

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA FLUORİDLİ SÜTÜN BİYOYARARLANIMI
VE REMİNERALİZASYONA ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Evrim TÜZÜNER

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Alev ALAÇAM

ANKARA
Eylül 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA FLUORİDLİ SÜTÜN BİYOYARARLANIMI
VE REMİNERALİZASYONA ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Evrim TÜZÜNER

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Alev ALAÇAM

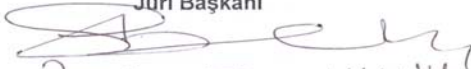
Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 03/2006-07
proje numarası ile desteklenmiştir.

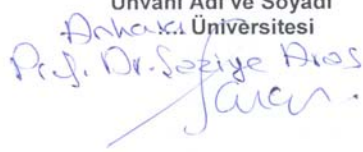
ANKARA
Eylül 2008

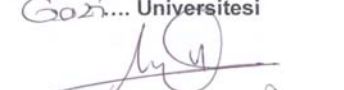
T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

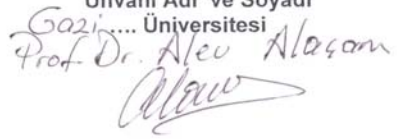
Pedodonti Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

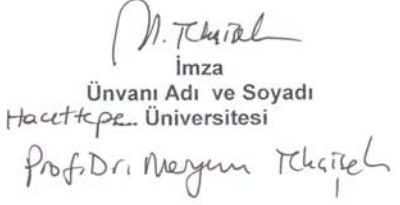
Tez Savunma Tarihi: 23/9/2008

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz. Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Tamer Uysal

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Ankara Üniversitesi
Prof. Dr. Seziye Aras


İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz. Üniversitesi

Prof. Dr. Nuhon Öztas

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz. Üniversitesi
Prof. Dr. Ali Alacam


İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Hacettepe Üniversitesi
Prof. Dr. Meryem Tchelebi


İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Resimler, Grafikler	IV
Tablolar	V
Semboller, Kısaltmalar	VI
Önsöz	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fluor	3
2.2. Sistemik Fluorid Uygulama Yolları	5
2.2.1. Suyun Fluoridlenmesi	5
2.2.2. Fluoridli Tablet ve Damlalar	7
2.2.3. Tuzun Fluoridlenmesi	9
2.2.4. Sütün Fluoridlenmesi	10
2.3. Fluorid Metabolizması	13
2.3.1. Emilim	13
2.3.2. Plazma Fluor Seviyesi	14
2.3.3. Fluoridin Farmakokinetiği	15
2.3.4. Atılım	15
2.3.4.1. Renal Atılım	15
2.3.4.2. Feçes ve Ter Yoluyla Atılım	16
2.3.5. Dağılım	17
2.3.5.1. Yumuşak Dokulara Geçiş	17
2.3.5.2. Mineralize Dokulara Geçiş	17
2.3.5.3. Tükürük ve Diş Plağındaki Fluor Konsantrasyonu	18
2.4. Fluorun Etki Mekanizmaları	21
2.4.1. Mine Direncini Artırmak	21
2.4.2. Maturasyon Oranını Artırmak	24
2.4.3. Başlangıç Mine Lezyonlarının Remineralizasyonu	26
2.4.4. Mikroorganizmalara Etki	28
2.4.5. Diş Morfolojisine Etki	29
2.5. Fluoridli Süt Uygulamaları ile İlgili Çalışmalar	32
2.5.1. Biyoyararlanım ve Konsantrasyon Çalışmaları	32
2.5.2. Remineralizasyon Çalışmaları	34
2.5.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar	35
2.5.4. Alan Çalışmaları	36
2.6. Fluor Ölçüm Yöntemleri	40
2.7. Mine Örneklerinde Mikrosertlik ve Lazer Floresans Ölçümleri	45
2.7.1. Mikrosertlik Ölçümleri	45
2.7.2. Lazer Floresans Ölçümleri	46

3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Tükürük ve Üre Fluor İyonu Konsantrasyonlarının <i>in vivo</i> Belirlenmesi	51
3.1.1. Deneklerin Seçilmesi	51
3.1.2. Fluoridli Süt ve Suyun Hazırlanması	51
3.1.3. Çalışma Planı	52
3.1.4. Tükürük ve Üre Örneklerinin Elde Edilmesi	53
3.1.5. Tükürük ve Üre Örneklerinde Mikrodifüzyon Yöntemi ile Fluor İyonu Tayini	53
3.2. Mine Yapısı Üzerindeki Etkilerin <i>in vitro</i> Belirlenmesi	57
3.2.1. 3 Derinlikte Fluor, Kalsiyum ve Lazer Floresans Ölçümleri için Örneklerin Hazırlanması	57
3.2.2. Mikrosertlik Testi için Örneklerin Hazırlanması	58
3.2.3. 3 Derinlikte Fluor ve Kalsiyum Tayini için Deneysel İşlemler	59
3.2.4. Mikrosertlik Ölçümleri için Deneysel İşlemler	60
3.2.5. Lazer Floresans Ölçümleri için Deneysel İşlemler	61
3.2.6. Mine Örneklerinde Fluor Tayini	62
3.2.7. Mine Örneklerinde Kalsiyum Tayini	63
3.2.8. Mine Örneklerinde Mikrosertlik Ölçümleri	65
3.2.9. Mine Örneklerinde Lazer Floresans Ölçümleri	66
4.BULGULAR	67
4.1. Tükürük ve Üre Fluor İyonu Konsantrasyonlarının <i>in vivo</i> Değerlendirme Sonuçları	67
4.1.1. Tükürük Fluor İyonu Konsantrasyonlarının Mikrodifüzyon Yöntemi ile Değerlendirme Sonuçları	67
4.1.2. Üre Fluor İyonu Konsantrasyonlarının Mikrodifüzyon Yöntemi ile Değerlendirme Sonuçları	69
4.2. Mine Yapısı Üzerindeki Etkilerin <i>in vitro</i> Değerlendirilmesi	71
4.2.1. Mine Örneklerinin Fluor Alımı	71
4.2.2. Mine Örneklerinde Kalsiyum Ölçümleri ile Saptanan Derinliğin Değerlendirme Sonuçları	73
4.2.3. Mine Örneklerinde Mikrosertlik Ölçümlerinin Değerlendirme Sonuçları	74
4.2.4. Mine Örneklerinde Lazer Floresans Ölçümlerinin Değerlendirme Sonuçları	75
5.TARTIŞMA	77
6.SONUÇ	92
7.ÖZET	94
8.SUMMARY	96
9.KAYNAKLAR	98
10.EKLER	113
11.ÖZGEÇMİŞ	116
12. TEŞEKKÜR	118

ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER

Şekil 1. Bir yetişkin tarafından gıdayla alınan fluor iyonunun izlediği metabolik yol	13
Şekil 2. Fluor iyon seçici elektrot kullanılarak difüze edilmiş F^- standartlarıyla çizilen kalibrasyon doğrusu	56
Şekil 3. Fluor iyon seçici elektrot kullanılarak direkt potansiyometrik yöntemle çizilen kalibrasyon doğrusu	62
Şekil 4. Ca^{+2} tayini için standart ilave etme yöntemi ve sulu standartlarla Atomik Emisyon Spektrofotometresi ile elde edilen kalibrasyon doğruları	65
Resim 1. Fluoridli oral damla	51
Resim 2. Fluor iyon elektrodu ile örneklerde F^- tayini	55
Resim 3. Mikrodifüzyon için hazırlanan örnek	55
Resim 4. 3 derinlikte F^- ve Ca^{+2} ve Lazer Floresans ölçümleri için hazırlanan örnekler	58
Resim 5. Mikrosertlik ölçümü için hazırlanan örnek	58
Resim 6. 3 derinlikte F^- , Ca^{+2} ve Lazer floresans ölçümleri için pH siklusu	61
Resim 7. Mikrosertlik ölçümleri için pH siklusu	61
Grafik 1. Gruplarda elde edilen tükürük F^- konsantrasyonları	68
Grafik 2. Gruplarda elde edilen üre F^- konsantrasyonları	69
Grafik 3. 3 derinlikte deney örneklerinden elde edilen F^- konsantrasyonları	73
Grafik 4. Deney ve kontrol grubu mine örneklerinde mikrosertlik ölçümleri	75
Grafik 5. Deney ve kontrol grubu mine örneklerinde Lazer Floresans ölçümleri	76

TABLÖLAR

Tablo 1. İçme suyu flor oranına göre önerilen F ⁻ dozları (mg F ⁻ /gün)	7
Tablo 2. Topluma yönelik süt fluoridasyonu projeleri	36
Tablo 3. Biyolojik materyallerden inorganik flor tayini	42
Tablo 4. Çalışma planı	52
Tablo 5. 3 derinlikte F ⁻ ve Ca ⁺² tayini için deney grupları	59
Tablo 6. Test gruplarında zamana göre elde edilen tükürük F ⁻ konsantrasyonları (µmol/L)	68
Tablo 7. Test gruplarında zamana göre elde edilen üre F ⁻ konsantrasyonları (µmol/L)	69
Tablo 8. 3 derinlikte gruplardaki mine örneklerinde saptanan F ⁻ değerleri	72
Tablo 9. Mine örneklerinde asit uygulaması sonrası çözünen mine tabakasının derinlik değerlerinin gruplara göre dağılımı	74
Tablo 10. Test gruplarında mine örneklerinin mikrosertlik değerleri	74
Tablo 11. Test gruplarında mine örneklerinin Lazer Floresans değerleri	76

SEMBOLLER, KISALTMALAR

F⁻	Fluor iyonu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Amerika Diş Hekimliği Birliği
DMFT	"Decayed, missed, filled teeth"
DMFS	"Decayed, missed, filled surface"
ppm	"Parts per million"
NaF	Sodyum fluorid
MFP	Monofluorofosfat
APF	Asidüle fosfat fluorid
HF	Hidrojen fluorid
OH⁻	Hidroksil iyonu
UHT	"Ultra Heat Treated"
CaF₂	Kalsiyum fluorid
HA	Hidroksiapatit
FA	Fluoroapatit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
TISAB	"Total Ionic Strength Adjustment Buffer"
La(NO₃)₂	Lantanyum nitrat
PLM	Polarize Işık Mikroskobu
SEM	Taramalı Electron Mikroskobu
EDX	"Energy Dispersive X-ray Analysis"
HMDS	Hekzametildisiloksan
QLF	Kantitatif Lazer Floresans
LF	Lazer Floresans
TMR	Transvers Mikroradyografi
ECM	"Electrical Caries Monitor"
AES	Atomik Emisyon Spektrofotometresi
ANOVA	Varyans Analizi
PKa	Asitlik Derecesi

Aileme,

1.GİRİŞ

Diş çürüğü diş sert dokularının yıkımıyla karakterize bir hastalıktır. Bazı mikroorganizmalar, diyetle alınan karbonhidratlar ve diş yapısı arasında zamanla meydana gelen etkileşimler ile ilgili birçok nedene bağlı olarak meydana gelmektedir. Diş çürüğü endüstriyel ülkelerin çoğunda okul çağı çocuklarının %60-90'ını ve yetişkinlerin büyük çoğunluğunu etkileyen büyük bir halk sağlığı problemidir.^{1,2} Değişen yaşam koşulları ve yeme alışkanlıkları nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde diş çürüğü insidansı giderek artmaktadır. Bu artışın en önemli nedeni şeker tüketimindeki artış ve yetersiz florid kullanımındır.¹ Diş çürüğünü önlemede çeşitli formlardaki floridin yaygın kullanımının etkili olduğu kabul edilmektedir.³

Diş hekimliğinde 1940'lı yıllardan beri kullanılan ve çürüğün başlamasını önlemek ve yeni başlamış opak mine lezyonlarının remineralizasyonunu sağlamak amacıyla koruyucu tedavilerde ve ağız sağlığının geliştirilmesinde önemli rol oynayan florid iyonu günümüzde hala yaygın olarak kullanılan bir eser elementtir.⁴

Florid "sistemik" ve "topikal" olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Sistemik uygulamalar içme suyuna, süte, tuza, tablet ve damlalara florid iyonu katılmasını içerirken, topikal uygulamalar floridli diş macunu, jel ve solüsyon kullanımını içermektedir.^{4,5}

Florid topikal olarak uygulandığında plak-mine arayüzeyinde demineralizasyon varlığında remineralizasyon sağlayarak çürük oluşumunu önler. Kalan mine kristalleri daha az çözünür ve asit ataklarına daha dirençli hale gelir. Ayrıca florid şekerin aside dönüşümünü de inhibe eder. Floridin sistemik uygulamalarının da bazı yararları vardır. Kalsifikasyon sırasında florid iyonları mine kristallerinin apatit yapısındaki hidroksil iyonlarının yerine geçer, böylece kristallerin stabilitesi artarak asit çözünürlüğü azalır. Diş yüzeyindeki pit ve fissürlerin derinliğini azaltarak diş morfolojisi üzerinde yararlı bir etkiye de sahiptir. Araştırmalar, ağızda sürekli olarak düşük florid seviyesi sağlandığında floridin çürüğü önlemede daha etkili olduğunu göstermektedir. Diş minesini çevreleyen ağız sıvılarındaki düşük florid konsantrasyonunun çürüğü önlemedeki mekanizmasının minenin çözünürlüğünü inhibe etmesi olduğu düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyondaki floridlerin sık olmayan uygulamaları yerine floridin düşük dozda sık uygulanması tercih edilmektedir.⁶⁻⁹

Bu nedenle; ağız sağlığını düzeltmek için planlanan toplum ağız sağlığı programlarının amacı, ağızda düşük ama sabit bir florid seviyesinin sağlanmasıdır.

İçme sularının floridlenmesi diş çürüğünün kontrolünde oldukça etkili bir yöntemdir. Ancak, teknik, politik ve/veya ekonomik nedenlerden dolayı çoğu toplumda içme sularının floridlenmesi mümkün veya pratik değildir. Alternatif bir uygulama olarak tuzun floridlenmesi ise, kontrollü kullanımının sağlanamaması ve topluma yaygın olarak yansıtılamaması nedeniyle popüler olamamıştır. Öte yandan, büyüme ve gelişim açısından önemli bir besin kaynağı olan süt, okul öncesi ve okul çağı çocuklarında sık tüketimi göz önüne alınarak florid salımı için uygun bir araç olarak sunulmaktadır. Floridli süt programları, içme suyu flor oranının düşük olduğu bölgelerde, anaokulu veya ilköğretim okullarında beslenme programı kapsamında günlük olarak standart miktarda süt verilen çocuklara yönelik planlanmaktadır. Uygun dozda floridlenmiş sütün çocuklarda istenen düzeyde çürükten koruma sağladığı bildirilmektedir.¹⁰

1950-1980 yılları arasında gerçekleştirilen klinik çalışmaları takiben 6 ülkede yaklaşık on bin çocuğa hizmet veren alan çalışmaları, floridli sütün diş çürüğünü azaltmada etkili olduğunu kanıtlamıştır.^{10,11}

Öte yandan floridin biyoyararlanımı sütün içeriği, diyet, mide asidi, sütün gıdayla birlikte tüketimi gibi faktörlerden etkilendiğinden, bu parametreler hala klinik çalışmalar için önemli konulardan biri olma özelliğini korumaktadır.¹²

Ülkemizde dönem dönem okul sütü projelerinin uygulanması ancak sütün floridlenmesi konusunda bir çalışma bulunmaması nedeniyle öncü bir adım olarak bu çalışmada, okul öncesi bir çocuk grubunda floridli sütün aç ve tok karnına alımının, tükürük ve üre konsantrasyonu üzerine etkilerinin floridli su ve sade süt ile karşılaştırmalı olarak *in vivo* değerlendirilmesi amaçlandı.

Floridli sütün sade süt ile karşılaştırılarak remineralizasyon etkinliğinin araştırıldığı bölümde ise, *in vitro* pH siklusuna tabi tutulan mine örneklerinin 3 derinlikte aldıkları flor iyonu miktarı, mikrosertlik değerleri ve lazer floresans ölçümleri ile mine yapısındaki değişikliklerin farklı yöntemlerle gösterilmesi hedeflendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fluor

Fluor iyonu (F^-) ozondan daha yüksek oksidasyon potansiyeli ile birlikte periyodik tablonun en aktif elektronegatif non-metal elementidir. Yüksek reaktivitesi nedeniyle hemen hemen tüm metallerle reaksiyona girebildiğinden nadiren saf halde görülür ve genellikle, yer kabuğunda, suda ve yiyeceklerde F^- olarak bulunur.¹³⁻¹⁵ F^- , kalsiyum (Ca^{+2}) veya sodyum (Na^+) gibi pozitif yüklü iyonlara bağlanabilir ve kalsiyum florid veya sodyum florid gibi kararlı bileşikler oluşturabilir. Yaklaşık 150 kadar florid içeren mineral bilinmektedir, bunlardan fluorspar (CaF_2 , %49 F^-), fluoroapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6F_2$, %3,4 F^-) ve kriyolit (Na_3AlF_6 , %54 F^-) en önemlileridir. Bu tür minerallere çeşitli kaya tiplerinde, jeotermal sularda ve kaplıcalarda rastlanmaktadır.¹⁵

Öte yandan florid toplumda sağlık, ekonomik ve sosyal alanda büyük etkilere neden olan diş çürüğünün önlenmesinde gerekli bir öğedir. Günümüzde florid kullanımı diş çürüğünün önlenmesinde en başarılı yöntemlerden biri olarak bilinmekte ve fluor iyonu diş sağlığındaki benzersiz rolüne dayanılarak, insan sağlığı için önemli bir eser element olarak kabul edilmektedir.^{13,16}

İnsanlar tarafından alınan fluorun esas kaynağı sudur, fakat özellikle çay gibi bazı bitkiler, deniz hayvanları ve toz partikülleri de buna katkı sağlayabilir. Fluor hemen hemen tüm yiyecek ve içeceklerde eser miktarda bulunmasına karşın çay, balık ve kabuklu deniz hayvanlarında oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Çaydaki F^- konsantrasyonu 0,5-4 ppm arasında değişmektedir. Ülkemizde yetiştirilen çaylarda da farklı markaların ürünlerine göre değişkenlik olmakla birlikte ortalama 0,3-3,5 ppm aralığında F^- ölçümleri bildirilmektedir.¹⁷⁻¹⁹ Çayın bu özelliği tüketiminin teşvik edilmesi fikrini doğurmuş, ancak içme suyu F^- oranı 0,1-0,3 arasında olan Çin'in Gansu bölgesinde çocuklarda görülen yüksek fluorozisten sık tüketilen çay sorumlu tutulunca geri adım atılmıştır.²⁰ Doğal olarak su ve gıdalardan alınan florid miktarı sudaki konsantrasyonuna, kişinin boyutlarına ve yaşına, kullanım sıklığına, kişisel ve diyetel alışkanlıklara bağlı olarak değişim göstermektedir.²¹

Sudaki fluor oranının düşük olduğu coğrafi bölgelerde bir birey tarafından günlük alınan total F^- miktarı 1 mg'dan azdır. 1-6 yaş grubu okul öncesi çocuklar için florid alımı yiyeceklerden çok içecek

yoluyla olduğundan bu oran daha da düşmektedir. Anne sütü 0,02-0,05 ppm aralığında olacak şekilde eser miktarda F^- içermektedir.^{21,22} İnek sütündeki F^- konsantrasyonu 30-60 $\mu g/L$ seviyelerindedir ve bebeklerin inek sütünden aldıkları F^- düşük seviyededir. Hazır bebek mamalarının F^- konsantrasyonları 100-300 $\mu g/L$ olacak şekilde oldukça düşüktür. Konsantre likit mamaların içme suyu ilave edilerek hazırlanmasıyla içme suyu flor oranına göre F^- konsantrasyonu 200-600 $\mu g/L$ arasında değişebilmektedir.²² Ophaug ve arkadaşları²³ ABD'de gerçekleştirdikleri çalışmalarında 0,3 ppm, 0,3-0,7 ppm ve 0,7 ppm'den fazla seviyede olan içme suyu flor oranına göre hazırlanan mamalardan 6 aylık bebeklerin (8 kg) günlük sırasıyla 29, 40 ve 61 $\mu gF^-/kg$ aldıklarını ve bu ürünlerin 1 ppm F^- içeren içme suyuyla hazırlanması halinde alımın 100 $\mu gF^-/kg$ 'ı aşabileceğini bildirmişlerdir. Yetişkinlere göre sert dokularda yüksek florid depolama kapasitesi gösteren bebeklerde, bu değer daimi dişlerde fluorozis oluşumu için risk sınırındır, bu nedenle araştırmacılar yaşamın ilk yılında bebeklere florid verilmesinden kaçınılmasını öngörmektedirler.^{22,24}

Bununla birlikte, ülkemizde yapılan çalışmalarda Koparal ve arkadaşları²⁵ ortalama F^- seviyesini anne sütünde 0,019 ppm, marketlerde bulunan kutu süt ve yoğurt ürünlerinde ise 0,022 ppm olarak bulmuşlardır. Distile suyla hazırlanan hazır mamalarda ise bu oranın 0,118-0,021 ppm değerleri arasında olduğunu ve suyun floridlenmediği bölgelerde bebeklerin aldığı F^- oranının yüksek olmadığını ve takviye florid verilebileceğini bildirmişlerdir. Ataç ve arkadaşları²⁶ da ulusal piyasada bulunan süt ve bebek mamalarında F^- miktarını bebek mamalarında 0,101 ppm, sütlerde ise 0,08 ppm olarak saptamışlar ve ülkemiz çocuklarına ADA önerileri doğrultusunda minimal dozda F^- verilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Günümüzde, sanayileşmiş ülkelerde diş çürüğü prevalansında düşüş görülmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde koruyucu programların yetersiz kalması, beslenme alışkanlığının rafine karbonhidratlar ve işlenmiş gıdalar yönünde değişimi ve modern yaşam tarzının benimsenmesi ile çürük prevalansında artış gözlenmekte ve diş çürüğü halen çocukluk döneminin en yaygın hastalığı olmaya devam etmektedir.^{8,16,27,28} Diş çürüğünün önlenmesinde en başarılı yöntemlerinden biri florid kullanımıdır. Yüksek diş çürüğü prevalansı ile mücadele ancak ulusal florid uygulama programları ile mümkündür.

2.2. Sistemik Fluorid Uygulama Yolları

Günümüzde, floridin çürük önleyici aktivitesinin en önemli bölümünü ağız sıvılarındaki F^- konsantrasyonunun oluşturduğu kabul edilmektedir. Çürük önleyici florid uygulamalarında en büyük etkinin ağız ortamının günlük olarak düşük konsantrasyonda floride maruz kalmasıyla olduğu bilinmektedir.^{10,29} Bu nedenle; ağız sağlığını düzeltmek için planlanan toplum bazlı programların amacı, mümkün olan en çok insanda, ağızda düşük ancak sabit bir F^- seviyesinin sağlanması olmalıdır.¹⁰ Bu amaçla içme sularının floridlenmesi, florid içeren tablet ve damlaların kullanılması, tuz, süt gibi gıdalara florid katılması gibi yöntemler geliştirilmiştir.

2.2.1. Suyun Floridlenmesi

Floridasyon diş çürüğünün önlenmesi için halka ait içme sularına F^- konsantrasyonunun önceden belirlenen bir seviyeye kadar yükseltilmesi amacıyla florid bileşiğinin kontrollü olarak eklenmesidir. Diş hekimliğinde florid, 19. yy'ın başlarında insan ve fosil dişlerinin dentin ve minesinde tespit edilmesi ile dikkat çekmeye başlamıştır. Aynı dönemde İtalya'nın Chiaia bölgesinde yaşayan insanların diş minelerinde kahverengi lekeler tanımlanmıştır.^{4,21} Burt ve Fejerskov'un⁴ bildirdiğine göre, Colorado'da diş hekimi olan Frederick McKay'in kendi hastalarında da benzer bulguları saptamasıyla bu renk değişikliklerine Colorado Brown Stain (Kolorado kahverengi lekesi) denmiş ardından "mottled enamel" ya da "mine fluorozisi" olarak tanımlanmıştır. Bu bölgelerde yaşayan insanlarda mine fluorozisinin nedeni araştırılırken hastaların diş çürüğüne karşı önemli derecede dirençli oldukları gözlenmiş ve araştırmalar fluorozis, diş çürüğü ve içme suyundaki florid konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi tespit etme yönünde yoğunlaşmıştır. Yapılan kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar içme suyu 1 ppm florid içerdiğinde, fluorozis gibi yan etkiler olmaksızın diş çürüğünde önemli derecede düşüş gözlendiğini göstermiştir.³⁰⁻³²

Hellwig ve Klimek³³ yaşamları boyunca floridli su tüketen çocuklarda kontrol grubuna göre daha az çürük olduğunu ve sadece 2 yıl süreyle floridli su tüketen grupta bile DMFT oranının daha az bulgalandığını bildirmişlerdir.

İçme suyundaki optimal florid konsantrasyonunun diş çürüğü ve fluorozis riskini en aza indirgeyecek şekilde 0,7-1,2 ppm

arasında olması gerektiği bildirilmiştir. Fluorozis oluşumunu önleyecek şekilde florid alımının üst limitinin 0,05-0,07 mg/kg/gün olduğu belirtilmiştir.³⁴⁻³⁶ Optimal konsantrasyon bölgenin sıcaklığına da bağlıdır. Soğuk bölgelerde sıcak bölgelere göre daha az su tüketilmektedir ve konsantrasyonun arttırılması önerilmektedir.^{37,38}

İçme suyu floridasyonu, uygulanan floridin hem sistemik hem de topikal olarak dağılımını sağlayan bir yöntemdir. Sistemik florid mide yoluyla alınır, emilim sonrası gelişmekte olan daimi ve süt dişlerindeki F⁻ seviyesi artar. Sistemik florid dişleri çürüğe daha dirençli kılacak şekilde erüpsiyon öncesinde mine formasyonunun gelişimine yardımcı olur. Sekonder ve tamir dentini formasyonu boyunca florid depozisyonu artar. Alınan floridin tükürük bezlerinden ve dişeti sıvısından salınımıyla da topikal etki gözlenir. Ayrıca büyük yaştaki bireylerde periyodontal hastalıklara bağlı olarak açığa çıkan kök yüzeylerindeki florid seviyesi de artar.^{8,28,29,39-41} Suyun floridlenmesi yoluyla çürüğün kesin olarak azaldığı bildirilmiştir.⁴² Erken dönemde yapılan çalışmalar, diş macunu ve diğer floridli ürünler kullanılmaya başlanmadan önce floridli suya bağlı olarak daimi dişlerde %50-70, süt dişlerinde %40-60 oranında çürükte azalma meydana geldiğini göstermiştir.^{43,44} Su kaynaklarının çoğunda doğal olarak floridin bulunması, bireyler veya toplum için aktif bir katılım gerektirmemesi, özellikle en fazla ihtiyaç duyan düşük sosyo-ekonomik grup gibi toplumun tüm kesimlerine ulaşabilmesi, hem yetişkinler hem çocuklar için yararlı olması, pre- ve posterüptif etki göstermesi ve düşük maliyeti floridli suyun diğer avantajları arasındadır.³⁶

Sudan alınan florid bireylerin su tüketimi, sudaki F⁻ konsantrasyonu, filtrasyon sistemleri ve şişe suyu kullanımı gibi nedenlerle bireyler arasında değişiklik göstermektedir.^{39,45,46}

Uzun süre floridli su kullananlarda yan etkiler olup olmadığı araştırılmıştır. Floridin, boy ve ağırlık, menstruasyon başlangıcı, el ve dizlerin radyografik muayenesi ile kemik dansitesi, iskeletsel gelişim, hemoglobin düzeyi, eritrosit ve lökosit miktarı, deri nemlenmesi, dokusu, rengi ve diş erüpsiyonu incelenmiş, herhangi bir sistemik veya yan etki oluşmadığı belirtilmiştir.⁴⁷ Daha sonra genel sağlık üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, önerilen düzeyde floridasyonda mortalite ve morbiditede farklılık olmadığı gösterilmiştir.⁴⁸ Bununla birlikte içme sularının floridlenmesi işlemlerinde bir takım sorunlar ortaya çıkmıştır. Floridasyonun pahalı bir yöntem olduğu, çevreyi kirlettiği, suyun saflığını bozduğu ve bireylerin tercihlerine bırakılmadığı düşünceleriyle içme sularının floridlenmesi eleştirilmektedir.^{45,49}

İçme sularının floridlenmesinin bu gibi dezavantajlarından dolayı alternatif metotlar geliştirilmiştir. Okul sularına florid ilavesi bunlardan biridir. İçme suyuna florid katılmayan yerleşim birimlerinde okul sularına florid ilave edilmiştir. Bu uygulamanın ekonomik olduğu ve uygulandığı bölgelerde çürük prevalansında azalma görüldüğü belirtilmektedir. Ancak, bu yöntemin de bazı dezavantajları vardır. Okula başlayan çocuklar çoğunlukla 5-6 yaşlarından büyüktür ve bu yaşlarda okul sularındaki F^- seviyesi daimi dişler için sınırlı preerüptif fayda sağlamaktadır. Ayrıca çocuklar zamanlarının sınırlı kısmını okulda geçirmeleri nedeniyle floridten daha az yararlanmaktadır. Bu nedenle, okul sularındaki florid seviyesinin içme suyu için önerilen miktardan daha fazla olarak ayarlanması tavsiye edilmektedir.²¹

2.2.2. Floridli Tablet ve Damlalar

1940'lardan bu yana suların floridlenemediği alanlarda floridli suya alternatif olarak farklı florid ürünleri geliştirilmiştir. Bebekler için damla şeklinde hazırlanan takviyeler, çocuklar için çiğnenebilir tablet veya pastil olarak hazırlanmaktadır.^{5,34,46,50} 0,25 mg, 0,5 mg veya 1 mg'lık formlarda hazırlanan ürünler genellikle sodyum florid (NaF) içermektedir.^{5,34}

Bunun yanı sıra asidüle fosfat florid (APF), potasyum florid (KF) ve kalay florid (SnF_2) içeren formları da bulunabilir.⁵ Alım dozu yaşa ve içme suyundaki fluor oranına göre ayarlanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. İçme suyu fluor oranına göre önerilen F^- dozları (mg F^- /gün) ⁵¹

	İçme suyu F^- konsantrasyonu (ppm)		
Yaş	<0,3	0,3-0,6	>0,6
Doğum-6 ay	-	-	-
6 ay-3 yaş	0,25	-	-
3 yaş-6 yaş	0,5	0,25	-
>6 yaş	1,0	0,5	-

Floridli tabletler uzun dönem günlük kullanım gerektirir.^{16,52} Sistemik florid uygulamalarına uyum genellikle düşük olduğundan çocuklar günlük olarak önerilen dozu her zaman alamazlar. Uyum ve reçete düzensizlikleri nedeniyle alınan florid dozu da değişmektedir.⁵⁰ Bununla birlikte, bazı çocuklarda gıdalar, su ve diğer içeceklerin tüketimi ve floridli ürünlerin kullanımıyla optimal seviyenin aşılabileceği ve florid

takviyelerinin uygun dozda önerilmesi için temel florid seviyesinin tespitinin önemli olduğu da bilinen bir gerçektir.^{34,45,46}

Çürüğün önlenmesinde floridli tabletlerin sistemik kullanımının araştırıldığı klinik çalışmalar, uygulama sırasında ağız boşluğunda mevcut olan dişler üzerinde topikal bir etki meydana gelebileceğini göstermiştir.^{53,54} Primosch ve arkadaşları⁵⁵ floridli tabletlerin çiğnenmesinin emilmesine göre tükürük F⁻ retansiyonu açısından daha fazla yarar sağladığını ve ve tabletlerin ağız boşluğunda pasif olarak çözünmeye bırakılmasının iyonun homojen olmayan dağılımına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Floridli tablet kullanımıyla süt ve daimi dişlerdeki çürüklerin azaldığı gözlenmiştir.^{56,57} Çocukların uyum zorluklarının üstesinden gelmek için tabletlerin okul aracılığı ile verilmesi de düşünülmüştür.⁵⁸

Shern ve arkadaşlarının⁵⁹ gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 338 okul çocuğunda florid tabletlerin günlük kullanımı sonrası diş minesindeki F⁻ miktarı ve diş çürüğü insidansı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmaya başladıktan 30 ay sonra mine biyopsisi yöntemiyle tespit edilen minenin aldığı F⁻ miktarı, 1 mgF⁻ içeren APF tabletten 1 adet tüketen, 3 saat arayla 2 adet tüketen ve kontrol tableti tüketen gruplarda benzer bulunurken; 2 adet APF tablet tüketen grupta çürük insidansında anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Driscoll ve arkadaşları⁶⁰ günde 1 veya 2 kez 1 mg APF tablet alan ilkökul çocuklarında 6 yıl sonra diş çürüğü insidansının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğünü bildirmişlerdir.

Stephen ve Campbell⁵³ Glasgow'da gerçekleştirdikleri bir çalışmada 5,5 yaşındaki çocuklarda 1 mg'lık NaF tabletlerin öğretmenlerin gözetiminde 3 yıllık kullanımı sonucunda diş çürüğünde %81 oranında düşüş olduğunu gözlemişlerdir.

Widenheim ve arkadaşlarının⁶¹ doğumdan itibaren 5 yıllık florid tablet kullanan 47 çocukta floridin preerüptif etkisini araştırdıkları çalışmalarında, çocuklar 14 yaşında tekrar değerlendirildiğinde tükürükteki *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) ve *Lactobacillus* sayıları ve çürük prevalansı florid kullanmayan grupta daha fazla bulunmuştur.

2.2.3. Tuzun Fluoridlenmesi

Fluoridli tuz suyun fluoridlenmesinin politik ve teknik olarak mümkün olmadığı alanlarda fluoridli suya alternatif olarak geliştirilmiştir.⁴⁵ Tuzun fluoridlenmesi üretim aşamasında tuza sodyum veya potasyum floridin kontrollü olarak eklenmesi ile yapılır. 1950'lerin ortalarında 90 mgF⁻/kg'a kadar potasyum florid eklenen yerel tuzlar, başta Zürih olmak üzerinde İsviçre'nin kantonlarında kullanılmaya başlanmıştır. 1970'de çürüğü önlemede yetersiz kalınca İsviçre'nin Vaud kantonunda ve daha sonra tüm kantonlarda miktar 250 mgF⁻/kg'a yükseltilmiştir.⁵ Tuzun fluoridasyonunu İsviçre'nin önderliğinde 1986'da Fransa, 1991'de Almanya, 1987'de Kosta Rika ve Jamaika izlemiştir.^{5,62}

Çürüğün etkili bir şekilde önlenmesi için tuz suda çözündüğünde florid iyonik formda olmalıdır. Potasyum florid yaygın olarak kullanılsa da sodyum florid de kullanılmaktadır. Tuzda önerilen fluor konsantrasyonları 250 mgKF/kg ve 225 mgNaF/kg'dır.^{63,64} Tuzdaki florid konsantrasyonu büyük oranda ortalama tuz tüketimine dayanmaktadır. 90 mgF⁻/kg eklenen tuzdan 2,25 g tüketen bir birey 0,2 mg F⁻ alabilmektedir.⁵

Gerçekleştirilen bir çalışmada, 4 yıllık fluoridli tuz (250 mgF⁻/kg) tüketimi sonrasında çürüksüz çocuk sayısı %23,1'den %43,8'e çıkmış ve 8 yıl sonra bu oran %80'e ulaşmıştır. Bunun yanında, çürükten azalma anlamlı bulgulara da, üre fluor seviyesiyle yapılan değerlendirmeler, kullanılan florid konsantrasyonunda fluoridli suya göre diş çürüğünü önlemek için yeterli floridin alınamadığını da göstermiştir.⁶⁵

Tuzun florid için bir araç olarak kullanımının bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Fluoridli tuz fluoridli suyla karşılaştırıldığında tüketiciye bir seçim olanağı sağlamaktadır. Fluoridli tablet ve damlaların günlük alımının aksine, düzenli tüketim için dikkat gerektirmemektedir. Plazmada pik konsantrasyon oluşturacak şekilde tek bir doz halinde değil, gün boyu küçük miktarlarda alınmaktadır. Ayrıca maliyeti de ucuzdur. Dezavantajları ise, yüksek miktarda sodyum tüketiminin hipertansiyon için bir risk faktörü olmasıdır.⁵² Ayrıca tuzun fluoridlenmesi projeleri gıda dağıtım sistemlerinin nispeten daha basit olduğu küçük coğrafik alanlarla sınırlıdır.⁴⁵

Macpherson ve Stephen'in⁶⁶ 27-60 yaşları arasında 11 denekte gerçekleştirdikleri çalışmada, 250 mgF⁻/kg ve 350 mgF⁻/kg

oranında floridli tuz ile hazırlanan 3 farklı gıda (beyaz ekmek, kahverengi ekmek, sandviç) ayrı günlerde tüketilmiş ve deneklerin tüketimi sonrası farklı zamanlarda tükürük örnekleri alınmıştır. Gıdaların 1 günlük tüketimiyle tükürük F^- seviyesinin tüketim sonrası ilk 1-2 dk içinde pik değere ulaştığı ve F^- seviyesinin 20. dakikada başlangıç değerlere döndüğü bildirilmiştir.

Björnström ve arkadaşlarının⁶⁷ 11 yetişkin denek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 1 haftalık arınma periyodu sonrası 250 mg F^- /kg oranında floridli tuz ile hazırlanan mısır cipsinin 30 dk'lık tüketimi sonrasında 30, 60 ve 120. dk'da tükürük ve plak örnekleri toplanmış ve tükürük ve plak F^- konsantrasyonlarının 2 saate kadar yüksek seviyede kaldığı bildirilmiştir.

