



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**SÜT DİŞİ BAŞLANGIÇ MİNE LEZYONLARINDA
P11-4 PEPTİDİN ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

ŞEYMA EDİKLİ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

TEMMUZ 2019



**SÜT DİŞİ BAŞLANGIÇ MİNE LEZYONLARINDA P11-4 PEPTİDİN
ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Şeyma EDİKLİ

**DOKTORA TEZİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2019

Şeyma EDİKLİ tarafından hazırlanan “Süt dişi başlangıç mine lezyonlarında P11-4 peptidin etkinliğinin in vitro olarak değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Neşe AKAL

Pedodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

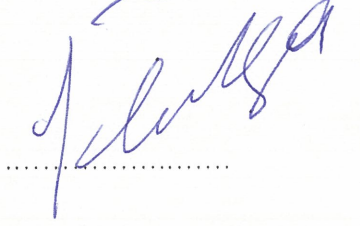
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Başkan : Prof. Dr. Firdevs TULGA ÖZ

Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

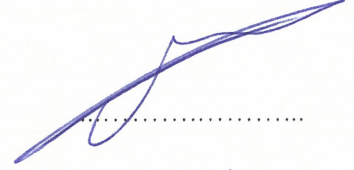
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye : Prof. Dr. Nurhan ÖZALP

Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

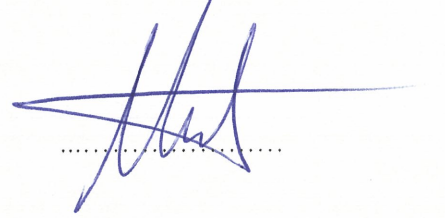
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye : Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ

Pedodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye : Doç. Dr. Çağdaş ÇINAR

Pedodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi: 02/07/2019

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Şeyma EDİKLİ

02/07/2019

SÜT DİŞİ BAŞLANGIÇ MİNE LEZYONLARINDA P11-4 PEPTİDİN ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Şeyma EDİKLİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2019

ÖZET

Günümüzde diş çürüklerinin başlangıç safhasında teşhis edilerek sürecin geri döndürülmesine yönelik uygulamalar önem kazanmıştır. Başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde sıklıkla florid içeren ajanlar tercih edilmektedir. Son yıllarda gelişen teknoloji ve artan biyouyumlu materyal arayışı ile birlikte başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu için mine matriks proteinlerini taklit eden kendiliğinden birleşen peptid P11-4 ile yeni bir biyomimetik yaklaşım gündeme gelmiştir. *In vitro* koşullarda yapılan bu tez çalışmasında kendiliğinden birleşen peptid P11-4'ün süt dişi başlangıç mine lezyonlarındaki remineralizasyon etkinliğinin, florid vernik ve ikisinin kombine uygulanması ile karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 40 adet süt ikinci molar diş bukkal yüzeyleri açıkta kalacak şekilde akrilik bloklara gömülmüştür. Her bir yüzeyde 3x3 mm'lik pencereler açıkta kalacak şekilde kalan diş yüzeyleri aside dirençli tırnak cilası ile kaplanmıştır. Bu pencerenin sol 3x1'lik alanı hiçbir işlem uygulanmadan kontrol grubu olarak tırnak cilası ile kapatılmıştır. Kalan yüzeylerde başlangıç mine lezyonları oluşturulmuştur. Lezyonların yarısına remineralizasyon ajanları uygulanmış ve diğer yarısı lezyonun ilk halini değerlendirmek üzere yine tırnak cilası ile kapatılmıştır. Dişler rastgele her bir grupta 10 diş olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. 1. gruba P11-4 (Curodont Repair, Credentis AG, Windisch, Switzerland), 2. gruba florid vernik (Clinpro White Varnish, 3M, United States), 3. gruba P11-4 ve ardından florid vernik ve 4. gruba P11-4 uygulamasından 24 saat sonra florid vernik uygulanmıştır. Örnekler yapay tükürük içerisinde saklanarak 1. ve 30. günlerde Mikro-BT cihazı ile mineral yoğunluğu analizleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, P11-4 ve P11-4 ile florid verniğin kombine uygulandığı gruplarda remineralizasyon alanı mineral yoğunluğu sağlam minenin yoğunluğundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca 30. gün değerlerinin tüm gruplarda 1. gün değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Remineralizasyon ve demineralizasyon değerleri arasındaki ortalama mineral yoğunluğu farkları karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, P11-4'ün tek başına uygulandığı gruptaki remineralizasyon etkinliği florid vernik ve P11-4 + 24 saat sonra florid vernik gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,0125$), P11-4 + florid vernik uygulaması grubuna göre ise sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. P11-4 peptidinin tek başına uygulandığı grup dışındaki diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte sayısal olarak en yüksek remineralizasyon etkinliği sırasıyla P11-4 + florid vernik uygulaması, P11-4 + 24 saat sonra florid vernik uygulaması ve florid vernik gruplarında gözlenmiştir. 30. gün ve 1. Gün ölçüm değerleri arasındaki ortalama mineral yoğunluğu farkları karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tüm sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda; kendiliğinden birleşen peptid P11-4'ün süt dişi başlangıç lezyonlarında florid verniğe alternatif bir remineralizasyon ajanı olarak kullanılabileceği, P11-4 ve floridin kombine uygulamasının tek başına florid uygulamasının etkinliğini arttırabileceği düşünülmüştür.

Bilim Kodu : 1047
Anahtar Kelimeler : Süt Dişi, Remineralizasyon, Kendiliğinden Birleşen Peptid P11-4
Sayfa Adedi : 124
Danışman : Prof. Dr. Neşe AKAL

AN IN-VITRO EVALUATION OF THE EFFECT OF P11-4 PEPTIDE ON INITIAL ENAMEL LESIONS OF DECIDUOUS TEETH

(Ph.D. Thesis)

Şeyma EDİKLİ

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2019

ABSTRACT

Practices intended for the diagnosis of caries at their early stage and reversal of the process, have gained importance today. Fluoride-containing agents are commonly preferred in the treatment of initial enamel lesions. With the advancing technology and increasing amount of search for bio-compatible materials, a new biomimetic approach involving the self-assembling peptide P11-4 mimicking the enamel matrix proteins has come to the forefront for the re-mineralization of early enamel lesions. This thesis paper aims to perform a comparative analysis under in-vitro conditions to study the efficacy of self-assembling peptide P11-4 in re-mineralization in initial enamel lesions of the deciduous teeth with respect to fluoride varnish application and combined application of the two. In this study, 40 deciduous second molar teeth were immersed in acryl dye with exposed buccal surfaces. 3x3 mm frames were left exposed on each surface and the remaining teeth surfaces were coated with acid-resistant nail polish. Left 3x1 area of this frame was coated with nail enamel as the control group without any processing. Initial enamel lesions were formed on the remaining surfaces. Remineralization agents were applied to half of the lesions and the other half were coated with nail polish to assess the initial condition of the lesion. Teeth were randomly assigned to 4 groups with 10 teeth in each. Group 1 was subjected to P11-4 (Curodont Repair, Credentis, Windisch, Switzerland), Group 2 was subjected to fluoride varnish (Clinpro White Varnish, 3M, United States), Group 3 was subjected to P11-1 followed by fluoride varnish and Group 4 was subjected to P11-4 followed by fluoride varnish 24 hours later. The samples were preserved in artificial saliva and their mineral densities were measured on the 1st and 30th days using Micro-CT device. According to the findings of the study, remineralization area mineral density in groups that were subjected to P11-4 and combined application of P11-4 and fluoride varnish was statistically higher than the healthy enamel group. In all groups, values obtained on the 30th day were significantly higher than the values obtained on the 1st day ($p<0.05$). When average mineral density differences between remineralization and demineralization values evaluated comparatively, efficacy of remineralization found to be statistically significantly higher in sole P11-4 application group than fluoride varnish and P11-4+24 hours later fluoride varnish application groups ($p<0.0125$) whereas it found to be numerically higher than P11-4+fluoride varnish application group. Apart from the sole P11-4 application group, even though there were no statistically significant difference, numerically highest efficacy of remineralization have been assessed in P11-4 + fluoride application, P11-4 +24 hours later fluoride application and sole fluoride application groups respectively. Comparative evaluation of the mean mineral density differences between the measurement values of the 30th and 1st days revealed that, there was no statistically significant differences among the groups. All these findings suggested that, self-assembling peptide P11-4 could be used as a re-mineralization agent alternative to fluoride varnish in initial enamel lesions of the deciduous teeth and that, combined application of P11-4 and fluoride could increase the efficacy of exclusive fluoride application.

Science Code : 1047
Key Words : Deciduous Teeth, Remineralization, Self-Assembling Peptide P11-4
Page Number : 124
Advisor : Prof. Dr. Neşe AKAL

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve düşünceleri ile beni aydınlatan, bu süreçte gerek akademik olarak gerek sosyal olarak her zaman beni destekleyen, benden sabrını, anlayışını ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, yollarımızın kesişmesini hayatın bana hediyesi olarak gördüğüm, kendimi öğrencisi olduğum için aşırı şanslı hissettiğim çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Neşe Akal' a,

Hem teorik hem pratik olarak bana çok şey öğreten, ne zaman çözümsüz kalsam bana çözümleriyle ılık tutan, hocam olduğu kadar da abim olan çok değerli hocam Prof. Dr. Mesut Enes Odabaş' a, fikirleri ve bilgisiyle bana çok şey öğreten, öğrencileri için elinden gelen her şeyi yapan, benden güler yüzünü hiç esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Haluk Bodur'a, doktora eğitimim boyunca bilgilerini benimle paylaşan, yardımlarıyla her zaman yanımda olan bölüm başkanımız Prof. Dr. Alev Alaçam başta olmak üzere, Prof. Dr. Nurhan Öztaş Kırmızı, Prof. Dr. Ayşegül Ölmez, Doç. Dr. Çağdaş Çınar, Doç. Dr. Didem Atabek ve Doç. Dr. Mehmet Bani' ye, tez çalışmamın hazırlanma sürecinde büyük desteği ve emeği olan Doç. Dr. Aysel Berkkan' a,

Dokunuşlarıyla hayatımı değiştiren, her zaman sevgisiyle desteğiyle beni kucaklayan canım dostum Hilal Merve Görcek' e, iyi günümde kötü günümde hep yanımda olan Erdem Palaz, Gözde Pektaş, Nesli Güngördü, Pınar Önal, Arzu Şükran İncioğlu, Tuğçe Talay, Nihan Cevlek ve Esra Karaalioğlu' na, pek çok anı paylaştığım, bu yolu beraber yürümekten mutluluk duyduğum Sultan Bedir, Aycan Dal, Kiyun Yun, Yasemin Akdemir Akın, Emre Bakır, Selen Esin Yoldaş, İdil Kızılrımk, Ayşe Hanım Karademir ve Didem Sakaryalı' ya, hayatımın köşe taşları olan, ne kadar uzakta olurlarsa olsunlar hep yanı başımda hissettiğim, her koşulda beni destekleyen ve seven canım arkadaşlarım Nazlı Demirer, İlker Karakaşoğlu ve Mustafa Kangül'e

Tanıştığım andan itibaren hayatımı güzellik ile sevgi ile dolduran, her zaman beni destekleyen, karamsar zamanlarımın yerini umutla dolduran, hayattaki şansım Sefer Mahmutoğlu' na, varlıklarına her gün şükrettiğim, beni bu günlere getiren, sevgi, güven ve destekleriyle kendimi aşırı güçlü hissetmemi sağlayan, her zaman yanımda olmalarını dilediğim kardeşim Emre Edikli, annem Nermin Edikli ve babam Hasan Edikli' ye

Sonsuz teşekkürlerimle..

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 03/2019-02 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mine Dokusu Yapısı ve Özellikleri.....	3
2.2. Diş Çürüğü.....	5
2.3. Kritik pH.....	8
2.4. Demineralizasyon.....	10
2.5. Remineralizasyon.....	11
2.6. Başlangıç Mine Lezyonu	13
2.6.1. Başlangıç mine lezyonunun makroskopik özellikleri	14
2.6.2. Başlangıç mine lezyonunun mikroskopik özellikleri	14
2.7. Başlangıç Mine Lezyonunun Teşhis Yöntemleri.....	15
2.7.1. Görsel muayene.....	18
2.7.2. Sond ile muayene	19
2.7.3. Radyografik değerlendirme	19
2.7.4. Lazer floresans	20

2.7.5. Kantitatif ışık uyarımlı floresans.....	22
	Sayfa
2.7.6. Elektronik çürük monitörü.....	22
2.7.7. Fiber optik transiluminasyon - Dijital fiber optik transiluminasyon - Yakın kızılötesi dijital görüntüleme transiluminasyon	23
2.7.8. Canary sistem.....	24
2.7.9. Ultrasonografi	25
2.7.10. Çürük tespit boyaları	26
2.8. Başlangıç Mine Lezyonlarının Tedavisi.....	26
2.8.1. Ağız hijyenini geliştirme programları	26
2.8.2. Diyetin düzenlenmesi	27
2.8.3. Ksilitol	29
2.8.4. Fluorid uygulamaları	31
2.8.5. Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) uygulamaları.....	35
2.8.6. Trikalsiyum fosfat	37
2.8.7. Dikalsiyum fosfat dihidrat	38
2.8.8. Kalsiyum karbonat	38
2.8.9. Biyoaktif cam.....	39
2.8.10. Kitosan.....	40
2.8.11. Mine matriks proteini içeren remineralizasyon ajanları	41
2.8.12. Nanohidroksiapatitler	42
2.8.13. Kendiliğinden birleşen peptit uygulamaları.....	44
2.8.14. Propolis	48
2.8.15. Galla chinensis	49
2.8.16. Lazer uygulamaları.....	50
2.8.17. Ozon uygulamaları	51
2.8.18. Rezin infiltrasyon tekniği	52
2.8.19. Pit ve fissür örtücüler.....	54

	Sayfa
2.9. İn Vitro Remineralizasyon Çalışmalarında Sık Kullanılan Analiz Yöntemleri .	56
2.9.1. Optik koherens tomografi	56
2.9.2. Taramalı elektron mikroskobu	56
2.9.3. Yüzey mikrosertliği	56
2.9.4. Mikrobilgisayarlı tomografi.....	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. Etik Kurul Onayı.....	59
3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Diş Sayıları ve Grupların Belirlenmesi	59
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	60
3.4. Başlangıç Mine Lezyonu Oluşturulması	61
3.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	63
3.6. Çalışmada Kullanılan Remineralizasyon Materyalleri	64
3.6.1. Grup 1: Kendiliğinden birleşen peptid P11-4 uygulaması	65
3.6.2. Grup 2: %5 NaF vernik uygulaması.....	66
3.6.3. Grup 3: Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 uygulaması - %5 NaF vern timer uygulaması	66
3.6.4. Grup 4: Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 uygulaması – 24 saat sonra %5 NaF vern timer uygulaması	67
3.6.5. Saklama koşulları	67
3.7. Örneklerin Mikro-BT ile Değerlendirilmesi.....	68
3.8. Mikro-BT’ nin Hidroksiapatit (HAP) Fantomlar Kullanılarak Kalibre Edilmesi	68
3.9. Örneklerin Taranması, Rekonstrüksiyonu ve İşlenmesi.....	69
3.10. Mikro-BT’ de Taranmış Örneklerin Mineral Yoğunluk Ölçümleri	70
3.11. İstatiksel Metod.....	72
4. BULGULAR.....	73
4.1. Grupların Kendi İçlerinde Alanlara Göre Sonuçlarının Karşılaştırılması	73

	Sayfa
4.1.1. Grup 1: P11-4 peptit uygulaması	73
4.1.2. Grup 2: Fluorid vernik uygulaması	74
4.1.3. Grup 3: P11-4 uygulaması ardından fluorid vernik uygulaması.....	75
4.1.4. Grup 4: P11-4 + 24 saat sonra fluorid vernik uygulaması.....	76
4.2. Gruplara Göre Alanlar Arası Farklılıkların Karşılaştırılması	77
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
KAYNAKLAR	97
EKLER	117
Ek-1. Etik Kurul Onayı	118
Ek-2. Hasta Onam Formu	122
ÖZGEÇMİŞ	123

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Çalışma grupları	59
Çizelge 3.2. DIAGNOdent Pen ile değerlendirme skorları	63
Çizelge 3.3. Çalışmamızda kullanılan remineralizasyon materyallerinin içeriği	65
Çizelge 4.1. Grup 1’deki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları	74
Çizelge 4.2. Grup 2’deki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları	75
Çizelge 4.3. Grup 3’teki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları	76
Çizelge 4.4. Grup 4’teki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları	77
Çizelge 4.5. 1. gün mineral yoğunluğu – kontrol alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi	78
Çizelge 4.6. 1. gün mineral yoğunluğu – demineralizasyon alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi	78
Çizelge 4.7. 30. gün mineral yoğunluğu değerleri – 1. gün mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi.....	79
Çizelge 4.8. 30. gün mineral yoğunluğu – kontrol alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi.....	79
Çizelge 4.9. 30. gün mineral yoğunluğu – demineralizasyon alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi	80

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Hidroksiapatitin kristal yapısı	4
Şekil 2.2. Mine prizmalarının anahtar deliği şeklindeki görüntüsü	5
Şekil 2.3. Stephan eğrisi	9
Şekil 2.4. Fluorid varlığında mine demineralizasyonu	11
Şekil 2.5. Fluorid varlığında mine remineralizasyonu	12
Şekil 2.6. Featherstone'nin çürük dengesi modeli	27
Şekil 4.1. Grup1'deki dişlerin Alanlara Göre Ortalama Dağılımı	74
Şekil 4.2. Grup2' deki dişlerin alanlara göre ortalama dağılımı.....	75
Şekil 4.3. Grup3' teki dişlerin alanlara göre ortalama dağılımı	76
Şekil 4.4. Grup 4' teki dişlerin alanlara göre ortalama dağılımı	77
Şekil 4.5. Grupların alan yoğunluklarının dağılımı	80

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Başlangıç mine lezyonunun polarize ışık mikroskopi görüntüsü.....	15
Resim 2.2. ICDAS II kodları	18
Resim 3.1. Çalışmada kullanılan diş örnekleri	60
Resim 3.2. Akrilik bloğa gömülmüş 3x3 mm pencere hazırlanmış örnek	61
Resim 3.3. Kimyasal solüsyonların yapımında kullanılan manyetik çalkayıcı	62
Resim 3.4. Kimyasal solüsyonların yapımında kullanılan hassas terazi.....	62
Resim 3.5. DIAGNOdent PEN ile demineralize alan ölçümü.....	63
Resim 3.6. Bukkal yüzeyde oluşturulan deney alanları	64
Resim 3.7. P11-4 peptit içerikli materyal.....	64
Resim 3.8. NaF vernik.....	64
Resim 3.9. %2' lik sodyum hipoklorit uygulaması.....	65
Resim 3.10. %35 fosforik asit uygulaması	65
Resim 3.11. P11-4 peptit uygulaması	66
Resim 3.12. Fluorid vernik uygulaması	66
Resim 3.13. Örneklerin solüsyonda bekletilme koşulları.....	67
Resim 3.14. Çalışmamızda kullanılan Mikro-BT cihazı	68
Resim 3.15. Çalışmamızda kullanılan hidroksiapatit fantomlar	68
Resim 3.16. Diş örneğinin Mikro-BT cihazı tablasına yerleştirilmesi.....	69
Resim 3.17. Diş örneklerinin taranması sonucu elde edilen iki boyutlu aksiyel projeksiyonları.....	70
Resim 3.18. Kullanılan CTan programının ekran görüntüsü.....	70
Resim 3.19. Örneklerle ait kesitlerin analizlerinin yapımı için hazırlanması.....	71
Resim 3.20. CTan programı kullanılarak diş örneğinin ROI' sinin seçilmesi	71
Resim 3.21. Örneklerin ekran görüntüsü.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
μm	Mikrometre
$^{\circ}\text{C}$	Celcius
$^{\circ}$	Derece
<	Küçüktür
>	Büyüktür
pH	Ortamdaki hidrojen iyonları
mm	Milimetre
nm	Nanometre
ppm	Milyonda bir birim
g	Gram
g/cm³	Gram/santimetreküp
l	Litre
mA	Miliamper
Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂	Kalsiyum hidroksiapatit
NaF	Sodyum florid
APF	Asidüle fosfat florid
KOH	Potasyum hidroksit
CaF₂	Kalsiyum florid
KCl	Potasyum klorür
NaCl	Sodym klorür
MgCl₂.6H₂O	Magnezyum klorür hekzahidrat
CaCl₂.2H₂O	Kalsiyum klorür dihidrat
KSCN	Potasyum tiyosiyanat

Simgeler	Açıklamalar
KH_2PO_4	Monopotasyum fosfat
H_3BO_3	Borik asit
Ca^{2+}	Kalsiyum iyonu
PO_4^{3-}	Fosfat iyonu
CaCO_3	Kalsiyum karbonat

Kısaltmalar	Açıklamalar
FDA	Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Örgütü)
HAP	Hidroksiapatit
FAP	Fluoroapatit
FHAP	Florhidroksiapatit
HCA	Hidroksikarbonapatit
DNA	Deoksi ribonükleik asit
CTan	CT-Analyser/BT Analizörü
Mikro-BT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
GDF	Gümüş Diamin Fluorid
HBSS	Hanks Balanced Salt Solution (Hanks'ın Balanslı Tuz Solüsyonu)
CPP-ACP	Casein phosphopeptide-Amorphous calcium phosphate (Kazein fosfopeptit-Amorf kalsiyum fosfat)
CPP-ACFP	Casein phosphopeptide-Amorphous calcium fluoride phosphate (Kazein fosfopeptit-Amorf kalsiyum florid fosfat)
kvp	Kilovolt Doruğu
DCPD	Dicalcium phosphate dihydrate (Dikalsiyum fosfat dihidrat)
FOTİ	Fiber Optik Transillumination
DİFOTİ	Digital Fiber Optik Transillumination

Kısaltmalar	Açıklamalar
NIDIT	Near-infrared Light Transillumination (Yakın Kızılötesi Dijital Görüntüleme Transilüminasyon)
NRecon	NReconstruction
QLF	Quntitative light-induced fluorescence (Kanttatif ışıık-uyarımlı floresans)
SEM	Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)
TCP	Tricalcium phosphate (Trialsiyum fosfat)
ICDAS	International Caries Detection and Association System
ROI	Region of Interest
ECM	Elektronik Çürük Monitörü
OCT	Optical Coherence Tomography (Optik koherens tomografi)
BMD	Bone Mineral Density (Kemik mineral yoğunluğu)
Sd	Standard deviation (Standart sapma)

1. GİRİŞ

Günümüzde konservatif diş hekimliği, diş çürüklerinin tedavi edilmesinden çok koruyucu tedavilere ve erken safhalarda teşhis edilerek bu sürecin geri döndürülmesine odaklanmıştır (Guerrieri, Gaucher, Bonte ve Lasfargues, 2012).

Bu koruyucu uygulamaların amacı, demineralizasyonu oluşmadan engellemek veya demineralize olan alanları kavite oluşmadan remineralize ederek diş sert dokularını eski sağlığına kavuşturmadır. Diş hekimliği uygulamalarında sağlıklı diş dokularının mümkün olduğunca korunmasını amaçlayan minimal invaziv yaklaşımlar da son yıllarda büyük önem kazanmıştır (Uysal ve Tulga-Öz, 2018).

Ayrıca çürük riskinin azaltılması ve diş yapısının doğal halinde korunması modern diş hekimliğinde yine en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Birçok ülkede diş çürüğü prevalansı azalmış olsa da koruyucu uygulamaların ve minimal invaziv yaklaşımın yeterince uygulanmadığı ülkelerde diş çürüğü hala önemli bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Minimal invaziv yaklaşım açısından başlangıç çürük lezyonlarının tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir. Çürüğün erken dönemde tedavi edilmesi kolay, ekonomik, hasta tarafından kolay kabul edilebilen ve kısa zaman alan müdahalelere olanak sağlar. Çürüğün erken tedavisinde ve çürükten korunmada en çok tercih edilen yöntem floridler olmakla birlikte birçok yöntem uygulanmaktadır. Ancak günümüzde remineralizasyon ajanlarına ve yöntemlerine alternatif arayışı devam etmektedir (Pamir, 2014; Bostancı, Korkut ve Ünlü, 2017). Son yıllarda, tükürüğün doğal remineralizasyon kabiliyetini kullanarak hidroksiapatit kristallerinin yenilenmesini hedefleyen bir biyomimetik yaklaşımdan söz edilmektedir. Yeni geliştirilen, üç boyutlu bir matriks oluşturması, bu matriksin yüksek hidroksiapatit afinitesi göstermesi ve mineral depozisyonu için iskele görevi görmesi gibi özellikleriyle öne çıkan kendiliğinden birleşen peptit P11-4 umut verici bir remineralizasyon ajanı olarak görülmektedir (Alkilzy ve diğerleri, 2018; Üstün ve Aktören, 2018).

Ancak literatürde bu konu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır, ayrıca P11-4' ün süt dişi minesini üzerine uygulandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenlerle sunulan çalışmada kendiliğinden birleşen P11-4 peptidin süt dişi başlangıç mine lezyonlarındaki remineralizasyon etkinliğinin, %5 NaF içeren vernik ve ikisinin kombine uygulaması ile mineral yoğunluğunda oluşan değişimin Mikro-BT ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

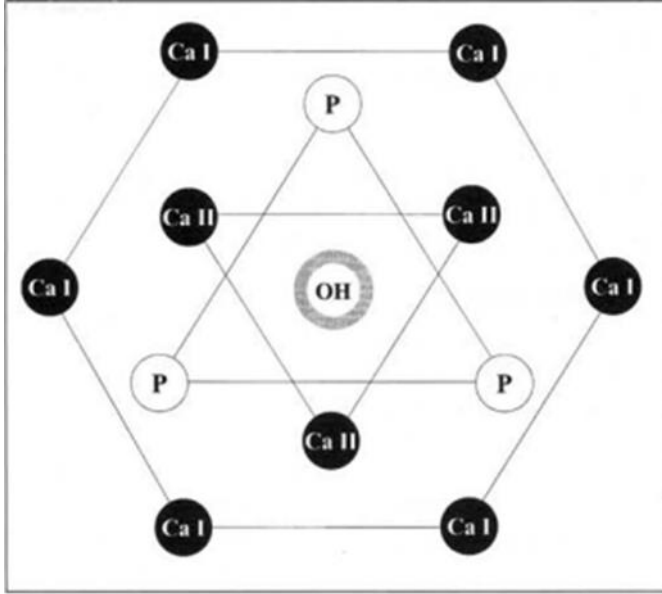
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mine Dokusu Yapısı ve Özellikleri

İç mine epitelindeki ameloblast hücrelerinin protein sentezi ve salgılaması sonucu oluşan mine, vücudun en sert dokusudur. Ameloblast hücreleri diş kronu tamamlandıktan sonra fonksiyonel yeteneklerini kaybederler, bu nedenle olgunlaşmış mine dokusu kendini tamir etme yeteneğine sahip değildir (Fincham, Moradian-Oldak ve Simmer, 1999). Mine vücudun en sert dokusu olmasına rağmen bazı bakteriler, florid, kalsiyum, fosfat gibi çeşitli iyonlar, küçük asit molekülleri ve sıvılar için geçirgendir. Mine prizmaları ve kristaller arasındaki mikroskobik aralıklar ve mine yapısında bulunan çatlaklar sızıntıya izin verir (Rozzi, 1998).

Mine yaklaşık olarak kalıcı dişlerde 1-2 mm, süt dişlerde ise 0.5-1 mm kalınlığındadır. Minenin dış yüzeyi morfolojik analizlerde prizmatik tabaka şeklinde görülür. Prizmatik tabakanın genişliği süt dişlerinde daimi dişlere göre sıklıkla daha büyüktür (Sabel, 2012). İnsan dişi minesinin kimyasal yapısı ağırlıkça %95 oranında inorganik yapıdan oluşurken hacimsel olarak %87,1 inorganik yapı, %1,4 organik yapı ve %11,5 sudan oluşmaktadır. (Simmer ve Hu, 2001; Elhennawy ve diğerleri, 2017).

Minenin inorganik içeriği hegzagonal apatit yapıdadır. Kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşur ve $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde formüle edilir. Bu kristal yapıda karbonat, florid, sodyum ve magnezyum gibi iyonlar sıklıkla bulunur. Kristal yapı kristallerin uzun eksenleri boyunca c eksenine yönünde uzanan merkezi hidroksil kolon etrafındaki iyonların düzenlenmesiyle oluşur. Diyagramın düzleminde, hidroksil iyonunu bir kalsiyum iyonu üçgeni (kalsiyum II) içine alır. Bu üçgen de döndürülmüş bir fosfat iyonları üçgeniyle çevrelenmiştir. Bu üçgenler, sırayla kalsiyum iyonları altıgeni (kalsiyum I) ile çevrilidir. Kristal yapının tamamı, her biri kendi komşularına göre 60 ° döndürülmüş bir üst üste istiflenmiş bir dizi altıgen plaka olarak düşünülebilir (Şekil 2.1) (Robinson ve diğerleri, 2000).



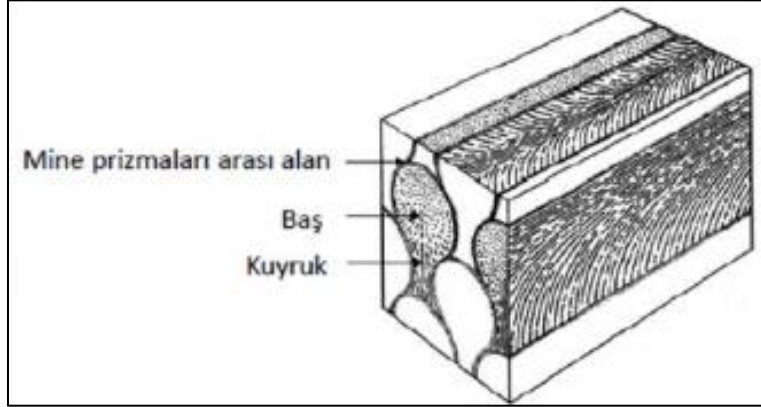
Şekil 2.1. Hidroksiapatitin kristal yapısı (Robinson ve diğerleri, 2000)

İnsan minesindeki hidroksiapatit kesin bir bileşik değildir, çünkü biyolojik mineralizasyon mine oluşumu sırasında çevrede bulunan elementlerden etkilenir (Sabel, 2012). Mine kristallerinin formasyonu sırasında öncelikle karbonat apatiti oluşur. Bu nedenle olgun bir minede, kristallerin çekirdek kısmı, periferel bölgelerine oranla da fazla karbonat içerir. Asitler karşısında direnci en az olan apatit yapısının ‘karbonat apatiti’ olduğu bilinmektedir. Asit atakları sırasında hidroksiapatit kristallerinin çekirdek kısmında başlayan demineralizasyon perifere doğru ilerler (Robinson ve diğerleri, 2000).

Amelogenesis sırasında sistemik florid mevcutsa ve / veya olgunlaşmamış minenin ağız boşluğuna sürmesinin ardından topikal florid uygulamasıyla tüm hidroksil grupları florid ile yer değiştirerek fluoroapatit (FAP), $[Ca_{10}(PO_4)_6F_2]$ oluşturabilir. Bununla birlikte, hidroksil gruplarının florid ile kısmi yer değiştirmesi ile florhidroksiapatit (FHAP), $[Ca_{10}(PO_4)_6(FOH)_2]$ de oluşabilir (Hicks, Garcia-Godoy ve Flaitz, 2004a).

Diş minesini; birbirine kenetlenmiş, çapraz kesitlerde yuvarlak bir gövde kısmı ile bir kuyruk kısmından oluşan mine prizmalarından meydana gelir. Genelde her bir prizmanın gövde kısmı okluzal ve insizalde konumlanırken; kuyruk kısmı servikal yönde uzanır. Mine prizmalarına dayanıklılık ve yapısal bir kimlik sağlayan bileşenler ise apatit kristalleridir. Hidroksiapatit kristallerinin çapları ortalama 50 nm olup, uzunluğu genelde 100nm’den fazladır. Her bir kristal, organik matriks ya da prizma kını ile çevrilidir. Prizmaların enine

kesit profili dairesel ya da anahtar deliği şeklinde değişkenlik gösterebilir (Şekil 2.2) (Roberson, Heymann ve Swift, 2002: 476-483).



Şekil 2.2. Mine prizmalarının anahtar deliği şeklindeki görüntüsü (Mete, 2014)

Mine prizmaları arasında, ‘por’ adı verilen mineye geçirgenlik özelliği kazandıran aynı zamanda da yoğunluk ve sertlik özelliklerini etkileyen boşluklar bulunmaktadır. Bu nedenle mine mikroporöz bir yapı olarak düşünülebilir. Karyojenik ataklar nedeniyle hidrosiapatit kristali çözünmeye başladığında kristalin boyutları küçülür, mikroporların boyutları artar. Bu da dokunun porözitesinin artmasına neden olur (Rozzi, 1998).

Mine boyunca kristallerin / prizmaların yoğunluğu dolayısıyla mineral yoğunluğu aynı değildir. Genel olarak mineral yoğunluğu, doku yüzeyinden dentin içine doğru azalırken, porözite, sıvı ve organik madde bu yönde artar. Bununla birlikte, belirli yerlerde, porözite, protein ve kristal dağılımı oldukça karmaşık olabilir. Örneğin, fissür bölgelerinde mine çok karmaşık bir prizmatik yapıya sahiptir. Oldukça düşük mineral içeriği ve yüksek protein içeriği, daha fazla poröziteye işaret eder (Robinson ve diğerleri, 2000).

2.2. Diş Çürüğü

Diş çürüğü; asidojenik bakterilerin diyetteki karbonhidratları fermente ederek oluşturdukları asitlerin, kalsifiye diş sert dokularını çözmesi ile sonuçlanan, enfeksiyöz, mikrobiyolojik bir hastalıktır (Roberson ve diğerleri, 2002: 476-483).

Aynı zamanda çürük; tükürük, diş yüzeyi morfolojisi, genel sağlık, beslenme ve hormonal durum gibi iç savunma faktörleri ve diyet, mikrobiyal flora, ağız hijyeni ve florid

mevcudiyeti gibi çok sayıda dış faktörden etkilenen karmaşık bir fenomendir (Lenander-Lumikari ve Loimaranta, 2000).

Çürük süreci biyofilm veya diş plağında başlar. Dental dokular mine, dentin ve sement, mikrobiyal hücrelerin bağlandığı bir biyofilm ile kaplanır (Kidd ve Fejerskov, 2004). Pelikıl, temiz bir diş yüzeyi tükürüğe maruz kaldığında hızla oluşur. Pelikılın temeli kurulduktan sonra tükürük kaynaklı bakteriler tarafından pasif kolonizasyonu oluşur. Bakteriler ilk olarak elektrostatik, hidrofobik iyonlar ve vander vals kuvvetleri ile pelikıla sıkıca tutunurlar. Geri dönüşümsüz adezyon, mikroorganizmaların yüzeylerindeki adezyon faktörleri ve pelikıl yüzeyindeki reseptörler yoluyla gerçekleşir. Koagregasyon veya adhezyon, çeşitli mikroorganizmalar arasında ve hali hazırda yapışık bakteriler arasında meydana gelir, bu da plak mikroflorasının çeşitliliğinin artmasına izin verir. Bu, geç kolonize olmuş bakterilerin zaten eklenmiş erken kolonize bakterilerle bağlanması ile sonuçlanır. Bakteriler daha sonra birleşip bir biyofilm üretmek için büyümeye devam eder (Hicks, Garcia-Godoy ve Flaitz, 2003).

Biyofilmdeki bakteriler her zaman metabolik olarak aktiftir, bu da pH'ta dalgalanmalara neden olur. Bu dalgalanmalar, pH düştüğü zaman dişte mineral kaybına ya da pH yükselirken mineral artışına neden olabilir. Demineralizasyon ve remineralizasyon dalgalanmalarının kümülatif sonucu, net mineral kaybı olabilir, bu durum diş sert dokularının çözünmesine ve çürük lezyonu oluşumuna yol açar (Kidd ve Fejerskov, 2004). Güncel plak hipotezinde tam olarak üstünde durulan, çürüğün yalnızca bulaşan bakterileri doğrudan inhibe etmekle kalmayıp, aynı zamanda mikrobiyotadaki zararlı kaymalara neden olan faktörlere müdahale ederek (yani şeker alımının önlenmesi, sıklığının azaltılması ya da oral bakteriler tarafından aside metabolize edilemeyen alternatif tatlandırıcılar içeren atıştırmalıkların kullanılması gibi çevresel faktörlere müdahale ederek) kontrol edilebildiği kavramıdır (Takahashi ve Nyvad, 2008).

Çürük aktivitesinin ve çürük riskinin bir ölçüsü de tükürük içindeki karyojenik bakteri konsantrasyonudur. İnsanlarda *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) ve *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*) ve *Lactobacilluslar* diş çürüğü gelişimi ile en sık ilişkilendirilen mikroorganizmalar olmasına rağmen, bir çok mikroorganizma diş yapısının demineralizasyonunu indükleyerek, klinik olarak saptanabilir seviyelerde çürüklere yol açan organik asitler üretir (Hicks ve diğerleri, 2003).

Karyojenik bakteriler fermente edilebilir karbonhidratların organik aside dönüşümü; hücre dışı ve hücre içi polisakaritlerin üretimi; olumsuz koşullar ve stres altında karbonhidrat metabolizmasının sürdürülmesi gibi çeşitli özelliklere sahiptirler. Çürüğün erken safhasıyla ilişkilendirilen mikroorganizmalar *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus* iken çürüğün ilerlemesiyle ilişkili mikroorganizmalar *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei*'dir. Bu karyojenik bakteriler ayrıca asidik ortamı tercih eder. Kavite oluşmadan plak üzerinde yer alan demineralizasyon bölgeleri *S.mutans*'lar (toplam streptokok sayısının % 11 ila 18'i) tarafından yoğun şekilde kolonize edilir. Tipik olarak, böyle ağır kolonizasyon, beyaz nokta lezyonunun klinik tespitinden 12 ila 18 ay önce meydana gelir. Remineralizasyona uğrayan beyaz nokta lezyonlarında, mutans streptokoklar önemli ölçüde (toplam streptokok sayısının % 2 ila 5'i) azalır (Hicks ve diğerleri, 2003; AAPD, 2014-2015b).

Tükürük içindeki kalsiyum, fosfat ve floridin varlığı, maruz kalan diş yüzeylerinin karyojenik bir saldırıya karşı direncini artırır, bu nedenle demineralizasyon olasılığını azaltır ve organize mineral bileşenlerin daha önce demineralize olmuş mine ve kök yüzeylerine yeniden çökmesini kolaylaştırır (Sreebny, 2000).

Genel olarak diş plağının tamponlama kapasitesi tükürükten 10 kat daha fazladır ve plak daha fazla florid, fosfat ve kalsiyum konsantrasyonuna (yaklaşık 3-4 kat) sahiptir (Lendenmann, Grogan ve Oppenheim, 2000).

Çürük etyolojisindeki temel diyet değişkeni şeker tüketiminin sıklığıdır. Şeker metabolize olduktan sonra, asidin nötrale olması veya tükürükten uzaklaşması 20-40 dakika içinde olmaktadır (Douglass, Douglass ve Silk, 2004). Sofra şekerleri (özellikle sükroz ancak fruktoz ve glikoz da dahil) ve diğer fermante edilebilen karbonhidratlar çürük gelişiminde önemli bir karyojenik etkiye sahiptir. Sükroz, bakteriler tarafından metabolize edildiğinde, sonradan bakterilerin diş yüzeyine sıkıca tutunmasını sağlayan ve aynı zamanda plağın difüzyon özelliklerini engelleyen dekstran açığa çıkaran tek şeker türüdür (Titanoff ve Palmer, 2000).

Bütün bu etkenlerin yanında literatürde mine oluşumu ve gelişimi sırasında rol alan bazı gen varyantlarının çürük prevelansı ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Amelogenin,

ameloblastin, tuftelin 1 ve enamelinin bu konuda en çok araştırılan genler olduğu bildirilmektedir (Çehreli, 2015).

2.3. Kritik pH

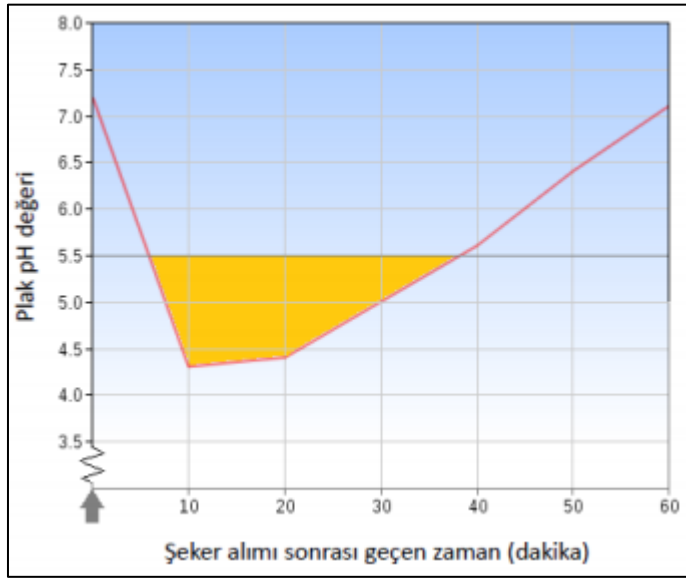
Kritik pH, bir çözeltinin, belirli bir minerale ilgili olarak doymuş olduğu pH'dir. Solüsyonun pH' sı kritik pH'nın üstünde ise, solüsyon minerale göre daha fazla doyurulur ve daha fazla mineral çökelme eğilimi gösterir. Tersine, çözeltinin pH' sı kritik pH' dan daha düşükse, çözelti doymamış olur ve çözelti doygün hale gelinceye kadar mineral çözünme eğiliminde olur. Kritik pH kavramından, yalnızca mine ile olduğu gibi belirli bir minerale temas halinde olan çözeltilerde bahsedilebilir. Örneğin tükürük ve plak sıvısı diş minesine göre daha fazla Ca^{2+} ve PO_4 ' e doymuşlardır, çünkü pH kritik pH' dan daha yüksektir, bu nedenle dişler tükürükte veya plak altında çözülmez. Kritik pH' nın, çözeltideki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarına bağlı olarak değeri geniş bir aralıkta değişir. Diş minesinin başlıca hidroksiapatit, $[\text{Ca}_{10} (\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2]$ ' den oluştuğu, fakat ayrıca karbonat ve florid gibi iyonlar içerdiği bilinmektedir. Karbonat ve florid gibi iyonların oranları kişiden kişiye ve aslında diştten dişe göre değiştiğinden ve bu durum mine çözünürlüğünü etkileyebildiği için, minenin maruz kaldığı çözeltilerden bağımsız olarak diş minesinin kritik pH değeri kabul edildiği gibi 5.5 gibi sabit bir değerdir demek doğru olmayacaktır. Aslında, kritik pH değeri, çözeltideki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarına bağlı olarak geniş bir aralıkta değişir (Dawes, 2003).

