan laktat-asetat içeren jel veya solüsyonlarda 16 saat ile 50 gün arasında bekletilerek oluşturulduğu görülmektedir (120, 121). Kumar ve ark. (109) çalışmalarında 96 saatlik süre sonunda 120–200 µm derinliğinde lezyon oluşumunun elde edilebildiğini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada yapay çürük lezyonları pH'ı 4,4 olan demineralizasyon solüsyonu kullanılarak oluşturulmuştur. Bu çalışmada da Kumar ve ark.'nın (109) çalışmalarına benzer şekilde yapay çürük lezyonları oluşturulmuştur. Itthagaran ve ark. (122), Thaveesangpanich ve ark. (123) gibi başlangıç mine lezyonlarının değerlendirildiği in vitro çalışmalarda, yapay çürük lezyonu oluşturulması ve deney materyallerinin uygulanması için diş yüzeyinde pencere şeklinde açıklıklar bırakılmış ve geride kalan kısımlar aside dirençli tırnak cilası ile kaplanmıştır. Meyer-Lueckel ve Paris (124) ise çalışmalarında mine örnekleri üzerinde farklı 4 pencere oluşturulmasıyla hem demineralize hem de farklı sürelerde rezin uygulaması sonrası mine örneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada bahsedilen çalışmaların kombinasyonu uygulanarak dişlerin bukkal yüzeyi üzerinde 3 pencere oluşturulmuş ve ilk pencere hiçbir işlem yapılmaksızın tırnak cilasıyla kapatılmış ardından kalan iki pencereden ilki başlangıç mine lezyonu oluşturulmasının ardından farklı renkte bir tırnak cilası ile kapatılmıştır. Kalan son penceredeki mine yüzeyine ise remineralizasyon ajanları uygulanarak çalışma yürütülmüştür.

Remineralizasyon ajanlarının kullanımı değerlendirildiğinde; macun formundaki ajanların günde 2 kez, jel ve vernik formundaki ajanların kullanımı ise günde 1 kez olarak önerilmektedir (125). Kumar ve ark. (109) lezyon derinliğini ve mineral içeriğini değerlendirdikleri çalışmalarında remineralizasyon ajanlarını siklus boyunca her demineralizasyon öncesinde uygulamışlardır. Mevcut çalışma ve bilgiler doğrultusunda bu çalışmada da kullanılan remineralizasyon ajanları 10 günlük siklus boyunca her demineralizasyon işlemi öncesinde olmak üzere günde bir kez uygulandı. Kullanılan remineralizasyon ajanları üretici firmaların önerileri doğrultusunda ve bu ajanların değerlendirildiği Elkassas ve ark. (126), Pinto De Souza ve ark.'nın (127) yaptıkları çalışmalarda da olduğu gibi 3 dk süreyle uygulandı.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde 3 farklı remineralizasyon ajanının

(CPP-ACP+florid, ACP+florid ve TCP+florid) uygulandığı yzeyeerde elde edilen PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri, her uđ grupta da demineralizasyon sonrası herhangi bir ajan uygulanmamış olan kontrol grubundaki mine yzeyeerinde gızlenen PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerine gızre istatistiksel olarak yzkksek bulundu ($p<0,05$). Remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, Mohd Said ve ark. (9) tarafından gerçekleştirilen yapay zrük oluşturulmuş dişlerde CPP-ACP+florid, ACP+florid ve TCP+florid içeren 3 farklı remineralizasyon ajanı uygulanması sonrası yzeye sertliğinin değerlendirildiği çalışmada; 3 çalışma grubunun da ajan uygulanmamış kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yzeye sertliğinde artış meydana getirdiğini rapor etmişlerdir. Literatrzler değerlendirildiğinde, florid içeriğine de sahip kalsiyum fosfat içerikli ajanların tek başına kullanılan ajanlara oranla daha yzkksek remineralizasyon zelliği gızsterdiğini savunan çalışmalar rapor edilmiştir (126, 128). Tzloğu ve ark. (129) 80 szt dişinde yapay zrük oluşturarak remineralizasyon ajanları uyguladıkları ardından mikrosertlik ve lezyon derinliği değişimini inceledikleri çalışmalarında florid, CPP-ACP+florid, TCP+florid ve kontrol olmak zere 4 grubu değerlendirmişlerdir. Mikrosertlik sonuçları incelendiğinde bztzn grupların kontrol grubuna gızre istatistiksel olarak mikrosertlik değerlerinde daha az dztşz sağladığı en az dztşz zse CPP-ACP+florid içeren grubun sağladığı bunu TCP+florid ve yalnız florid içeren grubun izlediği gızrzmzştir. Lezyon derinliği değişimi sonuçları da benzer şekilde CPP-ACP+florid içeren grubun lezyon derinliği, diğer gruplara gızre istatistiksel olarak anlamlı derecede dztşk bulunmuştur. Somani ve ark. (130) ortodontik amaçla çekilmiş dişlerde eroziv yzeyeer elde ettikten sonra bu yzeyeelere CPP-ACP ve CPP-ACP+florid içeren farklı remineralizasyon ajanları uygulamışlardır. Çalışmada yzeyeerlerin Vickers mikrosertlik değerlerini zlerek ajanların etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Elde edilen sonuçlara gızre CPP-ACP+florid içeren grup mikrosertlik değerlerini CPP-ACP içeren gruba gızre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla arttırmıştır. Sudjalim ve ark. (87) CPP-ACP'nin florid içerikli diş macununun ardından kullanımının, demineralizasyonu azalttığı ve beyaz nokta lezyonlarında remineralizasyonu sağladığını rapor etmişlerdir. Hatta CPP-ACP'nin floridli macunlarla dişlerin firalanmasının ardından topikal olarak kullanıldığında

başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunda etkin olduğunu savunan araştırmacılar da mevcuttur (87, 131). Literatürdeki remineralizasyon ajanlarıyla ilgili yapılan çalışmalar ve bu ajanların etki mekanizmaları da göz önüne alındığında demineralizasyon sürecinde mine dokusundan kaybedilen kalsiyum ve fosfat iyonlarını içeren Ca-PO_4^{-3} içerikli remineralizasyon ajanlarının floridlerle birlikte kullanıldığında remineralizasyon sürecinde avantaj sağladığı görülmektedir. Bu çalışmada da değerlendirilen remineralizasyon ajanları Ca-PO_4^{-3} içeriğinin yanısıra florid iyonu da içermektedir. Nitekim çalışmamızın sonuçları incelediğinde remineralizasyon ajanı uygulanan grupların PO_4^{-3} yoğunluğunu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttırdıkları gözlenmiştir.

Bu çalışmaların aksine Lata ve ark. (128) yapay çürük oluşturdukları dişlere; CPP-ACP, florid, önce florid ardından CPP-ACP ajanı uygulamışlardır. Çalışmalarında ajanların dişlerin yüzey mikrosertlikleri üzerinde oluşturduğu değişiklikler aracılığıyla remineralizasyon etkinlikleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre remineralizasyon ajanı uygulanan 3 grubun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüzey sertliğini arttırdığı CPP-ACP ile florid iyonunun kombine kullanımının yalnız florid uygulanan gruba karşılaştırıldığında daha düşük etki gösterdiği ancak aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Pulido ve ark. (132) yapay çürük oluşturdukları dişlere farklı remineralizasyon ajanları uygulamışlardır. 5000 ppm florid, 1100 ppm florid, yalnız CPP-ACP, CPP-ACP+1100 ppm florid ve kontrol grubu (yapay tükürük) olmak üzere 5 grubu değerlendirmişler ve pH siklusu uygulamasının sonunda lezyon büyüklüklerindeki değişimi incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre kontrol grubundaki dişlerin lezyon büyüklüğünün diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak en fazla azalmayı 5000 ppm florid uygulanan grubun sağladığı ve 1100ppm florid uygulanan grup ile CPP-ACP+1100ppm florid uygulanan grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmediği bulunmuştur. Chokshi ve ark. (133) yapay çürük oluşturulmuş dişlerde florid vernik, CPP-ACP+florid ve TCP+florid'in 40 günlük uygulaması sonrasında remineralizasyon etkinliğini konfokal mikroskop ile lezyon derinliği ölçümü yaparak karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada da aynı süre içerisinde sadece florid vernik uygulanan grubun en yüksek remineralizasyon etkinliği gösterdiği

belirtmiştir. Literatürde koruyucu uygulamalar kapsamında sıklıkla kullanılan remineralizasyon ajanlarının değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda yapay çürük oluşturulmuş dişlerde yalnız florid içerikli ajanların Ca-PO_4^{-3} içerikli ajanlara kıyasla daha yüksek remineralizasyon sağlamanın nedeninin bu çalışmalarda kullanılan florid içerikli ajanların uygulama dozlarından ve sürelerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın gruplar arası PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri incelendiğinde TCP+florid uygulanan grubun PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değeri daha fazla artış göstermiş olup bunu ACP+florid, CPP-ACP+florid grupları takip etmekle birlikte grupların PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Jo ve ark. (134) çalışmalarında yapay çürük oluşturulan dişlere CPP-ACP+florid ve TCP+florid içerikli remineralizasyon ajanları uygulamışlar ve her bir örneği kantitatif laser floresans (QLF) ile mineral içeriğini değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonucunda bizim çalışmamıza benzer şekilde CPP-ACP+florid ve TCP+florid içeren grupların remineralizasyon etkisinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenirken CPP-ACP+florid ve TCP+florid grupları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Benzer olarak Vanichvatana ve Auychai'nin (135) yapay çürük oluşturdukları dişlere CPP-ACP+florid, TCP+florid ve florid olmak üzere 3 farklı remineralizasyon ajanı uygulayarak lezyon boyutundaki değişimi inceledikleri çalışmalarında da, başlangıç lezyon boyutlarında azalma sağlandığı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Elkassas ve Arafa'nın (126) yapay çürük oluşturulmuş dişler üzerine farklı Ca ve PO_4^{-3} içeren remineralizasyon ajanları uyguladıkları çalışma sonuçlarına göre TCP+florid, CPP-ACP+florid ve ACP+florid içeren remineralizasyon ajanlarının kontrol grubuna göre yüzey sertlik değerlerini anlamlı düzeyde arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ise TCP+florid grubu diğer gruplara göre anlamlı düzeyde farklılık göstermiş olup CPP-ACP+florid ve ACP+florid grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık görülmemiştir. Prabhakar ve ark. (136) yapay çürük oluşturdukları dişlere 5000 ppm florid, CPP-ACP+florid, TCP+florid içeren remineralizasyon ajanları uygulamışlar ve bu ajanların tübüleri tıkama özelliklerini değerlendirerek remineralizasyon etkinliklerini incelemişlerdir. Çalışma sonuçları incelendiğinde 5000 ppm florid ile TCP+florid içeren grubun