Hedman ve arkadaşları⁶⁸ 1 hafta süreyle 250 mg F^- /L oranında floridli tuz ilave edilmiş makarnayla beslenen 10 yetişkin denekte tükürük F^- konsantrasyonunu incelemişler ve tüketimden hemen sonra ve 30. dk'da ölçülen tükürük F^- seviyesinin temel değerlere göre yükseldiğini bulmuşlardır.

Ayrıca Meyer-Lueckel ve arkadaşlarının⁶⁹ 0,5 mg F^- içeren kurabiyelerle beslenen 10 yetişkin denekte yaptıkları in situ çalışmada kontrol grubunda mine yüzeyinde daha fazla demineralizasyon meydana geldiği ve tükürük ve üre konsantrasyonlarının floridli ürünlerin tüketimi sonunda arttığı bildirilmiştir.

2.2.4. Sütün Floridlenmesi

Tuzun floridlenmesine benzer olarak sütün floridlenmesi de suyun floridlenmesine alternatif olarak geliştirilmiştir.⁴⁵ Sütün floridlenmesi şişe veya kutu sütün çocukların içmesi amacıyla belirlenen miktarda florid eklenmesi yoluyla yapılır. Burt ve Marthaler'in⁵ bildirdiğine göre, floridli süt uygulaması ilk olarak pediatrist olan Ziegler tarafından desteklenmiş ve 1955'de İsveç'te başlatılmıştır. Su kaynaklarının floridlenmesinin mümkün olmadığı ve dağıtımın özellikle çocukları amaçladığı alanlarda, floridli sütün toplum sağlığı programlarında alternatif olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.¹⁰

Süt okul çağı öncesi çocuklar için kalsiyum kaynağıdır. Makro ve mikro besinler yönünden zengindir ve halk sağlığı açısından

önemli yararlarla sahiptir.⁷⁰⁻⁷² Süt, kalsiyum ve fosfat gibi çürük önleyici mineraller, yağ, protein ve kazein içermektedir. Ayrıca, inek sütünde %5 şeker vardır ve mevcut şeker en az karyojenik olan laktozdur.^{70,71} Yapılan hayvan çalışmaları karyojenik bir diyetle süt eklenmesinin diş çürüğü insidansını önemli derecede azalttığını göstermiştir.⁷⁰ Süt, şeker fermentasyonu sırasında oluşan organik asitleri tamponlama yeteneğine sahiptir. Ayrıca, süt proteinleri mine yüzeyine etkili bir şekilde abzorbe olabilir ve diş demineralizasyona karşı koruyarak remineralizasyonu güçlendirebilir. Sütteki kalsiyum ve fosfat iyonlarının çoğu protein partikülleriyle kompleks yapı oluştursa da, içeriğindeki serbest iyon konsantrasyonu hidroksiapatit süpersaturasyonunu sağlayacak kadar yüksektir. Potansiyel karyojenik laktoz varlığına rağmen, *in vitro* mine demineralizasyonuna karşı gösterdiği korumanın nedeni içerdiği intrinsek florid varlığı ile oluşabilmektedir.^{73,74}

Kahama ve arkadaşlarının⁷³ farklı F⁻ konsantrasyonlarında intrinsek florid içeren inek sütünün çürük önleyici etkisini demineralizasyon modeli üzerinde inceledikleri çalışmalarında, demineralizasyon solüsyonunun pH'sı 5,00 iken 0,03 µg/mL F⁻ içeren sütte etki gözlenmezken, 0,3 µg/mL F⁻ içeren sütte asitte çözünen kalsiyum miktarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte asit solüsyonun pH'sı 4,00 iken etki gözlenmemiştir. Sonuç olarak içme suyundaki florid konsantrasyonuna bağlı olarak yüksek seviyede florid içeren inek sütünün çürük önleyici seviyeye ulaşabileceği gösterilmiştir.

Floridli süt uygulamaları, okullarda beslenme programı altında günlük olarak standart miktarda süt tüketen çocuklara yönelik olmalıdır. Tüketilen sütün beslenme yönünden faydalarına ek olarak, okul sütü uygun seviyede floridlendiğinde çocuklara günlük optimum florid dozu verilebilir.¹⁰ Çocuklara yönelik floridli süt projeleri sıklıkla 0,4-1 mg'a kadar F⁻ içeren 200 mL sütün günlük alımına dayanmaktadır.^{12,36} Floridli süt likit (pastörize, sterilize ve UHT) ve toz gibi farklı formlardaki süte uygun konsantrasyonda florid ajanının katılmasıyla üretilmektedir.⁷⁵ Süte F⁻ eklenmesi teknik olarak basittir, sütün tadını ve diğer özelliklerini değiştirmez.⁷⁶

Phillips⁷⁷ UHT olarak üretilmiş floridli sütteki iyonik florid yararlanımının üretim zamanında %88 olduğunu, bu değer 3 ay sabit kalıp 5 ve 8. aylarda %75 ve %62'ye düştüğünü bildirmiştir. Süt tozu formunda üretildiğinde 2 ay sonra bu değer %93 iken, pastörizasyon işleminde ısının artışıyla (en yüksek ısıda yararlanım %88) yararlanımda düşüş olduğu gözlenmiştir. Ancak sonuçlar floridli süt sistemlerinde kullanılacak işlemlerin yararlanımı fazla etkilemediğini göstermiştir.

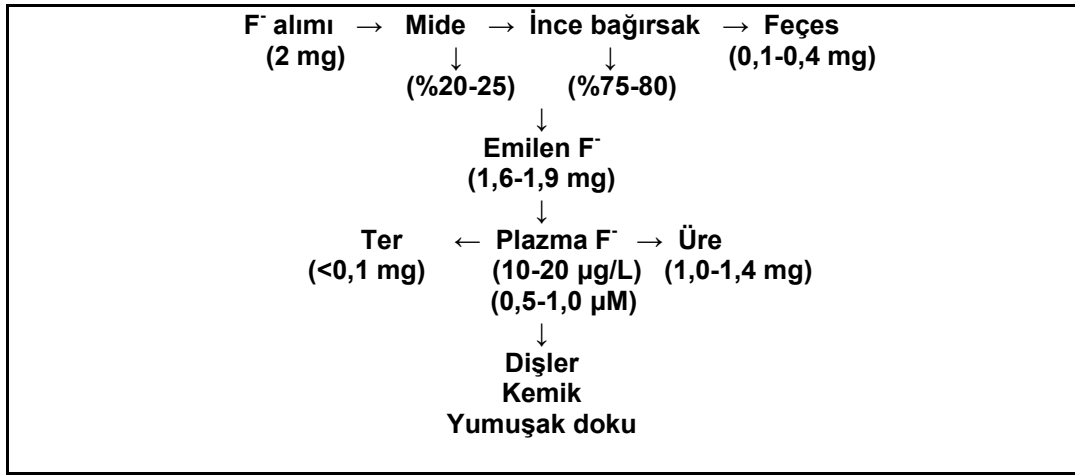
En fazla çürük önleyici etki, erken yaşta uygulanan programlar sonucunda elde edilmiştir.⁷⁵ Yapılan çalışmalarda floridli süt tüketimiyle süt dişlerinde %45'lere varan düzeyde çürükte azalma gözlenmiştir.^{76,78-82} Bununla birlikte araştırmacılar daimi dişler üzerinde de etki sağlamak için, çocukların floridli süt tüketimine mümkün olduğunca erken yaşta başlanması gerektiğini bildirmektedirler.^{78,80}

Süte florid eklenmesinin temeli işlemin direkt olarak çocukları hedeflemesidir ve içme suyunun floridlenmesine göre daha ucuz bir yöntemdir. Diğer yöntemlerin aksine floridli sütün içilmesi tüketicinin tercihinin bırakılmıştır.⁵

2.3. Fluorid Metabolizması

2.3.1. Emilim

F⁻ genellikle içecek, gıda veya NaF tablet gibi farmasötik bir preparat yoluyla alınır. Bileşiğin fiziksel ve kimyasal özelliklerine ve çözünürlüğüne bağlı olarak, alınan fluor dozunun değişen miktarları emilir ve sistemik dolaşıma katılır.⁸³ Bir birey tarafından gıdalla alınan fluor iyonunun metabolik olarak izlediği yol Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bir yetişkin tarafından gıdalla alınan fluor iyonunun izlediği metabolik yol¹³

Fluoridin başlıca emilim yeri gastrointestinal sistemdir. Bunun yanı sıra az miktarda havadan solunum yolu ile alınabilir. Alınan florid mide ve bağırsak mukozasından emilir. Emilim işlemi membran kanalları yoluyla pasif difüzyonla gerçekleşir. Fluoridin gastrik emilim mekanizması ve hızı mide içeriğinin asiditesi ile ilgilidir. F⁻ midenin asidik ortamına girdiği zaman hidrojen florid formuna dönüşür ($H^+ + F^- \leftrightarrow HF$). 3,45 pKa'ya sahip zayıf bir asit olan hidrojen florid, HF, biyolojik membranları ve mide mukozasını kolaylıkla geçebilme yeteneğine sahiptir. Düşük pH'ın HF formasyonunu kolaylaştırdığı midede emilim oldukça hızlıdır. Emilim %40-50 oranında midede gerçekleşir. Midede emilime uğramayan fluor iyonunun çoğu ise bağırsaklardan hızlı bir şekilde emilmektedir. İnce bağırsaktaki F⁻ emilimi iyonun pH'ya bağlı olmayan difüzyonuyla meydana gelir.^{13,14,83}

Fluoridin gıdalarla birlikte alımı emilimi yavaşlatır. Fluorid aç iken alındığında büyük bir bölümü mideden emilmektedir. Fluoridin diyetin

bir parçası olarak alındığı koşullarda, alınan fluor iyonunun çoğu ince bağırsaktan emilir. Aç iken florid emilimi neredeyse %100'ken, gıda varlığında florid emilim etkinliği %50-80'e düşer.^{13,83} Aynı doz bir bardak süt ile birlikte alındığında emilim %70 'e düşmektedir. Kalsiyumdan zengin diyet ile birlikte alındığında, floridin emilimi %60 seviyesine düşmektedir. Süt veya gıda alımıyla ilgili olarak emilimde gözlenen düşüş, besinlerin kalsiyum ve di-trivalent katyon içermesi ve floridin gıda bileşenleriyle bağlanmasına bağlı olabilmektedir. Emilim oranındaki azalmanın yanı sıra, feçes ile atılan miktar da artacaktır.^{14,83}

CaF_2 , MgF_2 ve AlF_3 gibi daha düşük çözünürlüğe sahip bileşikler daha az emilirken, NaF tablet veya NaF 'in sulu solusyonları gibi çözünmeye hazır florid bileşikler hemen hemen tamamen emilmektedir. İçme suyuna eklenen veya suda doğal olarak bulunan florid bileşikler yerini gastrointestinal sistemden neredeyse tamamen emilebilen fluor iyonlarına bırakmaktadır. Diyet bağlı florid de yüksek biyoyararlanım göstererek iyi emilmektedir.⁸³

2.3.2. Plazma Fluor Seviyesi

Plazma, floridin vücutta dağılımını sağladığı gibi vücuttan atılımında da önemli rol oynayan biyolojik bir sıvıdır. Bu nedenle plazma florid metabolizması için “santral komponent” olarak tanımlanmaktadır.^{14,83}

Normal şartlarda bir florid alımı ve emilim hızında, plazma F^- konsantrasyonu 10–20 $\mu\text{g/L}$ veya 0,5–1,0 μM arasında değişmektedir.¹³ Bireylerin aç veya tok olmalarına göre normal plazma F^- seviyesinin geniş bir aralığı kapsayabileceği de (0,7-2,4 μM) bildirilmiştir.⁸³ Düzenli floridli su (1ppm) tüketen bireylerde plazma F^- seviyesi yaklaşık 1 μM 'dır. Bu sonuçlar genç veya orta yaşlı bireyler için geçerlidir, daha küçük yaştaki çocuklar veya yaşlılar için daha düşük olabilir.^{38,83}

Florid alımından sadece birkaç dakika sonra plazma F^- konsantrasyonunda belirgin bir artış gözlenir ve maksimum konsantrasyona genellikle 30 dk içinde ulaşılır; ulaşılan zaman, alınan florid miktarından bağımsızdır. Plazma pik seviyesi, alınan florid dozu ve emilim hızı, deneğin vücut ağırlığı (dağılım hacmi) ve floridin plazmadaki klerens hızıyla orantılıdır; daha fazla vücut ağırlığı, daha az plazma pikine neden olmaktadır.^{14,83}

Plazma F^- konsantrasyonu homeostatik olarak düzenlenmez ama diğer faktörlerin yanı sıra florid alım modeline göre yükselir veya düşer. Gün içinde plazma F^- seviyesinde dalgalanmalar görülür. Plazma F^- konsantrasyonundaki dalgalanmalar alınan florid dozuna, dozun sıklığına ve floridin plazma yarılanma ömrüne bağlıdır. Plazma F^- seviyesi son alım ve kronik florid alım düzeyine ek olarak, kemik gelişimi ve çözünmesinden ve iyonların renal klerens hızından da etkilenir.^{38,83}

2.3.3. Fluoridin Farmakokinetiği

Fluoridin emilimi, yumuşak dokularda dağılımı, mineralize dokularda tutulumu ve böbreklerden atılımı eş zamanlı olarak gerçekleşir. Florid alımı sonrasında plazma F^- konsantrasyonu incelendiğinde 3 faz dikkati çeker: Başlangıç artışı, 1 saatlik hızlı bir düşüş ve daha yavaş bir düşüş. Bu fazlar emilim, dağılım ve eliminasyonu gösterir. Plazma F^- konsantrasyonundaki başlangıç artışı floridin gastrointestinal sistem yoluyla kandaki emilimini gösterir. Emilen miktar alınan miktarla orantılıdır. Plazma pik değere ulaştığında, emilim gittikçe düşer ve florid iyonunun kandan dokulara geçişi artar. İyonların dağılımı ve eliminasyonu ilk emilim fazı boyunca başlar fakat bu fazda daha az öneme sahiptir.

Eğrideki düşüş 2 fazla ayrılır: Geçiş fazı olarak bilinen erken faz ve eliminasyon fazı olarak bilinen geç faz. Erken faz süresince yumuşak dokulara geçiş plazma F^- konsantrasyonundaki hızlı düşüşü belirler. F^- kalp, böbrekler, karaciğer gibi iyi kanlanan dokulara ve kemiğe hızlıca dağılır. Bunun yanında kas ve yağ dokularına daha yavaş dağılır. Sonradan gözlenen daha az belirgin bir düşüş floridin vücuttan eliminasyonunu yansıtır. Fluoridin plazma için yarılanma ömrü 4-10 saat arasında değişir. Eliminasyon hızı plazma F^- konsantrasyonu ile orantılıdır: Fluoridin daha yüksek konsantrasyonlarında daha hızlı eliminasyon gözlenir.⁸³

2.3.4. Atılım

2.3.4.1. Renal Atılım

Fluoridin vücuttan atılımının büyük bir bölümü böbreklerden üre yoluyla olurken, tükürük, ter ve feçes yoluyla da atılım olmaktadır. İyonik florid plazma proteinlerine bağlanmadığı için iyonun glomeruler filtratlardaki konsantrasyonu plazmanın su konsantrasyonu ile aynıdır.

Renal tübüllere girdikten sonra, iyonun önemli bir bölümü yeniden emilir ve sistemik dolaşıma döner. Kalan kısım üreyle atılır. Normal koşullar altında, total florid atılımının %90'ı üre yoluyla meydana gelir.^{13,21,83}

Floridin klerens hızı çocuklarda yetişkinlere göre daha düşüktür ve bu durum kemiklerin ve dişlerin hızlı geliştiği bu dönemde daha fazla florid retansiyonu sağlamaktadır.^{13,38} Okul çağındaki çocuklarda alınan floridin %60'ının vücutta kaldığı bildirilmektedir.^{14,83,84} Yetişkinde florid atılımının %50 olduğu bildirilmektedir. Aktif kemik gelişim döneminde olan bireylerde daha yaşlı bireylere göre daha az F^- atılımı olur ve sabit F^- seviyesine ulaşmak zaman alır.²¹ Halk bazlı yapılan bir çalışmada, üre F^- seviyesi 0,3 ppm olan yetişkinlerde su floridasyonunu takiben F^- seviyesi 1 ay sonra 1 ppm olarak bulunmuştur ve çocuklardaki 0,3 ppm'lik seviyenin 0,9 ppm'e çıkması 3 yıl almıştır. Floridasyon öncesi ve sonrası F^- seviyesinin sudaki konsantrasyona benzer olduğu ve üre F^- seviyesinin sudaki F^- seviyesini yansıttığı saptanmıştır.⁸⁵

Süzülen fluor iyonunun böbrek tübüllerinden yeniden emilim yüzdesi %10 ile 90 arasında değişebilir. Yeniden emilim derecesi tübüler sıvının pH'sına ve üre akışına bağlıdır. Klerens oranı üre akışı ve üre pH'ındaki değişikliklerle artırılıp azaltılabilir.⁸³

İdrardan atılan F^- miktarının ilk belirleyicisi glomeruler filtrasyon oranıdır. Bu oran kronik böbrek bozukluğu gibi bir nedenle düştüğünde plazma ve kemik F^- seviyesinde yükselme gözlenir. Yetişkinlerde floridin renal klerensi 30-50 mL/dk arasında değişmektedir. Floridin pH bağımlı renal klerensi tübüler epitelyumdan geçen HF formasyonu ile açıklanabilir. Tübüler sıvı daha asidik olduğu zaman, daha fazla iyonik florid HF'e dönüşür. Böylelikle HF'in kimyasal potansiyeli artar ve tübüllerden difüzyonu yükselir. Tübül sıvısı daha alkali olduğu zaman, floridin çoğu iyonik formda bulunur ve atılım için tübüllerde kalır.^{13,21,83} Diyetin içeriği, bazı ilaçlar ve solunum ve metabolik hastalıklar gibi birçok neden üre pH'ını etkiler.⁸³

2.3.4.2. Feçes ve Ter Yoluyla Atılım

Fekal floridin hiç absorbe edilmediği kabul edilmektedir. Fekal floridin günlük alınan dozun %10'undan az olduğu açıklanmıştır. Diyet yüksek konsantrasyonda divalent veya trivalent katyonlar içerirse florid emilimi azalabilir.^{21,83} Normal koşullar altında, terle florid kaybının önemsiz olduğu düşünülmektedir.^{13,83}

2.3.5. Dağılım

2.3.5.1. Yumuşak Dokulara Geçiş

Fluorid plazmadan tüm doku ve organlara dağılmaktadır. Dağılım hızı genellikle dokulara olan kan akışıyla belirlenir. Sabit durumlu F^- konsantrasyonu, plazma ile kalp, karaciğer ve akciğer gibi iyi kanlanmış dokular arasında iskelet kasları, cilt ve yağ dokuları gibi daha az kanlanan dokulara göre daha hızlı elde edilmektedir. Sabit durumlu doku-plazma F^- konsantrasyon oranı 0,4 ile 0,9 arasında değişmektedir. Böbrek, pineal bezler, beyin ve yağ dokuları bu dağılımda hariç tutulmaktadır. F^- böbrek tübüllerinde yüksek seviyelere ulaşmaktadır, çünkü bir bütün olarak düşünüldüğünde böbrekler plazmadan daha yüksek bir konsantrasyona sahiptir.⁸³

2.3.5.2. Mineralize Dokulara Geçiş

Mineralize dokuları hedefleyen floridin kemik yoluyla plazmadaki klerens oranı kalsiyumdan bile daha yüksektir. İnsan vücudundaki floridin yaklaşık %90'ı mineralize dokularda bulunur. Vücuttaki total floridin yaklaşık 2,6 g olduğu tahmin edilmektedir.^{13,83}

Floridin mineralize dokulara olan seçici afinitesi kısa dönemde kemik kristallerinin yüzeyinden geçişe bağlıdır. Uzun dönemde fluorapatit veya fluorhidroksiapatit formundaki kristal kafes yapısıyla birleşir. İskeletin gelişme fazı boyunca, alınan florid dozunun yüksek bir bölümü iskelette depolanır. Kalsifiye dokulardaki F^- konsantrasyonu genellikle kemik, dentin ve minede en yüksektir. Kemikteki F^- konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kemiğin tipi ve özel bölümlerine göre değişmektedir ve bireyin uzun dönem florid uygulamalarını yansıtacağı varsayılmaktadır.⁸³

Fluor iyonunun kemik ve dişlere en etkin geçişi gelişimin hızlı olduğu süreçte meydana gelmektedir. Bu yüzden olgunlaşmış kemikte yeni şekillenen kemiğe göre önemli ölçüde daha yavaş F^- geçişi olur. Mineral yapının daha derin tabakalarına göre yüzeyel tabakalarında daha yüksek konsantrasyonda F^- bulunmaktadır ve kemik remodelingi süresince salınan F^- büyük ölçüde yeniden çöker. Kompakt kemikle karşılaştırıldığında trabeküler kemikte daha fazla oranda F^- çökelmektedir. Dişler için, maksimum F^- çökmesi çocukluk döneminde meydana

gelmektedir. Erüpsiyonu takiben kesilen kan kaynağı nedeniyle, kemiğin tersine yüzeydeki demineralizasyon-remineralizasyon haricinde remodeling ile ilişkili rezorpsiyona maruz kalmaz. Diş yapısındaki düşük geçirgenlik iyon hareketliliğini kısıtlar. Kemikte olduğu gibi, fluor iyonunun diş dokusuna çökmesi bir eğim izler. Bu yüzden mine-dentin birleşiminde 100 µgF⁻/g bulunurken, yüzeyel minenin en dış tabakası 3000 µgF⁻/g içerebilir. Minenin dış tabakasındaki F⁻ konsantrasyonu, erüpsiyon sonrası ağız boşluğundaki florid varlığından yüzeydeki demineralizasyon-remineralizasyon olayları yoluyla etkilenebilir.¹³

Vücuttaki alınan F⁻ miktarı ile üre ve feçes yoluyla atılan F⁻ miktarındaki farklılıklar gibi floridin dengesi negatif veya pozitif olabilir. Florid insan sütü veya inek sütü gibi düşük florid içeren biyolojik sıvılardan sağlandığında, üriner atılım alımı aşar ve negatif florid dengesi oluşur. Florid alımının düşük olduğu infantlarda F⁻ kemikten ekstraselüler sıvılara salınır ve üreden atılım, alımdan daha yüksek olur. İnfant metabolizmasıyla ilgili çalışmalar, retansiyonun florid alımıyla ilgili olduğunu göstermektedir. İnfantlarda 0,25 mgF⁻ alımını takiben floridin retansiyonunun %80 olduğu gösterilmiştir. F⁻ mineralize dokulara geri dönüşümsüz olarak bağlanmaz. İçme suyunda yüksek oranda florid bulunan bir bölgeden daha düşük oranda olan bir bölgeye taşınan bireylerde yapılan bir çalışmada üre F⁻ konsantrasyonunun uzun dönemde sabit kaldığı bulunmuştur. Bu da floridin yavaş fakat devamlı olarak iskeletten salındığını göstermektedir.

Plazma konsantrasyonu ve üre atılımı fizyolojik dengenin aynasıdır ve başlangıç florid alımının, iyonun kemikteki akümülyasyon derecesinin, kemikten ayrılma oranının ve böbreklerdeki florid atılımının etkisini belirlemeye yardımcı olurlar.⁸³

2.3.5.3. Tükürük ve Diş Plağındaki Fluor Konsantrasyonu

Florid alımı tükürük ve plak sıvısı başta olmak üzere ağız sıvılarında hafifçe yükselmiş sabit bir F⁻ seviyesine neden olur. Ağız sıvılarının F⁻ konsantrasyonu ve floridin çürük önleyici potansiyeli arasında doza bağımlı bir ilişki olduğu düşünülebilir. Florid alımını takiben ağız boşluğundaki F⁻ tükürük tarafından dilüe edilir. Kalan F⁻ ağız boşluğundaki çeşitli bölümlerde bulunur. Tükürük veya plakta iyonize halde olabilir, plağa, mineye veya yumuşak dokulara bağlanabilir. F⁻ ayrıca difüzyon yoluyla ağız dokularına ve diş plağı içine de dağılabilir. Florid alımı sonrası plak F⁻ salımı yapmadan önce, bir süre için floridi depolayan bir rezervuar görevi de görmektedir.²⁹

Kuru plak örneklerindeki F^- konsantrasyonunun 25-50 ppm olduğu rapor edilmektedir. Islak ağırlığın kuru ağırlığa oranının 3,5-7,0 olduğu varsayılarak, doğal plağın total F^- konsantrasyonu 3,5-14 ppm arasında değişmektedir. Bu oran tüm tükürüğün 0,05 ppm'lik konsantrasyonundan 70-280 kez daha yüksektir. F^- konsantrasyonu plak kalınlığına bağlı olduğundan, plaktaki iyonun dağılımı düzenli değildir. Kalın veya yoğun plaklar ince plağa göre genellikle daha az F^- konsantrasyonuna sahiptir. Bu, plak gelişim hızı veya yüzeyler arası F^- difüzyonunun yavaşlamasıyla ilgili olabilir. Çürük ataklarında en etkili bölge olan mine yüzeyine yakın yerde konsantrasyonun daha düşük olabileceği bildirilmiştir.²¹

Plaktaki fluor iyonik ve bağlı formda olabilir ve tükürükte olduğu gibi konsantrasyonu florid uygulamalarının sıklığı ve kaynağın F^- konsantrasyonu ile belirlenir. Plak floridi kaynağını diyet, tükürük, dişeti oluğu sıvısından ve gevşek bağlı olduğu veya CaF_2 olarak depolandığı mine yüzeyinden alır.^{83,86} Ek olarak plak sıvısındaki F^- serbest haldeki kalsiyuma geri dönüşümsüz olarak da bağlanabilir ve oluşan CaF_2 bakteri tarafından alınabilir. Total plak F^- konsantrasyonu tükürükteğine göre 10 kat daha fazladır. Plak ve tükürükteki fluor iyonları arasında denge olduğu bildirilmektedir.⁸⁶

Tükürükteki F^- seviyesi ve plak sıvısındaki F^- arasında bir ilişki vardır. Plak sıvısındaki F^- konsantrasyonu tükürükteki F^- konsantrasyonundan daha yüksektir. Bunun nedeni tükürüğün film kalınlığına ve kalsiyum florid gibi plaktaki florid kaynaklarından salınan fluor iyonuna bağlı olarak, plaktaki iyonun daha yavaş atılımı söz konusudur. Ağız boşluğunun çeşitli bölgelerinde plak sıvısının F^- konsantrasyonu değişiklik göstermektedir. Üst keser bölgeden toplanan plak sıvısı diğer bölgelere göre daha yüksek F^- konsantrasyonuna sahiptir. Plağın pH'ı da önemli bir faktördür, düşük pH düşük F^- konsantrasyonuna neden olmaktadır. Florid diş ve diş plağı bileşenleri üzerinde lokal bir kariyostatik etkiye sahiptir. Plak sıvısı mine yüzeyi, plak bakterileri, tükürük ve dişeti sıvısı ile temastadır. Plak sıvısı flor, kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlar gibi organik asitleri de mine yüzeyine taşır. Florid ve pH'nın önemli olduğu bu faktörler arasındaki denge diş mineralinin çözünüp çözünmeyeceğini belirler. Plak sıvısı floridin re- ve demineralizasyon sürecini etkilediği bir yerdir.⁸³

Florid alımı sonrası tükürükteki F^- konsantrasyonu hızla yükselir. F^- konsantrasyonundaki artış ve florid grafiği fluor iyonunun salımına ve ajanın fluor içeriğine bağlıdır. Floridin tükürükteki bu yüksek konsantrasyonu hızla düşer. Tükürük F^- konsantrasyonu 1 saat içinde

birkaç ppm azalır ve 3-6 saat içinde ilk değerlere döner. 10 mg'lık florid dozu 0,02 ppm'lik parotid seviyesini yaklaşık 0,28 ppm'e kadar çıkarabilir ve kısa dönemde tükürük F^- konsantrasyonu 14 $\mu\text{mol/L}$ gibi yüksek değerlere ulaşabilir.^{21,83,87}

İçme suyunda düşük oranda florid bulunan bölgede yaşayan bireylerin tükürük F^- konsantrasyonunun 1 $\mu\text{mol/L}$ 'den azdır.⁸⁸ Tükürükteki F^- konsantrasyonu sadece bezlerden salınan F^- ile değil, diyetel florid alımı ve kullanılan floridli ürünlerle de ilişkilidir.^{88,89} Düşük ve yüksek floridli bölgelerde yaşayan çocuklarda tükürük F^- seviyesi 0,3 ve 0,9 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur.⁹⁰

Bezlerden salınan F^- seviyesi çeşitli faktörlere bağlı olsa da, normal şartlarda oldukça düşüktür ve 0,007-0,05 ppm arasında değişmektedir. Yetişkinler çocuklara göre biraz daha yüksek seviyeye sahiptir. İstirahat halindeki tükürük stimüle tükürüğe göre daha fazla F^- içerir. Tükürüğe ait olmayan komponentlerin de eklenmesiyle tüm tükürük, bezlerdeki tükürüğe göre 2 kat fazla F^- içerir. Tüm tükürükteki floridin sadece %10'u serbest formdadır ve kalanı inorganik maddelere bağlanır fakat düşük pH'da salınır.²¹

İstirahat halindeki tükürük F^- seviyesi sadece içme suyundaki F^- konsantrasyonundan ve düzenli günlük floridli macun/gargara kullanımından etkilenmektedir. İstirahat halindeki tükürük F^- konsantrasyonunun, plak veya tükürükle ilişkili diğer retansiyon bölgelerindeki yüksek florid seviyesi arasındaki denge sayesinde yaklaşık 2 kat artabileceği gösterilmiştir.⁸⁶ Çoğu elektrolitin aksine tükürük F^- konsantrasyonu tükürük akış hızından bağımsızdır. Parotis, submandibuler/sublingual bezler ve tüm tükürükteki F^- konsantrasyonu plazma F^- konsantrasyonunun yaklaşık üçte ikisidir. Plazma konsantrasyonu florid alımıyla arttığında bu ilişki de devam eder. Florid alımından 30 dk sonra plazma konsantrasyonunda gözlenen artışı, kısa süre sonra tükürükteki artış izler. 120 dk sonra tükürük F^- konsantrasyonu belirgin bir biçimde düşer, fakat plakta florid depolanabilir.^{29,83,91}

Tükürükteki floridin klerensi tükürük akış hızındaki bireysel farklılıklar, oral kavitede dağılan floridin hacmi, anatomideki bireysel varyasyonlar ve diş sayısı gibi nedenlerle değişmektedir.⁸³

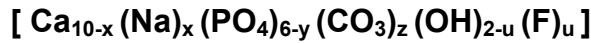
2.4. Fluorun Etki Mekanizmaları

Fluorun diş çürüğüne karşı direnci artırdığı mekanizmalar floridlerin sistemik ve topikal uygulamalarıyla sağlanabilmektedir. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Mine direncini artırmak
- Maturasyon oranını artırmak
- Başlangıç lezyonların remineralizasyonu
- Mikroorganizmalara etki
- Diş morfolojisine etki

2.4.1. Mine Direncini Artırmak

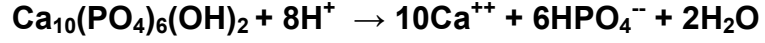
Mine vücutta yer alan tüm mineralize dokular içinde mineral yönünden en yoğun olan dokudur. Minenin ağırlık olarak %96'sı inorganik madde, %4'ü organik yapı ve sudur. İnorganik yapı kristal haldeki kalsiyum fosfat minerallerinden meydana gelir ve bu mineral içeriğinin büyük kısmını hidroksiapatit yapısı $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ oluşturur, çok az bir kısmını ise karbonat oluşturmaktadır.^{92,93} Hidroksiapatit yapısı dişin mineral formasyonu sırasında meydana gelmez. Bu dönemde oluşan mine, dentin ve kemik minerali büyük oranda değişebilen karbonatlı apatit olarak tarif edilebilir. Oluşan mineral hidroksiapatit ile benzerdir fakat asitte daha fazla çözünür, kalsiyumu yetersizdir ve %3-6 arasında karbonat içerir. Mine, dentin ve kemik minerali şu basitleştirilmiş formülle gösterilebilir:



Hidroksiapatit kristal kafesindeki yer değiştirmeler (kristaldeki atom ve iyonların dizilimi) diş gelişimi sırasında mineral ilk olarak yerleştiğinde meydana gelmektedir ve düzenli iyon diziliminde en büyük bozukluğa karbonat iyonu yol açmaktadır. Karbonat demineralizasyon sırasında kaybedilir ve remineralizasyonda dahil edilmez.^{8,94}

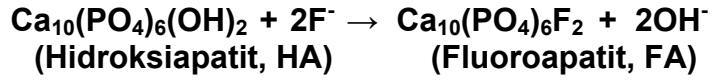
Çürük ataklarında diş minesinde gözlenen çözünme olayı karışık ve tam olarak anlaşılamayan bir süreçtir. Ağız ortamı alınan besinler ve tükürüğe bağlı olarak değişken bir pH'ya sahiptir. pH'nın aside kayması durumunda (pH 5,5) minenin apatit yapısında meydana gelir.

Minede gözlenen çözünme kompleks yapıda olan hidroksiapatit kristallerinin parçalanmasını ifade eder. pH 5,5 veya daha altına düştüğünde, mine aşağıdaki dengeye göre çözünür:



Bu olay genellikle bakteriyel plağın altında meydana geldiğinden solüsyondaki kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların konsantrasyonu artabilir. Plaktaki asit üretimi (H^+) sona erdiğinde, pH artar ve çözünen mineral miktarı azalır. Bu, mineralin bir kısmının çökmesine yol açar. Plakta bulunan kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlar çözünen mineye eklenir ve çözünmenin başladığı pH'yı ve şekillenen bileşiğin tipini etkiler. Minenin çözünmesi pH'daki değişiklik ve plak ve lezyondaki iyon konsantrasyonu ile belirlenen demineralizasyon ve yeniden çökme fazlarının tekrarlanan döngüsüyle oluşabilir.²¹

Eğer ortamda düşük konsantrasyonda dahi F^- varsa hidroksiapatitteki hidroksil iyonları (OH^-) ile yer değiştirerek fluorapatit yapı meydana gelir. Fluorapatit yapının çözünürlüğü hidroksiapatitten çok daha azdır.^{8,21,93,95}



Asit solüsyonda az miktardaki floridin hidroksiapatit çözünürlüğünde belirgin bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. HA yaklaşık 1 ppm gibi düşük florid konsantrasyonlarına maruz kaldığında, HA kristallerinde FA formunda bir tabaka oluşur. Bu ince tabaka HA'nın sanki tamamen FA'nın gibi hareket etmesine neden olur. Minenin düşük çözünürlüğe sahip olabilmesi için flor iyonunun tüm hidroksil gruplarının yerine geçmesi şart değildir. Flor iyonlarının hidroksil iyonlarının sadece %58'inin yerine geçmesi durumunda, en düşük çözünürlüğün olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak, apatit kafesindeki kaybolan OH^- gruplarında boşlukları F^- doldurduğunda, OH^- ve F^- arasında oluşan hidrojen bağlanma gösterilmektedir.²¹

Küçük miktarda F^- bulunduğunda bile minenin çözünürlüğünde büyük bir etkinin oluşmasını açıklayan başka bir neden de HA kristallerinin çözünme yolları ile ilişkilidir. Mine çözünmesi minenin kristal yapısı ile bağlantılıdır. Mine kristallerindeki çözünme devam ederse

boş bir kabuk meydana gelir. Asitler ve şelasyon ajanları mineyi farklı şekilde çözer. Asitler primer olarak prizma merkezlerini etkilerler, halbuki şelasyon ajanları primer olarak prizmaların periferini etkilemektedir. Çözünme oluştuğunda HA'nın iki farklı bölgesindeki kristaller etkilenir. Bölgelerden biri diğerinden daha fazla çözünmekte, böylece sadece bu bölgedeki koruma için tüm kristallerin korunması için gerekenden daha az miktarda florid yeterli olmaktadır. Dişlerin erüpsiyonu öncesinde sistemik olarak florid alındığı durumlarda minedeki F^- miktarı ve çözünürlük arasında saptanan ilişki yüksek oranda florid içeren minenin daha az çözünürlüğe sahip olduğunu göstermiştir. Florid sadece mine formasyonu sırasında alımıyla değil, topikal uygulama yoluyla da minenin çözünürlüğünü etkileyebilir. Öte yandan alım yolu farklı olduğunda etki de farklı olmaktadır. Örneğin, erüpsiyon öncesi elde edilen yüksek florid seviyesi minenin çözünürlüğünü yavaşlatmada topikal olarak elde edilen aynı florid seviyesinden daha etkilidir.²¹

Ratlarda yapılan bir çalışmada dişlerin formasyon periyodu süresince gastrik intübasyon yoluyla günlük uygulanan florid dozunun erüpsiyon sonrasında dişlerdeki çürük insidansını azalttığı bildirilmektedir.⁹⁶

Florid uygulamalarında mine ile uygulanan ajanın reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan bir diğer ürün de kalsiyum florid'dir (CaF_2).^{21,92,97} Yüksek konsantrasyonda florid uygulandığında diş yüzeyinde oluşan CaF_2 bir florid kaynağı olarak rol oynamaktadır. Plak sıvısı ve tükürükte mevcut olan inorganik fosfat iyonlar veya tükürük proteinleri veya her ikisi birlikte yüzeyel uygulama sonucu oluşan CaF_2 moleküllerini çepeçevre saran bir tabaka oluşturarak CaF_2 'nin çözülmesini ve ortamdan uzaklaşmasını önlerler. Bu CaF_2 yapısı pH kontrollü F^- deposu gibi görev yapmaktadır.^{97,98} pH'nın düşmesi ile birlikte bu tabaka ortadan kalkar ve CaF_2 , kalsiyum ve flor iyonlarına ayrılır. pH yükselmesi ile yeniden bu kılıf oluşur. Böylece uzun bir süre ağızda kalabilen CaF_2 gerektiğinde F^- deposu olarak görev yapmaktadır.^{40,97,99} Bununla birlikte CaF_2 yapısı içerisinde salınan F^- iyonlarının mine yüzeyinde birikerek profilaktik etki oluşturduğu ve bu sayede minenin çözünürlüğünü azalttığı da bildirilmektedir.¹⁰⁰ CaF_2 benzeri globüllerin ortamda bulunması ile birlikte mine yüzeyinde meydana gelen çözünürlükteki bu azalma olayı fosfat ve proteinden zengin tabaka ile desteklenmektedir. Tüm bu mekanizma özellikle pörözlü ve demineralize yüzeylerde asit ataklar karşısında değişiklik göstermekte ve ortamda bulunan serbest F^- miktarında ve salımında azalmaya yol açmaktadır.⁴⁰ Topikal florid uygulamaları sonrası CaF_2 'in diş sert dokularındaki formasyonu dişin çözünürlüğü, sağlam ve demineralize yüzeyler, uygulama süresi, florid konsantrasyonu ve topikal ajanın pH'sına bağlıdır. CaF_2 formasyonu,

başlangıç lezyonlarda artmış yüzey alanından dolayı sağlam dokulara göre daha fazladır.¹⁰¹

2.4.2. Maturasyon Oranını Artırmak

Maturasyon pre- veya posterüptif süreçte minede gözlenen mineral depozisyonunu kapsamaktadır. Preerüptif faz boyunca eser elementleri içeren mineraller dişin çevresindeki doku sıvılarından sağlanır. Erüpsiyon sonrasında mineraller gıda ve tükürükten elde edilir.

