

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ  
DEMİNERALİZE MİNENİN YÜZEY VE YÜZEY ALTI  
MİKROSERTLİĞİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Gamze KES**

**Restoratif Diş Tedavisi Programı  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2020**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ  
DEMİNERALİZE MİNENİN YÜZEY VE YÜZEY ALTI  
MİKROSERTLİĞİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Gamze KES**

**Restoratif Diş Tedavisi Programı  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. N. Meserret BAŞEREN**

**ANKARA  
2020**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

○ Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>

✘ Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>

○ Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

02 /11/2020

Gamze KES

*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
- (4) Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir \* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Meserret BAŞEREN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Gamze KES

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, tezimin planlanma aşamasından bitimine kadar yardım ve desteklerini hiç esirgemeyen, tüm bilgisi, tecrübeleri ve önerilerini içtenlikle benimle paylaşan, değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. N. Meserret Başeren'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, her birinden birçok şey öğrendiğim, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tez yazım sürecide yardımlarını esirgemeyen ve sorularımı içtenlikle yanıtlayan sayın Prof. Dr. Esra Ergin ve uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan ve her zaman içime su serpen sevgili ablam Uzm. Dt. Ece Meral'e

Karşılaştığım için kendimi şanslı saydığım, zorlukları birlikte aşarken çok eğlendiğimiz sevgili eşkıdemlilerim Esra Yıldırım, Simge Canatan ve Ece Balkan'a ve dostluklarıyla hayatıma ışık olan ve günlerime neşe katan canım arkadaşlarım Yasemin Çakmakçı ve Sinem Süslü'ye

Beni bu günlere getirmek için her türlü fedakarlığı yapan, sonsuz sevgisiyle her zaman arkamda olduklarını bildiğim canım annem Nagihan Yalçın ve canım babam Orhan Yalçın'a

Hayatımın her anında varlığıyla bana güven veren, uzakta olsa da hep yanımda hissettiğim, en değerlim canım abim Samed Yalçın'a

Her zaman sonsuz sabrı ve sevgisiyle yanımda olan, karşılaştığım zorlukları kolaylaştıracağını hep bildiğim, hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Furkan Kaan Kes'e

Bütün kalbimle teşekkür ediyorum.

## ÖZET

**Kes G., Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Demineralize Minenin Yüzey ve Yüzey Altı Mikrosertliğine Etkisinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Bu *in vitro* çalışmada, yüzey ve yüzey altı mikrosertliği analizi yapılarak, mine kesitleri üzerine uygulanan farklı remineralizasyon ajanlarının, tedavi uygulanan alan ve buna komşu alandaki etkileri değerlendirilmiştir. Sığır kesici dişi minesinden elde edilen 4x9x3 mm boyutlarındaki 60 örnek 5 gruba (n=12) ayrılmıştır. Örnekler akrilik bloklara gömülüp 320, 600 ve 1200 gridlik aşındırıcı disklerle polisajları yapıldıktan sonra başlangıç mikrosertlik değerleri ölçülmüştür. Mine yüzeyi tedavi alanı, komşu alan ve cilayla örtülü alan olmak üzere 3 eşit parçaya ayrılmıştır. Asitten etkilenmeyen bir cila ile 1/3'lük kısmı kaplanan örnekler 5 günlük pH siklusuna tabi tutulmuştur. Daha sonra demineralize mine örneklerinin mikrosertlik ölçümü yapılmış ve kaydedilmiştir. Grup 1: BioMin F (BioMin Technologies Ltd., Londra, İngiltere) diş macunu, Grup 2: Colgate Üçlü Etki (Colgate Palmolive Co., Ltd., Çin) diş macunu, Grup 3: FCP COMPLEX (Flor-Kalsiyum-Fosfat Kompleksi) (US Patent 8956596) solüsyonu, Grup 4: Fluor Protector (IVOCLEAR VIVADENT AG, Schaan, Lihtenştayn) vernik ve Grup 5: Kontrol (yapay tükürük) olacak şekilde her gruptaki örneklerin tedavi alanlarına remineralizasyon ajanları uygulanmıştır. Örneklerin üzerindeki cila aseton yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra yüzey mikrosertliği ölçümleri tedavi alanı (T), komşu alandaki 150 µm (K1), 300 µm (K2) ve 450 µm (K3) mesafelerinden yapılmıştır. Ardından yüzey altı mikrosertlik ölçümü için 4 mm enindeki örnekler iki parçaya bölünmüş ve elde edilen örneklerden birine 320, 600 ve 1200 gridlik aşındırıcı disklerle polisaj yapılmıştır. Örneklerdeki yüzey mikrosertliği ölçümü yapılan her bölgenin (T, K1, K2, K3) ve cilayla örtülü olan bölgenin (C); 20, 50, 100 ve 200 µm derinliklerinden yüzey altı mikrosertliği ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Elde edilen veriler SPSS 23.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Yüzey mikrosertliği değerlendirmesine göre en fazla mikrosertlik artışı T>K1>K2>K3 sıralamasına göre olmuştur (p<0,05). Yüzey mikrosertlik değerindeki en büyük artışı BioMin F diş macunu sağlarken bunu sırasıyla FCP COMPLEX, Colgate ve Fluor Protector materyalleri izlemiştir (p<0,05). Yüzey altı mikrosertlik değerlendirmesine göre; 20 µm derinlikte en düşük mikrosertlik değerleri görülürken, derinlikle birlikte bu değerlerin arttığı ve 200 µm derinlikte normal mineye yakın değerler gösterdiği görülmüştür (p<0,05). Yüzey altı mikrosertlik değerini en fazla artıran materyaller BioMin F ve Colgate diş macunları olurken bunu FCP COMPLEX solüsyonu izlemiştir (p<0,05) ve Fluor Protector vernik uygulaması ise etkisiz bulunmuştur. Yüzey mikrosertlik değerlendirmesinde BioMin F ve FCP COMPLEX materyalleri başarılı sonuçlar gösterirken (p<0,05); yüzey altı mikrosertlik değerlendirmesinde ise her iki diş macunu benzer şekilde iyi sonuçlar göstermiştir. Her iki değerlendirmede de Fluor Protector vernik uygulaması en düşük değerleri göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** BioMin F, FCP COMPLEX, komşu mine, florür.

## ABSTRACT

**Kes G., Evaluation of the Effect of Different Remineralization Agents on the Surface and Subsurface Microhardness of Demineralized Enamel. Hacettepe University, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Specialization Thesis, Ankara, 2020.** In this study, the effects of different remineralization agents applied on enamel samples on the treated area and the adjacent area were evaluated by using surface and subsurface microhardness analysis. 60 enamel samples of 4x9x3 mm in size obtained from bovine incisor teeth were divided into 5 groups (n = 12). After the samples were embedded in acrylic blocks and polished with 320, 600 and 1200 grid abrasive discs, initial microhardness values were measured. 9 mm long enamel samples are divided into 3 equal parts, and assigned as the treatment area, the adjacent area and the covered area. Samples were subjected to pH cycle for 5-days, after covering their 1/3 part with an acid-resistant varnish. Then, microhardness measurement of demineralized enamel samples were done and recorded. Remineralization agents were applied to the treatment areas of the samples in each groups: Group 1: BioMin F (BioMin Technologies Ltd., London, England) toothpaste, Group 2: Colgate Triple Effect (Colgate Palmolive Co., Ltd., China) toothpaste, Group 3: FCP COMPLEX (US Patent 8956596) solution, Group 4: Fluor Protector (IVOCLAR VIVADENT AG, Schaan, Liechtenstein) varnish and Group 5: Control (artificial saliva). After the varnish on the samples was removed with acetone, surface microhardness measurements were made from the treatment area (T) and 150 µm (K1), 300 µm (K2) and 450 µm (K3) in the adjacent area. Then samples with, 4mm width were divided into two parts for subsurface microhardness measurement and one of the samples obtained was polished with 320, 600 and 1200 grid abrasive discs. Subsurface microhardness was measured and recorded from 20, 50, 100 and 200 µm depths of each region (T, K1, K2, K3, C) in the samples. The data obtained were analyzed using SPSS 23.0 program. According to the surface microhardness evaluation, the microhardness increase was in the order of T > K1 > K2 > K3. BioMin F toothpaste provided the greatest increase in surface microhardness, followed by FCP COMPLEX, Colgate and Fluor Protector materials, respectively. According to subsurface microhardness assessments; while the lowest microhardness values were seen at 20 µm depth, these values increased with depth, and at 200 µm depth the values were close to those of normal enamel. BioMin F and Colgate toothpastes were the materials which increased the subsurface microhardness value, the most, followed by FCP COMPLEX solution and Fluor Protector varnish application was found to be ineffective. While BioMin F and FCP COMPLEX materials showed successful results in surface microhardness evaluation, both toothpastes showed similar good results in subsurface microhardness evaluation. Fluor Protector varnish application showed the lowest values in both evaluations.

**Key Words:** BioMin F, FCP COMPLEX, adjacent enamel, fluoride.



## İÇİNDEKİLER

ONAY	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. <i>Minenin Yapısı</i>	3
2.2. <i>Diş Çürüğü</i>	5
2.2.1. Dişlerin Formu ve Yapısı	5
2.2.2. Tükürük	6
2.2.3. Dental Plak	6
2.2.4. Mikroorganizmalar	6
2.2.5. Diyet	6
2.3. <i>Mine Çürüğü</i>	7
2.3.1. Mine Çürüğünün Kliniği	7
2.3.2. Mine Çürüğünün Histolojisi	9
2.4. <i>Deminerlizasyon</i>	10
2.4.1. Kimyasal Deminerlizasyon (Erozyon)	11
2.4.2. Mikrobiyal Deminerlizasyon	12
2.4.3. Bilimsel Araştırmalarda Deminerlizasyon Uygulama Yöntemleri	12
2.5. <i>Reminerlizasyon</i>	15
2.5.1. Başlangıç Mine Lezyonlarının Reminerlizasyonu	16
2.5.2. Başlangıç Mine Lezyonlarının Tedavi Yaklaşımları	17

2.5.3. Remineralizasyon Ajanları	19
2.6. Mine Remineralizasyonunun İncelenmesinde Kullanılan Yöntemler	30
2.6.1. Mikrosertlik Analizi	30
2.6.2. Mikroradyografi	32
2.6.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	32
2.6.4. Raman Spektroskopisi	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
3.1. Çalışmada Kullanılan Materyaller	33
3.2. Mine Örneklerinin Hazırlanması	34
3.3. Başlangıç Yüzey Mikrosertliği Ölçümü	36
3.4. pH Siklusu	36
3.5. Demineralize Minede Yüzey Mikrosertliği Ölçümü	37
3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması	37
3.7. Tedavi Sonrası Yüzey Mikrosertliği Ölçümü	39
3.8. Yüzey Altı Mikrosertlik Ölçümü	39
3.9. İstatistiksel Analiz	40
<b>4. BULGULAR</b>	<b>42</b>
4.1. Yüzey Mikrosertliği Değerlendirmesi	42
4.2. Yüzey Altı Mikrosertlik Değerlendirmesi	44
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>70</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>71</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>96</b>
Turnitin Dijital Makbuz ve Ekran Çıktısı	96
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>97</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>ark</b>	Arkadaşları
<b>APF</b>	Asidule fosfat florür
<b>Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>F<sub>2</sub></b>	Florapatit
<b>Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub></b>	Hidroksiapatit
<b>CaF<sub>2</sub></b>	Kalsiyum florür
<b>CO<sub>2</sub> lazer</b>	Karbondioksit fraksiyonel lazer
<b>CPP-ACP</b>	Kazein fosfopeptit- Amorf kalsiyum fosfat
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>dk</b>	Dakika
<b>EDX</b>	Enerji Dağılımlı X Işını Spektroskopisi
<b>Er,Cr:YSGG</b>	Erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet
<b>Er:YAG</b>	Erbium: yttrium-aluminium-garnet
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>gr</b>	Gram
<b>HCA</b>	Hidroksikarbonapatit
<b>mm</b>	Milimetre
<b>mM</b>	Milimolar
<b>NaF</b>	Sodyum florür
<b>Nd:YAG</b>	Neodmium: yttrium-aluminium-garnet
<b>P</b>	Olasılık
<b>pH</b>	Power of hydrogen
<b>ppm</b>	Parts per million

<b>PO<sub>4</sub></b>	Fosfat
<b>SEM</b>	Scanning electron microscopy
<b>sn</b>	Saniye
<b>MS</b>	Streptococcus Mutans
<b>SS</b>	Standart sapma
<b>TiF<sub>4</sub></b>	Titanyum tetraflorür
<b>TMR</b>	Transvers mikroradyografi
<b>YMD</b>	Yüzey mikrosertlik değişimi
<b>YAMD</b>	Yüzey altı mikrosertlik değişimi
<b>XRD</b>	X ışını kırınım analizi
<b>%</b>	Yüzde
<b>µm</b>	Mikrometre

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3. 1. Çalışmada kullanılan materyaller. ....	34
3. 2. Dişlerin kesilmesi. ....	35
3. 6. Remineralize edici materyallerin uygulanması.....	39
3. 7. Yüzey altı mikrosertlik ölçümü için bukkolingual olarak kesilmiş bir örneğin fotoğrafı. ....	40
4. 1. Grupların tedavi alanı ve diğer mesafelerdeki yüzey mikrosertlik değişim yüzdesinin grafiği.....	44
4. 2. Grupların T alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği.....	46
4. 3. Grupların K1 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği. ....	47
4. 4. Grupların K2 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği. ....	48
4. 5. Grupların K3 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği. ....	49

**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>3. 1. Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri.....</b>	<b>33</b>
<b>4. 1. Grupların mesafelerdeki yüzey mikrosertlik değişim yüzdesinin ortalama ve ss değerleri. ....</b>	<b>43</b>
<b>4. 2. Grupların T alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.....</b>	<b>45</b>
<b>4. 3. Grupların K1 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.....</b>	<b>47</b>
<b>4. 4. Grupların K2 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.....</b>	<b>48</b>
<b>4. 5. Grupların K3 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.....</b>	<b>49</b>

## 1.GİRİŞ

Günümüzde başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarının tanı ve tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler, diş hekimliğinde çürük tedavisinin felsefesini değiştirmiş, restorasyon ve çekime dayalı invaziv yaklaşımlar, yerini koruyucu uygulamalara bırakmıştır. Çağdaş diş hekimliğinin hedefi; diş sağlığını korumak ve daha iyi koşullar sağlamak için bireysel koruyucu programlar oluşturmak ve çürüğü erken teşhis etmektir (1). Bu koruyucu önlemler; ağız hijyeni eğitimi, diyet kontrolü, mekanik plak kontrolü, kimyasal plak kontrolü, florür gibi remineralize edici ajanların uygulanmasını içermektedir (2).

Remineralizasyon kavramının diş hekimliği gündemine gelmesinden sonra, günümüze kadar birçok yöntem ve ürün geliştirilmiştir. Florür, remineralizasyon sürecinde ana bileşen olarak kabul edilen, ancak remineralizasyonu destekleme kabiliyeti, kalsiyum ve fosfat iyonlarının mevcudiyeti ile sınırlı olan bir ajandır (3, 4). Florür güçlü bir çürük önleyici ajan olmasına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda bile tek başına tamamen tedavi edici bir ajan değildir. Bu nedenle çürük önleyici aktivite gösteren ve florür ile birlikte kullanılacak ajanlara yönelik çalışmalar devam etmektedir (3). Florürün remineralizasyon kapasitesini yükseltmek amacıyla, biyoaktif cam gibi, diğer topikal remineralizasyon ajanlarına kıyasla daha etkili olduğu kanıtlanmış materyaller florürle birlikte kullanılmıştır (5, 6). Bunun yanı sıra, içeriğindeki kalsiyum ve fosfat iyonları nedeniyle florür çökmesini artıran bir solüsyonu üretilmiş ve güncel çalışmalara konu olmuştur (7, 8).

Koruyucu amaçla kullanılan yöntem ve ürünün etkinliği kadar, profesyonel uygulama gerektirmeyen, uygulaması kolay ve maliyeti düşük bireysel uygulamalarla herkese ulaşabilmesi de önemlidir (9). Remineralizasyon sağlayıcı birçok yöntem arasında diş macunlarının kullanımı; en basit, en ucuz ve en yaygın yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (10). Diş macunlarının etkin kullanımına ek olarak, florür ve biyoaktif cam kombinasyonu ile artmış bir remineralizasyon sağlamak amacıyla son yıllarda yeni bir diş macunu piyasaya sürülmüştür. Yavaş florür salınımı ile

demineralizasyonu azalttığı öne sürülen bu diş macunu hakkında yeterli araştırma bulunmamaktadır (11).

Bu *in vitro* çalışmada; florür ve biyoaktif cam içeren güncel diş macunu, standart florürlü diş macunu, florür, kalsiyum ve fosfat içeren solüsyon ve florürlü vernik uygulamalarının, demineralize sığır mineleri üzerindeki remineralizasyon kapasitelerinin mikrosertlik analizi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Minenin Yapısı

Dişlerde kronunun dış yüzeyini kaplayan mine, insan vücudundaki en sert dokudur. Mine dokusu ağırlıkça %96 inorganik, %3 su ve %1'den daha az organik matriks içermektedir (12, 13).

Fizyolojik koşullar içinde apatit yapısı, fosfat ve kalsiyum mineralleri için kimyasal olarak en stabil ve düşük çözünürlükteki mineral fazıdır. Bu nedenle apatit, mineralize dokulardaki inorganik bileşeni oluşturmaktadır (14). Dental minenin yapı taşı, kalsiyum hidroksiapatit ve oktakalsiyum fosfattır. Kalsiyum hidroksiapatitin kimyasal formülü  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  şeklindedir (15).

Hidroksiapatitin yapısı incelendiğinde, mineral dizilimi, merkezinde hidroksil iyonunun yer aldığı, kalsiyum ve fosfat iyonlarının hidroksil iyonunu çevrelediği, en dışta ise kalsiyum iyonlarının altıgen şeklinde dizildiği görülmektedir (16).

Yaklaşık olarak 1000 adet hidroksiapatit kristali, minenin temel yapısı olan mine prizmalarını oluşturmaktadır. Hidroksiapatit kristallerinin arasında organik matriks ve su bulunmaktadır. Kristaller arası boşluklar birleştiğinde por olarak adlandırılan bir difüzyon ağı oluşmaktadır (17). Difüzyon ağı; asit, su ve minerallerin mine tabakasına giriş çıkışını sağlamaktadır. Böylelikle mine, vücudun en sert dokusuyken aynı zamanda mikroporöz bir yapıya sahip olmaktadır (18). Mine bu pöröz yapısı nedeniyle demineralizasyon ve remineralizasyon potansiyeline sahiptir (19).

Minenin temel yapısını oluşturan mine prizmaları, paralel diziler halinde yer alan uzun kristallerden meydana gelmektedir. Mine prizmalarının çapı yaklaşık 2–3  $\mu\text{m}$ 'dir ve prizma çeperi olarak adlandırılan ince bir organik matriks tabakası ile çevrilmiştir. Mine yapısındaki organik matriksin konsantrasyonu, prizma çeperine ek olarak, mine tuğları gibi daha büyük organik yapıların yer aldığı iç mine tabakasında artmaktadır (20).

Hidroksiapatit kristalleri genellikle olgunlaşmamış yapıda bulunmaktadır. Yaşam süresince çevresel etkenlerle florür, sodyum, magnezyum gibi yaklaşık olarak 40 element kristal yapıya katılmaktadır. Bu elementlerden bazılarının çürük önleyici etkisi vardır ve florür bunların başında gelmektedir. Çürük önleyici etkisi bilinen diğer eser elementlerden bazıları ise; stronsiyum, magnezyum, baryum ve molibden olarak sıralanmaktadır (21).

Çeşitli elementlerin katılımıyla beraber, hidroksiapatit kristal yapısı, karma ve düzensiz bir hal almaktadır. Minenin geçirgenliği ve stabil olmayan kristal yapı sonucunda, hidroksiapatit kristalleri oral ortamdaki bazı iyon ve moleküllerle reaksiyona girebilmektedir. Örneğin hidroksiapatit kristallerinin florür ile reaksiyonu sonucunda, daha sert ve asit ataklarına karşı daha dayanıklı bir yapı olan fluoroapatit kristalleri oluşmaktadır (22).

Genel olarak, minenin dış yüzeye yakın kısmında inorganik içerik daha yoğunken, dentine doğru yaklaştıkça organik madde içeriği artmaktadır. Minenin organik yapısı, büyük protein kompleksleri, serbest aminoasit ve lipitlerden oluşmaktadır (23).

Minenin yapısını oluşturan mine prizmalarının histolojisi ve prizmaları oluşturan kristallerin dizilimi, mine çürüğünün gelişim ve ilerlemesini etkilemektedir. Mine prizmalarının enine kesitinde, prizmaların baş ve kuyruk kısımlarından oluştuğu ve şeklinin anahtar deliğine benzerliği gözlenmektedir. Prizmada yer alan kristallerin; prizmanın baş kısmında paralel, kuyruk kısmında ise açılı şekilde bulunması sonucunda mikro boşluk oranı artmaktadır. Böylece hidrojen iyonları gibi iyon hacmi küçük olan maddeler prizma merkezlerinden, büyük olanlar ise prizma çeperlerinden geçerek mine dokusunun çözünmesine neden olmaktadır (24). Minenin küçük moleküllerin geçişine izin verirken, büyük molekül ve iyonların hareketini kısıtlaması bu sayede gerçekleşmektedir (25).

Çürük oluşumunda, iyon hareketleri minede bir kavitasyon oluşturmaksızın daha alttaki dentin dokusunda asit çözülmesine neden olabilmektedir. Retzius çizgilerinden kaynaklanan mine geçirgenliği ise düz yüzey çürüklerinin lateral olarak yayılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle retzius çizgileri erken mine çürüklerinden

sorumlu tutulmaktadır. Okluzal minede retzius çizgiler ve mine prizmalarının yönü yüzeye diktir, aksiyal yüzeylerde ise yüzeye diagonal olarak seyretmektedir (25, 26).

## **2.2. Diş Çürüğü**

Diş çürüğü, her yaş grubunu etkileyebilen oldukça yaygın enfeksiyöz bir hastalıktır (27, 28). Diş çürüğü ilk olarak 1890 yılında Miller'in kimyasal-bakteriyolojik teorisi ile tanımlanmıştır. Çürük tanımına "enfeksiyöz" kavramının eklenmesi, 1950'lerde kemirgenlerle yapılan çalışmalarla gerçekleşmiştir (29). 1960'lı yıllarda çürük teorisine, çürük oluşumu için gereken ön koşulları gösteren 3 adet kriter eklenmiştir. Bu ön koşullar; diş, diyet ve dental plaktır. O zamandan itibaren birçok modifiye faktör tanımlanmıştır (30).

Diş çürüğüne neden olan diğer risk faktörleri lokal ve genel faktörler olarak iki grupta yer almaktadır. Lokal risk faktörleri olarak; dişlerin formu ve yapısı, yüksek miktarda karyojenik bakteri, yetersiz ağız bakımı, florür alımının azlığı, tükürük akış hızı ve viskozitesi, karbonhidrat tüketim sıklığı ve dişeti çekilmesi belirtilmektedir. Genel risk faktörleri ise; cinsiyet, yaş, ırk, genetik ve immünolojik faktörler, yoksulluk ve coğrafi etkenler gibi fiziksel, çevresel, biyolojik, davranışsal faktörleri içermektedir. Bu durumda, bireyin yer aldığı topluma dair tüm sosyo-kültürel etkenler diş çürüğü gelişmesine neden olabilmektedir (31).

### **2.2.1. Dişlerin Formu ve Yapısı**

Dişlere özgü faktörler, çürüğe olan yatkınlığı arttırabilmektedir. Mine defektleri, anatomik ve morfolojik yapı bozuklukları, çapraşıklıklar, derin pit ve fissürler gibi oluşumlar dişleri çürüğe uygun hale getirmektedir. Daimi dişler için çürük oluşumu genellikle daimi birinci molarların okluzal fissürleri ile başlamaktadır. Dişler ilk sürdüklerinde çürüğe karşı savunmasızken, bir iki yıl içerisinde minenin porözitesi ve geçirgenliği azalmasıyla birlikte direnç artmaktadır (32).

### **2.2.2. Tükürük**

Tükürüğün çürük gelişimine karşı birçok koruyucu mekanizması bulunmaktadır. Bunlar; antimikrobiyal etki, mekanik temizlik, plak asitlerini tamponlama ve demineralizasyonu engelleyen komponentleri içermesidir (33).

Remineralizasyon açısından tükürüğün önemi oldukça fazladır. Ağız bakım ürünleri, içme suları ve besinlerden elde edilen florür iyonları ve tükürükte bulunan kalsiyum, fosfor iyonlarının demineralize mine yüzeyine iletilmesiyle remineralizasyon sağlanmaktadır (34).

### **2.2.3. Dental Plak**

Dişler sürdükten sonra veya mekanik temizliğin hemen ardından diş yüzeyleri pellicül tabakası ile kaplanmaktadır. Bu tabaka, mikroorganizmaların diş yüzeyine bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca pellicül oluşumu plak oluşumundaki ilk aşamadır (35). Dental plak ise, diş yüzeyindeki yapışkan bakteri tabakasıdır. Dişin mineral yapısıyla plaktaki mikrobiyal biyofilm arasındaki fizyolojik dengenin bozulması sonucunda diş çürüğü oluşmaktadır (36).

### **2.2.4. Mikroorganizmalar**

Mutans Streptokokları (MS) ve Laktobasiller, diş çürüğü oluşumunda etkili bakterilerdir. Yapılan çalışmalarda, diş çürüğünün MS kolonizasyonu ile başladığı ve laktobasillerin yardımı ile ilerlediği gösterilmiştir. Laktobasiller ise derin çürük lezyonlarında ikinci derecede etkili mikroorganizmalar olarak tanımlanır (35, 37).

### **2.2.5. Diyet**

Fermante edilebilen karbonhidratların tüketimi sonucunda plak pH değerinde düşme meydana gelmektedir. Bu da plak ve diş yüzeyi arasında asit atağının gerçekleşmesine sebep olmaktadır. Bu yüzden diyet, çürük oluşumunda risk faktörü olmaktadır (38).

### 2.3. Mine Çürüğü

Diş minesini; ağız içindeki asidite değişimiyle birlikte, sürekli olarak demineralizasyon remineralizasyon döngüsüne maruz kalmaktadır. Çürük; diş yüzeyi ile dental plak arasındaki demineralizasyon remineralizasyon döngüsünün bozulması sonucu, demineralizasyonun artması ve diş yüzeyinde mineral kaybı oluşumuyla karakterize dinamik bir olay olarak tanımlanmaktadır (39-41).

Normal şartlarda minenin inorganik bileşeninde yani hidroksiapatitte oluşan bir hasar, tükürükteki mineral ve enzimlerle hızlı bir şekilde onarılmaktadır. Ancak bu dengedeki küçük bir değişim, demineralizasyona neden olarak, çürük gelişimiyle sonuçlanabilmektedir (42).

Minede demineralizasyon oluşumunda plak pH değeri, tükürük pH değerinden daha önemlidir. Fakat plak asiditesindeki artış her zaman demineralizasyona neden olmamaktadır. Minenin çözünmesi için, ortamın pH değerinin ortalama 5,5 ve altında olması gerekmektedir. Fakat kritik pH sabit bir değer olmayıp; asit tipi, florür, kalsiyum ve fosfat iyonlarının konsantrasyonuna göre değişebilmektedir (19).

Mineralize dokudaki çözünmenin tekrarlanmasıyla, mineral kaybını onaran oral sıvıların kapasitesi aşılarak, mine çürüğün ilk klinik belirtisi olan beyaz nokta lezyonları (veya başlangıç mine lezyonu) görülmektedir (43). Beyaz nokta lezyonu, plakla kaplı bölgelerde oluşan, diş yüzeyi kurutulduğunda tespit edilen opak beyaz ve tebeşirimsi alanlardır. Bu lezyonlar, altındaki mine tabakasının dekalsifiye olduğunu göstermektedirler. Alınan kesitlerde, koni şeklinde ve apeksi dentine doğru ilerleyen bir lezyon görülmektedir (44). Beyaz nokta lezyonunda minenin mineral içeriğinin yarısı kaybolmuş olmasına karşın lezyon yüzeyi sağlam mine tabakasıyla kaplıdır (45).

#### 2.3.1. Mine Çürüğünün Klinik Görünümü

Mine çürüğünün klinikteki ilk görsel bulgusu beyaz nokta lezyonu olarak tanımlanmaktadır (2). Beyaz nokta lezyonları klinik olarak opak renk değişimiyle karakterizedir. Mine lezyonunun klinik muayeneye gözlenebilmesi için 300-500 µm derinliğe ilerlemesi gerekmektedir (46). Opak renk değişiminin nedeni ise yüzey

altındaki porözitenin artması ve çözünen iyonların mine üzerine çökmesidir. Başlangıç mine lezyonlarında mat ve tebeşirimsi bir görüntü ile beraber mine yüzeyindeki translüsensi kaybolmakta ve pürüzlülük artmaktadır. Durmuş mine lezyonları ise sert, parlak, pürüzsüz ve koyu renkli lezyonlardır (47).

Minedeki opasiteler gelişimsel kaynaklı veya çürüğe bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Bu mine hipokalsifikasyonlarının ayırt edilmesi önemlidir. Başlangıç mine lezyonları, kurutulduğunda belirginleşmekte ancak ıslakken kısmen veya tamamen kaybolmaktadır. Buna karşın, gelişimsel kaynaklı opasiteler, kurutma işleminden daha az etkilenmektedir (48). Bu iki lezyonda da kavitasyon oluşabilmesine karşın, başlangıç mine lezyonları daha yumuşak bir yapıdadır. Ayrıca, başlangıç mine lezyonlarının üzerinde plak birikimi gözlenirken, hipokalsifiye defektlerde genellikle plak görülmemektedir (49).