tübülleri tıkama potansiyellerinin CPP-ACP+florid içeren gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ancak bu iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. Shen ve ark. (137) yapay çürük oluşturulmasının ardından farklı remineralizasyon ajanları uyguladıkları çalışmalarında; CPP-ACP+florid, ACP+florid, TCP+florid, florid ve hiçbir uygulama yapılmayan kontrol olmak üzere 5 grubu değerlendirmişler ve transvers mikroradyografi kullanılarak mineral yoğunluğu değişimini incelenmişlerdir. Sonuçlar incelendiğinde bütün ajanların kontrol grubuna göre demineralizasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe ettiği gözlenmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise CPP-ACP+florid içeren grup istatistiksel olarak anlamlı derecede demineralizasyonu inhibe ederken ACP+florid, TCP+florid arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sathyakumar ve ark. (138) CPP-ACP, TCP, CPP-ACPF içerikli remineralizasyon ajanlarının etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında en yüksek düzeyde remineralizasyonu TCP'nin sağladığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmalardan farklı olarak Bajaj ve ark. (139) çalışmalarında yapay çürük oluşturdukları dişlerde CPP-ACP ve TCP içerikli remineralizasyon ajanlarının etkinliklerini lezyon derinliğini değerlendirerek incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre TCP uygulanan grubun lezyon derinliğinde sağladığı azalma CPP-ACP grubuna göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamız sonucunda remineralizasyon ajanları arasında bir fark gözlenmezken bazı çalışmalarda farklılıklar bulunmasının nedeninin, literatürde bu remineralizasyon ajanlarını, PO_4^{-3} yoğunluğu değişimi açısından değerlendiren çalışmalara rastlanılmaması ve ajanların remineralizasyon üzerine etkinliğinin farklı kriterler temel alınarak değerlendirilmesi olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca remineralizasyonun gerçekleşmesi birçok faktörden etkilenecek ortaya çıkan bir süreç olup, PO_4^{-3} yoğunluğu bu faktörlerden sadece birisidir.

Bu çalışmada her bir örnekteki mine yüzeylerinde üç farklı alan oluşturularak, sırasıyla, herhangi bir uygulama yapılmamış sağlam, yapay çürük oluşturulmuş demineralize yüzey ve remineralizasyon ajanı uygulaması yapılmış yüzeyler elde edilmiştir. Çalışma sonucunda remineralizasyon ajanı uygulanan yüzeylerin PO_4^{-3} yoğunluğu ortalama değerleri CPP-ACP+florid, TCP+florid ve ACP+florid

gruplarında demineralize edilmemiş sağlam yüzeylerin ortalama PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı örneklerden elde edilen veriler bize materyallerin demineralize edilen yüzeylere uygulanması sonucunda, mine yüzeyini PO_4^{-3} yoğunluğu açısından sağlam mine yüzeyi değerlerine ulaştırdığını göstermektedir. Elde edilen bu sonuç Ca ve PO_4^{-3} içerikli remineralizasyon ajanlarının başlangıç mine çürüklerinde uygulanmasının PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerini tekrar sağlam mine dokusu değerlerine ulaştırabilecek boyutta başarı gösterdiklerini düşündürmektedir. Zenouz ve ark. (93) çeşitli remineralizasyon ajanlarının dişlerin mikrosertlik değerleri üzerinde meydana getirdiği değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmalarında florid, CPP-ACP ve CPP-ACP+florid içeren remineralizasyon ajanlarını kullanmışlardır. Çalışmada başlangıç, mikroabrazyon sonrası ve remineralizasyon sonra mikrosertlik değerleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da; başlangıç ve mikroabrazyon sonrası remineralizasyon ajanları uygulanan yüzeylerinin mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında mikroabrazyon sonrası CPP-ACP+florid, CPP-ACP uygulanan grupların mikrosertlik değerlerinin başlangıç mikrosertlik değerlerine benzer olduğu görülmektedir. Pinto de Souza ve ark.'nın (101) yaptıkları başka bir çalışmada da CPP-ACP+florid, florid, TCP+florid'in mikrosertlik üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında TCP+florid içeren grubun mikrosertlik değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken aynı zamanda TCP+florid grubunun pH siklusu sonrası mikrosertlik değerleri başlangıç değerlerinden daha yüksek bulunmuş ancak başlangıç-bitiş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm bu araştırmalar remineralizasyon ajanlarının başlangıç çürükleri üzerindeki etkisini kanıtlamakta ve remineralizasyon ajanı uygulaması sonrası sağlam mine yüzeyine yakın değerler elde edilen çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmasının sınırlamaları dahilinde elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde;

1. CPP-ACP+florid, TCP+florid, ACP+florid içerikli remineralizasyon ajanlarının yapay çürük lezyonlarına uygulandığında PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı belirlendi.
2. CPP-ACP+florid, TCP+florid, ACP+florid grupları arasında remineralizasyon ajanı uygulaması sonrası PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi.
3. CPP-ACP+florid, TCP+florid, ACP+florid gruplarının PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da TCP+florid içeren grubun PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerinde diğer gruplara göre daha fazla artış sağladığı gözlemlendi.
4. CPP-ACP+florid, TCP+florid, ACP+florid içerikli remineralizasyon ajanlarının uygulandığı gruplarda yapay çürük oluşturulan yüzeylerin remineralizasyon sonrası PO_4^{-3} yoğunluğu değerlerinin aynı örneklerin sağlam yüzeylerin PO_4^{-3} yoğunluğu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Ülkemizde hala yaygın bir sağlık sorunu olan diş çürüklerinin durdurulması ve tedavi edilmesi özellikle çocuk diş hekimliğinde önemli bir konudur. Literatürde değerlendirilen çalışmalar ve yapılan bu tez çalışmasının sonuçları göz önüne alındığında remineralizasyon ajanlarının başlangıç mine çürükleri üzerindeki olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir. Bu ajanların erken dönemde kullanımının diş çürüklerinin ilerlemesinin önlenmesi ve diş dokusunun eski sağlığına kavuşması açısından kritik öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz. Hem bu çalışmanın sonuçları hem de literatürdeki diğer çalışmalar kalsiyum-fosfat içerikli ajanların başlangıç mine çürükleri üzerinde etkinliğini kanıtlamaktadır Koruyucu uygulamalar dahilinde sıklıkla kullanılan kalsiyum-fosfat içerikli remineralizasyon ajanlarının başlıca amacı diş dokusuna HAP yapısını oluşturan ve çürük nedeniyle kaybedilmiş kalsiyum, fosfat iyonlarının tekrar kazandırılmasıdır. Bu nedenle remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde PO_4^{-3} yoğunluğu değişiminin incelenmesinin