Mineralizasyonun başlangıç evresinde, mine matriksi nispeten pörözdür ve düzenli mineral depozisyonu sağlar. Mineralizasyon ilerledikçe sadece en dış yüzeye erişilinceye kadar iyon hareketi kısıtlanır. Bu olay en dış yüzeyde yüksek konsantrasyonda eser element birikimine neden olur.²¹

Fluoridin preerüptif etkisi tamamıyla dişlerin gelişim periyodu süresince alınan fluoride bağlıdır. Daimi 1. molar için bu etki ilk 6 yıl içinde meydana gelir. Fluorid preerüptif olarak minede iki gelişimsel fazda kazanılır: (1) matriksin şekillendiği ve kalsifiye olduğu kronun tamamlanma sürecinde, (2) preerüptif maturasyon olarak bilinen kron tamamlandıktan sonraki süreçte (sürmeden önce).¹⁰²

Minenin iç tabakasında bulunan F^- büyük oranda salgısal fazda veya kronun tamamlandığı fazda alınır ve maturasyon fazı boyunca 30-50 μm 'lik dış tabakada F^- bulunur ve daimi dişler için minenin dış tabakasındaki F^- alımı 4-5 yaşlarına kadar devam etmektedir.¹⁰² Kronun tamamlanması 1. molar dişler için kızlarda 27 ay, erkeklerde 26 ayda meydana gelmektedir.¹⁰³ Preerüptif maturasyon periyodu ise kızlarda 51 ay, erkeklerde 54 aydır ve dentin-mine birleşiminde daha az olacak şekilde yüzeyde daha yüksek F^- konsantrasyonu ile sonuçlanmaktadır.¹⁰⁴ Singh ve arkadaşları¹⁰⁴ floridli su tüketim zamanları ile daimi birinci molar dişlerdeki çürük prevalansı arasındaki etkileşimi inceledikleri çalışmalarında, kronun tamamlanma periyodu (salgısal faz) boyunca alınan fluor iyonunun preerüptif maturasyon ve posterüptif dönemde alınan fluor iyonuna göre çürüğü önlemede daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Öte yandan, Den Besten¹⁰⁵ fluorozis riskini azaltmak için sistemik florid uygulamalarına mine formasyonunun salgısal fazından sonra başlanmasını ve gelişmekte olan dişler üzerinde floridin maksimum

topikal etki yapabilmesi için posterüptif dönemde de verilmesi gerektiğini bildirmektedir.

Minenin en dış tabakası tarafından kazanılan F^- miktarı, mineralizasyon ve erüpsiyon arasında geçen sürenin uzunluğuna ve dişlerin etrafında bulunan doku sıvılarının F^- konsantrasyonlarına bağlı olduğundan, daimi dişlerin daha uzun süren preerüptif evresi süt dişi minesinden daha yüksek oranda F^- içermesine sebep olmaktadır.²¹

LeGeros ve arkadaşları¹⁰⁶ prenatal florid alan çocuklarda daha homojen mine, intraprizmatik bölgede yoğun kristal popülasyonu, geniş çaplı prizmalar, daha fazla mineral densite, daha fazla F^- ve daha az karbonat içeriği saptamışlardır.

Groeneveld ve arkadaşları¹⁰⁷ preerüptif florid alımına bağlı olarak molar dişlerin pit ve fissürlerinde %66, düz yüzeylerde %25, ara yüzeylerde %50 oranında çürükten korunma sağlandığını ve preerüptif floridin çürüğe hassas yüzeylerde daha etkiliyken, posterüptif floridin düz yüzeyler gibi çürüğe daha az hassas olan yüzeylerde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Takviye florid uygulamasına 2 veya daha erken yaşlarda başlandığında süt dişlerinde yaklaşık %60 oranında çürük önleyici etki gözlemlendiği bildirilmiştir.¹⁰⁸

Posterüptif dönem boyunca kazanılan floridin çürük önleyici topikal etkisi demineralizasyonun inhibisyonu, remineralizasyonun güçlendirilmesi ve bakteriyal aktivitenin inhibisyonudur.⁸ Posterüptif maturasyon mine yüzeyindeki uygun alanlara tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökmesiyle meydana gelir. Dişlerin çürüğe direncinin posterüptif olarak yaşla arttığı ve dişlerin erüpsiyonu sonrası hemen uygulanan topikal floridlerle daha fazla yarar sağlandığı bilinmektedir. Bunun nedeni olarak yeni sürmüş dişlerdeki minenin daha yaşlı bir mineden daha fazla F^- alabilmesi ve böylece çürük ataklarına karşı daha dirençli hale gelmesidir. Yeni sürmüş dişlerdeki mine mineral depozisyonunun tam olarak tamamlanmadığı alanlara sahiptir. Bu hipomineralize alanlar erüpsiyon sonrası sadece birkaç ay içinde tamamen mineralize hale gelebilir. Mineralize edici solüsyonda küçük miktarda floridin bulunması bile mineral çökmesini artırabilir. Floridin maturasyon sürecine en önemli etkisi hipomineralize alanların maturasyon oranını artırmasıdır. Ayrıca floridin varlığında mature olan hipomineralize bölgeler sürme sırasında tam olarak mineralize olan dişlerdekilere göre daha fazla F^- içerir. Böylece bu bölgeler asite karşı daha dirençli olmaktadır.²¹

2.4.3. Başlangıç Mine Lezyonlarının Remineralizasyonu

Diş çürüğü patolojik ve koruyucu faktörler arasındaki sürekli değişen bir denge olarak tanımlanmaktadır.⁹³ Diş yüzeyindeki plak metabolik yan ürün olarak asit üreten bakteriyal film içermektedir. Plaktaki bazı bakteriler asidojeniktir ve fermente olabilen karbonhidratları metabolize ettiklerinde asit üretirler. Bu asitler demineralizasyon olarak bilinen süreç içinde mine veya dentindeki kalsiyum fosfat mineralini çözebilirler.¹⁰⁹ Bu süreç durdurulmaz veya tükürük yoluyla minerallerin yeniden depozisyonu olarak bilinen remineralizasyonla tersine çevrilmezse kaviteasyon meydana gelir.²⁸

Minenin başlangıç çürük lezyonları “white spot” olarak bilinir ve çürüğün ilk klinik evresi olarak tanınmaktadır. Bu lezyon, diş plağının altındaki küçük bir yüzey altı demineralizasyon alanıdır. Lezyon mineral kaybından dolayı beyaz görünür ve onu çevreleyen translusent mineyle karşılaştırıldığında kırılma indeksi değişmiştir. Yüzey altı lezyon gövdesi mevcut mineralinin %50’sini kaybetmiş olabilir ve sıklıkla “görünüşte sağlam yüzey tabakasına” sahiptir.¹¹⁰ Genişleyen mine gözeneklerinin F^- alımına daha uygun olması nedeniyle demineralize alan florür iyonuna karşı daha fazla afinite gösterir ve başlangıç halindeki mine lezyonları ise, sağlam mineye oranla daha fazla F^- içermektedir.⁹² Tükürük asidin tamponlanması ve demineralizasyon atağında dişten çözünen minerallerin tekrar sağlanmasında önemli rol oynar.^{21,111}

Fluoridin lezyon remineralizasyonu üzerine etkisi incelendiğinde, kısa süreli uygulanan yüksek konsantrasyondaki F^- etkisinin remineralizasyon sıvısı içine devamlı ve düşük konsantrasyonda katılan F^- etkisinden farklı olduğu görülmektedir. Çözeltinin yüksek konsantrasyonda F^- içermesiyle lezyonun en dış kısmında hızlanmış mineral çökmesi oluşur. Ortamda devamlı ve düşük konsantrasyonda F^- varlığında ise lezyonun iç kısımlarına doğru etkili ve yavaş biçimde ilerleyen difüzyon meydana gelmektedir. Böylece remineralizasyon lezyonda boylu boyunca ilerleyebilmektedir.⁹² Fluoridin çürük önleyici etkisinin ağız ortamında düşük konsantrasyonda F^- varlığıyla ilişkili olduğu bilinmektedir.⁹³ Fluoridin düşük konsantrasyonları minenin demineralizasyon oranını azaltır ve remineralizasyon oranını artırır. Erken lezyonların remineralizasyonu ayrıca kalsiyum ve fosfat varlığını da gerektirir ve bu mineraller tükürükten ve plak sıvısından sağlanabilir.^{93,112}

Laboratuvar çalışmalarında tükürük ve plak sıvısında düşük F^- seviyesi varlığında çürük atağı boyunca minenin demineralizasyon

oranının düştüğü ve erken çürük lezyonlarının remineralize olduğu gösterilmiştir.^{8,91}

Remineralize olan minenin kompozisyonu normal mineden farklıdır ve remineralizasyon sağlamak için oluşturulan koşullara göre değişmektedir. Tükürük doğal remineralize edici solüsyon olsa da, florid ve yapay solüsyonların daha etkili olduğu bilinmektedir.²¹

Remineralizasyon olayında florid, ağız sıvılarından veya minenin çözülmesi ile ortaya çıkan minerallerin tekrar bu bölgeye çökerek fluorapatit kristalinin oluşumunu sağlar. Remineralizasyon sonucu oluşan kristaller asit atakları karşısında daha az çözünen ve daha dirençli yapılarıdır.²⁸

Sağlam mine, en dış birkaç mikrometre hariç, diş gelişimi sırasındaki florid alımına bağlı olarak 20-100 ppm florid içermektedir. Diş gelişimleri sırasında suyun floridlendiği alanlarda yaşayan çocukların dişleri bu aralığın en üst seviyesine yakın oranda florid içermektedir. Minenin en dış kısmı 1000-2000 ppm florid içerebilmektedir. Mine kristalinin etrafındaki sulu solüsyonda bulunan florid, apatit kristallerinin yüzeyinden kuvvetlice emilir ve kristal yüzeyinin asit çözünmesine karşı etkili bir koruma vazifesi görevi görür.⁹²

Hyde¹¹³ yeni sürmüş birinci molar dişlerdeki başlangıç lezyonlara %8 SnF₂ veya %1,2 APF uygulamış ve 2 yıl takip etmiştir. Sonuç olarak tek bir uygulama tam olarak etkili olmasa da, her iki ajanın lezyonun ilerlemesini durdurduğu bulunmuştur. Daha sık aralıklı yapılan uygulamaların daha büyük koruma sağlayacağı bildirilmiştir.

Plak ve/veya pelikılın varlığı, hem “white spot” formasyonunda hem de remineralizasyonda önemli rol oynamaktadır. Plak, dişlerin tedavisi sırasında bir bariyer gibi davranırken, aynı zamanda asit ve mineden çözünen kalsiyum fosfat için rezervuar olarak da hareket eder. Lezyon yüzeyine yakın bölgelerdeki remineralize edici ajan için de rezervuar olarak rol alır. Ortamda florid bulunduğunda asidik şartlarda daha fazla olmak üzere F⁻ hücre içersine alınır ve bu durum karyojenik demineralizasyonu engellemek için gereklidir. Rezervuar olarak plak genellikle tükürükten çok daha fazla konsantrasyonda F⁻ içerir.²¹

2.4.4. Mikroorganizmalara Etki

Fluorid minenin de- ve remineralizasyonunu etkileme yeteneğiyle çürük önleyici bir etkiye sahiptir. Ek olarak florid ağız bakterilerinin metabolizmasını da inhibe edebilir ve böylece şeker tüketimi süresince mikrobiyal kompozisyonu stabilize etmeye yardımcı olabilir.^{36,114}

Fluoridin mikroorganizmalar üzerindeki etkisi doza bağımlıdır. Düşük florid konsantrasyonunda asit formasyonu inhibe edilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda bakterilerin gelişimi ve metabolizması etkilenirken, daha da yüksek konsantrasyonlarda öldürücü etki gösterir. Fakat floridin yüksek konsantrasyonları uzun süre ağızda bulunamaz. Ağız bakterilerinin metabolizmasının çeşitli yollardan inhibe edilebilmesinin yanı sıra bu etkinin düşük konsantrasyonlarda uygulanan florid ile sağlanabileceği üzerinde de durulmaktadır.^{21,115} Fluorid dış yüzeyinden bakteri ve proteinleri uzaklaştırabilir, fakat şeker metabolizmasının (özellikle asit üretimi) inhibisyonu ve bakterilerin hücre içi biyokimyasını düzenleme yeteneğini bozması daha önemlidir. Ayrıca flor iyon ve moleküllerin membrandan geçiş hareketini etkileyen membran biyolojisini ve enzimlerin aktivitesini de inhibe edebilir. Örneğin florid plak matriks komponentlerini sentezleyen enzimleri inhibe edebilir ve böylece plaktaki glukoz/fruktoz oranı değişebilir.¹¹⁵

Bakteriyel büyümenin ve metabolizmanın inhibisyonu floridin enzimler üzerindeki etkisiyle de ilgilidir. Asit formasyonu süresince floride en hassas enzim enolazdır ve polisakkarit üretimi sırasında ise fosfoglukomutazdır. Fluoridin primer aktivitesinin hücre duvarına glukoz transferinin inhibisyonu olduğu ileri sürülmektedir. Topikal florid uygulamasının daha az plak birikimine neden olduğu gösterilmiştir. Sodyum florid veya amin florid solüsyonlarıyla sık yapılan çalkalamanın dişlerde %20-30 daha az plağa neden olduğu bildirilmiştir.²¹

Loesche ve arkadaşları¹¹⁶ %1,2 APF uygulamalarıyla en karyojenik organizma olan *S. mutans*'ın azaldığı fakat *S. sangius*'un etkilenmediğini bildirmişlerdir. *S. mutans* sadece sert dokularda kolonize olurken, *S. sangius* yumuşak dokularda da kolonize olabilmekte ve dişlerde yeniden kolonizasyonu daha kolay olabilmektedir.

Fluoridin antibakteriyel etkisi büyük oranda ortam pH'sına bağlıdır. Ortam pH'ı düştükçe floridin bakteriyel büyümeyi önlemek için

gerekli minimum konsantrasyonunun (MIC) daha düşük olduğu bilinmektedir.¹¹⁷

Fluoridin antimikrobiyal etki gösterebilmesi için hücre içine girmesi gerekmektedir. Fluorid hücre duvarı ve membranı iyonize formda geçemez fakat HF formunda hücre duvarını hızla geçip karyojenik bakterinin içine girebilir. Fluorid geçişi düşük eksternal pH'da artar ve fluorid hücre içinde birikir. HF fermente olabilen karbohidratların metabolizması sırasında bakteriler tarafından üretilen asitler nedeniyle ortaya çıkan H^+ ve ortamda bulunan F^- iyonlarıyla meydana gelmektedir. Fluorid HF olarak bulunduğunda membran geçirgenliği 10^7 kat daha yüksektir. Bakteriyel hücreler eksternal pH'ya göre daha yüksek hücre içi pH'ya sahip olduklarından HF membranı geçtiğinde proton ve fluor iyonuna ayrılmaktadır. Proton hücre içinde asit etki gösterirken, fluorid çeşitli enzimleri etkilemektedir. Asidifikasyon protonu dışarı pompalayan membrandaki ATP-az gibi bakteriyel enzimleri inhibe etmektedir. Fluorid bakteri hücresinin hücre içi pH'sını düzenleme yeteneğini bozar. Ayrıca çoğu enzimin aktivite ve sekresyonunu düzenleyen transmembran pH gradientini yok eder. Böylece fluoridin düşük dozları bile bakteriyel metabolizma üzerinde yıkıcı bir etki gösterebilir.^{8,40,115}

Minedeki fluor iyonunun pelikül veya plak kompozisyonu ve birikimi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Hidroksiapatite göre fluororapatitte tükürüğün daha az tutunduğu, fluorid ve monofluorofosfatın protein ve bakterileri hidroksiapatitten çıkardığı ve statherin ve prolinden zengin peptidin fluoroapatitte daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu nedenle yüksek konsantrasyonda F^- içeren mineda pelikül kompozisyonunun farklı olabileceğini ileri sürmektedir.

Fluorid konsantrasyonunun arttığı koşullarda gelişen ve 1900 ppm'lik fluorid konsantrasyonlarına kadar direnç gösteren bazı mikroorganizmaların fluorsiz ortamlara transfer olduklarında, fluoride karşı kazandıkları dirençlerini kaybettikleri görülmüştür. Fluoride dirençli oldukları süre boyunca, direnç göstermeyen türlerden daha az karyojeniklerdir.²¹

2.4.5. Dış Morfolojisine Etki

Fluorid gelişimin erken safhalarında bile mine kalınlığı boyunca homojen dağılmaz. Tamamlanmamış mineralizasyon durumunda, F^- konsantrasyonu dış yüzeyinde en yüksek, iç kısımda en

düşüktür. Genç anterior dişlerde insizal kenara yakın olan yeni şekillenen minenin F^- konsantrasyonu en yüksekken, daha sonra şekillenecek servikal bölgedeki konsantrasyon düşüktür.¹¹⁸

Dişlerin çürüğe en yatkın olan bölgeleri çiğneme fonksiyonu gören yüzeyleridir. Derin fissürleri olan bu yüzeyler çürüğe daha çok eğilimlidir. Suları floridlenen bölgelerde yaşayanların pit ve fissürlerinin daha az retantif olduğu gösterilmiştir. Su floridasyonunun dişin boyutu ve yapısına olan etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar, dişlerin meziodistal boyutunun daha dar, tüberküllerin daha küçük ve en önemlisi fissürlerin daha sık olduğunu göstermektedir. Bu gibi sık pit ve fissürler yiyecek artıklarının birikimini önlemektedir.^{21,102}

Moller¹¹⁹ floridi dişlerin düz ve çürüğe dirençli bir morfolojiye sahip olmaları için diş gelişiminin her aşamasında ihtiyaç duyulan bir mineral olarak tanımlamıştır.

Glenn ve arkadaşlarının¹²⁰ hamilelik döneminde florid tablet kullanımının süt ve daimi molar dişler üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, prenatal florid almayan çocukların dişlerinde derin fissürler ve sealant uygulamaları gözleendiği, prenatal florid alan çocuklarda dişlerin daha sık fissürlere sahip olduğu ve sealant uygulaması gerektirmediği ve farklılığın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Kalsiyum, protein, vitaminler ve diğer besinlerin eksikliğinin gelişmekte olan dişlerin anatomisinde zararlı etkilere neden olduğu ve bunun florid için de geçerli olduğu vurgulanmıştır.

Sistemik florid ürünlerinin kullanılması ağız boşluğundaki karyojenik koşullara maruz kalmadan önce, sağlam minenin F^- konsantrasyonunu artıracaktır. Sistemik florid çürüğe daha az hassas olan sık fissürlerin oluşumuna da neden olmaktadır. Bu etkiler dişin formasyon süresince verilen florid takviyesine bağlıdır. Diş sürdükten sonra tükürük F^- seviyesindeki yükselme dışında sistemik etki gözlenmez. Dişler sürmeden kısa bir süre önce florid alındığında mine F^- seviyesinde bir artış gözlenebilir, fakat fissür morfolojisindeki etki kron formasyonunun erken dönemlerinde florid alımını gerektirir.²¹

Sistemik olarak alınan floridin depolanabilmesi ve mineralizasyon fazı ve bunu izleyen erüpsiyon öncesi dönemde dişlere dağılabilmesi nedeniyle, suların floridlenmediği bölgelerde yaşayan çocukların 16 yaşına kadar sistemik florid takviyesi almaları

önerilmektedir. Bu uygulama çürük ataklarına karşı daha hassas olan posterior dişlerde maksimum koruma sağlanmasına yardımcı olur.⁵

2.5. Fluoridli Süt Uygulamaları İle İlgili Çalışmalar

2.5.1. Biyoyararlanım ve Konsantrasyon Çalışmaları

İyonik floridin sütteki Ca^{+2} veya proteinlere bağlanması ile endişeler olmasına rağmen, süt iyonik florid için önemli bir taşıyıcı olarak düşünülmektedir. Çünkü, bağlanma süte florid eklenmesinden sadece 4-5 saat kadar sonra belirgindir ve floridli süt genellikle taze (karıştırıldıktan sonra 30dk içinde) içilmektedir.^{121,122} Çok sayıda çalışmada floridli sütteki flor iyonunun biyoyararlanımı çeşitli vücut sıvılarındaki (plazma, üre, tükürük, amniyotik sıvı) F^- seviyesinin ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Sonuçlar F^- 'in biyoyararlanımının yüksek olduğunu göstermektedir.¹²³⁻¹²⁶ Aç insan deneklerinde floridli su ve sütteki floridin biyoyararlanımı plazma F^- seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, floridli süt alımını takiben kümülatif alımın yaklaşık %70-75 olduğunu ve sütteki emiliminin başlangıçta sudan daha yavaş olup, plazma florid seviyesindeki artışın daha uzun sürdüğü gösterilmiştir.^{124,127,128} Biyoyararlanımındaki düşüşün, süt proteinleriyle koagüle olan floridin fiziksel tutulumu sonucu olduğuna inanılmaktadır. Bunun yanında, gıda ile birlikte alındığında sütteki floridin kümülatif alımı aç deneklerin sudan aldığına yakın bulunmuştur.¹²³

Villa'nın¹²⁹ 5 genç yetişkin üzerinde yaptığı çalışmada, deneklere farklı zamanlarda 200 mL floridli suyun (15 mgF⁻/L) aç karnına, 200 mL floridli suyun (15 mgF⁻/L) kahvaltıyla birlikte ve 200 mL floridli sütün (15 mgF⁻/L) kahvaltıyla birlikte alımını içeren diyetler uygulanmış ve plazma ve üre F^- seviyeleri incelenmiştir. Sonuç olarak, her üç deney rejimi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sistemik olarak verilen floridin etkisi tükürük ve üreden salımı yoluyla araştırılmaktadır.^{12,66,69,75,125,126,130,131} Toth ve arkadaşları¹³⁰ floridli tuz, süt ve tablet içeren diyetlerin tükürük ve üre F^- konsantrasyonunu yükselttiğini bulmuşlardır.

Rugg-Gunn ve Boteva¹³² ağızdaki F^- retansiyonunu değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 4 hafta boyunca 1 haftalık floridli süt (0,5 mgF⁻), floridli su (0,5 mgF⁻), sade süt ve distile suyla yapılan çalkalama sonrasında 4. ve 8. dk'larda deneklerden tükürük örnekleri almışlardır. 90 sn floridli sütle çalkalama yapmanın 4. dk'da floridli suya göre anlamlı derecede daha fazla F^- retansiyonuna neden olduğu, fakat 8. dk'da farklılık olmadığı bildirilmiştir.

1 haftalık floridli süt tüketimi sonrası florid seviyelerinin incelenmesi sonucunda, tüm tükürük ve üre rneklerinin F^- konsantrasyonlarının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir.^{12,75}

Petersson ve arkadaşlarının¹³¹ floridli süt içimi sonrası çocuklarda tükürük ve plak F^- konsantrasyonunu belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, floridli su ve süt alımı tükürük F^- seviyesinde 15 dk sonrasında benzer olarak anlamlı bir yükselmeye neden olmuş, fakat değerler 2 saat sonra başlangıç seviyesine dnmştir. Diş plağının tükürükten daha çok F^- içerdiği ve floridli su ve süt grubunda başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak 2 kat artış gözlendiği kaydedilmiştir.

Engström ve arkadaşlarının¹³³ floridli sütün habitüel tüketimi veya tek alımı sonrası supragingival diş plağındaki F^- konsantrasyonunu değerlendirdikleri çalışmada, her iki alımda da ilk 4 saate kadar F^- seviyesinin başlangıç seviyeye göre 3 kat arttığı, 12. ve 18. saatlerde ilk değerlere döndüğü bildirilmiştir.

Gintner ve Banoczy'nin¹³⁴ floridli sütün farklı alım şekillerinin tükürük F^- seviyesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında çalkalama yaparak veya dudaklarda konumlandırılan pipetle içme sonrası tükürük F^- seviyesinde artış gözlenirken, pipetin daha geri bölgede konumlandırılmasıyla anlamlı olarak daha düşük F^- seviyesi elde edilmiştir.

Ketley ve Lennon¹²⁵ okul sütü floridleme projesine katılan çocuklarda 24 saatlik re F^- atılımını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada floridsiz ürünlerle beslenildiğinde üredeki günlük F^- atılımının ortalama 0,18 mg olduğunu ve 0,5 mg F^- içeren süt, genel diyet, floridli macun kullanımı gibi koşullar altında ise bu değerin 0,33 mg olduğunu bulmuşlardır.

Ketley ve Lennon¹²⁶ yukarıda gerçekleştirdikleri çalışmaya ek olarak, farklı dozlarda florid tablet alımı sonrası reden 24 saatlik F^- atılımını incelemişler ve 0,5-2 mg doz aralığında verdikleri florid tabletlerle atılımın ortalama 0,26-0,61 mg olduğunu ve 0,5 mg F^- dozu için %52 oranındaki değerin doz arttıķa %30,5 'e düştüğünü bulmuşlardır. Çocukların floridli süt projesine ek olarak günlük diyetleri ve alışkanlıklarını kapsayan tüm kaynaklardan aldıkları floridin 0,76 mg olduğunu ve bu değerin istenen düzeyin altında olduğunu bildirmişlerdir.

2.5.2. Remineralizasyon Çalışmaları

Fluoridli sütün çürük önleyici etkisi çok sayıda klinik ve deneysel çalışmaya konu olmaya devam etmektedir.

Toth ve arkadaşları¹³⁵ *in vitro* bir modelde fluoridli sütün diş minesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada, ortodontik nedenle çekilmiş 57 adet premolar diş kullanılmış ve dişlerin bukkal yüzeyleri 3 mm çapında bir alan açıkta kalacak şekilde cilayla kaplanmıştır. Dişler 14 gün süreyle demineralize edici tamponda bekletildikten sonra kullanılan solüsyonların konsantrasyonları ve remineralizasyon zamanlarına bağlı olarak 250 mL solüsyonlar halinde 6 gruba ayrılmışlardır: 1 mgF⁻/L içeren sütte 7 gün, 1 mgF⁻/L içeren sütte 14 gün, 10 mgF⁻/L içeren sütte 7 gün, 10 mgF⁻/L içeren sütte 14 gün, sade sütte 14 gün (kontrol) ve musluk suyunda 14 gün (kontrol). Daha sonra mine biyopsisi yöntemiyle örneklerde flor ve fosfor analizi yapılmıştır. Su ve sade süt grubuyla karşılaştırıldığında fluoridli süt gruplarında çözünen flor iyonunda artış gözlenmiş fakat bu artış sadece 10 mg NaF'de 14 gün bekleyen örneklerde anlamlı bulunmuştur, bununla birlikte asite direncin artmasıyla da bu grupta çözünen fosfor iyonu değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Gintner ve arkadaşları¹³⁶ yaptıkları benzer bir çalışmada, tüm fluoridli süt gruplarında minedeki F⁻ içeriğinin arttığını ve 2,5 mgF⁻/L ve 5 mgF⁻/L dozlarındaki fluoridli süt gruplarında 21 gün bekletilen örneklerde asitte çözünürlüğün anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir.

Arnold ve arkadaşlarının¹³⁷ süt ve düşük doz fluoridli sütün mine demineralizasyonuna etkisini araştırdıkları *in vitro* çalışmada 12 adet yirmi yaş dişi kullanılmış ve dişler bukkal veya lingual yüzeylerinde 3mm bir açıklık kalacak şekilde cilayla kaplanmıştır. Dişler 3 gün demineralizasyon solüsyonu ve 3 gün sade süt, fluoridli süt (1 ppmF⁻), salin veya remineralizasyon solüsyonu inkübasyonunu içeren 99 günlük sıklusa maruz bırakılmış ve örnekler polarize ışık mikroskobu (PLM) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak energy dispersive X-ray analysis (EDX) ile değerlendirilmiştir. Fluoridli süt grubunda süperfasiyal tabakanın en kalın olduğu, süperfasiyal tabaka ve lezyon gövdesinde önemli derecede artmış F⁻ içeriği bulunduğu ve lezyon gövdesinin diğer gruplara göre daha az demineralize olduğu bildirilmiştir.

Ivancakova ve arkadaşlarının¹³⁸ *in vitro* kök yüzey lezyonları üzerine floridli sütün etkisini inceledikleri çalışmalarında 7 adet molar diş kullanılmıştır. Lezyon oluşturacak şekilde demineralize edilen dişler, 4 saat demineralizasyon, 6 saat tedavi (deiyonize su-kontrol, sade süt, floridli süt - 2,5 ppmF⁻, floridli süt - 5 ppmF⁻) ve 14 saat remineralizasyon solüsyonunu içeren 2 haftalık bir pH siklusuna maruz bırakılmıştır. Ardından kesit alınan örneklerde mikroradyografi ve polarize ışık mikroskopuyla oluşan çürük lezyonları incelenmiştir. Floridli sütün kök yüzey lezyonları üzerine olan koruyucu etkisi, lezyonların ilerlemesinin azalmasıyla ve lezyondaki minerallerin artmasıyla desteklenmiştir.

Ivancakova ve arkadaşlarının¹³⁹ aynı amaçla yaptıkları bir diğer çalışmada, floridli süt ve sade süt gruplarında lezyon derinliğinde azalma saptanmış ve floridli sütteki azalma anlamlı bulunmuştur.

2.5.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

Banoczy ve arkadaşları⁷² 4 gün boyunca *S. mutans* ile enfekte edilen ratlarda 1 ay süresince 0,75 mgF⁻ içeren floridli su ve floridli süt, sade süt ve su tüketiminin antikaryojenik etkisini araştırmışlardır. 1 ay boyunca floridli süt tüketen ratlarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük çürük skorları kaydedilmiştir.

Pratten ve arkadaşlarının¹⁴⁰ floridli sütün oral bakteriyel biyofilm üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında biyofilmin pH'ında artış ve *S. mutans* sayısında düşüş gözlenmiştir. Ayrıca *Veillonella* türlerinde artış gözlenmiştir ve bu mikroorganizma türlerinin sütteki laktatı, karbon ve enerji kaynağı olarak kullanıp, çok daha zayıf bir asit olan propiyonik aside dönüşmelerinden dolayı, mikroorganizma sayısındaki bu artışın azalmış karyojenik potansiyelin bir belirtisi olduğu bildirilmiştir.

Arnold ve arkadaşları¹⁴¹ mine modelindeki *S. sobrinus* içeren bakteriyel biyofilm üzerine floridli sütün etkisini incelemişlerdir. Yapılan PLM, SEM ve EDX analizleri sonucunda floridli sütün sade süte göre anlamlı olarak daha düşük lezyon gövdesi hacmine neden olduğu ve her iki grupta biyofilm ve altındaki mineda Ca⁺² miktarında artış gözleendiği bildirilmiştir.

Engström ve arkadaşları¹⁴² floridli süt içen çocuklarda başlangıç değerlerle karşılaştırıldığında 2 ve 4 hafta sonra tükürük *S. mutans* oranında anlamlı olmasa da hafif bir düşüş gözlemişlerdir.

2.5.4. Alan Çalışmaları

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Borrow Foundation gibi kuruluşların yoğun şekilde destekledikleri uluslararası projeler tüketilen sütün beslenme, büyüme ve gelişim yönünden faydalarının yanı sıra kontrollü dozda florid katıldığında diş sağlığı açısından da yarar sağlayacağını ortaya koymaktadır. 1950-1980 yılları arasında floridli sütle gerçekleştirilen başarılı klinik çalışmaları takiben, 1986'da Borrow Dental Milk Foundation ve WHO'nun işbirliğiyle topluma yönelik floridli süt dağıtımının uygulanabilirliği araştırılmıştır. Sonuçlar, 1988'de Plovdiv ve Asenovgrad'da (Bulgaristan) dünyadaki ilk floridli süt projesinin yürürlüğe girmesine rehberlik etmiştir. Elde edilen olumlu sonuçlar sonrasında İngiltere, Rusya, Çin, Şili ve Peru'da da projeler geliştirilmiştir. Projeler Tayland ve Güney Afrika'da geliştirilme aşamasındadır ve Romanya, Brezilya ve Çek Cumhuriyeti'nin proje teklifleri incelenmektedir. Tüm projelerde süte katılan florid ajanı sodyum florid'dir ancak Şili'de kullanılan ürün disodyum monoflorofosfat'la (Na_2MFP) floridlenen süt tozudur.^{10,11} Mevcut projelere ait bazı veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Topluma yönelik süt floridasyonu projeleri

Ülke	Yıl	F ⁻ kaynağı	Yaş	Katılımcıların yaklaşık sayısı
Bulgaristan ^{11,143}	1988	Süt/yoğurt, NaF	3-7	31,000
İngiltere ^{11,144,145}	1993	Süt, NaF	3-11	42,000
Rusya ^{11,146}	1994	Taze süt, NaF	3-7	50,000
Şili ^{11,80}	1994	Süt tozu, MFP	0-14	180,000
Çin ^{11,76}	1994	Süt/NaF	3-6	4,000
Tayland ¹¹	2000	Süt/NaF	Okul çağı	>400,000

Rusoff ve arkadaşları¹⁴⁷ 3,5 yıl süreyle floridli okul sütü tüketen 6-9 yaş grubu çocuklarda çürük insidansının ve DMFT yüzdelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Banoczy ve arkadaşları¹⁴⁸ 3-9 yaşları arasındaki 269 çocuğun katılımıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında, floridli süt tüketimiyle 3 yıl sonunda 3-6 yaş grubu çocuklarda 1. molar dişlerin DMF değerlerinde %74 düşüş olduğunu, 7-9 yaş grubu çocuklarda ise çürükteki düşüşün daha az olduğunu bildirmişlerdir. 5 yıllık değerlendirme sonunda çürüksüz çocuk sayısının floridli süt tüketen grupta %59 olduğu bildirilmiştir¹⁴⁹. Aynı çalışmanın 10 yıllık değerlendirme sonuçları, çürüksüz çocuk sayısının kontrol grubuna göre %10 daha fazla olduğunu ve daimi dişlenmede çürük prevalansının DMFT'de %36,78 ve DMFS'de %40,02 değerleriyle anlamlı olarak düştüğünü göstermiştir.¹⁵⁰

Stephen ve arkadaşları⁷⁸ floridli süt tüketen anaokulu çocuklarında floridli sütün etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirdikleri 5 yıllık bir çalışmada, floridli süt grubunda DMFS (%43,1) ve DMFT (%31,2) skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş bulgulanmıştır. Çalışmanın başlangıcında sürmemiş olan daimi dişler değerlendirildiğinde DMFS (%48) ve DMFT (%35,8) değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Ayrıca 1. molar dişlerin interproksimal yüzeyi için hesaplanan DMFS skorunda da %74,6'lık bir düşüş bildirilmiştir.

Toth ve arkadaşları¹²¹ 5 yıl süreyle floridli süt tüketen çocukların tüketmeyen çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük çürük prevalansına ve DMFT skorlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Mine biyopsisi yöntemiyle diştten çözünen flor iyonları karşılaştırıldığında ise test grubunda anlamlı olarak daha yüksek değerler elde edilirken, diştten çözünen Ca^{+2} iyonları anlamlı olmasa da daha az bulgulanmıştır.

Legett ve arkadaşlarının¹⁵¹ çikolata aromalı floridli sütün 2 ve 3 yıllık tüketiminin çürük insidansına etkisini inceledikleri çalışmalarında 2 yıl sonunda kontrol grubuna göre %76,6 azalma gözlenirken 3 yıl sonunda bu değer anlamlı olmamakla birlikte %21,8 daha az bulunmuştur.

Toth ve arkadaşları¹⁵² düzenli olarak floridli süt tüketen çocuklarda 1 yılın sonunda mine yüzeyindeki F^- içeriğinin başlangıç seviyeye göre anlamlı olarak arttığını bulgulanmışlardır.