Diş, tükürük veya plak sıvısında pH kritik pH'dan daha düşük bir seviyeye düşürülürse çözünür. Düşük tükürük kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarına sahip kişilerde, kritik pH 6,5 olabilir, oysa yüksek tükürük kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları olanlarda pH 5.5 olabilir. Diş plağının sıvı fazı, çok daha yüksek kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları içerir. Kritik pH değeri 5.1 kadar düşük olabilir. Dolayısıyla, kritik pH sabit değildir, çünkü plak sıvısındaki kalsiyum ve fosfat seviyeleri bireyler arasında değişmektedir. Bir çözelti içinde ne kadar kalsiyum ve fosfat varsa, kritik pH' sı o kadar düşüktür (Dawes, 2003).

Minenin çözünmesinde plak pH' sı tükürük pH' sından daha önemlidir. Plak pH' sı düştüğünde mineden mineral çözünmesi beklenir ancak plak pH' sındaki her düşüşün minede her zaman çözünmeye neden olmadığı bilinmektedir. Minede mineral çözünmesi

oluşabilmesi için plakta bulunan asitlerin mineye diffüze olacak kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşması beklenir (Fosdick ve Starke, 1939).

Plak pH'sında ağzın sükröz solüsyonu ile çalkalanması sonucu oluşan değişiklikler ilk kez Stephan isimli araştırmacı tarafından tanımlanmış ve 'Stephan Eğrisi' ile gösterilmiştir (Şekil 2.3). Dinlenme anında (gıda alınmadığında), plak pH' ısı nötral değere (pH=7.0) yakındır. Karbonhidratların karyojenik mikroorganizmalar tarafından fermentasyonu sırasında ise hızla düşer. Düşen pH değerinin tekrar nötral değerine dönmesi ise yaklaşık 30-60 dk zaman alabilmektedir (Stephan,1940).



Şekil 2.3. Stephan eğrisi (Mete, 2014)

Tükürük, konak için ana savunma sistemini oluşturarak çürük gelişimi için koruyucu rol oynar. Tükürük, karbonik asit- bikarbonat ve fosfat- protein sistem yolunu aktifleyerek plak asitlerini tamponlar. Aynı zamanda diş yüzeyinde kolonize olan bakterilere seçici geçirgenlik yaparak, lizozim, laktoferrin, peroksidaz enzimler gibi antimikrobiyal sistemleri aktifleyerek antimikrobiyal aktivitelere aracı olur. Tükürüğün tamponlanma kapasitesi ve antimikrobiyal özellikleri tükürük akış hızıyla bağlantılıdır (Vadiakas, 2008).

Tükürükteki birincil tampon bikarbonattır. Arginin proteininin üre ve amonyağa yıkımı da pH' ının korunmasına katkıda bulunur. Ek olarak, hem fosfatlar hem de karbonik anhidraz enzimi asidojenik saldırıları modüle eder. Tamponlama kapasitesinin, ayrıca östrojen ve / veya progesteron alındığında da geliştirildiği gösterilmiştir. Tükürüğün dinlenme pH' ısı, bireyin çürük riskinin bir belirtecidir ve ayrıca tükürük tamponlama kapasitesinin bir

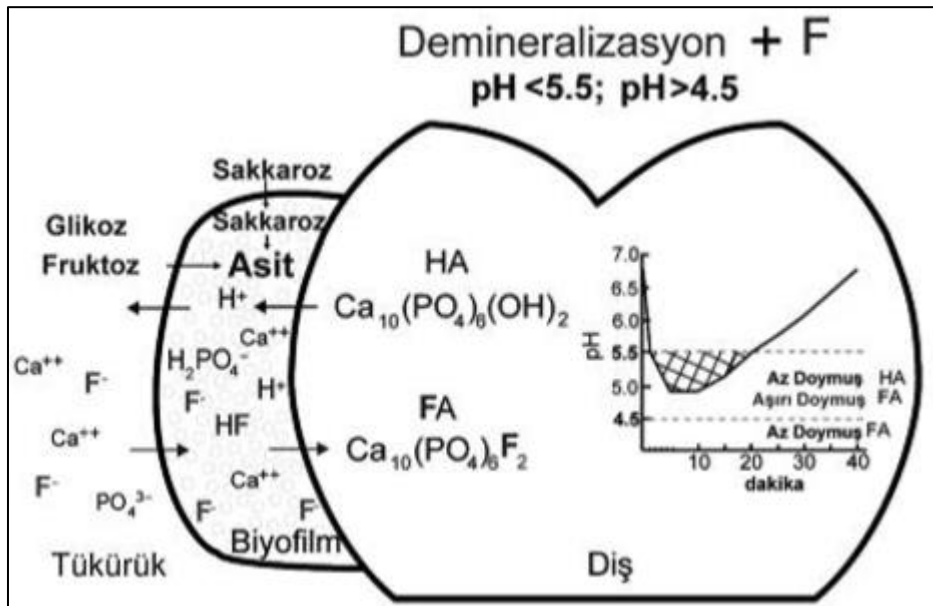
göstergesidir. Dinlenme tükürüğü pH' sı yaklaşık 7.0 olan bireyler, düşük çürük aktivitesine sahip olma eğilimindedir; pH değeri 5.5 olanlarda çok fazla çürük riski bulunur. PH değerleri 5.5 ile 7.0 arasında olanlar, daha az şiddetli çürük aktivitesine sahiptir. Kısaca dinlenme tükürük pH' sının düşük olması çürük riski açısından bir belirteçtir (Lenander-Lumikari ve Loimaranta, 2000; Sreebny, 2000).

Düşük bir pH' ya tekrar tekrar ve uzun süreli maruz kalmayla, tükürük ve plak tamponlama kapasitesi, kalsiyum ve fosfat iyonu doygunluğu tehlikeye girerek diş yapısının nihai demineralizasyonuna yol açacaktır. Çürük gelişimine en yakın bireyler tipik olarak yüksek *S.mutans* ve *lactobasil* seviyesi, düşük tükürük tamponlama kapasitesi, plak ve tükürükte düşük kalsiyum ve fosfat iyonu doygunluğu, plak ve tükürükte düşük florid seviyesi, sık karbonhidrat maruziyeti ve yüksek sakkaroz diyetine sahiptir. Bu bireylerde çürüğün kontrolünün en etkili yolu, demineralize minenin remineralizasyonunu arttırmak için topikal fuorid ajanlarının eklenmesi ile mekanik araçlar (diş fırçası ve diş ipi) kullanılarak diş plağının kaldırılması ve karyojenik bakteriyel büyümeyi sınırlamak için antimikrobiyallerin kullanımının (klorheksidin) arttırılmasıdır (Hicks ve diğerleri, 2003). Ayrıca, çürüğün bir kişiden diğerine bulaşabilen bulaşıcı bir hastalık olduğu da anlaşılmalıdır. Bu, bebekler için *S. mutans* bulaşmasında en önemli rezervuar anneleri veya ilk bakıcıları olması ile açıklanabilir. Raporlarda %24' ten %100' e değişen oranlarda yeni doğanlardaki *S. mutans* genotipinin annelerindeki mevcut bulunan *S. mutans* genotipi ile benzerlik olduğu gösterilmiştir (Özer ve Şen Tunç, 2009; AAPD, 2014-2015a).

2.4. Demineralizasyon

Diş çürüğü gün boyunca tekrarlanan demineralizasyon ve remineralizasyon döngülerini içeren dinamik bir hastalık sürecidir (Pitts ve diğerleri, 2017). Ağız hijyeninin yeterince sağlanmadığı, rafine karbonhidratlar açısından yüksek bir diyet ve sık sık karbonhidrat alındığında, demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki dinamik denge, demineralizasyon lehine doğru kayacaktır (Hicks ve diğerleri, 2004a). Demineralizasyonun ortaya çıkabilmesi için karyojenik mikroorganizmaların diş yüzeyi üzerinde biyofilm oluşturmak üzere organize olmaları zorunludur, ancak tek başına yeterli değildir. Demineralizasyon için mutlaka şekerlerin biyofilme nüfuz etmeleri ve bakteriyel metabolizmanın sonucu olarak organik asitlere dönüştürülmeleri gerekir. Oluşan bu asidik ortam nedeniyle kritik pH'ın altına düştüğünde, biyofilm sıvısı hidroksiapatit

bakımından doygunluğunu kaybetmeye başlar ve sonuçta mineden hidroksiapatit çözünür, açığa çıkan kalsiyum ve fosfat iyonları da diştten biyofilme doğru hareketlenir. Florapatit hidroksiapatite göre daha az çözündüğünden, $\text{pH} < 5.5$ iken stabil olduğundan plak sıvısında doygundur (Şekil 2.4). Diş çürükleri tipik olarak mine yüzeyinde ve yüzey altında başlar. Her ne kadar dental biyofilm mikroorganizmaları tarafından çok çeşitli organik asitler üretilbilse de, laktik asit şeker metabolizmasının en önemli son üründür ve çürük oluşumunda rol oynayan ana asit olarak kabul edilir. Biyofilmin sıvı fazında asitler biriktikçe, pH düşer ve asit dişin yüzey tabakasını kısmen demineralize eder. Mineral kaybı, gözenekliliğin artmasına, mine kristalleri arasındaki boşlukların genişlemesine ve yüzeyin yumuşamasına neden olur; bu durum asitlerin dişin derinliklerine dağılmasını sağlar ve yüzeyin altında mineral kaybına neden olur. Reaksiyon ürünlerinin, esas olarak kalsiyum ve fosfatın, yüzey tabakanın ve yüzey altının çözünmesinden kaynaklanan birikmesi, doyma derecesini yükseltir ve yüzey tabakasını demineralizasyondan kısmen koruyabilir. Ek olarak, floridin varlığı, yüzey tabakasının demineralizasyonunu engelleyebilir (Pamir, 2014; Pitts ve diğerleri, 2017).

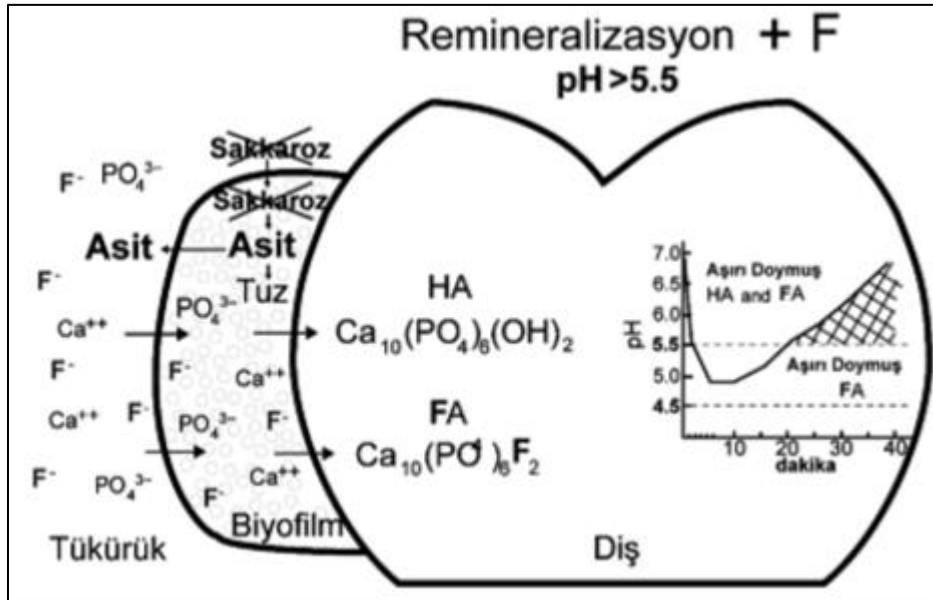


Şekil 2.4. Florid varlığında mine demineralizasyonu (Pamir, 2014)

2.5. Remineralizasyon

Şeker yutma ve tükürük ile seyreltme yoluyla ağızdan atıldıktan sonra, biyofilm asitleri tükürüğün tamponlama etkisiyle nötralize edilebilir. Biyofilm sıvısının pH'ı nötralize olur ve kalsiyum, fosfat ve florid iyonları ile yeterince doygun hale gelir, böylece

demineralizasyon durur ve mineralin yeniden çöktürülmesi (remineralizasyon) sağlanmış olur. Kaybedilmiş olan kalsiyum ve fosfatın bir kısmının mine tarafından geri alınması süreci remineralizasyon olarak tanımlanır (Şekil 2.5). Hastalık sürecinin dinamik doğası nedeniyle, çürüğün çok erken (subklinik) aşamaları, özellikle florid varlığında tersine çevrilebilir veya durdurulabilir. Yeterli mineral kaybolduğunda, lezyon klinik olarak beyaz bir nokta olarak görünür. Beyaz lezyon durdurulabilir veya neden olan faktörleri değiştirerek ya da önleyici önlemler olarak tersine çevrilebilir olduğundan çürük sürecinin klinik olarak önemli bir aşamasıdır. Bununla birlikte, onarım işlemi tipik olarak çoğunlukla yüzey tabaka ile sınırlıdır (Pamir, 2014; Pitts ve diğerleri, 2017).



Şekil 2.5. Florid varlığında mine remineralizasyonu (Pamir, 2014)

Remineralizasyon, lezyonun ilerlemesini durdurmayı veya ideal olarak tersine çevirmeyi amaçlamaktadır. Remineralizasyon tedavisinin bir parçası olarak, hastanın diyet ve ağız hijyeni davranışları (plak kontrolü) gözden geçirilmelidir (Pitts ve diğerleri, 2017). Mine lezyonlarının remineralizasyonu, kısmen demineralize olmuş apatit kristallerinin yüksek doygunluktaki ajanlara maruz kalması sonucunda orjinal boyutlarına dönebilme durumudur. Remineralizasyon süreci sırasında oluşan kristaller ortamda bulunan iyonların özellikleri ile ilişkili olarak gerçek kristal boyutundan küçük ya da daha büyük olabilmektedir. Bu sayede minenin asit ataklarına karşı geçirgenliği azalarak, çürüğe karşı direnci artabilir (Uysal ve Tulga-Öz, 2018).

2.6. Başlangıç Mine Lezyonu

Minedeki demineralizasyon defekti; sağlam mine ile kıyaslandığında daha düşük bir mineral dağılımına ve daha düşük bir interprizmatik mineral içeriğine sahiptir. Mine demineralizasyonunun ilk aşaması, interprizmatik mineral içeriğinin uzaklaşması ile karakterizedir ve sonraki aşamalarda, erken çürük lezyonunu oluşturan iyi tanımlanmış bir yüzey tabakası oluşumu meydana gelir (Yıkılğan ve Kılıç, 2016).

Başlangıç mine lezyonları nemli ortamda görsel muayene ile sağlıklı dokudan ayrılamamaktadır. Lezyonun görsel teşhisi ancak kurutulduğunda verdiği opak tebeşirimsi görüntü ile yapılabilir. Diş hekimliği literatüründe bu görüntü beyaz nokta (White spot), opak lezyon, başlangıç mine çürüğü gibi çeşitli isimlerle tanımlanmaktadır. Başlangıç mine lezyonları demineralize minenin yüzey altı porözitesi olarak tanımlanmakta ve mine çürüğünün en erken makroskopik bulgusu olarak bilinmektedir. Minenin kristal yapısındaki değişim, yüzey altı demineralizasyonu ile başlar, ancak bozulma henüz yüzey tabakayı etkilememiştir. Bu aşamadaki mine lezyonu geri dönüşümlüdür ve yeniden mineralize olarak sağlıklı diş yapılarına dönüşebilir. Ancak demineralizasyon süreci devam ederse çürük ilerleyerek geri dönüşümsüz hale gelebilir (Alakuş-Sabuncuoğlu, Ersahan ve Ertürk, 2015; Yıkılğan ve Kılıç, 2016).

Karyojenik bakterilerin organik asitleri mine prizmaları arasındaki boşluklardan ilerleyerek yüzeyel minenin altında bulunan mine dokusunda mineral kaybına neden olmaktadır. Mineral kaybının başlaması ile beraber yüzeyel mine dokusunun geçirgenliği sağlıklı mine dokusuna göre artar, ancak doku bütünlüğünde bir bozulma meydana gelmez. Yüzeyel mine tabakası tükürük içerisinde bulunan Ca^{2+} ve PO_4 iyonları ile mineralize olarak kendini koruyabilmektedir. Mikroorganizmalar mine prizmaları arasındaki boşluklardan geçemediği için başlangıç mine lezyonları içerisinde mikroorganizma bulunmamaktadır. Opak görüntünün oluşma nedeni ise yüzeyel tabakanın altındaki mine dokusunda çözünen iyonların çökmesi ve dokuda meydana gelen yapısal bozulmadır (Kudiyirickal ve Ivancakova, 2008).

2.6.1. Başlangıç mine lezyonunun makroskobik özellikleri

Başlangıç mine lezyonunun klinikte teşhis edilebilmesi için lezyonunun derinliğinin 300-500 µm'ye kadar inmesi gerekmektedir. Mine yüzeyinde ve daha alt tabakalarında demineralizasyon sebebiyle meydana gelen mineral kaybı, kırılma indeksinin sağlıklı mine dokusundan düşük olmasına sebep olmaktadır. Bu kırılma indeksindeki değişiklik ve ışığın saçılması sebebiyle başlangıç mine lezyonları klinikte beyaz opak bölge görünümündedir. Bu opak bölge hipokalsifiye mine defektleri ile karıştırılabilir. Bu lezyonların ayırıcı tanısında hava spreyi ile lezyonun kurutulması, sondla muayene ve görsel muayene oldukça önemlidir. Başlangıç çürük lezyonları yüzey nemli iken translusent görünürken, hava spreyi ile kurutulduklarında opak beyaz renkte gözlenir. Hipokalsifiye defektler hem yüzey nemli iken hem de kurutulduğunda opak beyaz renktedir. Her iki lezyonda da kavite oluşmamasına rağmen, başlangıç çürük lezyonlarının yüzeyi daha yumuşak ve pörözdür. Başlangıç çürük lezyonlarının bulunduğu yüzeylerde genellikle dental plak birikimi göze çarptığında, hipokalsifiye defektlerin bulunduğu yüzeylerde dental plak birikimi gözlenmez (Roberson ve diğerleri, 2002: 476-483; Güven, Kasımoğlu ve Tuna-İnce, 2018).

2.6.2. Başlangıç mine lezyonunun mikroskobik özellikleri

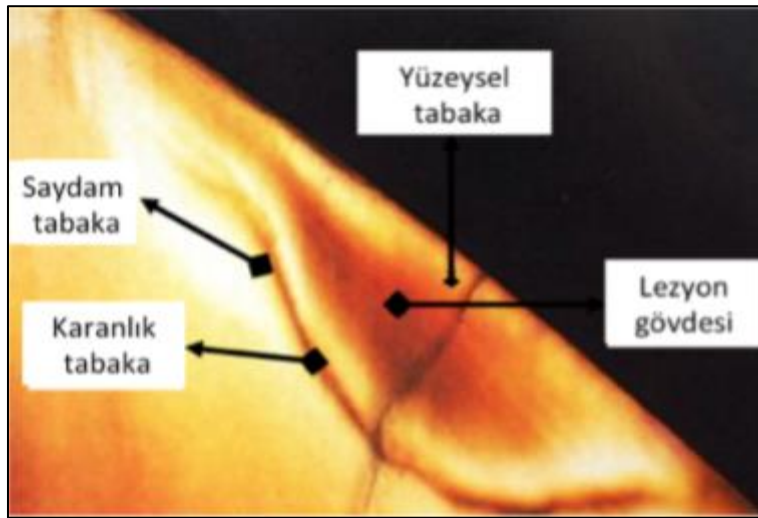
Başlangıç aşamasındaki mine lezyonunun incelenmesi polarize ışık mikroskobu altında yapıldığında, dört ayrı histopatolojik bölge ile karakterizedir (Resim 2.1). Yüzeyden derine doğru; 1) yüzeysel tabaka (% 1-5 por hacmi), 2) lezyonun gövdesi (>% 5-25 por hacmi - Lezyonun çoğunluğunu temsil eder ve sağlam mine yüzeyinin yaklaşık 15 ila 30 µm altında bulunur), 3) karanlık tabaka (%2-4 por hacmi) ve 4) translusent (saydam) tabaka (% 1 por hacmi) (Hicks ve diğerleri, 2004a).

Yüzeysel Tabaka: En dıştaki yüzeysel tabaka mine çürüğünün en dış, en sert ve çözünmesi en zor tabakasıdır. Sağlıklı mineden daha pöröz yapıdadır. Porlar normal mine yapısındaki porlardan daha geniştir. Bu tabaka iyon difüzyonuna geçirgendir. Böylece dış kısımdan remineralizasyon ve daha derin çürük tabakalarından yıkılan yapıların bu tabakada birikmesi ile hipermineralize hale gelir. Yüzeysel tabakanın mekanik olarak uzaklaştırıldığı durumlarda remineralizasyon seçeneği ortadan kalkar. Bu tabakanın kalınlığı 20 ila 100 mikrondur.

Lezyonun Gövdesi: Mine çürüğünün en geniş kısmını oluşturur. Sağlıklı mineye göre hacim olarak %24 daha az mineral içerir ve oldukça pöröz bir yapıdadır. Bu tabakada retzius çizgileri belirginleşmiştir. Bu tabakanın radyografik görüntüsü ise radyolusenttir.

Karanlık tabaka: Lezyonun gövdesinin altında bulunan kahverengi renge sahip tabakadır. Lezyonun gövdesinde bulunan porlar bu tabakada mikroporlara dönüşmektedir. Bu mikroporlar geniş porların içine madde birikimi yani remineralizasyonu ile oluşur. Bu tabaka hızlı ilerleyen çürüklerde ince bir tabaka olarak, yavaş ilerleyen çürüklerde ise kalın bir tabaka olarak gözlenmektedir.

Saydam tabaka: Çürüğün en alt kısmında yer alır ve çürük mine dokusunu sağlıklı mineden ayırır. Sağlıklı mine dokusunda farklı yapısal özellikler gösteren ilk tabakadır. Mine çürüklerinin %50'sinde gözlemlenmektedir. Saydam tabakada minenin organik yapısı da deformasyona uğramaktadır. Retzius çizgileri ve prizmaların enine çizgileri tümüyle yok olmuş ya da çok azalmıştır. Saydam tabaka normal mineye göre on kat daha fazla pöröz yapı gösterir. Hem geniş porlar hem de mikroporlar saptanmıştır (Mount, 2005; Yıkılğan ve Kılıç, 2016).



Resim 2.1. Başlangıç mine lezyonunun polarize ışık mikroskobu görüntüsü (Horuztepe, 2014)

2.7. Başlangıç Mine Lezyonunun Teşhis Yöntemleri

Başlangıç mine lezyonu, kavite oluşmamış primer bir lezyon olarak tanımlanabilir. Bu nedenle, invaziv olmayan işlemlerle tedavi edilmesi uygundur. Başlangıç lezyonlarının

erken aşamada saptanması koruyucu ve önleyici tedavi stratejilerini uygulamak için oldukça önemlidir. Günlük pratikte, başlangıç lezyonlarının teşhisi her zaman basit değildir; genellikle öznel ve klinisyenin klinik tecrübesine dayanır. Bu nedenle, uygulayıcının başlangıçtaki çürük lezyonlarını mümkün olduğu kadar kesin bir şekilde teşhis etmesine yardımcı olmak için birçok teşhis yöntemi kullanılmaktadır.

İdeal bir teşhis aracı ve yöntemi noninvaziv ve spesifik olmalı, basit ve kolay uygulanabilmeli, hassas ve güvenilir sonuçlar vermeli, hem klinik uygulamada hem de araştırma ortamlarında erken teşhisi sağlayabilmeli, lezyon büyüklüğü ve derinliği hakkında doğru sonuçlar vermeli, maliyeti hasta ve hekim tarafından kabul edilebilir olmalıdır. Hasta için en uygun koruyucu tedavi yaklaşımını teşvik etmelidir. Bütün bu özelliklere sahip bir yöntem bulunmamaktadır ancak ideal özelliklere sahip, yeni teknolojiler kullanan daha spesifik ve hassas araçlar için araştırmalar devam etmektedir (Pitts, 1997; Guerrieri ve diğerleri, 2012).

Çürük tespit yöntemlerinin diagnostik yeteneklerini derecelendirmek ve tanımlamak için sensitivite ve spesifite yaygın olarak kullanılan ölçümlerdir. Bir yöntemin sensitivitesi çürükten zarar görmüş tüm yüzeyleri, spesifitesi ise tüm sağlam yüzeyleri doğru olarak belirleyebilme yeteneğidir. Değerler 0 ile 1 arasında belirtilmekte ve 1'e yakın değerler yüksek sonuçlara işaret etmektedir. Yöntemin güvenilirliği de diğer bir önemli kavramdır. Güvenilir bir test, farklı kişiler tarafından uygulandığında aynı sonuçları vermelidir (Özgür, Erbaş-Ünverdi ve Çehreli, 2018).

Sistemik olarak çürük tanısı prosedürleri üç aşamadan oluşur: Lezyonun tespiti, derinliğinin ve aktivite seviyesinin değerlendirilmesi. Yaş grubu, sağlık durumu, ilaç kullanımı, yaşam tarzı, ağız hijyeni, beslenme ve florid kullanımı gibi genel risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Bireysel çürük riskinin değerlendirilmesi, çürük lezyonlarının gerçek tanısından ayrılamaz. Önleyici, durdurucu veya tedavi edici seçeneklerin en doğrusunu seçmek için bir hastayı düşük veya yüksek çürük aktivitesine göre sınıflandırmak oldukça önemlidir (Guerrieri ve diğerleri, 2012).

Ekstrand, Kuzmina, Bjørndal ve Thylstrup (1995), çürük teşhisinde kullanılan diğer sistemlerin en iyi özelliklerini birleştirerek ICDAS (International Caries Detection & Assessment System- Uluslararası çürük tespit ve değerlendirme sistemi)

olarak isimlendirilen sistemi geliştirmişlerdir. ICDAS, 2002'de revize edilmiştir ve daha sonra 2005'te ICDAS II olarak modifiye edilmiştir. ICDAS II de 2008 yılında revize edilmiştir (Gugnani ve diğeri, 2011; Bayrak ve Selvi-Kuvvetli, 2019).

ICDAS II kodları diş çürüğünün tipine göre 0' dan 6' ya kadar sıralanır (Resim 2.2):

Kod 0: Sağlam Diş Yüzeyi

Hava ile kurutmadan sonra minede çürük ile ilişkili (hiç veya şüpheli olmayan) değışiklik olduğuna dair bir kanıt olmamalıdır. Mine hipoplazileri, florozis, diş aşınması ve dış veya iç kaynaklı lekeler gibi gelişimsel kusurları olan yüzeyler sağlam olarak kaydedilir.

Kod 1: Minede gözle görülebilen ilk değışiklik

Diş ıslak görüldüğü zaman, çürük aktivitesine dair bir kanıt yoktur, ancak hava ile kurutulduktan sonra, görülen renk değışikliği (beyaz veya kahverengi lezyon) mevcuttur. Pit ve fissür alanı ile sınırlı olan çürükler nedeniyle oluşan bir renk değışikliğidir.

Kod 2: Minede gözle görülen net değışiklik

Diş ıslak görülmelidir. Islak olduğunda, sağlıklı fissür / fossadan daha geniş olan opak lezyon ve / veya kahverengi renk değışikliğidir.

Kod 3: Lokalize mine yıkımı / Klinik olarak dentine ilerlememiş

Diş kurutulduktan sonra pit, fissür veya fossada diş yapısı kaybı vardır ancak dentinde boşluk/devamsızlık görülmez.

Kod 4: Dentinden yansıyan karanlık gölge görünümü (Lokalize mine kaybı olan veya olmayan)

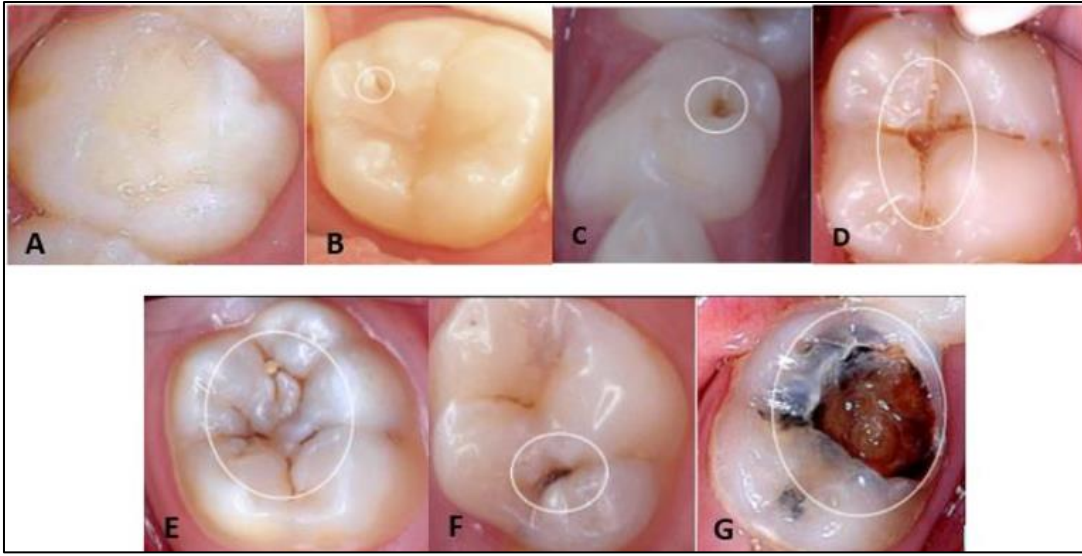
Gölge görünümü genellikle diş ıslakken daha kolay görülür. Karanlık alan, gri, mavi veya kahverengi renkte görünebilecek içsel bir gölgedir.

Kod 5: Dentinin gözle görülebildiği belirgin kavite oluşumu

Tabanının dentin içinde olduğu açık kavite oluşumu gözlenir.

Kod 6: Dentinin gözle görülebildiği geniş kavite oluşumu (yüzeyin yarısından fazlası)

Açıkça diş yapısı kaybı görülür. Boşluk hem derin hem de geniştir, dentin duvarları ve tabanı açıkça görülmektedir. Kavite diş yüzeyinin en az yarısını kapsar ve/veya pulpayla ilişkilidir (Gugnani ve diğerleri, 2011).



Resim 2.2. ICDAS II kodları

A. Kod 0: Sağlam diş yüzeyi B. Kod 1: Minede gözle görülebilen ilk değişiklik C. Kod 2: Minede gözle görülen net değişiklik D. Kod 3: Lokalize mine yıkımı/klinik olarak dentine ilerlememiş E. Kod 4: Dentinden yansıyan karanlık gölge görünümü F. Kod 5: Dentinin gözle görülebildiği belirgin kavite oluşumu G. Kod 6: Dentinin gözle görülebildiği geniş kavite oluşumu (Bayrak ve Selvi-Kuvvetli, 2019)

Bu kodlamalar, lezyonun bulunduğu bölgenin yüzey özelliklerine (pit, fissür ya da düz yüzey) göre küçük varyasyonlar göstermektedir (Bayrak ve Selvi-Kuvvetli, 2019).

2.7.1. Görsel muayene

Diş hekimlerinin kullanabileceği pratik ve kolay uygulanabilir yöntemlere rağmen, öznel olan görsel muayene en sık kullanılanıdır. Görsel muayenede dental ayna ve ışık kullanılmaktadır. Çürük varlığının tespiti, renk, translusensi gibi subjektif bulgulara dayanmaktadır. Göz muayenesinde yüksek öznel ve oklüzal çürük tespiti için düşük

hassasiyet ve tekrarlanabilirlik gösterilmiştir. Görsel muayenenin en önemli dezavantajı, arka dişlerin özellikle ara yüzeyinde kavite oluşturmada dentine kadar ilerlemiş olan çürüklerin teşhisinde yetersiz olmasıdır (Lussi, 1993; Cınar ve diğerleri, 2013).

2.7.2. Sond ile muayene

Dokusal hissiyat uzun zamandır keskin bir dental sond kullanımı da dahil olmak üzere çürük tanısında temel bir tanı aracı olmuştur. Sondlamanın, özellikle pitlerdeki ve okluzal fissürlerdeki lezyonların saptanmasında görsel muayenenin tanisal hassasiyetine katkıda bulunmadığı gösterilmiştir. Bu öznel yöntemin sonucu, sond ucunun büyüklüğüne, mine direncine ve sond ile uygulanan kuvvete oldukça bağlıdır. Ayrıca, sondalama, minede iyatrojenik hasara (ve remineralizasyon olasılığının kaybına) neden olabilir, bu nedenle lezyon ilerlemesini kolaylaştırır. Keskin uçlu bir sond ile muayene, çürük lezyonların tespiti için güvenilir bir teknik olarak kabul edilemez (Kuhnisch ve diğerleri, 2007). Ancak gerekli durumlarda, yüzeyden plağı uzaklaştırmak ve çürük lezyonunun yüzeyini kontrol etmek amacıyla künt uçlu periodontal sond kullanılabilir (Toraman-Alkurt ve Bala, 2007).

2.7.3. Radyografik değerlendirme

Bitewing radyografileri, özellikle proksimal yüzeylerde, çürük lezyonların erken teşhisi için tercih edilen yöntemdir. Radyografik muayene çürük lezyonunun derinliğinin tahmin edilmesine yardımcı olarak tedavi planlaması için faydalı olur. Kalıcı dişlerde, molar-premolar segmentin tüm proksimal yüzeylerini doğrudan görmek için iki bitewing radyografinin kullanılması önerilir. Bu teknikte rehber bir çubuk, bir kolimatör halka (Ring açıcı) ile özel bir film tutucu kullanılır. Bu sistem, yeni başlayan çürük lezyonlarının uygun zaman aralıklarında radyografilerinin alınması ile takibinin yapılmasını sağlar (Guerrieri ve diğerleri, 2012). Çocuklarda ise bireysel risk değerlendirmesi yapılarak, ebeveyn onayı alınarak ve gereksiz X-ray maruziyetine sebep olmadan bireysel yararlanıma odaklanılarak çürük tespitinde radyografilerden yararlanılmalıdır. Çocuğun işbirliği yapmadığı veya ebeveynlerin radyografik muayeneyi kabul etmeyi veya onaylamayı reddettiği durumlarda, fiber optik transillüminasyon cihazının kullanımı önerilmektedir (Espelid, Mejare ve Weerheijm, 2003; Kühnisch ve diğerleri, 2016).

2.7.4. Lazer floresans

Floresans, yüksek enerjili ışığın doku tarafından absorbe edilmesinin ardından maddedeki moleküllerin uyarılması ile tetiklenen daha uzun dalga boyundaki ışık yayılımıdır. Bu fenomen, tüm doğal malzemelerle ortaya çıkar. Dişteki, doğal floresansın oluşumu, mine ve dentin matrislerini oluşturan proteinlere dayandırılır. Ayrıca, çürük sürecindeki bakteri metabolitleri, plak veya kompozit rezinler yüksek enerji ışığını absorbe ettiğinde de oluşabilir (Guerrieri ve diğerleri, 2012).

Lazer floresans yönteminin çürük teşhisinde kullanımı diş dokusunun ışık uygulanması sonrası, sağlıklı ve çürük mine arasındaki floresans farkının ölçümü esasına dayanır. Minenin mineral içeriği az olan bölgeleri sağlıklı mineye göre düşük floresansa sahiptir. Demineralize dokular ışığı daha az absorbe ederek daha az floresans gösterirler (Korkut, Tağtekin ve Yanıkoğlu, 2011).

Floresans sistemin bu özelliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, lazer floresans tekniğinin longitudinal mikroradyografiyle kıyaslanmasıyla mineral kaybının gösterilmesindeki doğruluğu kanıtlanmıştır (Hafström-Björkman ve diğerleri, 1992).

Fluoresansa dayalı cihazları kullanmadan önce, çalışılacak yüzeylerin titizlikle temizlenmesi, durulanması ve kurutulması, böylece karışıklığa neden olabilecek maddelerin mümkün olduğunca elimine edilmesi önemlidir (Guerrieri ve diğerleri, 2012).

Bu prensip ile klinik olarak en yaygın kullanılan cihaz DIAGNOdent (KaVo Dental Corporation, Biberach, Almanya)'tir.

DIAGNOdent

Lazer floresans sistemi, DIAGNOdent 2095 (LF) (DD2095; KaVo, Biberach, Almanya), oklüzal çürüklerin kantitatif tayini için diş hekimliğinde tanıtılmıştır ve 2000 yılından beri kullanımdadır. LF cihazı, diş tarafından absorbe edilen, 655 nm'lik bir dalga boyunda lazer ışığı yayan bir diyottan oluşur. Kırmızı diod lazer ışığı oklüzal yüzeye uygulanır ve bu ışığın bir kısmı kızılötesine yakın bir floresans ışığı olarak yeniden yayılır, bu floresans sinyalleri filtre edilerek cihazın dedektörü tarafından toplanır. Toplanan sinyal 0-99 arasında sayısal bir değerle cihazın göstergesinde dijital olarak izlenir. Sayısal değer

artması çürük olasılığı göstergesidir. Cihaz iki veya üç boyutlu bir görüntü vermemesine rağmen, gözle veya sondla muayene ile karşılaştırıldığında daha somut bir veri söz konusudur. Cihazın avantajları arasında yüksek tekrar edilebilirlik sayılırken dezavantajları arasında ise restorasyonlara komşu sekonder çürüğün tespit edilememesi sayılabilir (Toraman-Alkurt ve Bala, 2007; Cınar ve diğerleri, 2013). DIAGNOdent cihazının aproksimal yüzey çürüklerine kıyasla düz yüzey ve okluzal çürüklerin belirlenmesinde, süt dişlerine kıyasla daimi dişlerde kullanımda daha etkili olduğu söylenebilir (Özgür ve diğerleri, 2018). DIAGNOdent cihazı, aproksimal yüzeylerin incelenmesine izin veren, kablo içermeyen bir kalem tipi lazer floresans cihazı (LFpen) (DIAGNOdent Pen, Kavo, Biberach, Almanya) olarak geliştirilmiştir (Gimenez, Braga, Raggio, Deery, Ricketts ve Mendes, 2013). DIAGNOdent Pen cihazı ile kullanılan iki farklı safır uç geliştirilmiştir; silindirik şeklindeki uç düz yüzeylerde, konik uç ise aproksimal yüzeylerde kullanılmaktadır (Kuhnisch ve diğerleri, 2007).

Görsel bir çürük skorum sistemi ve lazer floresans sistemi DIAGNOdent' in okluzal çürüklerin teşhis edilmesinde karşılaştırıldığı *in vivo* bir çalışmada, yüksek DIAGNOdent değeri alan yedi diş yüzeyinden ikisinin hipomineralizasyon gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar LF cihazının çürükleri hipomineralizasyondan ayırt etmesi beklenemeyeceğinden, klinik bir incelemeye yardımcı olarak kullanılmasını önermişlerdir (Sheehy ve diğerleri, 2001).

Süt molar dişlerin histolojik kesitlerinin alınmasıyla karşılaştırılarak direkt görsel muayene, bilgisayarlı radyografi (VISTA SCAN mini) ve DIAGNOdent' in çürük teşhisinde duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada; mine lezyonlarında en yüksek hassasiyet görsel muayenede dentin lezyonlarında ise bilgisayarlı radyografi sisteminde bulunmuştur. LF sistemin dentin lezyonlarında mine lezyonlarına kıyasla daha yüksek hassasiyet gösterdiği bu sistemin süt dişi çürük tespitinde öngörücü bir klinik araç olarak yararlı olabileceği, ancak yanlış pozitif tanıları önlemek için görsel muayene ve dental radyografi gibi diğer tanı yöntemlerine ek olarak kullanılması gerektiği belirtilmiştir (Shwetha ve diğerleri, 2017).

2.7.5. Kantitatif ışık uyarımlı floresans (QLF)

Lazer floresans yönteminin lazer yerine mavi ışık kullanılan halidir ve dişlerin kendi yapısındaki floresanı kullanır. Diş taşı, renklenme, dental plak, diş beyazlatması ve diş çürükleri ile ilgili olarak kantitatif değerlendirme imkanı sağlayan bir cihazdır. Işığın saçılması prensibinin mineral kaybıyla ilişkisini kullanarak çürük tespitinde kullanılır. Diş mavi ışığa maruz bırakıldığında yapısındaki floresans uyarılır ve yeşil floresans meydana gelir. Meydana gelen bu floresans demineralizasyon ile azalır bu nedenle QLF ölçümlerinde demineralize sahalar karanlık bölgeler olarak görülür. Minedeki florozis de poröz yapı göstermesi nedeniyle QLF ile koyu renkte görülür. Diş taşı, plak ve enfekte çürük lezyonlarındaki bakteriler tarafından metabolize edilen porfirinler ise QLF ile kırmızı floresans gösterirler (Korkut ve diğerleri, 2011).

QLF cihazı (Inspector Research Systems, Amsterdam, Hollanda) ile floresans görüntülerin kaybı, bitişik sağlıklı dokuya göre ölçülebilir. Dişin floresans görüntüsü kaydedilir, dijitalleştirilir ve kantitatif olarak analiz edilir. Floresansta % 5'in üzerinde azalma olan herhangi bir bölge lezyon olarak kabul edilir (Gomez, 2015).

QLF ve DIAGNOdent cihazlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, düz yüzey çürüğünün ölçülmesi için, yöntemlerin eşit değerde olduğu ancak bilimsel amaçlar için QLF' in mineral içeriğindeki değişikliklerle daha yakın bir korelasyon sağlama avantajı sağladığı sonucuna varılmıştır (Shi, Tranaeus ve Angmar-Månsson, 2001).