yararlı olacağını, konuyla ilgili farklı ajanların ve kombinasyonlarının değerlendirildiği, daha çok sayıda örnekle hazırlanan in vitro/vivo çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Featherstone JDB. Remineralization, the natural caries repair process. The need for new approaches. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):4-7.
2. Moreno EC, Zahradnik RT. Demineralization and remineralization of dental enamel. *J Dent Res.* 1979;58(Spec Issue B):896-903.
3. Chandna P, Srivastava N, Ali S. Remineralizing agents: the next frontier. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(3):211-20.
4. Fejerskov O, Clarkson BH. Dynamics of caries lesion formation. Ed: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluorides in dentistry.* 2nd Edition, Munksgaard, Copenhagen, DNK, 1996, pp. 187-214.
5. Mascarenhas AK. Risk factors for dental fluorosis: a review of the recent literature. *Pediatr Dent.* 2000;22(4):269-77.
6. Oliveira PRA, Coutinho TCL, Portela MB, Paula VCA, Tostes MA. Influence of biofilm formation on the mechanical properties of enamel after treatment with CPP-ACP crème. *Braz Oral Res.* 2017;27(31):84.
7. Karlinsey RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):48-52.
8. Vieira AEM, Danelon M, Camara DMD, Rosselli ER, Stock SR, Cannon ML, Xiao X, De Carlo F, Delbem ACB. In vitro effect of amorphous calcium phosphate paste applied for extended periods of time on enamel remineralization. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(6):596-603.
9. Mohd Said SN, Ekambaram M, Yiu CK. Effect of different fluoride varnishes on remineralization of artificial enamel carious lesions. *Int J Paediatr Dent.* 2017;27(3):163-73.
10. Cardoso CA, de Castilho AR, Salomão PM, Costa EN, Magalhães AC, Buzalaf MA. Effect of xylitol varnishes on remineralization of artificial enamel caries lesions in vitro. *J Dent.* 2014;42(11):1495-501.
11. Oliveira GM, Ritter AV, Heymann HO, Swift E Jr, Donovan T, Brock G, Wright T. Remineralization effect of CPP-ACP and fluoride for white spot lesions in vitro. *J Dent.* 2014;42(12):1592-602.

12. Gomes MN, Rodrigues FP, Silikas N, Francci CE. Micro-CT and FE-SEM enamel analyses of calcium-based agent application after bleaching. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):961-70.
13. Tsuda H, Arends J. Raman spectroscopy in dental research: A short review of recent studies. *Adv Dent Res.* 1997;11(4):539-47.
14. De Menezes Oliveira MA, Torres CP, Gomes-Silva JM, Chinelatti MA, De Menezes FC, Palma-Dibb RG, Borsatto MC. Microstructure and mineral composition of dental enamel of permanent and deciduous teeth. *Microsc Res Tech.* 2010;73(5):572-7.
15. Gwinnett AJ. Structure and composition of enamel. *Oper Dent.* 1992;(5):10-7.
16. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol.* 1999;126(3):270-99.
17. Weatherell JA, Robinson C, Hallsworth AS. Variations in the chemical composition of human enamel. *J Dent Res.* 1974;53(2):180-92.
18. Jansen Van Rensburg BG. *Oral Biology.* 1st edition, Quintessence Pub. Co, Chicago, USA, 1995, pp. 281-289.
19. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology.* 10th edition. Nancy Elsevier, Quebec, CA, 2010, pp. 70-94.
20. Piesco NP, Simmelik J. *Histology of Enamel In: Oral Development and Histology.* 3rd edition. Mosby, USA, 2002, pp. 153-171.
21. Avery JK. *Essentials of oral histology and embryology a clinical approach.* 1st edition. Mosby, St Louis, USA, 1980.
22. Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields HW, Mctigue DJ, Nowak AJ. *Diş Hastalıklarının epidemiyolojisi ve mekanizması (Çev.Ed: Tortop T, Tulunoğlu Ö).* Atlas kitapçılık, Ankara, 2009, s. 200-201.
23. Petersen PE. The world oral health report 2003: Continuous improvement of oral health in the 21st century-the approach of the who global oral health programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(1):3-23.
24. Krol DM. Dental caries, oral health, and pediatricians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2003;33(8):253-70.
25. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Aust Dent J.* 2000;45(4):235-45.

26. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1986;13(10):905-11.
27. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, Leys EJ, Paster BJ. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1407-17.
28. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 1994;8(2):263-71.
29. Kaidonis J, Townsend G. The 'sialo-microbial-dental complex' in oral health and disease. *Ann Anat.* 2016;203:85-9.
30. Matsui R, Cvitkovitch D. Acid tolerance mechanisms utilized by *Streptococcus mutans*. *Future Microbiol.* 2010;5(3):403-17.
31. Aoba T. Solubility properties of human tooth mineral and pathogenesis of dental caries. *Oral Dis.* 2004;10(5):249-57.
32. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flatz C. Biological factors in dental caries; role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization. *J. Clin. Paediatr Dent.* 2003;28(1):47-52.
33. Lenander-Luminkari M, Loimaranta V. Saliva and dental caries. *Adv Dent Res.* 2000;14(1):40-7.
34. Stephan RM. Intra-oral hydrogen-ion concentrations associated with dental caries activity. *J Dent Res.* 1944;23(4):257.
35. Arends J, Christoffersen J. The nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res.* 1986;65(1):2-11.
36. Daculsi G, Legeros RZ, Jean A, Kerenbel B. Possible physico-chemical processes in human dentin caries. *J Dent Res.* 1987;66(8):1356-9.
37. Kudiyirickal MG, Ivančáková R. Early enamel lesion part II. Histo-morphology and prevention. *Acta Medica.* 2008;51(3):151-6.
38. González-Cabezas C. The chemistry of caries: Remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. *Dent Clin North Am.* 2010;54(3):469-78.
39. Zero DT. Dental caries process. *Dent Clin North Am.* 1999;43(4):635-64.
40. Hicks J, Flaitz C. Role of remineralizing fluid in in vitro enamel caries formation and progression. *Quintessence Int.* 2007;38(4):313-9.

41. Moreno EC, Kresak M, and Zahradnik RT. Fluoridated hydroxyapatite solubility and caries formation. *Nature*. 1974;247(5435):64-5.
42. Kidd E. The implications of the new paradigm of dental caries. *J Dent*. 2011;39(2):3-8.
43. Marinho VC. Evidence-based effectiveness of topical fluorides. *Adv Dent Res*. 2008;20(1):3-7.
44. Moreno EC, Zahradnik RT. Chemistry of enamel subsurface demineralization in vitro. *J Dent Res*. 1974;53(2):226-35.
45. Gallagher IH, Pearce EI, Cutress TW. Artificial caries produced by different oral bacterial cultures incubated with bovine dental enamel. *Arch Oral Biol*. 1983;28(4):317-25.
46. Ten Cate JM, Duijsters PP. Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Res*. 1982;16(3):201-10.
47. Featherstone JD, Mellberg JR. Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Res*. 1981;1(15):109-14.
48. Gilmour AS, Edmunds DH, Newcombe RG. Prevalence and depth of artificial caries-like lesions adjacent to cavities prepared in roots and restored with a glass ionomer or a dentin-bonded composite material. *J Dent Res*. 1997;76(12):1854-61.
49. Featherstone JD, Glena R, Shariati M, Shields CP. Dependence of in-vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *J Dent Res*. 1990;69(2):620-5.
50. Buzalaf MA, Hannas AR, Magalhaes AC, Rios D, Honorio HM, Delbem AC. pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *J Appl Oral Sci*. 2010;18(4):316-34.
51. Amaechi BT, van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Monogr Oral Sci*. 2013;23:15-26.
52. Clarkson BH. Caries prevention--fluoride. *Adv Dent Res*. 1991;5(1):41-5.
53. Buzalaf MA, Pessan JP, Honório HM, ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:97-114.

54. World Health Organisation. Fluoride and oral health: Report of a WHO Expert Committee on oral health status and fluoride use. WHO Technical Report Series 846, Geneva, 1994;846(1):1-37.
55. Rošin-Grget K, Peroš K, Sutej I, Bašić K. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta Med Acad.* 2013;42(2):179-88.
56. Cury JA, Tenuta LM. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. *Adv Dent Res.* 2008;20(1):13-6.
57. Rolla G. On the role of calcium fluoride in the cariostatic mechanism of fluoride. *Acta Odontol Scand.* 1988;46(6):341-5.
58. Ten Cate JM, van Loveren C. Fluoride mechanisms. *Dent Clin North Am.* 1999;43(4):713-42.
59. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in amouthrins or sugar-free chewing gum. *J Dent Res.* 2003;82(3):206-11.
60. Cochrane N, Cai F, Hug N, Burrow M, Reynolds E. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of Dental Research.* 2010;89(11):1187-97.
61. Çelik EU, Yazkan B, Katırcı G. Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. *Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg.* 2011;1(21):48-56.
62. Cross KJ, Huq NL, Palamara JE, Perich JW, Reynolds EC. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem.* 2005;280(15):15362-9.
63. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Spec Care Dentist.* 1998;18(1):8-16.
64. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(7):915-24.
65. Rehder Neto FC, Maeda FA, Turssi CP and Serra MC. Potential agents to control enamel caries-like lesions. *J Dent.* 2009;37(10):786-90.
66. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence. *Aust Dent J.* 2008;53(3):268-73.

67. Skrtic D, Antonucci JM, Eanes ED. Improved properties of amorphous calcium phosphate fillers in remineralizing resin composites. *Dent Mater.* 1996;12(5):295-301.
68. Skrtic D, Hailer AW, Takagi S, Antonucci JM, Eanes ED. Quantitative assessment of the efficacy of amorphous calcium phosphate/methacrylate composites in remineralizing caries-like lesions artificially produced in bovine enamel. *J Dent Res.* 1996;75(9):1679-86.
69. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Surfactant-modified beta-TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(7):2009-20.
70. Karlinsey RL, Mackey AC. Solid-state preparation and dental application of an organically modified calcium phosphate. *J Mater Sci.* 2009;44(1):346-9.
71. Raman CV, Krishnan KS. A new class of spectra due to secondary radiation. *Indian J. Phys.* 1928;2:399-419.
72. Kravitz LC, Kingsley JD, Elkin EL. Raman and infrared studies of coupled PO₄ 3 vibrations. 1968;49(10):4600-10.
73. Tsuda H, Arends J. Raman spectroscopy in dental research: A short review of recent studies. *Adv Dent Res.* 1997;11(4):539-47.
74. Mohanty B, Dadlani D, Mahoney D, Mann AB. Characterizing and identifying incipient carious lesions in dental enamel using micro-Raman spectroscopy. *Caries Research.* 2012;47(1):27-33.
75. McMullan D. Scanning electron microscopy:1928-1965. *J Scan Microsc.* 1995;17(3):175-85.
76. Önal B, Özata F, Diekwisch TGH. *Diş sert dokularında taramalı elektron mikroskobu atlası.* Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2003.
77. Al-Nazhan S. SEM observations of the attachment of human periodontal ligament fibroblasts to non-demineralized dentin surface in-vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(3):393-7.
78. Fowler, B. O. Infrared studies of apatites. I. Vibrational assignments for calcium, strontium, and barium hydroxyapatites utilizing isotopic substitution. *Inorganic Chemistry.* 1974;13(1):194-207.