1988'de Asenovgrad'da 3-10 yaşları arasında 3000 çocuğa yönelik anaokulu ve ilkokullarda floridli süt tüketimini içeren bir proje geliştirilmiştir. Projenin 5 yıllık sonuçları floridli süt tüketimi ile dmft ve

DMFT değerlerinde sırasıyla %40 ve %79'luk düşüş olduğunu göstermiştir.¹⁴³

Yapılan fizibilite çalışmalarından olumlu sonuçlar alındıktan sonra Beijing'de (Çin) çürüğün önlenmesi için 4000 anaokulu çocuğuna yönelik 5 yıllık floridli süt programı tasarlanmıştır.¹⁵³ Bian ve arkadaşlarının⁷⁶ Beijing'de anaokulu çocukları üzerinde gerçekleştirdikleri 21 aylık bir çalışmada yeni çürük ve durmuş çürük sayısı açısından floridli süt tüketen ve tüketmeyen çocuklar arasında farklılık bildirilmiştir. Floridli süt grubunda dmft değerleri 0,4 olarak ölçülürken, kontrol grubunda %69 daha fazla olacak şekilde 1,3 olarak bulunmuştur.

Codequa'de (Şili) 40 yıllık Ulusal Tamamlayıcı Beslenme Programı (National Complementary Feding Program-PNAC) ile 0-6 yaş arası çocuklara süt tozu ve sütlü mısır gevreği dağıtımı yapılmaktadır. Dağıtılan bu ürünlerin li süt projesi için araç olabileceği düşünülmüş ve 3-6 yaş grubundan seçilen çocuklarla 4 yıllık fizibilite çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçları floridli süt tüketimiyle ilk dmfs değerlerine göre %72'lik düşüş göstermiştir. Sadece süt tüketen çocuklarla karşılaştırıldığında ise dmfs %41 oranında düşmüştür.⁸⁰ Floridli sütün etkisinin devam edip etmediğinin gözlenmesi amacıyla proje sona erdikten 3 yıl sonra çocuklar tekrar değerlendirilmiş ve floridli süt tüketen çocuklarda çürük insidansının kontrol grubuna benzer olarak arttığı bildirilmiştir.¹⁵⁴ 0,75 mg F⁻ alan 3-6 yaş grubu arası çocuklar fluorozis riski açısından değerlendirilmiş ve 4 yıllık florid alımından sonra fluorozis indeksinde beklenen miktarda bir artış gözlenmiş fakat bu artış CFI (Community Fluorosis Index) üst limitinin altında bulunmuştur.¹⁵⁵

Maslak ve arkadaşlarının¹⁵⁶ 3 yaşlarındaki 166 çocuk üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, floridli süt ve kontrol grubunda süt dişlerinin çürük prevalansı sırasıyla 1 yıl sonra %22,7 ve %45, 2 yıl sonra %48 ve %65,9 ve 3 yıl sonra %69,3 ve %82,4 olarak bulgulanmış ve farklılığın anlamlı olduğu bildirilmiştir. 3 yıl sonra daimi dişlerin çürük prevalansı da kontrol grubuna anlamlı derecede düşük bulgulanmıştır.

Riley ve arkadaşları¹⁴⁴ İngiltere'de kötü ağız hijyenine sahip 32,000 çocuk üzerinde yürüttükleri çalışmalarında floridli süt projesinin sonuçlarında da floridli süt grubunda kontrol grubuna kıyasla daha az çürük insidansını bildirmişlerdir.

Yeung ve arkadaşları² diş çürüğünü önlemede floridli süt başlığıyla 2006 yılında yayınladıkları makalelerinde, 3 yıl takip süreli floridli ve sade süt uygulamalarının çürük insidansı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı 144 randomize ve yarı randomize araştırmayı değerlendirmişlerdir. Kanıta dayalı diş hekimliği alanında yapılan bu çalışma sonucunda okul çocuklarında floridli süt tüketiminin daimi dişler için yararlı olduğunun ortaya konmasına rağmen, daha yüksek düzeyde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

2.6. Fluor Ölçüm Yöntemleri

Fluorid biyolojik örneklerde 2 formda bulunmaktadır:

- Organik fluorid
- İnorganik fluorid

Organik fluorid “değişime uğramayan”, “difüze olmayan”, “iyonize olmayan”, “abzorbe olmayan”, “protein bağlayabilen” veya “kovalent bağlı” fluorid olarak da ifade edilmektedir. Fluor iyon seçici elektroduna cevap vermez. Organik fluorid kovalent bağlanmanın gücüne bağlı olarak, asit labil, alkali labil veya asit/alkali labil olabilir. Kovalent bağlı organik floridin serbestleştirilmesi için açık “ashing”, füzyon ve oksijen bombası, tubuler fırınlama, oksihidrojen alevi gibi çeşitli yakma yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle organik fluorid inorganik floride dönüştürülebilmektedir. Oksijenle yakma haricinde işlemler sodyum bifenil reaktifi kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmektedir.

Biyolojik örneklerdeki toplam fluorid miktarı, organik ve inorganik floridin toplamıdır. “Ashing” veya benzer tekniklerle organik fluorid önce inorganik floride dönüştürülerek toplam fluorid miktarı ölçülmektedir. Böylece toplam fluorid ile inorganik fluorid arasındaki fark organik fluorid miktarını verecektir. Direkt potansiyometri yöntemi kullanılarak biyolojik örneklerin toplam F^- konsantrasyonlarının ölçülmesi mümkün değildir.

İnorganik fluorid ise “değişebilen”, “difüze”, “iyonize” ya da “abzorbe” fluorid olarak ifade edilmektedir. Biyolojik örneklerdeki inorganik fluorid 2 şekilde bulunmaktadır:

- 1- Serbest fluorid şeklinde bulunan iyonik fluorid
- 2- Çeşitli yapılarla kompleks halde bulunan iyonik olmayan fluorid

Biyolojik örneklerde kompleks halde bulunan iyonik olmayan inorganik fluorid 4 şekilde görülebilir:

- Düşük pH’da hidrojen fluorid gibi protonlara bağlanan fluorid
- Ca^{+2} , Mg^{+2} , Fe^{+3} , Al^{+3} gibi metal iyonlarına bağlanan fluorid
- Tükürükte mineral/organik sedimentlere ve kanda da protein gibi organik moleküllere bağlanan fluorid

- Diş ve kemikte apatit kafesi içine giren inorganik florid olan apatitik florid
- Topikal florid uygulamasını takiben diş minesinde şekillenen kalsiyum florid veya kalsiyum florid benzeri apatitik olmayan florid.

İyonik florid, flor iyon seçici elektrodu ile direkt olarak okunabilmektedir. Organik kovalent bağlı florid ile karıştırılmaması gereken, iyonik olmayan inorganik florid ise flor iyon seçici elektroda cevap vermez. Bu nedenle, biyolojik örneklerde direkt potansiyometri yönteminin kesin sonuç vermediği, örneklerdeki iyonik olmayan inorganik floridin çeşitli yollarla serbestleştirildikten sonra okunmaları gerektiği düşünülmektedir. İyonik olmayan inorganik florid komplekslerinin tümü iyonik floride dönüştürölüp uygun metodlarla ölçülebilmektedir. Bu florid kompleksleri asit labil olduğundan, tüm inorganik floridlerin hekzametildisiloksan (HMDS) mikrodifüzyon metoduyla ölçülebileceği düşünülmektedir.

Flor iyonlarının serbestleştirilmesi ve son konsantrasyonlarının elde edilmesi için, absorsiyon, reverse extraction (geri alma) ve difüzyon yöntemleri uygulanmaktadır. Difüzyon ve geri alma yöntemi ile flor iyonlarının ayrılmasında çok güçlü asitler kullanılmaktadır. Bu tekniklerle, doğal inorganik floride ek olarak asit labil organik floridden (kovalent) salınan inorganik florid ölçümü yapılmaktadır. Ancak, absorsiyon tekniklerinin kullanılması ile sadece inorganik florid ölçülebilmektedir. İnsan kan serumu ve tükürüğü, asit labil organik florid içermemektedir.^{157,158} Biyolojik materyallerde inorganik floridin tanımlanması için gereken metotlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Çok yaygın olmamakla birlikte, tırnak, saç ve deri gibi dokulardan da flor analizi yapılmaktadır.¹⁵⁸

Tablo 3. Biyolojik materyallerden inorganik flor tayini¹⁵⁸

Flor tayini yapılacak örnekler	F⁻ tayin metodları
Biyolojik sıvılar (kan serumu/ plazma, tükürük, üre, süt, bitki özleri, doku parçaları)	- Uygun tampon solüsyonu kullanılarak flor elektrodu - Hanging-drop flor elektrodu - Mikrodifüzyon, flor elektrodu - Kalsiyum fosfat absorpsiyonu, mikrodifüzyon, spektrofotometri - Reverse extraction
Diş plağı sıvısı	- Mikro flor elektrodu
Yumuşak dokular, bitkiler, diş plağı v.b.	- Mikrodifüzyon, flor elektrodu - Reverse extraction, flor elektrodu/Hanging-drop flor elektrodu
Kalsifiye dokular	- Ash'in çözülmesini takiben flor elektrodu - Ash'in mikrodifüzyonunu takiben flor elektrodu/ spektrofotometri - Ashing, reverse extraction, spektrofotometri - Reverse extraction, flor elektrodu (Ashing yok)

Klasik Willard-Winter damıtımı yerini difüzyon gibi daha basit tekniklere bırakmış ve işlem Taves tarafından heksametildisiloksan kullanılmasıyla daha hızlı hale gelmiştir.^{157,159} Difüzyon metodu, organik moleküllere abzorbe olan inorganik floridin serbestlenmesine olanak vermektedir. Bu metod, mikrodifüzyon, asit difüzyon veya indirekt metod olarak da ifade edilmektedir.^{157,158,160,161}

Biyolojik örneklerdeki bağlı florid, hidroklorik asit, nitrik asit, perklorik asit veya sülfürik asit gibi çok güçlü asitler kullanılarak hidrojen florid (HF) oluşturmak amacıyla çözülmemektedir. Daha sonra HF HMDS ile trimetilfluorosilan (TMFS)'a dönüştürülür. Uçucu TMFS, sulu alkali bir solüsyon içine difüze olarak tutulur. Alkali solüsyon olarak sodyum hidroksit (NaOH) kullanılmaktadır. Difüzyon işlemi HF gazının absorpsiyonundan ziyade, TMFS ile gerçekleşmektedir. Değişik boyut ve tipte pek çok fabrikasyon mikrodifüzyon hücreleri bulunmaktadır. Difüzyon hücrelerinde önemli olan, birbirinden bağımsız iki bölüm bulunmasıdır. Bölmelerden birisinde alkali solüsyon yerleştirilen bir kap, diğerinde flor iyon tayini yapılacak olan örnek veya standart çözelti yer almaktadır. Birinci reaksiyon, örneğin bulunduğu bölümde, ikinci reaksiyon ise alkali solüsyonun bulunduğu bölümde oluşmaktadır. Örneklerin difüzyon süreleri 6-24 saat arasında değişmektedir.¹⁶⁰

Pek çok araştırmacı tarafından mikrodifüzyon metodu, organik moleküllere bağlı inorganik florid fraksiyonlarının ayrılması için kullanılan en uygun teknik olarak düşünülmektedir.¹⁶¹⁻¹⁶³ Tekniğin direkt potansiyometri yöntemine göre pek çok avantajı bulunmaktadır. Difüze

edilmiş örneklerdeki F^- konsantrasyonu, iyon seçici elektrodunun direkt okuyabileceği sınırın üzerine çıkmaktadır. Bu durum örneklerdeki F^- konsantrasyonunun doğruluğunu ve kesinliğini arttırmaktadır. Difüzyon tekniği ile flor iyon seçici elektrodunun lantanyum trifluorid (LaF_3) yapısındaki membran yüzeyinin, diğer elementlerle kontamine veya bloke olması mümkün değildir, çünkü difüzyon ile herhangi bir müdahale ortadan kaldırılmaktadır. Böylece arka arkaya ölçülen örnekler arasındaki kontaminasyon da önlenmektedir. Bu durumda membranın sık sık temizlenmesi gerekli değildir. Sadece farklı bireylerde ölçüm yapılırken temizlenmesinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, standart ve orijinal örneklerden difüze olan iyonlar aynı olduğundan, farklı örnekler için farklı kalibrasyon standartlarının hazırlanmasına da gerek yoktur.¹⁶¹

Venkateswarlu¹⁶⁴ tarafından geliştirilen geri alma tekniği ile karışımdan floridin ayrılması ve konsantrasyonunun artışı saatler yerine birkaç dakikada sağlanmaktadır. Büyük bir örnekteki florid organik tabakaya florosilan olarak tutulmakta ve birkaç mililitrelik sulu bir faz içine bu flor iyonları geri alınmaktadır.

Absorpsiyon işlemiyle çeşitli örneklerden floridin konsantre edilmesi oldukça hızlıdır. Nötral pH'da magnezyum oksit veya kalsiyum fosfatla birlikte test solüsyonlarının (su veya üre gibi) kaynatılmasını içermektedir. Florid absorpsiyonu birkaç dakikada tamamlanmaktadır. Daha sonra absorbe olan flor iyonları santrifüjle kolayca ayrılmaktadır. Serum ve tükürük örneklerindeki koagülasyon ve viskozite problemleri nedeniyle, bu gibi örnekler biraz farklı bir işlem görürler. Örnekler dilüe edilir ve absorpsiyon kalsiyum fosfat üzerinden 35-40 C°'de 1 saatte gerçekleştirilir.

Serbestleştirilen flor iyon fraksiyonlarının son ölçümleri de değişik metodlarla yapılmaktadır. Spektrofotometrik ve fluometrik yöntemler flor iyon tayinlerine kullanılmaktadır, ancak flor iyon seçici elektrodu günümüzde bu yöntemlerin yerini almıştır.^{157,158} Flor iyon tayinindeki en önemli gelişmelerden biri flor iyon seçici elektrodun geliştirilmesidir. Flor elektrodu flor iyon aktivitesine (serbest flor iyonu) yanıt verir. Flor iyon aktivitesi pH ve iyonik konsantrasyondan etkilenir. Bu nedenle örnekteki ve standart solüsyonlardaki iyonik kuvvet ve bileşim benzer olmalıdır. Bu gereksinim flor elektrodu ile ölçüm öncesinde standartlara ve örneğe TISAB (Total Ionic Strenght Adjustment Buffer-Ortamin iyon şiddetini ayarlayan tampon) çözeltisi katılmasıyla karşılanır. Ayrıca TISAB kompleks metal iyonlarından flor salan ve uygun pH'yı sağlayan reaktifler içermektedir.¹⁵⁷

Fluor iyon tayinleri için; sekonder iyon mass spektrofometri (SIMS), proton-induced x-ray emisyon (PIXE), proton-induced gamma-ray emisyon (PIGE), elektron probe mikro analiz (EPM), x-ray induced fotoelektron spektroskopi (XPS veya ESCA) gibi çok ileri teknikler de kullanılmakta ve diş hekimliği alanında kullanımlarına yönelik araştırmalar yapılmaktadır.^{157,158}

Tükürük, plak, plak sıvısı ve diş bağlanan fluor iyonunun analizi sıklıkla düşük F^- seviyeleri gösteren biyolojik olarak kompleks küçük örneklerin ölçümünü gerektirir. Düşük maliyet, yüksek hassasiyet, sağlam belirlilik ve azalan hacimlerde modifikasyon kolaylığı göstermesi nedeniyle biyolojik örneklerin tayininde fluor elektrodu daha sıklıkla kullanılmaktadır.

Fluoridlerle yapılan tedavilerle, minenin kazandığı F^- miktarının tespiti, uygulanan ajanın başarısının değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra, kazanılan fluor iyonlarının mine yüzeyinden derine inildikçe azaldığının bilinmesi, elde edilen derinliğin hesaplanmasını da gerektirmektedir.

Lezyondan kesit alınarak ortalama derinliğin hesaplanması mümkündür, ama kesit alma işlemi zor bir tekniktir. Mine tarafından alınan F^- miktarının ve derinliğin tayininde kullanılan bir diğer metot, mineden ayrılan kalsiyum iyonlarının saptanmasına dayanmaktadır.¹⁶⁵

Minedeki kalsiyum ve fluor miktarını hesaplamak için mine örneklerinden biyopsi alınması gerekmektedir. Bu amaçla uygulanan yöntemlerden biri McCann¹⁶⁶ tarafından geliştirilen pencere yöntemidir. Bu yöntemde diş yüzeyinde belli bir alan açıkta bırakılarak, yüzeyin kalan kısmı aside dirençli bir cila ile kaplanır ve diş kuvvetli bir asit çözeltisi ile temas ettirilmektedir. Diş yüzeyinde açılan pencere nedeniyle, aside maruz kalan diştan asit çözeltisine geçen Ca^{+2} iyonlarının miktarının saptanmasıyla, eritilen kütlenin derinliği matematiksel olarak hesaplanmaktadır. Sonra solüsyondaki florid miktarı fluor iyon selektif elektrot ile yapılmakta ve saptanan derinlikte diş geçiren fluor miktarı hesaplanmaktadır.

2.7. Mine Örneklerinde Mikrosertlik ve Lazer Floresans Ölçümleri

2.7.1. Mikrosertlik Ölçümleri

Sertlik bir materyalin kuvvet altında yüke ve penetrasyona karşı gösterdiği direnç olarak bilinmektedir. Knoop ve Vickers şeklinde iki farklı yöntemi olan mikrosertlik işleminde Knoop yüzey sertliği uygulanmasının ardından kare şekline bir kuvvet yüzey alanı oluşurken, Vickers'ta bu baklava dilimi şeklindedir.¹⁶⁷ Fluoridin remineralizasyon etkinliğinin ölçülmesinde her iki mikrosertlik yöntemi de kullanılmaktadır.^{9,16,29,169-172}

Yüzey sertliği ölçümleri asite bağlı oluşan lezyonlarla ilişkili olarak minede görülen yumuşama hakkında bilgi vermektedir.¹⁷³ Gedalia ve arkadaşları¹⁷⁴ asitli içeceklerle yumuşayan minenin tükürük ve süt ile yeniden sertleşebildiğini bildirmişlerdir. Fluoridin dişlerde meydana gelen demineralizasyon üzerine etkisi mikrosertlik ölçümleriyle değerlendirilebilmektedir. Gedalia ve arkadaşlarının¹⁷⁵ gerçekleştirdiği başka bir *in situ* çalışmada peynir tüketimiyle yumuşamış diş minesinin yeniden sertlik kazanabildiği ve bu etkinin floridli solüsyonla yapılan çalkalama ile artabileceği bildirilmiştir.

Chu ve Lo'nun¹⁶⁸ farklı topikal florid uygulamaları sonrasında süt dişlerindeki durmuş çürüklerin sertliğini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında, 30 ay sonunda ön süt dişleri çekilerek Knoop sertlik değerleri incelenmiş ve her 25 µm'de bir kesit alınarak çürük lezyonun sertlik değerleriyle karşılaştırılmıştır. Topikal uygulamalarla oluşan durmuş çürük lezyonun sertlik değeri anlamlı olmasa da aktif çürük lezyonuna göre yüksek bulgulanmıştır.

Wiegand ve arkadaşları¹⁷⁰ yaptıkları *in situ* çalışmada asitle yumuşatılmış mine yüzeyinde florid solüsyonu (250 ppm), süt ve suyla yapılan çalkalamanın mine örneklerinin yeniden sertlik kazanmasına anlamlı katkı sağladığı fakat ölçülen Knoop sertlik değerlerinin başlangıç seviyeye ulaşmadığı bildirilmiştir.

İçme suyu flor oranının düşük (0,24 ppmF⁻), orta (0,7 ppmF⁻) ve yüksek seviyede (>1,5 ppmF⁻) olduğu bölgelerde yaşayan bireylerden toplanan sağlam premolar dişler üzerinde yapılan bir çalışmada, NaF ve

APF uygulamalarının 3 bölgeden alınan dişlerde de yüzey Vickers sertlik değerlerini artırdığı ve APF'in NaF'den daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁹

Sorvari ve arkadaşları¹⁷¹ florid vernik ve solüsyonlarının başlangıç mine erozyonlarına etkisini incelemek amacıyla, 24 saat süreyle Duraphat vernikte (%2,26 F⁻) veya 48 saat NaF solüsyonunda (%1,2 F⁻), beklettikleri örnekleri 15 dk boyunca kolalı içecekte bekletmişlerdir. Vickers ucu kullanılarak örneklerin başlangıç, florid uygulaması sonrası, 1, 2 ve 15 dk'lık asit uygulamaları sonrası mikrosertlik değerlerini ölçmüşlerdir. Sonuçlar her iki florid uygulamalarının da minenin sertliğinde ve yumuşamanın önlenmesinde bir artış meydana getirdiğini göstermiştir.

Bottenberg ve arkadaşlarının⁹ 0,5 mg'lık floridli tablet alımı sonrasında mine yüzeyindeki değişiklikleri 0,98 N kuvvet uygulayarak Knoop mikrosertlik yöntemiyle inceledikleri çalışmalarında, demineralizasyon sonrasında deney ve kontrol gruplarında sertlik değerlerinin düştüğü, fakat bu düşüşün deney grubunda daha az olduğu gözlenmiştir.

Park ve arkadaşları¹⁷⁶ farklı deney solüsyonlarında bekletilen mine örneklerindeki başlangıç çürük lezyonunun remineralizasyon etkinliğini Vickers sertlik yöntemiyle değerlendirmişlerdir. 21 günlük asit ve deney solüsyonlarının uygulamalarını içeren pH siklusunun ardından, deiyonize suda bekletilen örneklerin sertlik değerlerinin F⁻ ilavesi olsa da azaldığı, 5 ppm F⁻ içeren insan tükürüğünde remineralizasyonun anlamlı olarak arttığı fakat sade süt, floridli süt, ksilitol ilave edilmiş sütte remineralizasyonun floridli tükürüğe göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir.

Chandler ve arkadaşları¹⁷² MFP eklenmiş süte maruz kalan minenin Knoop mikrosertlik değerlerinin sade süte maruz kalanlara göre daha yüksek olduğunu fakat anlamlı olmadığını bulmuşlardır.

2.7.2. Lazer Floresans Ölçümleri

Lazer floresans, ışıkla uyarılmış dişteki çürük ile sağlam minenin ayırtedilmesi için dişin floresans radyansının belirlenmesi prensibine dayanır. Mineral içeriğinin azaldığı alanlarda minenin floresansının daha düşük olduğu ve mineral kaybı ve floresans radyansı arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir.¹⁷⁷ Çürük dişlerde yapılan

spektral incelemelerde, sağlıklı ve çürük doku arasındaki kontrastın, kırmızıda oluşturulan ve infrarede yakın alanda belirlenen floresans ile daha iyi ayırtıldığı görülmüş, çürük dokunun floresansının sağlıklı doku ile karşılaştırıldığında çok daha yoğun olduğu bulunmuştur.¹⁷⁸

Kantitatif Lazer Floresans (QLF) dişteki demineralizasyon ve lezyon şiddetini belirlemek için yaklaşık 488 nm dalga boyunda lazer ışık demeti kullanılarak dişin floresansını ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Düz mine yüzeylerinin incelenmesinde argon lazer ışık kaynağıyla (488 nm) ile yapılan çalışmalar floresanstaki düşüş ve mine demineralizasyonunun derecesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. QLF ulaşılabilir düz yüzeylerdeki minede braketleme öncesi ve sonrası ortodontik hastalarda oluşabilecek “white spot” lezyonları içeren erken lezyonların tespiti için oldukça uygun bir araçtır.¹⁷⁹⁻¹⁸¹

Okluzal pit ve fissür çürüklerinin tespitinde QLF’in kullanılabilirliğinin araştırıldığı çalışmalarda QLF görsel muayene veya radyografi ile karşılaştırıldığında iyi bir sensitivite gösterirken spesifite değerleri düşük bulunmuştur.^{182,183} QLF fissürlerin kuru ve ıslak olma durumundan, fissürdeki lekelenmelerden ve fissür morfolojisinden etkilenebilir. Plağın uzaklaştırılması QLF’in teşhisini geliştirebilir.¹⁸³ Mine içine ışık kaynağının limitli penetrasyonuna rağmen en az 500 µm derinliğe kadar lezyonların tespit edilebileceği de bildirilmiştir.¹⁸¹

Pretty ve arkadaşları¹⁸⁴ QLF’in in vitro süt dişlerinde mine demineralizasyonunu ölçme etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, demineralizasyon solüsyonunda bekletilen dişler belirli zamanlarda ölçülmüş ve 48 saat sonunda demineralizasyonun tüm örneklerde gözlemlendiği ve QLF’in zamanla meydana gelen mineral kaybını ölçmede başarılı olduğu bildirilmiştir.

Ando ve arkadaşları¹⁸⁵ süt ve daimi dişlerde demineralizasyon sonrası oluşan mineral kaybı ve lezyon derinliği açısından 2 farklı QLF metodunu (kantitatif lazer floresans- QLF I, kantitatif ışık floresans- QLF II) değerlendirmişler ve altın standart olan TMR (Transvers Mikroradyografi) yöntemiyle karşılaştırmışlardır. Süt ve daimi dişlerde ölçülen floresans değerleri açısından QLF I ve QLF II arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir. TMR ile karşılaştırıldığında süt dişlerindeki ölçümlerde ilişkinin daha iyi olduğu bulunmuş ve QLF metoduyla erken dönem çürük lezyonların mineral kaybının

değerlendirilmesinde süt dişlerinde daha doğru sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir.

Başlangıç safhasındaki okluzal çürükler, çoğunlukla sağlam diş yüzeyi gösterdiklerinden, gözle inceleme, sond ve röntgen gibi konvansiyonel yöntemlerle teşhisi zordur. Çürük dentine ulaştığında bile okluzal yüzey sağlam görünebilir. Okluzal çürüklerin erken teşhisinde araştırmacılar görsel muayene ile birlikte kullanılan alternatif yöntem arayışı içerisinde yeni bir çürük teşhis aracı olarak kırmızı renkli, 655 nm dalga boyunda diode lazer ışık demeti yayarak işlev gören DIAGNOdent'i (Kavo, Biberach, Almanya) geliştirmişlerdir.¹⁸⁶ DIAGNOdent, kısa sürede ve en erken safhada lezyonları girişimsel işlemler gerektirmeden belirleyebilen, hassasiyeti ve seçiciliği yüksek, dişin mineral içeriğindeki değişimleri yakalayabilen, kantitatif ölçümler sağlayabilen, kullanımı kolay ve fazla sayıda gözlemci tarafından tekrarlanabilen yeni bir çürük teşhis cihazıdır.^{178,187}

DIAGNOdent son derece hassas ölçümler yapan bir cihaz olarak tanıtılmakla birlikte dişin ıslak ve kuru olduğu durumlarda farklı değerler göstermesi, dişteki renklemeler, dişlerdeki hipomineralizasyon, dolgu varlığı, diş taşı ve bakteri plağı varlığında da çürük dokuda okuduğu değeri vermesi nedeniyle hatalı teşhise yol açabileceği de belirtilmiştir.^{187,188}

Günümüzde, DIAGNOdent okluzal ve düz yüzeylerde test edilmekte ve görsel muayene, histoloji, radyografi ve QLF ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir. Shi ve arkadaşları¹⁸⁹ düz yüzey çürüklerinde DIAGNOdent cihazı ile QLF'ı karşılaştırmışlar ve her iki metotla eşit sonuçlar elde etmişlerdir.

In vivo çalışmalarda okluzal ve ulaşılabilen düz yüzeylerde DIAGNOdent'in gözlemciler arası uyumu birçok araştırma ile kanıtlanmıştır.^{178,188,190} DIAGNOdent çürük tespitinde belirgin sensitivite ve spesifite özelliği ile tekrarlanabilir bir metot olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu özellikleri sayesinde çürük oluşumunun gözlemlenmesinde ve koruyucu uygulamaların sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.¹⁹¹

Lussi ve arkadaşları¹⁷⁸ makroskobik olarak etkilenmiş okluzal yüzeylerin değerlendirilmesinde görsel muayene ve bitewing radyografi sonuçlarının DIAGNOdent cihazına göre daha düşük sensitivite

gösterdiğini ve DIAGNOdent'in günlük çalışma koşullarında belirgin şekilde iyi bir performans gösterdiğini belirtmişlerdir.

Lussi ve arkadaşlarının¹⁹⁰ DIAGNOdent cihazı ve Electrical Caries Monitor (ECM) tekniğini karşılaştırdıkları bir diğer çalışmada, D2 ve D3 seviyesindeki çürüğün teşhisinde lazer sistemi daha başarılı bulunmuştur. Ayrıca ölçümlerin tekrarlanabilirlikleri değerlendirildiğinde de lazer sistemi üstün sonuçlar vermiştir.

Engström ve arkadaşlarının¹⁹² *in vitro* pH siklus modelinde floridli sütün mine lezyon formasyonu üzerindeki etkisini DIAGNOdent cihazı kullanarak araştırmışlardır. Başlangıç, 2. ve 4. haftada LF ölçümleri yapılmış ve başlangıç değerleri arasında farklılık gözlenmezken, 2 ve 4 haftada floridli sütte bekletilen örneklerde sade sütte bekletilenlere göre daha düşük ölçümler kaydedilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışmalar 2 ana başlık altında toplandı.

1. Tükürük ve Üre Fluor İyonu Konsantrasyonlarının *in vivo* Belirlenmesi
2. Mine Yapısı Üzerindeki Etkilerin *in vitro* Belirlenmesi

3.1. Tükürük ve Üre Fluor İyonu Konsantrasyonlarının *in vivo* Belirlenmesi

3.1.1. Deneklerin Seçilmesi

Çalışma şehir suyundaki florid düzeyi 0-0,3 ppm arasında olduğu bildirilen olan Ankara ili Bahçelievler İhsan Yazman Çocuk Yuvası ve Keçiören Atatürk Çocuk Yuvası'nda ikamet eden, sağlıklı ve uyumlu 3-6 yaşları arasındaki 17'si erkek 11'i kız toplam 28 çocuk üzerinde gerçekleştirildi.¹⁹³

Proje aşamasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu onayı ve TC Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü Eğitim Merkezi Başkanlığı'ndan çalışma izni alındı.

3.1.2. Fluoridli Süt ve Suyun Hazırlanması

Fluoridli sütün hazırlanması günlük olarak gerçekleştirildi ve 200 mL standart kutu süt (Pinar süt Mamulleri Sanayi AŞ, İzmir) ile 200 mL musluk suyuna 0,5 mgF⁻ katıldı.

Doz ayarlaması her 1 mL'de (25 damla) 1,555 mg Fluor iyonuna eşdeğer 3,437 mg NaF içerdiği bildirilen Fluoxtyl oral damladan (UCB Pharma AŞ, İspanya) 8 damla kullanılarak süte ve suya içimden hemen önce katılarak sağlandı. Böylelikle fluor dozu 2,5 mgF⁻/L (2,5 ppm) olacak şekilde hazırlandı (Resim 1).



Resim 1. Fluoridli oral damla

3.1.3. Çalışma Planı

Çalışmaya dahil edilen çocuklardan deney öncesinde tükürük ve üre örnekleri alınarak beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları ile aldıkları F^- miktarı değerlendirildi ve olağan bireysel F^- seviyeleri başlangıç değerleri olarak tespit edildi.

Çalışma öncesindeki 14 gün denekler arası standardizasyonu sağlamak amacıyla floridden arınma süreci olarak seçildi. Araştırmacıların öngördüğü şekilde deneyden önceki 14 gün ve deney süresince çocukların çay ve balık gibi floridden zengin gıdaları tüketmemeleri ve florid içeren gargara ve macun kullanmamaları konusunda bakımlarını üstlenen kişiler bilgilendirildi ve çalışma sürecinde çocukların kullanmaları amacıyla diş fırçası ve floridsiz diş macunu (Sensodyne Mint) verildi.^{12,130,131,133,142}

14 günlük arınma sürecinden sonra tekrar tükürük ve üre örnekleri alınarak uygulama öncesi F^- değerleri saptandı. Çalışma 4 ayrı grupta 7 günlük bir deneysel program olarak tasarlandı. Bu süreç sonunda tekrar tükürük ve üre örnekleri alınarak uygulama sonrası F^- değerleri saptandı. Tablo 4 çalışma planını göstermektedir.

Tablo 4. Çalışma planı

Gruplar	Denek sayısı	Uygulama şekli
Grup 1	14	200 mL floridli süt (2,5 mg F^- /L), kahvaltı ile birlikte
Grup 2	14	200 mL floridli süt (2,5 mg F^- /L), kahvaltıdan önce
Grup 3	8	200 mL floridli su (2,5 mg F^- /L), kahvaltıdan önce
Grup 4	6	200 mL sade süt, kahvaltıdan önce

Öncelikle çocuklar floridli sütü aç karnına ve tok karnına tüketen 2 gruba ayrıldı (Grup 1 ve Grup 2). Grup 1 ve 2' de 7 günlük uygulama süreci tamamlandıktan sonra Grup 2' deki çocuklar 7 günlük bir arınma sürecine tabi tutuldular. Daha sonra Grup 2' yi oluşturan çocuklar rastgele Grup 3 ve Grup 4' e ayrıldılar. Floridli su tüketen Grup 3 pozitif kontrol, sade süt tüketen Grup 4 negatif kontrol olarak değerlendirildi.

Fluoridli süt, fluoridli su ve sade süt verilen Grup 2, 3 ve 4'teki çocuklara içecekleri kahvaltıdan 1 saat önce olacak ŗekilde sabah saatlerinde (06.30) aç karnına verildi. Grup 1'deki çocuklara ise fluoridli sütü tok karnına almalarını sağlamak amacıyla kahvaltı ile birlikte (07.30) verildi. Bu iŗlem 7 gün boyunca tekrarlandı.

3.1.4. Tükürük ve üre rneklerinin Elde Edilmesi

Tüm tükürük ve üre örnekleri baŗlangı, uygulama öncesi ve uygulama sonrası 7. günde elde edildi. Baŗlangı ve uygulama öncesi tükürük ve üre örnekleri sabah saatlerinde hemen alınırken, 7. gündeki son içim sonrası tükürük örnekleri 45-55 dakikalar arasında ve üre örnekleri de ilk 60 dakikada toplandı.

Tükürük rnekleri her denekten 3 mL olmak üzere parafinle stimüle edilerek toplandı ve polietilen tüplere yerleŗtirildi. Tüplerin her biri deneklerin isimleri, ait oldukları alıŗma grupları ve örneğin türüne göre etiketlendi ve F⁻ analizi yapılına kadar -20 °C' de saklandı.

Her denekten alınan üre örneklerinin 5 mL'si polietilen tüplere aktarıldı. Tüpler etiketlendi ve rnekler F⁻ analizi yapıłana kadar -20°C de saklandı.

3.1.5. Tükürük ve üre örneklerinde Mikrodifüzyon Yöntemi ile Fluor İyonu Tayini

Tükürük ve üre örneklerinde mikrodifüzyon yöntemi ile F⁻ tayini Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda gerekleŗtirildi.

Tüm tükürük ve üre örnekleri oda sıcaklığına getirilerek Taves'in¹⁵⁹ mikrodifüzyon yöntemine göre difüze edildi. Fluor iyon seçici elektrot kullanılarak (Consort C863, Belçika) bu örneklerde F⁻ tayinleri yapıldı (Resim 2).

Örneklerden fluor iyon difüzyonunu sağlamak için, her petri kutusuna (Orlab® L124518) mikropipet (Eppendorf) ile 2,0 mL numune ve 1,0 mL distile su kondu. Petri kutularının merkezine, yarısından kesilmiŗ

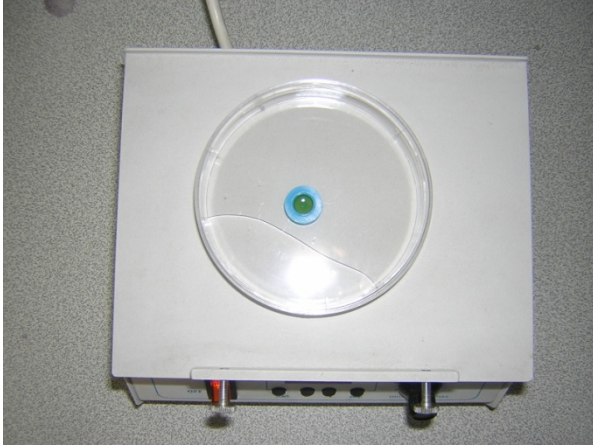
polistiren t p kapakları yerleştirildi. 10 mL %99,9'luk etanolde üzülen 0,1 g paranitrofenol (Merck M106798) ve 0,1 g fenolfitalein (Riedel-De Ha n Ag Seelze-Hannover) 100 mL'ye 1,65 mol/L NaOH (Merck) ile tamamlandı. Her bir kapağın içine bu  z ltiden 0,1 mL indikatör olarak kondu. Böylece bir florid tuzağı elde edildi. Sarı renkte olan alkali tuzağın, ortam asit olduğunda renginin pembeye döndüğü görüldü. Daha sonra kenarları vazelinle kaplanan petri kutularının kapakları kapatıldı. 6 M HCl içinde hazırlanan %25'lik (h/h) hekzametildisiloksan (HMDS, Merck)  z ltisinden 1,0 mL, petri kutusunun üzerine açılan bir delikten mikropipetle konarak delik hemen vazelinle ve parafilmle kapatıldı (Resim 3). Bu  z ltinin florid tuzağı üzerine gelmemesini dikkat edildi. Hazırlanan numuneler 16 saatlik difüzyon için dakikada 200 rotasyon yapan bir çalkalayıcıya (BoecoTM PSU shaker) yerleştirildi.