Başlangıç çürüklerinde remineralizasyon etkinliğinin değerlendirildiği bir *in vivo* çalışmada da QLF yönteminin hassas ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (Tranaeus ve diğerleri, 2001).

2.7.6. Elektronik çürük monitörü (ECM)

Dişteki mineral kaybı, porözite oluşumuna neden olur. Poröziteler elektrik iletkenliği değişikliklerine neden olan tükürükten gelen suyla ve iyonlarla dolarlar. ECM cihazı (ECM®, Lode Diagnostics, Groningen, Hollanda), diş dokusunun "toplam direncini" ölçmeye çalışan tek, sabit frekanslı bir alternatif akım kullanır. Caries Meter L (G-C International Corp., Leuven, Belgium) ve Vanguard Elektronik Caries Detektör

(Massachusetts Manufacturing Corp. Cambridge, Mass., USA) cihazları da aynı prensib ile çalışan diğer çürük tespit sistemleridir. Bu tekniğin geliştirilmesi sağlam dış sert dokusunun yüksek elektriksel direnç veya empedans sergilediği teorisine dayanmaktadır. Elektriksel iletkenlik derecesi, porözite, temas alanı, dokunun kalınlığı ve dış sıvılarının mineral içeriği de dahil olmak üzere maddenin özellikleri tarafından belirlenir. Metalik uç doğrudan dış üzerine yerleştirilir ve çürük değerleri sistem tarafından verilir. Yöntem, başlangıç lezyonlarında FOTI ve radyografiye göre üstün performansa sahiptir. Bununla birlikte, leke varlığı yanlış sonuçlara sebep olabilmektedir (Tassery ve diğerleri, 2013; Gomez, 2015; Akgün, Oflaz ve Altun, 2018).

Yöntemin tekrar edilebilirliğinin yüksek ve histolojik kesitlerle arasındaki korelasyonun orta derecede olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Huymans, Longbottom, Hintze ve Verdonshot, 1998; Kuhnisch, Heinrich-Weltzien, Tabatabaie, Stösser ve Huymans, 2006).

Çürüğün elektronik olarak tespit edilmesi yöntemlerinden bir diğeri de *Electrical Impedance Spectroscopy (EIS)*' dir. Bu sistem ECM' deki gibi sabit akım kullanmamakta, çeşitli akım değerlerini tarayarak, kapasitans ve empedansa bağlı analiz yapmaktadır (Pretty, 2006).

2.7.7. Fiber optik transiluminasyon - Dijital fiber optik transiluminasyon - Yakın kızılötesi dijital görüntüleme transiluminasyon (FOTI-DIFOTI-NIDIT)

Fiber-optik transillüminasyon (FOTI), normal ve çürük mine arasındaki kontrastı arttırmak için ışık saçılma fenomenine dayanmaktadır. Demineralize dış dokularında bozulmuş mine kristalleri olan alanların transilumasyonunun, ışık saçılması ve ışık fotonlarının emilimindeki değişiklikler nedeniyle koyu gölgelerle sonuçlanmasıdır. FOTI, klinisyenler tarafından ön dişlerdeki çürüğün yanı sıra arka dişlerde dentin ile ilişkili çürüklerin tespiti için de geçerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Dijital fiber optik transiluminasyon (DIFOTI), FOTI ile aynı prensibe dayanır ve bir dijital sensör (CCD) ile birlikte dışı transillüme etmek için görünür ışık (450 ve 700 nm arasındaki dalga boyu aralığı) kullanır. Yani DIFOTI insan gözünü bir CCD sensörüyle değiştirir. Çürük lezyonu siyah alanlar olarak izlenir. DIFOTI okluzal, bukkal ve lingual yüzeylerden gerçek zamanlı görüntüler yakalayabilir. Bu görüntüler bilgisayar ekranına

aktarılarak kaydedilebilmektedir. Ayrıca DIFOTI yöntemi radyasyon yaymaması sebebiyle birçok acıdan alınan bitewing radyografilere göre avantaj sağlar. Görüntüleri analiz eden bir yazılım olmadığından bu sistemde değerlendirme hekim tarafından yapılmaktadır (Bin-Shuwaish ve diğerleri, 2008; Gomez, 2015; Abogazalah ve Ando, 2017).

FOTI ve DIFOTI ile aynı transillüminasyon prensibini kullanan bir başka tespit yöntemi olan yakın kızılötesi dijital görüntüleme transiluminasyon (Near-infrared Light Transillumination - NIDIT), 2012 yılında Avrupa'da (DIAGNOcam, KaVo, Biberach, Almanya) ve 2013 yılında ABD'de (CariVu, DEXIS, LLC, Hatfield, PA, ABD) tanıtılmıştır. Bu sistem DIFOTI' de olduğu gibi, görünür ışık kullanmak yerine, dışı transilluminize etmek için yakın kızılötesi (dalga boyu: -780 nm) ışık kullanır. Sistem, görüntüleri yakalamak için bir CCD sensör, bir bilgisayara bağlantı, özel yazılım ve dişeti, alveolar kemiği, diş kökü ve kron tepesine kadar ışığı aktaran yakın kızılötesi ışık kaynağı içeren elastik kollardan oluşur. Görüntü oklüzal yüzeyden görüntülenir (Söchtig, Hickel ve Kühnisch, 2014).

Yapılan *in vitro* bir çalışmada, çürük teşhisinde DIFOTI yöntemi, radyografi ile ve altın standart olarak histolojik inceleme ile karşılaştırılmıştır. DIFOTI yönteminin hem oklüzal hem de düz yüzey çürüklerinin tespitinde radyografik görüntülemeye göre üstün hassasiyet gösterdiğini belirtmişlerdir (Schneiderman ve diğerleri, 1997).

DIFOTI yöntemi, bitewing radyografi ve görsel muayenenin proksimal yüzeylerdeki çürüğün teşhisindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı *in vivo* çalışmada, DIFOTI yöntemi, bitewing radyografi ve görsel muayeneye göre daha başarılı bulunmuş ve günlük klinik kullanımı önerilmiştir (Laitala ve diğerleri, 2017).

2.7.8. Canary sistem

Canary® (Quantum Dental Technologies Inc. Ontario, Canada), dişlerin kristal yapısını incelemek için kullanılan ısı ve ışık (Frequency Domain Photothermal Radiometry and Modulated Luminescence; FD-PTR and LUM) kombinasyonunu kullanan, lazer tabanlı bir sistemdir. Bu sistem diş çürüğünün tespiti için dişleri düşük güçlü ve titreşimli lazer ışığı ile tarar. Diş, lazer ışığını absorbe eder ve sonuç olarak bir ısı salınımı meydana gelir. Bu ısı diş zarar vermez. Lazer ışınının titreşim sıklığını değiştirerek, diş yüzeyinden 5 mm

derinliğe kadar ve 50 mikron boyutuna kadar çürümenin tespitine izin vermek için dişin bir derinlik profili oluşturulabilir. Yansıtılan ısı ve ışığın eşzamanlı ölçümü, diş yüzeyinin altındaki diş çürüğünün varlığı ve derecesi hakkında bilgi sağlar. Uygulama sırasında koruyucu gözlük kullanımı tavsiye edilmektedir (Tassery ve diğerleri, 2013).

2.7.9. Ultrasonografi

Ultrasonik dalgalar insan kulağının duyabildiği dalgaların ötesindeki yüksek frekanslardaki elastik titreşimlerdir. Ses dalgaları yayılırken, bir yapıdan diğerine geçişte bir hava boşluğu olması sonucu kayıp olabilir. Bu noktadan geriye yansıyan ses dalgaları olur ve bu dalgalara eko ismi verilir. Ultrasonik görüntülemenin temel prensibi, ‘probe’ tarafından oluşturulan yüksek frekanslı ses dalgalarının test edilecek biyolojik dokuya veya materyale uygulanmasıyla geriye dönen dalgaların ‘probe’ tarafından emilip elektriksel impulslara çevrilmesi ve eko olarak saptanmasına dayanır. Ultrasonografi tıbbın birçok alanında kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde ise ultrasonik sistemler kök kanal irrigasyonu, diş taşı temizliği ve aletlerin mekanik temizliği için kullanılmaktadır, ancak teşhis amacıyla kullanımı daha az ilgi görmüştür. Başlangıç mine lezyonlarının tanısında, iki farklı ortamda ses dalgalarının ilerleme zamanı farklı olduğu için sağlam ve demineralize mine dokularının ayırt edilebileceği kabul edilmektedir (Korkut ve diğerleri, 2011).

Optik görüntüleme teknikleri başlangıç çürük lezyonlarını dişin enine yönde saptayabilirken diş çürüğünün derinlik bilgisini sağlayamazlar. Ancak ışığın aksine ultrasonik dalgaların penetrasyon derinliği, doğası gereği, dişin sert dokusunu yeterince tespit edebilecek kadar derin olabilir.

Ultrasonografi ve DIAGNOdent teşhis cihazlarının aproksimal yüzey çürüklerinde tekrarlanabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki yöntem de yüksek hassasiyet ve tekrarlanabilirlik göstermiştir (Tagtekin ve diğerleri, 2008).

Başlangıç mine lezyonlarının derinliği ve şeklinin incelenmesi için yüksek frekanslı ultrason görüntüleme cihazının görüntüleme potansiyelinin değerlendirildiği bir çalışmada, araştırmacılar yüksek frekanslı ultrason görüntülemesinin başlangıç mine lezyonunu tespit etme potansiyeli olduğunu ve erken diş çürüğünün invazyon derinliği hakkında nicel olarak bilgi sunabileceğini bildirmişlerdir (Kim ve diğerleri, 2019).

2.7.10. Çürük tespit boyaları

Çürük tespit boyaları, çürük dentinden sağlam dentinin klinik olarak ayırt edilmesini kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. Çürük tespit boyaları, boya ve genellikle propilen glikol içermektedir (Hosoya, Taguchi ve Tay, 2007; Özgür ve diğerleri, 2018). Bu tekniğin enfekte olmuş dentin ile normal dentinden daha az mineralli olan dentini yeterince ayırt edemediği bu nedenle bu yöntemin kullanımının sağlıklı diş dokularının aşırı kaybına dolayısıyla pulpa hasarına ve diş zayıflamasına neden olabileceği belirtilmiştir (Akbari, Ahrari ve Jafari, 2012). Başlangıç mine lezyonlarının teşhisinde boya kullanımı sınırlıdır ve non-spesifik boyalar demineralize mine ile birlikte pelikül, gıda artıkları gibi organik ürünleri de boyayarak hatalı pozitif teşhislere neden olabilir (Karaalioglu, 2016).

Akbari ve diğerleri (2012), DIAGNOdent pen ve çürük tespit boyası (Caries indicator, Sable Seek, Ultradent product, USA) arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, hem DIAGNOdent Pen' in hem de çürük tespit boyasının, rezidüel çürüğü tespit etmek için yardımcı olarak kabul edilebileceği ancak lazer floresans cihazının kullanımının dokusal incelemeye göre daha tutarlı sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

2.8. Başlangıç Mine Lezyonlarının Tedavisi

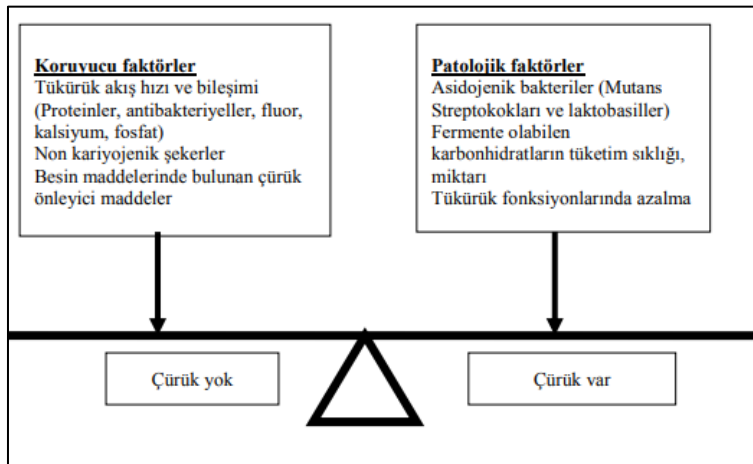
2.8.1. Ağız hijyenini geliştirme programları

Ağız hijyeni ve çürük ile ilişkili olan dental plağın kontrolü, geleneksel anlamda mekanik olarak non-spesifik plağın uzaklaştırılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Ağız hijyeninin sürdürülmesi ise genellikle ayrıca kimyasal maddelerin kullanımını da içerir (Allaker ve Douglas, 2009). Diş fırçaları (manuel veya elektrikli), diş ipi, ara yüz fırçaları, dil temizleyicileri ve yüksek basınçta su püskürten cihazlar (ağız duşları) plağın mekanik kontrolü için kullanılan aletlerdir. Ayrıca parmak fırçalar, oral mukoza ve dişleri travmatize etmeden bebeklerin ağızına kolaylıkla girebildikleri için çocuk diş hekimleri tarafından yeni doğan ağız ve diş temizliği için sıklıkla önerilmektedir. Ağız bakım araçlarının kullanımı için hastaların yeterli derecede motivasyon ve el becerisine sahip olması gerekmektedir. Diş plağını uzaklaştıran mekanik aletlerin hastalar tarafından etkili bir şekilde kullanımı, diş hekimi tarafından verilen ağız bakımı eğitime uymalarına bağlıdır. Bu eğitime uyulamamasının birçok nedenleri arasında eğitim seviyesi, ailevi

koşullar, sosyoekonomik durum, ağız bakımı ile ilgili inanış ve alışkanlıklar, stresli hayat şartları, fizikomotor yetenekler, diş hekimine gitme sıklığı ve kişinin yaşı sayılabilir. Ayrıca yeterli ağız bakımının sağlanabilmesinin büyük bir problem olduğu, engelli hasta grubu vardır. Bu nedenle mekanik plak uzaklaştırılmasına ek olarak hastalar tarafından kullanımı elverişli, kolay ve ekonomik metotlara da ihtiyaç duyulmaktadır (Çelenk ve Aras, 2011; Ercan ve Erdemir, 2012). Plagın kimyasal kontrolünü sağlamak amacıyla antimikrobiyal ajanlardan yararlanılabilir. Bu ajanların en etkili kabul edileni ve en yaygın kullanılanı klorheksidin glukonat içerenlerdir. Klorheksidin glukonat, yüzeyindeki hidroksiapatite, pelikula, plak mikroorganizmalarına ve müköz membranlara bağlanarak katyonik bir etki yaratır. Bu yüzeylere kuvvetlice bağlanan klorheksidin, yavaş salınımla 12 ila 24 saat boyunca etkisini sürdürür (Kalender, 2017).

2.8.2. Diyetin düzenlenmesi

Şekil 2.6’da görüldüğü gibi diş çürüğü oluşumunda, patolojik faktörler ve koruyucu faktörler arasında dinamik bir denge vardır. Bu dengede patolojik faktörlerden biri olarak kabul edilen diyetle alınan fermente olabilen karbonhidratların anaerobik metabolizması sonucu üretilen organik asitlerin, mineyi ve dentini demineralize ederek diş çürüğü için lokal bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (Featherstone, 2004).



Şekil 2.6. Featherstone'nin çürük dengesi modeli (Featherstone, 2004)

Bakteriler tarafından fermente edilebildikleri için çürüğe neden olan karbonhidratların aksine, tükürük akışını arttıran, florid, kalsiyum ve fosfat salabilen gıdalar remineralizasyona katkı sağlar. Dolayısıyla diyet, çürük sürecinde önemli bir faktördür (Roberson ve diğerleri, 2002: 476-483).

Son yıllarda mikroorganizmaların fermente edebildikleri karbonhidratlar yerine, fermente edemedikleri, dolayısıyla ekstrasellüler polisakkarit üretimini engelleyen veya azaltan şeker alkollerini kullanılmaktadır (Anderson ve diğerleri, 2009). En sık kullanılan şeker alkollerini; ksilitol, sorbitol, mannitol, maltitol ve türevleridir. Ksilitol diğer şeker alkollerini gibi bakteriler tarafından fermente edilemediği için asit üretimini ve metabolik reaksiyonlar yolu ile bakteri üremesini engeller. Aynı zamanda ekstrasellüler polisakkarit üretimine izin vermediğinden mikroorganizmaların plağa adezyonunu engeller. Sahip olduğu bu özellikleri ile diğer şeker alkollerinden üstün kabul edilir. Ksilitol, etkileri anlaşıldıktan sonra ticari alanda kullanılmaya başlanmış ve şekerler, sakızlar, tatlandırıcılara eklenmiştir. Bu ürünler, içerdikleri ksilitol sayesinde plak eliminasyonunu sağlamanın yanında tükürük akış hızını da arttırmalar dolayısıyla ksilitollü ürünler remineralizasyonu arttırarak ve demineralizasyonu engelleyerek çürük önleyici etkide bulunurlar (Young, Kutsch ve Whitehouse, 2009).

Oral kavitenin diş ve dişetlerine zararlı olduğu düşünülen bakterilere karşı doğal bir savunmasını sağlamak amacıyla bakteriyoterapi gibi yaklaşımların kullanılabileceği düşünülmüş ve bu bağlamda probiyotiklerin oral patojenleri uzaklaştırırken doğal ekosistemi etkilemeyen sistemler olarak enfeksiyonla mücadelede umut verici alternatifler olduğu bildirilmiştir (Anderson ve Shi, 2006; Caglar ve diğerleri, 2008).

Probiyotikler, doğal yollarla elde edilen, oral yolla alınan, genel sağlığı daha iyi hale getirebilen yaşayan mikroorganizmalardır (Gorbach, 2002). Son yıllarda ağız sağlığının geliştirilmesi ve diş çürüklerinin önlenmesinde probiyotik kullanımı gündemdedir (Çetin ve Karabekiroğlu, 2011; Maden ve Altun, 2012). Probiyotikler, süt ve süt ürünleri ile günlük tüketime uygundur, *S. mutans* inhibisyonunda etkindir aynı zamanda sükröz ve laktozu fermente edemediği için çürük oluşumuna yol açmamaktadır (Rodriguez ve diğerleri 2016).

İnsanlar için en önemli probiyotik kaynaklarını fermente süt ürünleri oluşturmaktadır (Çetin ve Karabekiroğlu, 2011). Süt ve peynir, çürük riskini azaltan bileşikler içerir (Nase ve diğerleri, 2001). Sütten fermentasyon yolu ile yoğurt oluşması sırasında meydana gelen en önemli değişim laktik asit oluşumdur, bu sebeple yoğurt pH'sı sütten daha asidiktir. Buna rağmen, yoğurt çalışmalarının çoğunda düşük karyojenik etkinliğe sahip bir gıda olduğu gösterilmiş ve bu etkinin de içerisindeki kazein, kalsiyum, fosfat, whey proteinleri

ve lipitlere bağılı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Çetin ve Karabekiroğlu, 2011). Aynı zamanda yoğurdun içeriğindeki kazein fosfopeptid oranı süte göre daha fazladır (Varghese ve diğerleri, 2013).

Ghasempour, Sefidgar, Moghadamnia, Ghadimi, Gharekhani ve Shirkani (2014) probiyotik bakteri içeren bir içecek olan kefir ve sodyum florid içeren ağız gargarasını tükürükteki *S.mutans* sayısını azaltması bakımından karşılaştırmışlardır. Kefirin tükürükte bulunan *S.mutans*'ı inhibe etme yeteneğinin sodyum floridli gargara kadar etkin olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle iyi bir oral hijyeni desteklemek için kefir tüketiminin önerilebileceğini savunmuşlardır.

Bununla birlikte, plak ve probiyotikler arasında kontakt zamanı kısa olduğundan, aktiviteleri zayıf bulunmuş ve ancak probiyotikler oral çevrede uzun süre tutulabilirse aktivitelerinin devamlı olabileceği bildirilmiştir (Anderson ve Shi, 2006).

Görcek (2016) yaptığı tez çalışmasında, sığır dişlerinden elde edilen mine örnekleri üzerinde karyojenik biyofilm oluşturularak demineralize edildikten sonra *Lactobasillus rhamnosus* içeren probiyotik yoğurdun remineralize edici etkisini *in vitro* ortamda değerlendirmiştir. Probiyotikli yoğurdun uygulamasının hem mikrosertlik kayıp yüzdelerini azaltması hem de *S.mutans* inhibisyonu sağlaması sebebiyle, çürük oluşumunu önleme ve remineralizasyona katkı sağlaması bakımından beslenme rejimlerinde önerilebileceğini belirtmiştir.

Fibrilli ve sert yiyecekler öğütölme sırasında mekanik temizliğe yardımcı olmalarının yanında, bazılarının tat ve kokuları tükürük akış miktarını arttırarak, çürük önleyici etkiye sahiptirler. Peynir, süt gibi proteinler, polifenol içerdiği bilinen rafine edilmemiş tahıllar, organik fosfatlar, mineraller, kakao, çay gibi yiyecek maddelerinin kimyasal yapı taşları, patojen mikroorganizmaların metabolizmasını engelleyerek bakteriyostatik etki gösterirler (Peker ve Bermek, 2008).

2.8.3. Ksilitol

Ksilitol, 5 karbonlu (pentoz) bir şeker alkolüdür. Doğal şeker olarak adlandırılan ksilitol, bazı meyvelerde düşük seviyelerde bulunur. Çürüğün başlamasını önlemek için bir yöntem

olarak karyojenik olmayan tatlandırıcı içeren ürünlerin kullanımı teşvik edilmektedir. Bu tatlandırıcılardan bazıları ksilitol, sorbitol, diğer besleyici olmayan şekerler, sukraloz (klorlu sukroz) ve aspartam (aspartik asit ve fenilalanin)' dır. Bu tatlandırıcılar, şekerler, sakızlar ve içecekler dahil olmak üzere birçok gıdaya ilave edilmektedir. Ksilitolün ağız boşluğu içindeki etki mekanizması diğer şeker alkollerinden farklıdır. Ksilitol, diş plağında bulunan tipik asit oluşturuıcı bakteriler tarafından metabolize edilemez ve bakteriler, bir besin olarak ksilitolü kullanamazlar. Ksilitol bakteri hücrelerine alındıktan sonra ksilitol 5-fosfat' a (X5P) dönüştürülür ve X5P asit üretimi de dahil olmak üzere bakteriyel metabolizmayı engelleyebilir. Böylece, ksilitol, *S. mutans* ve *S. sobrinus*' un büyümesini geciktirir ve bu organizmalar tarafından diğer şekerlerin varlığında asit üretimini inhibe eder (Brown ve Dodds, 1998). Ksilitol kullanan deneklerdeki azalmış plak kütlesinin gözlemlenmesi, ksilitolün, plak biyoofilminin kütleli yapışkanlığında etkili olan polisakarit üretim süreci üzerinde bir etkisi olduğunu göstermektedir (Söderling ve diğerleri, 1989).

Ksilitolün diğer olası etki mekanizması ise mine remineralizasyonu üzerindedir. Diş yüzeyinde kalsiyum iyonları ile kompleksler oluşturma, çözünmüş kalsiyum ve fosfatın yer değiştirmesini inhibe etme ve bunun sonucunda ortaya çıkan demineralizasyonu engelleme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Arends, Christoffersen, Schuthof ve Smits, 1984). Ayrıca ksilitollü ürünler kullanan bireylerde tükürük akış hızının arttığı, tükürük akış hızının artmasına bağlı olarak da tükürüğün tamponlama kapasitesinin arttığı ve oral çevrenin pH değerinin yükseldiği bildirilmektedir (Makinen ve diğerleri, 2005). Ksilitolün, hem *S. mutans*' lar tarafından üretilen polisakaritleri sorbitolden daha büyük oranda düşürdüğü, hem de agregasyonu ve bakteri adezyonunu daha fazla azalttığı belirtilmiştir (Söderling ve diğerleri, 1989).

Yapılan bir hayvan çalışmasında, ksilitol, 1100 ppm florid (NaF) ve ksilitol+florid içerikli diş macunlarının remineralizasyon üzerine etkileri incelenmiş, ksilitol ve floridin birlikte kullanımının tek başına florid ya da tek başına ksilitol içeren diş macunlarından anlamlı derecede daha fazla remineralizasyon meydana getirdiği belirtilmiştir (Gaffar, ve diğerleri, 1998). Yapılan *in vitro* bir çalışmada, %20 ksilitol içerikli vernik uygulamasının yapay çürük lezyonlarının remineralizasyonundaki etkinliği değerlendirilmiş olup umut verici bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (Cardoso, ve diğerleri, 2014).

2.8.4. Fluorid uygulamaları

Fluorid, 50 yıldan fazla süredir koruyucu diş hekimliğinin temelini oluşturmaktadır (Gopalakrishnan ve diğerleri, 2016). Yüksek elektronegatifliğe sahip bir iz element olan fluorid, halojen ailesinin bir üyesidir. Oldukça reaktif bir gaz olduğundan doğada serbest halde bulunmaz genellikle bileşikler şeklinde rastlanır. Fluorid toprakta, kayalarda, sulara, yiyecek ve içeceklerde, bitki ve hayvanlarda ve canlı dokularda bulunur, en çok balıkta, çay ve tütünde rastlanır (Küçükeşmen ve Sönmez, 2008).

Sistemik uygulanması

Her ne kadar geçmişte diş çürüğü prevalansındaki azalmayı suyun fluoridlenmesi ile sistemik kullanılmasının sağladığı düşünülse de diş çürüğündeki primer azalmanın suyun fluoridlenmesinin topikal etkisi ve fluoridli diş macunlarının mevcudiyeti sayesinde olduğu anlaşılmıştır. Suyun fluoridlenmediği bazı Avrupa ülkelerinde, fluordili diş macunlarının kullanılmasının ardından benzer düzeyde bir çürük azalması bulunmuştur. Bu tür fluorid içeren diş macunları kullanan nüfusun oranı arttıkça, çürük oranı giderek artan bir şekilde, 1980'lerin sonlarında ve 1990'ların başlarında Amerika Birleşik Devletleri'nde de düşmüştür. Suyun fluoridlenmesi hala önemlidir, çünkü hazır bir şekilde kullanılabilir bir yöntem sunmaktadır (Hicks, Garcia-Godoy ve Flaitz, 2004b).

Dünya çapında 40 milyon ile 280 milyon arasında insanın tuzun fluoridlenmesi ile sistemik olarak fluorid aldığı tahmin edilmektedir. Tuzun fluoridlenmesi, düşük su fluorid konsantrasyonuna sahip olan veya su fluoridlenmesi imkanı hiç bulunmayan topluluklar için bir seçenek olarak önerilmektedir. Tuzun fluoridlenmesi işleminin yararları ve güvenliği su fluoridleme işlemine benzerdir. Suyun fluoridlenmesi sağlanamadığında bu yöntem etkili olsa da, her iki seçenek de mevcutsa dikkatli olunmalıdır. Dental florozis riskini en aza indirmek için bu toplum temelli yaklaşımlardan (su veya tuz) yalnızca birinin kullanılması önerilir. Fluoridin sistemik uygulamaları arasında suyun fluoridlenmesi, tuzun ve sütün fluoridlenmesi ve fluorid tabletler bulunur (Pollick, 2018).

Topikal uygulanması

Günümüzde çürüğün önlenmesinde floridin sistemik kullanımından ziyade, topikal kullanımının çok daha etkili olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (Pamir, 2014). Yüksek konsantrasyonlarda florid uygulaması ile mine yüzeyinde kalsiyum florid (CaF_2) kristalleri oluşmaktadır. Bu kristaller diş yüzeyinde florid rezervuarı olarak görev yapmaktadır. Bu kristallerin etrafı fosfat iyonları ve tükürük proteinleri ile kaplı olduğundan kolay çözünmemektedirler ancak ağız ortamındaki pH'n düşmesiyle çözünürlükleri artmaktadır (Ten Cate, 1997).

Topikal florid uygulamalarının mekanizması; bakteriyel metabolik yolların inhibisyonu yoluyla antimikrobiyal etkisi, mineye bakteri adezyonunu azaltması plak pH' sının dolaylı olarak yükseltilmesi ve *S.mutans* ve *laktobasiller*' in etkisinin sınırlandırılması, bir “katalizör” olarak hareket ederek mineral faz oluşumu ve dönüşümündeki reaksiyon hızını etkileyip remineralizasyonu artırması, florid iyonlarının hidrosiapatitteki hidroksil iyonları ile yer değiştirmesi ve florid salımlı koruyucu ve restoratif materyallerin yeniden şarj etmesi olarak sıralanabilir (Hicks, Garcia-Godoy ve Flaitz, 2004b) .

Profesyonel topikal florid uygulamaları için en yaygın kullanılan ajanlar, %5 sodyum floridli vernik (NaF, % 2,26 F, 22,600 ppm F) ve asidüle fosfat floriddir (APF; % 1,23 F, 12,300 ppm F). Çürük riski taşıyan çocuklar için en az altı ayda bir profesyonel florid uygulaması önerilmektedir. Ayrıca 6 yaşından küçük çocuklar için önerilen tek profesyonel florid uygulaması floridli verniklerdir (AAPD, 2018).

Floridli diş macunu kullanımı

Floridin oral kavitede sık fakat düşük konsantrasyonda bulunmasını sağlayan tedavi rejimi, terapötik ajan olarak floridin en yararlı uygulama biçimidir. Bu uygulamanın en kolay, ucuz ve etkili yolu ise floridli diş macunu kullanımıdır (Pamir, 2014). Amerika Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (AAPD) (2018) çocukların evdeki florid uygulamalarında düşük konsantrasyonlara daha sık maruz bırakılması ile topikal temastan en üst düzeyde yararlanmasını önermektedir. Floridin diş macunundaki yararlı etkisini en üst düzeye çıkartmak için, günde iki kez diş fırçalanmasını ve fırçalamadan sonra durulamanın minimum seviyede yapılmasını önermiştir.

Fluorid jeller, gargaralar ve vernikler

Fluoridli gargaralar genellikle % 0.05'lik (230 ppm) NaF veya % 0,2'lik (900 ppm) NaF içerirler. Düşük konsantrasyonlu olanlar günlük, yüksek konsantrasyonlu olanlar ise haftalık kullanım için önerilir. Sodyum fluorid içeren gargaraların günlük kullanımının, çürük lezyonlarının gelişiminde önemli bir azalma sağladığı bilinmektedir. Klorheksidin, triklosan veya çinko gibi antibakteriyel maddeler, çürük önleyici etkiyi arttırmak için bu gargaralara dahil edilmektedir (Ercan, Bağlar ve Çolak, 2010; Khoroushi ve Kachuie, 2017).

Fluoridli jellerin içeriğinde en sık kullanılan ajanlar %8-10' luk kalay floridin yanı sıra % 2' lik sodyum fluorid, %1.23'lük asidüle fosfat fluoriddir. Klasik fluoridli jeller abrazyon içermezler ve sıklıkla asidüle fosfat fluorid formundadırlar. Jellerde viskoziteyi arttırmak amacıyla selüloz ilavesi ile hazırlanmaktadır. Asidüle fosfat fluorid % 1.23 fluorid iyonu (12300 ppm) içerir ve pH'sı 3–4 arasındadır. Düşük pH' nın minde florid alımını arttırması amacıyla asidik hazırlanırlar aynı zamanda APF köpük formunda da kullanılabilmektedir (Ercan ve diğerleri, 2010).

Fluoridli jellerin ve ağız gargaralarının süt dişlerindeki etkinliği kesin değildir ancak daimi dişlerde çürük önleyici etkisi vardır. 6 yaşından küçük olan çocuklarda yutma riski nedeniyle jel ve ağız gargaralarının kullanılması önerilmez, yalnızca fluorid vernik uygulaması önerilir (EAPD, 2009).

Fluorid verniklerin (yıllık 2–4 uygulama), hem süt hem de kalıcı dişlerde çürük insidansını azaltmada etkili olduğu bilinmektedir. Fluorid vernik, fluorid uygulamasının oldukça güvenli bir yöntemidir. Fluorid verniklerin diğer topikal fluorid uygulamalarına göre avantajları, hasta uyumu yokluğunda kolay uygulanabilmesi ve uzun bir süre boyunca sürekli fluorid salınımı yapmasıdır (Khoroushi ve Kachuie, 2017).

Fluorid vernikler floridin dişler ile uzun süreli temasını sağlayabilmektedir. Genellikle küçük fırçalarla ya da enjektörler ile uygulanırlar. Verniklerde % 5 NaF kullanılmaktadır. Çürük önleyici etkisini antibakteriyel etkinlikten ziyade başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu ile sağlar. Fluorid verniklerin kullanım sıklığına karar vermeden önce mutlaka çürük risk tayini yapılmalıdır. Okluzal çürüklerin önlenmesinde pit ve fissür

örtücü uygulamalarının florid verniklerden daha etkin olduğu unutulmamalıdır (Azarpazhooh ve Main, 2008; Ercan ve diğerleri, 2010).

Sabit ortodontik tedavi uygulanan hastalarda florid verniklerin periyodik uygulanmasının, hastaların mükemmel oral hijyen göstermesi durumunda mine demineralizasyonuna karşı istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir koruma sağladığı gösterilmiştir (Perrini, ve diğerleri, 2016).

Gümüş diamin florid (GDF) uygulamaları

GDF' nin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber hem florid iyonlarının hem de gümüş iyonlarının etki mekanizmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Florid iyonları diş yapısına, gümüş iyonlarını ise esas olarak karyojenik bakterilere etki ederek remineralizasyona katkıda bulunur. GDF alkali bir ortamda hidroksiapatit ile reaksiyona girerek ana reaksiyon ürünleri olarak kalsiyum florid [CaF_2] ve gümüş fosfat [Ag_3PO_4] oluşturur. [CaF_2], asidik ortamda hidroksiapatitten daha az çözünür olan florapatit oluşumu için yeterli floridi sağlar. Çökelen [Ag_3PO_4] ise hidroksiapatitin florapatite dönüşümünü kolaylaştırmak için fosfat iyonu rezervuarı olarak görev alır. Ayrıca GDF antibakteriyel özelliklere sahiptir. Gümüş iyonları bakteri hücre duvarlarında negatif yüklü peptidoglikanlar ile bağlanabilir ve bunun sonucunda hücresel bozulmalara ve canlılık kaybına yol açan membran taşıma fonksiyonunu bozabilir. Bakteriyel enzim aktivitelerini inhibe edebilir, metabolik işlemleri bozabilir ve sonunda bakteri ölümüne neden olabilir. Gümüş iyonları tiyol gruplarını oksitleyebilir ve bu sayede diş plağının asidojenitesini azaltabilir. Dahası, gümüş iyonları guanine bağlanarak bakteriyel DNA replikasyonlarını inhibe eder (Fung ve diğerleri, 2013).

Demineralize dişlerde GDF, gümüş iyonlarının oksidasyonu nedeniyle çürük diş yapısını karartır ve bu özelliği estetik talepleri olan hastalarda GDF' nin kullanımını sınırlar (Scarpelli ve diğerleri, 2017).

Florid salan materyaller

Floridin remineralizasyonu sağlamakta katalizör görevi görmesi, minenin mineral yapısına katılarak hidroksiapatiti çözünmeye daha dirençli olan florapatite dönüştürmesi,

bakteriyel enzimleri inhibe ederek bakteriyel asit oluşumunu önlemesi gibi olumlu etkilerinden dolayı günümüzde florid salan dental materyallerin çocuk diş hekimliğinde kullanımı önem kazanmıştır (Şirinoğlu-Çapan ve Akyüz, 2016).

Materyallerden florid salımının yüzeyden yıkanma, gözenek ve çatlaklardan difüzyon ve hacimden difüzyon olarak üç ayrı mekanizma ile gerçekleştiği bildirilmektedir. Materyalin sertleşmesinden bir gün sonra oluşan ve yeniden floridle yüklenmesinden bir gün sonra görülen en yüksek düzeydeki florid salımının yüzeyden yıkanma şeklinde olduğu bildirilmektedir. Gözenek ve çatlaklardan difüzyon yolu ile oluşan salımın ise, daha az fakat daha sabit seviyede ve ilk günden sonraki günlerde gözlemlendiği bildirilmektedir. Hacimden difüzyonun ise uzun dönem sürekliliği olan bir salım olduğu bildirilmektedir (Forsten, 1998; Dionysopoulos, Kotsanos ve Pataridou, 2003).

Günümüzde kullanılan pek çok restoratif materyal ağız ortamına ve çevre diş dokularına florid salımı yapmaktadır. Bunlar arasında, geleneksel cam iyonomer simanlar (yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar ve sermet simanlar), rezin modifiye cam iyonomer simanlar, nano-iyonomer simanlar, kompomerler, cam karbomerler, giomerler ve florid içeren kompozit rezinler sayılabilir. Bu materyaller; plak, tükürük ve dental dokulardaki florid seviyesini arttırmak amacıyla bir florid deposu gibi davranır ve sekonder çürük oluşumunu engeller. Ancak florid salım ve yeniden yüklenme özellikleri farklılık gösterir ve florid salımı yapabilen bir materyalin çürük önleyici etkisi florid salım miktarına ve salım süresine bağlıdır (Mungana ve diğerleri, 2013).

2.8.5. Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) uygulamaları

Süt sahip olduğu kalsiyum, fosfat, kazein ve lipidler gibi antikaryojenik içeriği sayesinde, 1950'lerin sonlarında diş çürümelerini önlemede etkili bir gıda grubu olarak kabul edilmiştir. Süt ve süt ürünlerinin çürük önleyici özelliklere sahip oldukları bilinmesine rağmen bu etkiyi gösterebilmeleri için çok büyük miktarlarda tüketilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle araştırmacılar, çürüğü önlemek amacıyla sütün içerisindeki koruyucu faktörleri ayırarak koruyucu ürünler içerisinde kullanmaya yönelik çalışmalara odaklanmışlardır (Aimutis, 2004). Sütteki koruyucu faktör olan kazein fosfo peptidin (CPP), seçici çökelme yöntemi kullanılarak kazeinin tripsin enzimi ile parçalanması sonucunda elde edildiği bildirilmiştir (Reynolds, Riley ve Adamson, 1994). Kazein fosfopeptidin nanokümler

şeklindeki formları amorf kalsiyum fosfatla birlikte, tükürükteki kalsiyum ve fosfatın süper saturasyon olmasını sağlamaktadırlar. CPP-ACP çözeltisi içinde Ca^{2+} ve PO_4^{3-} stabilize olduğundan, aynı zamanda plak pH'ının tamponlanmasına ve böylece plak Ca^{2+} ve PO_4^{3-} düzeyinin artmasına yardımcı olabilmektedir. Bu sayede, yüzeyaltı lezyonların içinde Ca^{2+} ve PO_4^{3-} konsantrasyonunun yüksek tutulması remineralizasyonla sonuçlanır. Ayrıca kazein fosfopeptidin pelikül içerisine entegre olarak *S. Mutans* sayısını azaltabilme yeteneği de vardır. CPP-ACP; topikal krem, sakız, gargara ve diş macunları yoluyla verilebilirler. CPP-ACP, diş macunlarında mevcut olduğunda diş hassasiyetinin azalmasına yardımcı olurlar (Farooq ve diğerleri, 2013).

Reynolds, Cai, Shen ve Walker (2003); yaptıkları çalışmada CPP-ACP'nin bir gargarada ve sakızda mevcut olduğu zaman, supgingival plakta kalsiyum ve fosfat seviyelerinin artmasını sağladığını göstermişlerdir.

Güçlü, Alaçam ve Koleman (2016), yaptıkları çalışmada oral hijyen protokolü (fluorid içeren diş macunu, klorheksidin gargara, ksilitollü sakız kullanımı) uygulanan 21 çocukta toplam 101 başlangıç çürük lezyonu bulunan dişlere, %5 sodyum fluorid vernik (Flor-Opal®, Ultradent, USA), %10 CPP-ACP (GC Tooth Mouse®, GCJAPAN, Japan) ve CPP-ACP ile fluorid verniği birlikte uygulamışlardır. Ardından opak lezyonlarda görülen remineralizasyon sonucu meydana gelen değişimleri görsel olarak ve lazer floresans değişimleri ile değerlendirmişlerdir. Sonuçta standart oral hijyen uygulamalarına ek olarak CPP-ACP kullanımının, başlangıç çürük lezyonlarında remineralizasyonu arttırdığını bildirmişlerdir.

Yapılan diğer bir çalışmada ise CPP-ACP+900 ppm fluorid (MI Paste Plus (GC America)), %5 Sodyum fluorid içeren vernik (22 600 ppm fluorid)(Prevident (Colgate Oral Pharmaceuticals, New York, NY)) ve standart oral hijyen prosedürü uygulanan (1000 ppm fluorid içeren diş macunu ile manuel fırçalama ve diş ipi uygulaması) opak lezyonlardaki gerileme görsel muayene ile 8 hafta takip edilmiştir. MI Paste Plus ve PreviDent fluorid vernik, 8 haftalık bir süre içerisinde opak lezyonların görünümünü iyileştirmek için evde yapılan standart bakımdan daha etkili bulunmamıştır (Huang ve diğerleri, 2013).

CPP-ACP, dentin tübüllerini tıkayarak hassasiyeti azaltabilir. CPP-ACP tek başına veya fluorid ile birlikte kullanılarak, ortodontik braketlerin bağlanmasından önce profilaktik bir

ajan olarak kullanılabilir. Ayrıca CPP-ACP bir süt ürünü olduğundan, süte tolerans göstermeyen hastalara verilemez (Farooq ve diğerleri, 2013).

Mevcut bulgular, CPP-ACP' nin, yetersiz beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları nedeniyle, yüksek diş çürüğü riski taşıyan küçük çocuklar için özellikle yararlı olacağını göstermektedir. Ticari olarak temin edilebilen CPP-ACP imalatçıları, en az 3 dakika süreyle uygulama yapılmasını tavsiye etseler de, küçük bir çocuk için CPP-ACP içeren topikal kremi bu süre boyunca dişlerinde tutmaları kolay olmayabilir. Bu nedenle CPP-ACP' nin 1 dakika süreyle uygulanmasının yapay mine çürük lezyonları üzerindeki remineralizasyon potansiyelinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada, 1 dakikalık CPP-ACP uygulamasının, mine başlangıç çürük lezyonlarında remineralizasyon potansiyelini önemli ölçüde artırmadığı belirtilmiştir (Gopalakrishnan ve diğerleri, 2016).