Mine çürüğü genellikle bakteri plağının altında ve iki şekilde gelişir. Bunların ilkinde, plak altındaki yüzeyde kristal yapının çözünmesiyle mikrokraterler oluşur. Bu yaygın ama sığ bir çürüktür. Diğerinde ise plak altında başlayan çürük lezyonu, minede hızla ilerleyen derinlemesine giden delici çürük lezyonu tarzındadır. Bu çürük klinik olarak kahverengi leke şeklinde görülür (50).

Beyaz nokta lezyonu aşamasında, lezyonun prognozu çürüğe sebep olan faktörler ve koruyucu işlemler arasındaki denge ile şekillenmektedir (19). Florür iyonlarının ortamdaki varlığı ile birlikte, çökelen fosfat ve kalsiyum miktarı artarak asit ataklarına oldukça dirençli olan floroapatit yapısı oluşmaktadır (51, 52).

Beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonu sonucunda ise klinik olarak sağlam olan fakat genellikle kahverengi-siyah renklenme gözlenen bir yapı oluşmaktadır. Mine yapısına metalik iyonların geçişinin ve organik kalıntıların buna sebep olduğu düşünülmektedir. Bu yapı remineralize olduğu için oldukça sağlam ve dirençlidir. Estetik problemler dışında restorasyon ihtiyacı bulunmamaktadır (53).

### 2.3.2. Mine Çürüğünün Histolojisi

Işık mikroskobu ve polarizasyon mikroskobuyla yapılan gözlemler, mine çürüğünün dört farklı bölgeden oluştuğunu göstermiştir (50). Bunlar, remineralizasyonun gerçekleştiği; yüzeyel ve karanlık tabakalar, demineralizasyonun gerçekleştiği lezyon gövdesi ve saydam tabakadır (19).

**Translüsent Tabaka:** Mine lezyonunun en derin bölgesidir. Bu tabakanın por oranı %1 olup bu oran sağlam mineden 10 kat fazladır (54).

**Karanlık Tabaka:** Bu tabakadaki porlar hava veya buharla dolu olup, bu durum bölgenin opak görünmesini sağlamaktadır. Bölgedeki por oranı %2-4 arasındadır. Transparan bölgeye kıyasla daha çok demineralizasyon ve mineral kaybı bulunmaktadır (50). Karanlık tabakanın genişliği lezyonun hızı ile değişebilmektedir (55).

**Lezyon Gövdesi:** Başlangıç mine lezyonunun en geniş bölgesidir. Periferden merkeze doğru %5-25 arasında değişim gösteren por hacmi bulunmaktadır. Porların genişliği yeterli olursa bu alanda bakteriler bulunabilmektedir (50).

**Yüzeyel Tabaka:** Nispeten etkilenmemiş olan lezyon tabakasıdır. Lezyon gövdesine göre daha az por içermekte ve sağlam mine ile benzer radyoopasite göstermektedir. Tükürükle teması sonucu hipermineralize yapıdadır ve komşu sağlam mineye oranla daha yüksek konsantrasyonda florür içermektedir. Hızlı ilerleyen lezyonlarda daha az genişliğe sahipken, yavaş ilerleyen lezyonlarda daha geniş yapıdadır (56).

*In vivo* koşullarda tükürük, diyet, diş macunundan kaynaklanan mineraller yüzey ve yüzey altı lezyonun remineralizasyonunu sağlamaktadır. Yapılan *in vivo* çalışmalarda, sadece yüzeysel minenin demineralize olduğu çürük lezyonlarının hızla remineralize olabildiği gösterilmiştir. Ancak yüzeyin nispeten sağlam olmasına karşın lezyonların yüzey altında ilerlediği vakalarda, remineralizasyonun daha zor olduğu gösterilmiştir. Mine yüzeyinin porözitesi çürüğün aktif bir şekilde ilerlemesini veya durmasını belirleyen önemli bir ölçüttür. Günümüzde, çürüğün ilerleyip

ilerlemeyeceği konusunda yorum yapabilmek için yüzey tabakasına dikkat edilmesinin önemi vurgulanmaktadır (32).

Bir çalışmada; laboratuvar ortamında oluşturulan başlangıç mine lezyonları ağız ortamına yerleştirilmiştir. Yapılan ölçümlerde, bireylerin diş macunu ile dişlerini fırçalamasından 4 saat sonra örneklerin sertlik değerinin %20' sini geri kazanabildiği kanıtlanmıştır (32). Bu bulgu çürüğün başlangıç aşamalarında hızla geriye döndürülebileceğini göstermektedir. Topikal florürlerin koruyucu etkisi bu aşamada ortaya çıkmakta ve lezyonların ilerlemesi önlenmektedir (57, 58).

#### **2.4. Demineralizasyon**

Demineralizasyon, diş sert dokularının hidroksiapatit kristallerini oluşturan minerallerin çözülmesi olarak tanımlanan bir süreçtir (59). Demineralizasyonun başlaması için gereken kritik pH değeri bireysel farklılıklar göstermekte ve 5,2 ile 5,5 değerleri arasında değişmektedir. Kritik pH değerinde, organik asitler pelikül tabakası boyunca mine yüzeyine penetre olmaktadır. Asit ataklarından ilk etkilenen bölgeler interkristalin ve interprizmatik alanlar olmaktadır (32).

Demineralizasyon sırasında hidrojen iyonları dental plaktan lezyon içerisine ilerlerken, diş yüzeyinde bulunan mineraller ise çözünerek plağa geçmektedir (60). Bu reaksiyon karbonhidratların fermantasyonu neticesinde oluşan hidrojen iyonlarının ani artışıyla oluşmaktadır. Hidrojen iyonları, mine yüzey altında yer alan hidroksiapatit kristallerini çevreleyen porlara diffüze olurken, mine yüzeyindeki kalsiyum ve fosfat iyonları ise dental biyofilme geçmektedir. Minede demineralizasyon başlangıcı bu olayla gerçekleşmektedir (35). Minede bulunan kristaller arası porlar asitlerin mine içine geçişini sağlayan kanal görevi görmektedir. Demineralizasyon devam ettiğinde mine kristallerinin çapı azalmakta ve mine daha porlu bir hale gelmektedir (48, 61).

Demineralizasyon mine dokusu ve ağız ortamı arasında bir denge kurulana kadar sürmektedir. Kritik pH değeri altında kaldığı sürece demineralizasyon devam etmektedir (62).

Parsiyel olarak demineralize olan hidroksiapatit kristalleri remineralizasyonu indükleyecek ağız ortamına ulaştıklarında orijinal boyutlarına kadar büyüyebilir. Bu



nedenle demineralizasyon geri döndürülebilir bir süreçtir (63). Demineralizasyon, ağızda mevcut olan bakteriyel kaynaklı mikrobiyal atak ile veya tüketilen yiyecek ve içeceklerden kaynaklanan asitler ile oluşan demineralizasyon olmak üzere temel olarak iki şekilde meydana gelmektedir (64).

#### **2.4.1. Kimyasal Demineralizasyon (Erozyon)**

Dental erozyon, diş sert dokularının bakteriyel kaynaklı olmayan asitler sonucu çözünmesi olarak tanımlanmaktadır. Aside maruz kaldıkça hidroksiapatit kristalleri daha kolay çözünebilmekte, bu nedenle dişin sertliği azalarak mekanik aşınmaya direnci zayıflamaktadır (65).

Asidin pH değeri baz alındığında asit atağı 3 biçimde gerçekleşmektedir (66):

1) pH <1 olan asitler yüzeyle çok kısa süreli temasta bulunsalar dahi yüzeyde pürüzlülük artışına neden olmaktadır.

2) pH=2-4 olan asitlerin yüzeyle kısa süreli teması yüzeyde nano düzeyde yumuşamaya neden olmaktadır.

3) En yaygın görülen durum ise zayıf asitlerin (pH=4,5-6,9) yüzeyle teması ile yüzey altı tabakalarda çözünme olmasıdır. Bu durum bakteriyel invazyonla bir arada olursa, çürük lezyonları ortaya çıkmaktadır (67).

Asit tipinden bağımsız olarak daha düşük pH değerine sahip içecekler, diğerlerine göre mine tabakasındaki hidroksiapatit kristallerinin daha hızlı ve fazla miktarda çözünmesine neden olmaktadır (59).

Kimyasal demineralizasyon çeşitli faktörlerden etkilenerek gerçekleşmektedir. Bu faktörler iç kaynaklı ve dış kaynaklı olarak incelenmektedir. Dış kaynaklı faktörler diyet ve kullanılan ilaçları içerirken; iç kaynaklı faktörler ise reflü gibi sistemik hastalıkları içermektedir (59).

### 2.4.2. Mikrobiyal Demineralizasyon

Ağız florasında ve dental plakta bulunan karyojenik mikroorganizmaların diyetle alınan karbonhidratları fermante etmesiyle açığa çıkan laktik asidin, diş sert dokularında demineralizasyon ve ardından madde kaybına neden olmasıyla karakterize olan çürük, günümüzde dünyada en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur (68). MS ve Lactobasiller, karbonhidratları laktik aside çevirme yeteneklerinin yüksek olması ve düşük pH değerinden olumsuz etkilenmemeleri nedeniyle çürük oluşumunda etkili başlıca karyojenik bakterilerdir (69).

### 2.4.3. Bilimsel Araştırmalarda Demineralizasyon Uygulama Yöntemleri

Tıp ve diş hekimliğinde, materyal ve uygulamaların etkileri konusunda fikir sahibi olmak amacıyla simülasyon modeller kullanılmaktadır. Bu modeller bazı yaşamsal fenomenleri simüle etmektedir. Böylece araştırmacı bu konuyla ilgili bilgilere ulaşabilmektedir (70).

Diş hekimliğinde; remineralizasyon, florür salımı ve antibakteriyel özelliklerin test edildiği yapay çürük modelleri kullanılmaktadır (71). Hem doğal hem de yapay çürük oluşumunda en çok asit ile demineralizasyon mekanizması kullanılmaktadır. Bunun dışında proteolitik enzimlerle veya lazer gibi çeşitli enerjilerle de çürük oluşturma araştırmaları yapılmaktadır. Asit ile oluşturulan lezyonlar asitin oluşum şekline göre; kimyasal ve bakteriyolojik olarak gerçekleşebilmektedir (72).

Yapay çürük modelleri oldukça çeşitlilik göstermektedir:

#### ***In Situ Model***

*In situ* çürük modelleri, çürük sürecini simüle etmek amacıyla intraoral uygulama veya cihazların kullanımıyla gerçekleştirilmektedir. Çürük oluşumu ve koruyucu tedavileri incelemek amacıyla, florür veya diğer remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin değerlendirilmesinde *in situ* modeller kullanılabilir (73). Bu modellerde; dişlere geri dönüşümsüz bir hasar verilmeden klinik veriler, düşük maliyet ile kısa sürede elde edilebilmektedir (74).

*In situ* çürük modeli ile *in vitro* modeller karşılaştırıldığında; insan tükürüğünün varlığı, beslenme alışkanlıkları ve dental pelikül gibi değişkenler görülmektedir. Bütün bu faktörler, deney şartlarını oral ortama benzer duruma getirmektedir. Ancak, bu tarz çalışmalar için, katılımcıların rızası ve uyumluluğu oldukça önemlidir (73).

### ***In Vivo* Modeller**

Bu deneylerde doğal demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri en doğru şekilde çalışmaya yansıtılmaktadır. Dişler, tükürük ve plak varlığıyla doğal ortamında bulunmakta ve beslenme kontrolünün de sağlanmasıyla çalışma sonuçları en güvenilir hale getirilmektedir (75).

### ***In Vivo* Hayvan Modelleri**

Denek olarak kobay farelerinin kullanıldığı birçok çalışmanın bulguları, insanlardan elde edilenlere paralel sonuçlar göstermektedir. Bu yöntemin dezavantajları; etik faktörler, maliyet ve zamandır (76).

### ***In Vitro* Modeller**

*In vitro* modeller, klinik olarak değerlendirelemeyecek hipotezlerin test edilmesi ve bu testlerin tekrarlanabilmesi ve sonuçların karşılaştırılabilmesine olanak sağlaması açısından tercih edilen bir yöntemdir. Fakat oral ortamı ve çürükle ilgili biyolojik süreçleri tam anlamıyla taklit edememesi, bu modeller için dezavantaj oluşturmaktadır (77).

#### **2.4.3.1. Asit Tamponların Kullanıldığı (Kimyasal) *In Vitro* Demineralizasyon Modeli**

Kimyasal demineralizasyon modelinde asidik ortamda iyon difüzyonu ile dişlerin demineralizasyonu sağlanmaktadır (78). En basit demineralizasyon yöntemlerinden birisi olan kimyasal demineralizasyon modelinde tampon solüsyonları olarak laktik asit ve asetik asit tercih edilmektedir. Solüsyonun pH değeri 4,5 ile 5 arasında olmaktadır. Bu yöntemde; örnekler demineralizasyon oluşturabilmek için

belirli sürelerde tampon solüsyonlarında bekletilmektedir. Oluşan lezyonlar, doğal lezyonlara benzer histolojik özellikler göstermektedir (79).

Literatürde bu modelin kullanıldığı birçok yayın bulunmaktadır. Ancak remineralizasyon fazının ve tükürüğün olmaması, solüsyonun yenilenmemesi ve diş yüzeyindeki kalıntıların temizlenmemesi gibi nedenlerden dolayı bu yöntemin kullanıldığı çalışmaların güvenilirliği konusunda fikir ayrılığı söz konusu olmaktadır (80).

#### **2.4.3.2. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı (Bakteriyolojik) *In Vitro* Demineralizasyon Modeli**

Bakteriyolojik modelde demineralizasyon için gereken asit bakteriler tarafından üretilmektedir. Bu modellerde genellikle çeşitli bakteri kültürleri ve besleyici ajanlar kullanılmaktadır (72). Karyojenik ortam, MS kolonizasyonu ile birlikte, sükröz solüsyonları ve yapay tükürüğün birlikteliğiyle elde edilmektedir. Bu model primer ve sekonder çürük benzeri mine lezyonlarının eş zamanlı üretimine izin vermektedir (45).

Bakteriyolojik yöntemlerin dezavantajlarından bazıları, sağlık açısından oluşturabileceği riskler ve uygulama zorluğudur. Solüsyonun pH değerinin kontrolsüz şekilde düşüşü bu yöntemin dezavantajları arasında yer almaktadır (81).

Bakteriyolojik modeller oral ortamın simülasyonu açısından kimyasal çürük modellerinden başarılı bulunmasına rağmen, kimsyal modeller daha kontrollü ve nispeten daha pratik olmaktadır (82).

#### **2.4.3.3. pH Siklusunun Kullanıldığı *In Vitro* Demineralizasyon/Remineralizasyon Modelleri**

pH siklus modellerinde yer alan demineralizasyon-remineralizasyon kombinasyonu çürük lezyonunun oluşum sürecindeki mineral kaybı ve kazancını simüle etmek amacıyla tasarlanmıştır. Bu sistem çürük sürecinin ilerleyişi ve koruyucu ajanların mekanizmasını anlamaya yardımcı olmaktadır (70).

Dental materyallerin remineralizasyon etkinliğinin test edildiği çalışmalarda bu model başarılı ve güvenilir sonuçlar göstermektedir. Solüsyonlar düzenli olarak yenilenecek sonuçlarda oluşabilecek yanlışlıkların önüne geçilmektedir. Demineralizasyon ve remineralizasyon işlemi, çalışma amacına göre belirli aralıklarla tekrarlanmaktadır. Örnekler, düzenli olarak yenilenen farklı iki solüsyon içerisinde belirli sürelerde bekletilmekte ve siklus sonuna kadar bu işlem tekrarlanmaktadır (83, 84).

*In vitro* pH siklus modelleri genellikle, örnekleri 6 saat demineralizasyon ve 18 saat remineralizasyona tabi tutmak üzere tasarlanmaktadır (85).

Bu yöntemin dezavantajları şunlardır:

1. Çürük gelişimine neden olan karmaşık intraoral koşulları tam anlamıyla taklit edememektedir.
2. *In vivo* olarak elde edilen tükürük/plak sıvısı kompozisyonu ve yüzey alanı/solüsyon değerleri taklit edilememektedir.
3. Ürünlerin absorpsiyonunun ve topikal kullanımının tamamıyla taklit edilmesi mümkün olmamaktadır (70).

## **2.5. Remineralizasyon**

Remineralizasyon, demineralizasyon süresince kaybedilen minerallerin tekrar diş yüzeyine depolanması olarak tanımlanmaktadır ve çürük oluşum sürecinin dinamik bir parçasıdır (86).

Her asit atağından sonra tükürük akışı oral ortamın asidik pH'sini tamponlamaktadır. Asit atakları sırasında diş yüzeyinden çözünen hidroksiapatit kristallerinden dolayı, tükürük mineral açısından doymuş hale gelmektedir. Bu yüzden pH değeri 5,5'ten yüksek olduğunda remineralizasyon kendiliğinden gerçekleşmektedir. Remineralizasyon sürecinde florür diş yüzeyindeki kısmen demineralize kristallerce absorbe edilmekte ve kalsiyum iyonlarını çekmektedir. Karbonat içermeyen veya karbonat seviyesi düşük olan apatit kristallerinin çözünürlüğü daha az olduğu için bu yeni faz mineyi asit ataklarına karşı daha dirençli

hale getirmektedir. Hidroksiapatit kristallerindeki iyonların tekrarlayan çözülme ve yeniden çökelme döngüsünün ardından mine kristalleri orijinal fazlarından tamamen farklı bir duruma gelebilmektedir (87, 88).

Remineralizasyon sonucu yeniden yapılanan mine kristalleri histopatolojik olarak incelendiğinde; yeni kristal yapının, orjinal kristallerden daha fazla mineral içerdiği ve boyutunun daha büyük olduğu fakat yapısının sağlam mine kristalleri kadar mükemmel olmadığı saptanmıştır. Ayrıca oluşan bu yeni yapının demineralizasyona daha dirençli olduğu bildirilmiştir (89). Sağlam mine kristalleri paralel dizilim gösterirken, remineralize olmuş kristallerin oldukça dağınık ve rastgele dizildikleri gözlenmiştir (90, 91).

Remineralizasyon sırasında kalsiyum, fosfat ve florür iyonları interprizmatik aralıklar boyunca minenin derin tabakalarına doğru ilerlemektedir. Fakat florür ve diğer iyonların etki mekanizmaları farklıdır. Florür iyonu apatitin yapısındaki hidroksil iyonları ile yer değiştirerek etkinlik gösterirken, diğerleri apatit kafesinden ayrılmış olan kalsiyum ve fosfat iyonlarının yerine geçmektedir (92).

### **2.5.1. Başlangıç Mine Lezyonlarının Remineralizasyonu**

Remineralize edici ajanların uygulanmasıyla, başlangıç mine lezyonlarındaki demineralize bölgeler tamamen remineralize olabilmekte ve dişteki mineral seviyesi, sağlam mine düzeyine ulaşabilmektedir. Remineralizasyon ajanları florürle kombine kullanıldığında bu etkinin daha kalıcı olduğu ve mine dokusunun demineralizasyona karşı daha dirençli olduğu gözlenmiştir (93, 94).

Çürük lezyonlarının remineralize olabilmesi için, yüzeyde kavitasyon olmaması gerekmektedir. Kavitasyon oluşmamış başlangıç mine lezyonlarında, mine prizmaları normal kristal yapısını korumaktadır. Mine yüzeyinin geçirgenliği sayesinde tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonları lezyon üzerine çökelerek başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunu sağlamaktadır (95).

Yapılan çalışmalara göre, kavitasyon gerçekleşmemiş çürük lezyonunun remineralizasyonu için gerekli florür konsantrasyonu, çürüğün önlenmesi için gereken miktardan daha fazla olmaktadır (89, 96).

Başlangıç mine çürüğünün remineralizasyon sürecini hızlandırmak amacıyla; karbonhidrat tüketiminin sınırlandırılması, plak içeriğindeki karyojenik mikroorganizma miktarının azaltılması, tükürük tamponlama kapasitesi ve akış hızının artırılması, florür kullanımı ve etkili mekanik temizlik gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. Koruyucu stratejilerin etkin bir şekilde uygulanması lezyonu bu aşamada durdurabilmektedir (52, 97).

## **2.5.2. Başlangıç Mine Lezyonlarının Tedavi Yaklaşımları**

### **2.5.2.1. Diyetin Düzenlemesi**

Beslenme alışkanlıkları ve çürük arasındaki ilişki incelendiğinde birçok faktör ortaya çıkmaktadır. Bunlar; bireyin beslenme şekli, karyojenik besinlerin gün içinde tüketim sıklığı ve ağızda kalma süresi, ara öğün alışkanlığı ve beslenme düzeni olarak örneklendirilmektedir. Çürük riskini azaltmak amacıyla, asidik yiyecekler ana öğünlerde alınırken, ara öğünlerde asidojenik olmayan, hipoasidojenik veya antikaryojenik gıdalar tüketilmelidir (98).

### **2.5.2.2. Plak Kontrolü**

Dental plağın eliminasyonunda ve plak kontrolünün sağlanmasında kimyasal ve mekanik yöntemler kullanılmaktadır (99).

#### **Mekanik Plak Kontrolü**

Mekanik plak kontrolü, dental plağın uzaklaştırılmasında en yaygın ve etkin olarak kullanılan yöntemdir. Mekanik temizlikte diş fırçası, diş ipi, yüksek basınçlı su püskürten cihazlar ve dil temizleyicileri kullanılmaktadır (99).

Diş fırçalama işlemi dental plağın ve çürük oluşumunun engellenmesinde ve dişeti hastalıklarının azaltılmasındaki en önemli faktördür (100). Diş fırçalama ağız sağlığının devam ettirilmesinde kabul görmüş bir alışkanlıktır. Uygun şekilde yapıldığında dental plağın yeterli biçimde uzaklaştırılabilmesini ve çürük gelişiminin durdurulmasını sağlamaktadır. Ancak çoğu zaman bu uygulama doğru biçimde yerine getirilemez ve bu nedenle tek başına fırçalama ile çürük gelişimi durdurulamaz. Bu

nedenle çürük önleyici etki, diş macunlarının içerisindeki florürden elde edilmektedir (101).

Çürük insidansının azaltılması için alınabilecek basit önlemlerden birisi de ağız ortamındaki florür iyonu konsantrasyonunun artırılmasıdır. Bunun için fırçalama sırasında fırçanın ıslatılmaması, fırçalama sıklığının artırılması, fırçalama süresinin uzatılması, fırçalamadan sonra ağzın hemen çalkalanmaması veya diş macunu içerisindeki florür miktarının artırılması gibi yöntemler uygulanmaktadır (99).

### **Kimyasal Plak Kontrolü**

Çürük oluşumunun önlenmesi ve tedavisinde, düzenli diş fırçalama ve diş ipi kullanımı gibi etkili mekanik uygulamaların yanı sıra antimikrobiyal ajanlar da oldukça önemli bir role sahiptir. Kimyasal plak kontrolü macun, gargara, vernik ve jel formundaki topikal ve sistemik antimikrobiyal ajanların kullanılmasını içermektedir (100).

Diş çürüğünün önlenmesi amacıyla üretilen antimikrobiyal ajanlar; plak oluşumunun engellenmesi, var olan plağın azaltılması, çürük oluşturan mikroorganizmaların yok edilmesi ve virülans faktörlerinin inhibe edilmesi gibi özelliklere sahip olmaktadır. Antibakteriyel ajanlar arasında bakır, kalay, çinko gibi metal tuzları, bitki ekstraktları, fenoller, enzimler, uçucu yağlar, ve klorheksidin gibi katyonik ajanlar bulunmaktadır (102, 103).

**Klorheksidin:** Geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahip bir katyonik bis-biguanid olan klorheksidin, majör karyojenik bakteri olan MS üzerinde etkili bir kemoterapötik ajandır. Klorheksidin ve florür kombine uygulamasının belirgin çürük önleyici etkiye sahip olduğu çeşitli klinik ve *in vitro* çalışmaların sonucunda rapor edilmiştir. Klorheksidin yan etkileri olarak; dişler ve dilin boyanması, mukozal ağrı ve deskuamasyon, geçici tat alma bozuklukları, parotis bezinde şişkinlik ve hassasiyet gösterilmektedir (104, 105).

**Ksilitol:** Antimikrobiyal ve antikaryojenik etkiye sahip, 5 karbonlu doğal bir şeker alkolüdür. Çeşitli çalışmalar ksilitolün tükürük ve dental plaktaki MS'nin



polisakkarit üretimini azalttığını göstermiştir. Buna ek olarak ksilitolün yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında kalsiyum iyonu kompleksi ürettiği, demineralize mine dokusunun derin tabakalarına kalsiyum çökmesini sağladığı ve demineralize edici solüsyonlarla temas durumunda mine yüzeyinden kalsiyum ve fosfat çözünmesini azalttığı vurgulanmıştır (106).

Ksilitolün klinik olarak etki gösterebilmesi için dişlerin günlük en az 4 gr ksilitole maruz kalması gerektiği rapor edilmiştir. Ksilitolün antikaryojenik etkilerinin yanı sıra şişkinlik, gaz ve diyare gibi çeşitli gastrointestinal yan etkilerine neden olabileceği bildirilmiştir (107).

**Triklosan:** Dental biyofilmdeki asit üretimini etkileyerek remineralizasyon düzeyini artıran bir antibakteriyel ajandır. 1990 ve 2000’lerde yürütülen çalışmalarda gargaralara triklosan eklenmesi sonucunda koronal ve kök çürüklerinde anlamlı azalma rapor edilmiştir (108).

**Probiyotik Bakteriler:** Probiyotik bakteriler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “yeterli miktarlarda kullanıldığında konak sağlığında olumlu etkiler gösteren canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır. Probiyotik terimi “hayat için” anlamına gelmektedir ve doğal olarak mevcut veya genetik mühendisliği ile oluşturulmuş yararlı bakteri suşları için kullanılmaktadır (109). Ağız sağlığına yararlı probiyotikler olarak ağız florasında da bulunan Lactobasiller (salvarius, reuteri ve rhamnosus) ile Bifidobacterium örnek gösterilebilir. Probiyotikler patojenik bakteri (MS) sayısını azaltarak, virulans faktörlerin sentezlenmesini önleyerek veya biyofilm formasyonunu engelleyerek diş çürükleri ve periodontal hastalıkların biyoterapisinde kullanılabilir. Probiyotik bakteriler süt ürünleri, dondurma, tabletler ve pastillerin tüketimi ile vücuda alınabilmektedir (110, 111).

### **2.5.3. Remineralizasyon Ajanları**

#### **2.5.3.1. Florür**

Çürük profilaksisinde florür en etkili remineralizasyon ajanlarından birisidir (112). Diş hekimliğinde florür ilk olarak 19. yüzyılda kullanılmaya başlanmıştır.

Florürün profilaktik rolünden ilk olarak bahsedildiğinde, dental mineyi güçlendirerek çürüğe karşı direnç sağladığı belirtilmiştir (113).

Florür etkisini üç farklı şekilde göstermektedir. İlk olarak minedeki kristal yapıya katılarak hidroksiapatiti florapatite dönüştürmekte ve böylece minenin asitte çözünürlüğünü azaltmaktadır. Ayrıca, bakteriyel enzimlerin inhibisyonuyla, bakterilerin yüzey penetrasyonunu engellemektedir. Son olarak, asitle demineralizasyon gerçekleşmiş alanlarda, minenin remineralizasyonu desteklemektedir (114).

Dış minesini, düşük konsantrasyonlarda florür içeriğine sahip olup bu miktar dışarıdan alınan florür ile artmaktadır. Minedeki hidroksiapatit kristalleri normal şartlarda stabil ve sağlam bir yapıya sahipken, asit ataklarına karşı çözünürlüğü fazladır. Bu nedenle beslenme esnasında kristallerde yapısal bozulma gözlenebilmektedir. Dışarıdan florür alımı sonucunda kristal yapıya giren florür iyonu, hidroksil iyonu ile yer değiştirerek asitlere karşı daha dirençli olan florapatiti  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$  oluşturmaktadır. Dışarıdan florür alımı olduğunda, herhangi bir asit atağıyla karşılaşmamış olan sağlam yapıdaki hidroksiapatit kristalleri, florapatite dönüşebilmektedir (115, 116).

Florürün ikincil etki mekanizması, karyojenik bakterilerin enzim inhibisyonuyla glikoz yıkımının ve asit oluşumunun engellenmesidir. Ek olarak minenin yüzey enerjisini düşürerek bakteri penetrasyonunu azaltmaktadır (87, 117). Lynch ve ark. (118)'nin yaptığı bir çalışmaya göre, 1500 ppm florür içeren diş macunu, düşük konsantrasyonda plak ve tükürük florürü oluşturmuş ve bu durum plak bakterileri üzerinde yetersiz bir etkiye neden olmuştur. Fakat 2008'de yayınlanan bir derlemede, MS'nin kritik virülans faktörlerinin dental plaktaki florür konsantrasyonundan etkilendiği rapor edilmiştir (119).

Florürün üçüncü etki mekanizması ise, laktik asit üretiminin engellenmesi sonucu tükürük pH'sinin nötralizasyonudur. Böylece tükürükte bulunan kalsiyum ve fosfat iyonları mine yüzeyine çökelmektedir (87, 117).