16 saat sonra örnekler çıkarıldı. Kapaklarda buharlaşma olmayanlar ya da indikatörün pembe renk aldığı örnekler değerlendirilmedi. Kapaklar 100  C'ye ayarlanmış fırına (Nüve FN 500) yerleştirildi ve NaOH kristalize olana kadar kurutuldu. Polipropilen t p (OrangeTM) içine 0,33 mL 0,66 mol/L asetik asit konularak, NaOH kristalleri bulunan polistiren t p kapakları kapatıldı ve çalkalanarak kristaller üzüldü. pH'ı 5,2'ye ayarlı olan bu  z ltide florid tayini kombine fluor iyon seçici elektrot ile yapıldı. 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 5,0, 10,0 mg/L F⁻ içeren standart  z ltiler, numunelerle aynı şekilde difüze edildikten sonra, ölçülen mV değerlerine karşı log[F⁻] grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu çizilmiş ve numunelerdeki F⁻ deşişimleri bu doğru denklemi üzerinden hesaplandı. Difüze edilmiş fluorid standartlarıyla çizilen kalibrasyon doğrusu şekil 2'de gösterildi. K r  z lti olarak distile su kullanıldı ve numunelere uygulanan tüm işlemler k r  z lti için de yapıldı.

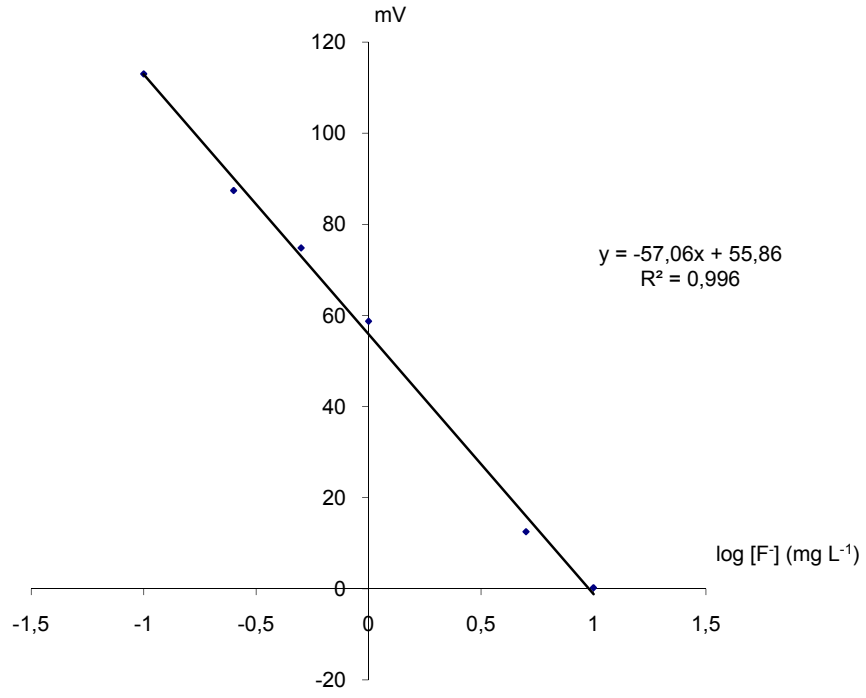
Mikrodifüzyon yöntemi kullanılarak ölçülen tükürük ve üre  rneklerinin F⁻ deşişimleri arasındaki farklılık Tek Yönlü Anova Testi kullanılarak değerlendirildi, farklılığın ortaya çıkarılmasında Post Hoc Testler kullanıldı. Gruplar kendi içinde farklı zamanlara göre Paired Sample t Testi kullanılarak karşılaştırıldı.



Resim 2. Fluor iyon elektrodu ile örneklerde F^- tayini



Resim 3. Mikrodifüzyon için hazırlanan örnek



Şekil 2. Fluor iyon seçici elektrot kullanılarak difüze edilmiş F⁻ standartlarıyla çizilen kalibrasyon doğrusu

3.2. Mine Yapısı Üzerindeki Etkilerin *in vitro* Belirlenmesi

Çalışmanın bu bölümünde, sağlam insan molar dişlerinde floridli ve floridsiz sütün minenin yapısal bileşenleri üzerine etkilerini değerlendirmek üzere 3 derinlikte F^- ve Ca^{+2} ölçümü, mikrosertlik testleri ve Lazer Floresans ile demineralizasyon saptanmasına yönelik çalışmalar gerçekleştirildi.

Bu amaçla, yeni çekilmiş ve bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerinde büyüteçle, görünür demineralizasyon, hipomineralizasyon veya renklenme gibi mine defektlerinin bulunmadığı saptanan 60 adet yirmi yaş dişi kullanıldı. Dişler kurumayı ve bakteriyel üremeyi önlemek için %1 timol içeren suda bekletildi.

40 adet diş üç derinlikte F^- ve Ca^{+2} tayini, 10 adet diş mikrosertlik testleri değerlendirilmesinde ve 10 adet diş Lazer Floresans ölçümünde kullanıldı. Dişler elmas disk yardımıyla mine-sement sınırından kesilerek kron ve kök kısımları birbirinden ayrıldı. Bukkal ve lingual/palatinal parçaların değerlendirilebilmesi amacıyla kron kısmında mezial-distal doğrultuda ikinci bir kesim yapıldı. Böylece her diştten biri bukkalde diğeri lingual/palatinalde 2 adet mine örneği elde edildi.

3.2.1. 3 Derinlikte Fluor, Kalsiyum ve Lazer Floresans Ölçümleri için Örneklerin Hazırlanması

50 adet diştten 100 adet mine örneği elde edildi. Mine örnekleri daha rahat çalışabilmesi için dentin yüzeylerinden sirkolant ile plastik çubuklara yapıştırıldı.

Elde edilen 100 adet mine örneğinde üç derinlikte F^- ve Ca^{+2} alımının değerlendirilmesi ve Lazer Floresans (LF), (Kavo DIAGNOdent, Almanya) ölçümleri için McCann¹⁶⁶ tarafından önerilen pencere yöntemi uygulandı. Bu amaçla dişlerin bukkal ve lingual/palatinal orta üçlü bölgesine 3x3 mm boyutunda etiketler yapıştırıldı. Etiketin dışında kalan mine yüzeyleri ise iki kat renkli tırnak cilasıyla kaplandı. Tırnak cilası oda sıcaklığında tamamen kuruduktan sonra etiketler dikkatlice çıkarıldı. Böylece dişlerde 9 mm² lik pencereler elde edilmiş oldu (Resim 4).



Resim 4. 3 derinlikte F⁻ ve Ca⁺² ve Lazer Floresans ölçümleri için hazırlanan örnekler

3.2.2. Mikrosertlik Testi için Örneklerin Hazırlanması

Mikrosertlik değerlendirilmesinde kullanılacak 10 adet diğten elde edilen 20 adet mine örneği akrilik bloklar içersine, yüzeyleri tabana paralel olacak şekilde gömüldü (Resim 5). Mikroskop altında net bir görüntü elde edebilmek için 600 ve 800 gritlik zımparalarla polisaj makinesi (Presi Mecapol P230, Fransa) kullanılarak gerekli zımparalama işlemi yapıldı. Böylece mine yüzeylerinin düzgün, pürüzsüz ve parlak olması sağlandı.



Resim 5. Mikrosertlik ölçümü için hazırlanan örnek

3.2.3. 3 Derinlikte Fluor ve Kalsiyum Tayini için Deneysel İşlemler

Bu amaçla 40 diş kullanıldı ve her dişin kendi yarısı kontrol grubu olarak seçildi. 40 adet mine örneği test solüsyonları ve zaman periyotlarına göre 4 gruba ayrıldı (Tablo 5).

Tablo 5. 3 derinlikte F⁻ ve Ca⁺² tayini için deney grupları

Gruplar	Örnek sayısı	İçerik
Grup A	10	Fluoridli sütte (5 mg F ⁻ /L), 15 gün
Grup B	10	Fluoridli sütte (5 mg F ⁻ /L), 30 gün
Grup C	10	Sade sütte 15 gün
Grup D	10	Sade sütte 30 gün

Engström ve arkadaşlarının¹⁹² çalışmasına benzer olarak örnekler 4 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere ayrı kaplarda 4 saat demineralizasyon solüsyonuna maruz bırakıldı. Demineralizasyona maruz bırakılan örneklerin steril salin solüsyonuyla yıkanmasının ardından, örnekler bir diğer 4 saat için test solüsyonlarında bekletildi. Günün geri kalanında (16 saat) ve hafta sonu süresince örnekler oda sıcaklığında remineralizasyon solüsyonunda saklandı (Resim 6).

F⁻li süt kutu süte (Pınar süt Mamulleri Sanayi AŞ, İzmir) Fluoxetyl oral damla katılarak hazırlandı. 200 mL kutu süte 16 damla katılarak konsantrasyonu 5 mgF⁻/L (5ppm) olacak şekilde ayarlandı. Fluoridli sütün hazırlanması günlük olarak gerçekleştirildi ve fluoridli süt ve sade süt solüsyonları her gün yenilendi. De- ve remineralizasyon solüsyonları 2 günde bir yenilendi. Demineralizasyon, remineralizasyon ve süt solüsyonları 10 mL olarak ayarlandı ve ayrı plastik kaplara konuldu.

Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları ten Cate ve arkadaşlarının¹⁹⁴ çalışmasından örnek alındı.

Demineralizasyon solüsyonu:

1,5 mM CaCl_2 (Merck)
0,9 mM KH_2PO_4 (Merck)
50 mM asetik asit (Merck)
pH 5,0'e ayarlandı.

Remineralizasyon solüsyonu:

1,5 mM CaCl_2 (Merck)
0,9 mM KH_2PO_4 (Merck)
130 mM KCl (Merck)
20 mM HEPES (Amresco)
pH 7,0'ye ayarlandı.

Tüm gruplarda her dişin kendi yarısının değerleri kontrol alınarak 15. ve 30. günlerin sonunda 3 derinlikte F^- ve Ca^{+2} tayini yapıldı. 3 derinlikte F^- tayini flor iyon seçici elektrot, kalsiyum tayini atomik emisyon spektrofotometresi (AES) kullanılarak yapıldı.

3.2.4. Mikrosertlik Ölçümleri için Deneysel İşlemler

Bu amaçla 10 adet diş kullanıldı ve elde edilen 20 adet mine örneği test solüsyonlarına göre rastgele 2 gruba ayrıldı:

Grup a: Fluoridli süt (5 mgF^-/L) (n=10),

Grup b: Sade süt (n=10),

3 derinlikte F^- ve Ca^{+2} ölçümü için yapılan pH siklusu bu deneyde de kullanıldı (Resim 7). Solüsyonlar akrilik blokların yerleştirilebilmesi amacı ile 20 mL olarak ayarlandı ve örnekler pH siklusuna konulmadan elde edilen ilk değerler kontrol, önceki çalışmaya paralel seçilen 15. ve 30. gün deney süreleri sonunda elde edilen değerler ise test sonuçları olarak değerlendirildi.

3.2.5. Lazer Floresans Ölçümleri için Deneysel İşlemler

Bu amaçla 10 adet diş kullanıldı ve elde edilen 20 adet mine örneği rastgele olarak 2 gruba ayrıldı:

Grup a: Fluoridli süt (5 mgF⁻/L) (n=10),

Grup b: Sade süt (n=10),

3 derinlikte F⁻ ve Ca⁺² ölçümü için yapılan pH siklusu ve işlemler bu deneyde de kullanıldı ve benzer şekilde ölçümler başlangıç, 15. ve 30. gün olarak gerçekleştirildi.



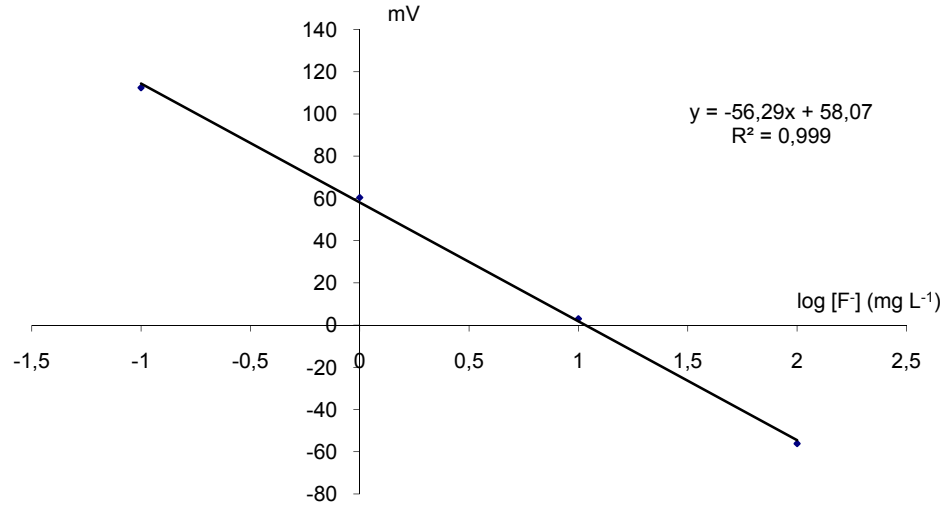
Resim 6. 3 derinlikte F⁻, Ca⁺² ve Lazer floresans ölçümleri için pH siklusu



Resim 7. Mikrosertlik ölçümleri için pH siklusu

3.2.6. Mine Örneklerinde Fluor Tayini

Her mine örneğinde üç tabakada F^- ve Ca^{+2} ölçümü yapıldı. Polietilen tüp içerisindeki 0,5 mL 1,0 mol/L perklorik asit ($HClO_4$) çözeltisine ucu teflon bant sarılı preselle tutulan mine örneği daldırılarak yavaşça çalkalandı. Bu işlemle minedeki çözünme sağlandı. 30 saniye sonra mine örneği tüpten çıkarılarak 2,0 mL distile su ile yıkandı, 2,0 mL TISAB II çözeltisi eklendikten sonra hacim 5,0 mL'ye distile su ile tamamlandı. Her tabaka için 30 saniyelik daldırma işlemi tekrarlandı. Böylece her diğ için her biri 5,0 mL olan 3 ayrı numune hazırlanmış oldu. Bu çözeltilerin 4,0 mL'si atomik emisyon spektrofotometrisi ile Ca^{+2} tayini için ayrıldı. Kalan 1,0 mL numunede fluor ölçümü fluor iyon seçici elektrot ile direkt potansiyometrik yöntemle yapıldı. Kalibrasyon doğrusu için 0,1, 1,0, 10,0, 100,0 mg/L F^- standartları kullanıldı. F^- standartları ve kör çözelti, numunelerle eşit derişimde $HClO_4$ ve TISAB II içerecek şekilde hazırlandı. Standartların fluor iyon seçici elektrot ile okunan mV değerlerine karşı $\log[F^-]$ grafiğe geçirilerek çizilen kalibrasyon doğrusu kullanılarak numunelerdeki F^- derişimleri hesaplandı (Şekil 3).



Şekil 3. Fluor iyon seçici elektrot kullanılarak direkt potansiyometrik yöntemle çizilen kalibrasyon doğrusu

TISAB II (Total Ionic Strength Adjustment Buffer):

85 g sodyum nitrat, 68 g sodyum asetat ve 92,4 g sodyum sitrat ~900 mL distile suda çözülerek pH 5,5'e seyreltik HNO_3 çözeltisi ile ayarlandı ve hacim 1000 mL'ye distile su ile tamamlandı.

3.2.7. Mine Örneklerinde Kalsiyum Tayini

Çalışmanın bu bölümünde mine tarafından farklı derinliklerde hangi düzeyde F^- alındığının tespit edilmesi amacıyla, mineden ayrılan Ca^{+2} iyonları miktarı ölçüldü. Asitle dağlanarak eritilen mine kütlesinin derinliği matematiksel olarak hesaplandı.

Mine örneklerinde F^- ölçümü için hazırlanan numunelerden ayrılan çözeltiler Ca^{+2} tayini için de kullanıldı. Kalsiyum ölçümleri AAS cihazı (ATI UNICAM 939) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler asetilen- N_2O alevinde (3,8 L/dk) atomik emisyon spektrofotometresi (AES) ile yapıldı. Örneklerdeki fosfat (PO_4^-) iyonundan kaynaklanan kimyasal girişimleri engellemek için %0,1 (a/h) lantanyum nitrat ($La(NO_3)_2$) kullanıldı.

Standart ilave etme yöntemi ve sulu standartlarla çizilen kalibrasyon doğrularının eğimleri karşılaştırılarak fiziksel girişim olup olmadığına bakıldı. Sulu standartlara numunelerle eşit derişimlerde olacak şekilde TISAB II, $HClO_4$ ve $La(NO_3)_2$ (Merck) ilave edildi. Sulu standartlar ve standart ilave etme yöntemi ile çizilen kalibrasyon doğrularının eğimleri Şekil 4'te verilmiştir. İki yöntemle çizilen kalibrasyon doğrularının eğimleri farklı olmadığından, mine numunelerindeki kalsiyum derişimleri sulu standartlarla çizilen kalibrasyon doğrusu üzerinden hesaplandı.

Sulu standartlarla kalibrasyon 0,5, 1,0, 2,5, 5,0 ve 7,5 mg/L Ca^{+2} derişim aralığında yapıldı. Her bir standarta 100 μL %10 (a/h) $La(NO_3)_2$, numunelerle eşit derişimde $HClO_4$ ve TISAB II katılarak toplam hacim 10.0 mL'ye seyreltildi. 500 μL numuneye 100 μL %10 (a/h) $La(NO_3)_2$ katılarak hacim 10 mL'ye seyreltildi ve her bir derinlik için 3 paralel çalışma yapıldı. Numunelerin okunan emisyon değerlerinden, kalibrasyon doğru denklemi kullanılarak Ca^{+2} derişimleri hesaplandı.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷

Minenin yoğunluğunun 2,95 g/cm³ ve mine kütlesinin %37'sinin kalsiyum olduğu bilindiğinden derinliğin tayininde aşağıda verilen formülden yararlanılmıştır:

$$D \text{ (derinlik)} = \frac{M \text{ (mine kütlesi)}}{\text{Biyopsi alanı} \times \text{Minenin yoğunluğu}}$$

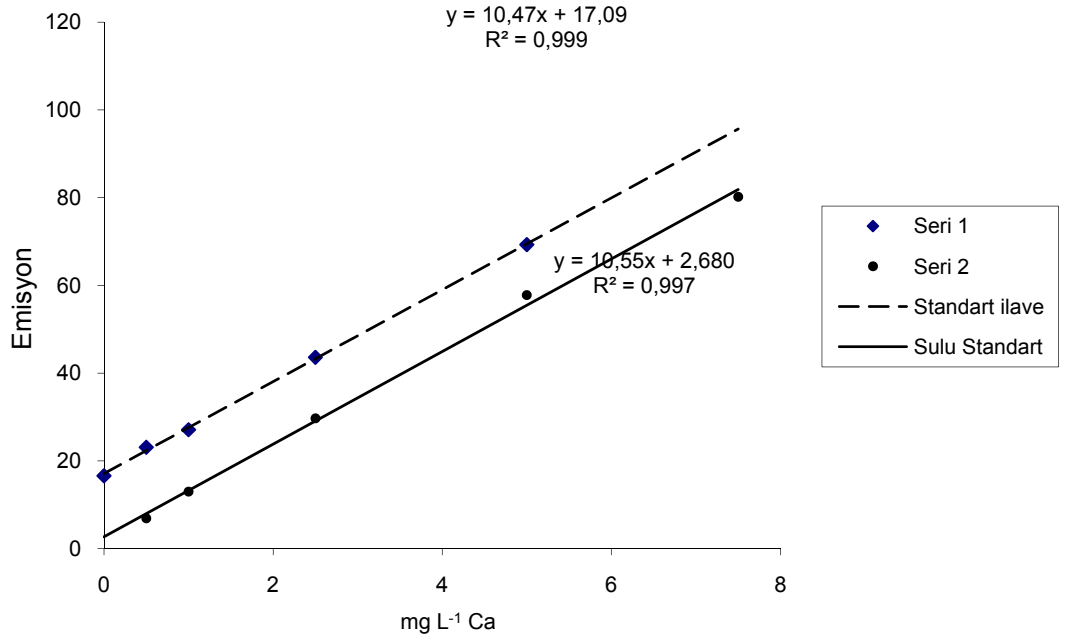
$$M = \mu\text{gCa}^{+2} \times 1/1000 \times 1/1000 \times 100/37$$

$$D \text{ (}\mu\text{m)} = \frac{\mu\text{gCa}^{+2} \times 1/1000 \times 1/1000 \times 100/37}{9 \text{ mm}^2 \times 2,95 \text{ g/mL}}$$

Biyopsi alanı mm^2 cinsinden olduğu için cm^2 'ye çevrildi. Yukarıda verilen ifadede elde edilen sonuç cm cinsinden bulunduğu için, 10 000 ile çarpılarak μm cinsinden hesaplandı.

Asitle dağlama işlemi sırasında çözünen mine standart olmadığı için, mine tarafından alınan F^- miktarı; $\text{Log}_e\text{F} = a + b \cdot \text{Log}_e\text{M}$ (mine kütlesi) denklemi kullanılarak hesaplandı. Böylece demineralize edilmiş minenin yoğunluğu bilinmediğinden, yoğunluk değeri ve dolayısıyla derinliğin hesaplanması yaklaşık olarak yapıldı. Mine yoğunluğundaki hatalar, deney ve kontrol gruplarındaki mine örnekleri arasında benzer olarak farz edildiğinden, bu işlemin, çözünen 9 mm^2 'lik mine yüzeyindeki F^- düzeyini gösteren uygun değerleri verdiği düşünüldü.¹⁹⁸

F^- ve Ca^{+2} analizinde grupların ortalamaları arasındaki farkların anlamlılığını ortaya koymada Tek Yönlü ANOVA testinden yararlanıldı.



Şekil 4. Ca²⁺ tayini için standart ilave etme yöntemi ve sulu standartlarla Atomik Emisyon Spektrofotometresi ile elde edilen kalibrasyon doğruları

3.2.8. Mine Örneklerinde Mikrosertlik Ölçümleri

Mikrosertlik ölçümleri Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tedavi Ana Bilim Dalı'nda HMV-700 Micro Hardness Tester cihazı (SHIMADZU, Japonya) kullanılarak gerçekleştirildi.

Mine örneği yerleştirilmiş akrilik bloklar tek tek mikroskop altına yerleştirilip, okülerde net bir görüntü elde edilinceye kadar mikroskop tablası hareket ettirildi. Daha sonra mikroskop tablası Vickers ucunun altına getirildi ve Sorvari ve arkadaşlarının¹⁷¹ çalışmalarına benzer olarak 200 gr'lık (1,961 N) yük uygulandı. 15 sn sonra yük otomatik olarak kesit üzerinden kalktı ve ölçüm elde edildi. Her bir örnekte ilk ölçümden 20 µm uzaklaştırılarak 6 kez ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması alındı. Ölçümler 15 ve 30.günlerde tekrarlandı.

Mikrosertlik ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesinde Tek Yönlü Anova test, zamana göre gruplar arası değerlendirilmesinde independent samples t testi kullanıldı.

3.2.9. Mine Örneklerinde Lazer Floresans Ölçümleri

LF değerleri örneklerin mine yüzeylerinde başlangıç, 15. gün ve 30. günde DIAGNOdent cihazıyla ölçüm yapılarak elde edildi. Çalışma süresince aynı cihaz ve aynı düz yüzey ucu kullanıldı. İlk olarak alet üretici firmanın sağladığı seramik standart kullanılarak kalibre edildi. Örneklerin yüzeyi 5 sn boyunca basınçlı hava ile kurutuldu. Cihazın kullanma kılavuzunda belirtildiği şekilde aletin uç kısmı test veya kontrol grubu örneklerinin yüzeylerinde hafifçe gezdirildi ve okunan en yüksek değer kaydedildi. Ölçümler tüm dişlerde iki kez yapıldı ve değerlerin ortalaması kaydedildi. Tüm ölçümler gruplar hakkında bilgisi olmayan aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Deney sonrasında örnekler salin solüsyonunda saklandı ve ölçümlerin tekrarlanabilirliğini doğrulamak için 7 gün sonra tekrar değerlendirildi.

LF ölçümlerinin grup içi değerlendirilmesinde Tek Yönlü Anova testi, gruplar arası değerlendirilmesinde independent samples t testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Tükürük ve Üre Fluor İyonu Konsantrasyonlarının *in vivo* Değerlendirme Sonuçları

Araştırmamıza alınan 28 çocuğun yaş ortalaması tüm gruplarda $5,02 \pm 0,975$ olarak bulundu. Yaş ortalamaları tok karnına fluoridli süt tüketen Grup 1'de $4,64 \pm 0,745$, aç karnına fluoridli süt tüketen Grup 2'de $5,21 \pm 1,051$, fluoridli su tüketen Grup 3'te $4,75 \pm 1,165$ ve sade süt tüketen Grup 4'te $5,83 \pm 0,408$ olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

28 çocuktan alınan tükürük ve üre örneklerinden elde edilen bulgular iki başlık altında toplanarak değerlendirildi.

4.1.1. Tükürük Fluor İyonu Konsantrasyonlarının Mikrodifüzyon Yöntemi ile Değerlendirme Sonuçları

Başlangıç tükürük F^- konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla toplanan ilk tükürük örneklerinde Bahçelievler İhsan Yazman Çocuk Yuvası'ndaki çocuklarda (Grup 1) Keçiören Atatürk Çocuk Yuvası'na göre (Grup 2, Grup 3 ve Grup 4) anlamlı derecede düşük F^- konsantrasyonu elde edildi ($p < 0,05$), fakat Keçiören Atatürk Çocuk Yuvası'ndaki çocukların başlangıç tükürük F^- konsantrasyonları arasında farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

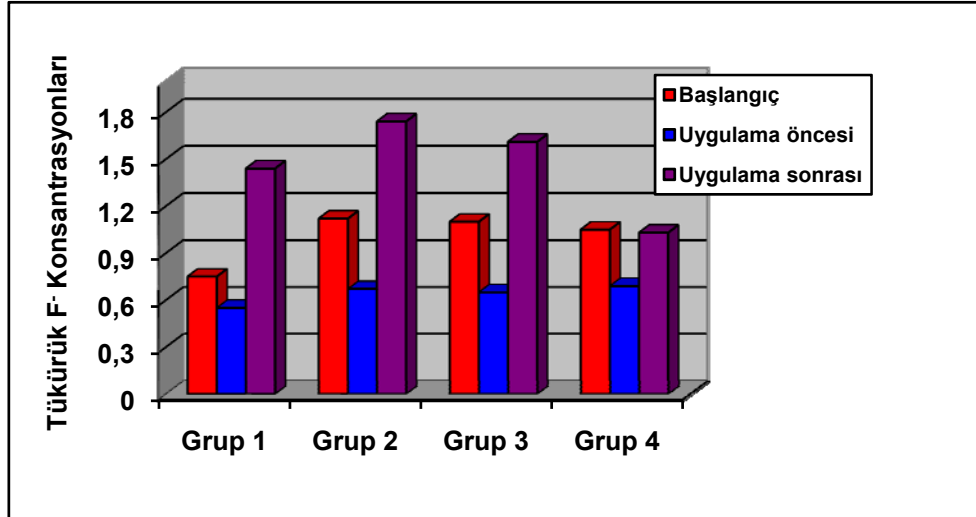
2 haftalık arınma periyodu sonunda toplanan uygulama öncesi tükürük örneklerindeki F^- konsantrasyonunun gruplar arasında farklılık göstermediği gözlemlendi ($p > 0,05$).

Test solüsyonlarının 7 gün kullanımı sonunda elde edilen uygulama sonrası tükürük F^- konsantrasyonları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Grup 4'te diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük F^- konsantrasyonu elde edildi ($p < 0,05$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında tükürük F^- konsantrasyonları açısından önemli farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Gruplarda elde edilen tükürük F^- konsantrasyonları Tablo 6'da ve Grafik 1'de gösterildi.

Tablo 6. Gruplarda elde edilen tükürük F⁻ konsantrasyonları (μmol/L)

	Grup 1 Ort±ssp	Grup 2 Ort±ssp	Grup 3 Ort±ssp	Grup 4 Ort±ssp
Başlangıç F⁻	0,75±0,14*	1,12±0,23	1,1±0,19	1,05±0,13
Uygulama öncesi F⁻	0,55±0,09	0,67±0,18	0,65±0,22	0,69±0,12
Uygulama sonrası F⁻	1,44±0,33	1,74±0,32	1,61±0,21	1,03±0,08*

*p<0,05



Grafik 1. Gruplarda elde edilen tükürük F⁻ konsantrasyonları

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde Grup 1, 2 ve 3'teki uygulama öncesi tükürük F⁻ konsantrasyonlarının başlangıç değerlere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve uygulama sonrası elde edilen F⁻ konsantrasyonlarının uygulama öncesi seviyeye göre anlamlı derecede arttığı bulguları (p<0,05). Grup 4'te ise uygulama öncesi seviyenin başlangıç ve uygulama sonrası değerlere göre düşük olduğu (p<0,05) ve başlangıç ve uygulama sonrası değerler arasında istatistiksel önemlilik olmadığı bulguları (p>0,05). Fluoridli sütün tok karnına (Grup 1) veya aç karnına (Grup 2) tüketiminin tükürük F⁻ konsantrasyonunu etkilemediği gözlemlendi (p>0,05).

4.1.2. Üre Fluor İyonu Konsantrasyonlarının Mikrodifüzyon Yöntemi ile Değerlendirme Sonuçları

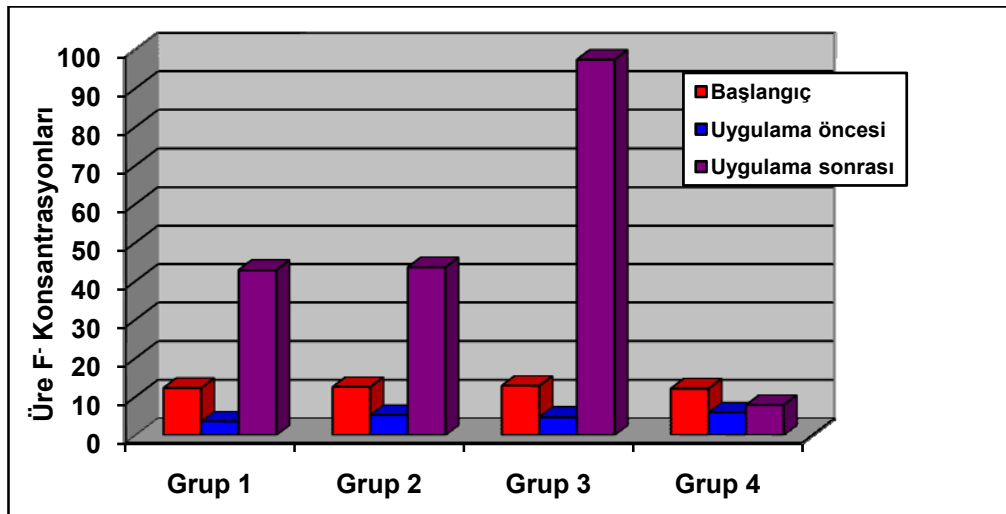
Başlangıç üre F^- konsantrasyonları açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$). 2 haftalık arınma periyodu sonunda toplanan üre örneklerindeki uygulama öncesi F^- konsantrasyonunun gruplar arasında anlamlılık göstermediği gözlemlendi ($p>0,05$).

Test solüsyonlarının kullanımı sonrasında elde edilen üre F^- konsantrasyonları değerlendirildiğinde süt grubunda (Grup 4) en düşük ($p<0,05$), floridli su grubunda (Grup 3) en yüksek F^- konsantrasyonları elde edilirken ($p<0,05$), floridli sütün aç karnına ve tok karnına tüketildiği gruplarda (Grup 2 ve Grup 3) farklılık olmadığı bulundu ($p>0,05$). Gruplarda elde edilen üre F^- konsantrasyonları Tablo 7'de ve Grafik 2'de gösterildi.

Tablo 7. Gruplarda elde edilen üre F^- konsantrasyonları ($\mu\text{mol/L}$)

	Grup 1 Ort $\pm$ ssp	Grup 2 Ort $\pm$ ssp	Grup 3 Ort $\pm$ ssp	Grup 4 Ort $\pm$ ssp
Başlangıç F^-	12,27 $\pm$ 1,40	12,52 $\pm$ 2,11	12,83 $\pm$ 2,25	12,11 $\pm$ 2,01
Uygulama öncesi	3,55 $\pm$ 1,32	5,25 $\pm$ 1,67	4,75 $\pm$ 1,85	5,92 $\pm$ 1,23
Uygulama sonrası	42,87 $\pm$ 18,97	43,57 $\pm$ 16,94	97,43 $\pm$ 7,98*	7,83 $\pm$ 1,54*

$p<0,05$



Grafik 2. Gruplarda elde edilen üre F^- konsantrasyonları

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, Grup 1, 2 ve 3'te uygulama öncesi üre F^- konsantrasyonlarının başlangıç değerlere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve uygulama sonrası elde edilen F^- konsantrasyonlarının uygulama öncesi seviyeye göre anlamlı derecede arttığı bulgulandı ($p<0,05$). Grup 4'te ise başlangıç değerlerinin uygulama öncesi ve sonrası değerlere göre daha yüksek olduğu ($p<0,05$), ancak uygulama öncesi ve sonrası değerler arasında farklılık olmadığı bulgulandı ($p>0,05$).

4.2. Mine Yapısı Üzerindeki Etkilerin *in vitro* Değerlendirme Sonuçları

4.2.1. Mine Örneklerinin Fluor Alımı

Mine örneklerindeki F^- içeriği açısından floridli süt 15. gün grubu (Grup A) ile kendi kontrolünün karşılaştırılması sonucunda, birinci tabakada deney örneklerinde daha yüksek F^- değerleri tespit edilirken ($p<0,05$) ikinci ve üçüncü tabakalarda farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Floridli süt 30. gün grubu (Grup B) için; üç tabakada da ölçülen F^- değerleri kendi kontrol örneklerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Grup A ve B'deki deney örneklerinin birinci tabakadaki F^- değerleri ikinci ve üçüncü tabakaya göre yüksek bulunurken ($p<0,05$) ikinci ve üçüncü tabaka F^- değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte, en dış tabakadan en alt kısımlara doğru inildikçe F^- değerlerinde azalma olduğu görüldü.

Sade süt 15. gün grubu (Grup C) ve 30. gün grubu (Grup D) için; her üç tabakada yapılan F^- ölçümleri sonucunda deney grubu ile kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grup C ve Grup D'de saptanan F^- değerleri açısından birinci tabakayla ikinci ve üçüncü tabaka arasında ve ikinci ve üçüncü tabaka arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0,05$). Tabakalar arası izlenen F^- değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulgulandı ve dış kısımlardan alt kısımlara doğru flor iyon miktarının anlamlı olarak azaldığı bulgulandı ($p<0,05$).

F^- içeriği açısından tüm grupların kontrol grupları karşılaştırıldığında birinci, ikinci ve üçüncü tabakada aralarında istatistiksel farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, birinci tabakada Grup B'deki örneklerin F^- içeriğinin ($0,045\pm0,061 \mu g$) diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). İkinci ve

üçüncü tabakalarda örnekler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

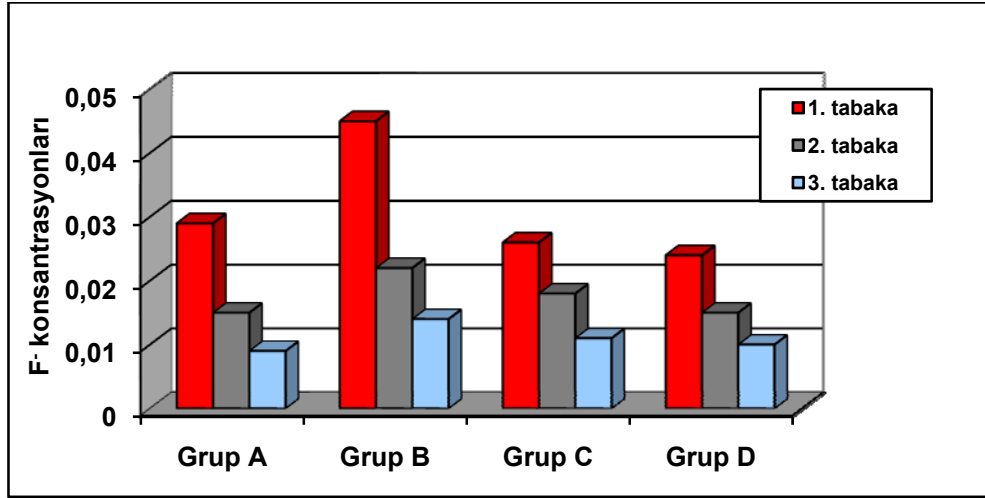
Kontrol grupları ve pH siklusuna maruz bırakılarak 15 ve 30. günlerde ölçüm yapılan floridli süt ve sade süt gruplarında yüzeyel tabakalardan derin tabakalara doğru gidildikçe F^- düzeylerinde bir azalma olduğu görüldü.

Kontrol gruplarında tabakalar arasındaki F^- değerlerindeki değişim incelendiğinde derin tabakalara doğru gözlenen azalma birinci ve üçüncü tabakalar arasında anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Örneklerden elde edilen F^- miktarları Tablo 8 ve Grafik 3'te gösterildi.