CPP-ACP'nin patenti Avustralya'da Melbourne Üniversitesi tarafından alınmıştır. Bonlac Foods Limited şirketi CPP-ACP için özel üretim ve pazarlama haklarına sahiptir ve "Recaldent" ticari marka adı ile piyasaya sürülmüştür. Bu ürün 1999 yılında FDA (Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından kabul edilmiştir (1 gr'da %5). Daha sonra ABD'de MI Paste ve MI Paste Plus (900 ppm F) üretilmiştir. ABD dışında bu ürünler GC Tooth Mousse (GC Europe N. V., Leuven, Belgium) adıyla piyasaya sürülmüştür (Azarpazhooh ve Limeback, 2008).

2.8.6. Trikalsiyum fosfat

Trikalsiyum fosfat (TCP), plak ve tükürükteki kalsiyum seviyelerini arttırmaktadır. Trikalsiyum fosfat'ın $[(Ca_3PO_4)_2]$ alfa ve beta olmak üzere iki formu bulunur. Beta formu daha az çözünür olduğundan alfa formu yaygın olarak tercih edilmektedir. Alfa trikalsiyum fosfatın diş sert dokularının remineralizasyonunu ağız ortamındaki serbest kalsiyum ve fosfat seviyesini arttırarak sağladığı düşünülmektedir (Goswami, Chaitra ve Saha, 2012; Savaş ve Küçükyılmaz, 2014).

Vogel, Zhang, Carey, Ly, Chow ve Proskin (2000), ağırlıkça %2,5 alfa-TCP eklenen sakızlarla yaptıkları çalışma sonucunda, TCP' li sakızın şeker baskısı altında kalmış olan tükürük ve plak içerisine kalsiyum ve fosfat iyonları salarak mineral saturasyonundaki

düşüşe engel olduğunu ve bu etkinin kontrol grubunu oluşturan konvansiyonel şekerli sakızlarda gözlenmediğini belirtmişlerdir.

2.8.7. Dikalsiyum fosfat dihidrat

Dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD), çürük benzeri koşullar altında diş mineralinden oluşabilen bir asidik kalsiyum fosfat fazıdır. Kemikte hidroksiapatit oluşumunun öncüsü olarak önerilmiştir. DCPD' nin florid ile florapatit oluşturmak için meydana gelen reaksiyonu, uygun koşullar altında oldukça hızlı bir şekilde ilerler ve kalıcı olarak bağlı floridin dahil edilmesi için bir mekanizma olabilir (Wefel ve Harless, 1987).

DCPD eklenen diş macunlarının Ca^{2+} 'yı oral ortama sağlamadaki rolünü değerlendirmek için yapılan *in vivo* çalışmada, DCPD'nin Ca^{2+} 'yı oral ortama saldığı ve salınan Ca^{2+} 'nın, mine başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu sağlayabilir nitelikte olduğu belirtilmiştir. DCPD içeren diş macunlarından Ca^{2+} salımı plak sıvısı çalışmaları ve izotopik etiketleme çalışmaları ile doğrulanmıştır. Plak sıvısı değerlendirmeleri, DCPD içeren diş macunlarının kullanımının Ca^{2+} aktivitesini ve mine ile ilgili doyma derecesini arttırdığını göstermiştir. Ca^{2+} aktiviteleri son uygulamadan 12 saat sonra bile yüksek kalmıştır (Sullivan ve diğerleri, 1997).

DCPD içeren deneysel kompozitlerin, mine lezyonlarının remineralizasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, DCPD, mineral geri kazanımını destekleyebilmiş ve mine lezyonlarının lezyon derinliğini azaltabilmiştir (Alania ve diğerleri, 2018).

2.8.8. Kalsiyum karbonat

Kalsiyum karbonat ($CaCO_3$) diş macunlarında sıklıkla kullanılan abraziv, alkali, ve tamponlayıcı bir ajandır. Diş macunlarında sodyum monoflorofosfatla beraber kullanılmaktadır. Kalsiyum karbonat bazlı diş macunları, alkali pH ve tamponlama kapasitesine sahip olsalar da nötral pH' da oldukça az çözünürler. Bu özelliği kalsiyum karbonatın dental plak asidojenitesi üzerine olan etkisini sınırlamaktadır ancak kalsiyum karbonatlı diş macunlarının küçük partikülleri fırçalamadan saatler sonra bile dental plakta depolanmaktadır. Asidik ortam oluştuğunda ise bu depolanan partiküllerin çözünürlüğü

artmakta ve plak karyojenitesinin azaltılmasında ve floridin etkisinin potansiyelize edilmesinde rol oynamaktadır (Savaş ve Küçükyılmaz, 2014).

Kalsiyum karbonat bazlı diş macununun mine remineralizasyonu üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, CaCO_3 bazlı diş macununun mine demineralizasyonunu önleyebilme ve remineralizasyonunu arttırabilme potansiyeline sahip olduğu dolayısıyla diş çürüğünü önlemek amacıyla kullanılabilceği belirtilmiştir (Cury ve diğerleri, 2005).

2.8.9. Biyoaktif cam (Kalsiyum sodyum fosfosilikat)

Biyoaktif camlar, yüzeylerinin dokular ile bağ oluşturmaları sağlayan, biyoaktif hidroksikarbonapatit (HCA) tabakasından oluşurlar. Bu içerikleri sayesinde camlar çevre sert dokuya ve bazı hallerde yumuşak dokuya kimyasal olarak bağlanabilmektedir. Biyoaktif camlar kemik dokudaki mezenkimal hücrelerin farklılaşmasına yardım eder ve kemik doku ile organik bağlarla bağlanabilir. Biyoaktif camların partikül boyutlarının küçültülüp nano seviyelere düşürülmesiyle partiküllerin yüzeyinden hem daha hızlı iyon salınımı hem de yüksek protein adsorpsiyonu gerçekleşmektedir ve bu sayede materyalin performansı artmaktadır.

Biyoaktif camlar osteokondüktif özelliktedirler ve yüzeyde iyon salınımı yoluyla apatit tabakası oluşturarak kemik dokuya kimyasal olarak bağlanabilmektedirler (Kulan ve Ulukapı, 2011).

Biyoaktif camlar, mine remineralizasyonunda potansiyel yarar sağlar; ancak, klinik etkinliklerini araştırmak için yeterli klinik araştırma bulunmamaktadır (Taha ve diğerleri, 2017).

Kalsiyum sodyum fosfosilikat (Novamin) oldukça yüksek oranda biyouyumluluk özelliği gösteren biyoaktif bir camdır. İlk olarak kemik rejenerasyon materyali olarak geliştirilmiştir. Bu materyaller vücut sıvılarına maruz kaldıklarında reaktiftir ve doğal diş mineraline kimyasal olarak benzer bir mineral olan hidroksikarbonapatit birikimi sağlarlar. Bu reaksiyon tükürük gibi sulu ortamlarda, yaklaşık bir dakika içinde kalsiyum sodyum fosfosilikat parçacıklarındaki sodyum iyonlarının, hidrojen katyonlarıyla değişmesi ile başlar. Bu hızlı iyon değişimi kalsiyum ve fosfatın partikül yapısından salınmasını sağlar.

Reaksiyonlar ve Ca-P komplekslerinin birikmesi devam ettikçe, bu katman, kimyasal ve yapısal olarak biyolojik apatite benzeyen hidroksikarbonat apatit içinde kristalleşir (Burwell, Litkowski ve Greenspan, 2009).

Novamin ve kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfatın (CPP-ACP) remineralizasyon potansiyelini karşılaştıran bir çalışmada novamin grubunun yüzey mikrosertlik değerleri CPP-ACP grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (Mehta, ve diğerleri, 2014).

Farklı içeriğe sahip olan diş macunlarının başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu üzerindeki etkilerini QLF ile değerlendiren çalışmada, Novamin içeren diş macunu, florid içeren ve probiyotik içeren diş macunları ile karşılaştırıldığında daha fazla floresans artışı sağlamıştır (Gokce ve diğerleri, 2017).

Başlangıç mine lezyonlarında yapılan bir SEM çalışmasında kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florid fosfatın (CPP-ACFP) ve Novamin'in remineralizasyon potansiyeli karşılaştırılmıştır. Hem CPP-ACFP hem de Novamin remineralizasyon potansiyeli gösterse de, CPP-ACFP ile muamele edilen numunelerde remineralizasyonun daha yüksek olduğu bulunmuştur (Manoharan ve diğerleri, 2018).

2.8.10. Kitosan

Kitosan kitinin deasetilasyonu ile elde edilen bir polimerdir, biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir bir maddedir. Bakterisid ve bakteriyostatik özelliklere sahip olması nedeniyle diş çürüğünün önlenmesi amacıyla çalışmalarda kullanılan doğal bir maddedir. Asidik ortamda kitosanın amino grupları hidrojen iyonunu yakalar; bu da diş minesini, yumuşak doku, hücre zarı gibi negatif yüklü yüzeylere biyo-adezyon kabiliyeti sağlayan genel bir pozitif yükün oluşmasını sağlar. Kitosan biyoyumlu olması ve sahip olduğu fonksiyonel özellikleri ile geniş uygulama potansiyeline sahip bir biyomateriyaldir (Arnaud, de Barros Neto ve Diniz, 2010).

Yapılan bir çalışmada fosforile edilmiş kitosan ve amorf kalsiyum fosfatın nano-komplekslerini (Pchi-ACP) sentezleyerek mine yüzeyaltı lezyonlarını remineralize etme etkinlikleri değerlendirilmiştir. Mine lezyonlarının remineralizasyonu alan emisyon

elektron mikroskobu (FESEM) ve Micro-BT ile incelenmiştir. FESEM ve Micro-BT sonuçları, Pchi-ACP'nin mine lezyonları üzerindeki remineralize etme oranının floridden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Erken mine lezyonlarının biomineralizasyonunda doğal bir analogla işlevselleştirilmiş nanopartiküllerin remineralizasyon potansiyeli vurgulanmıştır (Zhang ve diğerleri, 2014).

2.8.11. Mine matriks proteini içeren remineralizasyon ajanları (Emdogain)

Mine remineralizasyonu, mineyi onarmak için iyi kabul gören bir kavramdır. Fluorid içeren ürünler, kazein fosfopeptit – amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) içeren ürünler de dahil olmak üzere, mine remineralizasyonunu geliştirmek için birçok klinik ürün geliştirilmiştir. CPP-ACP, yüzeyaltı mine lezyonlarının remineralizasyonunu teşvik etse de, oluşan kristaller bu ajanlarla yapılan tedaviden sonra gevşek bir şekilde yapılandırılmış ve morfolojik olarak düzensiz olmuştur. Bu nedenle, biyomimetikler yoluyla mine remineralizasyonu araştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca, araştırmacılar bu mine kristallerinin diş gelişimi sırasında nasıl oluştuğuyla ilgilenmektedirler.

Mine benzersiz bir morfolojik yapıya ve kendine özgü mekanik özelliklere sahiptir. Mine kristallerinin eşsiz şekilleri ve organizasyonları, diş minesinin sertliğini, kırılma ve asit erozyonuna karşı direncini kısacası mekanik özelliklerini belirler. Ameloblast aktivitesi ve protein aracılı mineralizasyon süreci, bu tür kusursuz bir şekilde organize yapılara ulaşmak için çok önemlidir. Travma sonrası minenin yenilenmesi, minenin aselüler ve protein içermeyen bileşimi nedeniyle söz konusu değildir.

Hidroksiapatit kristallerini içeren mine benzeri dokuyu yeniden üretmek için birkaç *in vitro* yöntem bildirilmiştir. Bazı kimyasal sentetik teknikleri, yüksek sıcaklıkta hidrotermal yöntem ya da aşırı düşük asidik ortam gibi koşullar altında mine hidroksiapatit nanorodlarının sentezi mümkündür. Bununla birlikte, bu yöntemlerin çoğu pahalıdır ve yüksek sıcaklık, yüksek basınç veya aşırı düşük asidite koşulları altında gerçekleştirilmektedir. Ayrıca, protein içeren bir nanokompozitin hazırlanması bu fizyolojik olmayan koşullar altında mümkün değildir (Cao ve diğerleri, 2014).

Farklı mine matriks proteinleri, mine, dentin ve sementin mineralizasyon işlemlerinde yer almaktadır. Mine matriksinde, proteinlerin % 90'ı amelogenin grubuna aittir, geri kalan %

10'u prolin bakımından zengin non-amelogenin, tuftelin ve diğer serum proteinleridir (Hammarstrom, 1997).

Ameloblastlardan salgılanan amelogeninler, hücre dışı olarak yaklaşık 20 nm'lik nanosferlere toplanır ve supramoleküler bir yapısal çerçeve oluşturur. *In vivo* ve *in vitro* araştırmalar, amelogeninlerin bazı olası fonksiyonlarını göstermiştir. Apatit çekirdeklenmesini inhibe ederler ancak kristal yönelimini ve doku oluşumunu kontrol ederek neredeyse sadece c eksenini yönünde doğrudan kristal büyümesini gösterirler. Bununla birlikte mine proteinlerinin, kemik ve dişlerde biyomineralizasyonu kontrol eden daha asidik ve fosforlanmış matriks makromoleküllerinden farklı olduğu kabul edilmelidir.

Ticari olarak temin edilebilen bir ürün olarak, mine matriks proteinlerini içeren Emdogain® (Institut Straumann, Basel, Switzerland) son yıllarda çok dikkat çekmiştir. Mine matriks türevleri domuz fetal dişinden elde edilir. Emdogain, diş hekimliğinde özellikle periodontal tedavilerde kullanılmaktadır (Cao ve diğerleri, 2014). Son zamanlarda yapılan çalışmalar Emdogain'in dental implant uygulamalarında ve pulpa kaplamalarında kullanılabileceğini göstermektedir (Miron, Oates, Molanberg, Dard ve Hamilton, 2010; Al-Hezaimi, Javed, Al-Fouzan ve Tay, 2012). Bununla birlikte, bu ürün ve protein bileşenleri mine ve dentin gibi diğer diş sert dokularının mineralizasyonu ve çürüğün remineralizasyon potansiyelini değerlendirmek için az sayıda çalışmada bulunulmuştur (Schmidlin ve diğerleri, 2016).

Cao ve diğerlerinin (2014) yaptığı çalışmada SEM' de mine üzerinde oluşan mine prizması benzeri kristal yapı gözlenmiştir. Emdogain'in *in vitro* olarak biyomimetik mineralizasyonu desteklediği ve demineralize insan minesinde mine prizma benzeri doku oluşumunu kolaylaştırdığı belirtilmiştir.

2.8.12. Nanohidroksiapatitler

Sentetik kalsiyum hidroksiapatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], insan kemiği ve dişlerinin mineral bileşenine kimyasal ve biyolojik olarak benzerdir, biyoaktif olarak sınıflandırılmış az sayıdaki maddeden biridir ve oldukça biyouyumludur. Nano boyutlardaki sentetik hidroksiapatit parçacıklar minenin apatit kristal yapısına; morfolojik ve yapısal açıdan benzerlik gösterir. Ortopedik, dental ve maksillofasiyal uygulamalarda kullanıldığında,

kemik gelişimini ve osseointegrasyonunu bozmadan ve çözünme olmadan destekleyen bir materyaldir (Besinis, van Noort ve Martin, 2012; Görken ve diğerleri, 2013).

Nanohidroksiapatitin remineralizasyon mekanizması ile ilgili iki görüş mevcuttur. Birinci görüş demineralize mine üzerindeki boşlukların içine nano-partiküllerin çökmesi ile remineralizasyon sağladığı; ikinci görüş ise nanohidroksiapatitin ağız ortamında kalsiyum kaynağı olarak davranarak remineralizasyonu sağladığı yönündedir (Görken ve diğerleri, 2013).

Nanohidroksiapatit içeren diş macununun yapay çürükler üzerindeki remineralizasyon etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada SEM analizi, mine yüzeyindeki kusurların azaldığını ve birçok mineral tuzunun çökeldiğini göstermiştir. Araştırmacılar nanohidroksiapatitin demineralize mine için remineralizasyonu destekleyebileceğini belirtmişlerdir (Lv, ve diğerleri, 2007).

Swarup ve Rao (2012), %10 nanohidroksiapatit ve %2 sodyum floridin 30 daimi insan dişi üzerinde yapay olarak oluşturulan başlangıç mine lezyonlarındaki remineralizasyon etkinliklerini değerlendirmişlerdir. 20 nm genişliğindeki nanohidroksiapatit kristallerinin sodyum florid ile kıyaslandığında başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda *in vitro* koşullar altında daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir.

Koçyiğit (2015), süt dişleri ile yaptığı *in vitro* tez çalışmasında, başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda florid içeren ve içermeyen nanohidroksiapatitli diş macunlarının etkinliğini değerlendirmiştir. Yapılan Micro-BT analizine göre, nanohidroksiapatitli diş macunu grubundaki başlangıç mine lezyonlarındaki mineral artışının florid grubuna göre sayısal olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan SEM analizine göre floridli diş macunu ile tedavi sonrasında yüzeylerin CaF_2 (Kalsiyum florid) kristalleri ile örtülü olduğu ve düz bir yüzey sergilemediği belirtilirken, nanohidroksiapatit içerikli diş macunu uygulanan yüzeylerde tüm yüzeyin homojen bir görüntüye sahip olduğu, poröz yapının tamamen kaybolduğu belirtilmiştir.

2.8.13. Kendiliğinden birleşen peptit uygulamaları

Mine gelişimi sırasında, kendiliğinden birleşen supramoleküler yapılar oluşturdıkları bilinen mine matriks proteinleri, hidroksiapatit kristallerinin düzenini ve morfolojisini kontrol eder ve sonuçta olgun dokunun fiziko-mekanik özelliklerini belirler. Mine çürüğü yüzey altı demineralizasyonu olarak ortaya çıkan ve sonucunda kavite oluşumuna neden olan iskeletsel doku patolojilerinden en yaygın olanıdır. Mine restorasyonu için temel olarak invaziv tedavi stratejisi, dental materyallerdeki gelişmelere rağmen, yıllar içinde çok az değişmiştir. Ancak invaziv olmayan yaklaşımlar gelişmekte ve normal histogenezi tekrar edebilen yeni nesil biyoaktif materyal arayışı sürmektedir (Kirkham ve diğerleri, 2007).

Fluoridin çürük önleyici özelliklerinin iyi bilinmesine rağmen, yüksek florid konsantrasyonu, dış minenin remineralizasyonunu artırırken iç minenin demineralizasyonunu önemli ölçüde etkilemez ve bu durum sık sık yüzeysel bir remineralizasyon tabakası ile sonuçlanır. Bu üst katmanın, tükürükte var olan kalsiyum ve fosfat iyonlarının, minenin daha derin katmanlarına nüfuz etmesini önleyebileceği, böylece daha derin remineralizasyonu inhibe edebileceği bildirilmektedir (ten Cate, 2008).

Biyomimetik, insanlar tarafından doğadaki sistemleri taklit ederek yapılan maddelerin, aletlerin, mekanizma ve sistemlerin tümünü ifade eden bir terimdir (Görken ve diğerleri, 2013). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, başlangıç çürük lezyonunun yüzey altı gövdesi içinde, hidroksiapatiti oluşturma amacıyla mine matriks proteinlerini taklit eden kendiliğinden birleşen peptit P11-4 ile yeni bir biyomimetik yaklaşımdan bahsedilmektedir (Kirkham ve diğerleri, 2007; Kind ve diğerleri, 2017). Laboratuvar çalışmaları, monomerik düşük viskoziteli peptit çözeltilerinin, remineralizasyonu destekleyen hidroksiapatit çekirdeklenmesini sağlayabilen iskeleler oluşturabilmesi için mine lezyonlarına uygulanabileceğini göstermiştir. Kendiliğinden birleşen peptit P11-4; amelogenezisde mineral çökmesinin kontrolünde rol oynayan proteinlerin yapısını taklit etmek amacıyla üretilmiştir. Amelogeninler gibi doğal mine proteinlerine dayanan tedaviler, yüzey altı lezyona nüfuz edebilmektedirler (Kirkham ve diğerleri, 2007; Takahashi ve diğerleri, 2016). P11-4 peptidine sahip bir füzyon proteininin hidroksiapatite bağlanabileceği gösterilmiştir. Böylece peptit lifleri üzerindeki negatif yükler bir kalsiyum bağlama bölgesi oluşturur. Kalsiyum iyonlarının bağlanmasının peptide tamponlama özelliği ve

çekirdeklenme işlemlerini indüklemeye özelliği sağladığı düşünülür (Melcher ve diğerleri, 2016). Günümüzde P11-4 peptit, Curodont (Credentis AG, Windisch, Switzerland) ticari ismi altında pazarlanmaktadır. Başlangıç mine lezyonlarının tedavilerinde kullanıma uygun Curodont Repair (Credentis AG, Windisch, Switzerland), hassasiyet giderici olarak Curodont D'Senz (Credentis AG, Windisch, Switzerland) ve asit ataklarına karşı koruyucu bir ürün olarak Curodont Protect (Credentis AG, Windisch, Switzerland) ürünleri bulunmaktadır (Curodont, 2019).

Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 ile tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonları lezyon gövdesine yayıldığında, yüzey altı çürük lezyonu içinde biyomimetik bir 3 boyutlu iskele oluşturabilmekte ve matriks çevresinde mineralizasyon sağlayabilmektedir. Bu 3 boyutlu iskele hidroksiapatit için bir çekirdek olarak işlev görebilir, bu da içeriden doku yenilenmesini teşvik eder. (Kirkham ve diğerleri, 2007; Takahashi ve diğerleri, 2016). P11-4 peptidin, başlangıç mine lezyonlarının porözitesine nüfuz edebilen düşük viskoziteli bir solüsyon oluşturduğu, sonrasında minerallerin çökmesi için bir alan oluşturmak amacı ile düşük pH ile yapıyı değiştirdiği bildirilmektedir. Bu sayede P11-4 matriksinin kavite oluşmamış başlangıç lezyonlarında tükürükle beraber mine remineralizasyonunu sağladığı bildirilmiştir (Brunton diğerleri, 2013). Peptit tedavisiyle artan mineral kazanımı ve demineralizasyonun önlenmesinin kombine etkisi, mineral yapıyı önemli ölçüde arttırmaktadır. Kendiliğinden birleşen P11-4 peptit hidroksiapatit kristallerinin birikim ve büyümesini kontrol eder (Kirkham ve diğerleri, 2007; Brunton ve diğerleri, 2013). P11-4 gibi bir biyomimetik peptidin kullanılması, mineralin kendisini rejenere ederek doğal bir onarım gerçekleştirmesini sağlamaktadır (Takahashi ve diğerleri, 2016).

Ayrıca kendiliğinden birleşen peptitler hidrojel formunda kullanılarak ilaç dağıtım sistemi olarak da kullanılabilmektedir. Biyouyumlu olması, minimal invaziv uygulanmaları ve toksik olmamaları ile tercih sebebi olmuşlardır. Fizikokimyasal özellikleri ve ayarlanabilir mekanik özellikleri ile çok çeşitli ilaçlar için kullanılabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda antimikrobiyal aktiviteleri, ilaç taşıma potansiyelleri ve rejeneratif kapasiteleri ile gelecekte periodontal tedaviler için de tercih edilebileceği düşünülmektedir (Koch ve diğerleri, 2019).

Yapılan bir çalışmada (Alkilzy ve diğerleri, 2018) fluoridle beraber kullanıldığında birbirlerini tamamlayarak oldukça iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. P11-4 ile

fluoridin kombine bir şekilde uygulanmasıyla yapılan biyomimetik mineralizasyonun; erken çürük lezyonları için basit, güvenli ve etkili noninvaziv bir yöntem olduğu ve fluoridin tek başına kullanılmasından daha başarılı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir.

Kirkham ve diğerleri (2007), insan dişi minesinde çürük benzeri lezyonlara uygulanan anyonik bir peptidin, simüle edilmiş oral pH aktivitesi koşulları altında etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışma sonucunda peptit tedavisinin, hem artan remineralizasyon hem de beş günlük bir süre boyunca demineralizasyonun inhibisyonu sayesinde lezyonların net mineral kazanımını önemli ölçüde artırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca kendiliğinden birleşen peptitlerin dental doku mühendisliği sırasında mineral davranışının modülasyonunda yararlı olabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Brunton ve diğerleri (2013), P 11-4 peptit ile erken çürük lezyonlarının tedavisinin güvenli olduğunu ve tek bir uygulamanın yüzey altı dokuda mineral birikmesini teşvik ederek bu peptidin mine rejenerasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Takahashi ve diğerleri (2016) çalışmalarında P11-4 peptidin sığır dişi minesindeki remineralizasyon etkinliğini ultrasonik yayılım hızı değişimi ve taramalı elektron mikroskobu altında incelemişlerdir. Araştırmacılar sonik hızda artış olduğu ve mineral birikimi sergilendiği, P11-4 peptidin sığır mine remineralizasyonunu destekleme yeteneği olduğunu belirtmişlerdir.

Silvertown ve diğerleri (2016), P11-4 peptidin etkinliğinin fototermal radyometri ve Canary sistem kullanılarak gösterilmesini amaçladıkları çalışmada toplam 62 daimi premolar ve molar diş kullanmışlardır. 7., 14., 30. ve 50. günlerde tekrarlayan ölçümler yapmışlar ve başlangıç ile 50. gün arasında lezyon derinliğinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

Savas, Kucukyilmaz ve Uzer-Celik (2016), demineralize mine yüzeylerinde farklı ajanların remineralizasyon potansiyellerini değerlendirmişlerdir. Yapay çürük lezyonu oluşturulan 460 insan molar dişinde yapılan çalışmada kontrol (distile su), asidüle fosfat fluorid (APF), Curodont Repair (CR), gümüş diamin fluorid (SDF), amonyum heksaflorosilikat (SiF) ve SiF+setil-piridinyum klorür (SiF + CPC) olmak üzere 6 grup oluşturulmuştur. Çalışmada mikro sertlik testi (VHN), enerji dağıtıcı X-ışını spektroskopisi analizi ve konfokal lazer

tarama mikroskobu değerlendirmesi yapılmıştır. Araştırmada kullanılan tüm ajanlar başlangıçtaki çürük lezyonlarının remineralizasyonuna istatistiksel olarak anlamlı derecede yardımcı olmuştur. Remineralizasyon değerleri yapılan tüm analizlere göre Curodont Repair, asidüle fosfat fluorid ve amonyum heksaflorosilikat gruplarında en başarılı bulunmuştur. Araştırıcılar Curodont Repair'ın, fluorid bazlı çözeltilere benzer bir çürük önleyici olduğunu ve klinik kullanıma uygun görünen umut verici bir remineralizasyon maddesi olduğunu belirtmişlerdir.

Kucukyılmaz ve Savas (2017) yaptıkları çalışmada asidüle fosfat fluorid (APF), Curodont Repair (CR), gümüş diamin fluorid (SDF), amonyum heksaflorosilikat (SiF) ve SiF+setil-piridinyum klorür (SiF + CPC)' ün remineralizasyon etkinliğini QLF değerlendirmesi ile karşılaştırmışlardır. Ölçümler 1. hafta ve 4. haftada yapılmıştır. APF ve SiF gruplarının floresans kazancı 1 hafta sonra kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 4. haftada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek floresans kazanımları, CR, APF ve SiF gruplarında bildirilmiştir. Tüm ajanlar, 1. hafta ile karşılaştırıldığında 4. haftada daha fazla remineralizasyon değerleri göstermiştir.

Soares ve diğerleri, (2017), yaptıkları çalışmada kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat, biyoaktif cam, fluorid ile güçlendirilmiş hidroksiapatit jel ve P11-4 peptidin insan minesindeki remineralizasyon etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Yaptıkları Vickers yüzey sertliği ve SEM analizi sonucunda, kendiliğinden birleşen peptit P11-4'ün diğer test ajanlarıyla karşılaştırıldığında mine lezyonlarını etkili ve anlamlı bir şekilde yeniden mineralize ederek umut verici sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir.

Wierichs ve diğerleri (2017)'nin, yaptıkları *in vitro* çalışmada, pH-döngüsü koşulları altında düşük viskoziteli rezin (Icon) ve kendiliğinden birleşen peptit P11-4 sığır dişlerinde demineralizasyonu engelleme etkinlikleri ve yapay mine çürüğünü maskeleyebilme kapasiteleri ağıısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, seçilen koşullar altında, Icon uygulaması çürük lezyonlarını önemli ölçüde maskeleyebilirken, P11-4 demineralizasyonu önleme ve lezyonları maskeleme etkinliği ağıısından başarısız bulunmuştur.

Alkilzy ve diğerleri (2018) ise sürmekte olan daimi 1. molarlarında aktif okluzal başlangıç çürükleri olan 70 hastada yaptıkları randomize kontrollü tek kör klinik çalışmada tek başına fluoridli vernik ve fluoridli verniğin P11-4 ile kombine uygulamasını

karşılaştırmışlardır. Sonuçlar, kendiliğinden birleşen peptit P11-4'ün florid ile kombinasyon halinde sağladığı biyomimetik mineralizasyonun, erken çürük lezyonlar için basit, güvenli ve etkili invaziv olmayan bir tedavi olduğunu ve tek başına florid tedavisinin mevcut klinik altın standardından daha üstün olduğunu göstermiştir.

Başka bir çalışmada, P11-4 ve CPP-ACP' nin daimi premolar dişler üzerinde oluşturulan yapay mine lezyonları üzerindeki remineralize edici etkinliği elektron mikroskobu (SEM) ve enerji dağıtıcı X-ışını (EDX) kullanarak değerlendirilmiştir. Ölçümler 1. hafta, 1. ay ve 3. ay da yapılmıştır. CPP - ACP, 1. haftada mineral (Ca ve P) birikiminde düzensiz yüzeyli bir artış göstermiş ve bu 3. ay ölçümüne kadar zamanla azalmıştır. P11-4 ise 3 aylık bir süre boyunca düzenli bir yüzeyle karakterize anlamlı bir mineral artışı göstermiştir (Sindhura ve diğerleri, 2018).

Daimi 3. molar dişlerde oluşturulan başlangıç mine lezyonlarında yapılan bir çalışmada kazein fosfopeptit amorf kalsiyum florid fosfat (CPP-ACFP), sodyum florid (NaF) ve kendiliğinden birleşen peptidin (P11-4) remineralize edici etkileri analiz edilmiştir. 1. 7. ve 30. günlerde DIAGNOdent ile 30. günde Micro-BT ile ölçümler yapılmıştır. DIAGNOdent ile yapılan ölçümlerde tüm dönemlerde remineralizasyon etkinliğinin en yüksek P11-4 grubunda ardından CPP-ACFP, NaF ve yapay tükürük grubunda olduğu bildirilmiştir. Mineral yoğunluğu değerlendirmelerinde ise P11-4 grubu NaF grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, CPP-ACFP grubu ile P11-4 ve NaF arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın verileri P11-4' ün en iyi remineralizasyon etkinliğini gösterdiğini bildirmiştir (Üstün ve Aktören, 2019).

2.8.14. Propolis

Propolis, bal arıları (*Apis Mellifera*) tarafından, bitkilerin eksudalarından elde edilerek, peteklerdeki boşlukları doldurmak için kullandıkları, reçine ve balzamlar (% 50-70), balmumu (% 30-50), polenler (% 5-10), amino asitler, mineraller, A, B ve E vitaminleri, fenoller ve aromatik bileşikler içeren bir bileşimdir. Flavonoidler, propolisin reçineli kısmının büyük bir kısmını oluşturur ve aktif bileşenidir. Propolis antioksidan, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antienflamatuar özelliklere sahiptir ve bu özelliklerin çoğu flavonoidlerden kaynaklanır. Propolis, C vitamininin antioksidan aktivitesinden daha

güçlü olan antioksidan aktiviteye sahiptir. Antioksidan özelliği, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi işaret eden serbest radikallerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. Besin takviyesi olarak kullanımı giderek artan propolis, diş macunlarına, ağız gargaralarına, diş iplerine ve sakızlara katılarak diş hekimliğinde de birçok üründe kullanılmaktadır (Abdul ve diğerleri, 2015; Abbasi ve diğerleri, 2018; Uysal ve Tulga-Öz, 2018).

Propolisin, *S. mutans*' in büyümesini, adezyonunu ve glukozil transferaz aktivitesini engellediği; *S. mutans* sayısında azalma sağladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu bulgular propolisin çürük önleyici etkisini ve propolis veya bileşiklerinin ümit verici ajanlar olduğunu göstermektedir (Duailibe, Gonçalves ve Ahid, 2007; Libério ve diğerleri, 2009).

Bhat, Bapat, Asawa, Tak, Chaturvedi, Gupta ve George (2015), propolis içeren diş macununun plak formasyonuna etkisini inceledikleri çalışmada, propolis içeren diş macunu, misvak içeren diş macunu ve 1450 ppm sodyum florid içeren diş macunu ile karşılaştırılmıştır. 24 saatlik değişiklik analiz edildiğinde, propolisli macunun, sodyum floridli ve misvak içeren diş macunlarından tutarlı ve anlamlı bir şekilde daha düşük plak formasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

In vitro bir hayvan çalışmasında yüksek karyojenik bir ortamda deneysel bir propolis içeren verniğin çürük önleyici etkinliğini kitosan içeren vernik ve %5 sodyum florid içeren vernik ile karşılaştırmışlardır. Propolis içeren vernik, hiç tedavi edilmemiş gruba kıyasla mine çürüğü oluşumunu azaltmış ve %5 sodyum florid içeren vernikten anlamlı bir fark göstermemiştir. Fakat dentinin etkilendiği durumlarda propolisli vernik etkinlik gösterememiştir (De Luca ve diğerleri, 2017).

2.8.15. *Galla chinensis* (G. Chinensis)

Galla chinensis, son yıllarda çürük önleyici bir ajan olarak araştırılan geleneksel bir Çin bitkisidir. *G.Chinensis*' in demineralizasyonu önleyip remineralizasyona katkıda bulunduğu ve floridle birlikte kullanıldığında remineralizasyon etkinliğini artırdığı gösterilmiştir, ancak etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (Cheng ve ten Cate, 2010). *G. Chiensis*' in etki mekanizması ile ilgili iki görüş mevcuttur. Bunlardan ilki

G. Chinensis'in organik matrisle doğrudan birleştiği yönünde, diğer hipotez ise G. Chinensis' in doğrudan ortamdaki kalsiyum iyonlarıyla birleşebileceği ve lezyon bölgesine kalsiyum iyonu taşıyıcısı olarak davranabileceği yönündedir (Kulan ve Ulukapı, 2011).

Galla chinensis kimyasal bileşiğinin, farelerde başlangıç mine lezyonu remineralizasyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada G. Chinensis Micro-CT ölçümlerinde anlamlı olarak remineralizasyon etkinliği göstermiştir (Zhang ve diğerleri, 2016).

Nano-hidroksiapatit ve Galla chinensis'in, başlangıç mine lezyonunun remineralizasyonu üzerindeki kombine etkilerini araştıran çalışmada yüzey sertliği ölçümleri, X-ışını difraktometresi ve SEM değerlendirmeleri yapılmıştır. Tüm tedavi gruplarının remineralizasyonu arttırmada negatif kontrol grubundan daha önemli bir etkisi olduğu, G. Chiensis ve nano-hidroksiapatit kombine tedavi grubunda, lezyon gövdesinde daha fazla mineral birikimi meydana geldiği ve lezyon derinliğinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Kombine tedavinin, başlangıç mine lezyonunun remineralizasyonunu arttırmada önemli bir sinerjistik etkisi olduğu belirtilmiştir (Huang ve diğerleri, 2010).

2.8.16. Lazer uygulamaları

Çürüğün önlenmesi için lazerlerin uygulanması 1972 yılına kadar uzanır. Lazer ışınları, mine mikro sertliğini ve asit saldırılarına karşı direncini artırır. Koruyucu diş hekimliğinde kullanılan başlıca lazerler arasında argon lazerler, CO₂, Nd-YAG ve Erbium YAG bulunur. Lazer ışınları yüzey morfolojisinde değişikliklere neden olmuş, ancak sağlam mine yüzeyini korumuştur. Minenin lazer uygulaması sonrası çürüğe karşı artan direncini açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir, ancak kesin mekanizma henüz açıklanmamıştır. En muhtemel mekanizma, lazer ışınlarına maruz kaldıktan sonra mine içerisinde mikro boşlukların oluşması ile ortaya çıkmaktadır. Bu mikro boşlukların salınan iyonları hapsedtiği ve mine yüzeyinde remineralizasyon alanları olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (Khoroushi ve Kachuie, 2017).

CO₂ lazer uygulamasının ve %1.23' lük asidüle fosfat florid tedavisinin süt dışı minesinde remineralizasyon etkinlikleri yüzey mikrosertlik ölçümü ile değerlendirilmiştir. CO₂ lazer ile yapılan yüzey işlemin sonrasında en yüksek mikro sertlik değerleri gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak florid uygulamasından farklı bulunmamıştır. CO₂

lazerin, süt dişleri için alternatif bir remineralizasyon yöntemi olabileceği bildirilmiştir (Valerio ve diğerleri, 2015).

Süt dişlerinde yapılan bir çalışmada Nd: YAG lazer uygulaması sonrası kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat uygulamasının remineralizasyon etkinliği değerlendirilmiş ve bu kombine uygulama süt dişlerinde başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu için etkili bir yöntem olarak önerilmiştir (Asl-Aminabadi ve diğerleri, 2015).

Fraksiyonel CO₂ lazer ve nanohidroksiapatitin kombine uygulamasının daimi dişlerde yapay mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, nanohidroksiapatitin başlangıç mine lezyonları üzerinde kayda değer remineralize edici etkilere sahip olduğu ve lazer uygulamasıyla birleştirildiğinde bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu belirtilmiştir (El Assal ve diğerleri, 2018).

2.8.17. Ozon uygulamaları

Ozonun çürük oluşumunu önlemedeki rolü, patojen mikroorganizmaların üremesini engelleyerek ya da hücre duvarını yıkıma uğratarak dezenfeksiyon sağlamaktır. Ozon, glikoproteinlere, glikolipidlere ve diğer aminoasitlere saldırmakta ve hücrelerin enzimatik kontrol sistemlerini bloke ederek engellemektedir. Bunun sonucu olarak; membran geçirgenliği artmakta ve hücre canlılık fonksiyonunun durdurulmasına kadar uzanmaktadır. Ozon molekülleri hızlıca hücreye girebilmekte ve mikroorganizmaların ölümüne sebep olmaktadır. Ayrıca ozon okside edici bir ajandır ve demineralize dentinin remineralizasyonunu sağlayabilmektedir. Çürük oluşumu sırasında asidojenik bakteriler tarafından doğal olarak üretilen en kuvvetli asit pirüvik asittir. Pirüvik asit aktif çürük lezyonları ile bağlantılı olan azalmış pH değerlerinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Pirüvik asit ozon ile reaksiyona girdiğinde, oksidatif olarak asetat ve karbondioksit dekarboksile olmaktadır. Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu, asetatın üretimi ile sağlanan tamponlanmış plak sıvısı tarafından desteklenmektedir. Teorik olarak ozon, aktif çürük lezyonlarında bakteri sayısının azaltılmasında ve çürük ilerlemesinin geçici olarak durdurulmasında rol oynamakta ve böylelikle girişimsel tedavilerin geciktirilmesi veya önlenmesini sağlayabilmektedir (Kalyoncu ve diğerleri, 2012).

Çocuk hastalarda ozon terapisi uygulamaları, temel olarak ozon uygulamasının çok hızlı, etkili, kolay ve özellikle de ağrısız bir prosedür olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Tedavinin bu yönleri, sadece operatör verimliliğini arttırmakla kalmamakta, aynı zamanda hastanın tedavi prosedürüne toleransını da etkin bir şekilde geliştirmektedir (Tiwari ve diğerleri, 2017).

Samuel ve diğerleri (2016), yaptıkları çalışmada yapay olarak oluşturulan başlangıç mine lezyonlarında ozonlu suyun remineralizasyon etkinliğini lazer floresans ve polarize ışık mikroskobu kullanarak incelemişlerdir. Lazer floresans incelemesinde ozonlu su ve nanohidroksiapatit patının kombine uygulamasının remineralizasyon derinliği, ozon içermeyen ve kontrol gruplarına kıyasla daha fazla bulunmuş ve ozonla muamele edilen grup polarize ışık mikroskobu altında maksimum remineralizasyon sergilemiştir. Ozonlanmış suyun, başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda kullanılabileceğini ve nanohidroksiapatitin remineralize etme potansiyelini artırdığını belirtmişlerdir.

Karaalioğlu (2016) yaptığı tez çalışmasında, yapay olarak oluşturulan başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyon sağlamak amacıyla farklı sürelerde ozon, florid jel ve ozon/florid jel kombine uygulamaları sonrası yüzey mikrosertlikleri ve kantitatif ışık uyarımlı floresans (QLF) sistemi aracılığıyla remineralizasyon etkinliğini değerlendirmiştir. Yüksek konsantrasyonda florid jel (%1.23 APF (12300 ppm)) uygulaması ile birlikte ozon uygulamasının remineralizasyona ilave bir katkısı olmadığını ancak 30 saniye ozon uygulamasının 60 saniye APF jel uygulamasına en yakın sonuçları verdiğini belirtmişlerdir.

2.8.18. Rezin infiltrasyon tekniği

Başlangıç çürüklerinde remineralizasyonu idame ettiren tedavi yöntemleri ile aside dirençli hipermineralize bir lezyon yüzeyi meydana gelmekte, ancak remineralize edici çözeltiler lezyon gövdesine ilerleyememektedir. Ogaard ve diğerleri (1988), opak lezyonların tedavisinde yüksek konsantrasyonlu florid ajanlarının kullanımının hipermineralizasyona, dolayısıyla lezyonun görüntüsünün kalıcılığına sebep olacağını bildirmişlerdir. Lezyonun tamirinin ve daha az görünür hale gelmesinin, remineralizasyon sürecinin tükürükteki iyonlar kullanılarak gerçekleşirse mümkün olacağını savunmuşlardır.