Yapılan araştırmalarda, başlangıç çürük lezyonlarına düşük konsantrasyonlarda topikal florür uygulanması, yüksek konsantrasyonlara oranla daha başarılı bulunmuştur. Bu durum, aşırı doygun solüsyonların çökelerek florürün etkinliğini azaltmasıyla açıklanmaktadır (120). Yeterli konsantrasyonda florürün, kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla birlikte devamlılığının sağlandığı bir remineralizasyon sistemi ideal etkiyi göstermektedir. Bu sistemde, mine yüzeyinde sınırlı bir çökelme yerine, yüzey altı tabakalarda remineralizasyon gerçekleşmektedir (121).

### **Florür Uygulama Yöntemleri:**

Sıklıkla kullanılan florür içerikli dental ürünler; tablet veya damla gibi sistemik olarak ya da jel, vernik, macun, gargara gibi lokal olarak uygulanabilmektedir (122).

#### **a) Sistemik Florür Uygulamaları**

Organik matriks oluşumu ve mineralizasyon aşamalarında, mine yapısını güçlendirmek amacıyla sistemik florür uygulaması yapılabilmektedir. İçme suyuna florür katılması, florür tabletleri, tuza ve süte florür katılması ile sistemik florür sağlanabilmektedir. Sistemik uygulamalar, yutma esnasında topikal etkiler de gösterebilmektedir (123).

#### **b) Topikal Florür Uygulamaları**

Sistemik florür uygulamalarıyla minenin güçlendirildiğı ve çürüğe karşı daha dirençli bir hale getirildiğı düşünölmekteyken, yapılan çalışmalar bu etkinin oldukça az olduğunu göstermektedir. Buna karşın topikal florür uygulamaları minedeki mineral kaybını önlemekte ve başarılı bir şekilde koruyucu etki göstermektedir (124, 125).

Florür miktarı, minenin yüzeyinden derinlere doğru azalan düzensiz bir dağılıma sahiptir. Bu sebeple mine yüzeyinde remineralizasyon daha başarılı sağlanırken, ilerlemiş çürüklerde bu durum geçerli olmamaktadır. Florürün minenin yüzeyel tabakasına birikme eğiliminden dolayı, yüksek konsantrasyonlarda florür uygulamalarında, yüzeydeki mikro boşluklar florür iyonlarıyla dolmakta, fakat

derinlere ulaşamamaktadır. Bu sebeple topikal florür uygulamalarında konsantrasyonu düşük ürünler düzenli ve sık aralıklarla kullanılmalıdır (62, 126).

Topikal florür ürünlerinin içeriğindeki bileşikler üç kategoriye ayrılmaktadırlar (127):

1. İnorganik bileşikler; sodyum florür (NaF), amonyum florür (NH<sub>4</sub>F), kalay florür (SnF<sub>2</sub>) gibi kolay çözünür, serbest florür sağlayan bileşiklerdir.

2. Monoflorofosfat içeren bileşikler kovalent bağ ile bağlıdır ve çözünmesi için hidrolize olması gerekmektedir.

3. Organik bileşikler; amin florür ve silan florür gibi bileşiklerdir.

Çürükten koruma ve remineralizasyon amacıyla kullanılan florür ürünlerinde en çok sodyum florür, sodyum monoflorofosfat ve amin florürler tercih edilmektedir (128).

Topikal florür ajanları bireysel ya da profesyonel uygulamalar şeklinde olabilmektedir. Bireysel uygulamalarda; diş macunu, diş ipi, kürdan, pastil, sakız ve gargara gibi florürlü ajanlar kullanılabilir. Bireysel kullanım amacıyla üretilen diş macunu ve gargara gibi ürünler, 200 ile 1500 ppm aralığında düşük florür konsantrasyonuna sahiptir. Profesyonel uygulamalar amacıyla ise cila, jel ve solüsyonlar, profilaksi patı, iyontoforez, cam iyonomer siman ve diğer intraoral yavaş salınım sistemleri bulunmaktadır. Bu ürünler, 5000 ve 19000 ppm arasında yüksek florür konsantrasyonuna sahip olmaktadır (129).

## **Topikal Florür Ajanlarının Uygulama Formları**

### **I. Florür Solüsyonları**

Geçmişten günümüze kadar florür solüsyonları en yaygın olarak 3-4 dakikalık süreyle %2 NaF solüsyonu uygulaması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Zamanla NH<sub>4</sub>F, SnF<sub>2</sub>, asidüle fosfat florür (APF) gibi bileşiklerin kullanımıyla çeşitlilik artmıştır (130). %8-10'luk konsantrasyon aralığındaki SnF<sub>2</sub>, mine demineralizasyonunu NaF kadar azaltmasıyla oldukça başarılı olmasına rağmen,

çeşitli dezavantajları mevcuttur. Bunlar, solüsyonun taze olarak hazırlanması gerekliliği, metalik bir tada sahip oluşu ve renklenmeye neden olmasıdır. APF solüsyonu ise, %1,23 oranında NaF içeren solüsyona fosforik asit ilave edilmesiyle elde edilmektedir. Bu solüsyonda 12300 ppm florür konsantrasyonu bulunmaktadır ve taze olarak hazırlanması gerekmediğinden uygulama kolaylığı bulunmaktadır (90). Florür solüsyonlarının yılda 2 ila 4 kez uygulandığı durumlarda başarılı sonuçlar elde edilmektedir (130).

### **FCP Complex (Flor-Kalsiyum-Fosfat Kompleksi)**

Remineralizasyonun gerçekleşmesi, ortamdaki florür iyonlarının sürekli ve yeterli miktarda bulunmasına bağlıdır (131). Bununla birlikte; florürün remineralizasyon yeteneği kalsiyum ve fosfat iyonlarının varlığına bağlıdır. Tükürük ve dental plaktan kalsiyum ve fosfat iyonları sağlanabildiği sürece florür, remineralizasyon sürecini başlatabilmektedir. *In vitro* çalışmalarda; yeterli florür, kalsiyum ve fosfat varlığında, minenin yüzey altı tabakalarında yoğun bir remineralizasyonun olduğu gözlenmiştir (132, 133).

1960' lı yıllarda diyetle ilave edilen kalsiyum ve fosfatın çürükten korunmadaki etkinliğini kanıtlayan önemli bulgular elde edilmiştir. Farelerin diyetine ilave edilen dikalsiyum fosfatın çürüğü %90 azalttığı gösterilmiştir (134). Benzer şekilde McClure (135), karyojenik diyetle beslenen farelerin diyetine kalsiyum laktat ilavesinin çürüğü azalttığını kanıtlamıştır. İki ayrı klinik çalışmada, dikalsiyumfosfatdihidrat ilave edilen sakızların çürüğü anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (136, 137).

*In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bir florür kaynağı (kısım 1) ve bir kalsiyum kaynağından (kısım 2) oluşan iki bileşenli bir florür solüsyonunun, aynı florür konsantrasyonundaki bir NaF solüsyonundan, mine yüzeyi, dental plak, plak sıvısı ve tükürüğe önemli oranda daha fazla gevşek bağlı florür sağladığı ve mine lezyonlarının remineralizasyonunda önemli ölçüde daha etkili olduğu bulunmuştur (138).

Chow ve ark. çözelti içinde çökelme olmadan bir arada bulunabilen belirli bir florür, kalsiyum ve fosfat oranı bulmuş (6: 10: 1) ve bunu FCP-COMPLEX olarak adlandırmıştır (US Patenti 8956596, 15 Şubat 2015). "COMPLEX", iyonların çözelti

içinde çeşitli kombinasyonlarda mevcut olduğunu belirtmektedir. Florür konsantrasyonu (9.000 ppm) distile su ilave edilerek ayarlanmakta ve pH 0,85 olmaktadır. Birden fazla içeriğe sahip bir florür solüsyonu olan FCP COMPLEX'in başlıca özelliği, pH'nin artırılmasının bileşenlerin oranını değiştirmesi ve kalsiyum florür ( $\text{CaF}_2$ ) veya diğer florür-kalsiyum moleküllerinin çökmesini tetiklemesidir (7).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, FCP-COMPLEX'in dişler üzerine florür çökmesini önemli ölçüde arttırdığı ve demineralizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (7, 8).

## **II. Florür Jelleri**

Florürlü jeller, selüloz ilavesiyle visköz hale getirilen ve APF, NaF ve amin florür içeriklerine sahip olabilen preparatlardır. APF jelleri sıklıkla tercih edilmektedir ve %1,23 florür iyonu (12300 ppm) içeriğiyle 3-4 pH aralığında bulunmaktadır. Asidik olmalarının nedeni, minenin florür alımını artırmaktır. En çok florür alınımı ilk 4 dakikada gerçekleştiği için jellerin uygulama süresi 4 dakikadır. Rutinde tavsiye edilen uygulama sıklığı ise 6 ayda birdir (130).

## **III. Florür Vernikleri**

Florürün mine yüzeyine etkisini arttırabilmek için dişler üzerinde 12 saat ya da daha uzun süre kalabilen vernik formu geliştirilmiştir (130). Vernikler fırça veya enjektörle uygulanmakta ve %5 NaF (22000 ppm) içermektedir (123). Yüksek çürük riski olan hastalarda yılda 2-3 kez, orta dereceli risk gruplarında ise yıllık uygulama önerilmektedir (139). Yılda 4 defa kullanımı araştıran bir klinik çalışma, bu uygulama ile geniş bir koruyucu etki göstermiştir (140).

Profesyonel uygulamalarda, yaşları ne olursa olsun, aktif çürükleri olan yeni hastalara 2 ila 4 haftalık bir süre içinde ilk 4 topikal florür uygulama tedavisi verilmesi önerilmektedir. Bu ilk uygulamaları takiben, hastanın çürük durumuna bağlı olarak 3, 6 veya 12 aylık aralıklarla topikal uygulamalar yapılmaktadır (141).

#### IV. Florürlü Diş Macunları

Bireysel uygulanan topikal ajanlar arasında diş macunu ve gargaralar en yaygın kullanılan florürlü ürünlerdir (142). Florürlü diş macunları 1955 yılında piyasaya sürülmüş ve günümüze kadar en yaygın topikal florür uygulama şekli olmuştur. 0-5000 ppm arası florür konsantrasyonuna sahip diş macunlarının, konsantrasyonlarıyla orantılı şekilde koruyuculuğu artmaktadır (143).

Diş macunlarında standart olarak en sık kullanılan florür konsantrasyonu 1000-1500 ppm arasında olmaktadır (123). Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu, 1995 yılında, diş macunları için maksimum florür konsantrasyonunu 1500 ppm olarak belirlemiştir (144).

Yapılan *in vitro* çalışmalarda, florür içerikli diş macunlarının demineralize mineyi yeniden sertleştirdiği gösterilmiştir (145, 146). Creeth ve ark. (147) diş fırçalama süresi ve diş macunu miktarının çürük önleyici etkisini araştırmak üzere 63 bireyde 2 hafta süresince bir *in situ* çalışma yürütmüştür. Bu çalışmada toplum genelindeki diş fırçalama süresi olan 45 sn ile profesyonellerin tavsiye ettiği süre olan 2 dk boyunca dişlerin fırçalanması ile; 1450 ppm florür içeren diş macununun bezelye tanesi boyutunda (0,5 gr) veya fırçanın uç kısmını tamamen kaplayacak boyutta (1,5 gr) kullanılması karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; hem fırçalama süresinin, hem de kullanılan macun miktarının ağızdaki florür seviyesini doğrudan etkilediği ve remineralizasyon düzeyinde anlamlı farklılıklar yarattığı ortaya konulmuştur.

#### V. Florürlü Gargaralar

Florürün topikal uygulamalarını kolaylaştırabilmek ve zamandan kazanç sağlamak için florürlü gargaralar geliştirilmiştir (130). Bu ajanların hedefi tükürükteki serbest florür miktarını yükseltmek ve bu seviyeyi sürdürülebilmektir. Florürlü gargara kullanımı ile tükürük florür konsantrasyonunun birkaç saatliğine artırıldığı belirlenmiştir (139).

Piyasada; APF (100-3000 ppm), NaF (45-3000 ppm), NH<sub>4</sub>F (250 ppm) gibi birçok gargara formu bulunmaktadır. Bunlar arasında NaF içerikli gargaralar en fazla tercih edilenlerdir (148). Florür konsantrasyonu bakımından gargaralar %0,05'lik ve %0,2'lik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Düşük florürlü olanlar günlük, yüksek konsantrasyonlular ise haftalık olarak uygulanabilmektedir (123).

%0,2'lik NaF içerikli gargaranın, haftada bir defa kullanımının koruyucu etkisinin incelendiği bir çalışmada, gargaranın belirgin çürük önleyici etkisi bulunmuştur. En yüksek koruyuculuk %52 oranı ile proksimalde bulunmuş, bunu %36 ile oklüzal ve %16 ile bukkal yüzeyler takip etmiştir (149).

### **Florür ile Birlikte Kullanılan Çeşitli Metaller**

Florür ile birlikte çeşitli metallerin kullanımıyla antimikrobiyal etki arttırabilmektedir. Örneğin, gümüş diamin florürün koronal ve kök yüzeyindeki dentinde çürük lezyonlarının remineralizasyonunda yüksek oranda etkili olduğu gösterilmiştir (105, 150). Gümüş diamin florür çeşitli ülkelerde temin edilemediği için gümüş nitrat alternatif olarak öne sürülmüştür. Fakat her iki materyal de remineralize olan dokuyu siyah veya koyu kahverengiye boyamaktadır. Diş çürükleriyle mücadelede ilgi çeken bir başka ajan ise biyofilm formasyonunu önleyen kalay florürdür. Çeşitli laboratuvar çalışmaları kalay iyonlarının antimikrobiyal etki gösterdiğini belirtmiştir (151).

### **Florürün Zararlı Etkileri**

Birçok gelişmiş ülkede, son çeyrek yüzyıldaki diş çürüğü azalması total florür alımındaki artışla ilişkilendirilmektedir (130). Ancak bu artışın bir takım zararlı etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Düşük doz florürle devamlı etkileşim sonucunda; gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemlerinde problemlere yol açabileceği ve bunun yanında dental floroziste artış olabileceği bildirilmektedir (152).

Bu zararlı etkilerden dolayı günümüzde çürük ile mücadelede, florüre alternatif ajanların kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Koruyucu diş hekimliğinde remineralizasyon amacıyla florürden başka; kalsiyum ve fosfat içeren ürünler, klorheksidin, sorbitol ve ksilitol içeren preparatlar, kazeinglikopeptit,



kazeinfosfopeptit ve amorf kalsiyum fosfat veya farklı antimikrobiyal içerikli ürünler araştırılmaktadır (153, 154).

Dental florozisin prevalansı ile ilgili son değerlendirmeler düşük florürlü gargara ve diş macunu geliştirme ihtiyacını ortaya koymaktadır; bununla birlikte, bu tür formülasyonların yüksek seviyelerde antikaryojenik aktivitesini sürdürmesi önemlidir. Düşük florür içerikli iki bileşenli gargara ve diş macunları bu endişeleri gidermek için tasarlanmıştır.  $\text{CaF}_2$  çökmesi hem florür hem de kalsiyum iyon aktiviteleri tarafından yönlendirildiğinden, iki bileşenli solüsyon ile florür birikimi teorik olarak kalsiyum konsantrasyonu yükselttilerek artırılabilir (155).

### 2.5.3.2. Florür Dışındaki Remineralizasyon Ajanları

Florürün bazı sınırlamalarının olması, araştırmacıları alternatif remineralizasyon ajanlarına yönlendirmiştir. Bu sınırlandırmalardan bir tanesi, florür ilavesinin remineralizasyonu sadece başlangıçta hızlandırması, takip eden aşamalarda remineralizasyon seviyesinin yavaşlaması ve tam remineralizasyonun, yüksek konsantrasyonda bile başarılabilmesidir. Öte yandan, sistemik florürün çürüklerin önlenmesinde sınırlı bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Ayrıca, artan florozis prevalansı dikkat çekmektedir. Bu nedenle, tam bir tedavi sağlayabilecek etkili florürsüz ajanların aranması gerekmektedir (156).

**Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP):** Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunu gerçekleştirmek adına yapılan araştırmalar, mine yapısında mevcut olan kalsiyum ve fosfat iyonlarının kullanımı üzerinde yoğunlaşmaktadır. Minenin temel yapısını oluşturan bu iki iyonun demineralizasyonla ilişkisi nedeniyle, bunların konsantrasyonunu artırmak ve mine üzerine depozisyonu sağlamak amaçlanmaktadır (157, 158).

CPP-ACP çözünebilir, biyouyumlu bir kalsiyum kompleksidir. CPP-ACP'nin mine yüzeyinde süpersatürasyon sağladığı, plak pH'sını tamponladığı ve mine remineralizasyonu için iyon kaynağı olduğu bilinmektedir. Fakat remineralizasyon etkisi kısıtlı olan CPP-ACP, Ksilitol varlığında mine demineralizasyonunu engelleyebilmektedir (159).

**Ozon:** Oksijenin bir formu olarak tanımlanan ozon güçlü bir antioksidandır. Diş hekimliğinde ise sadece koruyucu değil, aynı zamanda tedavi edici bir non-invaziv yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Ozon, güçlü antibakteriyal özelliğiyle mikroorganizmaları ve onların ürettiği asitleri inhibe ederken, antioksidan özelliğiyle ise lezyon içerisindeki organik asitlere etki ederek diş çürüğü tedavisinde önemli bir yere sahip olmaktadır (160, 161).

**Lazer:** Lazer ışınlarının mine yapısını modifiye ederek asit ataklarına karşı daha dirençli hale getirdiği ve böylece demineralizasyona karşı koruyucu bir yöntem olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Bu amaçla Nd:YAG (*neodymium-doped yttrium aluminum garnet*), Er:Cr:YSGG (*Erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet*), Er:YAG (*Erbium: yttrium-aluminium-garnet*), CO<sub>2</sub>, Argon lazer gibi farklı dalga boyunda lazerler kullanılmış ve bunların minenin yüzey altı demineralizasyon oranını azalttığı gözlenmiştir. Lazerlerin karyostatik mekanizmaları mine hidroksiapatitin purifikasyonu, mine geçirgenliğinin azaltılması ve artmış florür alımıdır. Bu özellikler dolayısıyla lazerlerin florürle sinerjistik etkisi de bulunmaktadır (162, 163).

**Nano Hidroksiapatit:** Son yıllarda, biyoaktif ve biyoyumlu bir yapıya sahip olan “nano hidroksiapatit”, diş hekimliğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Nano hidroksiapatit kristalleri ile mine kristallerinin, kimyasal ve yapısal benzerlikler sergilediği görülmektedir (164). Bu materyallerin ayrıca biyomimetik onarım yeteneği bulunmaktadır (165).

Remineralizasyon sağladığı kanıtlanan nano hidroksiapatitin etki mekanizması konusunda farklı teoriler bulunmaktadır. Bu teorilerden bir tanesi minede demineralizasyon sonucu oluşan mikro boşlukların içerisine nano partiküllerin çökmesidir (165). Bir diğeri ise nano hidroksiapatitin oral ortamda kalsiyum rezervuarı olması ve pH değişimlerini engelleyerek remineralizasyonu sağlamasıdır (166, 167).

Nano hidroksiapatitin dinamik pH döngüsünde dahi remineralizasyon etkisi bulunmaktadır. Diş macunları ve gargara gibi ürünlere eklenmesiyle başlangıç çürüklerinin remineralizasyonu sağlanabilmektedir (168).

King ve ark. (169), demineralize minenin remineralizasyonunda nano hidroksiapatit içeren ve 1100 ppm NaF içeren iki farklı diş macununu karşılaştırmış ve benzer etkiler gösterdikleri sonucuna varılmıştır.

**Biyoaktif Cam:** Biyoaktif cam kalsiyum, silika, sodyum ve fosfattan oluşan inorganik bir bileşendir. Bu elementlerin tümü, vücutta doğal olarak bulunmaktadır (170). Standart biyoaktif cam formülü genel olarak 45S5 olarak bilinmektedir ve FDA tarafından onaylanmaktadır (171).

Son zamanlarda diş hekimliğinde kullanılmaya başlanan biyoaktif camlar, biyomateryal olarak bilinen malzemeler grubundandır. Bu materyallerin karakteristik yapısında, dokular ile bağlanmasını kolaylaştıran, ‘hidroksikarbonapatit’ (HCA) tabakası bulunmaktadır. Bu sayede, biyoaktif camlar çevre dokulara kimyasal olarak bağlanabilmektedir (172). Biyoaktif camların bir diğer özelliği ise, yüksek miktarda iyon salımı yaparak pH değerini artırması ve antibakteriyel ve antikaryojenik etki göstermesidir (173).

Biyoaktif camın diş macununa ilavesiyle, bu cam partikülleri mine tabakasına çökelmekte ve yüzeydeki porları tıkamaktadır (174). Oral ortamdaki tükürük vasıtasıyla, ‘kalsiyum-sodyum-fosfosilikat’ partiküllerinde bulunan sodyum iyonları hidrojenle yer değiştirmeye başlamaktadır. Bu hızlı yer değişimi sırasında, partikül yapısından kalsiyum ve fosfat iyonları da salınmaya başlamaktadır. Böylece pH seviyesi geçici olarak yükselerek, tükürük içinde serbest bulunan ve cam partiküllerinden salınmış olan kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yüzeyinde birikmesine ortam hazırlamaktadır. Kalsiyum-fosfat kompleksinin çökmesi sırasında HCA yapısı oluşmakta ve bu yapı kimyasal olarak minedeki apatit yapıya benzemektedir. Biyoaktif camın yapısını oluşturan kalsiyum-sodyum-fosfosilikatın başlattığı kimyasal reaksiyonlar ile oldukça dirençli yapıdaki HCA tabakası, diş minesinin demineralizasyonunu önlemekte ve remineralizasyon sağlamaktadır (175).

Biyoaktif camın başarısı, yüksek biyouyumluluğundan kaynaklanmaktadır. Novamin, sulu çözeltiler içerisinde bulunan bir biyoaktif camdır. Biyoaktif cam içeren diş macunları remineralizasyon sağlamada oldukça başarılıdır (176). Biyoaktif camların remineralize edici etkisini araştıran bir çalışmada; formülasyon veya

uygulama modundan bağımsız olarak, CPP-ACP ve florür içerikli diğer topikal ajanlardan daha etkili bulunmuştur (177).

Bir *in vitro* çalışmada, kazein fosfopeptid ve biyoaktif cam içerikli macunların remineralizasyon kapasiteleri karşılaştırılmış ve her iki materyalin de remineralizasyon sağladığı görülmüştür. Materyallerin ikisi de mine yüzeyinde depolanmış fakat biyoaktif cam daha düzenli ve büyük bir birikim alanı göstermiştir (178).

### **BioMin F**

Yakın zamanda, kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarını yavaş yavaş 8-12 saatlik bir zaman dilimi içinde serbest bırakmak ve diş yapısını güçlendirmek için fluorapatit oluşturmak üzere, florür içeren biyoaktif cam olan BioMin F diş macunu piyasaya sürülmüştür. Florürün yavaş salınmasının, diş çürüğünün önlenmesinde özellikle yararlı olduğu belirlenmiştir (11).

Dental lezyonların tedavisinde biyoaktif cam kullanımının etkinliğini bildiren sonuçlar, biyoaktif camlara az miktarda kalsiyum florür eklenmesinin, karyojenik ataklara direnç göstermesi beklenen floroapatit oluşumunu artırabileceğini öne sürmektedir (179).

## **2.6. Mine Remineralizasyonunun İncelenmesinde Kullanılan Yöntemler**

Minimal invaziv çalışmaların gelişimiyle birlikte, dişlerde remineralizasyon etkisi bulunan tedavi arayışları hız kazanmıştır. Bu araştırmalarda dental mine tabakasının incelenmesi amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Mine yüzeyine uygulanan remineralizasyon tedavilerinin etkilerini *in vitro* koşullarda ölçmek için kullanılan yöntemlerden bazıları şunlardır: Mikrosertlik analizi, mikroradyografi, bilgisayarlı tomografi, lazer floresans, kantitatif ışıklı floresans, taramalı elektron mikroskobu, raman spektroskopisi (19, 180).

### **2.6.1. Mikrosertlik Analizi**

Mikrosertlik analizi, diş sert dokularının mineral seviyesini ölçmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Mikrosertlik cihazlarında bulunan elmas uç ile örnekler

üzerine belirli süre ve ağırlıkla uygulanan kuvvetlerin sonucunda bir iz oluşturulmakta ve bu izlerin ışık mikroskobu altında incelenmesi ve ölçümüyle mikrosertlik değeri elde edilmektedir (181).

Cihazın ucundaki elmas uçların şekillerine göre, elde edilen değerler ‘Vickers veya Knoop’ sertlik değeri olarak adlandırılmaktadır. Vickers ucunun şekli kare iken, Knoop’ta eşkenar dörtgen şeklindedir (182). Bu ölçüm şekli yüzey etkenlerine ve örneğin yapısına karşı duyarlıdır. Vickers ucunun doku içine penetrasyonu Knoop ucuna göre iki kat daha fazladır. Ayrıca Vickers uçları, materyallerin mekanik özelliklerindeki değişikliklerin karşılaştırılması ve kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilmektedir (183).

Sertlik ölçümü yapılacak materyalin test edileceği yöntem, materyalin özellikleri ile ilişkilidir. Genellikle Knoop mikrosertlik ölçümü sert, kırılman ve ince materyaller için uygunken, Vickers mikrosertlik ölçümü neredeyse tüm materyaller için uygundur. Vickers mikrosertlik testinin yüzey koşullarına duyarlılığı daha az olmasına rağmen, ölçüm sırasındaki hatalara karşı daha hassastır (184).

Mikrosertlik ölçümüyle, mine tabakasının ortalama sertliği ve mineral dağılımı ile ilgili bilgi sahibi olunabilirken, mine kristallerinin fiziksel ya da kimyasal özellikleriyle ilgili veya mine demineralizasyonu sonucu kaybedilen mineral miktarının direkt sonucuyla ilgili bilgi elde edilememektedir. Örneklerin tabii tutulduğu demineralizasyon veya remineralizasyon etkili işlemlerin öncesinde ve sonrasında yapılan mikrosertlik ölçümleri sonucu, mineral seviyesindeki azalış ve artışın indirekt sonuçları görülebilmektedir (181). Bu ölçümlerde oluşan izlerin uzunluğunun artışı mineral kaybını, azalışı ise mineral kazanımını göstermektedir (185).

Mikrosertlik ölçümünün doğru yapılabilmesi için, cihaz titreşimden uzak bir yerde bulunmalı, düz bir yüzey üzerine yük uygulanmalı ve uygulanan yükün ağırlığı çatlak oluşturmayacak kadar olmalıdır (186).

Yüzey mikrosertliği, dış sert dokularının mineral içeriğiyle alakalı fiziksel bir özelliğidir. Dışın dış yüzeyine dik olacak şekilde ölçüm yapılmaktadır. Minenin sertlik

değeri, yüzeyden mine-dentin sınırına doğru yaklaştıkça azalmakta, dişler arasında ve aynı dişin farklı yüzeylerinde değişiklik göstermektedir (187).

Yüzey mikrosertlik ölçümünün lezyon derinliği ile ilgili sınırlamalarının üstesinden gelmek ve daha derin lezyonları incelemek için yüzey altı (kesitsel) mikrosertlik ölçümü sıklıkla kullanılmaktadır (187). Yüzey altı mikrosertlik analizi için Knoop ucu veya Vickers ucu kullanılabilir. Dişin enine kesiti alınarak, minenin dış yüzeyine paralel olacak şekilde, yüzey altı tabakalarının çeşitli derinliklerinden ölçüm yapılmaktadır (188). Mine yüzeyinin 12,5 ile 150 µm arasındaki derinliklerde yüzey altı mikrosertlik ölçümleri, remineralizasyonun kapsamı hakkında nicel bilgi sağlamaktadır (189).

### **2.6.2. Mikroradyografi**

Mikroradyografi, diş sert dokularında morfolojideki ve mineral içeriğindeki değişimi değerlendirmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem kullanılırken ön hazırlık aşamasında yapılan aşındırma işlemi, örneklerde geri dönüşümsüz hasara sebep olduğundan örnekler başka bir değerlendirmede kullanılamamaktadır (181).

### **2.6.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)**

Diş yüzeyinde meydana gelen değişimleri ve yüzeylerin topografik yapısını üç boyutlu inceleme imkanı veren taramalı elektron mikroskobu, başlangıç mine lezyonlarının incelenmesinde kullanılabilen bir yöntemdir (168).

### **2.6.4. Raman Spektroskopisi**

Raman spektroskopisi, lazer kaynaklı monokromatik ışığın dağılımına dayanan bir tekniktir. Başlangıç çürük lezyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda kullanılabilen bu yöntem, örnekler zarar vermeden ölçüm yapabilmeye olanak tanımaktadır (19).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada sığır kesici dişlerinden elde edilen mine yüzeyi tedavi yüzeyi, tedaviye komşu mine yüzeyi ve deney boyunca cilayla örtülmüş olan kapalı yüzey olmak üzere üç bölüme ayrılarak uygulanan remineralizasyon tedavilerinin etkinliği çeşitli mesafelerde, yüzey mikrosertlik testi kullanılarak değerlendirildi. Bunlara ek olarak, tedavi materyallerinin lezyon derinliklerine olan etkisini araştırmak adına, bu yüzeylerin altındaki çeşitli derinliklerden mikrosertlik ölçümleri yapıldı.

#### 3.1. Çalışmada Kullanılan Materyaller

Çalışmada kullanılan materyaller Tablo 3.1. ve Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3. 1.** Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri.