Tablo 8. 3 derinlikte gruplardaki mine örneklerinde saptanan F^- değerleri (μg)

Gruplar	1. tabaka (10 μm)		2. tabaka (20 μm)		3. tabaka (30 μm)	
	Deney Ort $\pm$ ssp	Kontrol Ort $\pm$ ssp	Deney Ort $\pm$ ssp	Kontrol Ort $\pm$ ssp	Deney Ort $\pm$ ssp	Kontrol Ort $\pm$ ssp
Grup A	0,029 $\pm 0,013$	0,017 $\pm 0,009$	0,015 $\pm 0,007$	0,010 $\pm 0,0088$	0,009 $\pm 0,002$	0,007 $\pm 0,0057$
Grup B	0,045 $\pm 0,061$	0,019 $\pm 0,009$	0,022 $\pm 0,011$	0,010 $\pm 0,004$	0,014 $\pm 0,006$	0,009 $\pm 0,003$
Grup C	0,026 $\pm 0,006$	0,023 $\pm 0,006$	0,018 $\pm 0,004$	0,015 $\pm 0,007$	0,011 $\pm 0,003$	0,010 $\pm 0,001$
Grup D	0,024 $\pm 0,006$	0,021 $\pm 0,008$	0,015 $\pm 0,005$	0,013 $\pm 0,004$	0,010 $\pm 0,001$	0,011 $\pm 0,003$



Grafik 3. 3 derinlikte deney örneklerinden elde edilen F⁻ konsantrasyonları

4.2.2. Mine Örneklerinde Kalsiyum Ölçümleri ile Saptanan Derinliğin Değerlendirme Sonuçları

Mine örneklerinden 3 tabakada asitte çözünen Ca⁺² değerlerinden minenin derinlik hesaplaması gerçekleştirildi. Mine örneklerinde asit uygulaması sonrası çözünen mine tabakasının derinlik değerleri Tablo 9'da gösterildi.

Tüm grupların kontrol örnekleri karşılaştırıldığında minenin derinliği açısından farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tüm gruplardaki deney örnekleri minenin derinliği açısından kendi kontrolleriyle karşılaştırıldığında, Grup A'daki deney örneklerinin derinliği 1. tabakada daha yüksek bulundu ($p<0,05$) ve 2. ve 3. tabakalar arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Grup B'de tüm tabakalarda deney ve kontrol örnekleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Grup C'de sadece 3. tabakada anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Grup D'de 3 tabakada da deney ve kontrol örneklerinde derinlik değerleri açısından farklılık saptandı ($p<0,05$).

Deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında 1. tabakadaki derinlik değerleri açısından farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), 2. tabakada Grup B'de Grup D'ye göre daha düşük derinlik değerleri saptandı ($p<0,05$). 3. tabaka açısından deney gruplarındaki mine örnekleri karşılaştırıldığında Grup A'da Grup C ve D'ye göre, Grup B'de Grup D'ye göre anlamlı olarak daha düşük derinlik değerleri gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 9. Mine örneklerinde asit uygulaması sonrası çözünen mine tabakasının derinlik değerlerinin gruplara göre dağılımı (µm)

Gruplar	1. tabaka (10 µm)		2. tabaka (20 µm)		3. tabaka (30 µm)	
	Deney Ort±ssp	Kontrol Ort±ssp	Deney Ort±ssp	Kontrol Ort±ssp	Deney Ort±ssp	Kontrol Ort±ssp
Grup A	9,09 ±0,60	7,60 ±0,28	15,51 ±2,73	15,90 ±0,83	22,20 ±1,40	23,08 ±0,87
Grup B	7,68 ±2,65	7,74 ±0,70	14,25 ±3,81	16,47 ±0,95	23,06 ±2,12	23,34 ±1,67
Grup C	8,55 ±2,13	7,61 ±0,82	17,32 ±1,81	16,89 ±0,56	25,40 ±2,30	22,78 ±1,06
Grup D	9,24 ±1,45	7,26 ±0,44	18,69 ±2,47	16,25 ±1,18	27,81 ±3,39	22,59 ±1,43

4.2.3. Mine Örneklerinde Mikrosertliklerinin Ölçümlerinin Değerlendirme Sonuçları

Mine kesitlerinde meydana gelen remineralizasyon derecesi Vicker's ucu derinlik değerlerine göre yapıldı. 10'u floridli süt grubu (Grup a) , 10'u sade süt grubu (Grup b) olmak üzere 20 adet mine kesitin Vicker's sertlik değerleri Tablo 10'da ve Grafik 4'te gösterildi.

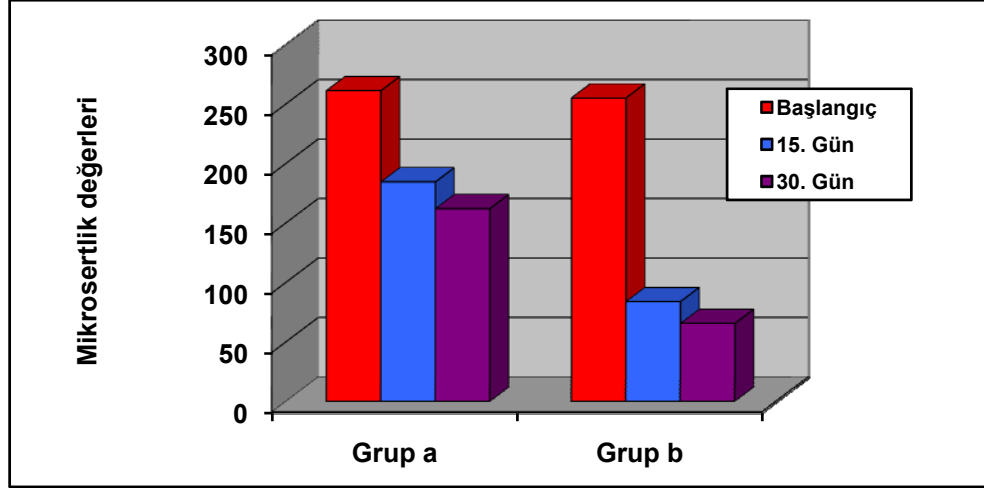
Mine örneklerinin başlangıç mikrosertlik değerleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$). 15. ve 30. günlerde yapılan ölçümlerde Grup b'de daha düşük değerler elde edildi ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulgulandı ($p<0,05$).

Tablo 10. Test gruplarında mine örneklerinin mikrosertlik değerleri

Zaman	Grup a Ort±ssp	Grup b Ort±ssp	p
Başlangıç	261,3±55,229	255,2±47,1	>0,05
15. gün	184,6±39,73	84,0±17,55	<0,05
30. gün	162,1±40,427	65,6±9,082	<0,05

Mikrosertlik ölçümleri açısından gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde Grup b'de 15. gün ölçümleri pH siklusu sonrası

başlangıç değerlere göre anlamlı derecede düşük, 30. gün ölçümleri 15. gün değerlere göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Grup a'da başlangıç ölçümleri 15. ve 30. gün değerlerine göre daha yüksek bulgulanırken ($p<0,05$), 15. ve 30. gün değerleri arasında farklılık bulgulanmadı ($p>0,05$).



Grafik 4. Deney ve kontrol grubu mine örneklerinde mikrosertlik ölçümleri

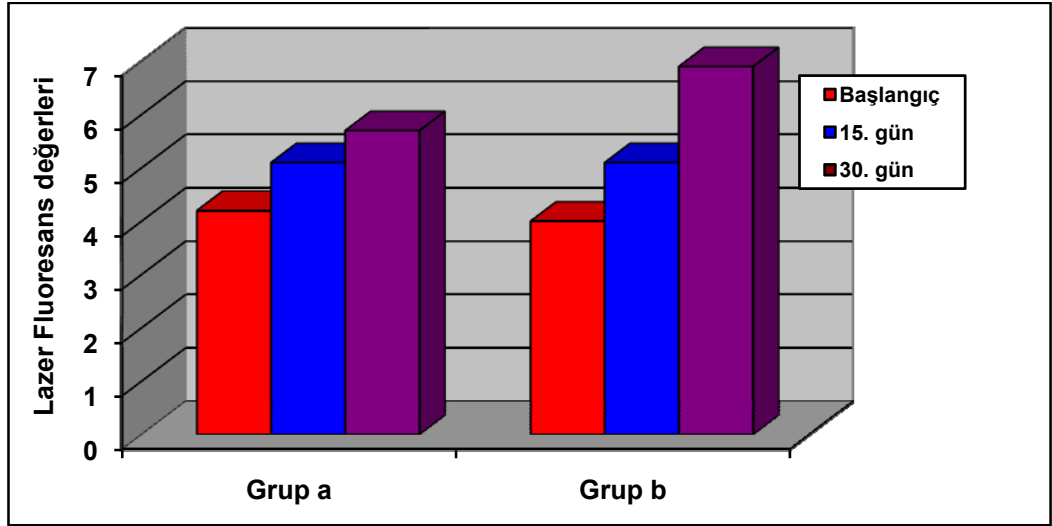
4.2.4. Mine Örneklerinde Lazer Floresans Ölçümlerinin Değerlendirme Sonuçları

LF ölçümleri açısından araştıracının doğruluğunu değerlendiren Kappa değeri 0,87 olarak bulundu. Başlangıç ve pH siklusu sonrası 15. gün ölçümlerinde gruplar arasında farklılık bulgulanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da 15. günde LF ölçüm değerlerinin zamanla arttığı bulgulandı fakat bu artışın 30. gün ölçümlerinde Grup b'de Grup a'ya göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, Grup b tüm zamanlar birbirinden anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,05$). Grup a'da ise 15. ve 30. gün değerleri başlangıca göre farklı bulunurken ($p<0,05$), kendi aralarında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Test gruplarında mine örneklerinden elde edilen LF ölçümleri Tablo 11 ve Grafik 5'te gösterildi.

Tablo 11. Test gruplarında mine örneklerinin Lazer Floresans değerleri

Zaman	Grup a Ort±ssp	Grup b Ort±ssp	p
Başlangıç	4,2±0,632	4,0±0,667	>0,05
15. gün	5,1±0,568	5,1±0,876	>0,05
30. gün	5,7±0,949	6,9±0,568*	<0,05



Grafik 5. Deney ve kontrol grubu mine örneklerinde Lazer Floresans ölçümleri

TARTIŞMA

Fluoridin çürük oluşumunun ilerlemesinde kontrolü sağlayarak primer olarak çürüğü önleyici şekilde hareket ettiği bilinmekle birlikte, sistemik ve lokal yoldan fluoridin etki mekanizması hala tartışılmaktadır.¹⁰ Gelişmekte olan ve olgunlaşmış minedeki kristal mineral kafes içine düşük oranda F^- geçişi bile mineral çözünürlüğünde azalmaya neden olmaktadır. Eşit derecede önem taşıyan bir diğer konu ise, ağız sıvısındaki mineral doygunluğunu artırarak, çürük lezyonların tamirini sağlayan zayıf bağlı F^- stoklarından F^- salımıdır.¹⁹⁹ Yeni görüş minenin çözünmesini yavaşlatmak ve çökeltme fazını geliştirmek için çürük atağı süresince fluor iyonunun tükürük ve plakta mevcut olması gerektiğidir.⁸ Topikal uygulama sonrası oluşan CaF_2 benzeri çökeltiler, pH kontrollü salım sistemi gibi diş yüzeyi üzerinde bir rezervuar olarak kalabilirler.⁷⁷ Bu görüşten hareketle sütün florid için bir araç olarak kullanılması fikri 40 yıl kadar önce düşünülmüş ve o dönemde de diş çürüğünü önlemedeki olumlu sonuçları gözlenmiştir.¹⁴⁷ Öte yandan fluoridin biyoyararlanımının sütün içeriği, diyet, mide asit içeriği, yeme ve süt tüketim sırası, vb faktörlerden etkilendiğini gösteren çelişkili veriler nedeniyle konu temel ve klinik çalışmalar için önemini korumaktadır.¹²

Günümüzde, fluoridin kariyostatik aktivitesinin önemli bölümünün dişin sıvı ortamındaki F^- konsantrasyonunun fonksiyonu olduğu genel olarak kabul edilmektedir. En etkili çürük önleyici florid rejimi, floridli su veya floridli diş macunu gibi ağız boşluğunun düşük F^- konsantrasyonuna sık maruz kalmasıyla oluşmaktadır. Florid alımı özellikle tükürük ve plak sıvısı gibi ağız sıvılarında hafifçe yükselmiş sabit durumlu bir F^- seviyesine neden olmaktadır. Bu nedenle ağız sıvılarındaki F^- konsantrasyonu ve floridli ürünlerin kariyostatik potansiyeli arasında doza bağımlı bir ilişki olduğu varsayılabilir.²⁹

Araştırmalar, hayvan ve insan deneklerde florid alımının tükürük F^- konsantrasyonunu yükselttiğini göstermektedir. Tükürük F^- seviyesi serumdaki seviyenin yaklaşık 2/3'üdür ve serum seviyesini yakın olarak izler.⁸³ Florid tabletin tek bir dozu yutulduğunda serum ve tükürük F^- seviyeleri 30 dk içinde pik yapar ve 1-2 saat içinde temel değerlere geri döner. Başlangıç tükürük F^- seviyesi 0,02 ppm civarındadır ve bu seviye optimal olarak floridlenen suyun konsantrasyonundan 500 kat daha düşüktür. Floridli su tüketen veya tablet kullanan bir bireyde bu seviye yaklaşık 0,04 ppm'e yükseltilebilir.²⁰⁰

Tükürük F^- seviyesindeki marjinal artışlar başlangıç seviyede dahi olsa, apatitin çözünürlüğünü etkilemeye yeterli olabilir ve plak asitlerine karşı minerde koruma sağlayabilir.²⁰¹

Fluorid alımını takiben, ağız boşluğunda kalan F^- tükürük havuzuyla dilüe edilir. Geride kalan F^- ağız boşluğunun çeşitli bölümlerinde bulunabilir. Tükürüğe ve plağa iyonize olabilir veya plağa, mineye ve yumuşak dokulara bağlanabilir.²⁹

Suyun floridlenmesi diş çürüğüne karşı koruyucu bir halk sağlığı önlemidir. En büyük avantajı yüksek çürük aktivitesine sahip sosyal yoksun grupları içeren tüm popülasyona ulaşabilmesidir. Bununla birlikte, politik, coğrafik ve teknik nedenlerle suyun floridlenmesinin dünya popülasyonunun büyük bölümüne ulaşması mümkün olmayabilir². Bu durumlarda, tuz, şeker ve süt gibi diğer floridasyon yöntemleri önerilmektedir.²⁰²

Süt insanlar tarafından en yaygın tüketilen gıdalardan biri olup, özellikle çocukların kalsiyum kaynağını oluşturan bir besin maddesidir.²⁰³ Çocuklar için önemli bir gıda olduğundan sütün floridlenmesi suyun floridlenmesine alternatif olarak önerilmektedir.^{72,78} Sütteki fosfoproteinlerin mineye güçlü bir şekilde bağlandığı ve minenin çözünmesini önlediği bildirilmiştir.^{204,205} Mine yüzeyine bağlanabilen süt yağları da koruyucu bir role sahiptir. Süt enzimlerinin asidojenik plak bakterilerinin gelişimini önleyici görevi vardır.²⁰⁶ Gelişmekte olan ülkeler kadar endüstriyel ülkelerdeki çocukların ağız sağlığını ve beslenme durumlarını geliştirmek için uygulanan halk bazlı projelerde, süt F^- için bir araç olarak sunulmuştur.^{10,75} Bu projelerde floridli süt anaokulundaki ve okullardaki çocuklara günlük olarak kontrollü miktarlarda dağıtılarak verilmektedir.⁷⁵ Çalışmalar kron tamamlanma döneminde alınan floridin çürüğü önlemede etkili olduğunu belirttiğinden ve bu yaş aralığı yaklaşık 3-6 yaş dilimini kapsadığından, çalışmamızın *in vivo* bölümü yararlanımın yüksek olacağı düşünülerek 3-6 yaş arası (ortalama 5,02±0,975) yatılı anaokulu çocukları üzerinde yürütülmüş ve gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel farklılık bulunmamıştır.^{61,104,207,208} Öte yandan, çocukların yurt denetiminde olmaları ve bu nedenle gıda tüketimlerinin ve ağız hijyeni uygulamalarının benzer olmasının, bireyler arası değişkenliği azalttığı da düşünülmektedir. 3-6 yaş aralığında seçilen denekler arasındaki dar yaş aralığı da bireyler arası değişkenliği azaltmaya ve potansiyel etkinin tam olarak belirlenebilmesine yardımcı olmuştur.

Klinik çalışmalardaki gelişmelere rağmen, bazı araştırmacılar iyonik floridin süt içeriği ile etkileşime girip süt matriksinde geri dönüşümsüz kayba uğrayacağını iddia ederek floridin sütteki yararlanımını sorgulamaktadırlar.^{123,124,209} Oysa son çalışmalar pratikte kullanılan 2-5 ppmF⁻ konsantrasyonunda etkileşimin sütteki floridin yararlanımı üzerinde oldukça küçük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.^{77,210} Araştırmamızda kullanılan floridli sütün bu konsantrasyonlar arasında olması, oluşabilecek etkileşimin minimal düzeyde olacağını göstermektedir. Florid ve süt içeriği arasındaki etkileşim, floridli sütte kullanılan konsantrasyonun oldukça üstündeki F⁻ konsantrasyonlarında meydana gelmektedir. Cutress ve arkadařları²¹¹ 300 ve 750 ppmF⁻ içeren süt ile yaptıkları çalışmalarında floridin kimyasal yararlanımının %30 ve %20 olduğunu bulmuşlardır.

Uzun yıllardır sütteki yüksek kalsiyum içeriğinin (1200 mgCa⁺²/L), sütteki F⁻ ve Ca⁺² arasında okelmeye sonuçlanan bir etkileşime yol açacağı düşüncesinin floridli süt uygulamalarını engellemesine rağmen son çalışmalar, bu etkileşimin uygulama amaçlı kullanılan 2-5 mgF⁻/L içeren floridli sütte meydana gelmediğini bildirmektedir.^{77,210} Bunun nedeni olarak, sütteki kalsiyumun çoğunun süt matriksi içindeki bileşenlerle sitrat ve kazein gibi kompleks oluşturmuş olması gösterilmektedir.^{135,138} Araştırmacılar sütteki kalsiyumun nispeten küçük bir bölümünün 80 mg/L (2,0 mM) serbest iyon halinde bulunduğunu ve bu miktarın düşük F⁻ seviyelerinde kalsiyum florid okelmesine yol açacak kadar yeterli olmadığını bildirmektedirler.^{135,138,212}

Bazı araştırmacılar floridli suya göre floridli sütte F⁻emilimi için daha düşük plazma değerleri bildirirken, su ve sütteki emilen F⁻ miktarının farklı olmadığı da belirtilmiştir.¹²⁴ Floridli süt ve su ratlara verildiğinde sütteki F⁻ emiliminin yavaş olduğu fakat plazma F⁻ seviyesinin floridli suya göre daha uzun sürdüğü de bildirilmiştir.^{127,213}

Çocuklarda gerçekleştirilen floridli süt projeleri sıklıkla 0,4-1 mgF⁻ içeren günlük 200 mL süt alımını esas almaktadır.¹² çalışmamızda 3-6 yaş grubunun alması gereken F⁻ dozu düşünülerek floridli süt ve su diyetleri 200 mL'de 0,5 mgF⁻ (2,5 ppmF⁻) olacak şekilde hazırlanmıştır. Florid konsantrasyonunun değerlendirildiği *in vivo* alışmalarda genellikle büyük yaş grubu çocuklar araştırmalara dahil edilmektedir.^{75,123,130,131,133,214} ancak küçük yaş grubu çocuklarla yürütülen çalışmalar da mevcuttur.^{125,126,215}

Fluoridli süt likit (pastörize, sterilize ve UHT) ve toz gibi farklı formlardaki süte uygun konsantrasyonda florid ajanının katılmasıyla üretilmektedir. Sütün hazırlanma yöntemi yararlanımını etkilemektedir. Philips⁷⁷ 5 ppm oranında farklı yöntemlerle hazırlanan floridli sütlerdeki iyonik florid yararlanımını araştırmıştır. UHT olarak hazırlanan floridli sütteki iyonik floridin yararlanımının üretim zamanında 4,40 ppm (%88) olduğu, 3 ay içinde sabit kalan bu değerin 5 ay sonra 3,75 ppm'e (%75) düştüğü ve 8 ay sonra 3,10 ppm (%62) olduğu bulunmuştur. Pastörize sütteki floridin yararlanımı 4°C'de 3 ay süreyle 5 ppm (%100) olarak kalmıştır. Fluoridli süt, süt tozu formunda hazırlandığında yararlanımın 2 ay sonunda 4,65 ppm (%93) olduğu ve pastörizasyon koşullarına göre 4,55-4,20 ppm (%96-%88) arasında değerler elde edildiği bildirilmiştir. Sonuçlar, işlenme koşullarından az oranda etkilenmesine rağmen, sütteki iyonik floridin yararlanımının tüm yöntemlerde yüksek olduğunu ve florid uygulanımı için uygun olduklarını göstermiştir. Ancak, n çalışmalarımız sırasında iletişim kurulan süt üretici firmalarının floridli süt üretimine sıcak bakmamaları ve diğer alan çalışmalarında taze olarak hazırlanan floridli süt örnekleri olması *in vivo* alışmamızda bizi UHT yöntemiyle üretilen 200 mL hazır kutu süte NaF içeren florid damlanın uygun oranda ve günlük olarak katılması ile günlük örnekler hazırlama yoluna itmiştir. Gerçekleştirilen n çalışmada ise iyonik yararlanımın etkilenmediği saptanmıştır. Ayrıca Toth ve arkadařları¹³⁵ taze olarak hazırlanan floridli süt örnekleri ile 24 saat bekletilmiş floridli süt rneklerinin F⁻ konsantrasyon değerleri arasında farklılık olmadığını da bildirmişlerdir.

NaF gibi çözünebilir iyonik tuzdaki floridin gastrik mukoza yoluyla iyonik olmayan difüzyon mekanizmasıyla HF formunda alındığı bilinmektedir. 5-6 arasında pH değerlerine sahip olan sütün tamponlama kapasitesine bağlı olarak gastrik pH arağında şekillenen HF değerlerinden daha az HF oluşacağı ileri sürülmektedir.¹²⁴ Bununla birlikte Trautner ve Einwag'ın¹²³ gerçekleştirdikleri bir çalışmada NaF veya MFP tablet ve solüsyonlarının alımını takiben plazma F⁻ seviyesi ve florid biyoyararlanımı karşılaştırılmış ve eş zamanlı gıda alımının etkisi araştırılmıştır. Çalışmada deneklere NaF ve MFP tablet veya solüsyonlar; a olarak, süt ile birlikte ve süt+kahvaltıyla birlikte verilmiş ve plazma F⁻ seviyeleri llmştir. Florid a olarak ve süt+kahvaltıyla beraber alındığında benzer yararlanım gözlenirken, yalnız süt ile alındığında yararlanımın %30 düştüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak, a deneklere kıyasla floridli süt gıdalla birlikte alındığında, sütteki floridin kümülatif alımı sudan alınan seviyeye yakın bulunmuştur. Ayrıca, gıda varlığıyla plazma F⁻ pik değerinin düştüğü fakat önemli derecede uzadığı ve gıdanın floridin tutulumundan sorumlu süt proteinlerinin sindirilmesine izin vererek gastrik boşalmayı geciktirdiği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada da floridli sütün aç karnına ve tok karnına tüketilmesinin biyoyararlanım üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Ancak, sonuçlarımız yapılan çalışmaların bulgularının aksine, floridli sütün tüketim şeklinin tükürük ve üre F^- konsantrasyonlarını etkilemediğini göstermiştir ($p>0,05$). Bu farklılık örneklerin plazmadan bakılmamasına bağlı olabilir.^{123,216}

Daha geçerli florid emilim/biyoyararlanım ölçümleri elde etmek için plazma F^- konsantrasyonları kullanılması gerektiği bilinmekle beraber, plazma F^- konsantrasyon tayininin büyük yaştaki çocuklarda ve genç yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda gerçekleştirildiği de ortadadır.^{123,127,217}

Çalışmamızda küçük yaş grubunda kan ve diş plağı örneklerinin alınmasının zorluğu nedeniyle biyoyararlanım ve konsantrasyon verilerine ait değerlendirmeler tükürük ve üre örnekleri kullanarak gerçekleştirilmiştir ve bu şekilde değerlendirme yapan çok sayıda çalışma mevcuttur.^{12,75,123,125,126,130,131,218,219}

Floridin biyolojik sıvılarda tayininin yapıldığı çalışmaların çoğunda mikrodifüzyon yöntemi kullanılmaktadır.^{220,221} Mikrodifüzyon yöntemiyle ölçülen örneklerdeki F^- konsantrasyonunun direkt potansiyometri yöntemine göre belirgin olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir.^{161,222}

Sade süt ve floridli süt, serbest iyonik florid ve fosfoprotein ve kalsiyum fosfat gibi komponentlerle kompleks oluşturabilen bağlı florid içermektedir. Bu tür süt komponentleri serbest flor iyonlarının direkt potansiyometri yöntemiyle belirlenmesini engelleyebilirler.⁷³ Kahama ve arkadaşları²²² sütteki flor iyonlarının büyük bir bölümünün mikrodifüzyon yöntemiyle belirlenebildiğini saptamışlardır. Çalışmamızda tükürük ve üre örneklerinin F^- tayininde direkt potansiyometri yöntemi yerine Taves'in¹⁵⁹ mikrodifüzyon yöntemi kullanılmıştır.

Toth ve arkadaşlarının¹³⁰ yaşları 19-45 arasındaki yetişkinlerde tuz, süt ve tablet gibi farklı yollarla alınan floridin ağız boşluğunun ekolojisi (tükürük akış hızı, pH, stimüle tükürüğün F^- içeriği) ve üre F^- seviyesi üzerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında tüm floridli ürünlerin tüketimi tükürük ve üre örneklerindeki flor içeriğinin anlamlı olarak artmasını sağlamıştır ve gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Twetman ve arkadaşlarının⁷⁵ floridli sütün 7 günlük kontrollü alımı sonrasında total tükürük ve farklı bez sekresyonlarındaki F^- konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla 10-13 yaşlarındaki 12 kız çocuğunda yaptıkları çalışmada; başlangıç F^- değerleri elde etmek için 2 haftalık F^- arınma periyodunun başladığı gün, 1. hafta ve 2. haftada tükürük örnekleri toplanmıştır. Test periyodunda çocuklara 7 gün süresince sabah saatlerinde 1 mg F^- içeren 200 mL floridli süt verilmiştir. 7. günde 1, 3, 6, 12 ve 24 saatlerde tükürük örnekleri toplanmıştır. 2 haftalık arınma periyodunun ardından tükürük florid konsantrasyonunun anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Floridli süt tüketimiyle tüm tükürükte 1 ve 3 saate kadar, bez sekresyonlarında ise 6 saate ilk değerlere göre anlamlı olarak yüksek F^- değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışma, sütle birlikte alınan floridin tükürük bezlerinden salındığını ve floridin biyoyararlanımının diğer araçlarla aynı olduğunu göstermiştir.

Petersson ve arkadaşlarının¹³¹ floridli süt içimi sonrası çocuklarda tükürük ve plak F^- konsantrasyonunu belirlemek amacıyla 6-8 yaşları arasındaki 18 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, çalışma öncesinde ve her test periyodu arasında 1 hafta F^- arınma periyodu olarak seçilmiş ve 4 deney grubu oluşturulmuştur: 200 mL musluk suyu, 1 mg F^- içeren 200 mL musluk suyu, 200 mL sade süt, 1 mg F^- içeren 200 mL süt. Çocuklar günde 1 kez olmak üzere öğle vakti ardarda 3 gün önerilen diyetleri tüketmişlerdir. Her içim öncesinde başlangıç tükürük ve plak örnekleri toplanmıştır. Tükürük örnekleri son içim sonrasında 15 ve 120. dk'da ve plak örnekleri sadece 120 dk sonra toplanmıştır. Floridli su ve süt alımı tükürük F^- seviyesinde 15 dk sonrasında benzer anlamlı bir yükselmeye neden olmuştur, fakat değerler 2 saat sonra başlangıç seviyeye dönmüştür. Diş plağının tükürüğe göre daha çok F^- içerdiği gözlenmiştir.

Boros ve arkadaşları¹² 21-24 yaşları arasındaki 6 diş hekimliği öğrencisi ile gerçekleştirmiş oldukları çalışmalarında 1 mg F^- içeren 200 mL'lik süt, 2,5 mg F^- içeren 500 mL'lik süt ve 200 mL'lik F^- içermeyen süt tüketiminin tükürük ve üre F^- konsantrasyonu üzerine etkisini incelemişlerdir. 7 günlük tüketim sonunda tükürük örnekleri 45-55 dk arasında, üre örnekleri ilk 60 dk içinde toplanmıştır. Her iki konsantrasyonda da floridli süt tüketimiyle tüm tükürük ve üre F^- konsantrasyonlarının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir.

Boros ve arkadaşlarının¹² çalışmalarına benzer olarak planlanan araştırmamızda, 3-6 yaş grubu arasındaki toplam 28 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışmalara benzer olarak, araştırmamıza katılan çocuklar, çalışma öncesinde ve sırasında floridten

zengin gıda ve içeceklerin kullanımından kaçınmışlar ve florid içermeyen diş macunu kullanmışlardır.

Normal diyetle beslenen deneklerde tükürük F^- konsantrasyonunun yaklaşık $1 \mu\text{mol/L}$ ($0,02 \text{ ppm}$) olduğu bildirilmiştir.^{87,223} Tweetman ve arkadaşları⁷⁵ çalışma öncesi temel F^- düzeyini belirlemek amacıyla aldıkları stimüle tükürük örneklerinin F^- konsantrasyonunu $1,31 \mu\text{mol/L}$ olarak bulmuşlardır. Gruplarda tükürükteki ortalama temel F^- konsantrasyonunun $0,75-1,12 \mu\text{mol/L}$ değerleri arasında olduğu bulgularan çalışmamızda, sonuçlar yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda başlangıç tükürük F^- konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla toplanan ilk tükürük örneklerinde Grup 1'deki deneklerde Grup 2, 3 ve 4' tekilere göre anlamlı derecede düşük F^- konsantrasyonu elde edilmiştir ($p<0,05$). Biyolojik sıvılardaki F^- konsantrasyonları oral hijyen alışkanlıkları, içme suyundaki florid oranı, florid içeren balık ve çay gibi gıdaların tüketim sıklığından etkilendiği için bu farklılığın gözleendiği düşünülmektedir. Bununla birlikte 2 haftalık arınma periyodu sonunda gruplar arasında uygulama öncesi F^- konsantrasyonları yönünden anlamlı farklılık gözlenmemiş ve başlangıç değerlerine göre tükürük konsantrasyonunun düştüğü tespit edilmiştir. Bu şekilde gruplar arasında standardizasyon sağlandığı ortaya konmuştur.

Çalışmamızda, floridli süt ve su tüketimi sonucunda tükürük F^- konsantrasyonunun sade süt grubuna göre belirgin bir şekilde arttığı bulunmuştur ($p<0,05$). Tükürük F^- konsantrasyonunda gözlediğimiz artış Delbem ve Cury'nin⁸⁶ APF ve NAF uygulamalarında elde ettiği değerden oldukça düşüktür. Bununla birlikte, florid konsantrasyonundaki küçük artışların bile tükürüğün remineralize edici potansiyelini anlamlı olarak etkileyebileceği ve artan florid seviyesinin dengeyi remineralizasyon tarafına çevirerek minenin de-/remineralizasyon dinamiğini değiştirmede yeterli olabileceği bildirilmiştir.^{6,89} Ayrıca, sık uygulanan düşük doz floridin yılda birkaç kez uygulanan yüksek doz floride göre diş çürüğünü önlemede daha etkili olduğu bildirilmektedir⁶.

Margolis⁷ $1,3 \mu\text{mol/L}$ ($0,024 \text{ ppm}$) gibi düşük F^- konsantrasyonlarında pH'ı 4,3 olan demineralize edici solüsyonda mine yüzeyinde bir dereceye kadar koruma sağlanabildiğini, yüzey altı mineral kayıplarının görülebileceğini fakat bunun $52,6 \mu\text{mol/L}$ (1 ppm) F^- konsantrasyonuyla önlenilebileceğini bildirmiştir. ten Cate ve Duijsters¹¹¹ $2,6 \mu\text{mol/L}$ ($0,05 \text{ ppm}$) F^- konsantrasyonunun düşük pH değerlerinde

minenin çözünmesini azalttığını bulmuşlardır. Bu nedenle tükürük F^- konsantrasyonundaki herhangi bir artışın başlangıç çürük lezyonların remineralizasyonunu sağlayarak minenin demineralizasyonunu azaltabileceği belirtilmiştir.²²⁴

Üre ile atılan F^- miktarı içme suyundaki florid miktarını yansıtmaktadır. Ancak büyüme çağındaki çocuklarda, florid atılımı yaşlı bireylerden daha azdır ve atılımın sabit bir değere ulaşması, uzun bir süre almaktadır. Küçük çocuklarda üre F^- seviyesinin daha düşük olduğu ve floridin büyük bir kısmının gelişmekte olan iskelet tarafından tutulduğu bildirilmektedir²¹. Ketley ve Lennon¹²⁶ belirli F^- dozlarında üredeki 24 saatlik F^- atılımını incelemişler ve 0,5-2 mg doz aralığında verdikleri florid tabletlerle atılımın ortalama 0,26-0,61 mg olduğunu ve 0,5 mg F^- dozu için %52 oranındaki değerin doz arttıkça %30,5'e düştüğünü bulmuşlardır.

Ketley ve arkadaşlarının²²⁵ floridli su, floridli süt ve floridsiz su tüketen tüketen küçük yaş grubu çocuklardaki 24 saatlik üre atılımını değerlendirdikleri çalışmalarında, değerler sırasıyla 0,36 mg, 0,30 mg ve 0,21 mg olarak bulunmuş ve floridli sütün floridli suya yakın düzeyde florid alımına neden olduğu bildirilmiştir.

Szekly ve arkadaşları²¹⁹ anaokulu çocuklarının normal koşullar altında çay tüketimi ve diş fırçalamayı içeren günlük diyetleri sonucundaki florid alımını değerlendirmek amacıyla üre F^- seviyelerini incelemişler ve ortalama atılım değerini $0,32 \pm 0,05$ mg F^- /gün olarak saptamışlar. Bu sonuçlar anaokulu çocuklarında florid alımının önerilen dozun altında olduğunu ve sistemik önleyici florid programının güvenle kullanılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda başlangıç üre F^- konsantrasyonları ve uygulama öncesi F^- konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlılık olmadığı gözlenmiştir ($p > 0,05$). 2 haftalık arınma periyodu sonunda üre F^- konsantrasyonun başlangıç üre konsantrasyonuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Floridli süt ve su tüketilen gruplarda üre F^- konsantrasyonunun sade süt grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p < 0,05$). Floridli su grubundaki artışın daha belirgin olması ($p < 0,05$) ise floridli süt gruplarında fekal atılımın yüksek olabileceği sonucunu doğurabilir.

Yapılan literatür değerlendirmesinde küçük yaş grubunda floridli sütün tüketimini takiben tükürük konsantrasyonlarının

değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yaş grubunun daimi dişlerin gelişimi için kritik yaş grubu olması ve okul bazlı floridli süt programlarının ülkemizde de gerçekleştirilmesi gerekliliğinden dolayı, sonuçların ümit vaat edici olduğu düşünülebilir. Daha büyük yaş grubunda gerçekleştirilen araştırmalarda floridli sütün tüketimiyle tükürük ve üre F^- konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.^{12,75,125,126,130,131} Sonuçlarımız floridli süt tüketimini takiben tükürük ve üredeki artmış F^- konsantrasyonu bildiren önceki çalışmalarla uyumludur.

Tükürük F^- konsantrasyonunun artmasının ağız içerisinde diş yüzeyine temas ile birlikte CaF_2 çökmesine yol açarak çürük önleyici etki oluşturduğu bilinmektedir.^{21,77} Bulgularımız floridli sütteki flor iyonlarının tükürük ve üre yoluyla salındığını ve yararlanımının olduğunu göstermektedir. Ayrıca tükürük F^- konsantrasyonu açısından floridli süt grupları ile pozitif kontrol olan floridli su grubu arasında farklılık olmayışı da sütün florid için alternatif bir taşıyıcı olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Diğer floridli süt çalışmalarına kıyasla küçük yaş grubundaki denekler üzerinde gerçekleştirilen araştırmamız, temel besleyici rolü olan sütün, florid katılarak tüketilmesinin diş çürüğünün engellenmesine katkı sağlayacağı ve sistemik tutulum yoluyla sürececek olan daimi dişlerin gelişimi üzerinde olumlu etki meydana getireceği düşüncesini ortaya koymaktadır.

Minerin remineralizasyonu sadece florun biyoyararlanımına değil aynı zamanda ağız boşluğundaki kalsiyum ve fosfor içeriğine de bağlıdır. Süt oldukça yüksek konsantrasyonda kalsiyum ve fosfor içerir ve minerin remineralizasyonu için ideal bir araç olabilir. Süt ve süt ürünlerinin kariyostatik etkiye sahip olup olmadığı tartışılmaktadır. Beslenme şekli ve florun biyoyararlanımı, çürük inhibisyonu ve remineralizasyonu için kilit taşıdır.^{74,199}

Sistemik florid takviyesi yapıldığında bile bir topikal etki meydana gelir. Bu etki diş minesinin üzerinde veya içinde artmış F^- seviyesiyle kendini gösterir. Çekilmiş insan dişlerindeki ve süt dişlerinin mine ve dentinindeki F^- içeriği, iyonun bu dokular içine geçişini gösterecek şekilde floridli süt uygulamalarıyla artmıştır.²²⁶ Klinik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir: Zahlaka ve arkadaşları⁷⁹ 30 aylık floridli süt tüketimi sonrasında çocukların üst daimi keser dişlerinden elde edilen asitlenen mine örneklerindeki F^- seviyesini araştırmışlar ve belirtilen klinik yararların aksine, test ve kontrol gruplarında ortalama F^- içeriği açısından farklılık bulgulamamışlardır. Buna karşılık, Toth ve arkadaşları^{121,152} yaptıkları benzer çalışmalarda 12 ay süreyle floridli süt tüketen çocukların

minesindeki F^- içeriği ve minenin asitte çözünme oranları arasında ters bir ilişki bildirmişlerdir.