79. Larsen MJ. Chemical events during tooth dissolution. *J Dent Res.* 1990;69(2): 575-80.
80. Maltured MI. Minimally invasive restorative dentistry: a biomimetic approach. *Pract Proced Aesthet Dent.* 2006;18(7):409-14.
81. Buzalaf MA, Pessan JP, Honório HM, ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci.* 2011;22(1):97-114.
82. Yimcharoen V, Rirattanapong P, Kiatchallermwong W. The effect of casein phosphopeptide toothpaste versus fluoride toothpaste on remineralization of primary teeth enamel. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(4):1032-40.
83. Chu CH, Edward CM. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. *J Dent.* 2008;36(6):387-91.
84. Ten Cate JM, Duijsters PP. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. I. Chemical data. *Caries Res.* 1983;17(3):193-9.
85. Raphael S, Blinkhorn A. Is there a place for Tooth Mousse® in the prevention and treatment of early dental caries? A systematic review. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):113.
86. Chandna P, Srivastava N, Ali S. Remineralizing agents: The next frontier. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(3):211-20.
87. Sudjalim TR, Woods MG, Manton DJ. Prevention of white spot lesions in orthodontic practice: a contemporary review. *Australian Dental Journal.* 2006;51(4):284-9.
88. Poggio C, Lombardini M, Dagna A, Chiesa M, Bianchi S. Protective effect on enamel demineralization of a CPP-ACP paste: an AFM in vitro study. *J Dent.* 2009;37(12):949-54.
89. Manton DJ, Bhide R, Hopcraft MS, Reynolds EC. Effect of ozone and Tooth Mousse on the efficacy of peroxide bleaching. *Aust Dent J.* 2008;53(2):128-32.
90. Uysal T, Amasyali M, Ozcan S, Koyuturk AE, Akyol M, Sagdic D. In vivo effects of amorphous calcium phosphate-containing orthodontic composite on enamel demineralization around orthodontic brackets. *Aust Dent J.* 2010;55(3):285-91.

91. Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):231-7.
92. Papas A, Russell D, Singh M, Kent R, Triol C, Winston A. Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients. *Gerodontology.* 2008;25(2):76-88.
93. Silva KG, Pedrini D, Delbem AC, Ferreira L, Cannon M. In situ evaluation of the remineralizing capacity of pit and fissure sealants containing amorphous calcium phosphate and/or fluoride. *Acta Odontol Scand.* 2010;68(1):11-8.
94. Haghgou EH, Haghgoo R, Roholahi MR, Ghorbani Z. Effect of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate and three calcium phosphate on enamel microhardness. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(7):583-6.
95. Khamverdi Z, Kordestani M, Panahandeh N, Naderi F, Kasraei S. Influence of CO₂ laser irradiation and CPP-ACP paste application on demineralized enamel microhardness. *J Lasers Med Sci.* 2018;9(2):144-8.
96. Wierichs RJ, Zelck H, Doerfer CE, Appel P, Paris S, Esteves-Oliveira M, Meyer-Lueckel H. Effects of dentifrices differing in fluoride compounds on artificial enamel caries lesions in vitro. *Odontology.* 2017;105(1):36-45.
97. Jayarajan J, Janardhanam P, Jayakumar P; Deepika. Efficacy of CPP-ACP and CPP-ACPF on enamel remineralization - an in vitro study using scanning electron microscope and DIAGNOdent. *Indian J Dent Res.* 2011;22(1):77-82.
98. Mettu S, Srinivas N, Reddy Sampath CH, Srinivas N. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (cpp-acp) on caries-like lesions in terms of time and nano-hardness: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015;33(4):269-73.
99. Bayram M, Kusgoz A, Yesilyurt C, Nur M. Effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate application after interproximal stripping on enamel surface: An in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;151(1):167-173.

100. Ye XY, Zheng HY, Cheng SL, Cheng H, Yu H. Effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on enamel erosion: an in situ study. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2018;53(3):195-200.
101. Thakkar PJ, Badakar CM, Hugar SM, Hallikerimath S, Patel PM, Shah P. An in vitro comparison of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate paste, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate paste with fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate varnish on the inhibition of demineralization and promotion of remineralization of enamel. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2017;35(4):312-8.
102. Edmunds, DH, Whittaker DK, Green RM. Suitability of human, bovine, equine and ovine tooth enamel for studies of artificial bacterial carious lesions. *Caries Res*. 1988;22(6):327-36.
103. West NX, Davies M, Amaechi BT. In vitro and in situ erosion models for evaluating tooth substance loss. *Caries Res*. 2011;45(1):43-52.
104. Yassen GH, Platt JA, Hara AT. Bovine teeth as substitute for human teeth in dental research: a review of literature. *J Oral Sci*. 2011;53(3):273-82.
105. Mellberg JR. Hard-tissue Substrates for Evaluation of Cariogenic and Anti-cariogenic Activity in situ. *Journal of Dental Research*. 1992;71(3):913-9.
106. Mellberg JR, Loertscher KL. Comparison of in vitro fluoride uptake by human and bovine enamel from Acidulated Phosphate-Fluoride solutions. *J DentRes*. 1974;53(1):64-7.
107. Sağlam BC, Koçak MM, Koçak S, Aktemur Türker S, Arslan D. Comparison of Nd:YAG and Diode laser irradiation during intracoronal bleaching with sodium: Color and raman spectroscopy analysis. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2015;33(2):77-81.
108. Torres PC, Gomes-Silva JM, Menezes-Oliveira MAH, Soares LES, Palma-Dibb RG, Borsatto MC. FT-Raman spectroscopy, m-EDXRF spectrometry, and microhardness analysis of the dentin of primary and permanent teeth. *Microsc Res Tech*. 2018;81(5):509-14.
109. Kumar VLN, Itthagarun A, King NM. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of artificial caries-like lesions: an in vitro study. *Australian Dental Journal*. 2008;53(1):34-40.