Materyal Adı	Üretici Firma	İçerik
BioMin F	BioMin Technologies Ltd., Londra, İngiltere (#701197)	Gliserin, silika, polietilen glikol 400 (PEG 400), florokalsiyum fosfosilikat, sodyum lauril sülfat, titanyum dioksit, aroma, karbomer, asetülfam potasyum, florür <530 ppm
Colgate Üçlü Etki	Colgate-Palmolive Co., Ltd., Çin (#920354)	Kalsiyum karbonat, aqua, sorbitol, sodyum lauril sülfat, silika hidrat, sodyum monoflorofosfat, aroma, selüloz sakızı, magnezyum alüminyum silikat, sodyum karbonat, benzil alkol, sodyum sakkarin, sodyum bikarbonat, öjenol, cl 74160, cl 74260
FCP COMPLEX	US Patent 8956596, 15 Şubat, 2015	Florür (9000 ppm): kalsium: fosforik asit; 6:10:1, distile su
Fluor Protector	IVOCLAR VIVADENT AG, Schaan, Lihtenştayn (#550579)	Bis{4-[2-(diflorohidroksil)etil]-2-metoksi-sikloheksil [N,N-(trimetilheksan-1,6-dil)dikarbamat] (9 mg) (Florosilan), Poli 2,2 - bis (hidroksimetil), butanoltris [(3-isosiyano-4-metilfenil) karbamat], etilasetat izopentil propiyonat, florür 1000 ppm



**Şekil 3. 1.** Çalışmada kullanılan materyaller: A) BioMin F B) Fluor Protector C) Colgate Üçlü Etki D) FCP COMPLEX.

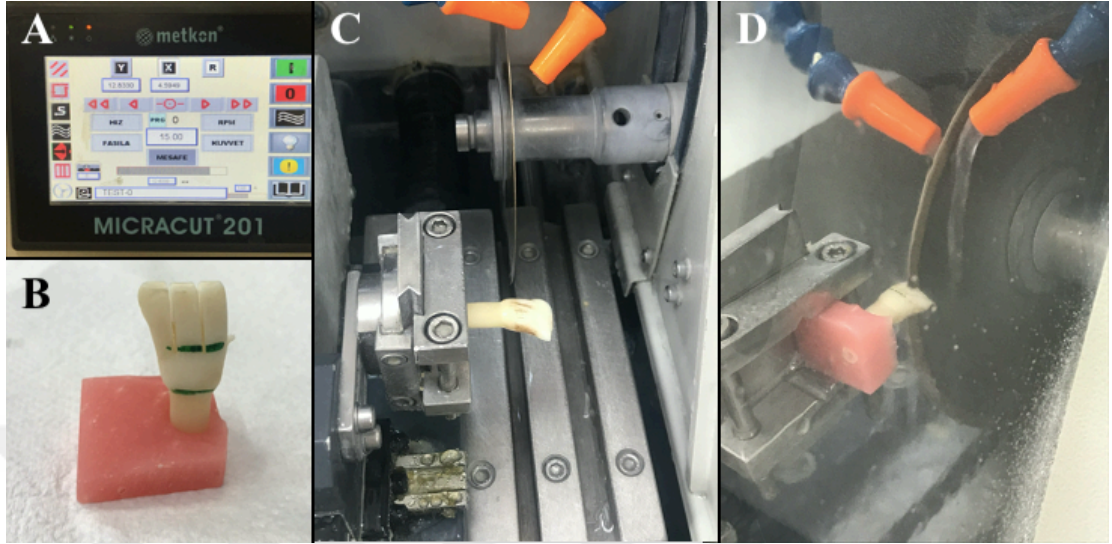
### 3.2. Mine Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmada herhangi bir çürük veya defekt bulunmayan ve çekim esnasında hasar görmemiş sığır keseci dişleri kullanıldı. Dişler üzerindeki yumuşak doku artıkları uzaklaştırılarak polisaj fırçası ile diş yüzeyleri temizlendi. Örneklerin hazırlanma aşamasına kadar geçen sürede, dişler %0,1'lik timol çözeltisinde bekletildi (190).

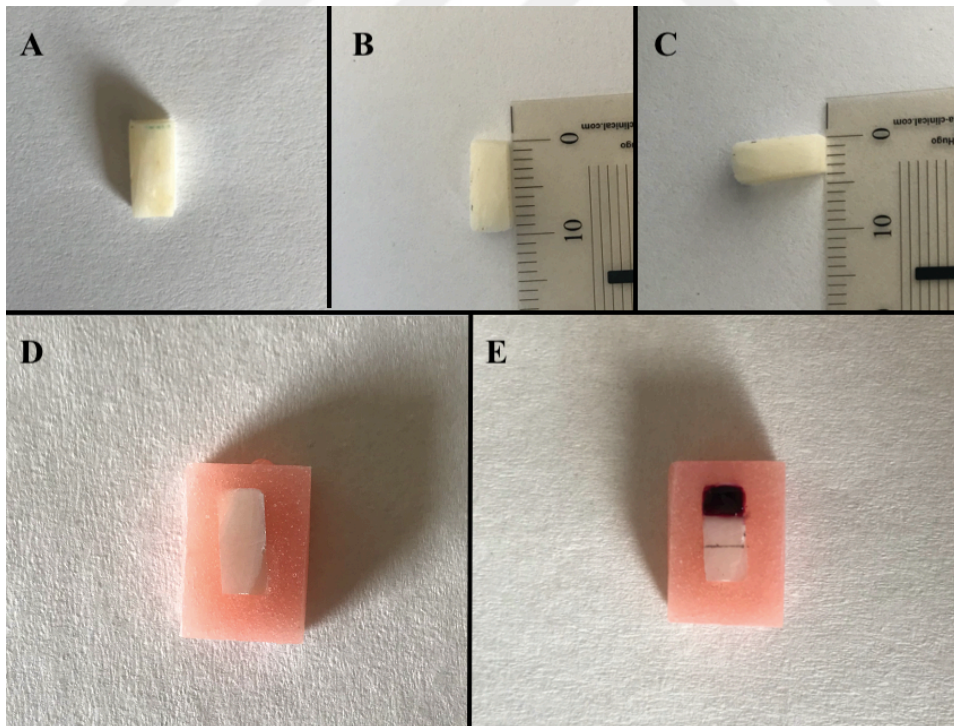
Sığır keseci dişlerinin bukkal yüzeylerinden, hassas kesme cihazı (Micracut 201, Metkon, Türkiye) ile su soğutması altında, 4x9x3 mm boyutlarında 60 adet mine örneği elde edildi ve rastgele 5 gruba (n=12) ayrıldı. Standart akrilik bloklara gömülen mine örneklerinin her birine sırasıyla 320, 600 ve 1200 gridlik aşındırıcı disklerle,



bir cilalama cihazı (Buehler Phoenix Beta, Lake Bluff, Illinois, USA) kullanılarak su soğutması altında polisaj yapıldı (191, 192). (Şekil 3.2., Şekil 3.3.)



**Şekil 3. 2.** Dişlerin kesilmesi: A) Hassas kesme cihazı B) Sığır kesici dişi C) Kesit alma cihazına yerleştirilen örneği fotoğrafı D) Kesit alma cihazının çalışırkenki görüntüsü.



**Şekil 3. 3.** Mine örneklerinin hazırlanması: A) Elde edilmiş bir mine örneği B) 9 mm boyunda mine örneği C) 4 mm eninde mine örneği D) Akrilik bloğa gömülmüş ve polisajlanmış örnek E) 3 eşit parçaya bölünmüş ve cilayla örtülmüş örnek.

### 3.3. Başlangıç Yüzey Mikrosertliği Ölçümü

Başlangıç yüzey mikrosertliklerini belirlemek amacıyla her örnek için 100 µm aralıklarla 5 defa ölçüm yapıldı ve değerlerin ortalaması kaydedildi. Mikrosertlik değerleri, 15 sn süre ile 980,7 mN kuvvet uygulayan bir universal test cihazı (Shimadzu HMV-G, Shimadzu Corp., Japonya) ile elde edildi (193). (Şekil 3.4.)



**Şekil 3. 4.** Mikrosertlik ölçümü yapılan bir örneğin fotoğrafı.

Mikrosertlik değerleri belirlenen 9 mm uzunluğundaki örnekler üç bölüme ayrıldı. Mine dış yüzeyinin üçte birlik kısmına tedavi uygulanacağı ve bitişindeki üçte birlik yüzey ise -komşu mine yüzeyi- olarak değerlendirileceği için boş bırakıldı. Geri kalan üçte birlik yüzey ise asitten etkilenmeyecek bir cila ile örtüldü. (Şekil 3.3.)

### 3.4. pH Siklusu

pH siklus modeli Vieira ve ark. (194)'na benzer olarak 5 gün boyunca 37°C de gerçekleştirildi. Demineralizasyon solüsyonu; 2,0 mM  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 2,0 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 0,077 mM asetat tamponu, 0,02 ppm florür, pH = 4,7 formülüne

göre ve remineralizasyon solüsyonu; 1,5 mM  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 0,9 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 150 mM KCl, 0,1 mol/L tampon çözeltisi, 0,03 ppm florür, pH=7,0 formülüne göre hazırlandı.

Örnekler demineralizasyon solüsyonunda 6 saat ve remineralizasyon solüsyonunda 18 saat olacak şekilde 5 günlük pH siklusuna tabi tutuldu. Her bir solüsyondan sonra örnekler distile su ile yıkandı ve solüsyonlar her seferinde değiştirildi.

### **3.5. Demineralize Minede Yüzey Mikrosertliği Ölçümü**

pH siklusu sonrasında cila ile örtülü olmayan mine yüzeyinden her bir örnek için beş adet 100  $\mu\text{m}$  aralıklarla mikrosertlik ölçümü yapıldı ve değerlerin ortalaması kaydedildi.

### **3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması**

Demineralize mine örneklerinin cila ile örtülmemiş yüzeylerinden, ortada kalan 3mm'lik kısım komşu mine yüzeyi ve cilaya uzak olan 3mm'lik kısım ise tedavi yüzeyi olarak kullanıldı. Bu iki yüzeyin ayrımı ise, kurşun kalem ile ince bir çizgi oluşturularak yapıldı. Uygulanacak bütün test materyalleri, bu çizgiler rehber alınarak tedavi yüzeylerine uygulandı.

Timol çözeltisi, demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları, yapay tükürük ve FCP COMPLEX solüsyonları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde hazırlandı.

Yapay tükürük solüsyonu; 14,4 mM NaCl, 16,1 mM KCl, 0,3 mM  $\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 2,9 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 1,0 mM  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 0,10 g/100 ml Sodyum karboksimetilselüloz, pH 4,7 formülüne göre hazırlandı (195).

Test materyalleri uygulama protokolü (Şekil 3.5.) :

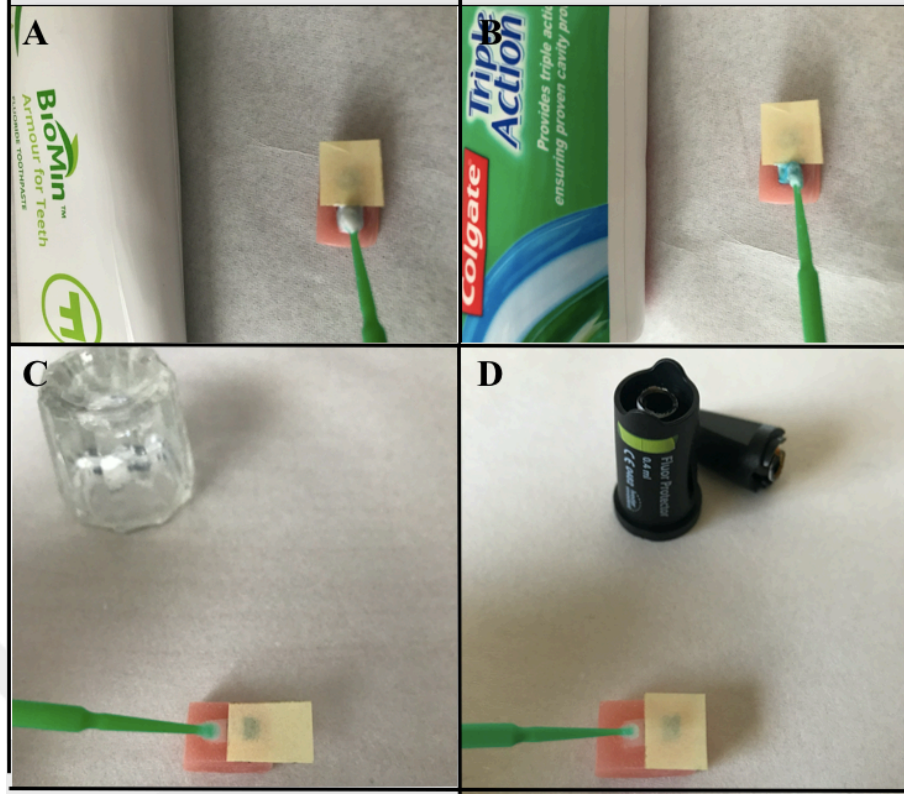
**G1:** Mine örneklerinin tedavi yüzeyine 530 ppm florür ve biyoaktif cam içerikli BioMin F diş macunu 2 dakika süreyle, günde 2 defa olacak şekilde, 30 gün boyunca uygulandı. Örnek boyutları küçük olduğu için uygulamalar bond fırçası yardımıyla yapıldı (196). Her uygulama sonrasında örnekler distile su ile yıkanıp, yapay tükürük solüsyonu içerisinde bir sonraki uygulamaya kadar bekletildi.

**G2:** Mine örneklerinin tedavi yüzeyine 1450 ppm florür içerikli Colgate Üçlü Etki diş macunu 1. Grup'ta olduğu şekilde uygulandı. Her bir örnek, uygulama sonrasında distile su ile yıkanıp yapay tükürük içerisinde bekletildi.

**G3:** FCP COMPLEX solüsyonu; sodyum florür, kalsiyum klorür ve fosforik asidin 6: 10: 1 mol oranında karıştırılmasıyla hazırlandı. Solüsyonun florür konsantrasyonu (9000 ppm), distile su ilave edilerek ayarlandı. FCP COMPLEX solüsyonu tedavi alanına uygulanıp 20 saniye bekletildi ve ardından 10 saniye boyunca distile su ile yıkandı. Bu işlem haftada 1 kez olacak şekilde 4 defa tekrarlandı. Uygulamalar arasında örnekler yapay tükürük içerisinde bekletildi.

**G4:** Fluor Protector vernik (1000 ppm), üreticinin talimatlarına göre ince bir tabaka şeklinde tedavi alanına uygulandı, 1 dakika bekletildi ve uygulama sonrası yapay tükürük içerisinde saklandı.

**G5:** Bu gruptaki örnekler negatif kontrol grubu olarak değerlendirileceği için demineralizasyon sonrasında deney süresince herhangi bir işlem yapılmadan yapay tükürük içerisinde saklandı.



**Şekil 3. 5.** Remineralize edici materyallerin uygulanması: A) BioMin F diş macunu uygulaması B) Colgate Üçlü Etki diş macunu uygulaması C) FCP COMPLEX solüsyonu uygulaması D) Fluor Protector vernik uygulaması.

### 3.7. Tedavi Sonrası Yüzey Mikrosertliği Ölçümü

Tedavi uygulamaları sonrasında, tüm gruplardaki örneklerin yüzeyindeki cila aseton yardımıyla uzaklaştırıldı. Daha sonra yüzey mikrosertlik ölçümleri her grup için aynı şekilde gerçekleştirildi. Tedavi yüzeyinden, arasında 100  $\mu\text{m}$  boşluk olacak şekilde 5 adet ölçüm yapıldı ve ortalamaları kaydedildi. Komşu yüzeyden tedavi alanına 150  $\mu\text{m}$ , 300  $\mu\text{m}$  ve 450  $\mu\text{m}$  uzaktaki üç bölgeden aynı şekilde 5'er ölçüm yapıldı ve ortalamaları kaydedildi.

### 3.8. Yüzey Altı Mikrosertlik Ölçümü

Yüzey mikrosertlik ölçümünün tamamlanmasının ardından örnekler çeşitli derinliklerdeki yüzey altı mikrosertliklerini ölçmek amacıyla bukkolingual olarak kesildi. 4 mm enindeki örneklerin orta noktasından su soğutması altında mikrotom



cihazıyla kesim yapıldı. Her kesim sonrasında elde edilen iki örnekten bir tanesine 320, 600 ve 1200 gridlik zımparalarla polisaj yapıldı. Distile su ile yıkanan örneklerin polisajlanan bu yüzeylerinden yüzey altı mikrosertlik değerleri elde edildi. (Şekil 3.6.)



**Şekil 3. 6.** Yüzey altı mikrosertlik ölçümü için bukkolingual olarak kesilmiş bir örneğin fotoğrafı.

Tedavi yüzeyinin ve buna komşu 150  $\mu\text{m}$ , 300  $\mu\text{m}$  ve 450  $\mu\text{m}$  uzaklıklardaki yüzeylerin ve cila ile örtülmüş olan yüzeyin altından yüzey altı mikrosertlik ölçümleri yapıldı. “İdeal olarak, ölçülen ilk derinliğin dış mine yüzeyine mümkün olduğunca yakın yapılması gerektiği” (197) göz önüne alınarak ilk ölçüm 20  $\mu\text{m}$  derinlikte gerçekleştirildi. Ölçümler, mine yüzeyinden dentine doğru olacak şekilde 20  $\mu\text{m}$ , 50 $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$  ve 200  $\mu\text{m}$  derinliklerinden gerçekleştirildi.

### 3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı’nda SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelendi.

Demineralizasyon işlemi ve test materyallerinin uygulanması sonrası elde edilen verilerin karşılaştırılması amacıyla, iki yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Etkileşimin anlamlı çıkması nedeniyle gruplar arasındaki farklılıklarının karşılaştırılması amacıyla tek yönlü varyans analizi uygulandı. Grup içi farklılıkların karşılaştırılması için tekrarlayan ölçümlerle tek yönlü varyans analizi yapıldı.

Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu karşılaştırmak amacıyla da 'Post Hoc Tukey' testi uygulandı. Sonuçlar,  $p<0,05$  anlamlılık düzeyinde ve %95 güven aralığında değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmamızda, örneklerin başlangıç ve demineralizasyon sonrası mikrosertlik ölçümünden sonra, tedavi alanına remineralizasyon materyallerinin uygulanmasını takiben, tedavi alanı ve buna komşu alandaki çeşitli mesafelerde yüzey ve yüzey altı mikrosertlik ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Analizler sonucu, Grup × Derinlik ( $p = 0.001$ ), Grup × Mesafe ( $p = 0.004$ ) ve Derinlik x Mesafe ( $p=0.024$ ) etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

### 4.1. Yüzey Mikrosertliği Değerlendirmesi

Her bir örneğin dört bölgesi için yüzey mikrosertliği değişiminin karşılaştırılması yapıldı. Değerlendirmeler; Tedavi bölgesi (T), Komşu 150  $\mu\text{m}$  (K1), Komşu 300  $\mu\text{m}$  (K2), Komşu 450  $\mu\text{m}$  (K3) bölgelerinden yapıldı.

İşlem sonrası demineralize minede oluşan mikrosertlik değişimi yüzdesinin (YMD) hesaplanması her bir test alanı için şu formülle yapıldı:

$$\%YMD: (\text{Test alanı-Demineralize}) \times 100 / \text{Demineralize}$$

Buna göre her tedavi materyali için, tedavinin uygulandığı alan ve buna komşu 150, 300 ve 450  $\mu\text{m}$  mesafelerindeki minenin remineralizasyon yüzdesi istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedavi grupları; G1: BioMin F, G2: Colgate Üçlü Etki, G3: FCP COMPLEX, G4: Fluor Protector, G5: Kontrol olacak şekilde incelendi.

Tüm test grupları bir arada ele alındığında; tedavi yüzeyi ve komşu yüzeylerdeki mikrosertlik değişimi; T alanında diğer mesafelerden anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bunu sırasıyla K1, K2 ve K3 alanları izledi ( $p<0,05$ ).

Kontrol grubu hariç tüm gruplarda  $T>K1>K2>K3$  sıralaması geçerliliğini sürdürürken, istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bölgeler; Grup 1'de, T ve K1 arası, Grup 2 ve 3'te ise K1 ve K2 arası olarak belirlendi ( $p>0,05$ ). Grup 4 için; T, K1 ve K2 arasındaki fark anlamsızken ( $p>0,05$ ), K3 anlamlı olarak daha düşük



bulundu ( $p<0,05$ ). Grup 5 için ise; T, K1, K2 ve K3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

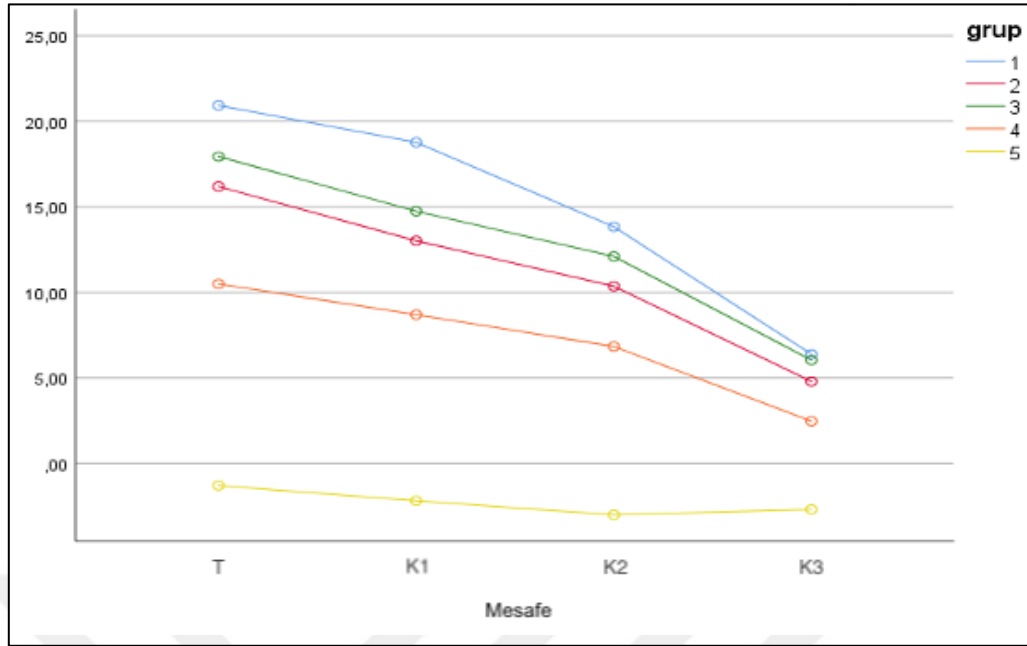
Tedavi alanı ve komşu alandaki tüm mesafeler ele alındığında yüzey mikrosertlik artış değerlerinin sıralaması  $G1>G3>G2>G4>G5$  şekli bulundu ( $p<0,05$ ). T, K1, K2 ve K3 bölgeleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde de bu sıralama geçerli oldu ( $p<0,05$ ).

Tedavi bölgesinde G1-G3 ve G2-G3 arasında, Komşu 150  $\mu\text{m}$  mesafede G1-G3, G2-G3 ve G2-G4 arasında ve Komşu 300  $\mu\text{m}$  mesafede G1-G2-G3 ve G2-G4 arasındaki fark anlamsız olarak bulundu ( $p>0,05$ ). Komşu 450  $\mu\text{m}$  mesafede ise kontrol grubu hariç tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızken ( $p>0,05$ ), kontrol grubu anlamlı olarak diğerlerinden düşük değerler gösterdi ( $p<0,05$ ). (Tablo 4.1., Şekil 4.1.)

**Tablo 4. 1.** Grupların mesafelerdeki yüzey mikrosertlik değişim yüzdesinin ortalama ve ss değerleri.

Mesafe	Grup	Ortalama	SS
T	1 <sup>a</sup>	20,9292	4,75377
	2 <sup>b</sup>	16,1858	4,30069
	3 <sup>a,b</sup>	17,9417	4,35001
	4 <sup>c</sup>	10,4875	3,10225
	5 <sup>d</sup>	-1,3050	3,22768
	Toplam	12,8478	8,81053
K1	1 <sup>a</sup>	18,7692	8,25770
	2 <sup>b,c</sup>	13,0108	4,93610
	3 <sup>a,b</sup>	14,7400	4,18334
	4 <sup>c</sup>	8,6900	4,55261
	5 <sup>d</sup>	-2,1992	5,02579
	Toplam	10,6022	9,02190
K2	1 <sup>a</sup>	13,8317	7,01247
	2 <sup>a,b</sup>	10,3517	4,56466
	3 <sup>a</sup>	12,0942	3,30122
	4 <sup>b</sup>	6,8267	5,86198
	5 <sup>c</sup>	-3,0217	2,55308
	Toplam	8,0165	7,69055
K3	1 <sup>a</sup>	6,3750	4,76721
	2 <sup>a</sup>	4,7792	3,74120
	3 <sup>a</sup>	6,0308	2,78623
	4 <sup>a</sup>	2,4550	7,90302
	5 <sup>b</sup>	-2,7050	5,49423
	Toplam	3,3870	6,07646

\*Farklı üst yazı harfler gruplar arası anlamlı farklılığı göstermektedir ( $p<0,05$ ).



**Şekil 4. 1.** Grupların tedavi alanı ve diğer mesafelerdeki yüzey mikrosertlik değişim yüzdesinin grafiği.

#### 4.2. Yüzey Altı Mikrosertlik Değerlendirmesi

Aside dirençli bir cila ile kaplanan bölge (C), herhangi bir işleme tabi tutulmadığı için, yüzey altı mikrosertliği değerlendirilirken, her örnek için kontrol grubu olarak örnekteki C bölgesi ele alındı. Buna göre her örneğin, tüm yüzey altı mikrosertlik değerleri, aynı örneğin C bölgesinden aynı derinlikteki ölçülen değer ile karşılaştırıldı. Bu değerlerin farkı, mikrosertlikteki azalmayı gösterdiği için, her materyal için mikrosertlik kaybı karşılaştırılması istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yüzey altı mikrosertlik değişiminin (YAMD) formülü;

$$\%YAMD: (\text{Cilalı alan}-\text{Test alanı}) \times 100 / \text{Cilalı alan}$$

Bu formül ile her bir derinlik için (20,50,100 ve 200 µm) mikrosertlik kaybı yüzdesi ayrı ayrı hesaplanarak elde edilen değerler karşılaştırıldı.

Bütün gruplar için tüm derinliklerden elde edilen verilerin ortalaması ele alınarak, tedavi ve komşu yüzeylerin yüzey altı mikrosertlik kaybı karşılaştırıldığında

K3>K2>K1>T sıralaması elde edildi ( $p<0,05$ ). Buna göre tedavi alanından uzaklaştıkça sertlik kaybının arttığı görüldü.

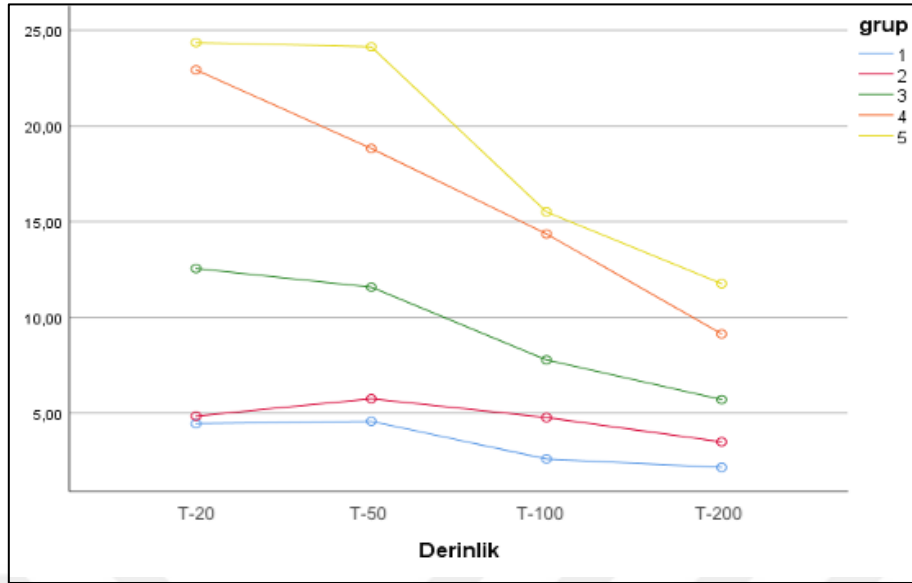
Tüm derinlik ve mesafelerin ortalaması değerlendirildiğinde tedavi gruplarının mikrosertlik kaybı değerlerinin sıralaması G5>G4>G3>G2>G1 şeklinde olurken ( $p<0,05$ ), 4. ve 5. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

T yüzeyindeki yüzey altı mikrosertlik kaybının her derinlikte her grup için sıralaması G5>G4>G3>G2>G1 şeklinde oldu ( $p<0,05$ ). Tüm derinliklerde 1. ve 2. gruplar arasındaki fark anlamsız olarak bulunurken ( $p>0,05$ ); 4.ve 5. gruplar arasında farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu derinlikler 20,100 ve 200  $\mu\text{m}$  oldu ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.2., Şekil 4.2.)