Poulsen ve arkadaşları²²⁷ ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında floridli sudan ($248 \text{ mgF}^-/\text{L}$) ve süttten ($357 \text{ mgF}^-/\text{L}$) mineye büyük oranda F^- geçişi olduğunu bildirmişlerdir.

Kahama ve arkadaşları⁷³ farklı içme suyu florid konsantrasyonlarının olduğu bölgelerden toplanan inek sütündeki $0,3 \text{ } \mu\text{g/mL}$ oranındaki intrinsek fluor iyonunun, sığır minesindeki *in vitro* demineralizasyona karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Toth ve arkadaşlarının¹²¹ 5 yıl boyunca floridli süt tüketen 8-10 yaşları arasındaki 41 çocuk üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında floridli süt tüketen grupta mine F^- içeriğinde anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 2 yıllık floridli süt tüketimiyle *in vivo* mine biyopsisi yöntemiyle minenin asit çözünürlüğünün azaldığı bulunmuştur.²²⁸

Toth ve arkadaşları¹⁵² floridli süt tüketen çocuklarda minenin F^- içeriğini ve asitte çözünürlüğü 3 tabakalı asit uygulamasıyla *in vivo* mine biyopsisi yöntemini kullanarak değerlendirmişlerdir. 6 aylık ve 1 yıllık süreçte alınan örneklerde asitte çözünürlüğün anlamlı olarak düştüğü, minenin F^- içeriğinin zamanla artarak 1 yıllık süreçte anlamlılık kazandığı bildirilmiştir.

Çalışmamızın *in vitro* bölümünde ağız içi ortamı taklit etmek için tüm örnekler ph siklusu uygulanmıştır. Ağız ortamında fermente olabilen karbonhidratların tüketimi sonucunda pH'da gün içinde düşmeler ve yeniden yükselmeler gözlenmektedir.¹⁹⁴ Bu değişiklikleri yansıtabilmek için çalışmamızda mine örnekleri 4 saat demineralizasyon, 4 saat uygulama solüsyonu (floridli süt/sade süt) ve 16 saat remineralizasyon solüsyonlarına maruz bırakılmıştır. Uyguladığımız siklusta Engström ve arkadaşlarının¹⁹² çalışması esas alınmıştır. Çalışmamızın *in vivo* bölümünde çocukların yaşları esas alınarak seçilen florid dozu, *in vitro* bölümde daimi dişlere göre belirlenmiştir ve $5 \text{ mgF}^-/\text{L}$ olacak şekilde ayarlanmıştır. Dişler arasındaki varyasyonları en aza indirmek amacıyla dişlerin kendi yarıları kontrol grubu olarak ayrılmıştır.

Çalışmamızın bu bölümünde floridli sütün remineralizasyon etkinliğinin belirlenmesi amacıyla, *in vitro* koşullarda pH siklusuna maruz bırakılan mine örneklerinin aldıkları F^- miktarı ve derinlikleri belirlenmiştir. Mine örneklerindeki F^- içeriği açısından floridli süt grubunun 15. gün sonunda elde edilen verileri kendi kontrolüne göre birinci tabakada daha yüksek F^- değerleri gösterirken ($p<0,05$), ikinci ve üçüncü tabakalarda farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Floridli süt grubunun 30. gün sonunda elde edilen verileri, üç tabakada da ölçülen değerlerin kendi kontrol örneklerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,05$). Bunun yanında, sade süt grubunun 15 ve 30. gün sonunda elde edilen verilerine göre F^- miktarı her üç tabakada da kontrol grubundan farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). Deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, birinci tabakada floridli süt 30. gün örneklerinin F^- içeriğinin diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlardan floridli sütün minenin en dış tabakasındaki F^- miktarına katkı sağladığı ve bunun 30 günlük süreçte daha belirgin olduğu söylenebilir.

Kontrol grupları ve pH siklusuna maruz bırakılarak 15 ve 30. günlerde ölçüm yapılan floridli süt ve sade süt gruplarında yüzeyel tabakalardan derin tabakalara doğru gidildikçe F^- düzeylerinde bir azalma olduğu görülmüştür.

Asitle çözünen minenin derinliği hesaplandığında kontrol örnekleri arasında farklılık bulgulanmazken, floridli süt ve sade süt grubu örneklerinin daha yüksek derinlik değerleri gösterdiği gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak deney örneklerinin pH siklusunda demineralizasyona maruz kalmasının kalsiyum çözünmesini kolaylaştırmış olduğu düşünülebilir.

Toth ve arkadaşları¹³⁵ *in vitro* bir modelde floridli sütün diş minesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada kullanılan dişler 14 gün süreyle demineralize edildikten sonra, değişik konsantrasyonlarda florid içeren süte değişik zamanlara göre tabi tutulmuşlardır. Floridsiz süt ve musluk suyu kontrol grupları olarak belirlenmiştir. 1 ppm'de 7 ve 14 gün ve 10 ppm'de 7 gün süreyle floridli süte maruz kalan örneklerde mineye hafif bir F^- geçişi gözlenmiştir. Demineralize mine yüzeyinin 10 ppm'de 14 süreyle floridli süte maruz bırakılan örnekler kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak artmış F^- içeriği meydana getirmiştir. 1 ppm'deki F^- dozu ile minenin F^- içeriğinde daha net bir artışın gözlenmeyişi kısa zaman periyoduyla açıklanmıştır. Araştırmamızda kullandığımız 5 ppm F^- dozuna bağlı olarak mine F^- içeriğinde gözlenen artış, 15. güne göre 30. günde daha belirgindir ($p<0,05$). Bu sonuç uzun dönem florid uygulamalarının etkinliğini destekler niteliktedir.

Ivancakova ve arkadaşları¹³⁸ deiyonize su, sade süt, 2,5 ve 5,0 ppmF⁻ içeren sütün kök lezyonlarının ilerlemesi ve remineralizasyonu üzerindeki etkisini demineralize edilen örnekleri pH siklusuna tabi tutarak incelemiştir. PLM ve mikroradyografi ile yapılan inceleme sonucunda, 5,0 ppmF⁻ içeren süt diğer solüsyonlara göre lezyonun ilerlemesini anlamlı olarak yavaşlatmış, mineral kaybı incelendiğinde ise 2,5 ppmF⁻ içeren sütte kontrol gruplarına göre mineral kaybı daha az bulunmuştur.

Arnold ve arkadaşları¹³⁷ fluoridli sütün mine demineralizasyonu üzerindeki etkisini süt, salin ve remineralize edici solüsyonla PLM, SEM ve EDX element analizi kullanılarak karşılaştırmışlardır. Her grupta 3 gün süren demineralizasyonu 3 gün solüsyonların inkübasyonu izlemiş ve bu süreç 99 gün boyunca devam etmiştir. Sonuç olarak, en kalın süperfasiyal tabaka ve en küçük lezyon gövdesi fluoridli süt grubunda bulunurken, en geniş lezyon gövdesi salin grubunda bulunmuştur. Fluoridli sütün lezyonun ilerlemesini inhibe edici etkisi, floridin lezyonları durdurmada ve remineralize etmede etkili bir ajan olduğunu göstermiştir. Fluoridli sütün mekanizmasının 3 yönlü olabileceği de belirtilmiştir: Fluorid, kalsiyuma bağlanarak gevşek bağlı florid oluşturabilir; yüksek kalsiyum ve fosfor içeriğine bağlı olarak sütün kendisi remineralizasyona katkıda bulunabilir; protoaz-pepton parçaları gibi süt proteinleri kritik pH'nın altındaki hızlı demineralizasyonu engelleyerek diş yüzeyine abzorbe olabilir.

Araştırmamızda minede meydana gelen yapısal değişikliklerin incelenmesi amacıyla mikrosertlik analizi ve LF ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Yüzeyde meydana gelen mineral kaybı ve geri kazanımı mikrosertlik analiziyle ilişkilidir. Dişin farklı bölgelerinde mikrosertlik ölçümlerinin farklı sonuçlar gösterebileceği ve sonuçların dişin gelişim aşamasından etkilenebileceği bildirilmiştir.^{229,230} Bu nedenle çalışmamızda kökleri tamamlanmış yirmi yaş dişleri kullanılmıştır.

Diş yüzeyi polisajlanmış mine örneklerinin, remineralizasyon çalışmalarında ya da demineralize edilmiş yüzeylerin yeniden sertleşmesinin ölçülmesinde, çok standart ve homojen bir yüzey oluşturduğu bildirilmiştir.^{231,232} Bu nedenle, mikrosertlik ölçümlerinde kullanılan mine örneklerinde, standart bir yüzey oluşturmak amacıyla yüzeyden 600-800 gritlik zımpara kullanılarak aşındırma yapılmıştır. Üç ayrı lezyon derinliğinde florid alımının değerlendirildiği mine örneklerinin yüzeyine, debrislerin uzaklaştırılması için pomza ile polisaj uygulaması yapılmıştır.

Diş yüzeyinde belirlenen çalışma alanlarında bölgesel farklılıklar olabileceği için her bir örnekte ilk ölçümden 20 µm uzaklaştırılarak 6 bölgeden ölçüm yapılmış ve ortalamaları alınmıştır. Mikrosertlik değerlendirilmesinde materyalin mekanik özelliklerindeki değişikliklerin karşılaştırılmasında daha uygun olan Vickers yükleme ucu kullanılmıştır. Sağlam ve pH siklusu sonucu demineralize olan mine örneklerinin başlangıç mikrosertlik değerleri, sağlam mine örneklerinde 220 ile 356 değerleri arasında, demineralize mine örneklerinde 59 ile 106 değerleri arasında bulunmuştur ve bu sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile paralellik göstermiştir.^{230,233}

Fluoridin demineralizasyon ve remineralizasyon üzerindeki etkilerini ölçmek amacıyla yapılan çalışmalarda kantitatif element analizleri kullanılmaktadır.^{137,138,234,235} Demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri süresince yüzeyde oluşan değişikliklerin ölçülmesi amacıyla mine yüzeylerinin sertlik dereceleri de ölçülmektedir. Araştırmamızda mikrosertlik yönteminin seçilmesinin nedeni yöntemin kantitatif ölçümlere göre kolay ve pratik uygulanabilirliğinin yanında, Featherstone ve arkadaşlarının²³⁶, günümüzde popüler bir teknik olan mikroradyografi tekniği ile yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, her iki tekniğinde demineralizasyon ve remineralizasyon sonucu oluşan mine profilinin saptanmasında çok yakın bağlantılı olduğunu bildirmeleri etken olmuştur. Ayrıca diş sert dokularını içeren mineral kaybı ve kazanımlarının indirekt olarak ölçülmesinde mikrosertlik analizinin kolaylık sağladığı da bildirilmektedir.¹⁰⁰ Gedalia ve arkadaşları¹⁷⁵ florid içeren peynir ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında minedeki sertleşmenin floridli solüsyonla yapılan çalkalama sonucu gerçekleştiğini mikrosertlik ölçümleri ile bulgulamışlardır. Sorvari ve arkadaşları¹⁷¹ da aside maruz bırakılan mine yüzeylerinde topikal florid uygulamasının ardından yüzey mikrosertlik değerlerinde florid içermeyen gruba göre anlamlı derecede artış saptamışlardır.

Bottenberg ve arkadaşlarının⁹ 0,5 mg'lık floridli tablet alımı sonrasında mine yüzeyindeki değişiklikleri inceledikleri in situ çalışmalarında, demineralizasyon sonrasında deney ve kontrol gruplarında sertlik değerlerinde düşüş gözlenmiş fakat bu düşüşün deney grubunda daha az olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte mine örneklerindeki F⁻ konsantrasyonu ve çözünen kalsiyum miktarı açısından gruplararası farklılık gözlenmemiştir. Çalışmada en azından asit uygulamasıyla uzaklaştırılan tabakadaki minenin F⁻ içeriğinin sertlik derecesini etkilemediği bildirilmiştir.

Araştırmamızda her iki grupta da mikrosertlik değerlerinde 30. güne doğru azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç uyguladığımız pH siklusunun mine üzerinde sürekli bir demineralizasyon meydana getirdiğini göstermektedir. Fluoridli süte maruz kalan mine örneklerinin mikrosertlik değerlerinin 15. ve 30. günlerde sade süt grubuyla kıyaslandığında belirgin bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Sonuçlar fluoridli sütün dişin remineralizasyonuna katkı sağladığını göstermektedir.

Featherstone ve arkadaşları¹¹² de- ve remineralizasyon üzerine 1-500 ppm arasında değişen fluoridli solüsyonların etkisini 6 saat demineralize, 17 saat remineralize edici solüsyonu içeren siklusa incelemişlerdir. Sonuç olarak, mineral kayıpları ile F^- konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu ve düşük F^- konsantrasyonu içeren solüsyonların uzun süreli kullanımının klinik yararlarının daha büyük olacağı bildirilmiştir.

Son yıllarda minedeki demineralizasyonun etkilerinin değerlendirilmesinde QLF'e alternatif olarak LF cihazı (DIAGNOdent) kullanılmaktadır.^{189,192} DIAGNOdent cihazı ile demineralizasyon nedeniyle oluşan değişiklikler sayısal değerlerle ifade edilmektedir. Bu cihazla 5-20 arasındaki sayısal değerlerin minedeki başlangıç lezyonlarını, bu aralıktan daha büyük değerlerin erken dentin çürüklerini, 35'den büyük değerlerin ise ilerlemiş dentin çürüğünü gösterdiği bildirilmiştir.¹⁸⁷ LF değerlerinin artması demineralizasyonun hızlandığını ifade etmektedir.¹⁹² Araştırmamızda elde edilen LF değerleri aralığının 4-7 arasında olduğu saptanmış ve bu durum başlangıç mine çürüklerinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Mineral kaybının tespitinde yapılan LF ölçümlerinin, altın standart olarak bilinen mikrosertlik ölçümleri kadar yeterli olmadığı bildirilse de, son dönemde gerçekleştirilen bir çalışmada aygıtın, çürük önleyici işlemlerin sonuçlarını gözlemede değerli bir araç olduğunu ileri sürülmektedir.²³⁷ Aletler arasındaki rapor edilen varyasyonlardan kaçınmak için tek bir alet kullanılmasının gerektiği belirtilmekte ve aletin gerçek mineral kaybından çok lezyonun organik komponentlerini ölçtüğü de vurgulanmaktadır.¹⁸⁹ DIAGNOdent cihazının düz yüzeylerde araştırmacı tarafından tekrarlanabilirliği de üstün bir özellik olarak görülmüştür.²³⁸ Ayrıca Lussi ve arkadaşları¹⁷⁸ okluzal çürüklerin tespitinde DIAGNOdent'in klinik performansını *in vivo* olarak değerlendirmişler ve görsel muayene ve radyografiye göre daha yüksek spesifikite değerleri elde etmişlerdir.

Engström ve arkadaşları¹⁹² floridli sütün, mine lezyon formasyonu üzerindeki etkisini LF cihazı kullanarak değerlendirmişlerdir. 2 ve 4 hafta sonrasında örnekler karşılaştırıldığında, floridli süt ile tedavi edilen örneklerde sade süt grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük ölçümler kaydedilmiştir.

Araştırmamızda floridli süt ve sade süt grubu arasında başlangıç LF değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). 15 günlük pH siklusunun ardından LF değerleri her iki grupta da anlamlı olarak artmış ($p<0,05$), fakat gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). 30 günlük deney periyodu sonrasında sade sütün floridli süte oranla daha yüksek LF değerleri oluşturduğu gözlenmiştir. Bu durum floridli sütün pH siklusu sonucu oluşan demineralizasyonu 1 ay sonunda yavaşlattığını göstermiştir. Sonuçlar Engström ve arkadaşlarının¹⁹² sonuçları ile uyumludur. Bulgularımız florid ilavesinin sütün mine üzerinde oluşturduğu yararlı etkilere katkı sağladığı varsayımını desteklemektedir. McDougall⁷⁴ salin solüsyonu ile karşılaştırıldığında sütün demineralize minenin remineralizasyonuna yardımcı olduğunu bildirmiştir. *In vitro* düzenekler ağız ortamının taklit edildiği koşullardır. Bu düzeneklerde oluşan lezyonların, mine yüzeyinin kompleks bir biyofilmle kaplandığı gerçek klinik şartlarda oluşan lezyonlardan farklı olabileceği unutulmamalıdır.¹⁹² Ancak floridli süt kullanımı ile remineralizasyon potansiyelinin alternatif olarak *in vitro* koşullarda değerlendirilebileceği dikkate alınmalıdır. Çalışmamızda LF ve mikrosertlik analizleri ile elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, floridli sütün sade süte göre demineralizasyonu anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir ($p<0,05$).

Bu araştırmanın sonuçları *in vivo* olarak, floridli sütün tükürük ve üre F^- konsantrasyonunu floridli su ile karşılaştırılabilir oranda yükselttiğini, *in vitro* 30 günlük süreçte floridli sütün diş minesindeki F^- miktarını artırdığını, minenin mikrosertlik değerlerinin de 30 günlük süreçte floridli süt grubunda daha yüksek bulunmasının floridli sütün remineralizasyon etkinliğini gösterdiğini; LF ölçümlerinin ise sürece bağlı ve göreceli düşük seyretmesinin, floridli sütün mine demineralizasyonunu yavaşlatabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamız yüksek çürük insidansına sahip ülkemizde toplum sağlığı programlarında, özellikle okul öncesi ve okul çağı çocuklarda geniş kapsamlı ve uzun süreli floridli süt projelerinin ucuz, etkin ve denetimli bir yöntem olarak teşvik edilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

1- Tükürük F^- konsantrasyonları açısından başlangıçta gruplar arasında farklılık varken ($p<0,05$), 2 haftalık arınma periyodunun ardından uygulama öncesi tükürük F^- konsantrasyonunun benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Test solüsyonlarının 1 haftalık kullanımı sonunda elde edilen son tükürük F^- konsantrasyonları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sade süt tüketen grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük F^- konsantrasyonu elde edilmiştir ($p<0,05$). Fluoridli süt ve fluoridli su tüketen gruplar arasında tükürük F^- konsantrasyonları arasında önemli farklılık saptanmamış ($p>0,05$) ve fluoridli sütün aç karnına ve tok karnına tüketilmesinin tükürük F^- konsantrasyonunu etkilemediği gözlenmiştir ($p>0,05$).

2- Başlangıç üre F^- konsantrasyonları açısından gruplar arasında farklılık bulgulanmamıştır ($p>0,05$). 2 haftalık arınma periyodu sonunda toplanan üre örneklerindeki uygulama öncesi F^- konsantrasyonunun azaldığı ($p<0,05$) ve gruplar arasında anlamlılık olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Test solüsyonlarının kullanımı sonrasında elde edilen üre F^- konsantrasyonları değerlendirildiğinde süt grubuna göre fluoridli süt ve fluoridli su tüketilen gruplarda anlamlı olarak daha yüksek F^- konsantrasyonları elde edilmiştir ($p<0,05$). Fluoridli sütün aç karnına ve tok karnına tüketilmesinin üre F^- konsantrasyonunu etkilemediği bulunmuştur ($p>0,05$).

3- 3 tabakada uygulanan asit biyopsisi yöntemiyle fluoridli süte 15 gün maruz kalan mine örnekleri sadece birinci tabakada kendi kontrollerinden daha yüksek F^- seviyesi gösterirken ($p<0,05$), fluoridli süte 30 gün maruz kalan mine örneklerinin 3 tabakada da daha yüksek F^- seviyesi gösterdiği ve uygulama zamanının F^- seviyesini etkilediği bulunmuştur ($p<0,05$).

Bununla birlikte sade süt gruplarında F^- seviyesinin kendi kontrollerinden farklılık göstermediği ve bunun uygulama zamanından etkilenmediği bulunmuştur ($p>0,05$). Deney grupları karşılaştırıldığında, birinci tabakada fluoridli süt 30. gün örneklerinin F^- içeriğinin diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol, fluoridli süt ve sade süt gruplarında yüzeyel tabakalardan derin tabakalara doğru gidildikçe F^- düzeylerinde bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu sonuçlardan fluoridli sütün minenin F^- içeriğini arttırmada etkili olduğu görülmüştür.

4- Fluoridli süt ve sade süt gruplarında mikrosertlik değerlerinde 30. güne doğru azalma olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, mine örneklerinde fluoridli süt grubunda sade süt grubuna göre 15. ve 30. günlerde daha yüksek sertlik değerleri elde edilmiştir ($p<0.05$).

5- Lazer fluoresans değerlendirmesinde demineralizasyonu ölçen DIAGNOdent lmlerinin zamanla her iki grupta da başlangıç değerlerine göre arttığı, fakat sade süt grubunda 30. günde yapılan ölçümlerde bu artışın anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

7. ÖZET

Çocuklarda floridli sütün biyoyararlanımı ve remineralizasyona etkisi

Bu çalışmada floridli süt tüketiminin tükürük ve üre konsantrasyonu üzerine etkilerinin floridli su ve sade süt ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlandı. 3-6 yaşları arasındaki 28 çocuğun katıldığı çalışma 7 günlük deneysel program olarak tasarlandı. 1. Grup floridli sütü kahvaltıyla birlikte, 2. Grup floridli sütü kahvaltıdan önce, 3. Grup floridli suyu kahvaltıdan önce ve 4. Grup sade sütü kahvaltıdan önce tüketecek şekilde planlandı. Tükürük ve üre örneklerindeki F^- konsantrasyonu başlangıç, uygulama öncesi ve uygulama sonrası dönemlerde mikrodifüzyon yöntemiyle tespit edildi.

Gruplar arasında uygulama öncesi tükürük ve üre F^- konsantrasyonları arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Uygulama sonrası floridli süt ve su tüketiminin sade süte göre tükürük ve üre F^- konsantrasyonunu anlamlı derecede artırdığı gözlemlendi ($p<0,05$). Bununla birlikte, floridli sütün aç veya tok karnına alımının tükürük ve üre F^- seviyelerini etkilemediği bulguları ($p>0,05$).

Floridli sütün mine yapısı üzerine etkileri *in vitro* olarak 3 derinlikte F^- analiz metodu, mikrosertlik testleri ve lazer floresans ölçümleri ile değerlendirildi. pH siklus modeli kullanılarak yapılan çalışmada 60 adet çekilmiş daimi molar diş kullanıldı. 4 hafta boyunca haftada 5 gün 4 saat demineralizasyon solusyonuna maruz bırakılan örnekler bir diğer 4 saat için floridli süt veya sade sütte bekletildi. Günü geri kalanında ve hafta sonu süresince örnekler remineralizasyon solüsyonunda saklandı. Tüm örnekler başlangıç, 15. gün ve 30. günde değerlendirildi.

30. günde floridli süt grubundaki mine örneklerinin F^- içeriğinin birinci tabakada diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ($p<0,05$) ve tüm gruplarda yüzeyel tabakalardan derin tabakalara doğru gidildikçe F^- düzeylerinde bir azalma olduğu gözlemlendi. Mikrosertlik değerlerinin tüm gruplarda zamanla azaldığı, ancak test grubunda 15. ve 30. günlerde bu farkın daha az olduğu bulguları ($p<0,05$). Lazer floresans değerlerinin her iki grupta da zamanla arttığı, 30. günde artışın kontrol grubunda daha belirgin olduğu bulundu ($p<0,05$).

In vivo ve *in vitro* bulgularımız, floridli sütün tükürük ve re F⁻ konsantrasyonunu önemli oranda yükselttiğini, diş minesi içeriğindeki F⁻ miktarını ve demineralizasyon ortamında mine mikrosertliğini arttırarak mine demineralizasyonunu yavaşlatabileceğini ortaya koymuş; ucuz ve güvenli bir seçenek olarak koruyucu uygulamalarda daha yaygın kullanımının gerekliliği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Floridli st, tükürük ve re F⁻ konsantrasyonu, mine rneklerinde F⁻ ve Ca⁺² tayini, mikrosertlik ve Lazer floresans lmleri.

8. SUMMARY

Bioavailability of fluoridated milk in children and its effects on remineralisation

This study aimed to investigate the fluoride concentrations in saliva and urine after drinking F-milk compared to F-water and F-free milk. 28 children aged 3-6 years were subjected to four different 7-day experimental regimens: Group 1. F-milk with breakfast, Group 2. F-milk before breakfast, Group 3. F-water before breakfast, Group 4. F-free milk before breakfast. F⁻ concentrations in whole saliva and urine was determined according to background, baseline, and 7th day evaluations using micro-diffusion method.

There were no statistically significant differences between the baseline values in all groups ($p > 0,05$). However, the salivary and urinary F⁻ concentrations were significantly increased with consuming fluoridated milk and water compared to F-free milk ($p < 0,05$). Drinking F-milk with breakfast or before breakfast did not influence the salivary and urine F⁻ levels significantly ($p > 0,05$).

The effect of fluoridated milk on enamel structural was evaluated *in vitro* by 3 depth F analysis method, microhardness tests and Lazer fluoresans measurements. In this experimental pH cycling study 60 extracted molar teeth were exposed to demineralisation solution for 4 h immediately followed by another 4-h period in either F-milk or F-free milk. During the rest of the day and over the weekends the samples were stored in the remineralisation solution. All samples were examined at baseline, 2nd and 4th weeks.

After 4 weeks enamel F⁻ contents of the fluoridated milk samples were found higher in the first depth compared to the other groups ($p < 0,05$). Also enamel F⁻ content was decreased in deeper layers compared to surface layers in all groups. The microhardness values decreased with time in all groups, but the decrease was less in test group after 2 and 4 weeks ($p < 0,05$). Lazer fluoresans values increased with time in both groups but the increase was more marked in the control group after 4 weeks ($p < 0,05$).

In vivo and *in vitro* results showed that fluoridated milk significantly increased the salivary and urinary concentrations and the structural enamel F^- levels. Also, it was found that fluoridated milk increased the microhardness values of enamel in a low pH cycling model showing a decrease in enamel demineralisation. It can be concluded that as a cheap and safe alternative for caries preventive measure, fluoridated milk programmes should be encouraged.

Key words: Fluoridated milk, salivary and urinary F^- concentrations, F^- and Ca^{+2} analysis of the enamel samples, microhardness and Lazer fluoresans measurements.

9.KAYNAKLAR

1. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. Community Dent Oral Epidemiol 2004; 32: 319-21.
2. Yeung CA, Hitchings JL, Macfarlane TV, Threlfall AG, Tickle M, Glenny AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. Cochrane Database Syst Rev 2005; 20:CD003876.
3. Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? Eur J Oral Sci 1996; 104: 416-22.
4. Burt BA, Fejerskov O. Water fluoridation. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in Dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.275-290.
5. Burt BA, Marthaler TM. Fluoride tablets, salt fluoridation, and milk fluoridation. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in Dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.291-310.
6. Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen MJ. Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. Acta Odontol Scand 1981; 39: 241-9.
7. Margolis HC, Moreno EC, Murphy BJ. Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization *in vitro*. J Dent Res 1986; 65: 23-9.
8. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. Community Dent Oral Epidemiol 1999; 27: 31-40.
9. Bottenberg P, Cleymaet R, Röhrkasten K, Lampert F. Microhardness changes in surface enamel after application of bioadhesive fluoride tablets in situ. Clin Oral Investig 2000; 4: 153-6.
10. Philips PT, Woodward SM. Fluoridated milk as a dental caries preventive measure. British Nutrition Foundation Bulletin 2000; 25: 287-293.
11. <http://www.borrowfoundation.com>
12. Boros I, Keszler P, Banoczy J. Fluoride concentrations of unstimulated whole and labial gland saliva in young adults after fluoride intake with milk. Caries Res 2001; 35: 167-172.
13. Cerklewski FL. Fluoride bioavailability-Nutritional and clinical aspects. Nutrition Research 1997; 17: 907-929.
14. Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. 2nd ed. Switzerland: Karger; 1996.
15. Smith FA, Ekstrand J. The occurrence and the chemistry of fluoride. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in Dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.17-26.
16. Horowitz HS. Decision-making for national programs of community fluoride use. Community Dent Oral Epidemiol 2000; 28: 321-9.
17. Kandemir S. Çay infüzyonundaki florun çürüme insidansına etkisi. Doktora Tezi, İzmir: EÜ Sağlık Bil Enst 1989.

- 18.** Tiritöğlu M, Söylev İ. Türkiye’de üretilen iki farklı türdeki çayın fluorür oranlarının belirlenmesi ve diş çürüğündeki etkilerinin ratlarda araştırılması. HÜ Diş Hek Fak Derg 1992; 16: 30-33.
- 19.** Şener Y, Botsalı MS, Yıldırım S. türkiye’de yetiştirilen üç farklı çay ürünün demlenme sonrası florid düzeylerinin belirlenmesi. HÜ Diş Hek Fak Derg 2003; 27: 57-60.
- 20.** Cao J, Zhao Y, Liu J. Brick tea consumption as the cause of dental fluorosis among children from Mongol, Kazak and Yugu populations in China. Food Chem Toxicol 1997; 35: 827-33.
- 21.** Mellberg JR, Ripa LW. Fluoride in preventive dentistry: theory and clinical applications. Chicago: Quintessence Publishing Inc; 1983.
- 22.** Fomon SJ, Ekstrand J. Fluoride intake. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in Dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.40-52.
- 23.** Ophaug RH, Singer L, Harland BF. Dietary fluoride intake of 6-month and 2-year-old children in four dietary regions of the United States. Am J Clin Nutr 1985; 42: 701-7.
- 24.** Fomon SJ, Ekstrand J. Fluoride intake by infants. Public Health Dent 1999; 59: 229-34.
- 25.** Koparal E, Ertugrul F, Oztekin K. Fluoride levels in breast milk and infant foods. J Clin Pediatr Dent 2000; 24: 299-302.
- 26.** Ataç A, Altay N, Olmez S. Fluoride content of infant formulas and market milk in Turkey. Turk J Pediatr 2001; 43: 102-4.
- 27.** Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dent Oral Epidemiol 2003; 31: 3-23.
- 28.** Featherstone JDB. The science and practice of caries prevention. JADA 2000; 131: 887-899.
- 29.** Ekstrand J, Oliveby A. Fluoride in the oral environment. Acta Odontol Scand 1999; 57: 330-3.
- 30.** Dean HT, Arnold FA Jr, Jay P, Knutson JW. Studies on mass control of dental caries through fluoridation of the public water supply. Public Health Rep 1950; 65: 1403-8.
- 31.** Ast DB, Finn SB, Chase HC. Newburgh-Kingston caries fluorine study. III. Further analysis of dental findings including the permanent and deciduous dentitions after four years of water fluoridation. J Am Dent Assoc 1951; 42: 188-95.
- 32.** Ast DB, Finn SB, Mccaffrey I. The Newburgh-Kingston caries Fluorine study; dental findings after three years of water fluoridation. Am J Public Health Nations Health 1950; 40: 716-24.
- 33.** Hellwig E, Klimek J. Caries prevalence and dental fluorosis in German children in areas with different concentrations of fluoride in drinking water supplies. Caries Res 1985; 19: 278-83.
- 34.** Levy SM, Kiritsy MC, Warren JJ. Sources of fluoride intake in children. J Public Health Dent 1995; 55: 39-52.

- 35.** Burt BA. The changing patterns of systemic fluoride intake. *J Dent Res* 1992; 71: 1228-37.
- 36.** Clarkson JJ, McLoughlin J. Role of fluoride in oral health promotion. *Int Dent J* 2000; 50: 119-28.
- 37.** Galagan DJ, Vermillion JR. Determining optimum fluoride concentrations. *Public Health Rep* 1957; 72: 491-3.
- 38.** Whitford GM. Intake and metabolism of fluoride. *Adv Dent Res* 1994; 8: 5-14.
- 39.** Warren JJ, Levy SM. Systemic fluoride. Sources, amounts, and effects of ingestion. *Dent Clin North Am* 1999; 43: 695-711.
- 40.** ten Cate JM, van Loveren C. Fluoride mechanisms. *Dent Clin North Am* 1999; 43: 713-742.
- 41.** Murray JJ. Efficacy of preventive agents for dental caries. Systemic fluorides: water fluoridation. *Caries Res* 1993; 27: 2-8.
- 42.** Peres MA, Antunes JL, Peres KG. Is water fluoridation effective in reducing inequalities in dental caries distribution in developing countries? Recent findings from Brazil. *Soz Praventivmed* 2006; 51: 302-10.
- 43.** Ripa LW. A half-century of community water fluoridation in the United States: review and commentary. *J Public Health Dent* 1993; 53: 17-44.
- 44.** Horowitz HS. The effectiveness of community water fluoridation in the United States. *J Public Health Dent* 1996; 56: 253-8.
- 45.** Warren JJ, Levy SM. Current and future role of fluoride in nutrition. *Dent Clin North Am* 2003; 47: 225-43.
- 46.** Levy SM, Guha-Chowdhury N. Total fluoride intake and implications for dietary fluoride supplementation. *J Public Health Dent* 1999; 59: 211-23.
- 47.** Newburn E. Water fluoridations and supplements. *J Dent Res* 1992; 71: 1255-1265.
- 48.** Kleererekoper M. Non-dental tissue effects of fluoride. *Adv Dent Res* 1994; 8: 32-8.
- 49.** Newbrun E. The fluoridation war: a scientific dispute or a religious argument? *J Public Health Dent* 1996; 56: 246-52.
- 50.** Levy SM. Review of fluoride exposures and ingestion. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 173-80.
- 51.** New fluoride guidelines proposed. American Dental Association. *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 366.
- 52.** Bergmann KE, Bergmann RL. Salt fluoridation and general health. *Adv Dent Res* 1995; 9: 138-143.
- 53.** Stephen KW, Campbell D. Caries reduction and cost benefit after 3 years of sucking fluoride tablets daily at school. A double-blind trial. *Br Dent J* 1978; 144: 202-6.
- 54.** Driscoll WS, Heifetz SB, Brunnelle JA. Treatment and posttreatment effects of chewable fluoride tablets on dental caries: findings after 7 1/2 years. *J Am Dent Assoc.* 1979; 99: 817-21.

- 55.** Primosch RE, Weatherell JA, Strong M. Distribution and retention of salivary fluoride from a sodium fluoride tablet following various intra-oral dissolution methods. *J Dent Res* 1986; 65: 1001-5.
- 56.** Aasenden R, Peebles TC. Effects of fluoride supplementation from birth on human deciduous and permanent teeth. *Arch Oral Biol* 1974; 19: 321-6.
- 57.** Prichard JL. The pre-natal and post-natal effects of fluoride supplements on West Australian schoolchildren, aged 6, 7, and 8, Perth, 1967. *Aust Dent J* 1969; 14: 335-8.
- 58.** Stephen KW. Systemic fluorides: drops and tablets. *Caries Res* 1993; 27: 9-15.
- 59.** Shern RJ, Driscoll WS, Korts DC. Enamel biopsy results of children receiving fluoride tablets. *J Am Dent Assoc* 1977; 95: 310-4.
- 60.** Driscoll WS, Heifetz SB, Korts DC. Effect of chewable fluoride tablets on dental caries in schoolchildren: results after six years of use. *Am Dent Assoc* 1978; 97: 820-4.
- 61.** Widenheim J, Birkhed D, Granath L, Lindgren G. Preeruptive effect of NaF tablets on caries in children from 12 to 17 years of age. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986;14: 1-4.
- 62.** Hescot P, Roland E, Desfontaine J. Fluoridated salt in France. *Adv Dent Res* 1995; 9: 144-5.
- 63.** Marthaler TM, Petersen PE. Salt fluoridation--an alternative in automatic prevention of dental caries. *Int Dent J* 2005; 55: 351-8.
- 64.** Banting DW. International fluoride supplement recommendations. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 57-61.
- 65.** Tóth K. A study of 8 years' domestic salt fluoridation for prevention of caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976; 4: 106-10.
- 66.** Macpherson LM, Stephen KW. The effect on human salivary fluoride concentration of consuming fluoridated salt-containing baked food items. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 983-8.
- 67.** Björnström H, Naji S, Simic D, Sjöström I, Twetman S. Fluoride levels in saliva and dental plaque after consumption of snacks prepared with fluoridated salt. *Eur J Paediatr Dent* 2004; 5: 41-5.
- 68.** Hedman J, Sjöman R, Sjöström I, Twetman S. Fluoride concentration in saliva after consumption of a dinner meal prepared with fluoridated salt. *Caries Res* 2006; 40: 158-62.
- 69.** Meyer-Lueckel H, Bitter K, Kielbassa AM. Effect of a fluoridated food item on enamel in situ. *Caries Res* 2007; 41: 350-7.
- 70.** Reynolds EC, del Rio A. Effect of casein and whey-protein solutions on caries experience and feeding patterns of the rat. *Arch Oral Biol* 1984; 29: 927-33.
- 71.** Moynihan P. Foods and factors that protect against dental caries. *British Nutrition Foundation Bulletin* 2000; 25: 281-286.
- 72.** Bánóczy J, Ritlop B, Solymosi G, Gombik A, Adatia A. Anticariogenic effect of fluoridated milk and water in rats. *Acta Physiol Hung* 1990; 76: 341-6.