110. Featherstone JD, Shariati M, Brugler S, Fu J, White DJ. Effect of an anticalculus dentifrice on lesion progression under pH cycling conditions in vitro. *Caries Res.* 1988;22(6):337-41.
111. Santaella MRLA, Braun A, Matson E, Frentzen M. Effect of diode laser and fluoride varnish on initial surface demineralization of primary dentition enamel: an in vitro study. *Int J Paediatr Dent.* 2004;14(3):199-203.
112. Freitas PM, Rapozo-Hilo M, Eduardo Cde P, Featherstone JD. In vitro evaluation of erbium, chromium:yttrium-scandium-gallium-garnet laser-treated enamel demineralization. *Lasers Med Sci.* 2010;25(2):165-70.
113. Azevedo DT, Faraoni-Romano JJ, Derceli Jdos R, Palma-Dibb RG. Effect of Nd:YAG laser combined with fluoride on the prevention of primary tooth enamel demineralization. *Braz Dent J.* 2012;23(2):104-9.
114. DeWald JP. The use of extracted teeth for in vitro bonding studies: a review of infection control considerations. *Dent Mater.* 1997;13(2):74-81.
115. Lee JJ, Nettey-Marbell A, Cook A, Pimenta LAF, Leonard R, Ritter AV. Using Extracted Teeth for Research. *The Journal of the American Dental Association.* 2007;138(12):1599-1603.
116. Hooper SM, Hughes JA, Newcombe RG, Addy M, West NX. A methodology for testing the erosive potential of sports drinks. *Journal of Dentistry.* 2005;33(4):343-8.
117. Ramalingam L, Messer LB, Reynolds EC. Adding casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate to sports drinks to eliminate in vitro erosion. *Pediatr Dent.* 2005;27(1):61-7.
118. Moura JS, Rodrigues LKa, Del Bel Cury AA, Lima EMCX, Garcia RMCR. Influence of storage solution on enamel demineralization submitted top pH cycling. *J Appl Oral Sci.* 2004;12(3):205-8.
119. Zenouz GA, Ezoji F, Enderami SA, Khafr S. Effect of fluoride, casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate fluoride on enamel surface microhardness after microabrasion: an in vitro study. *Journal Of Dentistry.* 2015;12(10):705-11.

120. Hegde MN, Moany A. Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: A quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2012;15(1):61-7.
121. Ekambaram M, Itthagarun A, King NM. Comparison of the remineralizing potential of child formula dentifrices. *Int J Paediatr. Dent.* 2011;21(2):132-40.
122. Itthagarun A, Wei SH. Analysis of fluoride ion concentrations and in vitro fluoride uptake from different commercial dentifrices. *Int Dent J.* 1996;46(4):357-61.
123. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King NM, Wefel JS. The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *Int Dent J.* 2005;55(4):217-23.
124. Meyer-Lueckel H, Paris S. Progression of artificial enamel caries lesions after infiltration with experimental light curing resins. *Caries Res.* 2008;42(2):117-24.
125. Working group report 1: laboratory models for caries (in vitro and animal models). Ten Cate JM, Mundorff-Shrestha SA. *Adv Dent Res.* 1995;9(3):332-4.
126. Elkassas D, Arafa A. Remineralizing efficacy of different calcium-phosphate and fluoride based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *Journal of Dentistry.* 2014;42(4):466-74.
127. Pinto de Souza SCT, Araújo KC, Barbosa JR, Cancio V, Rocha AA, Tostes MA. Effect of dentifrice containing fTCP, CPP-ACP and fluoride in the prevention of enamel demineralization. *Acta Odontol Scand.* 2018;76(3):188-94.
128. Lata S, Varghese NO, and Varughese JM. Remineralization potential of fluoride and amorphous calcium phosphate-casein phosphopeptide on enamel lesions. An in vitro comparative evaluation. *J Conserv Dent.* 2010;13(1):2-46.
129. Tüloğlu N, Bayrak Ş, Şen Tunç E and Özer E. Effect of fluoride varnish with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the acid resistance of the primary enamel. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):103.