**Tablo 4. 2.** Grupların T alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.

Derinlik	Grup	Ortalama	SS
T-20	1 <sup>a</sup>	4,4533	4,91812
	2 <sup>a</sup>	4,8475	6,73089
	3 <sup>b</sup>	12,5583	6,65053
	4 <sup>c</sup>	22,9333	5,50799
	5 <sup>c</sup>	24,3625	7,44803
	Toplam	13,8310	10,54708
T-50	1 <sup>a</sup>	4,5750	4,93772
	2 <sup>a</sup>	5,7533	6,26606
	3 <sup>b</sup>	11,5850	6,54797
	4 <sup>c</sup>	18,8300	6,06388
	5 <sup>d</sup>	24,1442	5,44974
	Toplam	12,9775	9,48416
T-100	1 <sup>a</sup>	2,6058	4,33310
	2 <sup>a</sup>	4,7725	5,76573
	3 <sup>b</sup>	7,7808	5,68828
	4 <sup>c</sup>	14,3667	4,98631
	5 <sup>c</sup>	15,5150	6,45270
	Toplam	9,0082	7,40764
T-200	1 <sup>a</sup>	2,1667	2,50874
	2 <sup>a</sup>	3,4983	5,44613
	3 <sup>b</sup>	5,7092	4,44861
	4 <sup>c</sup>	9,1392	5,40762
	5 <sup>c</sup>	11,7658	3,65879
	Toplam	6,4558	5,58339

\*Farklı üst yazı harfler gruplar arası anlamlı farklılığı göstermektedir ( $p<0,05$ ).



**Şekil 4. 2.** Grupların T alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği.

K1 mesafesi için 20, 50 ve 200 µm derinliklerdeki madde kaybının tedavi grupları için sıralaması  $G5>G4>G3>G2>G1$  şeklinde olurken 100 µm derinlikteki sıralama ise  $G4>G5>G3>G2>G1$  şeklinde oldu ( $p<0,05$ ). Bu sıralamalarda 1. ve 2. gruplar arasında ve 4. ve 5. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.3., Şekil 4.3.)

K2 mesafesi için 20, 100 ve 200 µm derinliklerdeki madde kaybının tedavi grupları için sıralaması  $G4>G5>G3>G2>G1$  şeklinde olurken ( $p<0,05$ ), 50 µm derinlikteki sıralama ise  $G5>G4>G3>G2>G1$  şeklinde oldu ( $p<0,05$ ). Bu sıralamalarda 1. ve 2. gruplar arasında ve 4. ve 5. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.4., Şekil 4.4.)

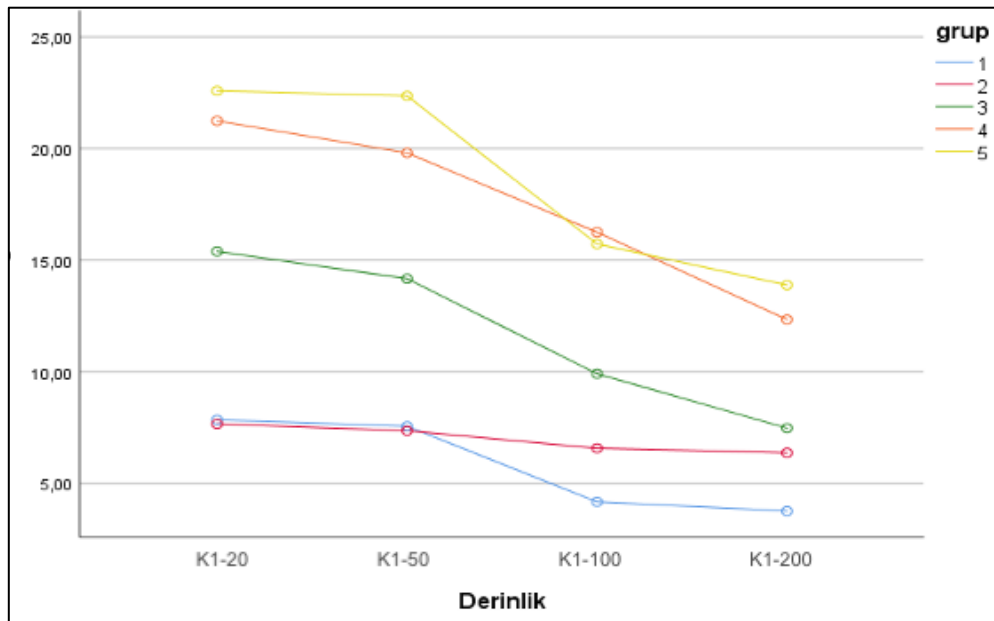
K3 mesafesi için her derinlikte sıralama  $G4, G5>G3, G2, G1$  şeklindeyken ( $p<0,05$ ), 1., 2. ve 3. Gruplar arasında ve 4. ve 5. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.5., Şekil 4.5.)

Bütün tedavi grupları ve uygulama mesafelerindeki yüzey altı mikrosertlik kaybının ortalaması ele alınarak derinlikler karşılaştırıldığında, mikrosertlik kaybı değerlerinin sıralaması  $20>50>100>200$  µm şeklinde bulundu ( $p<0,05$ ). Buna göre derinlik arttıkça sertlik kaybının azaldığı gözlemlendi.

**Tablo 4. 3.** Grupların K1 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.

Derinlik	Grup	Ortalama	SS
K1-20	1 <sup>a</sup>	7,8475	5,47710
	2 <sup>a</sup>	7,6667	5,37169
	3 <sup>b</sup>	15,3992	5,12106
	4 <sup>c</sup>	21,2450	4,65363
	5 <sup>c</sup>	22,5942	9,24758
	Toplam	14,9505	8,76804
K1-50	1 <sup>a</sup>	7,5633	3,59209
	2 <sup>a</sup>	7,3617	7,65508
	3 <sup>b</sup>	14,1758	5,42662
	4 <sup>c</sup>	19,8117	7,02837
	5 <sup>c</sup>	22,3650	7,15315
	Toplam	14,2555	8,71790
K1-100	1 <sup>a</sup>	4,1750	4,16991
	2 <sup>a</sup>	6,5758	5,23468
	3 <sup>b</sup>	9,9150	5,39669
	4 <sup>c</sup>	16,2567	5,71115
	5 <sup>c</sup>	15,7308	6,32643
	Toplam	10,5307	7,13908
K1-200	1 <sup>a</sup>	3,7608	3,21322
	2 <sup>a</sup>	6,3717	3,87559
	3 <sup>a</sup>	7,4792	4,31742
	4 <sup>b</sup>	12,3442	4,60425
	5 <sup>b</sup>	13,8892	4,25291
	Toplam	8,7690	5,48321

\*Farklı üst yazı harfler gruplar arası anlamlı farklılığı göstermektedir ( $p < 0,05$ ).

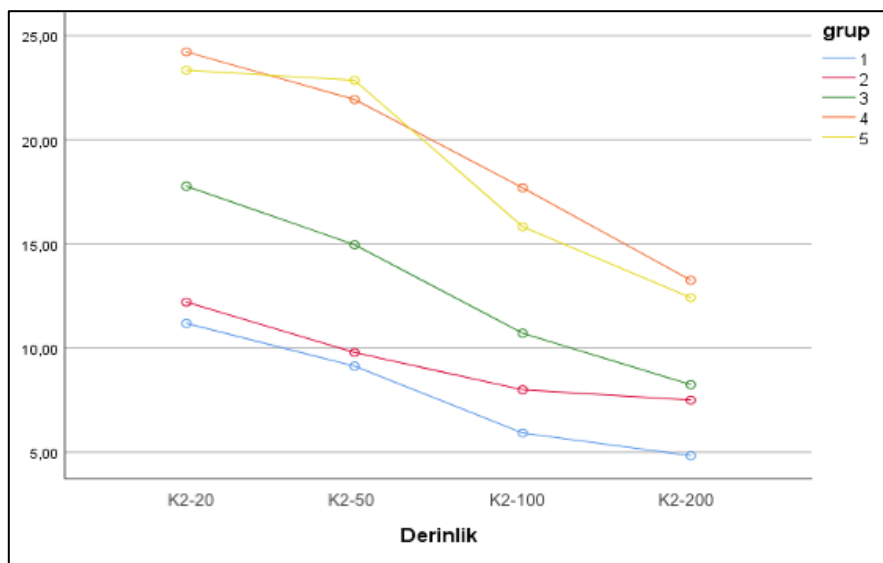


**Şekil 4. 3.** Grupların K1 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği.

**Tablo 4. 4.** Grupların K2 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.

Derinlik	Grup	Ortalama	SS
K2-20	1 <sup>a</sup>	11,1883	5,24648
	2 <sup>a</sup>	12,2083	5,81127
	3 <sup>b</sup>	17,7758	5,02917
	4 <sup>c</sup>	24,2258	5,32357
	5 <sup>c</sup>	23,3492	9,79345
	Toplam	17,7495	8,31977
K2-50	1 <sup>a</sup>	9,1367	4,32904
	2 <sup>a</sup>	9,7925	6,63057
	3 <sup>b</sup>	14,9658	4,43590
	4 <sup>c</sup>	21,9417	6,91123
	5 <sup>c</sup>	22,8617	6,57126
	Toplam	15,7397	8,16325
K2-100	1 <sup>a</sup>	5,9258	3,93606
	2 <sup>a</sup>	7,9992	3,96414
	3 <sup>b</sup>	10,7150	4,43661
	4 <sup>c</sup>	17,6983	4,64948
	5 <sup>c</sup>	15,8292	6,39038
	Toplam	11,6335	6,45582
K2-200	1 <sup>a</sup>	4,8375	3,03702
	2 <sup>a</sup>	7,5033	4,61134
	3 <sup>a</sup>	8,2475	4,05352
	4 <sup>b</sup>	13,2592	4,85330
	5 <sup>b</sup>	12,4267	4,26736
	Toplam	9,2548	5,16148

\*Farklı üst yazı harfler gruplar arası anlamlı farklılığı göstermektedir ( $p < 0,05$ ).

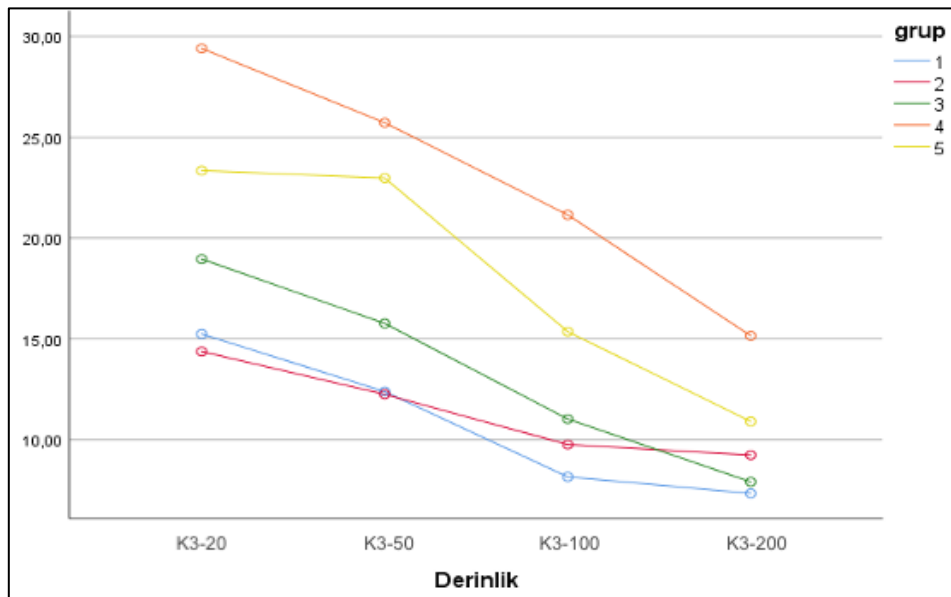


**Şekil 4. 4.** Grupların K2 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği.

**Tablo 4. 5.** Grupların K3 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin derinliklerdeki ortalama ve ss değerleri.

Derinlik	Grup	Ortalama	SS
K3-20	1 <sup>a</sup>	15,2383	6,35081
	2 <sup>a</sup>	14,3700	4,69407
	3 <sup>a</sup>	18,9550	5,14749
	4 <sup>b</sup>	29,4067	5,47340
	5 <sup>b</sup>	23,3433	8,15428
	Toplam	20,2627	8,12594
K3-50	1 <sup>a</sup>	12,3800	5,96426
	2 <sup>a</sup>	12,2467	7,84844
	3 <sup>a</sup>	15,7625	3,67709
	4 <sup>b</sup>	25,7200	5,28954
	5 <sup>b</sup>	22,9758	6,89524
	Toplam	17,8170	8,12502
K3-100	1 <sup>a</sup>	8,1492	4,81126
	2 <sup>a</sup>	9,7542	5,09552
	3 <sup>a</sup>	11,0200	6,00462
	4 <sup>b</sup>	21,1467	5,29544
	5 <sup>b</sup>	15,3550	6,60504
	Toplam	13,0850	7,18234
K3-200	1 <sup>a</sup>	7,3308	4,23094
	2 <sup>a</sup>	9,2308	4,36150
	3 <sup>a</sup>	7,9000	3,68252
	4 <sup>b</sup>	15,1500	7,43062
	5 <sup>a,b</sup>	10,8967	4,22311
	Toplam	10,1017	5,57184

\*Farklı üst yazı harfler gruplar arası anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05).



**Şekil 4. 5.** Grupların K3 alanındaki yüzey altı mikrosertlik kaybı yüzdesinin grafiği.

## 5. TARTIŞMA

Koruyucu diş hekimliğindeki gelişmelerle birlikte çürük prevelansının azaltılması ve dişlerin doğal yapısının korunmasına yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Birçok gelişmiş ülkede çürük oranı giderek azalsa da, koruyucu uygulamalar ve noninvaziv tekniklerin etkili olarak kullanılmadığı bölgelerde diş çürüğü hala önemli bir sağlık sorunu olmaktadır (1).

Diş çürüğü; ağız ortamındaki demineralizasyon remineralizasyon fazlarının dengesinin bozularak, demineralizasyonun artması sonucu oluşan enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (40). Demineralizasyon; ağız ortamında pH değerinin düşmesi ile başlayıp, diş sert dokularını oluşturan minerallerin çözünmesi ve madde kaybı ile sonuçlanan bir durumdur. Diş sert dokularındaki bu kaybın devam etmesi durumunda, beyaz nokta lezyonları olarak da bilinen başlangıç çürük lezyonları oluşmaktadır (40, 117).

Erken dönemde çürük oluşumunu tanımlamak için başlangıç çürük lezyonu, erken mine çürüğü, beyaz nokta lezyonu, demineralizasyon, başlangıç çürüğü ve kavitasyon oluşmamış çürük lezyonu gibi terimler kullanılmaktadır (198, 199). Kavitasyon oluşmamış başlangıç çürük lezyonlarında mine yüzeyinin iyon geçişine izin vermesi sayesinde tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonları lezyon yüzeyine çökelerek başlangıç lezyonlarının remineralizasyonunu sağlayabilmektedir (95, 200). Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu ile diş sert doku kaybının önlenmesi, koruyucu diş hekimliğinde üzerinde durulan ve sürekli gelişme gösteren önemli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu *in vitro* çalışmada da, günümüzde sıklıkla tercih edilen ve etkinliği kanıtlanmış materyallerle, yeni geliştirilmiş farklı içeriklerdeki remineralizasyon materyallerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Florür, remineralizasyon sürecinde ana bileşen olarak kabul edilen, ancak remineralizasyonu destekleme kabiliyeti, kalsiyum ve fosfat iyonlarının mevcudiyeti ile sınırlı olan bir ajandır (3, 4). Son zamanlarda, dental markete bir dizi yeni kalsiyum



fosfat bazlı uygulama sistemi getirilmiş ve bu ürünlerin kavitsiyonsuz çürük lezyonlarının remineralizasyonuna katkıda bulunduğu iddia edilmiştir (201).

Ağız ortamına sınırlı florür sağlayan NaF solüsyonu yerine kullanılabilen iki bileşenli bir solüsyonun (1: sodyum florür+ fosfat; 2: kalsiyum klorür+ sitrik asit), mine ve dentin üzerinde, daha düşük bir florür dozunda daha yüksek florür çökmesi sağladığı bildirilmiştir. Bu iki bileşenli solüsyon, enine mikroradyografi analizine göre, kaybedilen mineralleri geri kazandırıp lezyon derinliğini azaltırken, NaF solüsyonu sadece mineral kaybını azaltmıştır (155, 202).

Yeni solüsyon arayışı sonucunda, çözelti içinde çökme olmadan bir arada bulunabilen belirli bir florür, kalsiyum ve fosforik asit oranı bulunmuş (6: 10: 1) ve bu solüsyon FCP COMPLEX olarak adlandırılmıştır. Bu iki bileşenli solüsyonun, bir *in vitro* pH siklus modelinde insan mine lezyonlarının remineralizasyonunda NaF solüsyonundan önemli ölçüde daha etkili olduğu bulunmuştur (138). Bu bilgilere dayanarak, literatürde hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunan FCP COMPLEX solüsyonu, remineralizasyon açısından değerlendirilmek amacıyla çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çok sayıda çalışma florür verniklerin çürük insidansı ve prevalansını azaltma etkinliğini onaylamış, ek olarak kullanım kolaylığı ve en önemlisi herhangi bir yan etkisinin olmaması gibi avantajlarını vurgulamıştır (140, 203). Bu sebeple çalışmamızda, etkinliği kanıtlanmış bir remineralizasyon ajanı olarak Fluor Protector vernik tercih edilmiştir.

Başlangıç çürük lezyonlarıyla mücadele edebilmek adına demineralizasyonun önlenmesi ya da remineralizasyonun artırılması gerekmektedir. Bunların sağlanması ise karyojenik mikroorganizmaları azaltarak asit oluşumunu önlemek ve oral hijyenin geliştirilmesi ile bakteri plağının yok edilmesine bağlıdır (204). Oral hijyenin en önemli aşaması ise dişlerin fırçalanmasıdır. Bu sebeple günlük ağız bakımı için, florür içerikli diş macunlarının kullanımı oldukça önemlidir (205).

Yapılan çalışmalarda; florüre ek olarak, nano hidroksiapatit, kalsiyum sodyum fosfosilikat (biyoaktif cam) ve arjinin bikarbonat içeren diş macunlarının, minede demineralizasyonu önleme etkinliği gösterilmiştir (206, 207).

Dental kullanım için geliştirilen biyoaktif cam, başlangıç çürük lezyonlarını remineralize etmek için kullanılmaktadır. Bu materyal, tükürük veya herhangi bir fizyolojik sıvı ile temas ettirildiğinde apatit oluşumunu indüklemeye konusunda umut vermiştir. Bu apatitler, cam yapının kimyasal bileşimine florür katılmışsa, hidroksiapatit veya florapatit oluşturmaktadır (208). Florür içeren camlar “akıllı” özelliklere sahiptir ve düşük pH'lı ortamlarda remineralizasyon aktivitesi artmaktadır (179). Sonuç olarak, mine demineralizasyonunu tedavi etmek için diş macunu, profilaktik jeller gibi materyallere çeşitli şekillerde eklenmiştir. Bununla birlikte, biyoaktif camların remineralizasyonun indüklenmesindeki etkinliği ile ilgili sınırlı araştırma bulunmaktadır (177).

Burwell ve ark. (175)'nin yayınladığı bir çalışmaya göre florür ve biyoaktif cam kombinasyonu başlangıç çürük lezyonlarında remineralizasyon oranını arttırmaktadır. Bunun nedeni ise, florürün remineralizasyonda etkin olabilmesi için bir kalsiyum kaynağı gerekmesidir. Kalsiyum kaynağı olarak biyoaktif camın kullanılması sonucunda terapötik etkinin ve remineralizasyon oranının arttığı görülmüştür.

Son zamanlarda tanıtılan florür ve biyoaktif cam içeren yeni bir diş macunu olan BioMin F'nin; kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarının sürekli salımını sağlayarak remineralizasyonu arttırdığı öne sürülmüştür (209). Fakat literatürde florür ve biyoaktif cam içerikli diş macunlarının remineralizasyon potansiyelini analiz eden çok fazla çalışma bulunmamaktadır (210). Bu nedenle çalışmamızda, yeni geliştirilen biyoaktif cam içerikli, yavaş ve devamlı florür salımıyla remineralizasyon sağladığı iddia edilen ve hakkında yeterli araştırılma yapılmamış olan BioMin F diş macunu kullanılmıştır.

Remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışmada, etkinliği yıllardır kanıtlanmış olan florürlü diş macunları kontrol grubu olarak kullanılmıştır (10, 97). Bu çalışmada da standart florürlü diş macunu olan Colgate Üçlü

Etki (1450 ppm), biyoaktif cam içeren diş macunu için kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Diş dokularına uygulanan remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin araştırıldığı *in vivo*, *in situ* ve *in vitro* koşullarda yapılan çalışmalar bulunmaktadır (211-213). *In vivo* ve *in situ* çalışmalarda materyallerin etkinlikleri gerçeğe en yakın şekilde görülebilmesine rağmen, bu çalışmaların hasta uyumu, etik problemler gibi dezavantajları bulunmaktadır (214). Ayrıca oral ortamdaki mekanik, termal ve kimyasal streslerin uzaklaştırılması *in vivo* ve *in situ* çalışmalarda mümkün olmamaktadır ve bu nedenle bireysel değişkenler kontrol edilememektedir. *In vitro* çalışmalarda ise standardizasyon ve tek bir değişkenin etkisinin dahi hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi söz konusudur (215). Remineralizasyonla ilgili yapılan çalışmalar genellikle *in vitro* koşullarda gerçekleştirilmektedir (156, 166).

Bir deneyin planlanma aşamasında örneklem büyüklüğünün doğruluğu, kaynakların ve emeklerin boşa harcanmasını önlemektedir. Örneklem büyüklüğünü belirlemeye Güç (Power) analizi adı verilmektedir (216). Alfa değerinin 0,05, çalışma gücünün %95 olarak alındığı güç analizi sonuçlarına göre, çalışma protokolümüz, her grupta 12 örnek olacak şekilde belirlenmiştir.

*In vitro* çalışmalarda başlangıç mine lezyonlarının tedavisi araştırılırken çekilmiş insan ve hayvan dişleri kullanılabilir (217, 218). Hayvan dişleri arasında ise genellikle sığır dişleri tercih edilmektedir. Sığır dişleri boyutundan dolayı kullanım kolaylığı sağlarken, mineral içeriğindeki farklılık nedeniyle insan dişlerine kıyasla daha poröz yapıda olup, uzun süreli demineralizasyon-remineralizasyon döngüsünde yapısı bozularak sonuçları etkileyebilmektedir (214, 219). Fakat oluşan yapay çürük lezyonları insan dişindeki çürüğe benzer mineral dağılımı ve içeriğine sahiptir. Bu nedenle, sığır dişi, karyolojik araştırmalarda insan dişine alternatif olarak kullanılabilir (220).

Sığır minesini, yüzey mikrosertliği gibi basit ve anlaşılır yöntemler açısından avantajlara sahiptir ve koruyucu tedavilere verdiği yanıt daha az çeşitlilik göstermektedir. Ek olarak, insan minesini elde edilmesi gittikçe zorlaşan ve sığır minesini ile karşılaştırıldığında oldukça değişken bileşime sahip olan bir yapıdadır (220). İnsan

ve sığır dişlerinin yüzey altı çürük lezyonu oluşumunda benzer özellikler gösterdiği söylene de, sığır/insan kalıcı dişleri için, mineral kaybı ile ölçülen lezyon ilerlemesinin 2/1 ve lezyon derinliğinin 1.7/1 oranında olduğu belirtilmiştir (221). Turssi ve ark. (222)'nin çalışmasına göre ise, sığır dişi ve insan dişi minesinin demineralizasyon öncesi ve sonrasında ölçülen mikrosertlik değerleri birbiriyle benzemektedir.

Çekilmiş dişlerin deney süresine kadar uygun şartlarda saklanabilmesi için farklı solüsyonlar kullanılmaktadır. Bu solüsyonlardan bazıları serum ve distile sudur, ancak bakteri üremesini önlemek için timol, etanol, formol, sodyum hipoklorit ve glutraldehit gibi ajanların eklenmesi önerilmektedir (223). Fakat kimyasal madde kullanımı diş yapısını değiştirebilmektedir. Moura ve ark. (224)'nin yaptığı bir çalışmada, formol ve timol solüsyonlarının mineye etkisi değerlendirilmiş ve formolün dişleri çürüğe karşı güçlendirdiği, timolün ise herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada ise dişler deney süresine kadar %0,1'lik timol solüsyonunda saklanmıştır (225).

Mine örnekleri, birçok çalışmada olduğu şekilde, su soğutması altında hassas kesim cihazı ile uygun boyutlarda elde edilmiştir (213, 226).

*In vitro* çalışmalardaki kullanılan değerlendirme yöntemlerine göre genellikle dişler üzerinde yüzey aşındırma ve düzleştirme işlemleri yapılmaktadır (227, 228). Mikrosertlik ölçümlerinin düz bir yüzeyde yapılması gerektiğinden (229), örnekler akrilik bloklar içerisine yere paralel olarak gömülerek yüzey düzenleme işlemine tabi tutulmuştur. Çalışmamızda, diğer araştırmalarda olduğu gibi (191, 192), aşındırma işlemi için sırasıyla 320, 600 ve 1200 gritlik alüminyum oksitli zımpara kağıtları kullanılarak yüzey polisajı yapılmıştır. Literatürde, değişen içeriklerde zımpara kağıdı kullanarak bu işlemi yapan araştırmacılara rastlanırken (230, 231), bu uygulama sonrasında doğal mine yüzeyindeki değişim nedeniyle çalışmanın sonucunda değişikliğe sebep olabileceği için herhangi bir işlem uygulamayan çalışmalar da bulunmaktadır.

*In vitro* çalışmalarda başlangıç mine lezyonu oluşturulurken veya deney materyali uygulanırken istenilen alan dışındaki bölgeler aside dirençli bir cila ile

kaplanmaktadır (232, 233). Çalışmamızda, polisajlanan örneklerin başlangıç mikrosertlikleri ölçülüp kaydedildikten sonra, asitten etkilenmeyen bir cila kullanılarak bukkal yüzeydeki tedavi alanı ve buna komşu alan dışındaki bölge kapatılmıştır. Sonrasında örnekler Elkassas ve ark. (201)'nin çalışmasında olduğu gibi akrilik bloklara gömülü şekilde demineralizasyon işlemine tabi tutulmuştur.

Mikroorganizmalar, kimyasal solüsyonlar ve *in situ* yöntemlerle oluşturulan demineralizasyonun, doğal çürük lezyonları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; kimyasal yöntemle oluşan lezyonların en dış tabakasının hipermineralize, alt yüzeylerin ise demineralize olduğu ve doğal çürük lezyonlarına histolojik olarak benzediği görülmüştür. Yüzey altı mikrosertlik ölçümleri sonucunda da, doğal lezyonlara en benzer sonuçlar kimyasal yöntemlerle elde edilmiştir (234).

pH siklus modeli, kısa süre alması ve oluşturulan demineralizasyonun orjinal mine başlangıç çürüklerinin histolojik yapısına benzemesi sebebiyle bilimsel çalışmalarda tercih edilmektedir (84, 235).

Ağız ortamını taklit eden *in vitro* çalışmalarda; demineralizasyonun net olarak gerçekleşmesi için solüsyonun pH değerinin 4,1-5 arasında olması, tükürüğü simüle etmesi için ise remineralizasyon solüsyonunun pH değerinin 6,8-7,0 arasında olması gerekmektedir (236). Bu nedenle çalışmamızda pH'si 4,7 olan demineralizasyon solüsyonu ve pH'si 7 olan remineralizasyon solüsyonu kullanılarak pH siklusu uygulanmıştır.

Başlangıç mine lezyonlarının derinliği ortalama 150-200 µm'dir. Bu doğal lezyonları simüle etmek için yapılan çalışma sonucu 4,5-5 pH'da demineralizasyon sonucunda mine yüzeylerinde oluşan lezyonların da yaklaşık olarak 150 µm derinliğinde olduğu gösterilmiştir (237).

Remineralize edici ajanların mine üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda farklı uygulamalar yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda mine yüzeyine önce koruyucu ajanlar uygulanıp sonra pH siklusuna tabi tutulurken (238, 239), bazılarında ise başlangıç çürüğü oluşturulduktan yani pH siklusu ile demineralizasyon gerçekleştirildikten sonra remineralize edici materyaller uygulanmış bunların

etkinlikleri değerlendirilmiştir (240-242). Bizim çalışmamızda da demineralize edilmiş mine örneklerine uygulanan ajanların etkinlikleri değerlendirilmiştir.

Remineralizasyon ajanlarının kullanımıyla ilgili olarak; macun formundaki ajanların günde 2 kez, jel ve vernik formundaki ajanların ise günde 1 kez kullanımının önerildiği çalışma bulunmaktadır (243). Farklı uygulama modlarına sahip materyallerin birlikte kullanıldığı çalışmalarda krem ve macun formundaki ajanlar günlük olarak (günde 2 defa) uygulanırken; vernik, jel, solüsyon formundaki ajanlar ise haftalık, tek seferlik veya günlük olarak kullanılabilir (201, 244). Bizim çalışmamızda ise, diş macunları günde 2 defa uygulanırken, solüsyon haftalık olarak ve vernik ise tek seferlik uygulanmıştır.

Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyon sürecini araştıran *in vitro* ve *in vivo* birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar içerisinde lezyonun iyileşmesi için remineralizasyon ajanlarının uygulanma süresiyle ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Bununla ilgili yapılan literatür taramaları sonucunda 2 hafta, 3 hafta, 1 ay, 2 ay, 3 ay ve 12 ay tedavi süreci içeren çalışmalar bulunmuştur (245-249). Çalışmamızda remineralizasyon ajanları 1 ay süreyle uygulanmıştır.