Günümüzde başlangıç çürüklerinin durdurulması ve tedavi edilmesinin yanı sıra, remineralizasyon yöntemi sonrası kalıcı olduğu görülen opak lezyonların görüntüsünün maskelenmesi amacı ile yeni geliştirilen rezin infiltrasyon yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (Büyük, 2015). Bu yöntemin amacı, düşük viskoziteli rezinin, mine çürüklerindeki porlu lezyon gövdesine penetrasyonunun sağlanmasıdır (Paris, Hopfenmuller ve Meyer-Lueckel, 2010).

Lezyon gövdesine penetre olan rezin, asit penetrasyonuna izin veren ve çözünmüş minerallerin dıştan uzaklaşmasını sağlayan geçiş yolunu tıkayarak lezyonun ilerlemesini durdurur. Ek olarak florid uygulaması, diyet kontrolü ve oral hijyen eğitimi gibi invaziv olmayan uygulamalarla birlikte kullanılabilen bir yöntemdir (Paris ve diğerleri, 2010).

Düşük viskoziteli rezinlerin, arayüzlerdeki ve düz yüzeylerdeki başlangıç mine lezyonlarının ilerlemesini durdurduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Paris ve Meyer-Lueckel, 2010; Paris ve diğerleri, 2010). Bu amaçla kliniklerde kullanılmaya başlanan rezin infiltrant ICON® (DMG, Hamburg, Germany) adı ile bulunmaktadır.

Ekstrand, Bakhshandeh, Martignon' un (2010) raporunda ise rezin infiltrasyon ve florid vernik uygulamasının birlikte yapıldığı süt dişi proksimal lezyonları ile sadece florid vernik uygulanan lezyonlar karşılaştırılmıştır. Resin infiltrasyon ve florid verniğin birlikte uygulandığı grupta lezyonun kayda değer anlamda azaldığı izlenmiştir.

Ayrıca ICON®'un kırılma indeksinin (1,51), minenin kırılma indeksine (1,62-1,65) yakın olmasından dolayı, klinik çalışmalarda opak lezyonları maskelemek amacı ile kullanıldığı bildirilmiştir (Son, Hur, Kim ve Park, 2011).

Resin infiltrant uygulamadan önce hidroklorik asit (HCl) le gerçekleştirilen asitleme işlemi, opak lezyonun en üst yüzeyindeki hipermineralize dokuyu uzaklaştırarak, resin infiltrantın lezyon gövdesindeki porlu yapıya infiltre olabilmesini sağlar. Asitleme işleminden sonra, porlarda kalan suyun uzaklaştırılması için kurutmanın ardından, etanol uygulanarak porlardaki suyun tamamen uzaklaştırılması sağlanır. Bu işlemler sonrası doku dehidrate olduğu için daha da opak bir görünüm oluşur. Ardından uygulanan resin infiltrantın porlu yapıya infiltre olması ile opak lezyon görünümü maskelenir (Büyük, 2015).

Lezyon derinleştikçe, lezyon gövdesinin kalınlığı artacağından rezin infiltrantın porlara penetre olması güçleşecektir. Bu durumda, ICON® kullanımı ile lezyonun tamamen maskelenme şansı düşmektedir (Son ve diğerleri, 2011).

Rocha-Gomez, ve diğerleri (2011) yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, sığır dişlerinde oluşturdukları başlangıç mine lezyonlarının opak görünümünü maskelemek için ICON® ve florid uygulamışlar ve opak görünümün, rezin infiltrant uygulanan grupta, florid uygulanan gruba göre daha iyi maskelendiğini bildirmişlerdir. Çalışmada tekrarlanan asit ataklarına maruz bırakılan diş örneklerinden ICON® uygulanmış olanların, renk stabilitesini korumada diğer gruba göre daha başarılı olduğunu da bildirmişlerdir.

Yuan ve diğerleri (2007), yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, yapay olarak opak lezyon oluşturdukları daimi premolar dişlere; sodyum florid (NaF), CPP-ACP (ToothMousse®), rezin infiltrant (ICON®) uygulayarak dişlerin opak lezyonlarında meydana gelen renk ve parlaklık değişikliklerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak; opak lezyon görünümünü doğal mine görünümüne yaklaştırarak, en iyi maskeleyen materyalin ICON® olduğunu ve çalışma süresi boyunca ICON®'un maskeleme etkisinin kalıcılığını sürdürdüğünü bildirmişlerdir.

Büyük (2015), yaptığı tez çalışmasında, *in vivo* olarak genç daimi dişlerde çeşitli sebepler ile gözlenen opak lezyonlara; mikroabrazyon patı Opalustre® (Ultradent Products Inc, Utah, ABD) ve rezin infiltrant uygulayarak, opak lezyonların maskelenmesini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda; ICON®'un opak lezyonların görünümünü maskelemedeki ve yapılarını iyileştirmedeki başarısını, Opalustre®'a göre daha uzun süre koruduğunu bildirmiştir.

2.8.19. Pit ve fissür örtücüler

Okluzal pit ve fissürler, karmaşık morfolojilerine bağlı olarak çürük oluşumuna karşı en savunmasız bölgelerdir. Oklüzal yüzeyler daimi dentisyonda diş yüzeylerinin yalnızca %12,5'ünü oluşturmalarına karşın okul çağındaki çocuklarda çürüklerin yaklaşık %50'si oklüzal yüzeylerde oluşmaktadır. Oklüzal yüzeylerde karmaşık morfolojileri sebebiyle plak birikimi fazla olmakta ve bu yüzeyler florid uygulamalarından düz mine yüzeyleri kadar faydalanamamaktadırlar (Welbury, Raadal ve Lygidakis, 2004).

Fluoridin çürükten korunmada pit ve fissürlü yüzeylerde daha az etkili olabilmesi fissürlerdeki mine kalınlığı ile düz yüzeylerdeki mine kalınlığının farklı olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Düz yüzeylerde, yüzeyden mine-dentin birleşimine kadar en az 1 mm mine kalınlığı vardır. Tersine pit ve fissürlerin tabanı nispeten dentine daha yakındır veya dentin içerisinde bile olabilmektedir. Bu durum çürüğün dentine hızla ilerlemesine sebep olur (Pinkham ve diğerleri, 2009: 520-576).

Sürmekte olan dişlerin okluzal yüzeyleri, erüpsiyon boyunca çiğneme ve yutma sırasında oluşan dil, yanak, dudakların doğal temizleyici etkisinden yeterli düzeyde faydalanamaz. Bunun sonucunda pit ve fissürlerde oluşan bakteri ve gıda artıkları birikimi biyofilm meydana getirerek demineralizasyona ve çürüğe sebep olur. Yüzeyin kapatılması, biyofilmin beslenmesini tıkayan ve bunun sonucunda biyofilm büyümesini engelleyen fiziksel bir engel oluşturur (Cvikl, Moritz ve Bekes, 2018).

Pit ve fissür çürükleri yaklaşık olarak tüm çürüklerin daimi dişlerde %80-90'ını, süt dişlerinde ise %44'ünü oluşturmaktadır (Nogourani, Janghorbani, Khadem, Jadidi, ve Jalali, 2012).

Pit ve fissür örtücüler yaklaşık 50 yıldır çürük lezyonlarını önleme ve kontrol etme amacıyla süt ve daimi dişlerde uygulanmaktadır (Wright ve diğerleri, 2016).

Pit ve fissür örtücüler *S. Mutanslar* ve *Laktobasiller* dahil olmak üzere canlı bakteri sayısını en az 100 kat ve bakteri içeren lezyon sayısını yaklaşık olarak %50 oranında azaltır (Nogourani ve diğerleri, 2012).

Son zamanlarda yapılan klinik araştırmaların sonucunda pit ve fissür örtücülerin çürük oluşumunu engellemede etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir. 'American Dental Association' (ADA) tarafından 2009 yılında fissür örtücülerle ilgili klinik çalışmalar ve derlemeler değerlendirilmiştir. ADA'nın yayınladığı bildiride, fissür örtücülerin yüksek çürük risk grubunda bulunan çocuk, genç, erişkin ve yetişkinlerin süt ve/veya daimi dişlerine uygulanması ve kavitasyon oluşmamış fissürlerde mineden madde kaldırılmaması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca nem izolasyonunun sağlanabildiği dişlerde rezin esaslı fissür örtücülerin kullanımının ilk seçenek olduğu belirtilmiştir (Beauchamp ve diğerleri, 2009).

2.9. İn Vitro Remineralizasyon Çalışmalarında Sık Kullanılan Analiz Yöntemleri

2.9.1. Optik koherens tomografi (OCT)

Optik koherens tomografi (OCT), bir dokunun gerçek zamanlı bir enine kesit görüntüsünü üretmek için kızılötesi ışığı kullanan invaziv olmayan ve radyasyon yaymayan bir görüntüleme tekniğidir. Dokunun optik absorpsiyon ve saçılma özelliklerindeki farklılıklara dayanarak, transillüminasyonlu dokunun geri saçılan ışığından görüntüler oluşturur. OCT, dermatoloji, gastroenteroloji, oftalmoloji gibi çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Şeffaf ve yarı şeffaf cisimlerin görüntülenmesinde kullanılan bu yöntem, dişlerin de yarı şeffaf olması sebebiyle dişhekimliğinde de kullanılmaya başlanmıştır. Dentinde 0,6-2 mm' lik görüntülemeler yapılabilirken daha şeffaf bir organ olan minede daha derin görüntülemeler yapılabilmektedir. Diş hekimliğinde erken çürük teşhisi, diş çatlağı teşhisi, çekilmiş dişlerde çalışmalar ve mevcut restorasyonların bütünlüğünün değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (Abogazalah ve Ando, 2017; Akgün ve diğerleri, 2018).

2.9.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM - Scanning Electron Microscopy) ilk kez 1965 yılında kullanılmıştır. Mine yüzeyinin topografik yapısının ve yüzeyde meydana gelen değişikliklerin incelenmesini sağlayan SEM analizi, yüzey morfolojisi hakkında bilgi verir ancak kimyasal yapıya dair sonuç vermez (McMullan, 1995).

2.9.3. Yüzey mikrosertliği (SMH)

Yüzey mikrosertlik testleri, diş sert dokularındaki mineral değişikliklerinin belirlenmesini bu bilgilerin ışığında da demineralizasyon ve remineralizasyonun belirlenmesini sağlayan kolay ve güvenilir bir yöntemdir (Elkassas ve Arafa, 2014). Başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde kullanılan yöntemlerin etkinliğinin değerlendirildiği *in vitro* çalışmalarda bu yöntem sıklıkla tercih edilir (Taher, Alkhams ve Dowaidi, 2012; Torres ve diğerleri, 2012). Bu yöntemde, belirli bir süre için belirli bir yük ile test edilecek numunenin üzerine bir mikro elmas uç yerleştirilir. Numunede elmasın bıraktığı girinti uzunluğu mikroskobik

olarak belirlenir. Girinti uzunluk değerleri artarsa, doku mineral kaybetmiştir, girinti uzunluk değerleri azalırsa doku büyük olasılıkla mineral kazanmıştır yorumu yapılır.

Mikrosertlik ölçümlerinde en çok tercih edilen yöntemler Vickers ve Knoop's' tur. Her iki yöntemde de aynı yükte yüklenen farklı elmas uç numune üzerinde belirli bir süre kalarak Knoop's' ta eşkenar dörtgen Vickers' ta ise kare şeklinde iz oluşturur. Uygulanan bu yöntemler oldukça hassastır. Mikrosertlik ölçümleri tekrarlanabilir ölçümlere olanak verir ve aynı örnek üzerinde uygulanacak işlem öncesi ve sonrası ölçümler yapılabilir (Arends ve ten Bosch, 1992).

2.9.4. Mikrobilgisayarlı tomografi (Micro-BT)

X ışınlarının icadından bu yana, teknoloji tıpta teşhis alanında bir devrim yaratmıştır ve bu sayede vücudun invazif olmayan yöntemlerle görülmesi mümkün kılınmıştır (Dunn, 2001). X-ışını bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ilk olarak 1970' lerin başında geliştirilmiştir. Dişler gibi dokularda çoklu görüntüleme açılarından toplanan görüntüler, materyal yoğunluğunun üç boyutlu (3B) mekansal dağılım haritalarını üretmek üzere yeniden yapılandırılırlar (Hounsfield, 1973). Klinik bilgisayarlı tomografi tarayıcıları tipik olarak 1 mm³ hacimli elemanlardan (vokseller) oluşan görüntüler üretirken, 1980'lerin başında geliştirilen X-ışını mikro-bilgisayarlı tomografi (Micro-BT) sistemleri, 5-50 µm aralığında (BT voksellerinden hacim olarak yaklaşık 1,000,000 kat daha küçüktür.) voksel üreten daha iyi bir çözünürlüğe sahiptir. İlk Micro-BT tarayıcılar özel üretilmişlerdir ve yaygın olarak kullanılamamışlardır. Günümüzde kompakt ticari sistemler mevcuttur ve hızla birçok akademik ve endüstriyel araştırma laboratuvarının temel bileşenleri haline gelmiştir. Dişler, kemik gibi sert dokular ve seramik, polimerler, biyomateryal iskeleler gibi materyaller içeren çok çeşitli örnekler Micro-BT kullanılarak doğrudan incelenebilir. Görüntüleme işlemi tahribatsız olduğu için, aynı numunenin iç özellikleri birçok kez incelenebilir ve ilave biyolojik ve mekanik testler için taramadan sonra numuneler hazır kalır. MicroBT sistemleri günümüzde birçok akademik alanda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diş hekimliği alanında ise mine kalınlığı ve diş dokuları yoğunluk ölçümleri, kök kanalı morfolojisi ve kök kanalı hazırlığının ve tedavisinin değerlendirilmesi, kraniyofasiyal iskelet gelişimi ve yapısı, biyomekanik, doku mühendisliği, dişlerin mineral konsantrasyonları ölçümleri ve implant ve periimplant kemik değerlendirmeleri gibi birçok konuda kullanılırlar (Swain ve Xue, 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 40 adet süt dişi başlangıç mine lezyonunda kendiliğinden birleşen P11-4 peptidin, %5 NaF içeren verniğin ve ikisinin kombine uygulamasının remineralizasyon etkinliği Mikro-BT ile incelendi.

3.1. Etik Kurul Onayı

Araştırma için gerekli olan etik kurul onayı, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 21071282-050.99- sayı ve 04.10.2018 tarihinde alındı (Bkz. Ek 1).

Çalışma Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'nde yürütüldü. Micro-BT ölçümleri Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Diş Sayıları ve Grupların Belirlenmesi

Örneklem hacminin belirlenmesi için çalışmaya başlamadan önce güç analizi gerçekleştirildi. %80 güç ve %95 güven aralığında istatistiksel olarak önemliliğinin incelenebilmesi için araştırma gruplarının her birine en az 10'ar örneğin alınması öngörüldü. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power v. 3.0.10 (Kiel, Germany) paket programında yapıldı. Bu doğrultuda çalışma grupları çizelgede görüldüğü şekilde belirlendi (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Çalışma grupları

Çalışma Grupları	
Grup 1 (n=10)	P11-4 Kendiliğinden birleşen peptid uygulaması (Curodont Repair, Credentis AG, Windisch, Switzerland)
Grup 2 (n=10)	%5 NaF vernik uygulaması (Clinpro White Varnish, 3M, United States)
Grup 3 (n=10)	P11-4 Kendiliğinden birleşen peptid uygulaması + %5 NaF vernik uygulaması
Grup 4 (n=10)	P11-4 Kendiliğinden birleşen peptid uygulaması + 24 saat sonra %5 NaF vernik uygulaması

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'nde çekim endikasyonu konulmuş, çekim işlemi öncesinde gerekli bilgilendirmeler yapılarak aydınlatılmış onam formu imzalatılmış olan hastalardan elde edilen alt ve üst, ikinci süt molar dişler çalışmamız için ayrılmıştır (Bknz. Ek 2). Dişler iyice durulandıktan sonra ışık mikroskobu (Olympus SZ 60, Japonya) altında ve görsel olarak incelendi. Aşağıda belirtilen kriterlere göre uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

- Görülebilir veya saptanabilir çürükler ve başlangıç mine lezyonu bulunmaması
- Herhangi bir restorasyon bulunmaması
- Görülebilir veya saptanabilir hipoplastik lezyonları, lekeleri, çatlakları, kırıkları bulunmaması

Çürük sebebiyle çekilmiş dişler, atrizyon, abrazyon gözlenen dişler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilmesi düşünülen dişler lazer floresans cihazı (Diagnodent Pen, Kavo, Zürih) ile ölçümleri yapılarak sağlam skoru (0-13) alanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen dişler akan su altında yumuşak bir fırça yardımı ile temizlenerek doku artıklarından arındırıldı ve en fazla 2 ay süre ile %0,1' lik timol solüsyonu içerisinde muhafaza edildi. Çalışmaya dahil edilen diş örnekleri resimde gösterilmektedir (Resim 3.1).



Resim 3.1. Çalışmada kullanılan diş örnekleri

3.4. Başlangıç Mine Lezyonu Oluşturulması

In vitro koşullarda yürütülen çalışmamızda 40 adet süt II. molar diş kullanıldı. Öncelikle dişlerin kronları su soğutmalı elmas disk kullanılarak mine-sement bağlantısının yaklaşık 2 mm altından ve uzun eksene dik olarak köklerinden ayrıldı.

Diş numunelerinin bukkal bölümleri, önceden şekillendirilmiş kendiliğinden sertleşen akrilik rezin bloklar içine yatay olarak gömüldü, bukkal yüzey açıkta bırakıldı. Deney materyallerinin uygulanacağı standart mine yüzeylerinin oluşturulabilmesi için bukkal mine yüzeylerinde 3x3 mm' lik alan boş kalacak şekilde dişin geri kalan kısımları 2 kat aside dayanıklı tırnak cilası ile kaplandı (Resim 3.2).



Resim 3.2. Akrilik bloğa gömülmüş 3x3 mm pencere hazırlanmış örnek

Bukkal yüzeyin sol 3x1 mm kalınlığındaki alan kontrol alanı olarak kullanılacağından hiçbir işlem yapılmadan üzerinden 2 kat tırnak cilası ile geçildi.

Deney materyallerinin başlangıç mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandığından 40 diştten elde edilen mine yüzeylerinde *in vitro* ortamda başlangıç mine lezyonu oluşturuldu.

Çalışmamızda demineralizasyon solüsyonu hazırlanması ve yapay tükürük hazırlanmasında kullanılan tüm kimyasallar Merck (Merck KGA, Darmstadt, Almanya) firmasından temin edildi ve kimyasal solüsyonlar Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı' nda hazırlandı. Başlangıç mine lezyonlarının oluşturulması için asit jel tekniği kullanıldı (Lynch ve ten Cate, 2006).

Asit jel;

- %8 karboksimetil selüloz
- 0,1 mol/l laktik asit

İçermekte olup, pH' sı potasyum hidroksit (KOH) ile 4,5 olacak şekilde ayarlandı.

Solüsyonlarda kullanılacak olan kimyasal materyallerin tartılması hassas terazide (Ohaus AX 224, Ohaus Europe GmbH, Switzerland) gerçekleştirildi, sonrasında solüsyonlar manyetik çalkalayıcı (SCIOLOGEX MS-H280-Pro, SCIOLOGEX LLC, USA) ile karıştırılarak solüsyonların homojen olması sağlandı (Resim 3.3, Resim 3.4)



Resim 3.3. Kimyasal solüsyonların yapımında kullanılan manyetik çalkayıcı



Resim 3.4. Kimyasal solüsyonların yapımında kullanılan hassas terazi

Başlangıç mine lezyonlarının oluşturulması için diş örnekleri asit jel içeren metal küvetlerin içerisine sıralanarak sıcaklığı 37 °C' ye ayarlanmış etüv cihazına (Nüve Incubator EN 120, Türkiye) yerleştirilerek 96 saat bekletildi. Asit jelin tazeliğini koruması için jel 48 saat sonunda yenilendi. 48 saat ve 96 saat sonunda başlangıç mine lezyonlarının oluştuğunu teyit etmek ve standardize etmek amacıyla DIAGNOdent Pen cihazı ile ölçümler yapıldı. 14-20 arası skor elde edilmeyen yüzeylerde demineralizasyon işlemine devam edildi. Bütün diş yüzeylerinde 14-20 arası skor elde edildi (Resim 3.5) ve demineralizasyon işlemi sonlandırıldı.

Üretici firma tarafından belirlenen 0-13 arası değerler sağlıklı mineyi, 14-20 arası değerler başlangıç demineralizasyonunu, 21-29 arası değerler ileri demineralizasyonu ve 30' dan büyük değerler dentin çürüğünü ifade etmektedir (Çizelge 3.2).



Resim 3.5. DIAGNOdent Pen ile demineralize alan ölçümü

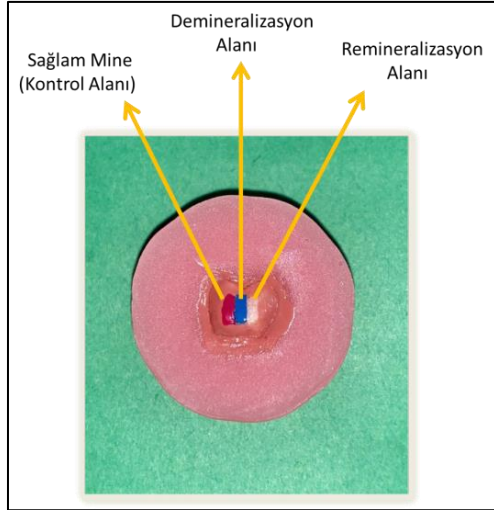
Çizelge 3.2. DIAGNOdent Pen ile değerlendirme skorları

0-13	Sağlıklı mine
14-20	Başlangıç demineralizasyon
21-29	İleri demineralizasyon
>30	Dentin çürüğü

Etüvden çıkarılan örnekler distile su ile yıkandı, kağıt havlu ve basınçlı hava spreyi ile 5 saniye hafifçe kurutularak deney materyallerinin uygulanması için hazır hale getirildi.

3.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Başlangıç mine lezyonu oluşturulan dişler rastgele olarak 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda pozitif kontrol alanını oluşturan bukkal yüzeyin sol 3x1 mm'lik alanına komşu olan 3x1 mm'lik alan demineralizasyon sonrası 2 kat aside dirençli tırnak cilası ile kapatıldı. Bu alan demineralizasyon alanı olarak kabul edildi. Yanından bulunan boş bırakılan 3x1 mm'lik kısım ise remineralizasyon materyallerinin uygulanması sonrası değerlendirme için kullanıldı (Resim 3.6).



Resim 3.6. Bukkal yüzeyde oluşturulan deney alanları

3.6. Çalışmada Kullanılan Remineralizasyon Materyalleri

Çalışmamızda remineralizasyon materyali olarak kullanılan materyaller ve içerikleri aşağıda belirtilmiştir (Resim 3.7, Resim 3.8, Çizelge 3.3)



Resim 3.7. P11-4 peptit içerikli materyal (Curodont Repair)



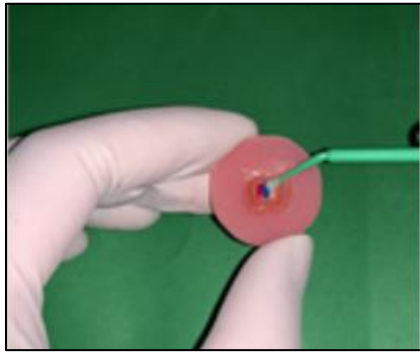
Resim 3.8. NaF vernik (Clinpro White Varnish)

Çizelge 3.3. Çalışmamızda kullanılan remineralizasyon materyallerinin içeriği

Materyalin Adı	Marka	Aktif İçerik
Curodont Repair	Credentis AG, Windisch, Switzerland	Kendiliğinden birleşen peptit P11-4
Clinpro White Varnish	3M ESPE, Neuss, Germany	22600 ppm sodyum fluorid Trikalsiyum fosfat

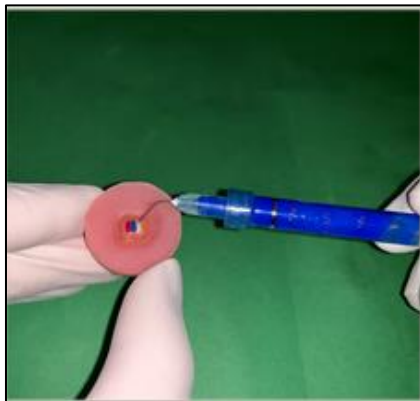
3.6.1. Grup 1: Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 uygulaması

Remineralizasyon amacıyla P11-4 uygulanan grupta, üretici firmanın talimatları doğrultusunda öncelikle mine yüzeyi %2' lik sodyum hipoklorit ile 20 saniye muamele edildi (Resim 3.9).



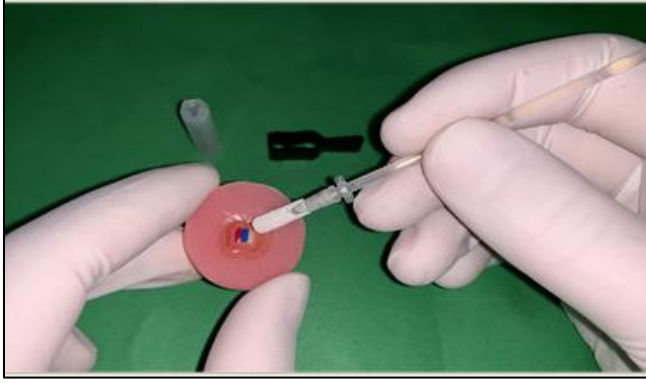
Resim 3.9. %2' lik sodyum hipoklorit uygulaması

Daha sonra pürüzlendirmek amacıyla 20 saniye %35'lik fosforik asit (Ultra-Etch, Ultradent Products Inc, South Jordan, UT, USA) uygulaması yapıldı (Resim 3.10). Dişler su ile durulandı ve ardından kurutuldu.



Resim 3.10. %35 fosforik asit uygulaması

Güvenlik klipsi çıkarılarak iki silindir birbirine doğru itilerek aplikatör aktifleştirildi. Silindirlerin içerisinden çıkan sünger ile uygulama yapıldı (Resim 3.11). Solüsyonun yayılması için 5 dakika beklendi. Ardından örnekler yapay tükürük içerisine konuldu.



Resim 3.11. P11-4 peptit uygulaması

3.6.2. Grup 2: %5 NaF vernik uygulaması

Remineralizasyon amacıyla florid vernik uygulanan grupta, üretici firmanın talimatıyla aplikatör fırça yardımıyla yüzeylere sürüldü, 5 dakika beklendi (Resim 3.12). Ardından keskin bir cerrahi bıçak yardımıyla nazikçe yüzeyden kaldırıldı. Örnekler daha sonra yapay tükürük içerisine konuldu.



Resim 3.12. Fluorid vernik uygulaması

3.6.3. Grup 3: Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 uygulaması - %5 NaF vernik uygulaması

Örnekler önce Grup 1' de belirtilen uygulamalar hemen ardından Grup2' de belirtilen uygulamalar yapıldı. Örnekler yapay tükürük içerisine konuldu.

3.6.4. Grup 4: Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 uygulaması – 24 saat sonra %5 NaF vernik uygulaması

Örneklere önce Grup 1’ de belirtilen uygulamalar yapıldı. Örnekler yapay tükürük içerisine konuldu. Uygulamadan 24 saat sonra Grup2’ de belirtilen uygulamalar yapıldı. Örnekler yapay tükürük içerisine konuldu.

3.6.5. Saklama koşulları

Deneylerin yürütülmesi sırasında, uygulamalar sonrasında örnekler her bir örnek ayrı ayrı 20 mililitre (ml) yapay tükürük içerisinde olacak şekilde 37 °C’ ye ayarlanmış etüv cihazında (Nüve Incubator EN 120, Türkiye) muhafaza edildi (Resim 3.13). Yapay tükürük solüsyonu her gün değiştirilmiştir.



Resim 3.13. Örneklerin solüsyonda bekletilme koşulları

Yapay tükürük solüsyonunun içeriği aşağıda belirtilmiştir (Schmidlin ve diğerleri, 2016):

- 2.4 g/l KCl
- 1.7 g/l NaCl
- 0.1 g/l $MgCl_2 \cdot 6H_2O$
- 0.2 g/l $CaCl_2 \cdot 2 H_2O$
- 0.2 g/l KSCN
- 0.7 g/l KH_2PO_4
- 0.1 g/l H_3BO_3
- pH KOH ile 7.0’ a ayarlanmıştır.

3.7. Örneklerin Mikro-BT ile Değerlendirilmesi

Mikro-BT taramaları için Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikro-BT laboratuvarında yüksek çözünürlükte tarama kapasitesine sahip Skyscan 1275 (Skyscan, Kontich, Belgium) (Resim 3.14) cihazı kullanıldı.



Resim 3.14. Çalışmamızda kullanılan Mikro-BT cihazı (Skyscan 1275)

3.8. Mikro-BT' nin Hidroksiapatit (HAP) Fantomlar Kullanılarak Kalibre Edilmesi

0,25 gr/cm³ ve 0,75 gr/cm³ 'lük iki farklı mineral yoğunluğuna sahip 6 mm çaplı iki adet konik kalsiyum hidroksiapatit (HAP) kristalinden elde edilen hidroksiapatit fantomları (Syscan, Kontich, Belçika) (Resim 3.15).



Resim 3.15. Çalışmamızda kullanılan hidroksiapatit fantomlar

Mikro-BT' nin kalibre edilmesi ve x ışınının sertleşme artefaktını önlemek amacıyla kullanıldı. Hidroksiapatit fantomları 100 kvp (kilovolt doruğu), 100mA (miliamper), *frame averaging* 3 ve 26 mikrometre/ piksel aralığında taranmış ve tarama sırasında oluşabilecek radyolojik artefaktların engellenmesi için 0,5 mm'lik bakır+alüminyum filtre kullanıldı. Pozlama zamanı 420 milisaniye olarak belirlendi, her görüntü 3 kez pozlandı ve her görüntüde birbiri ile örtüşen bölümler son görüntü olarak alındı. Mikro-BT' nin rotasyon basamağı 0,2° olarak ayarlandı ve her bir örnek 360° rotasyonlu tarama yapılacak şekilde toplamda 1557 adet 2 boyutlu aksiyel projeksiyonlar elde edildi. HAP fantomlarının tarama aşamasından sonraki rekonstrüksiyonları üreticinin sağladığı NRecon (versiyon 1.6.4.8 Skyscan, Kontich, Belgium) yazılımı kullanılarak yapıldı. Rekonstrüksiyon sırasında ışık sertleşme oranı %40, halka artefakt redüksiyonu 4 ve *smoothing* 2 olarak ayarlandı. Bu esnada çekim sırasında ortaya çıkabilecek artefaktlar bu yazılım sayesinde *ring artifact correction*, *smoothing*, *beam hardening correction* ve *postalignment* düzeltmeleri ile giderildi.

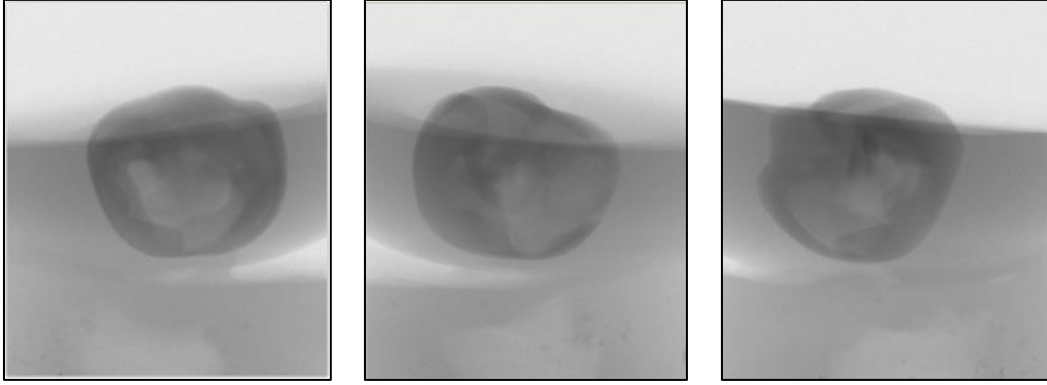
3.9. Örneklerin Taranması, Rekonstrüksiyonu ve İşlenmesi

Örneklerin cihaza yerleştirilmesi amacı ile cihaz içerisinde tabla kullanıldı (Resim 3.16). Her bir tarama işleminde tek bir diş tarandı.



Resim 3.16. Diş örneğinin Mikro-BT cihazı tablasına yerleştirilmesi

Parametreler HAP fantomların taranması ile aynı olacak şekilde 100 kvp (kilovolt doruğu), 100mA (miliamper), *frame averaging* 3 ve 26 mikrometre/ piksel aralığında rotasyon basamağı 0,2° olarak ayarlandı. Daha sonra NRecon yazılımı kullanılarak her dişin ayrı ayrı rekonstrüksiyonu yapıldı. Rekonstrüksiyon sonucunda toplamda her bir görüntü için 1557 adet 2 boyutlu aksiyel projeksiyonlar elde edildi (Resim 3.17).

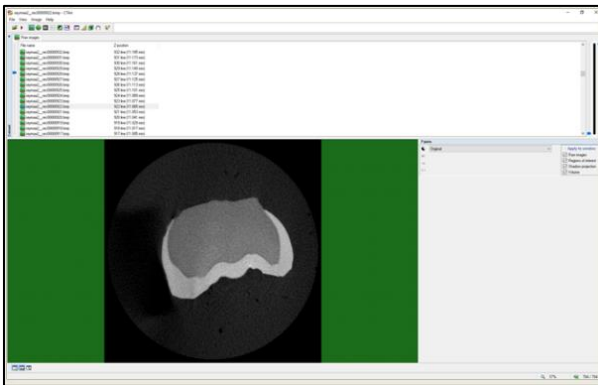


Resim 3.17. Diş örneklerinin taranması sonucu elde edilen iki boyutlu aksiyel projeksiyonları

Dataviewer (versiyon 1.5.6.2 Skyscan, Kontich, Belgium) yazılımı kullanılarak aksiyel olarak hazırlanan kesitlerde iki boyutlu koronal ve sagittal görüntüler incelendi. Görüntüler programın rotasyon özelliği kullanılarak işlendi. Sağlam mine, demineralize alan ve tedavi alanının 3 parça halinde net olarak kesit görüntüsü elde edildi. Örneklerin taranma aşamaları, Mikro-BT' nin kalibrasyonu amacıyla HAP fantomlarının taranma aşamalarında anlatıldığı biçimdedir.

3.10. Mikro-BT' de Taranmış Örneklerin Mineral Yoğunluk Ölçümleri

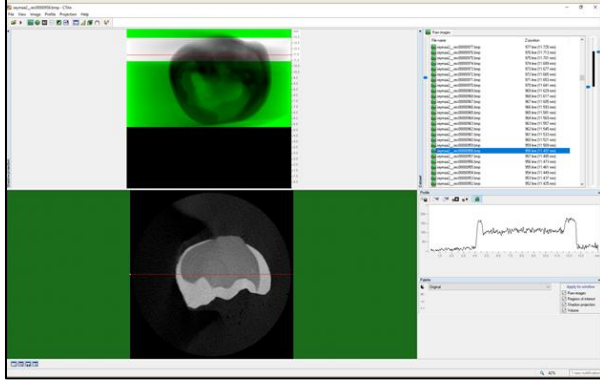
Dataviewer yazılımında hazırlanan görüntüler Computer Tomography Analyse (CTan) (versiyon 1.18.4.0 Skyscan, Kontich, Belgium) programına yüklendi. CTan yazılımı (Resim 3.18) ile örneklerin mineral yoğunluğu ölçümleri gerçekleştirildi.



Resim 3.18. Kullanılan CTan programının ekran görüntüsü

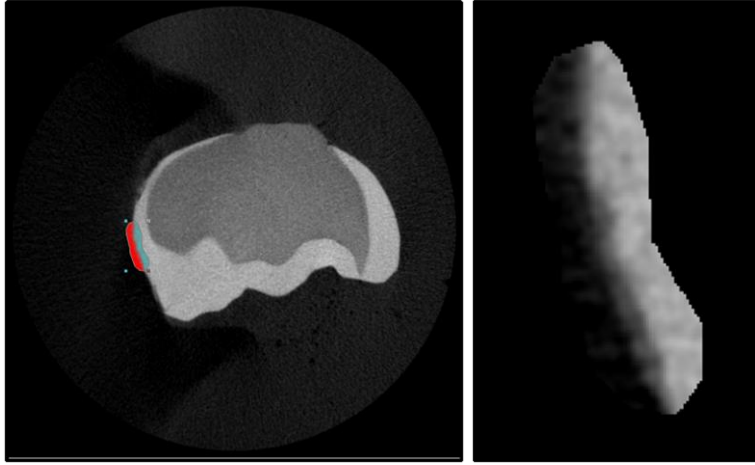
Çalışmamızda her bir dişin üzerinde 3 farklı alan olduğundan Ctan programında analiz yapılacak alan A, B, C olarak isimlendirildi. Ardından her bir diş için adaptif

interpolarizasyon uygulanarak seçilen alandaki farklı Region of Interest (ROİ)' leri, mineral yoğunluk ve gri renk değerleri ölçümü için belirlendi (Resim 3.19).



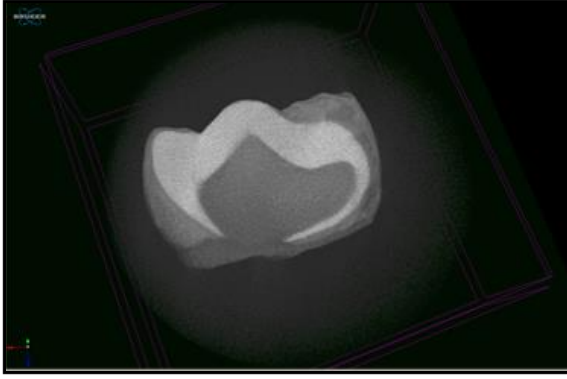
Resim 3.19. Örneklere ait kesitlerin analizlerinin yapımı için hazırlanması

Manuel olarak belirlenen ROİ' ler sadece mineyi içine alacak şekilde yerleştirildi. Diğer bölgeler seçimin dışında bırakıldı. ROİ' ler hazırlandıktan sonra ortalama gri değer ve yoğunluk analizlerinin yapılabilmesi için ROİ' ler orijinal görüntüden çıkarıldı (Resim 3.20).



Resim 3.20. CTan programı kullanılarak diş örneğinin ROİ' sinin seçilmesi

Seçilen ROİ' lerde CTan programı kullanılarak 'Kemik Mineral Yoğunluğu' (BMD) hesaplamaları yapıldı. Mineral yoğunlukları HAP fantomları ile oluşturulan kalibrasyon eğrisi kullanılarak program tarafından otomatik hesaplanmıştır. Daha sonra ROİ' lerin yoğunlukları karşılaştırıldı. Örneklerden CTvox ve CTvol programları kullanılarak renkli ve 3 boyutlu görseller elde edildi (Resim 3.21).



Resim 3.21. Örneklerin ekran görüntüsü

Yapılan bütün işlemler bütün örneklerde 30. günde yalnızca tedavi alanının mineral yoğunluğu ölçümleri için tekrar edildi.

3.11. İstatiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0 paket programı kullanılmıştır. Ölçümler ortalama ve standart sapma (minimum - maksimum) olarak özetlenmiştir. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Grupların ikili karşılaştırmalarında post-hoc analizi yapılmıştır, bonferroni yöntemi kullanılmıştır. Alanlar arası karşılaştırmalarda Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi için bonferroni düzeltmesi kullanıldı; $p < 0.0125$ ($0.05/4$) olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda süt dişi başlangıç mine lezyonlarında P11-4 peptidin remineralizasyon etkinliği, florid vernik ve ikisinin kombine uygulanması ile mineral yoğunluğunda oluşan değişimin karşılaştırılması ile değerlendirildi.

Demineralizasyon işleminden sonra örnekler eşit olarak 4 gruba (n=10) ayrılmıştır. Grup 1: P11-4 Kendiliğinden birleşen peptit uygulaması (P11-4) Grup 2: %5 NaF içeren vernik uygulaması (Florid vernik); Grup 3: P11-4 uygulamasının ardından florid vernik uygulaması; Grup 4: P11-4 uygulamasından 24 saat sonra florid vernik uygulamasıdır.

Birinci bölge – kontrol grubu (sağlam mine - Area1); ikinci bölge – demineralizasyon alanı (Area2); üçüncü bölge – 1. gün remineralizasyon alanı (Area3); dördüncü bölge- 30. gün remineralizasyon alanı (Area4) sonuçlarını belirtmektedir.

4.1. Grupların Kendi İçlerinde Alanlara Göre Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tüm gruplarda başlangıç mine lezyonu oluşturulan demineralizasyon alanlarında mineral yoğunluğunun hem sağlıklı hem remineralizasyon materyallerinin uygulandığı alanlardan beklenildiği üzere en düşük seviyede olduğu gözlemlendi.

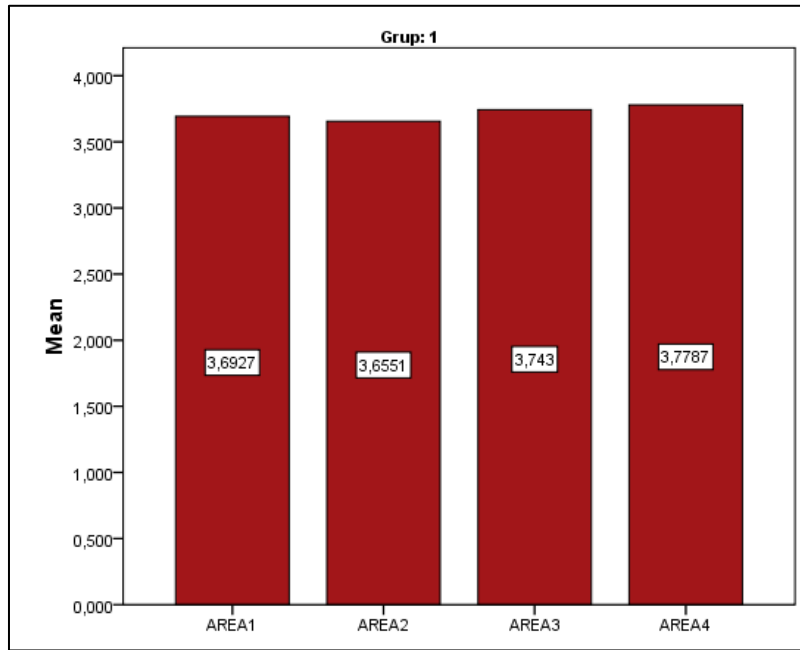
4.1.1. Grup 1: P11-4 peptit uygulaması

P11-4 uygulanan grubun en yüksek mineral yoğunluğunun materyalin uygulandıktan 30 gün sonraki periyotta olduğu, bunu materyalin uygulandığı 1. gün değerlerinin takip ettiği saptandı. Materyalin uygulandığı 1. gün değerleri demineralize alan ve kontrol alanına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). 30. gün değerlerinin ise bütün alanlara göre yine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 4.1, Şekil 4.1).