130. Somani R, Jaidka S, Singh DJ, Sibal GK. Comparative evaluation of shear bond strength of various glass ionomer cements to dentin of primary teeth. An in vitro study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2016;9(3):192-6.
131. Oliveira P, Fonseca A, Silva EM, Coutinho T, Tostes MA. Remineralizing potential of CPP-ACP creams with and without fluoride in artificial enamel lesions. *Aust Dent J.* 2016;61(1):45-52.
132. Pulido MT, Wefel JS, Hernandez MM, Denehy GE, Guzman-Armstrong S, Chalmers JM, Qian F. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. *Oper Dent.* 2008;33(5):550-5.
133. Chokshi K, Chokshi A, Konde S, Shetty SR, Kumar Narayan Chandra, Sinjana Jana, Sanjana Mhambrey, Sneha Thakur. An in vitro comparative evaluation of three remineralizing agents using confocal microscopy. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6): 39-42.
134. Jo SY, Chong HJ, Lee EH, Chang NY, Chae JM, Cho JH, Kim SC and Kang KH. Effects of various toothpastes on remineralization of white spot lesions. *Korean J Orthod.* 2014;44(3):113-8.
135. Vanichvatana S, Auychai P. Efficacy of two calcium phosphate pastes on the remineralization of artificial caries: a randomized controlled double-blind in situ study. *Int J Oral Sci.* 2013;5(4):224-8.
136. Prabhakar AR, Jaiswal Manojkumar A, Basappa N. In vitro remineralization of enamel subsurface lesions and assessment of dentine tubule occlusion from Naf dentifrices with and without calcium. *Journal Of Indian Society Of Pedodontics And Preventive Dentistry.* 2013;31(1):29-35.
137. Shen P, Bagheri R, Walker GD, Yuan Y, Stanton DP, Reynolds C, Reynolds EC. Effect of calcium phosphate addition to fluoride containing dental varnishes on enamel demineralization. *Aust Dent J.* 2016;61(3):357-65.
138. Sathyakumar S, Rajkumar K, Mahalaxmi S, Meenakshi Sundaram K, Ragavi P. Brush away demineralization-An in vitro SEM study. *Streamdent.* 2011;2(3):186-90.

139. Bajaj M, Praveen P, Nagaveni NB, Roopa KB, Neena IE, Bharath KP. Comparison of CPP-ACP, Tri-calcium phosphate and hydroxyapatite on remineralization of artificial caries like lesions on primary enamel. An in vitro study. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2016;40(5):404-9.



8. EKLER

Ek 1 Etik Kurul Onayı

 **T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 14/06/2017
TOPLANTI NO : 2017/12


KARARLAR :

3- Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2017-64-14/06 Protokol no'lu "Kalsiyum ve Fosfat İçerikli Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Yapay Mine Çürükleri Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günül ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı



Ek 2. İntihal Beyan Formu

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Pedodonti Anabilim Dalında yürütülen “Kalsiyum Ve Fosfat İçerikli Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Yapay Mine Çürükleri Üzerine Etkisi” başlıklı tez için akademik intihal engelleme programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 28/09/2018

Öğrenci Adı-Soyadı

İmza

Merve ATAŞ DEMİR



BENZERLİK ORANLARI: %2

Danışman Adı-Soyadı

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Ebrâ HAZAR BODRURLU



Ek: İntihal Tespit Program Çıktısı

Ek 3. İntihal Tespit Program Çıktısı

Merve ATAŞ DEMİR-KALSİYUM VE FOSFAT İÇERİKLİ FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ YAPAY MİNE ÇÜRÜKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 2	% 1	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1
2	BAYRAK, Şule and YILMAZ, Dt Elif İpek. "ÇÜRÜK DİRENCİNİN ARTTIRILMASINDA LAZER VE KAZEİN FOSFOPEPTİD AMORF KALSİYUM FOSFAT'IN BİRLİKTE KULLANIMIN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ?", Atatürk Üniversitesi, 2018. Yayın	<% 1
3	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2016 Yayın	<% 1
4	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Müge DALOĞLU, K. Görkem ULU GÜZEL.	

"Remineralizing Agents: Review", *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 2018
Yayın

<% 1

7 web.beun.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

8 taoms2015.org
İnternet Kaynağı

<% 1

9 traglor.cu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

10 www.detax.de
İnternet Kaynağı

<% 1

11 "Poster Özetleri / Poster Abstracts", *Turkish Journal of Biochemistry*, 2015
Yayın

<% 1

Ek 4. Tez Yazım Değerlendirme Formu

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Pedodonti Anabilim Dalında yürütülen “Kalsiyum Ve Fosfat İçerikli Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Yapay Mine Çürükleri Üzerine Etkisi” başlıklı ve uzmanlık öğrencisi Merve ATAŞ DEMİR tarafından hazırlanan uzmanlık tezinde;

- DIŞ KAPAK SAYFASI
- İÇ KAPAK SAYFASI
- TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
- ÖNSÖZ SAYFASI
- TÜRKÇE ÖZET
- İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)
- İÇİNDEKİLER
- SİMGELER ve KISALTMALAR
- ŞEKİL DİZİNİ (Gerekli ise)
- TABLO DİZİNİ (Gerekli ise)
- GİRİŞ
- GENEL BİLGİLER
- GEREÇ ve YÖNTEM
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇLAR
- KAYNAKLAR
- EKLER (Etik kurul onayı vb.)
- ÖZGEÇMİŞ
- İNTİHAL RAPORU
- FORMATLA İLGİLİ DİĞER HUSUSLAR (Alt bölümler, Latince isimler, Ondalık ayraçlar, Metin içerisindeki göndermeler ve kaynak göstermeler, Alıntılar, Dipnotlar, Simgeler ve kısaltmalar vb.)

Tez yazım kılavuzunda belirtildiği gibi hazırlanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususlar tarafımdan kontrol edilmiştir.

Danışmanın Adı-Soyadı: Dr.Öğrt.Üyesi Ebru HAZAR BODRURLU

Kontrol Eden

Adı-Soyadı: Doç.Dr. Umut BALCI

Tarih: 28.09.2018

Tarih: 28.09.2018

İmza:

İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve ATAŞ DEMİR

Doğum Yeri/ Tarihi : Mardin / 06.05.1990

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Barbaros Azakoğlu İlköğretim Okulu, 1996

Hasan Çolak Anadolu Lisesi, 2004

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2009

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı, 2016-2019

E-Mail : merrve.atas@hotmail.com