Araştırmacılar çürük oluşumu sırasında minenin mineral içeriğindeki değişiklikleri ölçmek için önemli sayıda analitik teknik kullanmışlardır (187). Başlangıç çürük lezyonlarının derinliğinin ve/veya mineral kaybının kantitatif olarak hesaplandığı çeşitli değerlendirme yöntemleri şunlardır; lazer floresans, polarize ışık mikroskobu, profilometre, taramalı elektron mikroskobu (SEM), transvers mikroradyografi (TMR) ve mikrosertlik testleridir (207, 250). Araştırmacılar TMR'nin yüzey altı mineral dağılımlarını ve değişikliklerini ölçebilme yeteneği nedeniyle 'altın standart' olduğu konusunda hemfikir olmaktadır (251). Ancak zorlu örnek hazırlama aşaması ve bir X-ışını kaynağı gereksinimi, TMR'nin mutlaka ilk seçenek olmadığını ve mikrosertlik testi gibi farklı tekniklerin kullanılabilceğini göstermektedir (187).

Önceki çalışmalar, mine mikrosertlik değerlerinin mineral içeriği ile doğrusal bir korelasyonu olmadığını göstermiştir (252, 253). Bu sınırlamaya rağmen, sertlik değerlendirmesi, mineral özellikleri değerlendirmesi ile elde edilemeyen mekanik özellikler ve yapısal bütünlük gibi ek bilgiler sağlama avantajına sahiptir (252).

Dental dokuların biyomekanik özellikleri çoğunlukla mikrosertlik ölçümleri ile belirlenmektedir (85, 181). *In vitro* ortamda mikrosertlik testleri yüzey veya yüzey altı mikrosertlik ölçümleriyle uygulanmaktadır. Mikrosertlik testleri, remineralize edici ajanların etkinliğinin ve diş dokusunda meydana gelen mineral değişiminin değerlendirilmesi için sıklıkla uygulanmaktadır (254-258). Restoratif materyallerin dental yapıya etkisinin araştırıldığı çalışmalarda yüzey mikrosertliği testi yapılırken; koruyucu materyallerin etkinliği ise yüzey altı mikrosertliği ölçümüyle değerlendirilmektedir (259-262).

Dental mine yüzeyi, en dıştaki iyon değişiminden ötürü, genellikle yüzey altından daha fazla asit saldırısına karşı korunmaktadır. Bu nedenle, bu durumda, minenin prognozunu belirlemek amacıyla yüzey altı mikrosertliği değerlendirilmesi önemlidir (263). Davidson ve ark. (264) yüzey altı mikrosertliğinin lokal kalsiyum içeriğinin doğrusal bir göstergesi olduğunu belirtmiştir. Aynı tekniği kullanan bir diğer çalışmada, %5'in altında bir standart sapmadan anlaşıldığı üzere yüzey altı mikrosertlik ölçümünün güvenilirliğini gösterilmiştir (265). TMR ve yüzey altı mikrosertliği değerlendiren çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş ve iki tekniğin de mineral profilini göstermede kullanılabileceği bildirilmiştir (255).

Florür içerikli materyallerin mine yüzeyine etkisini araştıran çalışmalarda, uygulama öncesi/sonrası yüzey mikrosertliği testine ek olarak mineral değişiminin anlaşılabilmesi için yüzey altı mikrosertlik testi ile değerlendirme yapılmaktadır (266, 267). Bizim çalışmamızda da, materyallerin remineralizasyon etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yüzey ve yüzey altı mikrosertlik analizleri kombine olarak kullanılmıştır.

Çürük ilerlemesinde yüzey tabakasının önemi düşünüldüğünde, bu bölgedeki değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir ve yüzey mikrosertliği ölçümü bu amaç için uygun bir tekniktir (268). Zero (73)'ya göre yüzey mikrosertliği ölçümü, oldukça hassas ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Yüzey mikrosertliği kullanarak mine-dentin demineralizasyonunun veya mine remineralizasyonunun erken aşamalarını incelemek mümkündür (269). Ayrıca bu teknik, aynı örnekte işlem den önce ve sonra sertlik ölçümüne izin vererek deney hatasını azaltmaktadır (270). Ek olarak, White (271)

yüzey mikrosertliği ile ölçülen erken çürük lezyonlarının remineralizasyonu ile mikroradyografi arasında yüksek bir korelasyon bulmuştur. Bu nedenle, yüzey mikrosertliği ölçümü ve yüzeyden çok yakın bir mesafede yüzey altı mikro sertlik ölçümü ile erken mine çürük lezyonu değerlendirilmesi önerilmektedir (268).

Demineralizasyon ve remineralizasyon diş çürüklerinin başlaması, ilerlemesi ve yeniden mineralize olmasında dinamik süreçlerdir. Çürük sürecinin belirtileri, dişin apatit kristallerindeki ilk moleküler değişikliklerden, görünür beyaz nokta lezyonuna, dentin tutulumu ve kaviteye kadar bir sürekliliği kapsamaktadır. Bu nedenle, demineralizasyon-remineralizasyon dengesinin sağlanması diş çürüğünün önlenmesinde oldukça önemlidir. Modern diş hekimliğinin amacı, hastalığın ilerlemesini önlemek ve böylece dişin estetik ve fonksiyonunu geliştirmek, remineralizasyon yoluyla kavitesiz çürük lezyonlarını invaziv olmayan bir şekilde yönetmektir (16, 272).

Florürlü diş macunlarının çürüğü önlemedeki etkinliği birkaç sistematik derlemede gösterilmiştir (273, 274). Marinho ve ark. (275), florürlü diş macunu kullanarak kalıcı dişlerdeki çürük artışında %24'lük bir azalma bildirmiş ve florürlü diş macunlarının çürükleri önlemede etkili olduğuna dair açık kanıtlar olduğu sonucuna varmışlardır. Birçok ülkede, florür içeren diş macunları, tüm diş macunu satışlarının %95'inden fazlasını oluşturmaktadır. "Standart" diş macununun florür konsantrasyonunun 1000 ila 1500 ppm arasında olduğu genel olarak kabul edilmektedir ve bu DSÖ tarafından önerilen bir standarttır (276).

Cochrane Ağız Sağlığı Grubu, klinik çalışmaları gözden geçirmiş ve 1000 ppm'den daha düşük florür içeren diş macunlarının çürük sürecine karşı yeterli koruma sağlamadığını ileri sürmüştür (277). 1000 ppm'den daha az florür içeren diş macunlarındaki etkinliği artırmak amacıyla, florür ve diğer remineralize edici ajanların kombinasyonları kullanılmaktadır ki; bunlar, kalsiyum, fosfat, stronsiyum vb. klinik olarak kabul edilebilir etkinliğe sahip ajanlardır (278, 279).

Bununla birlikte, birden fazla remineralize edici madde içeren bir diş macunu, florür biyoyararlanımından ödün vermemeli ve klinik olarak kanıtlanmış güvenli ve



etkili standart florürlü diş macunlarına göre diş çürüklerine karşı benzer koruma sağlamalıdır (189).

Bir diş macununun etkili düzeyde antikaryojenik fonksiyona sahip olması, sadece yüksek florür konsantrasyonuna bağlı değil, aynı zamanda remineralizasyonun olması için gerekli çözümlü florürü de sağlaması ile ilişkilidir (280). Biyoaktif camda florür bulunması, diş hekimliği uygulamaları için özellikle arzu edilen uzun süreli salım sağlamaktadır (281). BioMin F diş macunundan sürekli bir florür salınması, hidroksiapatit yerine fluoroapatit oluşumu ile sonuçlanmaktadır (floro-kalsiyum fosfosilikat içeren bileşimi nedeniyle) (280).

Çalışmamızda, demineralize mine örnekleri üzerine uygulanan 4 materyalin remineralizasyon potansiyelleri yüzey mikrosertliği testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçların göre; tedavi alanı ve komşu alandaki mesafelerden oluşan alt gruplara bakılmaksızın yapılan genel değerlendirmede, yüzey mikrosertliğini en fazla artıran materyal BioMin F olurken, bunu sırasıyla FCP COMPLEX, Colgate ve Fluor Protector izlemiştir.

Bir sistematik derlemede (177); biyoaktif cam içerikli materyallerin, kontrol koşullarına ve diğer topikal remineralizasyon tedavilerine kıyasla, uygulama şekline bakılmaksızın, mine remineralizasyonunun indüklenmesinde potansiyel etkinliğini gösterilmiştir. Özellikle, minenin mekanik özelliklerinin (mikrosertlik) geliştiği ve mine yüzeyinde koruyucu tabaka görevi üstlenen mineral çökelmelerinin oluştuğu gözlenmiştir (5, 6). Bu koruyucu tabaka kalsiyum ve fosfat içeriği bakımından zengindir ve doğal mine hidroksiapatitlerle aynı kristal dizilimine sahiptir (282). Ayrıca, yeni oluşan koruyucu tabakanın fosfat içeriği demineralize mine ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (5, 6).

Bu konuda yapılan çalışmalarda, formülasyondan veya uygulama şeklinden bağımsız olarak biyoaktif camların, mine remineralizasyonunda florür ve CPP-ACP gibi diğer topikal ajanlara kıyasla daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, Vickers sertlik test cihazı, Knoop sertlik test cihazı ve Berkovich sertlik test cihazı gibi farklı sertlik test makineleri kullanılarak bir dizi teste dayanmaktadır. Ek olarak, EDX

element analizi, XRD analizi ve Raman-spektroskopisi ile kalsiyum ve fosfat içeriği bakımından zengin koruyucu bir katmanın rutin oluşumu tespit edilmiştir (5, 282).

Deminerale insan dişleri üzerinde eşit ppm miktarında florür içeren iki macundan birinde ek olarak biyoaktif cam partikülleri eklenmiş ve remineralizasyon etkileri incelenmiştir. Sonuçlar konfokal lazer tarama mikroskobu ile değerlendirilmiş ve biyoaktif cam içerikli macunun daha iyi remineralizasyon etkisi gösterdiği bulunmuştur (283).

Gjorgievska ve ark. (284) yaptığı bir çalışmada; hidroksiapatit, biyoaktif cam ve %8 stronsiyum asetat ve 1040 ppm NaF içeren diş macunlarının deminerale mine üzerindeki remineralizasyon etkisi değerlendirilmiştir. Deminerale dişlere hidroksiapatit veya biyoaktif cam içeren diş macunları uygulaması, hasarlı dokunun onarılması ile sonuçlanmış ve mine yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluştuğu gözlenmiştir. Hidroksiapatit içeren diş macunu, mine tabakasının kalsiyum ve fosfat içeriğinde bir artışa yol açarken, biyoaktif cam içeren diş macunu, bu iyonlara ek olarak florür, magnezyum, alüminyum, silisyum, klor, bakır ve çinko iyonlarında da artış sağlamıştır. Bunların aksine, %8 stronsiyum asetat ve 1040 ppm florür içeren diş macununun, gözlemlenebilir herhangi bir remineralizasyona yol açmadığı belirtilmiştir.

2018 yılında yapılan bir çalışmada, deminerale mine üzerine uygulanan 1450 ppm florür içerikli diş macunu ve BioMin F diş macununu mikrosertlik yönünden değerlendirilmiş ve BioMin F daha başarılı bulunmuştur (209). Sonuçlar aynı zamanda mine remineralizasyonu açısından da BioMinF diş macununun daha iyi performans gösterdiğini belirtmektedir. BioMin F'nin üstün remineralizasyon potansiyeli, bileşiminde biyoaktif cama ek olarak florür varlığına ve florürden maksimum faydayı elde etmek için yavaşça ve uzun süreli salınımına atfedilmiştir (131).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da biyoaktif cam ve florür içeriğine sahip -BioMin F- diş macunu ve 1450 ppm florür içerikli diş macunu -Colgate Üçlü Etki-yüzey mikrosertliği yönünden değerlendirildiğinde BioMin F daha başarılı bulunmuştur.

BioMin F'nin daha iyi remineralizasyon potansiyeli, standart bir florürlü diş macununa göre bileşimindeki farka bağlanabilir. Geleneksel olarak biyoaktif camlar, kalsiyum sodyum fosfosilikattan oluşmakta ve florür içermemektedir (285). Diş macunlarında florür bulunması, literatürde gösterildiği gibi, gelişmiş remineralizasyonu sağlamak ve çürüklerin önlenmesine yardımcı olmaktadır (286).

2019'da yapılan bir çalışmada, aktif bileşen olarak farklı biyoaktif camlara (Novamin ve BioMin F) sahip iki ticari diş macununda bulunan toplam florür ve toplam çözünür florür konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Materyallerin mineyi remineralize etme potansiyeli de mikrosertlik testi ile değerlendirilmiştir. Her ikisinde de Biomin F diş macunu daha başarılı bulunmuştur (210).

Literatürde biyoaktif cam içerikli diş macunlarının remineralizasyon potansiyelini analiz eden çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar, biyoaktif camın diş yapısını remineralize edebildiğini ve bileşiminde florür varsa, floroapatit oluşumunu arttırdığını göstermektedir (210).

Demineralizasyonun aksine remineralizasyon sırasındaki difüzyon; hidrojen iyon geçişi ile değil, kalsiyum ve fosfat iyonlarının tükürük ve plaktan lezyon gövdesine doğru geçişiyle olmaktadır. Bu pozitif transportun gerçekleşmesi için de tükürük ve plaktaki kalsiyum ve fosfat iyon doygunluğu sağlanmalıdır (60, 287).

Florür, kalsiyum ve fosforik asidin tek bir çözelti içinde birleştirilmesiyle oluşan iki bileşenli FCP COMPLEX solüsyonun insan mine lezyonlarının remineralizasyonunda NaF solüsyonundan önemli ölçüde daha etkili olduğu bulunmuştur (138).

Atomura ve ark. (7), FCP-COMPLEX solüsyonunun, çürükten etkilenmiş dentin üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve solüsyonun dentindeki florür birikimini önemli ölçüde arttırdığı, demineralizasyonu inhibe ettiği ve böylece daha güçlü bir diş yapısını sağladığı sonucuna ulaşmıştır.

Çalışmamızın sonucunda yüzey mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında; FCP COMPLEX solüsyonu, florürlü vernik ve standart florürlü diş macunu

uygulamasına göre daha başarılı bulunurken, biyoaktif cam ve florür içeren diş macunu uygulamasından daha az etkili bulunmuştur. Bu durum “florürün farklı ajanlarla kombinasyonunun, remineralizasyonu arttırdığı” (288, 289) ifadesi ile açıklanabilmektedir.

Topikal florür uygulamasında dikkate alınması gereken faktörlerden biri ajanın pH'sidir. Asidik pH'nin mine üzerindeki florür ürünlerinin konsantrasyonunu arttırdığı bilinmektedir (290). Florür ajanlarının uygulama süresi ve pH değerinin, minenin demineralizasyona karşı direncine etkisini değerlendiren bir çalışmada; yüzey ve yüzey altı mikro sertlik ile değerlendirilen mine kaybının azaltılması konusunda, APF jelinin nötr jelden daha verimli olduğu gösterilirken uygulama süresi ise etkili bulunmamıştır (291). FCP COMPLEX solüsyonunun (pH=0,85) remineralizasyon konusundaki etkinliğinin bir sebebinin de bu olduğu düşünülebilir.

Çürüğü önleyen en etkili florür rejimi, topikal florürün günlük olarak diş macunu ve gargara şeklinde uygulanmasıyla sağlanmaktadır (10).

Elkassas ve ark.(201) yaptığı çalışmada farklı uygulama şekillerindeki florür ve kalsiyum-fosfat yapıları remineralizasyon ajanları araştırılmıştır. Uygulamalar, vernikler çalışma süresince 1 defa ve kremler 1 ay boyunca günde 2 defa olmak üzere demineralize örnekler üzerine yapılmıştır. En yüksek değerler vernik uygulamasından elde edilmiştir ve bu sonuç, düşük dozda yüksek frekans florür uygulamasının daha etkili olduğu bilgisiyle çelişmektedir.

1100 ppm ve 500 ppm diş macunu ve 22600 ppm florür içeren verniğin ayrı ayrı ve kombine uygulamalarının değerlendirildiği bir çalışmada diş macunları 10 gün boyunca günde 2 defa uygulanırken vernik uygulaması çalışma süresi boyunca 2 kez yapılmıştır. Sonuçta verniğin tek başına kullanımının herhangi bir etkisi bulunamamışken, diş macunlarının tek ve kombine kullanımı başarılı bulunmuştur (292).

Torres ve ark. (293)'nin yaptığı bir çalışmada, %0.05 NaF içeren solüsyon günlük olarak, %2 NaF jel haftalık olarak ve Icon tedavisi tek bir defa uygulanmış ve mine mikrosertliğine etkisi incelenmiştir. Rezin infiltrasyon en başarılı yöntem olarak

bulunurken bunu günlük düşük doz florür uygulaması takip etmiştir. Böylelikle günlük düşük doz florür uygulamasının haftalık yüksek doz uygulamadan başarılı olduğu gösterilmiştir.

Düşük konsantrasyonlu titanyum florür ( $TiF_4$ ) / NaF solüsyonunun günlük kullanımı ile, tek bir  $TiF_4$  veya NaF verniği uygulamasını ve ayrıca her iki florür uygulamasının kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışmada, ajanların demineralizasyonu engelleme özelliklerini değerlendirmiştir. Buna göre,  $TiF_4$ / NaF solüsyonu ve  $TiF_4$  verniğinin, ilk 10 gün boyunca diş kaybına karşı benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiş; bununla birlikte,  $TiF_4$  verniğinin 14. günde solüsyona kıyasla etkisini kaybettiği ve yeniden uygulama ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca günlük solüsyon uygulamasına ek olarak vernik uygulamasının ek bir fayda sağlamadığı görülmüştür (102).

Bu *in vitro* çalışmada, demineralize edilmiş mine yüzeyine çeşitli sürelerde uygulanan farklı topikal florür ajanlarının remineralizasyon etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda vernik çalışma süresi boyunca 1 defa uygulanırken, diş macunları 30 gün boyunca günde 2 defa ve solüsyon haftada 1 defa olacak şekilde toplamda 4 defa uygulanmıştır. Yüzey mikrosertliği değerlendirmesi sonucunda, en fazla artış BioMin F grubunda olurken bunu sırasıyla FCP COMPLEX, Colgate ve Fluor Protector izlemiştir. Böylece, önceki çalışmaların sonuçlarına benzer olarak, günlük uygulanan diş macunları ve haftalık uygulanan solüsyon rejiminin, vernik uygulamasıyla karşılaştırıldığında daha etkili bir remineralizasyon sağladığı görülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçları; “demineralize lezyon üzerine 1 kere florür vernik uygulanmasının dahi etkili olduğu” (294) savunulmasına karşı, “uygulama sıklığının uygulama dozundan daha önemli olduğunu” (295) doğrular niteliktedir.

Mine dış tabakası, derin bölgelere kıyasla demineralizasyona daha dirençlidir. Demineralizasyonun en fazla mine yüzeyinin 10-15  $\mu m$  altında meydana geldiği ve sonrasında da klinik olarak gözlenebilen beyaz nokta lezyonuyla devam ettiği bilinmektedir (296).

Beyaz nokta lezyonunun en önemli özelliği yüzey altı demineralizasyonunun (%40-70) üzerinde nispeten sağlam yüzey tabakasının varlığıdır. Başlangıç mine lezyonları bozulmamış yüzeylere sahip olsa da, sağlam mine tabakası ile karşılaştırıldığında düşük mineral içeriğine sahiptir; böylece sağlam mine dokusundan daha düşük bir yüzey sertlik değeri göstermektedir (297). Organik asitlerle birlikte minerin kristal yapısında çözümler oldukça tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonlarının konsantrasyonu artmaktadır. Böylece, yüzeydeki remineralizasyon gittikçe daha fazla olmaktadır. Bu, mineral içeriğinin lezyonun gövdesinden daha yüksek olduğu yaklaşık 20-40 µm kalınlığında, sağlam bir mine yüzey tabakasının oluşumuna yol açmaktadır (298).

Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu ile ilişkili zorluklardan biri, dış mine yüzeyinin lezyonun daha derin bölgelerine mineral iyon difüzyonunu kısıtlayarak tam remineralizasyonu yavaşlatabilen veya önleyebilen öncelikli remineralizasyonudur (190, 299). Bu sebeple çalışmamızda kullanılan materyallerin remineralizasyon kapasiteleri, yüzey mikrosertliğine ek olarak yüzey altı mikrosertlik testi ile de değerlendirilmiştir.

Başlangıç mine lezyonunun sadece dış tabakasının remineralizasyonunu gerçekleştirdiği ve böylece tam remineralizasyonun başarısız olduğu durumlarda tamamen iyileşme sağlanamamaktadır. Florür ve diğer elementlerin kombinasyonu tüm yüzeylerdeki remineralizasyonun gerçekleşmesi konusunda iyi bir etkiye sahip olabilmektedir (289).

Bu çalışmada kullanılan remineralizasyon ajanlarından yüzey altı mikrosertlik kaybını en etkili şekilde telafi eden BioMin F ve Colgate diş macunları olmuş ve bunu FCP COMPLEX izlemiştir. Fluor Protector ise yüzey altında herhangi bir remineralizasyon etkisi göstermemiştir. Bu durum florür konsantrasyonu yüksek olan ajanların yüzeyde hipermineralizasyon sağlamasına rağmen yüzey altında tam bir onarım gerçekleştirememesine bağlanabilir (300).

Florür ile remineralizasyon, iyonların lezyonun derinliğine nüfuz etmesini önleyen, kendi kendini sınırlayan bir yüzey olgusudur (298). Florapatitin hızlı birikmesi, demineralizasyona daha dayanıklı olan sağlam bir yüzey tabakası oluşturur.

Bu oluşum ise lezyonun derinlerinde yeniden yapılanma için gerekli olan kalsiyum ve fosfat iyonlarının nüfuz etmesine karşı dirençlidir (301).

Demineralize mine üzerine BioMin F macun 24 sa, (9000ppm) F jel 24 sa, F jel 4 dk uygulamalarının değerlendirildiği bir çalışmada; yüzey altı mineral kaybı ve lezyon derinliği TMR ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; BioMin F'nin, mine yüzey altı lezyonunu etkin bir şekilde remineralize ettiği bulunmuştur (196).

Bakry ve ark.(282)'nin yaptığı bir çalışmada, demineralize mineye uygulanan 9000 ppm topikal florür solüsyonu ve biyoaktif cam içerikli macunun, mine yüzeyi altındaki remineralizasyon etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; biyoaktif cam içerikli macun, demineralize minenin yüzey altı lezyonun mikromekanik özelliklerini geliştirmiştir. Bu çalışmada gözlenen biyoaktif camın yüksek remineralizasyon kapasitesi, yüksek kalsiyum ve fosfat içeriğine atfedilmiştir (282). Kalsiyum ve fosfat içeren remineralize edici ajanlar, mine yüzey altı lezyonlarının tüm derinliği için yüksek penetrasyon ve daha iyi remineralizasyon rapor etmiştir (3). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da biyoaktif cam içerikli macun, diğer materyallerle karşılaştırıldığında, en yüksek yüzey altı remineralizasyonunu göstermiştir.

Florür topikal uygulamasından sonra oluşan ana ürünün, florürün antikaryojenik etkisinden sorumlu olan  $CaF_2$  olduğu bilinmektedir.  $CaF_2$  bir florür ve kalsiyum rezervuarıdır ve her ikisi de mine remineralizasyonunu teşvik etmek için önemli iyonlardır (302). Topikal florür uygulamasından sonra  $CaF_2$  çökmesi için gerekli kalsiyum kaynağı tükürük, plak sıvısı, oral mukoza veya kalkülüs olabilir (303).  $CaF_2$ 'nin sadece mine yüzeylerinde değil, yüzey altı alanlarda da bir ölçüde biriktiği öne sürülmüştür (304). Çalışmamızda, FCP COMPLEX solüsyonunun, florür vernikle karşılaştırıldığında daha fazla yüzey ve yüzey altı remineralizasyon sağlaması, Ca kaynağını kendi içeriğinden sağlamasına açıklanabilir.

FCP COMPLEX ve NaF solüsyon uygulamalarının, çürükten etkilenmiş dentine yüzey ve yüzey altı etkilerini ve florür salınımlarını karşılaştıran bir çalışmada SEM ile yüzey ve enine kesit incelendiğinde FCP COMPLEX grubunda, yüzeyde büyük miktarda çökme gözlenmiş ve kesitte diğer gruplara göre daha pürüzsüz bir

dentin görülmüştür. İncelenen florür yoğunluğu FCP COMPLEX grubunda NaF grubuna göre 14 kat yoğun bulunmuştur. Sonuç olarak, FCP-COMPLEX'in florür birikimini önemli ölçüde arttırdığını ve demineralizasyonu inhibe ettiği görülmüştür (8).

Yeterli konsantrasyonda florürün, kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla birlikte devamlılığının sağlandığı bir remineralizasyon sistemi ideal etkiyi göstermektedir. Bu sistemde, mine yüzeyinde sınırlı bir çökme yerine, yüzey altı tabakalarda mineral kazanımı gerçekleşmektedir (305). Buna uygun olarak çalışmamızda en etkili remineralizasyon sağlayan BioMin F diş macunu ve buna yakın değerler gösteren FCP COMPLEX solüsyonu florür, kalsiyum ve fosfat içermektedir.

2019 yılında yapılan bir çalışmada florür içerikli vernik (22600 ppm) ve iki farklı diş macununun (1100 ve 500 ppm) birlikte ve tek başına kullanımının minenin yüzey altı mikrosertliğine etkisi test edilmiştir. Remineralizasyon ajanları pH siklusuyla uygulanmıştır. Diş macunları günde 2 kez 10 gün boyunca ve vernikler siklusun 5. ve 10. Gününde olmak üzere, çalışma süresince 2 defa uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, verniklerin tek başına kullanımının diş macunlarıyla kullanımından daha az etkili olduğu ve diş macunundaki florür içeriğinin etkinlikle doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ayrıca 1100 ppm florür içerikli diş macununun etkisi vernik kullanımıyla değişmemiş en yüksek değer olmuştur (306). Yüzey altı mikrosertliği üzerinde florür verniğinin etkisinin olmaması ve diş macunlarının daha etkili bulunması yönünden bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Dental çürüklerin önlenmesi için florür tedavisini tanımlamak amacıyla birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma yapılmıştır. Düşük konsantrasyonlarda florür ajanları ile yüksek frekans uygulaması en faydalı tedavi rejimi olarak kabul edilmektedir (307). Bununla birlikte, yüksek çürük riski olan durumlarda, profesyonel uygulama gerektiren ürünler gibi yüksek konsantrasyonda florür kullanan bir yöntemin uygulanması önerilmektedir (308).

Çalışmamızda vernik, diş macunları ve solüsyonun, pH siklusuna tabi tutulan mine örnekleri üzerindeki yüzey altı koruyucu etkisi kesitsel mikrosertlik analiziyle değerlendirildiğinde; diş macunu uygulamaları yüksek koruyuculuk gösterirken,



solüsyon uygulaması bunu takip etmiş ve vernik uygulamasının ise minimal etkisi olduğu görülmüştür. Bu durum uygulama sıklığıyla etkinliğin orantılı olduğunu doğrulamaktadır.

Dental araştırmacılar ve klinisyenler florürün diş çürüğünü azalttığını uzun süredir kabul etmişlerdir (309). Ancak diş çürüğünün multifaktöriyel doğası nedeniyle, sadece çürüğün diş üzerindeki etkisinin değil, aynı zamanda önleyici maddelerin çürük diş üzerindeki etkisinin de araştırılması gerekmektedir (310). Bir çalışmanın sonucunda, diş macunu uygulamaları sonucu sağlam mineye benzer yüzey altı mikrosertliğı değerlerinin 75 µm'den sonra başladığı belirtilmiştir (311).

Yüzey mikrosertlik testi ile erken çürüklerin ve yüzey altı mikrosertlik testi ile de çürük ilerlemesinin değerlendirilebileceğini gösteren bir çalışmada, kesitsel analizde derinlik arttıkça lezyon büyüklüğünün azaldığı, sertlik ve mineral kazanımının arttığı gözlenmiştir (312). Bizim çalışmamızda da buna uygun olarak mikrosertlik kaybı sıralaması 20>50>100>200 µm şeklinde bulunmuştur.

Bakry ve ark.(282)'nin yaptığı çalışmanın kontrol grubunun sonuçları göstermiştir ki, demineralize minenin mikromekanik özellikleri mine yüzeyinden 30 µm, 40 µm ve 50 µm derinlikte etkilenmiş, 100 µm derinliğin normal mineden farklı olmadığını göstermiştir. Bu sonuç, benzer bir çalışmanın TMR sonuçları ile uyumludur (313). Bir başka çalışmada ise 40 µm en düşük mikrosertlik değeri görülürken 160 µm derinliğe kadar değerler düzenli artış göstermiş, 200 µm ve sonrasında ise sabit ve benzer değerler görülmüştür (166). Yüzey altı mikrosertlik testi kullanılan bir başka çalışmada ise 20 µm derinlikte en düşük mikrosertlik değeri bulunmuştur (292). Bizim çalışmamızda, demineralizasyondan en fazla etkilenme 20 ve 50 µm derinliklerde olurken derinlik arttıkça mikrosertlik artmış ve 200 µm derinlikte ise tüm gruplarda sağlam mineye benzer ölçümler elde edilmiştir.

Çalışmamızda yüzey ve yüzey altı mikrosertlikleri tedavi alanı ve komşu 150, 300 ve 450 µm mesafelerde değerlendirilmiştir. Buna göre tüm grupların genel ortalaması değerlendirildiğinde; yüzey ve yüzey altı mikrosertlik analizi ile remineralizasyon sıralaması, en yüksek tedavi alanı olacak şekilde uzaklıkla birlikte

azalmıştır. Hiçbir remineralize edici ajan uygulanmamış olan kontrol grubunda ise mesafelerin mikrosertlik değerleri arasında anlamlı bir fark olmamıştır.