Çizelge 4.1. Grup 1’deki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları

		N	Mean±SD	Minimum	Maximum	p
Grup1	Kontrol	10	3,69±0,04 ^a	3,651	3,750	0,05
	Demineralizasyon	10	3,65±0,03 ^b	3,631	3,707	
	1. gün remineralizasyon	10	3,74±0,01 ^c	3,732	3,769	
	30. gün remineralizasyon	10	3,78±0,02 ^d	3,758	3,810	

*Farklı üst simgeler, alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p <0.05).



Şekil 4.1. Grup1’deki dişlerin Alanlara Göre Ortalama Dağılımı (Area1: Kontrol alanı, Area2: Demineralizasyon alanı, Area3: 1. gün remineralizasyon alanı, Area4: 30. gün remineralizasyon alanı)

4.1.2. Grup 2: Fluorid vernik uygulaması

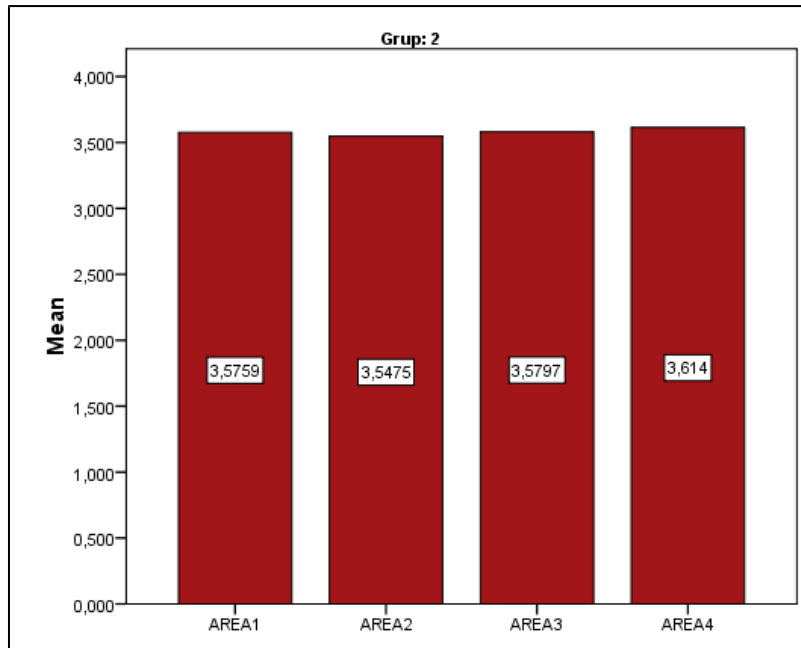
Fluoridin tek başına uygulandığı grupta da en yüksek mineral yoğunluğu değerlerinin materyal uygulamasından 30 gün sonraki ölçümde bulgulandığı, bunu materyalin uygulandığı 1. gün değerlerinin, kontrol alanı değerlerinin ve demineralizasyon alanı değerlerinin takip ettiği gözlemlendi. Bu grupta da materyalin uygulandıktan sonraki 30. gün değerleri istatistiksel olarak diğer deney alanlarından anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). 1. Gün değerlerinin ise demineralizasyon alanına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Ancak 1. gün değerleri ile sağlam

minenin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$)(Çizelge 4.2, Şekil 4.2).

Çizelge 4.2. Grup 2’ deki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları

		N	Mean±SD	Minimum	Maximum	p
Grup2	Kontrol	10	3,58±0,06 ^a	3,511	3,692	0,05
	Demineralizasyon	10	3,55±0,04 ^b	3,507	3,617	
	1. gün remineralizasyon	10	3,58±0,06 ^a	3,524	3,696	
	30. gün remineralizasyon	10	3,61±0,07 ^c	3,522	3,753	

*Farklı üst simgeler, alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p < 0.05$).



Şekil 4.2. Grup2’ deki dişlerin alanlara göre ortalama dağılımı (Area1: Kontrol alanı, Area2: Demineralizasyon alanı, Area3: 1. gün remineralizasyon alanı, Area4: 30. gün remineralizasyon alanı)

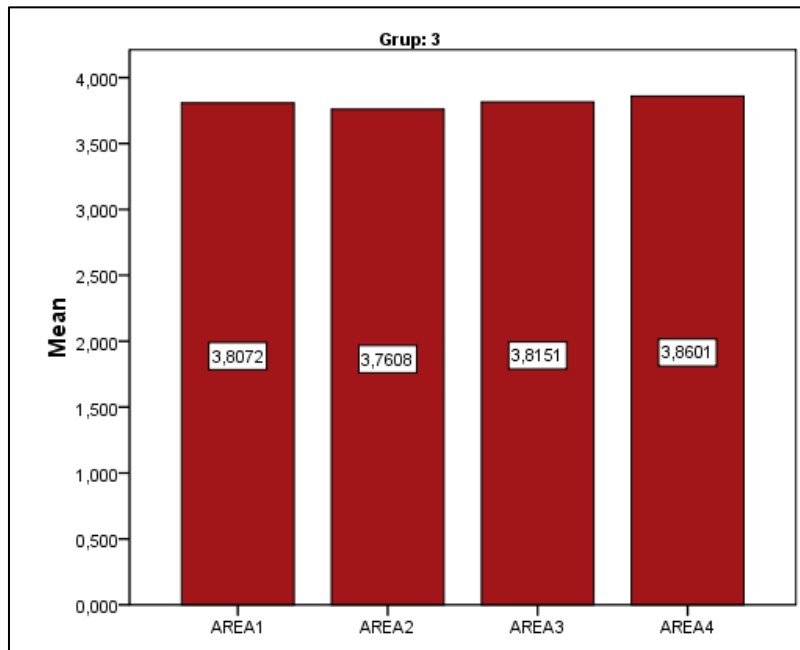
4.1.3. Grup 3: P11-4 uygulaması ardından florid vernik uygulaması

P11-4 ve florid verniğin birlikte uygulandığı grupta en yüksek mineral yoğunluğu değeri uygulamadan 30 gün sonra bulundu($p<0,05$). En düşük mineral yoğunluğu değeri ise demineralizasyon alanında tespit edildi ($p<0,05$). 1. Gün değeri ve kontrol alanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.3, Şekil 4.3)

Çizelge 4.3. Grup 3' teki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları

		N	Mean±SD	Minimum	Maximum	p
Grup3	Kontrol	10	3,81±0,02 ^a	3,778	3,844	0,05
	Demineralizasyon	10	3,76±0,03 ^u	3,719	3,815	
	1. gün remineralizasyon	10	3,81±0,02 ^a	3,774	3,853	
	30. gün remineralizasyon	10	3,86±0,03 ^c	3,820	3,902	

*Farklı üst simgeler, alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p <0.05).



Şekil 4.3. Grup3' teki dişlerin alanlara göre ortalama dağılımı (Area1: Kontrol alanı, Area2: Demineralizasyon alanı, Area3: 1. gün remineralizasyon alanı, Area4: 30. gün remineralizasyon alanı)

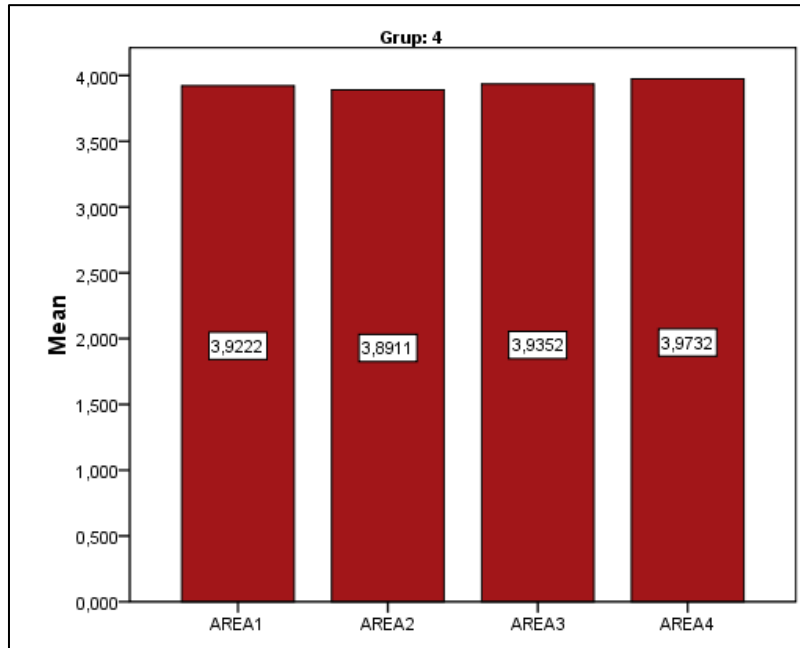
4.1.4. Grup 4: P11-4 + 24 saat sonra florid vernik uygulaması

P11-4 uygulamasını takiben 24 saat sonra florid vernik uygulanan grupta mineral yoğunlukları diğer gruplara benzer şekilde; en yüksek 30. gün, takiben 1. gün, kontrol ve demineralizasyon alanı şeklinde sıralandı. Bu grupta da materyalin uygulandıktan sonraki 30. gün değerleri istatistiksel olarak diğer deney alanlarından anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Yine 1. gün değerlerinin demineralize alan ve kontrol alanına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05)(Çizelge 4.4, Şekil 4.4).

Çizelge 4.4. Grup 4' teki dişlerin alanlara göre mineral yoğunluk dağılımları

		N	Mean±SD	Minimum	Maximum	p
Grup4	Kontrol	10	3,92±0,04 ^a	3,872	3,993	0,05
	Demineralizasyon	10	3,89±0,04 ^b	3,817	3,933	
	1. gün remineralizasyon	10	3,93±0,04 ^c	3,872	3,995	
	30. gün remineralizasyon	10	3,97±0,05 ^d	3,892	4,061	

*Farklı üst simgeler, alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p <0.05).



Şekil 4.4. Grup 4' teki dişlerin alanlara göre ortalama dağılımı (Area1: Kontrol alanı, Area2: Demineralizasyon alanı, Area3: 1. gün remineralizasyon alanı, Area4: 30. gün remineralizasyon alanı)

4.2. Gruplara Göre Alanlar Arası Farklılıkların Karşılaştırılması

Bu bölümde gruplara göre alanlar arasındaki mineral yoğunluğu farkları incelenmiştir. İstatistiksel farklılıkların kaynaklarını bulabilmek için ikili post-hoc karşılaştırmalar yapılmıştır. Post-hoc analizde p değerinde bonferroni düzeltmesi yapılarak anlamlılık düzeyi düşmüş ve p < 0,0125 olarak alınmıştır.

Remineralizasyon materyallerinin uygulanmasından sonraki 1. gün ile kontrol alanı arasındaki mineral yoğunluğu ortalama farkının gruplar arası karşılaştırılmasında P11-4

grubu florid vernik grubu ve P11-4 + 24 saat sonra florid vernik uygulaması grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0,0125$), P11-4 + florid vernik grubundan sayısal olarak yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. 1. gün mineral yoğunluğu – kontrol alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi

		N	Mean±SD	Min	Max	p
1. gün remineralizasyon- Kontrol alanı	G1	10	0,050±0,031 ^a	0,01	0,08	0,004
	G2	10	0,004±0,044 ^{b,c}	-0,05	0,11	
	G3	10	0,008±0,021 ^{a,c}	-0,03	0,04	
	G4	10	0,013±0,014 ^{b,c}	0,00	0,03	

$p_{G1\&G2} = 0.006$; $p_{G1\&G3} = 0.031$; $p_{G1\&G4} = 0.003$; $p_{G2\&G3} = 1.000$; $p_{G2\&G4} = 1.000$; $p_{G3\&G4} = 1.000$

*Farklı üst simgeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p < 0.0125$).

Materyalin uygulanmasından sonraki 1. gün değerleri ile demineralizasyon alanı arasındaki mineral yoğunluğu ortalama farkının gruplar arası karşılaştırmasında P11-4 grubu, P11-4 + florid vernik grubu hariç diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,0125$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Yani remineralize etme etkinliği değerlendirildiğinde bütün grupların remineralizasyon sergilediği grup 2, grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ancak P11-4' ün remineralizasyon etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede grup 2 ve grup 4 ' ten yüksek olduğu gözlemlendi. P11-4 grubu dışındaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mineral yoğunluğu değişiminin sayısal değeri en yüksek P11-4 + florid vernik takiben P11-4 + 24 saat sonra florid vernik ve florid vernik gruplarında saptandı (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. 1. gün mineral yoğunluğu – demineralizasyon alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi

		N	Mean±SD	Min	Max	p
1. gün remineralizasyon- Demineralizasyon alanı	G1	10	0,088±0,012 ^a	0,06	0,10	0,0001
	G2	10	0,032±0,032 ^{b,c}	0,00	0,11	
	G3	10	0,054±0,032 ^{a,c}	0,01	0,09	
	G4	10	0,044±0,015 ^{b,c}	0,02	0,06	

$p_{G1\&G2} = 0.0001$; $p_{G1\&G3} = 0.031$; $p_{G1\&G4} = 0.003$; $p_{G2\&G3} = 0.341$; $p_{G2\&G4} = 1.000$; $p_{G3\&G4} = 1.000$

*Farklı üst simgeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p < 0.0125$).

Remineralizasyon materyallerinin uygulanmasından sonraki 30. gün ve 1. gün ölçüm değerleri arasındaki ortalama farkın gruplar arasındaki karşılaştırmasında sayısal olarak bütün gruplarda mineral yoğunluğunda artış olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,0125$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber 30 günlük sürede yoğunluk artışı en çok P11-4 + florid vernik grubunda, daha sonra sırasıyla P11-4 + 24 saat sonra florid vernik uygulaması, P11-4 ve florid vernik uygulamalarında tespit edildi (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. 30. gün mineral yoğunluğu değerleri – 1. gün mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi

		N	Mean±SD	Min	Max	p
30. gün remineralizasyon –1. gün remineralizasyon alanı	G1	10	0,036±0,009 ^a	0,02	0,05	0,794
	G2	10	0,034±0,041 ^a	-0,02	0,12	
	G3	10	0,045±0,015 ^a	0,02	0,07	
	G4	10	0,038±0,025 ^a	0,00	0,07	

*Farklı üst simgeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p>0,0125$).

Materyal uygulanmasından sonraki 30. gün ve kontrol alanı mineral yoğunlukları arasındaki ortalama farkın gruplar arasındaki karşılaştırmasında P11-4 grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0,0125$) diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. 30. gün mineral yoğunluğu – kontrol alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi

		N	Mean±SD	Min	Max	p
30. gün remineralizasyon- Kontrol alanı	G1	10	0,086±0,028 ^a	0,05	0,12	0,016
	G2	10	0,038±0,046 ^b	-0,01	0,14	
	G3	10	0,053±0,018 ^b	0,01	0,07	
	G4	10	0,051±0,032 ^b	0,01	0,10	

$P_{G1\&G2}= 0.008$; $P_{G1\&G3}= 0.011$; $P_{G1\&G4}= 0.010$; $P_{G2\&G3}= 0.740$; $P_{G2\&G4}= 0.812$; $P_{G3\&G4}= 1.000$

*Farklı üst simgeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p<0,0125$).

Uygulama sonrası 30. gün değerleri ile demineralizasyon alanı değerleri arasındaki ortalama fark gruplara göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. P11-4 grubu, florid vernik grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,0125$). P11-4 grubu sayısal değer olarak P11-4 + florid vernik grubundan ve P11-4 + 24 saat sonra florid vernik uygulaması grubundan

yüksek bulunmuş olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 4.9).

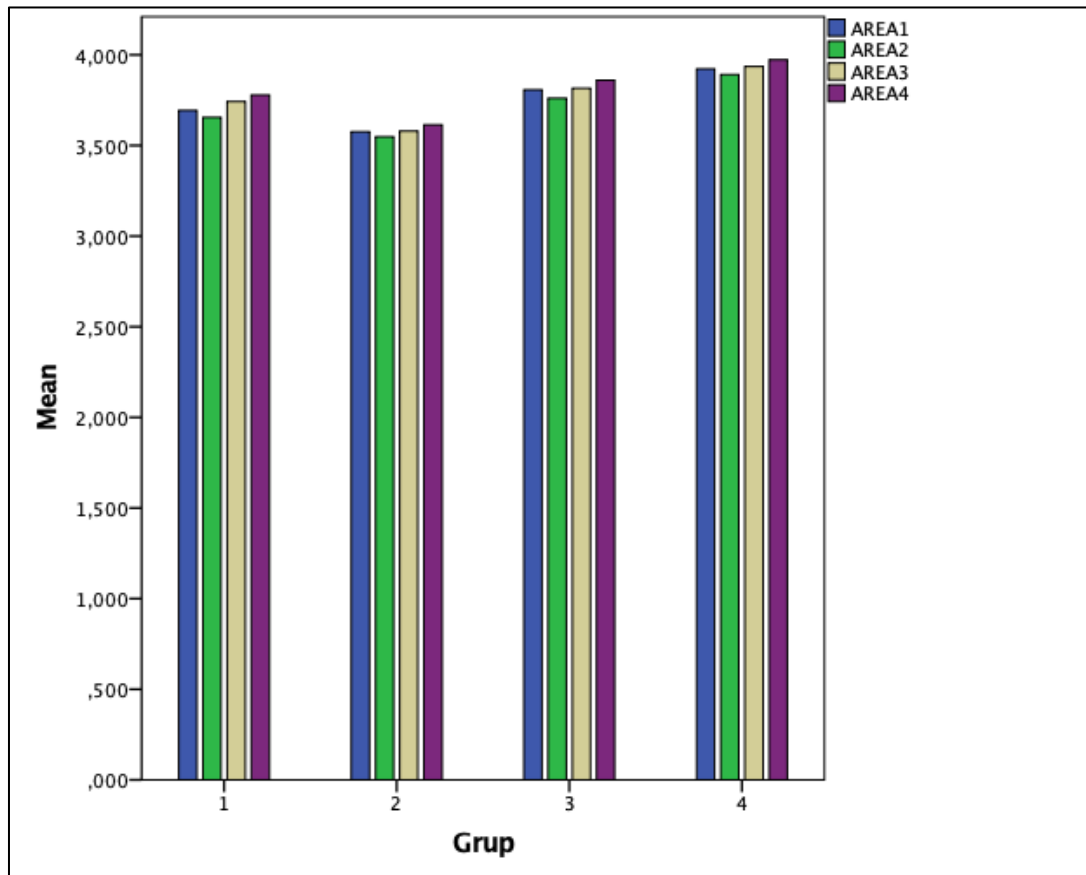
Çizelge 4.9. 30. gün mineral yoğunluğu – demineralizasyon alanı mineral yoğunluğu arasındaki farkın gruplara göre değerlendirilmesi

		N	Mean±SD	Min	Max	p
30. gün remineralizasyon-Demineralizasyon alanı	G1	10	0,124±0,016 ^a	0,10	0,15	0,001
	G2	10	0,066±0,046 ^{b,c}	0,01	0,14	
	G3	10	0,099±0,020 ^{a,c}	0,08	0,13	
	G4	10	0,082±0,029 ^{a,c}	0,05	0,14	

$p_{G1\&G2} = 0.001$; $p_{G1\&G3} = 0.494$; $p_{G1\&G4} = 0.026$; $p_{G2\&G3} = 0.126$; $p_{G2\&G4} = 1.000$; $p_{G3\&G4} = 1.000$

*Farklı üst simgeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p < 0.0125$).

Grupların bütün alanlarındaki mineral yoğunlukları Tablo 4.5’ te gösterilmektedir.



Şekil 4.5. Grupların alan yoğunluklarının dağılımı (Area1: Kontrol alanı, Area2: Demineralizasyon alanı, Area3: 1. gün remineralizasyon alanı, Area4: 30. gün remineralizasyon alanı)

5. TARTIŞMA

Diş çürüğü gelişmiş ülkelerde oldukça azalmakla beraber, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda teknolojiler, biyomateriyaller ve çürük teşhis yöntemleri konusundaki gelişmeler dişhekimliğinin çürüğe bakış açısını ve tedavi yöntemlerini önemli ölçüde değiştirmiştir. Çürüğün kaldırılması ve restore edilmesine dayanan geleneksel tedavi modeli yerini, biyolojik çözümlere, terapötik stratejilere dayanan ve en az müdahale gerektiren minimal invaziv tedavi modeline bırakmıştır (Featherstone ve Domejean, 2012). Başlangıç mine lezyonları, henüz kavite oluşmamış demineralize alanlardır. Başlangıç mine lezyonları, diş çürüğü oluşumunun en erken safhasıdır ve bu aşamada çürük lezyonunun durdurulması ve tedavi edilebilmesi mümkündür. Bu lezyonların erken tedavisi ilerleyen çürükle beraber artan diş dokusu harabiyetini engellemesi, tedavi süresinin ve maliyetinin kısaltılması açısından oldukça önemlidir. Bu tedaviler uygulama açısından daha kolaydır, hasta tarafından daha kolay tolere edilebilir, kısa süreli, daha ekonomik ve daha konservatif tedavilerdir (Uzer-Çelik, Yazkan ve Katırcı, 2011)

Süt dişlerinde mine çürüğü, mine kalınlığının daha ince olması, daha düşük mineral ve daha yüksek organik içeriğe sahip olması nedeniyle daimi dişlere göre dentine daha hızlı bir şekilde ilerler. Bu nedenle başlangıç mine çürüğü tedavilerinin yani remineralizasyonu artırabilen veya demineralizasyonu azaltabilen mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir (Advani ve diğerleri, 2014). Başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde günümüze kadar hastanın ağız hijyeninin iyileştirilmesi, diyetin düzenlenmesi, antibakteriyel ajanların, florürlü bileşiklerin ve kalsiyum fosfopeptid içeren ürünlerin kullanımı, ozon ve lazer uygulamaları gibi yöntemlerden yararlanılmıştır. Bu yöntemlerle başlangıç lezyonlarının durdurulması ve remineralizasyonu hedeflenmiş ve genellikle başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Uzer-Çelik ve diğerleri, 2011).

Remineralizasyon, plak / tükürük kalsiyum (Ca^{2+}) ve fosfat (PO_4^{3-}) iyonlarının demineralize diş yapısının kristal boşluklarında biriktiği ve net mineral kazancıyla sonuçlandığı doğal bir onarım işlemi olarak gerçekleşebilir. Ağız ortamında serbest florid iyonlarının varlığı, Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonları ile birleşerek asit tehdidine karşı daha dirençli olan florapatit yapısını oluşturabilir (ten Cate, 1999). Yapılan birçok çalışma ile florid ürünlerinin diş çürüklerinin önlenmesinde altın standart olmaya devam ettiği gösterilmiştir

(Benson ve diğ erleri, 2013; Marinho, Worthington, Walsh ve Chong, 2015; Marinho, Chong, Worthington ve Walsh, 2016; Shahid, 2017). Fluoridin remineralize etme potansiyelinden yararlanmak için ağız bakım ürünlerine daha fazla fluorid eklenmiştir. Kök   r k lezyonlarının remineralizasyonu için 5.000 ppm fluorid içeren diş macunlarının, 1,000-1,500 ppm fluorid içerenlere göre daha etkili olduğu bulunmuştur (Wierichs ve Meyer-Lueckel, 2015). Ayrıca azalan diş çürüğü insidansının artan diş temizleme fluorid konsantrasyonu ile doz-cevap ilişkisi de gözlenmiştir (Walsh ve diğ erleri, 2010). Ancak bununla birlikte, son zamanlarda fluoridin kimyasal bir nörotoksik ajan olarak sınıflandırılması, halk arasında yüksek konsantrasyonlu fluorid ürünlerinin kullanımıyla ilgili güvenlik endişelerini artırabilir (Grandjean ve Landrigan, 2014). Daha da önemli olan, günümüzde çocukların birden fazla kaynaktan fluoride maruz kalmaları ve potansiyel olarak florozis gelişme risklerinin artması konusunda endişeler bildirilmektedir (Zohoori ve Maguire, 2018). Ayrıca florozisin yanı sıra, genellikle yüksek topikal fluorid konsantrasyonları varlığında ortaya çıkan sadece yüzeysel remineralizasyon, lezyonun tamamen iyileşmemesine neden olabilir (Ball, 1986). Bütün bu nedenlerle fluoridi tamamlamak, remineralize etme etkinliğindeki boşluğu kapatmak için yeni remineralizasyon teknolojilerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Rejeneratif ve fizyokimyasal mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile daha başka bir dizi yenilikçi remineralizasyon teknolojisi geliştirilmektedir (Lynch ve Smith, 2012).

Diş minesi insan vücudunda bulunan mineralizasyonu en yüksek dokudur, ancak demineralizasyon sürecine, aşınma ve travmalara karşı savunmasızdır. Olgun mine asel llerdir ve kemik, dentin gibi mineralize dokulardan farklı olarak kendini yenileyemez. Doku mühendisliğindeki ilerlemelerle, minenin yenilenmesi için çalışmalara devam edilmektedir.

Günümüze kadar diş hekimliğinde kullanılan malzemelerle minenin sertliğinin arttırılması hedeflenmiştir. Ancak bu malzemelerin hiçbiri minenin mekanik ve estetik özelliklerinin tamamını geriye kazandırarak fiziksel olarak mineyi taklit edemez. Mine oluşumu ve protein etkileşimlerinin anlaşılması, genetik ile ilgili bilginin artması ve büyüme faktörlerinin etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber minenin rejenerasyonunu hedefleyen akıllı malzemeler geliştirilmeye başlanmıştır (Jayasudha ve diğ erleri, 2014).

Son yıllarda bu alanda, P11-4 olarak adlandırılan 11 amino asitten oluşan monomerik bir peptit geliştirilmiştir. Bu peptit, lezyon gövdesinde bulunan yüksek iyonik kuvvet ve asidik pH gibi koşullara yanıt olarak, 3 boyutlu fibriler yapı iskelelerine kendiliğinden birleşir (Kirkham ve diğerleri, 2007). Kendiliğinden birleşme terimi, sıralı supramoleküllerin non-kovalent etkileşimleri ile dışarıdan etki olmadan anlık olarak düzenlenmesi anlamına gelir. Her bir molekülün kimyasal ve konformasyonel yapıları, kurulumun nasıl olacağına dair talimatlar taşır. Aynı veya farklı moleküller kendiliğinden birleşme için yapı taşlarını oluşturabilir. Küçük moleküllerin düzenli yapılar oluşturması termodinamik prensipler tarafından yönlendirilir ve enerji minimalizasyonu temellidir. Kendi kendine birleşme doğada birçok yerde bulunur. Dolayısıyla materyal tasarımı ve değerli supramoleküler düzeneklerin geliştirilmesi için ilham kaynağı olabilir. En çok kendi kendine birleşme özelliği olan çok amaçlı moleküller proteinlerdir (Lombardi, Falanga, Del Genio ve Galdiero, 2019). Kendiliğinden birleşen bir peptit olan P11-4, başlangıç mine lezyonunun yüzey altı gövdesi içinde 3 boyutlu matriks oluşturarak mine matriks proteinlerini taklit edebilir (Kirkham ve diğerleri 2007; Kind ve diğerleri 2017). P11-4 peptit matriksi Ca^{+2} iyonları için yüksek bir afiniteye sahiptir ve hidroksiapatit oluşumu için bir iskele olarak işlev görür (Alkilzy ve diğerleri, 2018). *In vitro* çalışmaların analizi, lezyon gövdesinde P11-4 peptitin liflerinin bulunmasının, daha hızlı hidroksiapatit oluşumu ile sonuçlandığını ve remineralize olan yüzey altı lezyonunun artan mikro sertliği ile sonuçlandığını göstermiştir (Schmidlin ve diğerleri, 2016; Takahashi ve diğerleri, 2016). P11-4 peptit ile sınırlı sayıda çalışma bulunması ve remineralizasyon konusunda bugüne kadar olan materyallere göre üstün özelliklerinin belirtilmesi nedeniyle, çalışmamızda P11-4 peptidin başlangıç mine lezyonlarındaki remineralizasyon etkinliği değerlendirilmiştir. P11-4 içerikli ürünler Curodont Repair, Curodont Protect ve Curodont D'Senz (Credentis AG, Windisch, İsviçre) ticari isimleriyle piyasada bulunmaktadır. Curodont Repair, tek başına P11-4 peptit içerirken, Curodont Protect ve Curodont D'Senz ürünleri P11-4 peptite ilave olarak 900 ppm florid ve kalsiyum fosfat içermektedir (Curodont, 2019). Yapılan remineralizasyon çalışmalarında sıklıkla Curodont Repair tercih edilmiştir (Savas ve diğerleri, 2016; Takahashi ve diğerleri, 2016; Alkilzy ve diğerleri 2018). Çalışmamızda da remineralizasyon etkinliği değerlendirileceğinden ve P11-4 peptidin tek başına remineralizasyon etkinliği değerlendirilmek istendiğinden Curodont Repair ürünü tercih edilmiştir.

Remineralizasyon çalışmalarında altın standart olarak genellikle sodyum florid içeren vernikler (Duraphat) tercih edilmektedir (Cardoso ve diğerleri, 2014; Vongsavan ve diğerleri, 2014; Llena, Leyda ve Forner, 2015; Shen ve diğerleri, 2016). Son yıllarda sodyum florid içeren verniklere kalsiyum fosfat bazlı iletim sistemleri eklenmiştir. Trikalsiyum fosfat (TCP) eklendiğinde, floridin biyoyararlanımından ödün vermeden floridin etkinliğinin artırılması beklenmektedir. Bu sistemlerin imalatları sırasında Ca^{2+} etrafında koruyucu fumarik bir bariyer olan β -TCP (Beta trikalsiyum fosfat) oluşturulur. Böylece, iyonların depolanma sırasında etkisizleştirilmesi önlenir. Fumarik bariyer tükürük ile temas ederse kırılır. Sonuç olarak, Ca^{2+} ve F- iyonları serbest bırakılır (Wierichs ve diğerleri, 2018). Bu sistemleri taşıyan ve ayrıca 22600 ppm florid içeren ‘Clinpro White Vernik’ 3M firması tarafından piyasaya sürülmüştür. Yapılan bir *in vitro* çalışmada MI Paste, Clinpro White vernik ve Duraphat verniğin süt dişi minesinin asit direncine etkileri araştırılmıştır. Numuneler pH döngüsüne sokulduktan sonra yüzey mikrosertliği ve lezyon derinliği açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Bütün değerlendirmelerde Clinpro White verniğin Duraphat’ a göre süt dişlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek demineralizasyon direnci gösterdiği belirtilmiştir (Tuloglu ve diğerleri, 2016). Farklı florid verniklerin demineralize sıgır dentini üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada mineral kaybı, lezyon derinliği ve kolorimetrik değerlendirmeler yapılmıştır. Duraphat vernik, Clinpro White vernik, MI vernik ve Cariestop verniğin (gümüş diamin florid) karşılaştırıldığı çalışmada bütün değerlendirmelerde Clinpro White verniğin Duraphat’ göre sıgır dentini remineralizasyonunda daha etkin olduğu gösterilmiştir (Wierichs ve diğerleri, 2018). Bu çalışmaların sonuçları ışığında çalışmamızda sodyum florid içeren Clinpro White vernik tercih edilmiştir.

P11-4 peptit *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda biyomimetik remineralizasyon ajanı olarak ümit verici sonuçlar göstermiştir. Florid remineralizasyonuna daha dirençli olan erken okluzal ve proksimal lezyonlarda remineralizasyon etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Brunton ve diğerleri, 2013; Alkilzy ve diğerleri, 2018; Schlee ve diğerleri, 2018). P11-4 peptit ile tedavi edilen çürük lezyonları, belirgin bir şekilde iyileştirilmiş görsel bir görünüm ve artmış radyografik opasite göstermiş, tedaviden 6-12 ay sonra bile stabil kalmıştır (Schlee ve diğerleri, 2018). Yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü klinik bir çalışma, P11-4 peptidin florid ile kombinasyon halinde kolaylaştırdığı biyomineralizasyonun, sadece florid tedavisinin mevcut klinik altın standardından daha güvenli ve daha etkili olduğunu göstermiştir (Alkilzy ve diğerleri, 2018).

In vitro remineralizasyon çalışmaları incelendiğinde pek çok farklı materyalin kontrol grubu olarak etkinliği uzun süre kanıtlanmış olan florid verniklerle karşılaştırıldığı veya florid ile kombine şekilde etkinliklerinin değerlendirildiği görülmektedir (Cardoso ve diğerleri, 2014; Vongsavan, Surarit ve Rirattanapong, 2014; Llena ve diğerleri, 2015; Shen ve diğerleri, 2016). Alkilzy ve diğerleri (2018), daimi diş başlangıç mine lezyonlarında P11-4 peptidin florid verniğin etkinliğine katkısını araştırmak için P11-4 peptit + florid vernik ve florid vernik uygulama gruplarından oluşan *in vivo* bir çalışma yürütmüşlerdir. P11-4 peptidin tek başına florid verniğin remineralizasyon etkinliğini artırdığını bildirmişlerdir. Bütün bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda başlangıç mine lezyonlarında P11-4 peptidin remineralizasyon etkinliğinin florid vernik uygulaması ve ikisinin kombine uygulamasının etkinliği ile karşılaştırılmasına karar verilmiştir. Ayrıca remineralizasyon etkinliğinin zamanla değişikliğe uğrayıp uğramadığını gözlemlemek için bütün örnekler uygulamalardan 24 saat ve 30 gün sonra değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kombine uygulamalar 2 farklı protokolde uygulanmıştır. P11-4 peptit + florid vernik grubunda üretici firmanın önerdiği üzere P11-4 peptit uygulaması sonrası 5 dk beklenmiş ve ardından florid vernik uygulaması yapılmıştır. Kendiliğinden birleşen P11-4 peptidin 3 boyutlu iskele oluşum sürecinin uygulama sonrası 24 saate kadar devam ettiği de bildirilmektedir (Aggeli ve diğerleri, 2001; Davies ve diğerleri, 2006; Brunton ve diğerleri, 2013). Diğer kombine uygulama grubunda ise P11-4 peptit uygulaması sonrası iskele oluşum sürecinin 24 saate kadar devam ettiği bilgisi doğrultusunda 24 saat beklenmiş ardından florid vernik uygulaması yapılmıştır. Böylece P11-4 peptit uygulaması sonrası 24 saat bekleyerek florid vernik uygulamasının başlangıç mine lezyonlarındaki etkinliğini artırıp artırmadığı değerlendirilmiştir.

Yapılan literatür incelemesine göre kendiliğinden birleşen peptit P11-4' ün remineralizasyon etkinliğini gösteren sınırlı sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışmada, sığır dişi minesini (Schmidlin ve diğerleri, 2016; Takahashi ve diğerleri, 2016; Wierichs ve diğerleri, 2018) ve daimi insan dişi minesini (Kirkham ve diğerleri, 2007; Brunton ve diğerleri, 2013; Savas ve diğerleri, 2016; Silvertown ve diğerleri, 2016; Savas ve Kucukyilmaz, 2017; Soares ve diğerleri, 2017; Alkilzy ve diğerleri, 2018; Sindhura ve diğerleri, 2018; Üstün ve Aktören, 2019) kullanılmıştır. *In vitro* çalışmalarda genellikle insan veya hayvan dişleri, hayvan dişleri arasında da çoğunlukla sığır dişleri boyutlarının büyük olması nedeniyle tercih edilmektedir (Tschoppe, ve diğerleri, 2011; Schmidlin ve diğerleri, 2016). Ancak

sığır dişleri ve insan dişleri arasında yapısal farklılıklar bulunmaktadır, bu sebeple demineralizasyon ve remineralizasyon işlemlerinden aynı şekilde etkilenmemektedirler (Lynch ve ten Cate, 2006; Karlinsey ve diğerleri, 2011; Yassen, Platt ve Hara, 2011). Süt dişleri üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmadığı için ve klinik uygulamalara katkıda bulunabilmek amacıyla çalışmamızın insan süt dişleri üzerinde yapılması planlanmıştır.

Ayrıca klinik çalışmaların çok sayıda hasta gerektirmesi, uzun çalışma periyodları gerektirmesi ve bu hastaların kooperasyonuna ihtiyaç olması gibi bazı zorlukları mevcuttur (Tranaeus ve diğerleri, 2001). *In vivo* çalışmalarda, ağız ortamındaki kimyasal, termal ve mekanik streslerin uzaklaştırılamaması sebebiyle değişkenlerin değerlendirilmesi de zorlaşmaktadır. *In vitro* çalışmalarda ise her bir değişkenin etkisi ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir (Van Meerbeek ve diğerleri 2003). Bu nedenlerle yürütülen bu çalışmanın *in vitro* koşullarda gerçekleşmesine karar verilmiştir.

Çalışmamız planlanırken örneklem hacmini belirleyebilmek ve fazla kaynak kullanımının önüne geçmek amacıyla ‘Güç analizi’ gerçekleştirilmiştir (Kul, 2011). Çalışmada %80 güç ve 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğinin incelenebilmesi için araştırma gruplarının her birine en az 10’ar örneğin alınması ve toplam 40 örnek ile çalışmanın yürütülmesi uygun bulunmuştur.

Çekilmiş dişler, *in vitro* çalışmalarda temel bir materyal olarak çok önemlidir. Çekim işlemini takiben % 100 nemli ortam gerektirir ve en kolay kullanılabilen saklama ortamları deiyonize su, timol ve Hanks’ın dengeli tuz çözeltisi (HBSS) gibi sulu çözeltilerdir. Saklama ortamında mikroorganizmaların üremesini engellemek amacıyla tercih edilen etanol, formol, timol, sodyum hipoklorit, glutaraldehit gibi antimikrobiyal solüsyonlar da diğer alternatiflerdir. Ancak saklama koşulları diş dokularının mekanik özelliklerini değiştirebilir, deneysel işlemler sırasında yapılan mekanik testlerin sonucunu büyük ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle çekilmiş dişlerin saklama koşullarının diş yapısını etkilememesi oldukça önemlidir (Tosun, Şener ve Şengün, 2005; Aydın ve diğerleri, 2015). Yapılan bir çalışmada %2’ lik formaldehit ve %0.01’ lik timol solüsyonun mine demineralizasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar formaldehit solüsyonunun minenin demineralizasyona direncini artırdığını, timol solüsyonunun ise olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (Moura ve diğerleri, 2004). Yapılan diğer bir çalışmada deiyonize su, % 0,2’ lik glutaraldehit, Hanks’ ın dengeli tuz çözeltisi, % 0,1’ lik sodyum

hipoklorit (NaOCl) ve % 0,1' lik timol solüsyonlarında, 2 ve 12 aylık depolamadan sonra, kron dentin ve minesinin mikrosertliğindeki değişiklikleri araştırmışlardır. Dişlerin deiyonize su, glutaraldehit, HBSS, NaOCI veya timolde 2 ay saklanması durumunda, mine ve dentin mikrosertliğinin kabul edilebilir bir aralıkta olduğu ancak 12 aylık süre sonunda mikrosertlik değerlerinde önemli ölçüde azalma olduğu belirtilmiştir. *In vitro* çalışmalarda dişlerin bu solüsyonlarda 2 aya kadar saklanmasını tavsiye etmişlerdir (Aydın ve diğerleri, 2015). Birçok *in vitro* çalışmada da saklama solüsyonu olarak %0,1' lik timol tercih edilmiştir (Oliveira ve diğerleri, 2014; Nozari-Ajami, Rafiei ve Niazi, 2017). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda çekim sonrası oda sıcaklığında %0,1' lik timol solüsyonunda en fazla 2 aya kadar saklanan dişler kullanılmıştır.

Yapılan *in vitro* çalışmalarda örnekler akan su altında yumuşak bir fırça yardımı ile temizlenerek doku artıklarından arındırılmış ve daha sonra çatlak, kırık, hipoplazi gibi yapısal bozuklukların, restorasyonların var olup olmadığını tespit etmek amacıyla ışık mikroskobu altında incelenmiştir (Nozari ve diğerleri, 2017; Jablonski-Momeni ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda da örnekler aynı şekilde yumuşak bir fırça ile debrislerden arındırılmış ve ışık mikroskobunda x10 ve x20 büyütmede incelenmiştir. Çürük, herhangi bir restorasyon, hipoplastik lezyon, leke, çatlak ve kırık bulunan, atrizyon, abrazyon gözlenen dişler çalışma dışı bırakılmıştır.

Remineralizasyonun değerlendirildiği çalışmalarda, değerlendirme yöntemine bağlı olarak kullanılan diş yüzeylerine aşındırma, düzleştirme işlemleri uygulanmaktadır (Taher ve diğerleri, 2012; Savas ve diğerleri, 2016, Ahrari, ve diğerleri, 2018). Ancak bu uygulamalar mine yüzeyinde değişikliklere, yüzeyin kaybına ve diş örneğinin doğal halinden uzaklaşmasına neden olacağı için bu uygulamaları kullanmayan çalışmalar da mevcuttur (Silwertown ve diğerleri, 2016; Kind ve diğerleri, 2017; Üstün ve Aktören, 2019) Bizim çalışmamızda da minenin doğal halini korumak istememiz ayrıca kullandığımız Mikro-BT değerlendirme yönteminin böyle bir yüzey hazırlığı gerektirmemesi nedeniyle yüzey hazırlık işlemleri uygulanmamıştır.