- 73.** Kahama RW, Damen JJM, ten Cate JM. The effect of intrinsic fluoride in cow's milk on *in vitro* enamel demineralization. *Caries Res* 1998; 32: 200-203.
- 74.** McDougall WA. Effect of milk on enamel demineralization and remineralization. *Caries Res* 1977; 11: 166-72.
- 75.** Twetman S, Nederfors T, Petersson LG. Fluoride concentration in whole saliva and separate gland secretions in schoolchildren after intake of fluoridated milk. *Caries Res* 1998; 32: 412-416.
- 76.** Bian JY, Wang WH, Wang WJ, Rong WS, Lo ECM. Effect of fluoridated milk on caries in primary teeth: 21-month results. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31: 241-245.
- 77.** Philips PC. Fluoride availability in fluoridated milk systems. *Caries Res* 1992; 26:237.
- 78.** Stephen KW, Boyle IT, Campbell D, McNee S, Boyle P. Five-year double-blind fluoridated milk study in Scotland. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984; 12: 223-9.
- 79.** Zahlaka M, Mitri O, Munder H, Mann J, Kaldavi A, Galon H, Gedalia I. The effect of fluoridated milk on caries in Arab children. Results after 3 years. *Clin Prev Dent* 1987; 9: 23-5.
- 80.** Mariño R, Villa A, Guerrero S. A community trial of fluoridated powdered milk in Chile. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29: 435 - 42.
- 81.** Ivanova K, Pakhomov GN, Moeller IJ, Vrabcheva M. Caries reduction by milk fluoridation in Bulgaria. *Adv Dent Res* 1995; 9: 120-1.
- 82.** Lennon MA, Jones S, Woodward SM. Some operational aspects of school-milk fluoridation in St. Helens, Merseyside, UK. *Adv Dent Res* 1995; 9: 118-9.
- 83.** Ekstrand J. Fluoride metabolism. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. *Fluoride in Dentistry*. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.55-68.
- 84.** Whitford GM. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res* 1990; 6: 539-49.
- 85.** Zipkin I, Likins RC, McClure FJ, Steere AC. Urinary fluoride levels associated with use of fluoridated waters. *Public Health Rep* 1956; 71: 767-72.
- 86.** Duckworth RM, Morgan SN. Oral fluoride retention after use of fluoride dentifrices. *Caries Res* 1991; 25: 123-9.
- 87.** Gron P, McCann HG, Brudevold F. The direct determination of fluoride in human saliva by a fluoride electrode. Fluoride levels in parotid saliva after ingestion of single doses of sodium fluoride. *Arch Oral Biol* 1968; 13: 203-13.
- 88.** Oliveby A, Ekstrand J, Lagerlöf F. Effect of salivary flow rate on salivary fluoride clearance after use of a fluoride-containing chewing gum. *Caries Res* 1987; 21: 393-401.
- 89.** Bruun C, Lambrou D, Larsen MJ, Fejerskov O, Thylstrup A. Fluoride in mixed human saliva after different topical fluoride treatments and possible

relation to caries inhibition. Community Dent Oral Epidemiol 1982; 10: 124-9.

90. Oliveby A, Twetman S, Ekstrand J. Diurnal fluoride concentration in whole saliva in children living in a high- and a low-fluoride area. Caries Res 1990; 24: 44-7.

91. Hellwig E, Lennon AM. Systemic versus topical fluoride. Caries Res 2004; 38: 258-62.

92. ten Cate JM, Featherstone JDB. Physicochemical aspects of fluoride-enamel interactions. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in Dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.252-272.

93. ten Cate JM, Featherstone JD. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. Crit Rev Oral Biol Med 1991; 2: 283-96.

94. Featherstone JD, Nelson DG, McLean JD. An electron microscope study of modifications to defect regions in dental enamel and synthetic apatites. Caries Res 1981;15: 278-88.

95. Yanover L. Systemic fluoride therapy for caries prevention. CMAJ 1986; 135: 441-2.

96. Hunt CE, Navia JM. Pre-eruptive effects of Mo, B, Sr and F on dental caries in the rat. Arch Oral Biol 1975; 20: 497-501.

97. Menteş A. fluoridin etki mekanizması üzerine güncel yaklaşımlar. Oral 1992; 9: 35-8.

98. O'Mullane DM. Introduction and rationale for the use of fluoride for caries prevention. Int Dent J 1994; 44: 257-61.

99. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). J Clin Pediatr Dent 2004; 28: 203-14.

100. Arends J, ten Bosch JJ. Demineralization and remineralization evaluation techniques. J Dent Res 1992;71: 924-8.

101. Bruun C, Givskov H. Formation of CaF₂ on sound enamel and in caries-like enamel lesions after different forms of fluoride applications *in vitro*. Caries Res 1991; 25: 96-100.

102. Avery JK. Oral development and histology. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 1994.

103. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt EE Jr. Age variation of formation stages for ten permanent teeth. J Dent Res 1963; 42: 1490-502.

104. Singh KA, Spencer AJ, Brennan DS. Effects of water fluoride exposure at crown completion and maturation on caries of permanent first molars. Caries Res 2007; 41: 34-42.

105. Den Besten PK. Mechanism and timing of fluoride effects on developing enamel. J Public Health Dent 1999; 59: 247-51.

106. LeGeros RZ, Glenn FB, Lee DD, Glenn WD. Some physico-chemical properties of deciduous enamel of children with and without pre-natal fluoride supplementation (PNF). J Dent Res 1985; 64: 465-9.

- 107.** Groeneveld A, Van Eck AA, Backer Dirks O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? J Dent Res 1990; 69: 751-5.
- 108.** Hargreaves JA. The level and timing of systemic exposure to fluoride with respect to caries resistance. J Dent Child 1992; 7: 1244-1248.
- 109.** Newburn E. Cariology. 3rd ed. Chicago: Quintessence; 1989: 63-87.
- 110.** Silverstone LM. Structure of carious enamel, including the early lesion. Oral Sci Rev 1973; 3: 100-60.
- 111.** ten Cate JM, Duijsters PP. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. II. Microradiographic data. Caries Res 1983; 17: 513-9.
- 112.** Featherstone JD, Glena R, Shariati M, Shields CP. Dependence of *in vitro* demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. J Dent Res 1990; 69: 620-5.
- 113.** Hyde EJ. Caries-inhibiting action of three different topically-applied agents on incipient lesions in newly erupted teeth: results after 24 months. J Can Dent Assoc 1973; 39: 189-93.
- 114.** Marsh PD. Effects of fluorides on bacterial metabolism. In: Bowen WH. Relative efficacy of sodium fluoride and sodium monofluorophosphate as anti-caries agents in dentifrices. Royal society of medicine press limited. 1995. Department of Dental Research, University of Rochester, New York 14642, USA.
- 115.** Hamilton IR. Biochemical effects of fluoride on oral bacteria. J Dent Res 1990; 69: 660-7.
- 116.** Loesche WJ, Murray RJ, Mellberg JR. The effect of topical acidulated fluoride on percentage of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis* in interproximal plaque samples. Caries Res 1973; 7: 283-96.
- 117.** Bradshaw DJ, McKee AS, Marsh PD. Prevention of population shifts in oral microbial communities *in vitro* by low fluoride concentrations. J Dent Res 1990; 69: 436-41.
- 118.** Robinson C, Kirkham J, Weatherell JA. Fluoride in teeth and bone. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in Dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.69-86.
- 119.** Moller IJ. Influence of microelements on the morphology of the teeth. J Dent Res 1967; 46: 933-7.
- 120.** Glenn FB, Glenn WD 3rd, Duncan RC. Prenatal fluoride tablet supplementation and improved molar occlusal morphology: part V. ASDC J Dent Child 1984; 51:19-23.
- 121.** Toth Zs, Zimmermann P, Banoczy J, Szombath D. Enamel biopsy studies after five years consumption of fluoridated milk. Fluoride 1987; 20: 171-6.
- 122.** Duff EJ. Total and ionic fluoride in milk. Caries Res 1981; 15: 406-8.
- 123.** Trautner K, Einwag J. Influence of milk and food on fluoride Bioavailability from NaF and Na₂FPO₃ in man. J Dent Res 1989; 68: 72-77.
- 124.** Spak CJ, Ekstrand J, Zylberstein D. Bioavailability of fluoride added by baby formula and milk. Caries Res 1982; 16: 249-56.

- 125.** Ketley CE, Lennon MA. Urinary fluoride excretion in children drinking fluoridated school milk. *Int J Paediatr Dent* 2000; 10: 260-70.
- 126.** Ketley CE, Lennon MA. Determination of fluoride intake from urinary fluoride excretion data in children drinking fluoridated school milk. *Caries Res* 2001; 35: 252-7.
- 127.** Ekstrand J, Ehrnebo M. Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 211-5.
- 128.** Trautner K, Siebert G. An experimental study of bio-availability of fluoride from dietary sources in man. *Arch Oral Biol* 1986; 31: 223-8.
- 129.** Villa AE. Relative bioavailability of fluoridated milk ingested together with breakfast food. *Caries Res* 2001; 35: 265-316.
- 130.** Toth Z, Gintner Z, Banoczy J. The effect of ingested fluoride administered in salt, milk, and tablets on salivary and urinary fluoride concentration. *Fluoride* 2005; 38: 199-204.
- 131.** Petersson LG, Arvidsson I, Lynch E, Engström K, Twetman S. Fluoride concentrations in saliva and plaque in young children after intake of fluoridated milk. *Caries Res* 2002; 36: 40-43.
- 132.** Rugg-Gunn A, Boteva E. Fluoride retention in the mouth after rinsing with fluoridated milk or fluoridated water. *J Dent Res* 1997; 76: 1105.
- 133.** Engström K, Petersson LG, Twetman S. Fluoride concentration in supragingival dental plaque after a single intake or habitual consumption of fluoridated milk. *Acta Odontol Scand* 2002; 60: 311-314.
- 134.** Gintner Z, Banoczy J. Effect of fluoridated milk administered in different ways on the fluoride profile of human saliva. *Caries Res* 2003; 37: 293.
- 135.** Toth ZS, Gintner Z, Banoczy J, Philips PC. The effect of fluoridated milk on human dental enamel in an *in vitro* demineralization model. *Caries Res* 1997; 31: 212-215.
- 136.** Gintner Z, Toth ZS, Banoczy J, Al-Khateeb S, Tranaeus S, Angmar-Mansson B. Effect of fluoridated milk on the acid solubility of dental enamel. *Caries Res* 1997; 31: 302.
- 137.** Arnold WH, Cerman M, Neuhaus K, Gaengler P. Volumetric assessment and quantitative element analysis of the effect of fluoridated milk on enamel demineralization. *Arch Oral Biol* 2003; 48: 467-473.
- 138.** Ivancakova R, Hogan MM, Harless JD, Wefel JS. Effect of fluoridated milk on progression of root surface lesions *in vitro* under pH cycling conditions. *Caries Res* 2003; 37: 166-171.
- 139.** Ivancakova R, Harless JD, Hogan MM, Wefel JS. Effect of %2 plain and fluoridated milk on root surface caries *in vitro*. *Spec Care Dentist* 2005; 25: 118-123.
- 140.** Pratten J, Bedi R, Wilson M. An *in-vitro* study of the effect of fluoridated milk on oral bacterial biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 1720-1723.
- 141.** Arnold WH, Forer S, Heesen J, Yudovich K, Steinberg D, Gaengler P. The *in vitro* effect of fluoridated milk in a bacterial biofilm-enamel model.

Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2006; 150: 63-9.

142. Engström K, Petersson LG, Sjöström I, Twetman S. Composition of the salivary microflora during habitual consumption of fluoridated milk. *Acta Odontol Scand* 2004; 62: 143-146.

143. Pakhomov GN, Ivanova K, Moller IJ, Vrabcheva M. Dental caries-reducing effects of a milk fluoridation project in Bulgaria. *J Public Health Dent* 1995; 55: 234-7.

144. Riley JC, Klause BK, Manning CJ, Davies GM, Graham J, Worthington HV. Milk fluoridation: a comparison of dental health in two school communities in England. *Community Dent Health* 2005; 22: 141-5.

145. Ketley CE, West JL, Lennon MA. The use of school milk as a vehicle for fluoride in Knowsley, UK; an evaluation of effectiveness. *Community Dent Health* 2003; 20: 83-8.

146. Pakhomov GN, Kolesnik AG, Shamsheva AA, Kuz'min EM, Stepanova IA. Milk fluoridization efficacy in a controlled study and dental caries experience dynamics in conditions of wide availability of local F-containing means. *Stomatologiya* 2005; 84: 37-42.

147. Rusoff LL, Konikoff BS, Frye JB, Johnston JE, Frye WW. Fluoride addition to milk and its effect on dental caries in school children. *Am J Clin Nutr* 1962; 11: 94-101.

148. Bánóczy J, Zimmermann P, Pintér A, Hadas E, Bruszt V. Effect of fluoridated milk on caries: 3-year results. *Community Dent Oral Epidemiol* 1983; 11: 81-5.

149. Bánóczy J, Zimmermann P, Hadas E, Pinter A, Bruszt V. Effect of fluoridated milk on caries: 5 year results. *J R Soc Health* 1985; 105: 99-103.

150. Gyurkovics C, Zimmermann P, Hadas E, Bánóczy J. Effect of fluoridated milk on caries: 10-year results. *J Clin Dent* 1992; 3: 121-4.

151. Legett BJ, Garbee WH, Gardiner JF, Lancaster DM. The effect of fluoridated chocolate-flavored milk on caries incidence in elementary school children. Two and three-year studies. *J Dent Child* 1987; 54: 18-21.

152. Tóth Z, Zimmermann P, Gintner Z, Bánóczy J. Changes of acid solubility and fluoride content of the enamel surface in children consuming fluoridated milk. *Acta Physiol Hung* 1989; 74: 135-40.

153. Bian JY, Li RY, Wang WJ. Feasibility of milk fluoridation and trends in dental caries of children in China. *Adv Dent Res* 1995; 9: 112-5.

154. Mariño RJ, Villa AE, Weitz A, Guerrero S. Caries prevalence in a rural Chilean community after cessation of a powdered milk fluoridation program. *J Public Health Dent* 2004; 64: 101-5.

155. Mariño R, Villa A, Weitz A, Guerrero S. Prevalence of fluorosis in children aged 6-9 years-old who participated in a milk fluoridation programme in Codegua, Chile. *Community Dent Health* 2004; 21: 143-8.

156. Maslak EE, Afonina IV, Kchmizova TG, Litovkina LS, Luneva NA. The effect of a milk fluoridation Project in Volgograd. *Caries Res* 2004; 38: 377.

- 157.** Venkateswarlu P, Vogel G. Fluoride Analytical methods. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in Dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Co;1996.p.27-39.
- 158.** Venkateswarlu P. Determination of fluorine in biological materials: a review. Adv Dent Res 1994; 8: 80-6.
- 159.** D.R. Separation of Fluoride by Rapid Diffusion using Hexamethyldisiloxane, Talanta, 15, 969- 974, 1968.
- 160.** Ikenishi R, Kanai M, Ishida M, Harihara A, Matsui S, Yahara I, Kitagawa T. Determination of fluoride ion in animal bone by microdiffusion analysis. Anal Chem 1990; 62: 2636-9.
- 161.** van Staden JF, van Rensburg SD. Improvement on the microdiffusion technique for the determination of ionic and ionizable fluoride in cows' milk. Analyst 1991; 116: 807-10.
- 162.** Van Winkle S, Levy SM, Kiritsy MC, Heilman JR, Wefel JS, Marshall T. Water and formula fluoride concentrations: significance for infants fed formula. Pediatr Dent 1995; 17: 305-10.
- 163.** Wandt MA, Rodgers AL. Determination of fluoride in urinary calculi using a quantitative microdiffusion method. Urol Res 1988;16: 431-6.
- 164.** Venkateswarlu P. Reverse extraction technique for the determination of fluoride in biological materials. Anal Chem 1974; 46: 878-82.
- 165.** Soyman M, Şirin Ş, Akıncı T. Diş minesi çözülmesinin matematiksel yönden incelenmesi ve bundan yararlanılarak minedeki florid miktarının saptanması. MÜ Diş Hek Fak Derg 1995; 1: 17-21.
- 166.** McCann HG. Determination of fluoride in mineralized tissues using the fluoride ion electrode. Arch Oral Biol 1968; 13: 475-7.
- 167.** Prosser HJ, Powis DR, Wilson AD. Glass-ionomer cements of improved flexural strength. J Dent Res 1986; 65: 146-8.
- 168.** Chu CH, Lo EC. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. J Dent 2008; 36: 387-91.
- 169.** Reddy VV, Indushekar KR. *In vitro* evaluation of NaF and APF-gel application on surface microhardness of enamel in children of low, optimum and high fluoride areas. J Indian Soc Pedod Prev Dent 1992; 10: 1-6.
- 170.** Wiegand A, Müller I, Schnapp JD, Werner C, Attin T. Impact of fluoride, milk and water rinsing on surface rehardening of acid softened enamel. An *in situ* study. Am J Dent 2008; 21: 113-8.
- 171.** Sorvari R, Meurman JH, Alakuijala P, Frank RM. Effect of fluoride varnish and solution on enamel erosion *in vitro*. Caries Res 1994; 28: 227-232.
- 172.** Chandler NP, Thomson ME, Thomson CW. The effect of fluoridated milk on bovine dental enamel. Adv Dent Res 1995; 9: 116-7.
- 173.** Collys K, Cleymaet R, Coomans D, Michotte Y, Slop D. Rehardening of surface softened and surface etched enamel *in vitro* and by intraoral exposure. Caries Res 1993; 27: 15-20.

- 174.** Gedalia I, Dakuar A, Shapira L, Lewinstein I, Goultschin J, Rahamim E. Enamel softening with Coca-Cola and rehardening with milk or saliva. *Am J Dent* 1991; 4: 120-2.
- 175.** Gedalia I, Davidov I, Lewinstein I, Shapira L. Effect of hard cheese exposure, with and without fluoride prerinse, on the rehardening of softened human enamel. *Caries Res* 1992; 26: 290-2.
- 176.** Park KK, Kim CC, Avery DR, Stookey GK. Fluoridated skim milk increases remineralization of incipient caries lesion. *J Dent Res* 1994; 73: 338.
- 177.** van der Veen MH, de Josselin de Jong E. Application of quantitative light-induced fluorescence for assessing early caries lesions. *Monogr Oral Sci* 2000; 17: 144-62.
- 178.** Lussi A, Megert B, Longbottom C, Reich E, Francescut P. Clinical performance of a laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 14-19.
- 179.** Lagerweij M, van der Veen M, Ando M, Lukantsova L, Stookey G. The validity and repeatability of three light-induced fluorescence systems: An *in vitro* study. *Caries Res* 1999; 33: 220-6.
- 180.** Hall AF, DeSchepper E, Ando M, Stookey GK. *In vitro* studies of laser fluorescence for detection and quantification of mineral loss from dental caries. *Adv Dent Res* 1997; 11: 507-14.
- 181.** al-Khateeb S, ten Cate JM, Angmar-Månsson B, de Josselin de Jong E, Sundström G, Exterkate RA, Oliveby A. Quantification of formation and remineralization of artificial enamel lesions with a new portable fluorescence device. *Adv Dent Res* 1997; 11: 502-6.
- 182.** Ferreira Zandoná AG, Analoui M, Beiswanger BB, Isaacs RL, Kafrawy AH, Eckert GJ, Stookey GK. An *in vitro* comparison between laser fluorescence and visual examination for detection of demineralization in occlusal pits and fissures. *Caries Res* 1998; 32: 210-8.
- 183.** Ferreira Zandoná AG, Analoui M, Schemehorn BR, Eckert GJ, Stookey GK. Laser fluorescence detection of demineralization in artificial occlusal fissures. *Caries Res* 1998; 32: 31-40.
- 184.** Pretty IA, Edgar WM, Higham SM. Detection of *in vitro* demineralization of primary teeth using quantitative light-induced fluorescence (QLF). *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 158-67.
- 185.** Ando M, van Der Veen MH, Schemehorn BR, Stookey GK. Comparative study to quantify demineralized enamel in deciduous and permanent teeth using laser- and light-induced fluorescence techniques. *Caries Res* 2001; 35: 464-70.
- 186.** El-Housseiny AA, Jamjoum H. Evaluation of visual, explorer, and a laser device for detection of early occlusal caries. *J Clin Pediatr Dent* 2001; 26: 41-8.
- 187.** Tam LE, McComb D. Diagnosis of occlusal caries: Part II. Recent diagnostic technologies. *J Can Dent Assoc* 2001; 67: 459-63.

- 188.** Sheehy EC, Brailsford SR, Kidd EA, Beighton D, Zoitopoulos L. Comparison between visual examination and a laser fluorescence system for *in vivo* diagnosis of occlusal caries. *Caries Res* 2001; 35: 421-6.
- 189.** Shi XQ, Tranaeus S, Angmar-Månsson B. Comparison of QLF and DIAGNOdent for quantification of smooth surface caries. *Caries Res* 2001; 35: 21-6.
- 190.** 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 Res* 1999; 33: 261-6.
- 191.** Lussi A, Hibst R, Paulus R. DIAGNOdent: an optical method for caries detection. *J Dent Res* 2004; 83: 80-3.
- 192.** Engström K, Petersson LG, Twetman S. Inhibition of enamel lesion formation by fluoridated milk assessed by laser fluorescence- an *in vitro* study *Clin Oral Invest* 2006; 10: 249-252.
- 193.** Ulusu T, Ölmez S, Köse R, Üstündağ M, Haznedaroğlu D, Aycan E. Türkiye'nin Su Fluor Haritası, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, 2003.
- 194.** ten Cate JM, Buijs MJ, Damen JJM. pH-cycling of enamel and dentin lesions in the presence of low concentrations of fluoride. *Eur J Oral Sci* 1995; 103: 362-367.
- 195.** Grunder FI, Boettner EA. Water Analysis by Atomic Absorption and Flame Emission Spectroscopy. *Amer Ind Hyg Ass J* 1967; 28: 391-4.
- 196.** Pulido C, Moreira de Almeida MC, Gouveia de Almeida AA. Calcium Determination in Natural Waters by Flame Photometry and Atomic Absorption. *Rev Port Quim* 1967; 9: 79-84.
- 197.** Bottner EA, Grunder FI. Water Analysis by Atomic Absorption and Flame Emission Spectroscopy. *Advan Chem* 1968; 73: 236-46.
- 198.** Doğan F, Oktay İ, Saydam G, Dişçi R. Sağlıklı minede florun dağılımı ve çözünen mine derinliğinin standardizasyonu. *AÜ Diş Hek Fak Derg* 1992; 19: 157-164.
- 199.** ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand* 1999; 57: 325-9.
- 200.** Leverett DH, Featherstone JD, Proskin HM, Adair SM, Eisenberg AD, Mundorff-Shrestha SA, Shields CP, Shaffer CL, Billings RJ. Caries risk assessment by a cross-sectional discrimination model. *J Dent Res* 1993; 72:529-37.
- 201.** Limeback H. A re-examination of the pre-eruptive and post-eruptive mechanism of the anti-caries effects of fluoride: is there any anti-caries benefit from swallowing fluoride? *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 62-71.
- 202.** Kunzel W. Systemic use of fluoride--other methods: salt, sugar, milk, etc. *Caries Res* 1993; 27: 16-22.
- 203.** Bowen WH, Pearson SK. Effect of milk on cariogenesis. *Caries Res* 1993; 27: 461-6.
- 204.** Weiss ME, Bibby BG. Effects of milk on enamel solubility. *Arch Oral Biol* 1966; 11: 49-57.

- 205.** Weiss ME, Bibby BG. Some protein effects on enamel solubility. *Arch Oral Biol* 1966; 11: 59-63.
- 206.** Levine RS. Milk, flavoured milk products and caries. *Br Dent J* 2001; 191: 20.
- 207.** Russell AL, Hamilton PM. Dental caries in permanent first molars after 8 years of fluoridation. *Arch Oral Biol* 1961; 6: 50-57.
- 208.** Singh KA, Spencer AJ, Armfield JM. Relative effects of pre- and posteruption water fluoride on caries experience of permanent first molars. *J Public Health Dent* 2003; 63: 11-9.
- 209.** Duff EJ. Total and ionic fluoride in milk. *Caries Res* 1981;15: 406-8.
- 210.** Edgar WM, Lennon MA, Philips PC. Stability of fluoride in milk during storage in glass bottles. *J Dent Res* 1992; 71 703. Abst 1500.
- 211.** Cutress TW, Suckling G, Coote G, Gao J. Uptake of dietary F from milk into the developing teeth of sheep. *J Dent Res* 1995; 74: 564. Abst 1306.
- 212.** Holt C, Dalgleish DG, Jenness R. Calculation of the ion equilibria in milk diffusate and comparison with experiment. *Anal Biochem* 1981; 113: 154-63.
- 213.** Ericsson Y. Fluoride excretion in human saliva and milk. *Caries Res* 1969; 3: 159-66.
- 214.** Altinova YB, Alaçam A, Aydin A, Sanisoglu SY. Evaluation of a new intraoral controlled fluoride release device. *Caries Res* 2005; 39: 191-4.
- 215.** Rugg-Gunn AJ, Nunn JH, Ekanayake L, Saparamadu KD, Wright WG. Urinary fluoride excretion in 4-year-old children in Sri Lanka and England. *Caries Res* 1993; 27: 478-83.
- 216.** Trautner K. Influence of food on relative bioavailability of fluoride in man from Na₂FPO₃-containing tablets for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 242-9.
- 217.** Maguire A, Zohouri FV, Mathers JC, Steen IN, Hindmarch PN, Moynihan PJ. Bioavailability of fluoride in drinking water: a human experimental study. *J Dent Res* 2005; 84: 989-93.
- 218.** Villa AE, Salazar G, Anabalón M, Cabezas L. Estimation of the fraction of an ingested dose of fluoride excreted through urine in pre-school children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 305-12.
- 219.** Szekly M, Fazakas Z, Hobai S, Villa A, Banoczy J. Urinary fluorid excretion in Romanian preschool children. *Caries Res* 2002; 36: 201.
- 220.** Paiva SM, Lima YB, Cury JA. Fluoride intake by Brazilian children from two communities with fluoridated water. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31: 184-91.
- 221.** Seppä L, Hausen H, Kärkkäinen S. Plaque fluoride and mutans streptococci in plaque and saliva before and after discontinuation of water fluoridation. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 353-8.
- 222.** Kahama RW, Damen JJ, ten Cate JM. Enzymatic release of sequestered cows' milk fluoride for analysis by the hexamethyldisiloxane microdiffusion method. *Analyst* 1997; 122: 855-8.

- 223.** Shannon IL. Biochemistry of fluoride in saliva. *Caries Res* 1977; 11: 206-25.
- 224.** Dawes C, Weatherell JA. Kinetics of fluoride in the oral fluids. *Dent Res* 1990; 69: 638-44.
- 225.** Ketley CE, Cochran JA, Lennon MA, O'Mullane DM, Worthington HV. Urinary fluoride excretion of young children exposed to different fluoride regimes. *Community Dent Health* 2002; 19: 12-7.
- 226.** Light AE, Bibby BG, Smith FA, Gardner DE, Hodge HC. Fluoride content of teeth from children who drank fluoridated milk. *J Dent Res* 1968; 47: 668.
- 227.** Poulsen S, Larsen MJ, Larson RH. Effect of fluoridated milk and water on enamel fluoride content and dental caries in the rat. *Caries Res* 1976; 10: 227-33.
- 228.** Vegh A, Zimmermann P, Bruszt V, Banoczy J, Toth ZS. Enamel surface dissolution rate *in vivo* and caries experience. *Caries Res* 1985; 19: 178.
- 229.** Vieira A, Hancock R, Dumitriu M, Schwartz M, Limeback H, Grynpas M. How does fluoride affect dentin microhardness and mineralization? *J Dent Res* 2005; 84: 951-7.
- 230.** Herkströter FM, Witjes M, Ruben J, Arends J. Time dependency of microhardness indentations in human and bovine dentine compared with human enamel. *Caries Res* 1989; 23: 342-4.
- 231.** Zimmermann MB, Koulourides T, Muhammad NA, Corpron RE, Higuchi WI, Kowalski CJ. Intraoral uptake of fluoride by presoftened enamel following systemic administration and fluoride mouthrinsing. *Caries Res* 1985; 19: 255-61.
- 232.** Lussi A, Kohler N, Zero D, Schaffner M, Megert B. A comparison of the erosive potential of different beverages in primary and permanent teeth using an *in vitro* model. *Eur J Oral Sci* 2000; 108: 110-4.
- 233.** Delbem AC, Cury JA. Effect of application time of APF and NaF gels on microhardness and fluoride uptake of *in vitro* enamel caries. *Am J Dent* 2002; 15: 169-72.
- 234.** Petzold M. The influence of different fluoride compounds and treatment conditions on dental enamel: a descriptive *in vitro* study of the CaF₂ precipitation and microstructure. *Caries Res* 2001; 35: 35-51.
- 235.** Manning RH, Edgar WM. In situ de- and remineralisation of enamel in response to sucrose chewing gum with fluoride or non-fluoride dentifrices. *J Dent* 1998; 26: 665-8.
- 236.** Featherstone JD, ten Cate JM, Shariati M, Arends J. Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries Res* 1983; 17: 385-91.
- 237.** Sköld-Larsson K, Fornell AC, Lussi A, Twetman S. Effect of topical applications of a chlorhexidine/thymol-containing varnish on fissure caries assessed by laser fluorescence. *Acta Odontol Scand* 2004; 62: 339-42.

238. Shi XQ, Tranaeus S, Angmar-Månsson B. Validation of DIAGNOdent for quantification of smooth-surface caries: an *in vitro* study. Acta Odontol Scand 2001; 59: 74-8.

10. EKLER

Form 1. Gazi Üniversitesi Diş Hekimli Fakültesi Etik Kurul Onayı	114
Form 2. TC Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü İzin Belgesi	115

Form 1. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul Onayı



**T.C.
Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Etik Kurulu**

Tarih: 19.12.2006
Sayı: 36
Konu: Etik Kurul Onayı 4/a.

G.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi Prof.Dr.Alev ALAÇAM'ın Sorumlu
Araştırmacısı olduğu Cocuklarda Fluoridli Sütün Biyoyararlanımı ve Remineralizasyona Etkisi
başlıklı çalışma Etik Kurulumuzca incelenerek uygun bulunmuştur.

Prof.Dr.Mustafa TÜRKER
Başkan

Prof.Dr.Tülin OVGÜR
Üye

Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ
Üye

Prof.Dr.Tansey MİHCIOĞLU
Üye

Prof.Dr.Sevil AKKAYA
Üye

Prof.Dr.Hüsnü YAVUZYLMAZ
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Levcat TANER
Üye

Prof.Dr.Ergun YÜCEL
Rapörtör Üye

Prof.Dr.Alev ALAÇAM
Üye

Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU
Üye

**Form 2. TC Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu
Genel Müdürlüğü İzin Belgesi**

**T.C.
BAŞBAKANLIK
SOSYAL HİZMETLER VE ÇOCUK ESİRGEME KURUMU
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

SAYI : B.02.1.SÇE.0.72.00.01/605.01-
KONU : Araştırma Talebi
(Araş.Gör.Evrin ÖZBUCAK)

İlgi: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı'nın bila sayılı yazısı.

İlgi yazı ile Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Rektörlüğü'ne bağlı gerçekleştirilen ve yürütücülüğünü Prof.Dr.Alev ALAÇAM'ın yaptığı "Çocuklarda Fluoridli Sütün Biyoyararlanımı ve Remineralizasyona Etkisi" isimli çalışmayı Atatürk Çocuk Yuvası ile Bahçelievler İhsan Yazman Çocuk Yuvası'nda 20.02.2007-30.05.2007 tarihleri arasında Araştırma Görevlisi Evrim ÖZBUCAK tarafından gerçekleştirilme talebi bildirilmiştir.

Makamın 23.02.2007 tarih ve 33 sayılı Onayı ile Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulunun 19.12.2006 tarih ve 36 sayılı Etik Kurulu Onayı ile de uygun görülen araştırmanın Araştırma Görevlisi Evrim ÖZBUCAK tarafından 20.02.2007-30.05.2007 tarihleri arasında İl Müdürlüğünün koordinesinde, Kuruluş Müdürlüklerinin denetiminde Atatürk Çocuk Yuvası ve İhsan Yazman Çocuk Yuvalarında uygulanabilmesi ve çalışma tamamlandığında tüm araştırmanın bir örneğinin Eğitim Merkezi Başkanlığınıza gönderilmesi uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

H.Lütfi ÖZTÜRK
Genel Müdür a.
Eğitim Merkezi Başkanı

EK: Onay Sureti

DAĞITIM:

Gereği:

-Ankara İl Sos.Hiz.Müd.
-Gazi Üniv.Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı
Beşevler/ANKARA

Bilgi:

-ÇHD Bşk.

23.02/2007 Şb.Md.V. : S.Ö.ÇETİN

Anahtarlar Cad. 68/4 Ulus / ANKARA
Telefon: (0 312) 311 21 30 / 1233
e-posta: egum@shcek.gov.tr

Ayrıntılı bilgi için irtibat : S.Ö.ÇETİN - S.H.U.
Faks: (0 312) 311 89 98
Elektronik Ağ: www.shcek.gov.tr

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Evrim

Soyadı: TÜZÜNER

Doğum Yeri ve Tarihi: Ordu, 06.07.1979

Eğitimi:

Güzelordu İlkokulu, Ordu, 1986-1991

Merkez İlköğretim Okulu, Ordu, 1991-1994

Fatih Süper Lisesi, Ordu, 1994-1997

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara, 1997-2002

Doktora öğrencisi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara, 2002-

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Pedodonti Derneği

Bilimsel Etkinlikleri:

Projeler

1. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi 03/2006-07
“Çocuklarda floridli sütün biyoyararlanımı ve remineralizasyona etkisi”

Posterler ve Oral Tebliğler

1.*Alaçam A, Tulunoğlu Ö, Bodur H, Çınar Ç, Cula S, Özbucak E, Polat S.* Aileyi hedef alan görsel ve işitsel eğitim programlarının etkinliği. Türk Pedodonti Derneği 14. Ulusal Kongresi 11-15 Mayıs 2005-Kemer, Antalya (Sözlü sunum)

2.*Alaçam A, Yolalıcı D, Özbucak E, Polat S, Sipahi AB.* Ölçü maddesi dezenfeksiyonunda farklı dezenfektan ajanların farklı süreçlerde mikrobiyolojik etkilerinin karşılaştırılması. Türk Pedodonti Derneği 6. Ulusal Sempozyumu 26-27 Mayıs 2006, Isparta (Poster sunumu)

3. *Alaçam A, Polat S, Özbucak E, Yolalıcı D, Sipahi AB.* Diş hekimliği öğrenci kliniğinde tedavi öncesi, sırası ve sonrasındaki çevresel

kontaminasyonun saptanmasına yönelik bir çalışma. Türk Pedodonti Derneği 6. Ulusal Sempozyumu 26-27 Mayıs 2006, Isparta (Poster sunumu)

4. *Alacam A, Tüzüner E*. Effect of fluoridated milk on enamel remineralization. 9th Congress of The European Academy of Pediatric Dentistry (EAPD) 2008, Dubrovnik, Hırvatistan (Poster sunumu)

5. *Tüzüner E, Alacam A, Berkkan A*. The effect of fluoridated milk on salivary and urinary fluoride concentrations in pre-school children. 9th Congress of The European Academy of Pediatric Dentistry (EAPD) 2008, Dubrovnik, Hırvatistan (Poster sunumu)

Yayınlar:

Alaçam A, Polat S, **Özbucak E**, Atabek D, Sipahi AB. Diş Hekimliği öğrenci kliniğinde tedavi öncesi, sırası ve sonrasındaki çevresel kontaminasyon. GÜ Diş Hek Fak Derg 2008; 28: 1-5.

Kongreler:

1. Türk Pedodonti Derneği 13. Ulusal Kongresi 25-29 Mayıs 2003-Fethiye, Antalya

2. Türk Pedodonti Derneği 14. Ulusal Kongresi 11-15 Mayıs 2005-Kemer, Antalya

3. Türk Pedodonti Derneği 6. Ulusal Sempozyumu 26-27 Mayıs 2006-Isparta

4. 9th Congress of The European Academy of Pediatric Dentistry (EAPD), 2008, Dubrovnik, Hırvatistan

Sertifikalar:

1.Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Programı (ÇİLYAD). T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü- 2006

2. Maillefer Rotary Sistem Teknik Eğitimi. DENTSPLY-2007.

3. T.C. Sağlık Bakanlığı Koruyucu Diş Hekimliği Eğitimi- 2008

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde emeği olan ve tezimin kurgulanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr Tezer ULUSU'ya,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren ve her konuda yardım aldığım değerli danışman hocam Prof Dr Alev ALAÇAM'a,

Tezimin kurgulanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof Dr Şaziye ARAS'a,

Doktora tezi laboratuvar çalışmaları sırasında karşılıksız ve içten yardım aldığım GÜ Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr Aysel BERKKAN'a,

Tezimin deney aşamalarında laboratuvar koşullarının kullanımı konusunda gösterdiği anlayıştan dolayı Prof Dr Tayfun ALAÇAM'a,

Laboratuvar işlemleri sırasındaki yardımlarından dolayı değerli arkadaşım Dt Suat ÖZCAN'a,

Tezimin gerçekleşmesi sırasındaki yardımlarından dolayı sevgili arkadaşlarım DrDt Ebru TİRALİ ve DrDt Elif SUNGURTEKİN'e,

Diş örneklerinin toplanması sırasında yardımını aldığım sevgili arkadaşım Dt Wail SAİBANİ'ye,

Eğitimim boyunca her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım DrDt Şerife ÖZALP, DrDt Fatih ÖZNURHAN, Dt Özgül BAYGIN, Dt Didem ATABEK, Dt Ceren KALKAN'a,

Pedodonti Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, teknisyenimize, bilgi işlem yetkilimize ve bölüm sekreterimize,

Doktora eğitimim süresince hep yanımda olan sevgili eşim DrDt. Tamer TÜZÜNER'e

Desteklerini tüm öğrenim hayatım boyunca yanımda hissettiğim sevgili aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.