Scotti ve ark (197)'nin yaptığı bir çalışmada iki farklı vernik uygulamasının sığır minesindeki yüzey ve yüzey altı mikrosertlik değişimine etkisi, tedavi alanı ve komşu alanlardaki çeşitli mesafelerde değerlendirilmiştir. Uygulanan materyallerin yüzey mikrosertliğine etkisi, tedavi ve komşu bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, yüzey altı mikrosertlik değerlendirilmesinde tedavi alanından uzaklaşıldıkça sertlik değerinin azaldığı görülmüştür.

Çeşitli materyallerin, tedavi uygulanan yüzey ve bitişiğindeki yüzeye olan etkisini karşılaştıran bir çalışmada, sığır dişlerinin bukkal yüzeylerinden elde edilen 20 mine örneği gruplara ayrılmıştır (314). Bir yüzey tedavi yüzeyi diğeri ise komşu yüzey olacak şekilde belirlenmiş ve tedavi yüzeyine materyaller uygulanmış ve termal siklus sonrası demineralizasyon yapılmıştır. Örneklerden yüzey altı mikrosertlik analizi için bukkolingual olarak kesit alınıp polisajları yapıldıktan sonra, tedavi alanı, komşu alan ve intermediate alanların yüzey altından ölçüm yapılmıştır. Çalışma sonucunda her grup için, tedavi alanının yüzey altı komşu alanın yüzey altına göre daha sert bulunmuş ve florür ve kalsiyum gibi iyonlar salan materyallerin, bitişiğindeki komşu minenin sertliğini de artırdığı görülmüştür. Ayrıca tedavi uygulanmayan alanlardaki minenin yüzey altının, yüzey mineye göre daha az mikrosertliğe sahip olduğu fakat 100  $\mu\text{m}$ 'den 200  $\mu\text{m}$ 'ye doğru bu değer arttığı 200  $\mu\text{m}$ 'de benzer değerler gösterdikleri bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, diğer *in vitro* çalışmalarda da olduğu gibi birtakım sınırlamalar bulunmaktadır. Bunlardan birisi araştırmada sığır dişi kullanılmasıdır. Sığır dişleri sahip olduğu avantajlardan dolayı birçok çalışmada insan dişine alternatif olarak kullanılsa da, bu iki doku arasındaki morfoloji ve kompozisyon farklılıklarının çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın bir diğer sınırlaması ise *in vitro* yöntemin, oral ortamı ve demineralizasyon sürecini tam anlamıyla yansıtamamasıdır. *In vivo* ve *in situ* çalışmalarda bulunan insan tükürüğü, beslenme alışkanlıkları ve dental pelikül gibi faktörler deney koşullarını oral ortama uyumlu hale

getirmektedir. Bunlara ek olarak, mineral değişiminin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen TMR analizinin kullanılmaması veya mikrosertlik ölçümünü destekleyici SEM veya lazer floresans gibi bir parametrenin olmayışı bu çalışmanın bulguları konusundaki sınırlamalardandır.

Bu sınırlamalar göz önüne alınarak, çeşitli materyallerin demineralize mine yüzey ve yüzey altı remineralizasyonuna etkisini değerlendiren bu çalışmanın sonuçlarının, daha ileri *in vitro* çalışmalarla ve elde edilen bulgular ışığında yapılan klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



## 6. SONUÇ

- 1) Yüzey mikrosertliği değerlendirmesinde biyoaktif cam ve florür içeriğine sahip diş macunu (BioMin F) en yüksek sertlik değerlerini gösterdi. Bunu takip eden ajanlar ise iki bileşenli florür solüsyonu (FCP COMPLEX), standart florürlü diş macunu (Colgate Üçlü Etki) ve florürlü vernik (Fluor Protector) olarak belirlendi.
- 2) Tedavi gruplarına ek olarak, remineralizasyon ajanlarının uygulandığı alan ve buna komşu alandaki çeşitli mesafelerin yüzey mikrosertliği değerlendirildiğinde; en yüksek sertlik değeri tedavi alanından elde edilirken, mesafeyle birlikte sertliğin düştüğü gözlemlendi.
- 3) Uygulanan remineralizasyon ajanının komşu mineyi remineralize etme kapasitesinin, tedavi bölgesinde sağladığı remineralizasyon etkisiyle orantılı olduğu bulundu.
- 4) Yüzey altı mikrosertlik değerlendirilmesinde her iki diş macunu da benzer şekilde yüksek değerler gösterirken bunu florür solüsyonu izledi. Florür vernik uygulaması ise kontrol grubuyla benzer değerler gösterdi. Böylece uygulama sıklığıyla yüzey altı remineralizasyonunun orantılı olduğu görüldü.
- 5) Demineralize edilmiş mine örneklerinin yüzey altı mikrosertlik analizi ile değerlendirilmesi sonucu, demineralizasyonun derinliğinde en fazla olduğu ve 20 µm'den sonra derinlikle birlikte azaldığı gözlemlendi. 200 µm derinlikte ise sağlam mineye benzer değerler sergilediği bulundu.
- 6) Derinlik ve mesafe etkileşimi incelendiğinde, uygulanan ajanların remineralizasyon etkisi her derinlik için, tedavi alanından uzaklaştıkça düşüş gösterdi.
- 7) Başlangıç çürük lezyonlarının önlenmesi veya erken aşamada tedavi edilmesinin önemi göz önüne alındığında, daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu görülmektedir. Ayrıca klinik şartların da sonuçlar üzerinde etkili olabileceği göz ardı edilmemelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Brostek A, Walsh L. Minimal intervention dentistry in general practice. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(2):285-94.
2. Axelsson P. *Diagnosis and risk prediction of dental caries: Quintessence Publishing Company Chicago; 2000.*
3. Reynolds E, Cai F, Cochrane N, Shen P, Walker G, Morgan M, et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research.* 2008;87(4):344-8.
4. Ten Cate J. New agents for caries prevention: introduction to ICNARA 2. *Advances in dental research.* 2012;24(2):27-.
5. Milly H, Festy F, Andiappan M, Watson TF, Thompson I, Banerjee A. Surface pre-conditioning with bioactive glass air-abrasion can enhance enamel white spot lesion remineralization. *Dental Materials.* 2015;31(5):522-33.
6. Milly H, Festy F, Watson TF, Thompson I, Banerjee A. Enamel white spot lesions can remineralise using bio-active glass and polyacrylic acid-modified bio-active glass powders. *Journal of dentistry.* 2014;42(2):158-66.
7. Atomura J, Inoue G, Nikaido T, Yamanaka K, Uo M, Tagami J. Influence of FCP-COMPLEX on bond strength and the adhesive-artificial caries-affected dentin interface. *Dental materials journal.* 2018:2017-336.
8. Mashiko R, Inoue G, Nikaido T, Tagami J. Morphological evaluation of artificial caries-affected dentin after applying FCP-COMPLEX. *Journal of oral science.* 2017:16-0312.
9. Adair SM. Evidence-based use of fluoride in contemporary pediatric dental practice. *Pediatric dentistry.* 2006;28(2):133-42.
10. Itthagarun A, King NM, Cheung Y-M. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on artificial enamel carious lesion progression: an in-vitro pH-cycling study. *Hong Kong Dent J.* 2010;7(2):61-6.
11. Mehta R, Nandlal B, Prashanth S. Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on artificial enamel white spot lesion: An in vitro light fluorescence study. *Indian journal of dental research.* 2013;24(6):681.

12. Baldassarri M, Margolis H, Beniash E. Compositional determinants of mechanical properties of enamel. *Journal of dental research*. 2008;87(7):645-9.
13. Bajaj D, Arola DD. On the R-curve behavior of human tooth enamel. *Biomaterials*. 2009;30(23-24):4037-46.
14. Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angewandte Chemie International Edition*. 2002;41(17):3130-46.
15. Simmer J, Fincham A. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1995;6(2):84-108.
16. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood S, Kirkham J. The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2000;11(4):481-95.
17. Boyde A. *Handbook of microscopic anatomy: teeth*. Berlin: SpringerVerlag. 1989.
18. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology-E-Book: Development, Structure, and Function*: Elsevier Health Sciences; 2017.
19. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *Journal of clinical pediatric dentistry*. 2005;28(2):119-24.
20. Robinson C, Lowe N, Weatherell J. Amino acid composition, distribution and origin of "tuft" protein in human and bovine dental enamel. *Archives of oral biology*. 1975;20(1):29-IN3.
21. Berkovitz B, Robinson S, Moxham B, Patel D. Ultrastructural quantification of collagen fibrils in the central region of the articular disc of the temporomandibular joint of the cat and the guinea pig. *Archives of oral biology*. 1992;37(6):479-81.
22. Bonucci E. Ultrastructural organic-inorganic relationships in calcified tissues: cartilage and bone vs. enamel. *Connective tissue research*. 1995;33(1-3):157-62.
23. Eastoe J. Organic matrix of tooth enamel. *Nature*. 1960;187(4735):411-2.
24. Ten Cate A. *Oral histology: development, structure and function*. St. Louis: Mosby-Year Book. Inc; 1998.
25. Simmelink J, Abrigo S. Crystal morphology and decalcification patterns compared in rat and human enamel and synthetic hydroxyapatite. *Advances in dental research*. 1989;3(2):241-8.
26. Svejda J, Bures H. Variation in the prismatic arrangement of dental enamel surfaces. *Zeitschrift fur mikroskopisch-anatomische Forschung*. 1974;88(4):681-9.

27. Coleman P. Opportunities for nursing-dental collaboration: Addressing oral health needs among the elderly. *Nursing outlook*. 2005;53(1):33-9.
28. Edelstein BL, Chinn CH. Update on disparities in oral health and access to dental care for America's children. *Academic pediatrics*. 2009;9(6):415-9.
29. Keyes P. The infectious and transmissible nature of experimental dental caries: Findings and implications. *Archives of oral biology*. 1960;1(4):304-IN4.
30. Decker R. Sugars and dental caries. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:881S-92S.
31. Hunter PB. Risk factors in dental caries. *International dental journal*. 1988;38(4):211-7.
32. Zero DT. Dental caries process. *Dental Clinics of North America*. 1999;43(4):635-64.
33. Dodds MW, Johnson DA, Yeh C-K. Health benefits of saliva: a review. *Journal of dentistry*. 2005;33(3):223-33.
34. Krawczyk D, Blaszcak J, Borowicz J, Mielnik-Blaszcak M. Life style and risk of development of dental caries in a population of adolescents. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2014;21(3).
35. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139:25S-34S.
36. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet*. 2007;369(9555):51-9.
37. Krol DM. Dental caries, oral health, and pediatricians. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2003;33(8):253.
38. Winston AE, Bhaskar SN. Caries prevention in the 21st century. *The Journal of the American Dental Association*. 1998;129(11):1579-87.
39. Cole A, Eastoe J. *The formation and properties of dental plaque in biochemistry and oral biology*. Butterworth and Company Ltd; 1988.
40. Featherstone J. The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. *Journal of dental research*. 2004;83(1\_suppl):39-42.
41. SCOTT D. *Orban's Oral Histology and Embriology*. Philedelphia. Quintessence. 1999:39-97.

42. Lubarsky GV, D'Sa RA, Deb S, Meenan BJ, Lemoine P. The role of enamel proteins in protecting mature human enamel against acidic environments: a double layer force spectroscopy study. *Biointerphases*. 2012;7(1):14.
43. Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian oral research*. 2009;23:23-30.
44. Pinkham JR, Casamassimo PS, McTigue D, Fields H, Nowak A. *Pediatric Dentistry, Infancy through Adolescence*. China. Elsevier; 2005.
45. Aoba T. Solubility properties of human tooth mineral and pathogenesis of dental caries. *Oral Diseases*. 2004;10(5):249-57.
46. Axelsson P. *Development of Carious Lesions In: Diagnosis and risk Prediction of Dental caries, Vol 2*, Karlstad, Sweeden. Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Paris ...; 2001.
47. Nyvad B, Machiulskiene V, Bælum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries research*. 1999;33(4):252-60.
48. Thylstrup A. Clinical and pathological features of dental caries. *Textbook of clinical cariology*. 1996:140-5.
49. ÇELİK EU, YAZKAN AGDB, KATIRCI G. BAŞLANGIÇ ÇÜRÜK LEZYONLARININ TEDAVİSİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011;2011(1):48-56.
50. Thylstrup A. Fejerskov, O. *Textbook of Cariology*, Munksgaard Co, Copenhagen. 1986:259-62.
51. Sawyer KK, Donly KJ. Remineralization effects of a sodium fluoride bioerodible gel. *American journal of dentistry*. 2004;17(4):245-8.
52. Walker G, Cai F, Shen P, Reynolds C, Ward B, Fone C, et al. Increased remineralization of tooth enamel by milk containing added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dairy Research*. 2006;73(1):74-8.
53. Gonzalez Ed, Yap A, Hsu S. Demineralization inhibition of direct tooth-colored restorative materials. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON-*. 2004;29:578-85.
54. Sturdevant C, Roberson T, Haymann H, Sturdevant J. *The art and science of operative dentistry*. St Louis: Mosby-Year Book. Inc; 1995.
55. Fejerskov O, Manji F, Baelum V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. *Journal of dental research*. 1990;69(2\_suppl):692-700.
56. Newbrun E. *Cariology 3th ed* Quentessence Publishing Co. Inc; 1989.



57. Øgaard B, Larsson E, Henriksson T, Birkhed D, Bishara SE. Effects of combined application of antimicrobial and fluoride varnishes in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2001;120(1):28-35.
58. Benson PE, Parkin N, Millett DT, Dyer F, Vine S, Shah A. Fluorides for the prevention of white spots on teeth during fixed brace treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004(3).
59. Neel EAA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *International journal of nanomedicine*. 2016;11:4743.
60. Chow L, Vogel G. Enhancing remineralization. *Operative Dentistry*. 2001:27-38.
61. Margolis H, Zhang Y, Lee C, Kent Jr R, Moreno E. Kinetics of enamel demineralization in vitro. *Journal of dental research*. 1999;78(7):1326-35.
62. Margolis H, Moreno E. Physicochemical perspectives on the cariostatic mechanisms of systemic and topical fluorides. *Journal of dental research*. 1990;69(2\_suppl):606-13.
63. Higham S. Caries Process and Prevention Strategies: Demineralization/Remineralization. *Diakses tanggal*. 2017;21.
64. Hara AT, Carvalho JC, Zero DT. Causes of dental erosion: extrinsic factors. *Dental Erosion and Its Clinical Management*: Springer; 2015. p. 69-96.
65. Wiegand A, Attin T. Occupational dental erosion from exposure to acids—a review. *Occupational Medicine*. 2007;57(3):169-76.
66. Lussi A, von Salis-Marincek M, Ganss C, Hellwig E, Cheaib Z, Jaeggi T. Clinical study monitoring the pH on tooth surfaces in patients with and without erosion. *Caries research*. 2012;46(6):507-12.
67. Barbour M, Finke M, Parker D, Hughes J, Allen G, Addy M. The relationship between enamel softening and erosion caused by soft drinks at a range of temperatures. *Journal of dentistry*. 2006;34(3):207-13.
68. Caufield PW, Griffen AL. Dental caries: an infectious and transmissible disease. *Pediatric Clinics of North America*. 2000;47(5):1001-19.
69. Nurelhuda N, Al-Haroni M, Trovik T, Bakken V. Caries experience and quantification of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in saliva of Sudanese schoolchildren. *Caries research*. 2010;44(4):402-7.
70. Buzalaf MAR, Hannas AR, Magalhães AC, Rios D, Honório HM, Delbem ACB. pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for

caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*. 2010;18(4):316-34.

71. Erickson R, Glasspoole E. Model investigations of caries inhibition by fluoride-releasing dental materials. *Advances in dental research*. 1995;9(3):315-23.

72. Deniz C, Can-Karabulut BK, H. Solak. Bakteriyolojik teknikler ile minede yapay çürük oluşturma yöntemleri. *SDÜ Diş Hek Fak Derg*. 2010;2:127-36.

73. Zero D. In situ caries models. *Advances in dental research*. 1995;9(3):214-30.

74. Higham S, Pretty I, Edgar W, Smith P. The use of in situ models and QLF for the study of coronal caries. *Journal of dentistry*. 2005;33(3):235-41.

75. O'reilly M, Featherstone J. Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: an in vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1987;92(1):33-40.

76. Bowen WH. Interpretation and use of microbiological findings in dental caries. *Oral microbiology and immunology*. 1986;1(1):82-4.

77. Hall A, Girkin J. A review of potential new diagnostic modalities for caries lesions. *Journal of dental research*. 2004;83(1\_suppl):89-94.

78. Gilmour A, Edmunds D, Newcombe R, Clark M. An in vitro study into the effect of a bacterial artificial caries system on the enamel adjacent to composite and amalgam restorations. *Caries research*. 1993;27(3):169-75.

79. Schemehorn B, Orban J, Wood G, Fischer G, Winston A. Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. *Journal of Clinical Dentistry*. 1999;10:13-6.

80. Tsanidis V, Koulourides T. An in vitro model for assessment of fluoride uptake from glass-ionomer cements by dentin and its effect on acid resistance. *Journal of dental research*. 1992;71(1):7-12.

81. Staninec M, Giles WS, Saiku JM, Hattori M. Caries penetration and cement thickness of three luting agents. *International Journal of Prosthodontics*. 1988;1(3).

82. WANG J, SAKUMA S, YOSHIHARA A, KOBAYASHI S, MIYAZAKI H. An evaluation and comparison of visual inspection, Electrical Caries Monitor and Caries Detector Dye methods in detecting early occlusal caries in vitro study. *Journal of Dental Health*. 2000;50(2):223-30.

83. Featherstone J. Fluoride, remineralization and root caries. *American journal of dentistry*. 1994;7(5):271-4.

84. Featherstone J, Glena R, Shariati M, Shields C. Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *Journal of dental research*. 1990;69(2\_suppl):620-5.
85. Featherstone J. Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. *Dental Materials*. 1996;12(3):194-7.
86. Roberson T, Heymann HO, Swift Jr EJ. *Sturdevant's art and science of operative dentistry*: Elsevier Health Sciences; 2006.
87. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1999;27(1):31-40.
88. Ten Cate J. Chemical interactions between the tooth and oral fluids. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 2003.
89. González-Cabezas C. The chemistry of caries: remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. *Dental Clinics*. 2010;54(3):469-78.
90. Mellberg JR, Ripa LW. *Fluoride in preventive dentistry: theory and clinical applications*: Quintessence Pub Co; 1983.
91. Schroeder H, Luder H, Bosshardt D. Morphological and labeling evidence supporting and extending a modern theory of tooth eruption. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia*. 1992;102(1):20-31.
92. Kolmakow S, Honkala E, Borovsky E, Kuzmina E, Vasina S. Effect of the mineralizing agent on the permanent teeth. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 1991;15(3):179-87.
93. Karlinsey RL, Mackey AC, Stookey GK. In vitro remineralization efficacy of NaF systems containing unique forms of calcium. *American journal of dentistry*. 2009;22(3):185-8.
94. Al-Khateeb S, Exterkate R, Angmar-Månsson B, ten Cate B. Effect of acid-etching on remineralization of enamel white spot lesions. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2000;58(1):31-6.
95. Sjögren K, Birkhed D, Ruben J, Arends J. Effect of post-brushing water rinsing on caries-like lesions at approximal and buccal sites. *Caries research*. 1995;29(5):337-42.
96. Lammers P, Borggreven J, Driessens F. Influence of fluoride and pH on in vitro remineralization of bovine enamel. *Caries research*. 1992;26(1):8-13.

97. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *Journal of dentistry*. 2011;39(6):430-7.
98. Jensen ME. Diet and dental caries. *Dental clinics of North America*. 1999;43(4):615-33.
99. ULUSOY AT. PEDODONTİDE GÜNCEL KORUYUCU YAKLAŞIMLAR. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2010;2010(3):28-37.
100. Addo-Yobo C, Williams S, Curzon M. Oral hygiene practices, oral cleanliness and periodontal treatment needs in 12-year old urban and rural school children in Ghana. *Community dental health*. 1991;8(2):155-62.
101. Lynch RJ. The primary and mixed dentition, post-eruptive enamel maturation and dental caries: a review. *International dental journal*. 2013;63:3-13.
102. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Australian dental journal*. 2000;45(4):235-45.
103. Marsh P. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. *Journal of Dental Research*. 1992;71(7):1431-8.
104. Wang Y, Li J, Sun W, Li H, Cannon RD, Mei L. Effect of non-fluoride agents on the prevention of dental caries in primary dentition: A systematic review. *PloS one*. 2017;12(8):e0182221.
105. Wierichs R, Meyer-Lueckel H. Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. *Journal of dental research*. 2015;94(2):261-71.
106. Miake Y, Saeki Y, Takahashi M, Yanagisawa T. Remineralization effects of xylitol on demineralized enamel. *Journal of electron microscopy*. 2003;52(5):471-6.
107. Riley P, Moore D, Ahmed F, Sharif M, Worthington H. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015. doi: 10.1002/14651858. CD010743. pub2.
108. Riley P, Lamont T. Triclosan/copolymer containing toothpastes for oral health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(12).
109. Twetman S. Are we ready for caries prevention through bacteriotherapy? *Brazilian oral research*. 2012;26(SPE1):64-70.
110. Nishihara T, Suzuki N, Yoneda M, Hirofuji T. Effects of *Lactobacillus salivarius*-containing tablets on caries risk factors: a randomized open-label clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014;14(1):110.

111. Chinnappa A, Konde H, Konde S, Raj S, Beena J. Probiotics for future caries control: A short-term clinical study. *Indian Journal of Dental Research*. 2013;24(5):547.
112. Murray J. Efficacy of preventive agents for dental caries. *Caries research*. 1993;27(Suppl. 1):2-8.
113. Tosun G. APF jel ve APF köpük ile topikal florid uygulamasının tükürük ve idrar flor düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2002.
114. Reynolds E, Black C. Cariogenicity of a confection supplemented with sodium caseinate at a palatable level. *Caries research*. 1989;23(5):368-70.
115. Christoffersen J, Christoffersen MR, Arends J, Leonardsen E. Formation of phosphate-containing calcium fluoride at the expense of enamel, hydroxyapatite and fluorapatite. *Caries research*. 1995;29(3):223-30.
116. Ten Cate J. Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention. *European journal of oral sciences*. 1997;105(5):461-5.
117. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *The Journal of the American dental association*. 2000;131(7):887-99.
118. Lynch R, Navada R, Walia R. Low-levels of fluoride in plaque and saliva and their effects on the demineralisation and remineralisation of enamel; role of fluoride toothpastes. *International dental journal*. 2004;54(S5):304-9.
119. Koo H. Strategies to enhance the biological effects of fluoride on dental biofilms. *Advances in dental research*. 2008;20(1):17-21.
120. Margolis H, Moreno E, Murphy B. Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization in vitro. *Journal of Dental Research*. 1986;65(1):23-9.
121. Cochrane N, Cai F, Huq N, Burrow M, Reynolds E. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of dental research*. 2010;89(11):1187-97.
122. Ismail AI, Bandekar RR. Fluoride supplements and fluorosis: a meta-analysis. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1999;27(1):48-56.
123. Clarkson JJ, McLoughlin J. Role of fluoride in oral health promotion. *International dental journal*. 2000;50(3):119-28.
124. Li J, Nakagaki H, Tsuboi S, Kato S, Huang S, Mukai M, et al. Fluoride profiles in different surfaces of human permanent molar enamels from a naturally fluoridated and a non-fluoridated area. *Archives of oral biology*. 1994;39(8):727-31.

125. Tatevossian A. Fluoride in dental plaque and its effects. *Journal of dental research*. 1990;69(2\_suppl):645-52.
126. Ishikawa K, Eanes E. The hydrolysis of anhydrous dicalcium phosphate into hydroxyapatite. *Journal of dental research*. 1993;72(2):474-80.
127. Axelsson P. Other caries-preventive factors. Axelsson P An introduction to risk prediction and preventive dentistry Germany-Quintessence books. 1999:77-103.
128. Koch G, Fejerskov O, Thylstrup A. Fluoride in caries treatment-clinical implications. *Textbook of clinical cariology*1994. p. 259-81.
129. Lecompte E. Clinical application of topical fluoride products-risks, benefits, and recommendations. *Journal of dental research*. 1987;66(5):1066-71.
130. Brambilla E. Fluoride—Is It Capable of Fighting Old and New Dental Diseases? *Caries Research*. 2001;35(Suppl. 1):6-9.
131. Cate JMt. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1999;57(6):325-9.
132. Ten Cate J. Remineralization of caries lesions extending into dentin. *Journal of dental research*. 2001;80(5):1407-11.
133. Ten Cate J, Buijs M, Miller CC, Exterkate R. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *Journal of dental research*. 2008;87(10):943-7.
134. Stralfors A. Inhibition of dental caries in hamsters. V. The effect of dibasic and monobasic calcium phosphate. *Odont Revy*. 1961;12(3):236-56.
135. McClure F. The cariostatic effect in white rats of phosphorus and calcium supplements added to the flour of bread formulas and to bread diets. *The Journal of nutrition*. 1960;72(2):131-6.
136. Finn SB, Jamison HC. The effect of a dicalcium phosphate chewing gum on caries incidence in children: 30-month results. *The Journal of the American Dental Association*. 1967;74(5):987-95.
137. Richardson A, Hole L, McCombie F, Kolthammer J. Anticariogenic effect of dicalcium phosphate dihydrate chewing gum: results after two years. *Journal of the Canadian Dental Association*. 1972;38(6):213-8.
138. Chow L, Takagi S, Shih S. Effect of a two-solution fluoride mouthrinse on remineralization of enamel lesions in vitro. *Journal of dental research*. 1992;71(3):443-7.

139. Petersson L. Fluoride mouthrinses and fluoride varnishes. *Caries research*. 1993;27(Suppl. 1):35-42.
140. Beltrán-Aguilar ED, Goldstein JW, Lockwood SA. Fluoride varnishes: a review of their clinical use, cariostatic mechanism, efficacy and safety. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(5):589-96.
141. Affairs ADACoS. Professionally applied topical fluoride: Evidence-based clinical recommendations. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(8):1151-9.
142. Corpron R, More F, Clark J, Korytnicki D, Kowalski C. In vivo remineralization of artificial enamel lesions by a fluoride dentifrice or mouthrinse. *Caries research*. 1986;20(1):48-55.
143. Tavss E, Mellberg J, Joziak M, Gambogi R, Fisher S. Relationship between dentifrice fluoride concentration and clinical caries reduction. *American journal of dentistry*. 2003;16(6):369-74.
144. Zimmer S. Caries-preventive effects of fluoride products when used in conjunction with fluoride dentifrice. *Caries Research*. 2001;35(Suppl. 1):18-21.
145. Faller RV, Eversole SL, Yan J. Anticaries potential of a stabilized stannous-containing sodium fluoride dentifrice. *American journal of dentistry*. 2010;23:32B-8B.
146. Jabbarifar SE, Salavati S, Akhavan A, Khosravi K, Tavakoli N, Nilchian F. Effect of fluoridated dentifrices on surface microhardness of the enamel of deciduous teeth. *Dental research journal*. 2011;8(3):113.
147. Creeth J, Kelly SA, González-Cabezas C, Karwal R, Martinez-Mier EA, Lynch R, et al. Effect of toothbrushing duration and dentifrice quantity on enamel remineralisation: An in situ randomized clinical trial. *Journal of dentistry*. 2016;55:61-7.
148. Stephen K. Fluoride toothpastes, rinses, and tablets. *Advances in Dental Research*. 1994;8(2).
149. Molina M, Rodriguez F, Urbina T, Vargas S. Effect of weekly mouthrinses with 0.2% neutral NaF solution on caries incidence in first permanent molars. *Odontologia chilena*. 1989;37(1):176-82.
150. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC-M, Chu C-H. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment—a systematic review. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):12.

151. Fernández CE, Fontana M, Samarian D, Cury JA, Rickard AH, González-Cabezas C. Effect of fluoride-containing toothpastes on enamel demineralization and *Streptococcus mutans* biofilm architecture. *Caries research*. 2016;50(2):151-8.
152. Newbrun E. Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents. *Journal of dental research*. 1992;71(5):1255-65.
153. Featherstone JD, editor *Delivery challenges for fluoride, chlorhexidine and xylitol*. BMC Oral Health; 2006: BioMed Central.
154. Bowen W, Pearson S. The effects of sucralose, xylitol, and sorbitol on remineralization of caries lesions in rats. *Journal of Dental Research*. 1992;71(5):1166-8.
155. Takagi S, Liao H, Chow LC. Effect of a Low-Fluoride-Content, Two-Component Rinse on Fluoride Uptake and on De- and Remineralization of Enamel Lesions: An in vitro Study. *Caries research*. 2001;35(3):223-8.
156. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *Journal of dentistry*. 2010;38(10):811-9.
157. Cochrane N, Saranathan S, Cai F, Cross K, Reynolds E. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries research*. 2008;42(2):88-97.
158. Reynolds E, Johnson I. Effect of milk on caries incidence and bacterial composition of dental plaque in the rat. *Archives of oral biology*. 1981;26(5):445-51.
159. Hegde RJ, Thakkar JB. Comparative evaluation of the effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) and xylitol-containing chewing gum on salivary flow rate, pH and buffering capacity in children: An in vivo study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2017;35(4):332.
160. Knežević A, Tarle Z, Negovetić Mandić V, Prskalo K, Pandurić V, Janković B. Primary fissure carious lesion reversal using ozone. *Acta stomatologica Croatica*. 2007;41(1):31-8.
161. Lynch E, Swift Jr EJ. Evidence-based caries reversal using ozone. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2008;20(4):218-22.
162. Kato J, Moriya K, Jayawardena JA, Wijeyeweera RL, Awazu K. Prevention of dental caries in partially erupted permanent teeth with a CO<sub>2</sub> laser. *Journal of clinical laser medicine & surgery*. 2003;21(6):369-74.