Remineralizasyon çalışmalarında test yüzeyleri dışında kalan yüzeyler aside dirençli tırnak cilası ile kaplanarak bir test penceresi oluşturulmuştur (Mehta ve diğerleri, 2014; Zhang ve diğerleri, 2014; Schmidlin ve diğerleri, 2016; Nozari ve diğerleri, 2017). Çalışmamızda süt

II. molar dişlerin bukkal yüzeyinde aside dirençli tırnak cilası kullanılarak 3 adet pencere oluşturulmuştur.

Xie, Bedran-Russo ve Wu' nun (2008) üzüm çekirdeği ekstresinin yapay kök çürüklerinin remineralizasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, kök parçaları 3 x 4 mm pencere hariç aside dayanıklı oje ile kapatılmıştır. Kök parçaları bir demineralizasyon çözeltisine daldırılarak demineralize lezyonlar oluşturulduktan sonra örnek pencerelerinin 3 x 2 mm' lik alanı demineralize alan olarak aside dirençli oje ile kapatılmış kalan yarısı ise remineralizasyon materyallerinin uygulanacağı remineralizasyon alanı olarak kullanılmıştır. CPP-ACP içeren verniklerin remineralizasyon etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir başka çalışmada sığır dişi mine yüzeylerinde 3x3 mm' lik 4 adet pencere oluşturulmuş ve bu pencerelerden bir tanesi hiçbir işlem uygulamadan aside dirençli tırnak cilası ile kontrol alanı olarak kapatılmıştır. Kalan yüzeylerde demineralizasyon işlemi uygulanmış ve bu pencerelerden ikincisi demineralize alan olarak kapatılmıştır. Kalan iki pencere ise uygulama sonrası 1. hafta ve 4. hafta pencereleri olarak kullanılmıştır (Savas, Kavrik ve Kucukyilmaz, 2016). Schmidlin ve diğerlerinin (2016) yaptığı bir diğer çalışmada, P11-4 peptit ve mine matriks türevi (EMD) materyallerinin remineralizasyon etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar bu amaçla sığır dişi minesinde yaklaşık 5x8 mm'lik bir pencere oluşturmuşlardır. Bu pencerenin üçte birini tedavi uygulanmayan kontrol alanı olarak akışkan kompozit rezin ile kapatmışlardır. Ardından kalan pencere demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek demineralize alan elde edilmiştir. Daha sonra bu sahanın da yarısı demineralize kontrol sahası olarak akışkan kompozit rezin ile kapatılmıştır. Kalan üçte birlik alan da tedavi alanı olarak kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmaların bir kombinasyonu kullanılmıştır. Örneklerin bukkal mine yüzeylerinde 3x3 mm' lik bir pencere oluşturulmuştur. Herhangi bir işlem uygulanmadan önce sol 3x1 mm' lik alan aside dirençli tırnak cilası ile kapatılarak sağlam mine alanı (kontrol alanı) olarak ayrılmıştır. Demineralizasyon işleminden sonra sağlam mine alanına komşu olan 3x1 mm'lik alan tırnak cilası ile kapatılmıştır ve demineralizasyon alanı olarak kullanılmıştır. Kalan üçte birlik pencere ise remineralizasyon materyallerinin uygulama alanı olarak bırakılmıştır. Demineralize yüzeylerden birinin kapatılmasının amacı deney sonrası lezyonun ilk halini tedavi edilen yüzeylerle karşılaştırabilmektir. Bütün alanların tek bir mine yüzeyinde oluşturulması ile örnek kararsızlığının etkisini azaltmak amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu tasarım tek bir Micro-BT taramasında bütün alanların birlikte gözlenmesini sağlamıştır.

In vitro çalışmalarda, başlangıç mine lezyonları oluşturmak için apatit bakımından doymamış pH' sı 4,4-5,0 arasında değişen laktatlı veya asetatlı jeller/ solüsyonlar 16 saat ile 28 gün arasında değişen sürelerde kullanılmıştır (Buzalaf ve diğerleri, 2010; Mehta ve diğerleri, 2014; Savas ve diğerleri, 2016; Nozari ve diğerleri, 2017; Wierichs ve diğerleri, 2017; Salman ve diğerleri, 2018). Demineralizasyon solüsyonlarının pH değerinin 4 ve altında olmasının erozyon riskini artırdığı bildirilmektedir (Miake ve diğerleri, 2003). Yapay çürük lezyonunun mineral kaybı oranı remineralizasyon eğiliminde etkilidir; derin lezyonların daha büyük ve daha gözenekli olmasıyla ilişkilendirilir. Buna ek olarak mineral dağılımı da önemlidir. Yapay çürük lezyonları için R değeri mineral kaybı/ derinlik olarak tanımlanır. Düşük R değerine sahip lezyonlar fizyolojik mineral dağılımı istendiğinde daha uygun iken yüksek R değerine sahip lezyonlar remineralizasyon sistemlerinin etkinliğini karşılaştırmak için daha uygun görülmektedir (Buzalaf ve diğerleri, 2010). Asit jel tekniği yüksek R değerine sahip lezyonlar oluşturulabilmesini sağlar. Asit jel ve polimer yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, asit jel sistemiyle oluşturulan lezyonların remineralizasyonda önemli bir artış ve lezyon derinliğinde kayıp gösterilmiştir. Asit jel tekniği ile remineralizasyon etkinliğinin daha etkili bir şekilde gösterilebileceği belirtilmiştir (Lynch, Mony ve ten Cate, 2007). Süt dişlerinde yapılan çalışmalarda demineralizasyon sağlamak için genellikle 96 saat süren yöntemler tercih edilmiştir (Mirkarimi ve diğerleri, 2013; Advani ve diğerleri, 2014; Malekafzali ve diğerleri, 2015; Rirattanapong ve diğerleri, 2015). Çalışmamızda materyallerin remineralizasyon etkinliği karşılaştırılacağı için asit jel tekniği tercih edilmiştir (Lynch ve ten Cate, 2006). Örnekler 96 saat süresince asit jel içerisinde 37 °C' ye ayarlanmış etüvde bekletilmiştir (Malekafzali ve diğerleri, 2015). Benzer lezyonlar oluşturmak ve standardizasyon amacıyla DIAGNOdent Pen cihazı ile her gün dişler üzerinde ölçümler gerçekleştirilmiş ve 14-20 arası skor veren dişler demineralizasyon solüsyonundan çıkartılmıştır.

Çürük dokuların 655nm dalga boyunda diode lazer ışığıyla uyarıldığında sağlıklı dokulardan daha farklı floresans yayması prensibine dayanan DIAGNOdent ve DIAGNOdent Pen lazer florens cihazları geliştirilmiştir (Rodrigues ve diğerleri, 2011). Çeşitli araştırmalar, DIAGNOdent' in düşük bir özgüllüğü olmasına rağmen, başlangıç mine lezyonlarını saptama yeteneğinin başarılı olduğunu bildirmiştir (Lussi ve diğerleri, 2001; Castilho ve diğerleri, 2016). Buna ek olarak, bazı çalışmalarda, bu cihazın yüksek tekrarlanabilirliği olduğu ve bitewing radyografilerden daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (Mepparambath ve diğerleri, 2014; Parveen ve Wyne, 2015). Reis ve diğerleri (2006)' nin

çalışmasında ise DIAGNOdent' in *in vitro* koşullardaki doğruluk oranının *in vivo* koşullara kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızın *in vitro* koşullarda yapılmasının ölçümlerdeki hata payını azalttığı düşünülebilir.

Remineralizasyon etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalarda, materyallerin bir kez uygulanmasından sonra, örnekler değerlendirme zamanına kadar yapay tükürük içerisinde saklanmıştır (Savas ve diğerleri, 2016; Schmidlin ve diğerleri, 2016; Takahashi ve diğerleri, 2016; Sindhura ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda, uygun demineralizasyon işleminden sonra, örnekler materyallerle muamele edilmiş ve 30 gün boyunca her bir örnek ayrı ayrı yapay tükürük içerisinde 37 °C' de muhafaza edilmiştir. Yapay tükürük solüsyonu her gün değiştirilerek tazelenmiştir (Schmidlin ve diğerleri, 2016).

Mikrobilgisayarlı tomografi (Mikro-BT), mine yüzeyindeki lezyon derinliği, yüzey alanı, lezyon hacmi ve mineral yoğunluğu değişikliklerinin kantitatif ve kalitatif analizine imkan tanıyarak çürük teşhisinde kullanılabilir. Araştırmacılar, Mikro-BT' nin altın standart kabul edilen histolojik kesitler ile oldukça korelasyon gösterdiğini ve *in vitro* koşullar için daha duyarlı olan alternatif bir çürük tespit yöntemi olduğunu belirtmişlerdir (Özkan ve diğerleri, 2015). Son yıllarda kemik ve dişlerin mineral yoğunluğu ölçümlerinde sıklıkla kullanılan bu yöntem örnekler üzerinde tahribata sebep olmadan aynı numunenin iç özelliklerini birçok kez incelema fırsatı sunar (Swain ve Xue, 2009). Bu nedenlerle birçok remineralizasyon çalışmasında tercih edilmiştir (Delbem ve diğerleri, 2009; Chu ve diğerleri, 2018; Üstün ve Aktören, 2019) Bizim çalışmamızda da diş örneklerinin 3 farklı bölgesinin mineral yoğunluğu ölçümleri ve 30. gün ölçümleri Mikro-BT yöntemiyle yapılmıştır.

Mikro-BT ile çürük mine ve dentinle ilgili analizlerde Mikro-BT' nin kalibrasyonu için farklı mineral yoğunluklarındaki hidroksiapatitten oluşan fantomlar kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Shwass ve diğerleri, 2009). Bizim çalışmamızda mineral yoğunluğunun Mikro-BT kullanılarak değerlendirildiği diğer remineralizasyon çalışmalarındaki gibi cihazın kalibrasyonu için 0,25 ve 0,75 g/cm³ lük iki adet hidroksiapatit fantom kullanılmıştır (Thepyou ve diğerleri, 2013; Zhi, Lo ve Kwok, 2013; Üstün ve Aktören, 2019).

Çalışmamızda Mikro-BT ile yapılan değerlendirme sonrası örneklerin sağlam mine, demineralizasyon alanı ve remineralizasyon alanı mineral yoğunluğu değerlerini, grup içi karşılaştırdığımızda; demineralizasyon alanının mineral yoğunluğu değerinin diğer alanlardan

istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bu da başlangıç mine lezyonu oluşturma hedefimize ulaştığımızı göstermektedir. Remineralizasyon alanlarının yoğunluklarının tek başına florid vernik uygulanan grup haricinde sağlam mineye göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunması tek başına florid vernik uygulanan grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak daha yüksek bulunması bütün gruplarda materyellerin remineralizasyon etkinliği gösterdiğini belirtmektedir. Ayrıca bütün gruplarda uygulama sonrası 30. gün mineral yoğunluğu değerlerinin 1. gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması materyallerin remineralizasyon etkinliklerinin 30 günlük sürede arttığını göstermektedir.

Yürütülen remineralizasyon çalışmamızda gruplar arası ortalama yoğunluk değişimleri karşılaştırıldığında 1. gün remineralizasyon etkinliği P11-4 peptit grubunda P11-4 peptit + florid vernik uygulaması grubu hariç diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken, P11-4 + florid vernik uygulaması grubundan da sayısal olarak yüksek bulunmuştur. 30. gün remineralizasyon etkinliği değerlendirildiğinde ise P11-4 peptit grubu florid vernik grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek, kombine uygulama gruplarından ise sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında; kendiliğinden birleşen P11-4 peptidin süt dişi başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyon etkinliğinin tek başına florid vernik uygulamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı olduğu, florid ile kombine uygulamasının ise P11-4' ün etkinliğini arttırmadığı gözlenmiştir.

Cardoso ve diğerleri (2014) yaptıkları çalışmalarda çeşitli konsantrasyonlarda ksilitol vernik, florid vernik ve ksilitol+florid verniğin etkinliklerini yüzey sertliği ölçümü ve transversal mikroradyografi ile incelemişlerdir. Mine yüzey remineralizasyonunu hem kombine uygulamalar hem de tek başına uygulamalar önemli ölçüde arttırmışken, yüzeyaltı mineral remineralizasyonunu en yüksek %20 ksilitol vernik göstermiş, kombine uygulamalar yetersiz kalmıştır. Yüzey altı lezyonunda, ksilitol ve florid kombinasyonunun remineralizasyonun iyileştirilmesinde etkisiz kalmasını, floridin mine içine ksilitol difüzyonunu engellemesi nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir. Buna ek olarak, Bishara ve Ostby (2008), florid vernik uygulamasının, lezyonun yüzeyinde hızlı bir şekilde mineral birikmesine yol açabileceğini ancak yüzey altı lezyonlarının remineralizasyonunda daha az etkiye sahip olduklarını ileri sürmüştür. Godoi ve diğerlerinin (2019) yaptığı bir çalışmada, yüzey ve kesitsel mikro sertlik değerlendirmeleri kullanılarak florid vernikleri Enamelast (Ultradent), Duraphat (Colgate-Palmolive) ve Clinpro White vernik (3M ESPE)' nin başlangıç mine lezyonları

üzerindeki remineralizasyon etkileri karşılaştırılmıştır. Bütün verniklerin yüzey remineralizasyonunda etkili olduğu ancak hiçbir verniğin yüzeyaltı lezyonlarında remineralizasyon göstermediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tek başına florid vernik uygulaması tüm gruplar arasında en düşük remineralizasyon etkinliğini sergilemiştir. Ayrıca P11-4 peptidin ve florid verniğin kombine uygulandığı gruplardaki remineralizasyon başarısının tek başına P11-4 peptidin remineralizasyon başarısından daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçların diğer çalışmalarda olduğu gibi florid verniğin yüzeyaltı lezyonlarının remineralizasyonunda yeterince etkili olmadığı ve aynı zamanda floridin yüzeyde hipermineralize bir tabaka oluşturarak tükürükten gelmesi beklenen kalsiyum ve fosfat iyonlarının geçişine engel olabileceği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Schlee ve diğerleri (2016), P11-4 peptidin başlangıç proksimal çürük lezyonları üzerinde etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmaya yaşları 18 ile 65 arasında değişen 25 hasta dahil edilmiştir. Proksimal lezyonların opasitesi ve boyutu, bitewing radyografi tekniği ile başlangıçta ve 360. günde görsel olarak değerlendirilmiştir. Proksimal başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinden on iki ay sonra, görsel değerlendirme başlangıçtaki lezyonların ilerlemesinde bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Radyografik değerlendirme, 28 olgunun 17'sinde çürüğün gerilemesinin sağlandığını; 4' ünün değişmemiş olarak kaldığını ve 7' sinin ilerlediğini göstermiştir. Araştırmacılar başlangıç proksimal çürük lezyonlarının P11-4 peptit ile tedavisinden sonra gerileyebileceğini, ancak ek faktörlerin genel tedavi sonucunu etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Yapılan bu *in vivo* çalışmanın sonuçlarını bizim *in vitro* koşullarda yaptığımız çalışmada P11-4 peptidin remineralizasyon etkinliği göstermesi desteklemektedir.

Takahashi ve diğerleri (2016), yaptıkları çalışmada sığır diş minesi üzerinde P11-4 peptidin (Curodont Repair) remineralizasyon etkisini ultrasonik yayılma hızındaki değişiklikleri ölçerek ve SEM ile değerlendirmişlerdir. Toplam 24 örnek kullanmışlar ve örnekleri yapay tükürük içerisinde bekletilen kontrol grubu, demineralizasyon işlemi uygulanan grup, demineralizasyon işlemi uygulaması sonrası P11-4 uygulanan grup ve yalnızca P11-4 uygulanan grup olmak üzere rastgele 4 gruba ayırmışlardır. Ultrasonik değerlendirmeler sonucunda P11-4 uygulaması yapılan iki grupta da kontrol grubu ve demineralizasyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek sonik hız bulguları bildirilmiştir. Ultrasonik incelemelerde mineral konsantrasyonunun artması ile beraber sonik hızda artış beklendiği ve P11-4 peptidin sığır diş minesinde remineralizasyon etkinliği olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan SEM incelemesinde ise

P11-4 uygulanan grupların tüm yüzeylerinde mineral birikimi olduğu ve homojen bir yüzey görüntülediği bildirilmiştir.

Schmidlin ve diğerleri (2016) yaptıkları sığır dişleri üzerinde oluşturulan başlangıç mine lezyonları üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalarında, P11-4 peptidin 125 µm derinlikte oldukça yüksek mekanik özelliklere sahip olduğunu ve P11-4'ün mekanik özelliklerinin 200 µm derinlikte floridenden üstün olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca P11-4'ün demineralize edilmiş yapay başlangıç mine lezyonları üzerinde sertlik parametrelerini iyileştirebileceğini belirtmişlerdir. Araştırmacıların bu bulguları bizim çalışmamızın bulguları ile paralellik göstermektedir.

Kucukyılmaz ve Savas (2017) yaptıkları çalışmada asidüle fosfat florid (APF), Curodont Repair (CR), gümüş diamin florid (SDF), amonyum heksaflorosilikat (SiF) ve SiF+setil-piridinyum klorür (SiF + CPC)'ün remineralizasyon etkinliğini QLF değerlendirmesi ile karşılaştırmışlardır. 1. hafta ve 4. hafta da ölçümler yapmışlardır. Bu sürede dişler yapay tükürük solüsyonu içerisinde bekletilmiştir. Tüm ajanlar, 1. hafta ile karşılaştırıldığında 4. haftada daha fazla floresans kazancı göstermiştir. Silvertown ve diğerleri (2016) ise yaptıkları çalışmada P11-4'ün etkinliğini Canary sistem kullanarak değerlendirmişler ve 7. 14. 30. ve 50. günlerde ölçümler yapmışlardır. Yapılan ölçümlerde P11-4 peptidin 7. günden 50. güne kadar artan bir remineralizasyon etkinliği olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da benzer şekilde P11-4 peptidin 30 günlük sürede remineralizasyon etkinliğinin arttığını göstermektedir.

Soares ve diğerleri (2017), kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat, biyoaktif cam, florid ile güçlendirilmiş hidroksiapatit jel ve P11-4 peptidin insan minesini üzerindeki remineralizasyon etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında deney gruplarını, 30 günlük bir süre boyunca pH döngüsüne tabi tutmuşlardır. Ardından yüzey değişikliklerinin kalitatif değerlendirmesi için yüzey mikro sertliği ve SEM değerlendirmesi yapılmıştır. Yaptıkları Vickers yüzey sertliği ölçümleri sonucunda, kendiliğinden birleşen peptit P11-4'ün diğer test ajanlarıyla karşılaştırıldığında mine lezyonlarını etkili ve istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek bir şekilde yeniden mineralize ederek umut verici sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. SEM değerlendirmesinde ise, P11- 4 grubunda şekilsiz kristaller veya yüzey üzerine dağılmış partiküller veya prizmatik sınırlar boyunca remineralizasyon hatları görülmüştür. Bizim

çalışmamızın sonuçlarına göre P11-4 peptidin saptanan remineralizasyon etkinliği ve bahsedilen çalışmada elde edilen bulgular birbirini destekler niteliktedir.

Alkilyz ve diğerleri (2018) yaptıkları randomize kontrollü tek kör *in vivo* çalışmada, 5 yaş üzerindeki 70 hastanın daimi 1. molar dişlerinin başlangıç fissür çürüklerinde, P11-4 ve florid vernik kombine uygulamasının remineralizasyon etkinliğini tek başına florid vernik (Duraphat) ile karşılatırmışlardır. Başlangıç, 3. ve 6. aylık kontroller DIAGNOdent ve çürük aktivitesi Nyvad kriterleri ile değerlendirilmiştir. Test grubunun ve kontrol grubunun klinik uygulanabilirliği tatmin edici bulunmuştur. Bizim çalışmamızın kombine uygulanan gruplarının tek başına florid uygulanan gruptan daha yüksek remineralizasyon etkinliği göstermesi Alkilzy ve diğerleri (2018)' nin sonuçlarını destekler niteliktedir.

Üstün ve Aktören (2019) kazein fosfopeptit amorf kalsiyum florid fosfat (MI varnish), sodyum florid vernik (Duraphat) ve kendiliğinden birleşen peptidin (Curodont Repair) daimi 3. molar dişler üzerinde oluşturulan başlangıç mine lezyonlarındaki remineralize edici etkilerini analiz etmişlerdir. 1. 7. ve 30. günlerde DIAGNOdent ile 30. günde Micro-BT ile ölçümler yapılmıştır. Bu süre boyunca örnekler yapay tükürük içerisinde bekletilmiştir. DIAGNOdent ile yapılan ölçümlerde tüm dönemlerde remineralizasyon etkinliğinin en yüksek P11-4 grubunda ardından CPP-ACFP, NaF ve yapay tükürük grubunda olduğu bildirilmiştir. Mineral yoğunluğu değerlendirmelerinde ise P11-4 grubu NaF grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın verileri P11-4 peptidin en iyi remineralizasyon etkinliğini gösterdiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmanın sonuçları ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Çalışmanın tüm sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde; kendiliğinden birleşen peptit P11-4 (Curodont Repair)' ün süt dişi başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde remineralizasyon amacıyla kullanılabileceği, florid vernik uygulamalarına alternatif olabileceği, florid vernikle kombine uygulandığında florid verniğin etkinliği arttırılabileceği görülmektedir. *In vitro* olarak başarısının gözlemlendiği remineralizasyon ajanı olan P11-4 peptidin (Curodont Repair) yapılacak daha fazla klinik çalışma ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Süt dişlerinde *in vitro* ortamda oluşturulan başlangıç mine lezyonlarında, remineralizasyon amacıyla kullanılan kendiliğinden birleşen peptit P11-4' ün tek başına, florid vernikle ve floridle vernikle kombinasyonu ile mineral yoğunluğunda oluşturdukları değişimler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- Süt dişi örneklerinde oluşturulan başlangıç mine lezyonlarının mineral yoğunlukları sağlam mine yoğunluk değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu başlangıç mine lezyonu oluşturma amacımıza ulaştığımızı göstermektedir.
- Tüm gruplarda elde edilen remineralizasyon alanı değerleri demineralizasyon alanı değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tüm materyal uygulamalarının etkili remineralizasyon yaptığı görülmektedir.
- 1. gün ve 30. gün remineralizasyon alanlarının değerleri karşılaştırıldığında, bütün gruplarda 30. gün değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede 1. güne göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak değişim gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bütün uygulama yöntemlerinin 30 günlük sürede etkinliğinin arttığı gözlenmiştir.
- 1. gün remineralizasyon ve demineralizasyon değerlerinin arasındaki ortalama mineral yoğunluğu farkları karşılaştırıldığında; P11-4 grubunun P11-4 ardından florid vernik uygulama grubu hariç diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek remineralizasyon etkinliği gösterdiği, diğer gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadığı tespit edildi.
- 30. gün remineralizasyon ve demineralizasyon değerlerinin arasındaki ortalama mineral yoğunluğu farkları karşılaştırıldığında; P11-4 grubu, florid verniğin tek başına uygulandığı gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede, kombine uygulama gruplarından ise sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur.
- P11-4 peptit ve florid verniğin kombine uygulamasının; tek başına P11-4 uygulamasının remineralizasyon etkinliğini arttırmazken, florid verniğin tek başına uygulanmasının etkinliğini arttırdığı gözlenmiştir.

- Kombine uygulamalarda P11-4 peptit uygulaması sonrasında florid vernik uygulaması için 24 saat beklenmesinin remineralizasyon etkinliğinde bir artışa sebep olmadığı bulgulanmıştır.
- Çalışmanın sınırları içinde, süt dişi başlangıç mine lezyonlarında kendiliğinden birleşen P11-4 peptidin remineralizasyon etkinliğinin %5 NaF vernikten yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında; kendiliğinden birleşen peptit P11-4 (Curodont Repair)' ün süt dişi başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde remineralizasyon amacıyla kullanılabileceği, florid vernik uygulamalarına alternatif olabileceği, florid vernikle kombine uygulandığında florid verniğin etkinliği arttırabileceği kanaatindeyiz. Minimal invaziv tedaviler kapsamında *in vitro* çalışmalarla başarısı gösterilen bir remineralizasyon ajanı olan P11-4 peptidin (Curodont Repair) yapılacak klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abbasi, A.J., Mohammadi, F., Bayat, M., Gema, S.M., Ghadirian, H., Seifi, H., Bayat, H. and Bahrami, N. (2018). Applications of propolis in dentistry: a review. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 28(4), 505-512.
- Abdul, M., Date, R., Yussuf, C., Khandwawala, N. and Hegde, V. (2015). Avulsed tooth – a storage medium dilemma an update. *Journal of Trauma & Treatment*, 4(2), 1-5.
- Abogazalah, N. and Ando, M. (2017). Alternative methods to visual and radiographic examinations for approximal caries detection. *Journal of Oral Science*, 59(3), 315-322.
- Advani, S., Sogi, S., Hugar, S., Indushekar, K.R., Kiran, K. and Hallikerimath, S. (2014). Remineralization effects of two pediatric dentifrices an one regular dentifrice on artificial carious lesion in primary teeth: an in vitro study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 4(2), 96-102.
- Aggeli, A., Fytas, G., Vlassopoulos, D., McLeish, T.C., Mawer, P.J. and Boden, N. (2001). Structure and dynamics of self-assembling beta-sheet peptide tapes by dynamic light scattering. *Biomacromolecules*, 2(2), 378–388.
- Ahrari, F., Mohammadipour, H., Hajimomenian L. and Fallah-Rastegar, A. (2018). The effect of diode laser irradiation associated with photoabsorbing agents containing remineralizing materials on microhardness, morphology and chemical structure of early enamel caries. *Journal of Clinical Experimental Dentistry*, 10(10), 955-962.
- Akbari, M., Ahrari, F. and Jafari, M. (2012). A comparative evaluation of DIAGNOdent and caries detector dye in detection of residual caries in prepared cavities. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 13(4), 515-520.
- Akgün, Ö.M., Oflaz, Ü. ve Altun, C. (2018). Çürük teşhisinde güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Dentistry – Special Topics*, 4(1), 10-14.
- Alakuş Sabuncuoğlu, F., Ersahan, Ş. ve Ertürk, E. (2015). Ortodontik tedavi sırasında beyaz nokta lezyonları ve çürüklerin görülme prevalansı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(3), 101-107.
- Alania, Y., Natale, L.C., Nesadal, D., Vilela, H., Magalhaes, A.C. and Braga, R.R. (2018). In vitro remineralization of artifial enamel caries with resin composites containing calcium phosphate particles. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 000B(0), 1-9.
- Al-Hezaimi, K., Javed, F., Al-Fouzan, K. and Tay, F. (2012). Efficacy of the enamel matrix derivative in direct pulp capping procedures: A systematic review. *Australian Endodontic Journal*, 39(3), 171-175.
- Alkilzy, M., Santamaria, R.M., Schmoedel, J. and Splieth, C.H.(2018).Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. *Advances in Dental Research*, 29(1), 42-47.

- Allaker, R.P. and Douglas, C. W. I. (2009). Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(1), 8-13.
- American Academy of Pediatric Dentistry, (2014-2015a). *Guideline on infant oral health care*, 36, 141-145.
- American Academy of Pediatric Dentistry, (2014-2015b). Policy on early childhood caries (ECC): classifications, consequences and preventive strategies. *Pediatric Dentistry*, 36, 50-53.
- American Academy of Pediatric Dentistry, (2018). *Fluoride therapy*, 40(6), 250-253.
- Anderson, C. A., Curzon, M.E., Van Loveren, C., Tatsi, C. and Duggal, M.S. (2009). Sucrose and dental caries: a review of the evidence. *Obesity Research*, 7(2), 70-79.
- Anderson, M.H. and Shi, W. (2006). A probiotic approach to caries management. *Pediatric Dentistry*, 28(2), 151–153.
- Arends, J. and ten Bosch, J.J. (1992). Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of Dental Research*, 71(3), 924-928.
- Arends, J., Christoffersen, J., Schuthof, J. and Smits, M.T. (1984). Influence of xylitol on demineralization of enamel. *Caries Research*, 18(4), 296-301.
- Arnaud, T.M.S., de Barros Neto, B. and Diniz, F.B. (2010). Chitosan effect on dental enamel de-remineralization: An in vitro evaluation. *Journal of Dentistry*, 38(11), 848-852.
- Asl-Aminabadi, N., Najafpour, E., Samiei, M., Erfanparast, L., Anoush, S., Jamali, Z., Pournaghi-Azar, F. and Ghertasi-Oskouei, S. (2015). Laser-casein phosphopeptide effect on remineralization of early enamel lesions in primary teeth. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 7(2), 261-267.
- Aydın, B., Pamir, T., Baltacı, A., Orman, M.N. and Turk, T. (2015). Effect of storage solutions on microhardness of crown enamel and dentin. *European Journal of Dentistry*, 9(2), 262-266.
- Azarpazhooh, A. and Limeback, H. (2008). Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *The Journal of the American Dental Association*, 139(7), 915-924.
- Azarpazhooh, A. and Main, P.A. (2008). Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *Journal of Canadian Dental Association*, 74(1), 3-9.
- Ball, I.A. (1986). The “fluoride syndrome”: occult caries? *British Dental Journal*, 160(3), 75-76.
- Bayrak, G.D. ve Selvi Kuvvetli, S. (2019). Çürük belirleme yöntemlerine güncel yaklaşımlar. *Selcuk Dental Journal*, 6(1), 82-90.

- Beauchamp, J., Caufield, P.W., Crall, J.J., Donly, K., Feigal, R., Gooch, B., Ismail, A., Kohn, W., Siegal, M., and Simonsen, R. (2009). Evidence-based clinical recommendations for the use of pit-and-fissure sealants: a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*, 139(3), 257-268.
- Benson, P.E., Parkin, N., Dyer, F., Millett, D.T., Furness, S. and Germain, P. (2013). Fluorides for the prevention of early tooth decay (demineralised white lesions) during fixed brace treatment. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 12(12), 1-40.
- Besinis, A., van Noort, R. and Martin, N. (2012). Infiltration of demineralized dentin with silica and hydroxyapatite nanoparticles. *Dental Materials*, 28(9), 1012-1023.
- Bhat, N., Bapat, S., Asawa, K., Tak, M., Chaturvedi, P., Gupta, V.V. and George, P.P. (2015). The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: a crossover clinical study. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(2), 364-368.
- Bin-Shuwaish, M., Yaman, P., Dennison, J. and Neiva, G. (2008). The correlation of DIFOTI to clinical and radiographic images in class II carious lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 139(10), 1374-1381.
- Bishara, S.E. and Ostby, A.W. (2008). White spot lesions: Formation, prevention, and treatment. *Seminars in Orthodontics*, 14(3), 174–182.
- Bostancı, B., Korkut, E. ve Ünlü, N. (2017). Başlangıç mine lezyonlarının florür içermeyen ve invaziv olmayan tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Restorative Dentistry – Special Topics*, 3(1), 7-13.
- Brown, J.P. and Dodds, M.W.J. (1998). Prevention strategies for dental caries. *Prevention in Clinical Oral Health Care*, 15(1), 196-212.
- Brunton P.A., Davies R.P., Burke J.L., Smith A., Aggeli A., Brookes S.J. and Kirkham, J. (2013). Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides--a clinical safety trial. *British Dental Journal*, 215(4), 1-6.
- Burwell, A.K., Litkowski, L.J. and Greenspan, D.C. (2009). Calcium sodium phosphosilicate (Novamin): remineralization potential. *Advances in Dental Research*, 21(1), 35-39.
- Buzalaf, M.A.R., Hannas, A.R., Magalhaes, A.C., Rios, D., Honório, H.M. and Delbem, A.C.B. (2010). pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*, 18(4), 316-334.
- Büyük, C. (2015). *Opak lezyonlarda mikroabrazyon ve rezin infiltrasyon uygulamalarının klinik olarak değerlendirilmesi*, Yayımlanmamış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Çağlar, E., Kusu, O.O., Cildir, S.K., Kuvvetli, S.S. and Sandallı, N. (2008). A Probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary Mutans Streptococci and Lactobacilli. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 18(1), 35–39.

- Cao, Y., Mei, M.L., Li, Q.L., Lo, E.C. and Chu, C.H. (2014). Enamel prism-like tissue regeneration using enamel matrix derivative. *Journal of Dentistry*, 42(12), 1535-1542.
- Cardoso, C.A.B., de Castilho, A.R.F., Salomao, P.M.A., Costa, E.N., Magalhaes, A.C. and Buzalaf, M.A.R. (2014). Effect of xylitol varnishes on remineralization of artificial enamel caries lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, 42(11), 1495-1501.
- Castilho, L.S., Cotta, F., Bueno, A.C., Moreira, A.N., Ferreira, E.F. and Magalhaes, C.S. (2016). Validation of DIAGNOdent laser fluorescence and the international caries detection and assessment system (ICDAS) in diagnosis of occlusal caries in permanent teeth: an in vivo study. *European Journal of Oral Sciences*, 124(2), 188-194.
- Cheng, L. and ten Cate, J.M. (2010). Effect of *Galla chinesis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *International Journal of Oral Science*, 2(1), 15-20.
- Chu, J., Feng, X., Guo, H., Zhang, T., Zaho, H. and Zhang, Q. (2018). Remineralization efficacy of an amelogenin-based synthetic peptide on carious lesions. *Frontiers Physiology*, 9(1), 1-11.
- Cınar, C., Atabek, D., Odabas, M.E. and Olmez, A. (2013). Comparison of laser fluorescence devices for detection of caries in primary teeth. *International Dental Journal*, 63(2), 97-102.
- Cury, J.A., Simoes, G.S., Del Bel Cury, A.A., Gonçalves, N.C. and Tabchoury, C.P.M. (2005). Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on in situ enamel remineralization. *Caries Research*, 39(3), 255-257.
- Cvikl, B., Moritz, A. and Bekes, K. (2018). Pit and Fissure Sealants-A Comprehensive Review. *Dentistry Journal*, 6(2), 1-8.
- Çehreli, S. B. (2015). Erken çocukluk çağı çürüğünde rol oynayan faktörler. *Türkiye Klinikleri Çocuk Diş Hekimliği*, 1, 55-59.
- Çelenk, S. ve Aras, A. (2011). Dental biyofilmin kontrolünde yeni tedavi yaklaşımları. *Dicle Diş Hekimliği Dergisi*, 12 (2), 113-118.
- Çetin, A.R. ve Karabekiroğlu, S. (2011). Probiyotikler ve ağız sağlığına etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 3(1), 19-29.
- Davies, R.P., Aggeli, A., Beevers, A.J., Boden, N., Carrick, L.M., Fishwick, C.W., McLeish, T., Nyrkova, I.A. and Semenov, A.N. (2006). Self-assembling β -sheet tape forming peptides. *Supramolecular Chemistry*, 18(5), 435-443.
- Dawes, C. (2003). What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *Journal of the Canadian Dental Association*, 69 (11), 722-724.
- De Luca, M.P., Freires, I.A., Gala-Garcia, A., Santos, V.R., Vale, M.P., Alencar, S.M. and Rosalen, P.L. (2017). The anti-caries activity and toxicity of an experimental propolis-containing varnish. *Brazilian Oral Research*, 31(1), 1-8.

- Delbem, A.C., Sasaki, K.T., Vieira, A.E., Rodrigues, E., Bergamaschi, M., Stock, S.R., Cannon, M.L., Xiao, X., De Cario, F., Delbem, A.C. (2009). Comparison of methods for evaluating mineral loss: hardness versus synchrotron microcomputed tomography, *Caries Research*, 43(5), 359-365.
- Dionysopoulos, P., Kotsanos, N. and Pataridou, A. (2003). Fluoride release and uptake by four new fluoride releasing restorative materials. *Journal of Oral Rehabilitation*, 30(9), 866-872.
- Douglass, J. M., Douglass, A.B. and Silk, H.J. (2004). A practical guide to infant oral health. *American Family Physician*, 70, 2113-2120.
- Duailibe, S.A.C., Gonçalves, A.G. and Ahid, F.J.M. (2007). Effect of a propolis extract on streptococcus mutans count in vivo. *Journal of Applied Oral Science*, 15(5), 420-423.
- Dunn, P.M. (2001). Wilhelm Conrad Roentgen (1845-1923), the discovery of x rays and perinatal diagnosis. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*, 84(2), 138-139.
- Ekstrand, K.R., Bakhshandeh, A. and Martignon, S. (2010). Treatment of proximal superficial caries lesions on primary molar teeth with resin infiltration and fluoride varnish versus fluoride varnish only: efficacy after 1 year. *Caries Research*, 44 (1), 41–46.
- Ekstrand, K.R., Kuzmina, I., Bjørndal, L. and Thylstrup, A. (1995). Relationship between external and histologic features of progressive stages of caries in the occlusal fossa. *Caries Research*, 29(4), 243–250.
- El Assal, D.W., Saafan, A.M., Moustafa, D.H. and Al-Sayed, M.A. (2018). The effect of combining laser and nanohydroxy-apatite on the surface properties of enamel with initial defects. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(5), 425-430.
- Elhennawy, K., Manton, D.J., Crombie, F., Zaslansky, P., Radlanski, R.J., Jost-Brinkmann, P.-G. and Schwendicke, F. (2017). Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 83(1), 272-281.
- Elkassas, D. and Arafa, A. (2014). Remineralizing efficacy of different calcium-phosphate and fluoride based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *Journal of Dentistry*, 4(42), 466-474.
- Ercan, E., Bağlar, S. ve Çolak, H. (2010). Diş hekimliğinde topikal florür uygulama metotları. *Cumhuriyet Dental Journal*, 13(1), 27-33.
- Ercan, N. ve Erdemir Olgun, H.E. (2012). Sakızların periodontal sağlığa etkisi ile ilgili literatür taraması, *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 33 (2), 43-49.
- Espelid, I., Mejare, I. and Weerheijm, K. (2003). EAPD guidelines for use of radiographs in children. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 4(1), 40-48.

- European Academy of Pediatric Dentistry, (2009). Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 10, 129-135.
- Farooq, I., Moheet, I.A., Imran, Z. and Farooq, U. (2013). A review of novel dental caries preventive material: Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate (CPP–ACP) complex. *King Saud University Journal of Dental Sciences*, 4(2), 47–51.
- Featherstone, J.D.B. (2004). The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. *The Journal of Dental Research*, 83, 39-42.
- Featherstone, J.D.B. and Domejean, S. (2012). Minimal intervention dentistry: part 1. From ‘compulsive’ restorative dentistry to rational therapeutic strategies. *British Dental Journal*, 213(9), 441-445.
- Fincham, A.G., Moradian-Oldak, J. and Simmer, J. P. (1999). The structural biology of the developing dental enamel matrix. *Journal of Structural Biology*, 126, 270-299.
- Forsten, L. (1998). Fluoride release and uptake by glass-ionomers and related materials and its clinical effect. *Biomaterials*, 19(6), 503-508.
- Fosdick, L.S. and Starke, A.C.(1939). Solubility of tooth enamel in saliva at various pH levels. *Journal of Dental Research*, 18(5), 417-430.
- Fung, M.H.T., Wong, M.C.M., Lo, E.C.M. and Chu, C.H. (2013). Arresting early childhood caries with silver diamine fluoride-a literature review. *Oral Hygiene & Health*, 1(3), 1-5.
- Gaffar, A., Blake-Haskins, J.C., Sullivan, R., Simone, A., Schmidt, R. and Saunders, F. (1998). Cariostatic effects of a xylitol/NaF dentrifice in vivo. *International Dental Journal*, 48(1), 32-39.
- Ghasempour, M., Sefidgar, S.A.A., Moghadamnia, A.A., Ghadimi, R., Gharekhani, S. and Shirkani, L. (2014). Comperative study of kefir yogurt-drink and sodium fluoride mouth rinse on salivary mutans streptococci. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 15(2), 214-217.
- Gimenez, T., Braga, M.M., Raggio, D.P., Deery, C., Ricketts, D.N. and Mendes, F.M. (2013). Fluorescence-based methods for detecting caries lesions: Systematic review, meta-analysis and sources of heterogeneity, *Plos ONE*, 8(4), 1-14.
- Godoi, F.A., Carlos, N.R., Bridi, E.C., Amaral, F.L.B.D., França, F.M.G., Turssi, C.P., Kantovitz, K.R. and Basting, R.T. (2019). Remineralizing effect of commercial fluoride varnishes on artificial enamel lesions. *Brazilian Oral Research*, 33(1), 1-10.
- Gokce, G., Savas, S., Kucukyilmaz, E. and Veli, I. (2017). Effects of toothpastes on White spot lesions around orthodontic brackets using quantitative light-induced fluorescence (QLF). *Journal of Orofacial Orthopedics*, 78(6), 480-486.
- Gomez, J. (2015). Detection and diagnosis of the early caries lesion. *Biomed Central Oral Health*, 15(1), 1-7.