163. Liu Y, Hsu C-Y, Teo C, Teoh S. Potential mechanism for the laser-fluoride effect on enamel demineralization. *Journal of dental research*. 2013;92(1):71-5.
164. Vandiver J, Dean D, Patel N, Bonfield W, Ortiz C. Nanoscale variation in surface charge of synthetic hydroxyapatite detected by chemically and spatially specific high-resolution force spectroscopy. *Biomaterials*. 2005;26(3):271-83.
165. Li L, Pan H, Tao J, Xu X, Mao C, Gu X, et al. Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks. *Journal of Materials Chemistry*. 2008;18(34):4079-84.
166. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries research*. 2011;45(5):460-8.
167. Onuma K, Yamagishi K, Oyane A. Nucleation and growth of hydroxyapatite nanocrystals for nondestructive repair of early caries lesions. *Journal of crystal growth*. 2005;282(1-2):199-207.
168. Huang S, Gao S, Yu H. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomedical materials*. 2009;4(3):034104.
169. King N, Itthagarun A, Cheung M. Remineralization by nanohydroxyapatite-containing dentifrice: A pH cycling study using slurry. *J Dent Res*. 2006;85:100-6.
170. Hench LL, West JK. *Biological applications of bioactive glasses*: Harwood Academic Publishers; 1996.
171. Nakamura M. *Nanostructured Oxides*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany; 2009.
172. Andersson Ö, Kangasniemi I. Calcium phosphate formation at the surface of bioactive glass in vitro. *Journal of biomedical materials research*. 1991;25(8):1019-30.
173. Stoor P, Söderling E, Salonen JI. Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral microorganisms. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1998;56(3):161-5.
174. Cerruti MG, Greenspan D, Powers K. An analytical model for the dissolution of different particle size samples of Bioglass® in TRIS-buffered solution. *Biomaterials*. 2005;26(24):4903-11.
175. Burwell A, Litkowski L, Greenspan D. Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®): remineralization potential. *Advances in Dental Research*. 2009;21(1):35-9.

176. Bakry AS, Tamura Y, Otsuki M, Kasugai S, Ohya K, Tagami J. Cytotoxicity of 45S5 bioglass paste used for dentine hypersensitivity treatment. *Journal of dentistry*. 2011;39(9):599-603.
177. Taha AA, Patel MP, Hill RG, Fleming PS. The effect of bioactive glasses on enamel remineralization: A systematic review. *Journal of dentistry*. 2017;67:9-17.
178. Gjorgievska ES, Nicholson JW. A preliminary study of enamel remineralization by dentifrices based on RECALDENT™ (CPP-ACP) and Novamin® (calcium-sodium-phosphosilicate). *Acta Odontologica Latinoamericana*. 2010;23(3):234-9.
179. Brauer DS, Karpukhina N, O'Donnell MD, Law RV, Hill RG. Fluoride-containing bioactive glasses: effect of glass design and structure on degradation, pH and apatite formation in simulated body fluid. *Acta Biomaterialia*. 2010;6(8):3275-82.
180. Iijima Y, Takagi O, Ruben J, Arends J. In vitro remineralization of in vivo and in vitro formed enamel lesions. *Caries research*. 1999;33(3):206-13.
181. Arends J, Ten Bosch J. Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of dental research*. 1992;71(3\_suppl):924-8.
182. Westerman GH, Ellis RW, Latta MA, Powell GL. An in vitro study of enamel surface microhardness following argon laser irradiation and acidulated phosphate fluoride treatment. *Pediatr Dent*. 2003;25(5):497-500.
183. Poskus LT, Placido E, Cardoso PEC. Influence of placement techniques on Vickers and Knoop hardness of class II composite resin restorations. *Dental Materials*. 2004;20(8):726-32.
184. Thompson GA, Luo Q. Contribution of postpolymerization conditioning and storage environments to the mechanical properties of three interim restorative materials. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2014;112(3):638-48.
185. Essig M, Bodden W, Bradley Jr E, Koulourides T, Housch T. Enamel microhardness change and plaque pH measurements in an intra-oral model in humans. *Journal of dental research*. 1985;64(8):1065-8.
186. Gerrard W, Winter P. Evaluation of toothpastes by their ability to assist rehardening of enamel in vitro. *Caries research*. 1986;20(3):209-16.
187. Lippert F, Lynch R. Comparison of Knoop and Vickers surface microhardness and transverse microradiography for the study of early caries lesion formation in human and bovine enamel. *Archives of Oral Biology*. 2014;59(7):704-10.
188. Cuy JL, Mann AB, Livi KJ, Teaford MF, Weihs TP. Nanoindentation mapping of the mechanical properties of human molar tooth enamel. *Archives of oral biology*. 2002;47(4):281-91.

189. Karlinsky R, Mackey A, Walker T, Frederick K, Blanken D, Flaig S, et al. In vitro remineralization of human and bovine white-spot enamel lesions by NaF dentifrices: a pilot study. *Journal of dentistry and oral hygiene*. 2011;3(2):22.
190. Ten Cate J. *Physicochemical aspects of fluoride-enamel interactions*. Fluoride in dentistry. 1996.
191. de Moura MS, de Melo Simplício AH, Cury JA. In-vivo effects of fluoridated antiplaque dentifrice and bonding material on enamel demineralization adjacent to orthodontic appliances. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2006;130(3):357-63.
192. Pascotto RC, de Lima Navarro MF, Capelozza Filho L, Cury JA. In vivo effect of a resin-modified glass ionomer cement on enamel demineralization around orthodontic brackets. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2004;125(1):36-41.
193. Horuztepe SA, Baseren M. Effect of resin infiltration on the color and microhardness of bleached white-spot lesions in bovine enamel (an in vitro study). *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2017;29(5):378-85.
194. de Mello Vieira AE, Delbem ACB, Sasaki KT, Rodrigues E, Cury JA, Cunha RF. Fluoride dose response in pH-cycling models using bovine enamel. *Caries research*. 2005;39(6):514-20.
195. Poggio C, Lombardini M, Vigorelli P, Ceci M. Analysis of dentin/enamel remineralization by a CPP-ACP paste: AFM and SEM study. *Scanning: The Journal of Scanning Microscopies*. 2013;35(6):366-74.
196. Bakry AS, Abbassy MA, Alharkan HF, Basuhail S, Al-Ghamdi K, Hill R. A novel fluoride containing bioactive glass paste is capable of re-mineralizing early caries lesions. *Materials*. 2018;11(9):1636.
197. Scotti CK, Velo MMdAC, Brondino NCM, Guimarães BM, Furuse AY, Mondelli RFL, et al. Effect of a resin-modified glass-ionomer with calcium on enamel demineralization inhibition: an in vitro study. *Brazilian oral research*. 2019;33.
198. Geddes DA. Acids produced by human dental plaque metabolism in situ. *Caries research*. 1975;9(2):98-109.
199. Fairpo JE, Fairpo CG. *Heinemann dental dictionary*: Butterworth-Heinemann; 1997.
200. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*. 2001;80(12):2066-70.

201. 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.
202. Chow LC, Takagi S, Carey CM, Sieck B. Remineralization effects of a two-solution fluoride mouthrinse: an in situ study. *Journal of dental research*. 2000;79(4):991-5.
203. Featherstone J. Remineralization, the natural caries repair process—the need for new approaches. *Advances in dental research*. 2009;21(1):4-7.
204. Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo L, Zhang Y, et al. Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of early coronal caries as assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence. *Journal of dentistry*. 2013;41:S29-S34.
205. Lindenmüller IH, Lambrecht JT. Oral care. *Topical Applications and the Mucosa*. 40: Karger Publishers; 2011. p. 107-15.
206. Jeong S, Jang S, Kim KN, Kwon H, Park YD, Kim B, editors. Remineralization potential of new toothpaste containing nano-hydroxyapatite. *Key Engineering Materials*; 2006: Trans Tech Publ.
207. Cheng X, Xu P, Zhou X, Deng M, Cheng L, Li M, et al. Arginine promotes fluoride uptake into artificial carious lesions in vitro. *Australian dental journal*. 2015;60(1):104-11.
208. Brauer DS, Karpukhina N, Law RV, Hill RG. Structure of fluoride-containing bioactive glasses. *Journal of Materials Chemistry*. 2009;19(31):5629-36.
209. Alhussain AM, Alhaddad AA, Ghazwi MM, Farooq I. Remineralization of artificial carious lesions using a novel fluoride incorporated bioactive glass dentifrice. *Dental and medical problems*. 2018;55(4):379-82.
210. Ali S, Farooq I, Al-Thobity AM, Al-Khalifa KS, Alhooshani K, Sauro S. An in-vitro evaluation of fluoride content and enamel remineralization potential of two toothpastes containing different bioactive glasses. *Bio-medical materials and engineering*. 2019(Preprint):1-10.
211. 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. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017;151(1):167-73.
212. 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. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2017;35(4):312.

213. Ye X, Zheng H, Cheng S, 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= Zhonghua kouqiang yixue zazhi= Chinese journal of stomatology*. 2018;53(3):195-200.

214. Edmunds D, Whittaker D, Green R. Suitability of human, bovine, equine, and ovine tooth enamel for studies of artificial bacterial carious lesions. *Caries research*. 1988;22(6):327-36.

215. Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P, et al. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON-*. 2003;28(3):215-35.

216. Kul S. Sample Size Determination in Clinical Trials. *Türk Toraks Derneği, Plevra Bülteni*. 2011:129-32.

217. Mueller J, Meyer-Lueckel H, Paris S, Hopfenmuller W, Kielbassa A. Inhibition of lesion progression by the penetration of resins in vitro: influence of the application procedure. *Operative dentistry*. 2006;31(3):338-45.

218. Meyer-Lueckel H, Umland N, Hopfenmuller W, Kielbassa A. Effect of mucin alone and in combination with various dentifrices on in vitro remineralization. *Caries research*. 2004;38(5):478-83.

219. Lynch R, Ten Cate J. The effect of lesion characteristics at baseline on subsequent de-and remineralisation behaviour. *Caries research*. 2006;40(6):530-5.

220. Mellberg J. Hard-tissue substrates for evaluation of cariogenic and anti-cariogenic activity in situ. *Journal of dental research*. 1992;71(3\_suppl):913-9.

221. Amaechi BT, Higham S, Edgar W. Factors influencing the development of dental erosion in vitro: enamel type, temperature and exposure time. *Journal of oral rehabilitation*. 1999;26(8):624-30.

222. Turssi CP, Messias DF, Corona SM, Serra MC. Viability of using enamel and dentin from bovine origin as a substitute for human counterparts in an intraoral erosion model. *Brazilian dental journal*. 2010;21(4):332-6.

223. Secilmis A, Dilber E, Ozturk N, Yilmaz FG. The effect of storage solutions on mineral content of enamel. 2013.

224. Moura JS, Rodrigues LKA, Del Bel Cury AA, Lima EMCX, Garcia RMCR. Influence of storage solution on enamel demineralization submitted to pH cycling. *Journal of Applied Oral Science*. 2004;12(3):205-8.
225. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *Journal of Clinical Dentistry*. 2011;22(5):139.
226. Lussi A, Imwinkelried S, Pitts N, Longbottom C, Reich E. Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries research*. 1999;33(4):261-6.
227. Paris S, Meyer-Lueckel H, Mueller J, Hummel M, Kielbassa A. Progression of sealed initial bovine enamel lesions under demineralizing conditions in vitro. *Caries research*. 2006;40(2):124-9.
228. Paris S, Meyer-Lueckel H, Coelfen H, Kielbassa AM. Resin infiltration of artificial enamel caries lesions with experimental light curing resins. *Dental materials journal*. 2007;26(4):582-8.
229. Basting RT, RODRIGUES JR AL, Serra MC. The effects of seven carbamide peroxide bleaching agents on enamel microhardness over time. *The Journal of the American Dental Association*. 2003;134(10):1335-42.
230. Savas S, Kavrik F, Kucukyilmaz E. Evaluation of the remineralization capacity of CPP-ACP containing fluoride varnish by different quantitative methods. *Journal of Applied Oral Science*. 2016;24(3):198-203.
231. Zero D, Rahbek I, Fu J, Proskin H, Featherstone J. Comparison of the iodide permeability test, the surface microhardness test, and mineral dissolution of bovine enamel following acid challenge. *Caries research*. 1990;24(3):181-8.
232. Rana R, Itthagarun A, King N. Effects of dentifrices on artificial caries like lesions: an in vitro pH cycling study. *International dental journal*. 2007;57(4):243-8.
233. Itthagarun A, King N, Rana R. Effects of child formula dentifrices on artificial caries like lesions using in vitro pH-cycling: preliminary results. *International dental journal*. 2007;57(5):307-13.
234. Pacheco LF, Banzi ECdF, Rodrigues E, Soares LES, Pascon FM, Correr-Sobrinho L, et al. Molecular and structural evaluation of dentin caries-like lesions produced by different artificial models. *Brazilian dental journal*. 2013;24(6):610-8.
235. Gaffar A, Blake-Haskins J, Sullivan R, Simone A, Schmidt R, Saunders F. Cariostatic effects of a xylitol/NaF dentifrice in vivo. *International dental journal*. 1998;48(1):32-9.

236. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King N, Wefel J. The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *International dental journal*. 2005;55(4):217-23.
237. Featherstone J, Shariati M, Brugler S, Fu J, White D. Effect of an anticalculus dentifrice on lesion progression under pH cycling conditions in vitro. *Caries research*. 1988;22(6):337-41.
238. Liu J-f, Liu Y, Stephen HC-Y. Optimal Er: YAG laser energy for preventing enamel demineralization. *Journal of dentistry*. 2006;34(1):62-6.
239. Santaella M, Braun A, Matson E, Frentzen M. Effect of diode laser and fluoride varnish on initial surface demineralization of primary dentition enamel: an in vitro study. *International journal of paediatric dentistry*. 2004;14(3):199-203.
240. Chen C-C, Huang S-T. The effects of lasers and fluoride on the acid resistance of decalcified human enamel. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(3):447-52.
241. Pulido M, Wefel J, Hernandez M, Denehy G, Guzman-Armstrong S, Chalmers J, et al. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. *Operative dentistry*. 2008;33(5):550-5.
242. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King NM, Wefel JS, Tay FR. In vitro model for evaluating the effect of child formula toothpastes on artificial caries in primary dentition enamel. *American journal of dentistry*. 2005;18(3):212-6.
243. Ten Cate J, Mundorff-Shrestha S. Working group report 1: laboratory models for caries (in vitro and animal models). *Advances in dental research*. 1995;9(3):332-4.
244. Torres C, Rosa P, Ferreira N, Borges AB. Effect of caries infiltration technique and fluoride therapy on microhardness of enamel carious lesions. *Operative dentistry*. 2012;37(4):363-9.
245. Schirrmeister JF, Gebrande JP, Altenburger MJ, Moenting JS, Hellwig E. Effect of dentifrice containing 5000 ppm fluoride on non-cavitated fissure carious lesions in vivo after 2 weeks. *American journal of dentistry*. 2007;20(4):212-6.
246. Rechmann P, Charland DA, Rechmann BM, Le CQ, Featherstone JD. In-vivo occlusal caries prevention by pulsed CO<sub>2</sub>-laser and fluoride varnish treatment—A clinical pilot study. *Lasers in surgery and medicine*. 2013;45(5):302-10.
247. Pengcheng X, Meng D, Xuedong Z, Jiyao L, Lei C, Xin X. Effect of arginine dentifrice on remineralization of initial enamel carious lesions. *West China Journal of Stomatology*. 2014;32(1).

248. 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. *Medical Principles and Practice*. 2015;24(3):231-7.
249. Bröchner A, Christensen C, Kristensen B, Tranæus S, Karlsson L, Sonnesen L, et al. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. *Clinical oral investigations*. 2011;15(3):369-73.
250. Swarup JS, Rao A. Enamel surface remineralization: Using synthetic nanohydroxyapatite. *Contemporary clinical dentistry*. 2012;3(4):433.
251. Huysmans M-C, Longbottom C. The challenges of validating diagnostic methods and selecting appropriate gold standards. *Journal of dental research*. 2004;83(1\_suppl):48-52.
252. Buchalla W, Imfeld T, Attin T, Swain M, Schmidlin P. Relationship between nanohardness and mineral content of artificial carious enamel lesions. *Caries Research*. 2008;42(3):157-63.
253. Delbem ACB, Sasaki K, Vieira A, Rodrigues E, Bergamaschi M, Stock S, et al. Comparison of methods for evaluating mineral loss: hardness versus synchrotron microcomputed tomography. *Caries research*. 2009;43(5):359-65.
254. Arnold W, Cerman M, Neuhaus K, Gaengler P. Volumetric assessment and quantitative element analysis of the effect of fluoridated milk on enamel demineralization. *Archives of oral biology*. 2003;48(6):467-73.
255. Featherstone J, Ten Cate J, Shariati M, Arends J. Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries research*. 1983;17(5):385-91.
256. Ivancakova R, Hogan M, Harless J, Wefel J. Effect of fluoridated milk on progression of root surface lesions in vitro under pH cycling conditions. *Caries research*. 2003;37(3):166-71.
257. Manning R, Edgar W. In situ de-and remineralisation of enamel in response to sucrose chewing gum with fluoride or non-fluoride dentifrices. *Journal of dentistry*. 1998;26(8):665-8.
258. Petzold M. The influence of different fluoride compounds and treatment conditions on dental enamel: a descriptive in vitro study of the CaF<sub>2</sub> precipitation and microstructure. *Caries research*. 2001;35(Suppl. 1):45-51.



259. GERALDO-MARTINS VR, Lepri CP, Faraoni-Romano JJ, Palma-Dibb RG. The combined use of Er, Cr: YSGG laser and fluoride to prevent root dentin demineralization. *Journal of Applied Oral Science*. 2014;22(5):459-64.
260. Geraldo-Martins VR, Lepri CP, Palma-Dibb RG. Influence of Er, Cr: YSGG laser irradiation on enamel caries prevention. *Lasers in medical science*. 2013;28(1):33-9.
261. Steiner-Oliveira C, Rodrigues L, Lima E, Nobre-dos-Santos M. Effect of the CO<sub>2</sub> laser combined with fluoridated products on the inhibition of enamel demineralization. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(2):113-21.
262. Xie Q, Bedran-Russo AK, Wu CD. In vitro remineralization effects of grape seed extract on artificial root caries. *Journal of dentistry*. 2008;36(11):900-6.
263. Soares D, Valinoti A, Pierro V, Antonio A, Maia L. Cross-sectional microhardness of bovine enamel subjected to three paediatric liquid oral medicines: an in vitro study. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2012;13(5):261-5.
264. Davidson C, Hoekstra I, Arends J. Microhardness of sound, decalcified and etched tooth enamel related to the calcium content. *Caries research*. 1974;8(2):135-44.
265. Purdell-Lewis D, Groeneveld A, Arends J. Hardness tests on sound enamel and artificially demineralized white spot lesions. *Caries research*. 1976;10(3):201-15.
266. Delbem ACB, Bergamaschi M, Sasaki KT, Cunha RF. Effect of fluoridated varnish and silver diamine fluoride solution on enamel demineralization: pH-cycling study. *Journal of Applied Oral Science*. 2006;14(2):88-92.
267. Rodrigues E, Delbem ACB, Pedrini D, Oliveira M. pH-cycling model to verify the efficacy of fluoride-releasing materials in enamel demineralization. *Operative dentistry*. 2008;33(6):658-65.
268. Argenta RMO, Tabchoury CPM, Cury JA. A modified pH-cycling model to evaluate fluoride effect on enamel demineralization. *Pesquisa Odontológica Brasileira*. 2003;17(3):241-6.
269. Zero D, Featherstone J, Fu J, Hayes A, Vogel G. Response of a de/remineralization in situ model to fluoride dentifrice. *Caries Res* 1994a. 1994;28:208.
270. Arends J, Schuthof J, Jongebloed W. Lesion depth and microhardness indentations on artificial white spot lesions. *Caries research*. 1980;14(4):190-5.
271. White D. Reactivity of fluoride dentifrices with artificial caries. *Caries research*. 1987;21(2):126-40.

272. Rao A, Malhotra N. The role of remineralizing agents in dentistry: a review. *Compendium*. 2011;32(6):27-34.
273. Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H, Holm AK, Källestål C, Lagerlöf F, et al. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2003;61(6):347-55.
274. Twetman S. Caries prevention with fluoride toothpaste in children: an update. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2009;10(3):162-7.
275. Marinho VC, Higgins J, Logan S, Sheiham A. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1).
276. O Mullane D, Baez R, Jones S, Lennon M, Petersen PE, Rugg-Gunn A, et al. Fluoride and oral health. *Community dental health*. 2016;33(2):69-99.
277. Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1).
278. LeGeros R. Calcium phosphates in demineralization/remineralization processes. *Journal of Clinical Dentistry*. 1999;10(2):65-73.
279. Dedhiya MG, Young F, Higuchi WI. Mechanism of hydroxyapatite dissolution. Synergistic effects of solution fluoride, strontium, and phosphate. *The Journal of Physical Chemistry*. 1974;78(13):1273-9.
280. Farooq I, Ali S, Al-Khalifa KS, Alhooshani K. Total and soluble fluoride concentration present in various commercial brands of children toothpastes available in Saudi Arabia—A pilot study. *The Saudi dental journal*. 2018;30(2):161-5.
281. Farooq I, Majeed A, AlShwaimi E, Almas K. Efficacy of a novel fluoride containing bioactive glass based dentifrice in remineralizing artificially induced demineralization in human enamel. *Fluoride*. 2019;52(3):447-55.
282. Bakry AS, Marghalani HY, Amin OA, Tagami J. The effect of a bioglass paste on enamel exposed to erosive challenge. *Journal of dentistry*. 2014;42(11):1458-63.
283. Alauddin SS. In vitro remineralization of human enamel with bioactive glass containing dentifrice using confocal microscopy and nanoindentation analysis for early caries defense: University of Florida; 2004.
284. Gjorgievska ES, Nicholson JW, Slipper IJ, Stevanovic MM. Remineralization of demineralized enamel by toothpastes: A scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray analysis, and three-dimensional stereo-micrographic study. *Microscopy and Microanalysis*. 2013;19(3):587-95.

285. Farooq I, Imran Z, Farooq U, Leghari A, Ali H. Bioactive glass: a material for the future. *World J Dent.* 2012;3(2):199-201.
286. Somaraj V, Shenoy RP, Shenoy Panchmal G, Kumar V, Jodalli PS, Sonde L. Effect of herbal and fluoride mouth rinses on streptococcus mutans and dental caries among 12–15-year-old school children: a randomized controlled trial. *International journal of dentistry.* 2017;2017.
287. Featherstone J, Mellberg J. Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries research.* 1981;15(1):109-14.
288. Abdullah A, Strafford S, Brookes S, Duggal M. The effect of copper on demineralization of dental enamel. *Journal of dental research.* 2006;85(11):1011-5.
289. Iijima M, Du C, Abbott C, Doi Y, Moradian-Oldak J. Control of apatite crystal growth by the co-operative effect of a recombinant porcine amelogenin and fluoride. *European journal of oral sciences.* 2006;114:304-7.
290. SAXEGAARD E, RÖLLA G. Fluoride acquisition on and in human enamel during topical application in vitro. *European Journal of Oral Sciences.* 1988;96(6):523-35.
291. DELBEM ACB, CURY JA. Effect of application time of APF and NaF gels on micro-hardness and fluoride uptake of in vitro enamel caries. *J Dent.* 2002;15:169-72.
292. Amaechi BT, Mathews SM, Ramalingam K, Mensinkai PK. Evaluation of nanohydroxyapatite-containing toothpaste for occluding dentin tubules. *Am J Dent.* 2015;28(1):33-9.
293. Hoppenbrouwers P, Driessens F, Borggreven J. The demineralization of human dental roots in the presence of fluoride. *Journal of dental research.* 1987;66(8):1370-4.
294. Todd MA, Staley RN, Kanellis MJ, Donly KJ, Wefel JS. Effect of a fluoride varnish on demineralization adjacent to orthodontic brackets. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics.* 1999;116(2):159-67.
295. Evrenol B, Kucukkeles N, Arun T, Yarat A. Fluoride release capacities of four different orthodontic adhesives. *The Journal of clinical pediatric dentistry.* 1999;23(4):315-9.
296. McDonald RE, Avery DR. *Dentistry for the child and adolescent*: Mosby Incorporated; 2004.
297. Arends J, Ten Cate J. Tooth enamel remineralization. *Journal of Crystal Growth.* 1981;53(1):135-47.
298. Cate JT. In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization. *Journal of dental research.* 1990;69(2\_suppl):614-9.

299. Ten Cate J. A model for enamel lesion remineralisation. *Demineralisation and remineralisation of the teeth*. 1983.
300. Øgaard B, Rølla G, Arends J. Orthodontic appliances and enamel demineralization: Part 1. Lesion development. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988;94(1):68-73.
301. Cai F, Shen P, Morgan M, Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptideamorphous calcium phosphate. *Australian Dental Journal*. 2003;48(4):240-3.
302. Peters MC. Strategies for noninvasive demineralized tissue repair. *Dental Clinics*. 2010;54(3):507-25.
303. Richards M. The influence of saliva on the formation of calcium fluoride-like material on human dental enamel. *Caries Res*. 2001;35:57-60.
304. Øgaard B. CaF<sub>2</sub> formation: cariostatic properties and factors of enhancing the effect. *Caries research*. 2001;35(Suppl. 1):40-4.
305. Krishna M, York M, Chin T, Gnanakumaran G, Heslegrave J, Derbridge C, et al. Multi-centre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;178(2):399-404.
306. Prabhu A, Prasanna B, Sakeenabhi B, Prashanth G, Subramaniam R, Ragher M. Effect of fluoride varnish and dentifrices and its combination on deciduous enamel demineralization: An In vitro study. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2017;9(Suppl 1):S112.
307. Marinelli C, Donly KJ, Wefel J, Jakobsen J, Denehy G. An in vitro comparison of three fluoride regimens on enamel remineralization. *Caries research*. 1997;31(6):418-22.
308. Øgaard B, Seppä L, Rolla G. Professional topical fluoride applications—clinical efficacy and mechanism of action. *Advances in Dental Research*. 1994;8(2):190-201.
309. Muhler JC, Radike AW, Nebergall WH, Day HG. The effect of a stannous fluoride-containing dentifrice on caries reduction in children. *Journal of dental research*. 1954;33(5):606-12.
310. Amaechi BT. Remineralization therapies for initial caries lesions. *Current Oral Health Reports*. 2015;2(2):95-101.
311. Asaizumi M, Yagi N, Aoyama K, Kato T, Kuga T. Observations of Enamel Microstructure in Incipient Lesions Remineralized by NaF Dentifrices. *Dent Res Mang*. 2017;2:20-30.

312. Queiroz CS, Hara AT, Paes Leme AF, Cury JA. pH-cycling models to evaluate the effect of low fluoride dentifrice on enamel de-and remineralization. *Brazilian Dental Journal*. 2008;19(1):21-7.
313. Amaechi BT, Higham S. In vitro remineralisation of eroded enamel lesions by saliva. *Journal of dentistry*. 2001;29(5):371-6.
314. Alsayed EZ, Hariri I, Nakashima S, Shimada Y, Bakhsh TA, Tagami J, et al. Effects of coating materials on nanoindentation hardness of enamel and adjacent areas. *Dental materials*. 2016;32(6):807-16.



## 8. EKLER

### Turnitin Dijital Makbuz ve Ekran Çıktısı

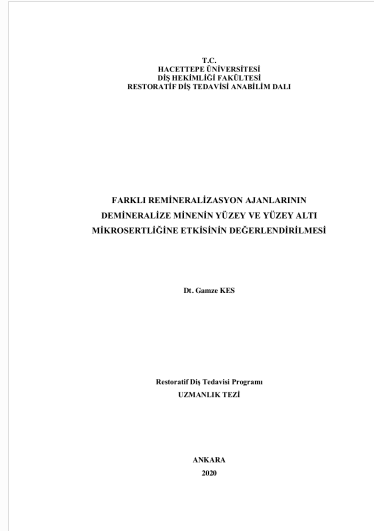


### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Gamze Kes  
Ödev başlığı: FARKLI REMİNERALİZASYON AJA...  
Gönderi Başlığı: FARKLI REMİNERALİZASYON AJA...  
Dosya adı: Tez.docx  
Dosya boyutu: 4.2M  
Sayfa sayısı: 113  
Kelime sayısı: 23,719  
Karakter sayısı: 165,419  
Gönderim Tarihi: 23-Eki-2020 02:49PM (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 1424143814



## FARKLI REMİNERALİZASYON AJANLARININ DEMİNERALİZE MİNENİN YÜZEY VE YÜZEY ALTI MİKROSERTLİĞİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### ORIJİNALLIK RAPORU

<b>%8</b>	<b>%7</b>	<b>%2</b>	<b>%3</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikarsiv.export.gov</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>acikerisim.istanbul.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>4</b>	<b>openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to Adnan Menderes Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>www.thefreelibrary.com</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler:

Adı- Soyadı	Gamze Kes
Doğum Tarihi	26.11.1992
Doğum Yeri	Sinop

### Eğitim Bilgileri:

İlköğretim	Ayancık Atatürk İlköğretim Okulu (1998-2006)
Lise	Sinop Anadolu Öğretmen Lisesi (2006-2010)
Yabancı Dil(ler)	İngilizce
Üniversite	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi (2010-2015)
Uzmanlık Eğitimi	Hacettepe Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Restoratif Dış Tedavisi Anabilim Dalı (2017-2020)