- Gopalakrishnan, V., Anthonappa, R. P., King, N.M. and Itthagaran, A. (2016). Remineralizing potential of CPP-ACP applied for 1 min in vitro. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 17(4), 231-237.
- Gorbach, S.L. (2002). Probiotics in the third millenium. *Digestive and Liver Diseases*, 34, 2-7.
- Goswami, M., Chaitra, T. and Saha, S. (2012). Latest developments in non-fluoridated remineralizing technologies. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 30(1), 1-6.
- Görcek, H.M. (2016). *Probiyotikli yoğurdun mine remineralizasyonu üzerindeki etkisinin karyojenik biyofilm model üzerinde değerlendirilmesi*, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara.
- Görken, F.N., Erdem, A.P., İkikarakayalı, G. ve Sepet, E. (2013). Nano-hidroksiapatitli (n-Hap) diş macunlarının mine remineralizasyonu üzerine etkileri. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 47(2), 81-88.
- Grandjean, P. and Landrigan, P.J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurology*, 13(3), 330–338.
- Guerrieri, A., Gaucher, C., Bonte, E. and Lasfargues, J.J. (2012). Minimal intervention dentistry: part 4. Detection and diagnosis of initial caries lesions. *British Dental Journal*, 213(11), 551-557.
- Gugnani, N., Pandit, I.K., Srivastava, N., Gupta, M. and Sharma, M. (2011). International caries detection and assessment system (ICDAS): A new concept. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 4(2), 93-100.
- Güçlü, Z.A., Alaçam, A. and Coleman, N.J. (2016). A 12 weeks assessment of the treatment of White spot lesions with CPP-ACP paste and/or fluoride varnish. *BioMed Research International*, 2016, 1-9.
- Güven, Y., Kasımoğlu, Y. ve Tuna İnce, E.B. (2018). Başlangıç çürüklerinde infiltrasyon konsepti. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Dentistry – Special Topics*, 4(1), 43-49.
- Hafström-Björkman, U., Sundström, F., de Josselin de Jong, E., Oliveby, A. and Angmar-Mansson, B. (1992). Comparison of laser fluorescence and longitudinal microradiography for quantitative assessment of in vitro enamel caries. *Caries Research*, 26(4), 241-247.
- Hammarstrom, L. (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9), 658-668.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F. and Flaitz, C. (2003). Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(1), 47-52.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F. and Flaitz, C. (2004a). Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization

- and remineralization (part 2). *The Journal of Clinical Pediatric Dentsitry*, 28(2), 119-124.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F. and Flaitz, C. (2004b). Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(3), 203-214.
- Horuztepe, S.A. (2014). *Rezin infiltrasyon tekniğinin ağartma işlemi uygulanmış başlangıç çürük lezyonları üzerine etkisinin değerlendirilmesi*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Hosoya, Y., Taguchi, T. and Tay, F.R. (2007). Evaluation of a new caries detecting dye for primary and permanent carious dentin. *Journal of Dentistry*, 35(2), 137-143.
- Hounsfield, G.N. (1973). Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *The British Journal of Radiology*, 46(552), 1016-1022.
- Huang, G.J., Roloff-Chiang, B., Mills, B.E., Shalchi, S., Spiekerman, C., Korpak, A.M., Starret, J.L., Greenlee, G.M., Drangsholt, R.J. and Matunas, J.C. (2013). Effectiveness of MI paste plus and prevident fluoride varnish for treatment of white spot lesions: A randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143(1), 31-41.
- Huang, S., Gao, S., Cheng, L. and Yu, H. (2010). Combined effects of nano-hydroxyapatite and galla chinensis on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *Journal of Dentistry*, 38(10), 811-819.
- Huymans, M.C., Longbottom, C., Hintze, H. and Verdonschot, E.H. (1998). Surface-specific electrical occlusal caries diagnosis: Reproducibility, correlation with histological lesion depth, and tooth type dependence. *Caries Research*, 32(5), 330-336.
- İnternet: Curodont (2019). *Curodont* URL: <https://www.curodont.com/>, Son Erişim Tarihi: 17.06.2019.
- Jablonski-Momeni, A., Korbmacher-Steiner, H., Heinzl-Gutenbrunner, M., Jablonski, B., Jaquet, W. and Bottenberg, P. (2019). Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix P11-4 in the prevention of artificial caries lesions. *Scientific Reports*, 9(1) 1-10.
- Jayasudha, Baswaraj, Navin, H.K. and Prasanna, K.B. (2014). Enamel regeneration – current progress and challenges. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 8(9), 6-9.
- Kalender, B. (2017). Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. *Türkiye Klinikleri Restorative Dentistry-Special Topics*, 3(2), 58-65.
- Kalyoncu, I.Ö., Giray, F.E., Durmuş, B. ve Tanboğa, İ. (2012). Çocuk diş hekimliğinde ozon kullanımı: Derleme. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 13(3), 35-42.

- Karaalioglu, E. (2016). *Ozon ve florid jel uygulamasının yapay çürük lezyonlarındaki remineralizasyon etkinliğinin in vitro değerlendirilmesi*, Yayınlanmamış uzmanlık Tezi. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara.
- Karlinsey, R.L., Mackey, A.C., Walker, T.J., Frederick, K.E., Blanken, D.D., Flaig, S.M. and Walker, E.R. (2011). In vitro remineralization of human and bovine white-spot enamel lesions by NaF dentifrices: a pilot study. *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*, 3(2), 22-29.
- Khoroushi, M. and Kachuie, M. (2017). Prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(1), 11-19.
- Kidd, E.A. and Fejerskov, O. (2004). What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *Journal of Dental Research*, 8, 35-38.
- Kim, J., Shin, T.J., Kong, H.J., Hwang, J.Y. and Hyun, H.K. (2019). High-frequency ultrasound imaging for examination of early dental caries. *Journal of Dental Research*, 98(3), 363-367.
- Kind, L., Stevanovic, S., Wuttig, S., Wimberger, S., Hofer, J., Müller, B. and Pieves, U. (2017). Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide. *Journal of Dental Research*, 96(7), 790-797.
- Kirkham J., Firth A., Vernals D., Boden N., Robinson C., Shore R. C., Brookes S. J. and Aggeli A. (2007). Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *Journal of Dental Research*, 86(5), 426-30.
- Koch, F., Ekat, K., Kilian, D., Hettich, T., Germershaus, O., Lang, H., Peters, K. and Kreikemeyer, B. (2019). A versatile biocompatible antibiotic delivery system based on self-assembling peptides with antimicrobial and regenerative potential. *Advanced Healthcare Materials*, 1-13.
- Koçyiğit, C. (2015). *Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda florid içeren ve içermeyen nanohidroksiapatitli diş macununun etkinliğinin değerlendirilmesi*. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Korkut, B., Tağtekin, D.A. ve Yanıkoğlu, F.Ç. (2011). Diş çürüklerinin erken teşhisi ve teşhiste yeni yöntemler: QLF, diagnodent, elektriksel iletkenlik ve ultrasonik sistem. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 32, 55-67.
- Kucukyilmaz, E. and Savas S. (2017). Measuring the remineralization potential of different agents with quantitative light-induced fluorescence digital biluminator. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 15(1), 101-106.
- Kudiyirickal, M.G. and Ivancakova, R. (2008). Early enamel lesion part II. Histomorphology and prevention. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 51(3), 151-156.
- Kuhnisch, J., Bucher, K., Henschel, V. and Hickel, R. (2007). Reproducibility of DIAGNOdent 2095 and DIAGNOdent Pen measurements: results from an in vitro study on occlusal sites. *European Journal of Oral Sciences*, 115(3), 206-211.

- Kuhnisch, J., Dietz, W., Stösser, L., Hickel, R. and Heinrich-Weltzien, R. (2007). Effects of dental probing on occlusal surfaces – a scanning electron microscopy evaluation. *Caries Research*, 41(1), 43-48.
- Kuhnisch, J., Heinrich-Weltzien, R., Tabatabaie, M., Stösser, L. and Huymans, M.C. (2006). An in vitro comparison between two methods of electrical resistance measurement for occlusal caries detection. *Caries Research*, 40(2), 104-111.
- Kul, S. (2011). Klinik araştırmalarda örnek genişliği belirleme. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi*, 11(1), 129-132.
- Kulan, M. ve Ulukapı, I. (2011). Diş hekimliğinde biyoaktif camlar. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Dergisi*, 45(1), 65-70.
- Küçükeşmen, Ç. ve Sönmez, H. (2008). Diş hekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi*, 15(3), 43-53.
- Laitala, M.-L., Piipari, L., Sämpi, N., Korhonen, M., Pesonen, P., Joensuu, T. and Anttonen, V. (2017). Validity of digital imaging of fiber-optic transillumination in caries detection on proximal tooth surfaces. *International Journal of Dentistry*, 1-6.
- Lenander-Lumikari, M. and Loimaranta, V. (2000). Saliva and dental caries. *Advances in Dental Research*, 14, 40-47.
- Lendenmann, U., Grogan J. and Oppenheim F.G. (2000). Saliva and dental pellicle-a review. *Advances in Dental Research*, 14(1), 22-28.
- Liberio, S.A., Pereira, A.L.A., Araujo, M.J.A.M., Dutra, R.P., Nascimento, F.R.F., Monteiro-Neto, V., Ribeiro, M.N.S., Gonçalves, A.G. and Guerra, R.N.M. (2009). The potential use of propolis as a cariostatic agent and its actions on mutans group streptococci. *Journal of Ethnopharmacology*, 125(1), 1-9.
- Llena, C., Leyda, A.M. and Forner, L. (2015). CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 16(3), 181-6.
- Lombardi, L., Falanga, A., Del Genio, V. and Galdiero, S. (2019). A new hope: self-assembling peptides with antimicrobial activity. *Pharmaceutics*, 11(4), 1-16.
- Lussi, A. (1993). Comparison of different methods for the diagnosis of fissure caries without cavitation. *Caries Research*, 27(5), 409-416.
- Lussi, A., Megert, B., Longbottom, C., Reich, E. and Francescut, P. (2001). Clinical performance of a laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions. *European Journal of Oral Sciences*, 109(1), 14-19.
- Lv, K.L., Zhang, J.X., Meng, X.C. and Li, X.Y. (2007). Remineralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries. *Key Engineering Materials*, 330-332, 267-270.

- Lynch, R.J.M. and ten Cate, J.M. (2006). The effect of lesion characteristics at baseline on subsequent de- and remineralisation behaviour. *Caries Research*, 40(6), 530-535.
- Lynch, R.J.M., Mony, U. and ten Cate, J.M. (2007). Effect of lesion characteristics and mineralising solution type on enamel remineralisation in vitro. *Caries Research*, 41(4), 257-262.
- Lynch, R.J. and Smith, S.R. (2012). Remineralization agents - new and effective or just marketing hype? *Advances in Dental Research*, 24(2), 63–67.
- Maden, E.A. ve Altun, C. (2012). Probiyotikler ve ağız sağlığı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(3), 334-339.
- Makinen, K.K., Saag, M., Isotupa, K.P., Olak, J., Nommela, R., Söderling, E. and Makinen, P.L. (2005). Similarity of the effects of erythritol and xylitol on some risk factors of dental caries. *Caries Research*, 39(3), 207-215.
- Malekafzali, B., Ekrami, M., Mirfasihi, A. and Abdolazimi, Z. (2015). Remineralizing effect of child formula dentifrices on artificial enamel caries using a pH cycling model. *Journal of Dentistry of Tehran Univeristy of Medical Sciences*, 12(1), 11-17.
- Manoharan, V., Kumar, R.K., Sivanraj, A.K. and Arumugam, S.B. (2018). Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate and novamin on artificially demineralized human enamel: an in vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 9(1), 58-63.
- Marinho, V.C., Chong, L.Y., Worthington, H.V. and Walsh, T. (2016). Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2016(7), 1-138.
- Marinho, V.C., Worthington, H.V., Walsh, T. and Chong, L.Y. (2015). Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 15(6), 1-115.
- McMullan, D. (1995). Scanning electron microscopy 1928-1965. *The Journal of Scanning Microscopies*, 17(3), 175-185.
- Mehta, A.B., Kumari, V., Jose, R. and Izadikhah, V. (2014). Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: an in vitro pH-cycling study. *Journal of Conservative Dentistry*, 17(1), 3-7.
- Melcher, M. Facey, S.J., Henkes, T.M, Subkowski, T. and Hauer, B. (2016). Accelerated nucleation of hydroxyapatite using an engineered hydrophobin fusion protein. *Biomacromolecules*, 17(5), 1716-1726.
- Mepparambath, R., Bhat, S.S., Hegde, S.K., Anjana, G., Sunil, M. and Mathew, S. (2014). Comparison of proximal caries detection in primary teeth between laser fluorescence and bitewing radiography: an in vivo study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 7(3), 163–167.

- Mete, S. (2014). *Teobromin içeren diş macununun remineralizasyon potansiyelinin değerlendirilmesi*, Yayınlanmamış Doktora Tezi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Miake, Y., Saeki, Y., Takahashi, M. and Yanagisava, T. (2003). Remineralization effects of xylitol on demineralized enamel. *Journal of Electron Microscopy*, 52(5), 471-476.
- Mirkarimi, M., Eskandarion, S., Bargrizan, M., Delazar, A. and Kharazifard, M.J. (2013). Remineralization of artificial caries in primary teeth by grape seed extract: an in vitro study. *Dental Research Dental Clinics Dental Prospects*, 7(4), 206-210.
- Miron, R.J., Oates, C.J., Molenberg, A., Dard, M. and Hamilton, D.W. (2010). The effect of enamel matrix proteins on the spreading, proliferation and differentiation of osteoblasts cultured on titanium surfaces. *Biomaterials*, 31(3), 449-460.
- Mount, G.J. (2005). Defining, classifying, and placing incipient caries lesions in perspective. *Dental Clinics of North America*, 49(4), 701-723.
- Moura, J.S., Rodrigues, L.K., Del Bel Cury, A.A., Lima, E.M. and Garcia, R.M. (2004). Influence of storage solution on enamel demineralization submitted to pH cycling. *Journal of Applied Oral Science*, 12(3), 205-208.
- Nase, L., Hatakka, K., Savilahti, E., Saxelin, M., Ponka, A., Poussa, T., Korpela, R. and Meurman, J.H. (2001). Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Research*, 35(6), 412-420.
- Nogourani, M.K., Janghorbani, M., Khadem, P., Jadidi, Z., and Jalali, S. (2012). A 12-month clinical evaluation of pit-and-fissure sealants placed with and without etch-and-rinse and self-etch adhesive systems in newly-erupted teeth. *Journal of Applied Oral Science*, 20(3), 352-356.
- Nozari, A., Ajami, S., Rafiei, A. and Niazi, E. (2017). Impact of nanohydroxyapatite, nano silver fluoride and sodium fluoride Varnish on primary teeth enamel remineralization: an in vitro study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(9), 97-100.
- Ogaard, B., Rolla, G., Arends, J. and Ten Cate, J.J. (1988). Orthodontic appliances and enamel demineralization Part 2: prevention and treatment of lesions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 94(2), 123-128.
- Oliveira, G.M.S., Ritter, A.V., Heymann, H.O., Swift, E., Donovan, T., Brock, G. and Wright T. (2014). Remineralization effect of CPP-ACP and fluoride for white spot lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, 42(12), 1592-1602.
- Özer, S. ve Şen-Tunç , E. (2009). Erken çocukluk çağı çürükleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 19, 115-123.
- Özgür, B., Erbaş Ünverdi, G. ve Çehrelî, Z.C. (2018). Diş çürüğünün tespitinde geleneksel ve güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Pediatric Dentistry – Special Topics*, 4(1), 1-9.

- Özkan, G., Kanlı, A., Başeren, N. M., Arslan, U. and Tatar, İ. (2015). Validation of micro-computed tomography for occlusal caries detection: an in vitro study. *Brazilian Oral Research*, 29(1), 1–7.
- Pamir, T. (2014). Başlangıç çürüklerinin durdurulması ve ozon ve sealantların kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences - Special Topics*, 5(3), 43-60.
- Paris S. and Meyer-Lueckel H. (2010). Inhibition of caries progression by resin infiltration in situ. *Caries Research*, 44(1), 47-54.
- Paris, S., Hopfenmuller, W. and Meyer-Lueckel, H. (2010). Resin infiltration of caries lesions: an efficacy randomized trial. *Journal of Dental Research*, 89(8), 823-826.
- Parveen, K. and Wyne, A. H. (2015). Methods for caries detection: an overview. *Pakistan Oral & Dental Journal*, 35(4), 666–669.
- Peker, K. and Bermek, G. (2008). Diş çürüklerinin etyolojisinde ve önlenmesinde fermente olabilen karbonhidratların önemi. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 42(3-4), 1-9.
- Perrini, F., Lombardo, L., Arreghini, A., Medori, S. and Siciliani, G. (2016). Caries prevention during orthodontic treatment: in vivo assessment of high-fluoride varnish to prevent white spot lesions. *American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, 149(1), 238–243.
- Pinkham, J.R., Cassamassimo, P.S., Fields, H.W., McTigue, D.J. and Nowak, A.J. (2009). Çocuk Diş Hekimliği: Bebeklikten Ergenliğe. (Çev. T. Tortop ve Özlem Tulunoğlu). Ankara: Atlas Kitapçılık. (Eserin orijinali 1988 yılında yayımlandı), 520-576.
- Pitts, N.B. (1997). Diagnostic tools and measurements-impact on appropriate care. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25(1), 24-35.
- Pitts, N.B., Zero, D.T., Marsh, P.D., Ekstrand, K., Weintraub, J.A., Ramos-Gomez, F., Tagami, J., Twetman, S., Tsakos, G. and Ismail, A. (2017). Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1-16.
- Pollick, H. (2018). The role of fluoride in the prevention of tooth decay. *Pediatric Clinics of North America*, 65(5), 923-940.
- Reis, A., Mendes, F.M., Angnes, V., Angnes, G., Grande, R.H. and Loguercio, A.D. (2006). Performance methods of occlusal caries detection in permanent teeth under clinical and laboratory conditions. *Journal of Dentistry*, 34(2), 89-96.
- Reynolds, E.C., Cai, F., Shen, P. and Walker, G. D. (2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of Dental Research*, 82(3), 206–211.
- Reynolds, E.C., Riley, P. F. and Adamson, N. J. (1994). A selective precipitation purification procedure for multiple phosphoserine-containing peptides and methods for their identification. *Analytical Biochemistry*, 217(2), 277-284.

- Rirattanapong, P., Vongsavan, K., Saengsirinavin, C. and Phuekcharoen, P. (2015). Effect of adding tricalcium phosphate to fluoride mouthrinse on microhardness of demineralized primary human tooth. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 46(3), 539-45.
- Roberson T.M., Heymann, H.O. and Swift, E.J. (2002). *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry Cariology* (Fifth edition). Orlando, 476-483.
- Robinson, C., Shore, R.C., Brooks, S.J., Strafford, S., Wood, S.R. and Kirkham, J. (2000). The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews of Oral Biology and Medicine*, 11(4), 481-495.
- Rocha Gomes Torres, C., Borges, A.B., Torres, L.M., Gomes, I.S. and de Oliveira, R.S. (2011). Effect of caries infiltration technique and fluoride therapy on the colour masking of white spot lesions. *Journal of Dentistry*, 39(3), 202-207.
- Rodriguez, G., Ruiz, B., Faleiros, S., Vistoso, A., Marro, M.L., Sanchez, J., Urzua, I. and Cabello, R. (2016). Probiotic compared with standard milk for high-caries children: A cluster randomized trial. *Journal of Dental Research*, 1-6.
- Rodrigues, J.A., Hug, I., Neuhaus, K.W. and Lussi, A. (2011). Light-emitting diode and laser fluorescence-based devices in detecting occlusal caries. *Journal of Biomedical Optics*, 16(10), 1-5.
- Rozzi, R.F. (1998). Enamel structure and development and its application in hominid evolution and taxonomy. *Journal of Human Evolution*, 35, 327-330.
- Sabel, N. (2012). Enamel of primary teeth-morphological and chemical aspects. *Swedish Dental Journal Supplement*, 222, 1-77.
- Salman, N.R., Eltekeya, M., Bakry, N., Omar, S.S and El Tantawi, M. (2018). Comparison of remineralization by fluoride varnishes with and without casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in primary teeth. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1-6.
- Samuel, S.R., Dorai, S., Khatri, S.G. and Patil, S.T. (2016). Effect of ozone to remineralize initial enamel caries: in situ study. *Clinical Oral Investigations*, 20(5), 1109-1113.
- Savas, S. ve Küçükyılmaz, E. (2014). Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(3), 113-125.
- Savas, S., Kucukyilmaz, E. and Uzer-Celik, E. (2016). Effects of remineralization agents on artificial carious lesions. *Pediatric Dentistry*, 38(7), 511-518.
- Scarpelli, B.B., Punhagui, M.F., Hoepfner, M.G., Almeida, R.S.C., Juliani, F.A., Guiraldo, R.D. and Berger, S.B. (2017). In vitro evaluation of the remineralizing potential and antimicrobial activity of a cariostatic agent with silver nanoparticles. *Brazilian Dental Journal*, 28(6), 738-743.
- Schlee, M., Schad, T., Koch, J.H., Cattin, P.C. and Rathe, F. (2018). Clinical performance of self-assembling peptide P11-4 in the treatment of initial proximal carious lesions:

- a practice-based case series. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9 (1), 1-8.
- Schmidlin, P., Zobrist, K., Attin, T. and Wegehaupt, F. (2016). In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix protein sor self-assembling peptides. *Journal of Applied Oral Science*, 24(1), 31-36.
- Schneiderman, A., Elbaum, M., Shultz, T., Keem, S., Greenebaum, M. and Driller, J. (1997). Assessment of dental caries with digital imaging fiber-optic transillumination (DIFOTI): In vitro study. *Caries Research*, 31(2), 103-110.
- Schwass, D.R., Swain, M.V., Purton, D.G. and Leichter, J.W. (2009). A system of calibrating microtomography for use in caries research. *Caries Research*, 43(4), 314-321.
- Shahid M. (2017). Regular supervised fluoride mouthrinse use by children and adolescents associated with caries reduction. *Journal of Evidence- Based Dental Practice*, 18(1), 11–12.
- Sheehy, E.C., Brailsford, S.R., Kidd, E.A.M., Beighton, D. and Zoitopoulos, L. (2001). Comparison between visual examination and a laser fluorescence system for in vivo diagnosis of occlusal caries. *Caries Research*, 35(6), 421-426.
- Shen, P., Bagheri, R., Walker, G.D., Yuan, Y., Stanton, D.P., Reynolds, C. and Reynolds, E.C. (2016). Effect of calcium phosphate addition to fluoride containing dental varnishes on enamel demineralization. *Australian Dental Journal*, 61(3), 357-365.
- Shi, X.Q., Tranaeus, S. and Angmar-Månsson, B. (2001). Comparison of QLF and DIAGNodent for quantification of smooth surface caries. *Caries Research*, 35(1), 21-26.
- Shwetha, G., Chandra, P., Anandakrishna, L., Dhananjaya, G., Shetty, A.K. and Kamath, P.S. (2017). Validation of different diagnostic aids in detection of occlusal caries in primary molars: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 35(4), 301-306.
- Silvertown, J.D., Wong, B.P.Y., Sivagurunathan, K.S., Abrams, S.H., Kirkham, J. and Amaechi, B.T. (2016). Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P11-4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 8(4), 1-8.
- Simmer, J.P. and Hu, J.C. (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of Dental Education*, 65(9), 896-905.
- Sindhura, V., Uloopi, K.S., Vinay, C. and Chandrasekhar, R. (2018). Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide P11-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 36(4), 352-356.
- Soares, R., Ataide, I.N., Fernandes, M. and Lambor, R. (2017). Assessment of enamel remineralisation after treatment with four different remineralising agents:a scanning

- electron microscopy (SEM) Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(4), 136-141.
- Son, J.H., Hur, B., Kim, H.C. and Park, J.K. (2011). Management of white spot lesions: resin infiltration technique and microabrasion. *Journal of Korean Academy of Conservative Dentistry*, 36(1), 66-71.
- Söchtig, F., Hickel, R. and Kühnisch, J. (2014). Caries detection and diagnostics with near-infrared light transillumination: clinical experiences. *Quintessence International*, 45(6), 531-538.
- Söderling, E., Makinen K.K., Chen, C.Y., Pape, Jr. H.R., Loesche, W. and Makinen, P.L. (1989). Effect of sorbitol, xylitol, and xylitol/sorbitol chewing gums on dental plaque. *Caries Research*, 23(5), 378-384.
- Sreebny, L.M. (2000). Saliva in health and disease: an appraisal and update. *International Dental Journal*, 50(3), 140-161.
- Stephan, R. M. (1940). Changes in hydrogen-ion concentration on tooth surfaces and in carious lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 27(5), 718-723.
- Sullivan, R.J., Charig, A., Blake-Haskins, J., Zhang, Y.P., Miller, S.M., Strannick, M. and Gaffar, A. (1997). In vivo detection of calcium from dicalcium phosphate dihydrate dentifrices in demineralized human enamel and plaque. *Advances in Dental Research*, 11(4), 380-387.
- Swain, M.V. and Xue, J. (2009). State of the art of micro-ct applications in dental research. *International Journal of Oral Science*, 1(4), 177-188.
- Swarup, J.S. and Rao, A. (2012). Enamel surface remineralization: Using synthetic nanohydroxyapatite. *Contemporary Clinical Dentistry*, 3(4), 433-436.
- Şirinoğlu-Çapan, B. ve Akyüz, S. (2016). Çocuk diş hekimliğinde florid salınımı yapan güncel restoratif materyaller. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 6(3), 129-134.
- Tagtekin, D.A., Ozyoney, G., Baseren, M., Ando, M., Hayran, O., Alpar, R., Gokalp, S., Yanikoglu, F.C. and Stookey, G.K. (2008). Caries detection with DIAGNOdent and ultrasound. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 106(5), 729-735.
- Taha, A.A., Patel, M.P., Hill, R.G. and Fleming, P.S. (2017). The effect of bioactive glasses on enamel remineralization: a systematic review. *Journal of Dentistry*, 67(1), 9-17.
- Taher, N.M., Alkhams, H.A. and Dowaidi, M.S. (2012). The influence of resin infiltration system on enamel microhardness and surface roughness: an in vitro study. *Saudi Dental Journal*, 24(2), 79-84.
- Takahashi, F., Kurokawa, H., Shibasaki, S., Kawamoto, R., Ryosuke, M. and Miyazaki, M. (2016). Ultrasonic assesment of the effects of self-assembling peptide scaffolds on preventing enamel demineralization. *Acta Odontologica Scandivanica*, 74, 142-147.

- Takahashi, N. and Nyvad, B. (2008). Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Research*, 42(6), 409-418.
- Tassery, H., Levallois, B., Terrer, E., Manton, D.J., Otsuki, M., Koubi, S., Gugrani, N., Panayotov, I., Jacquot, B., Cuisinier, F. and Rechmann, P. (2013). Use of new minimum intervention dentistry Technologies in caries management. *Australian Dental Journal*, 58(1), 40-59.
- ten Cate, J.M. (1997). Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention. *European Journal of Oral Sciences*, 105(5), 461-465.
- ten Cate, J.M. (1999). Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57 (6), 325-329.
- ten Cate, J.M. (2008). Remineralization of deep enamel dentine caries lesions. *Australian Dental Journal*, 53(3), 281-285.
- Thepyou, R., Chanmitkul, W., Thanatvarakorn, O., Hamba, H., Chobisara, W., Trairatvorakul, C. and Tagami, J. (2013). Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and glass ionomer show distinct effects in the remineralization of proximal artificial caries lesions in situ. *Dental Materials Journal*, 32(4), 648-653.
- Titanoff, N. and Palmer, C. A. (2000). Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *Journal of Public Health Dentistry*, 60, 197-206.
- Tiwari, S., Avinash, A., Katiyar, S., Aarthi Iyer, A. and Jain, S. (2017). Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *The Saudi Journal for Dental Research*, 8(1-2), 105-111.
- Toraman-Alkurt, M. ve Bala, O. (2007). Çürük teşhisinde lazer enerjisi kullanılması. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(2), 125-130.
- Torres, C.R., Rosa, P.C., Ferreira, N.S. and Borges, A.B. (2012). Effect of caries infiltration technique and fluoride therapy on microhardness of enamel carious lesions. *Operative Dentistry*, 37(4), 363-369.
- Tosun, G., Şener, Y. ve Şengün, A. (2005). Kompozit rezinin mineye bağlanma dayanımı üzerine farklı saklama solüsyonlarının etkisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(3), 2-6.
- Tranaeus, S., Al-Khateeb, S., Björkman, S., Twetman, S. and Angmar-Mansson, B. (2001). Application of quantitative light-induced fluorescence to monitor incipient lesions in caries-active children. A comparative study of remineralization by fluoride varnish and professional cleaning. *European Journal of Oral Sciences*, 109(2), 71-75.
- Tschope, P., Zandim, D.L., Martus, P. and Kielbassa, A.M. (2011). Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *Journal of Dentistry*, 39(1), 430-437.

- Tuloglu, N., Bayrak, S., Tunc, E.S. and Ozer, F. (2016). Effect of fluoride varnish with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the acid resistance of the primary enamel. *Biomed Central Oral Health*, 16(1), 1-7.
- Uysal, S. ve Tulga-Öz, F. (2018). Derleme: Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda kullanılan ajanlar. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 45(3), 201-210.
- Uzer Çelik, E., Yazkan, B. ve Katırcı, G. (2011). Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 21(1), 48-56.
- Üstün, N. and Aktören, O. (2019). Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions. *Microscopy Research & Technique*, 1-8.
- Vadiakas, G. (2008). Case definition, aetiology and risk assesment of early childhood caries(ECC): A visited review. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 9, 114-125.
- Valerio, R.A., Rocha, C.T., Galo, R., Borsatto, M.C., Saraiva, M.C.P. and Corona, S.A.M. (2015). CO₂ laser and topical fluoirde therapy in the control of caries leisons on demineralized primary enamel. *The Scientific World Journal*, 2015, 1-6.
- Van Meerbeck, B., De Munck, J., Yoshida, Y. Inoue, S., Vargas, M., Vijay, P., Van Landuyt, K., Lambrechts, P. and Vanherlead, G. (2003). Buonocore memrial lecture adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. *Operative Dentistry*, 28(3), 215-235.
- Varghese, L., Varughese, J.M. and Varghese, N.O. (2013). Inhibitory effect of yogurt extract on dental enamel demineralisation-an in vitro study. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 11 (4), 369-374.
- Vogel, G.L., Zhang, Z., Carey, C.M., Ly, A., Chow, L.C. and Proskin, H.M. (2000). Composition of plaque and saliva following use of an alpha-tricalcium-phosphate-containing chewing gum and a subsequent sucrose challange. *Journal of Dental Research*, 1(79), 58-62.
- Vongsavan, K., Surarit, R. and Rirattanapong, P. (2014). The combined effect of xylitol and fluoride in varnish on bovine teeth surface microhardness. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 45(2), 505-510.
- Walsh, T., Worthington, H.V., Glenney, A.M., Appelbe, P., Marinho, V.C. and Shi, X. (2010). Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 20(1), 1-221.
- Wefel, J.S. and Harless, J.D. (1987). The use of saturated DCPD in remineralization of artificial caries lesions in vitro. *Journal of Dental Research*, 66(11), 1640-1643.
- Welbury, R., Raadal, M., and Lygidakis, N. (2004). EAPD guidelines for the use of pit and fissure sealants. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 5(3), 179-184.

- Wierichs, R.J., and Meyer-Lueckel, H. (2015). Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. *Journal of Dental Research*, 94 (2), 261–271.
- Wierichs, R.J., Kogel, J., Lausch, J., Esteves-Oliveira and Meyer-Lueckel, H. (2017). Effects of self-assembling peptide P11-4, fluorides, and caries infiltration on artificial enamel caries lesions in vitro. *Caries Research*, 51(1), 451-459.
- Wierichs, R.J., Stausberg, S., Lausch, J., Meyer-Lueckel, H. and Esteves-Oliveira, M. (2018). Caries-preventive effect of NaF, NaF plus TCP, NaF plus CPP-ACP, and SDF varnishes on sound dentin and artificial dentin caries in vitro. *Caries Research*, 52(3), 199-211.
- Wright, J.T., Crall, J.J., Fontana, M., Gillette, E.J., Nový, B.B., Dhar, V., Donly, K., Hewlett, E.R., Quinonez, R. B., and Chaffin, J. (2016). Evidence-based clinical practice guideline for the use of pit-and-fissure sealants: a report of the American Dental Association and the American Academy of Pediatric Dentistry. *The Journal of the American Dental Association*, 147(8), 672-682.
- Xie, Q., Bedran-Russo, A.K. and Wu, C.D. (2008). In vitro remineralization effects of grape seed extract on artificial root caries. *Journal of Dentistry*, 36(11), 900-906.
- Yassen, G.H., Platt, J.A. and Hara, A.T. (2011). Bovine teeth as substitute for human teeth in dental research: a review of literature. *Journal of Oral Science*, 53(3), 273-282.
- Yıkılğan, İ. ve Kılıç, H.S. (2016). Diş çürüğü ve diş sert dokuları. *Türkiye Klinikleri Restorative Dentistry- Special Topics*, 2(1), 5-8.
- Young, D.A., Kutsch, V. K. and Whitehouse, J. (2009). A clinician's guide to cambra a simple approach. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 30(2), 92-105.
- Yuan, J.C., Brewer, J.D., Monaco, E.A. and Davis, E.L. (2007). Defining a natural tooth color space based on a 3-dimensional system. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 98(2), 110-119.
- Zhang, T.T., Guo, H.J., Liu, X.J., Chu, J.P. and Zhou, X.D. (2016). Galla chinensis compounds remineralize enamel caries lesions in a rat model. *Caries Research*, 50(2), 159-165.
- Zhang, X., Li, Y., Sun, X., Kishen, A., Deng, X., Yang, X., Wang, H., Cong, C., Wang, Y. and Wu, M. (2014). Biomimetic remineralization of demineralized enamel with nano-complexes of phosphorylated chitosan and amorphous calcium phosphate. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 25(12), 2619-2628.
- Zhi, Q.H., Lo, E.C. and Kwok, A.C. (2013). An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Australian Dental Journal*, 58(1), 50-56.
- Zohoori, F.V. and Maguire, A. (2018). Are there good reasons for fluoride labelling of food and drink? *British Dental Journal*, 224 (4), 215–217.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 04/10/2018-E.37485



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**



Sayı : 21071282-050.99-
Konu : Etik Kurulu Hk.

**Sayın Prof. Dr. Neşe AKAL
Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı**

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Süt Dişi Başlangıç Mine Lezyonlarında P11-4 Peptidin Etkinliğinin İn Vitro Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
Kurul Başkanı**

Ek:Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

04/10/2018 Birim Evrak Sorumlusu

N. Cihan ÜNAY



Evrakı Doğrulamak İçin: <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr>
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bişkek Cad. No:4 kat 1 Emek/Ankara
Tel:0 (312) 203 40 00 Faks:0 (312) 223 92 26

Pin: 79981
Bilgi için :N. Cihan Ünay
Birim Evrak Sorumlusu
Telefon No:0312) 202 40 47

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunundaki 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Neşe AKAL tarafından gönderilen "Süt Dişi Başlangıç Mine Lezyonlarında P11-4 Peptidin Etkinliğinin İn Vitro Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bişkek Caddesi 82 Sokak No:4 E Blok Zemin Kat Çankaya ANKARA
	TELEFON	0312 203 41 38
	FAKS	0312 203 41 39
	E-POSTA	disetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Neşe AKAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gazi Üniv. Diş Hek. Fak. Çocuk Diş Hekimliği Ana. Bil. Dalı Başk.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alımları için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz.			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Nur MOLLAOĞLU
İmza:

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

Ek-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Neşe AKAL tarafından gönderilen "Süt Dişi Başlangıç Mine Lezyonlarında P11-4 Peptidin Etkinliğinin İn Vitro Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.10.2018	Versiyon 1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: GÜDHKAEK.18.6/4	Tarih: 04.10.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Tayfun ALAÇAM	Endodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU (Etik Kurul Başkanı)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hülya ERTEN	Restoratif Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Kahraman GÜNGÖR	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Burcu BALOŞ TUNCER	Ortodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ	Pedodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ferhan KESKİN EĞİLMEZ (Bildirimlerden sorumlu olan üye)	Protetik Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Orhan Mecit ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Nur MOLLAOĞLU
İmza:

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

Ek-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prof. Dr. Neşe AKAL tarafından gönderilen "Süt Dişi Başlangıç Mine Lezyonlarında P11-4 Peptidin Etkinliğinin İn Vitro Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne.							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Prof.Dr.Şebnem GÜLEN	Fizyoloji	Ufuk Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Burcu ÖZDEMİR (Uluk Kural Başkan Yardımcısı)	Periodontoloji	Gazi Ü. Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	Bang Öcalan
Doç.Dr.Benay YILDIRIM	Oral Patoloji	Gazi Ü. Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	Yıldırım
Uzm.Dr.Hakan TUZUN	Halk Sağlığı	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	Yıldırım
Dr.Gökhan TÖRE	Özel Hukuk	Gazi Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Yıldırım
İlker YAVUZ	Fotoğraf Eğitmeni	-	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Yıldırım

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Nur MOLLAOĞLU
İmza:

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

Ek-2. Hasta Onam Formu

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI BİLGİLENDİRİLMİŞ VELİ ONAM FORMU

1. Çocuğum için doktor tarafından tavsiye edilip uygulanacak olan tedavi ve prosedürleri talep ediyorum ve onaylıyorum.
HASTA ADI: **TEDAVİ PLANININ TARİHİ:**
2. Hastanın ağız ve diş problemi(leri)nin tedavisi için gerekli olabilecek ağız filmlerinin alınmasını ve lokal anestetiklerin kullanılmasını da talep ediyorum ve onaylıyorum.
3. Hastaya uygulanacak girişim/tedavi sırasında fotoğraf çekilmesini ya da kayıt yapılmasını kabul ediyorum.
4. Hastadan alınan bütün kayıtların bilimsel amaçla kullanılmasını kabul ediyorum.
5. Doktorumdan ve onunla birlikte çalışan kişilerden hastamın ağız diş durumu ve problemi(leri) ile ilgili açıklamaları aldım ve bu konuda doktorlarla konuşabilecek yeterli fırsatım oldu. Bana planlanan işlemler ve tedaviler hakkında, bu tedavi planından umulabilecek faydalar hakkında ve alternatif tedaviler ve/veya tedavi edilmemesi olasılıkları hakkında yeterli ve tatminkâr açıklamalar yapıldı.
6. Planlanan işlemler ve tedaviler sırasında meydana gelebilecek olası ve en sık rastlanan, istenmeyen sonuçlar veya riskler bana açıklanmıştır. Bunlar aşağıda belirtilmektedir ancak bunlarla sınırlı değildir; tedavi sırasında rahatsızlık ve ağrı olasılığı, şişlik, lokal ve genel enfeksiyon, kanama, komşu dişte ve çevre dokularda yaralanma, çene ekleminde rahatsızlıklar, diş kaybı, hissizlik, alerjik reaksiyonlar, solunumun yavaşlaması ve durması, kalp durması.
7. Hastanın ağız ve diş tedavi uygulamaları sırasında, hasta için yapılmış olan tedavi planında listelenmiş olan tedavilerden farklı veya bunlara ilave tedavilerin yapılmasını gerektiren beklenmedik durumlar oluşabileceğini anlıyorum. Başlangıçta *planlanan listede olmayan tedaviler* uygulanmadan önce tarafıma danışılacaktır. Tıp ve diş hekimliği bilimlerinin sonuçları garantili olan bilim dalları olmadığının farkındayım ve pedodonti kliniğinde hastaların almış oldukları ağız diş tedavilerinin sonuçları hakkında bir garanti verilemeyeceğini tasdik ediyorum.
8. Çocuklar için uygulanan tedavilerin, onların yaşları için uygun terimlerle açıklanarak çocuklar tarafından anlaşılmasını sağlayan ve davranışlarını yönlendiren çabaları içerdiğini kabul ediyorum.
9. Ağız ve diş işlemleri sırasında kol, ayak ve baş hareketleri ile hasta uyumsuz hale gelirse tedavinin güvenle yapılamayabileceğini anlıyorum. Bu davranışlar, hastanın başını tutmak için, baş ve/veya kol hareketlerini kontrol altına alabilmek için yardım almayı gerektirebilir.
10. Bunlara ilaveten ağız ve diş işlemleri esnasında aşırı vücut hareketleri ile hasta uyumsuz hale gelirse gerekli tedavilerin doktor tarafından güvenle yapılabilmesini sağlamak ve yaralanmalardan korumak için hastanın kol ve bacaklarının tutulabileceği ya da bir bant ile sarılmasının gerekli olabileceğini kabul ediyorum.
11. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı doktorlarını işlemler sırasında gereken şekilde alınacak /çıkacak diş ve dokuların saklanması, patolojik örnek olarak kullanılması, maniple edilmesi ya da analizi için gerekeni yapmak üzere yetkili kılıyorum.
12. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı doktorlarının, hemşirelerinin, teknisyenlerinin, araştırma asistanlarının, doktora öğrencileri ve lisans öğrencilerinin çocuğumun teşhis ve tedavilerinin tüm aşamalarına katılmalarını kabul ediyorum. Bu durumun ayrıca tedavim sırasında kullanılacak olan malzeme ve materyallerin teminini sağlayacak firmaların ve firma yetkililerinin de iştirakini kapsadığını Gazi Üniversitesinin bir eğitim kurumu olduğunu ve çocuğuma yapılacak tedavilerden öğrencilerin eğitimine katkıda bulunacak şekilde faydalanılabileceğini diş hekimliği öğrencilerinin işlemlere katılabileceğini kabul ediyorum.
13. Tüm sorularım tatmin edici bir şekilde yanıtlandı ve hastanın tedavi planında tanımlanan durumları ve tedavileri onaylıyorum.
14. Tedavinin herhangi bir aşamasında bu anlaşmayı geri çekebileceğimi ve bu anlaşmaya dayalı olarak daha önce yapılmış olan veya başlanan tedavi ve prosedürler dışında daha ileri bir uygulamaya başlanamayacağını kabul ediyorum.
15. Bu formu imzalamadan önce, formu okuduğumu ve anladığımı veya formun bana okunduğunu ve tüm boşlukların doldurulduğunu bu bilgilerin ışığında velisi olduğum çocuğa uygulanacak işlemlerin tamamını kabul ediyorum ve doktorlarımı tam yetkili kılıyorum.

HASTA VELİSİNİN ADI SOYADI:

TARİH:

İMZASI:

İZİN ALAN DOKTORUN ADI SOYADI AKADEMİK UNVANI:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : EDİKLİ, Şeyma
 Doğum tarihi ve yeri : 28.02.1990, Kahramanmaraş
 Medeni hali : Bekar
 E-mail : dt.seyma.edikli@ gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lise	Ankara Fen Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
-		

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Edikli, Ş. ve Akal N. (2019- Ağustos ayında yayımlanacaktır). *Peridontal Hastalıkların Çocukların Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri*. Türkiye Klinikleri.

Bilimsel Etkinlikler

- TDB 24th Uluslararası Diş hekimliği Kongresi, 27-30 Eylül, 2018, Ankara, Türkiye
- FDI Annual World Dental Congress, 7-10 Eylül, 2016, Poznan, Polonya.
- 23th Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi, 24- 28 Eylül, 2016, Kuşadası, Türkiye.

Posterler

Edikli, Ş. ve Akal, N. (2018-27-30 Eylül). *Evaluation of Root Development in Regenerative Endodontic Treatment As a Quantitative: Two Cases*. 24th TDB Congress, Ankara, Türkiye.

Edikli, Ş. ve Akal, N. (2016-7-10 Eylül). *Peripheral Giant Cell Granuloma: A Case Report*. Poznan, Polonya.

Projeler

- GÜ. BAP 03/2019-02 Süt dişi başlangıç mine lezyonlarında P11-4 peptidin etkinliğinin in vitro olarak değerlendirilmesi.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...

